

論文内容の要旨

博士論文題目

Development of a miniaturized light source with an excitation filter for in-vivo imaging
(生体内イメージング用励起フィルタ付き小型光源の開発)

氏名 Mohamad Izzat Azmer Bin Adnan

(論文内容の要旨)

脳の活動を観察することは、人間や動物の行動を理解し、脳が関与するあらゆる生理的・物理的疾患の根本原因を発見するための感覚的情報を得るために極めて重要である。マウス脳内神経活動を自由行動下リアルタイムで観察するために、ロッドレンズを用いたマウス頭部に搭載可能な小型蛍光顕微鏡デバイスが開発されている。しかし、重量の点でマウス行動に負荷がかかりより小型で軽量のデバイスが望ましい。

蛍光選択性技術の進展と CMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor) 技術の急速な進歩をもとに、マウス脳内埋植可能な小型で軽量の蛍光レンズレスイメージングデバイスの開発が行われてきた。このデバイスは、光学イメージング用にカスタム設計された小型 CMOS イメージセンサチップと励起光源から構成されている。光源は、レーザーまたは LED を使用するのが一般的である。LED は、遺伝子工学により脳内の神経細胞に発現させた蛍光タンパクを励起するために必要である。LED 励起により、脳内の神経細胞はバイオイメージングに用いられる代表的な蛍光物質である緑色蛍光タンパク質 (GFP) の蛍光スペクトルの光 (蛍光ピーク波長 440nm, 緑色) を発するようになる。

ここでは、励起フィルタを搭載した薄型の InGaN 系マイクロ LED を作製した。今回使用するマイクロ LED の厚さは約 90 μ m であり、この厚さはマウス脳内埋め込み用途としては比較的侵襲が大きいと考えられる。そこで厚みをさらに薄くするためレーザーリフトオフ (LLO) 技術を導入した。LLO により、マイクロ LED の厚みを 90% 以上削減することに成功した。

また、青色 LED は数十 nm スペクトルが広がっており、その緑色端はイメージセンサーで検出される GFP の蛍光スペクトルと重なる。この緑色端の発光は、バックグラウンドノイズとして作用し、イメージセンサーにより取得される蛍光像の品質に影響を与える。そのため、光学フィルタを用いて、この不要な成分の透過を抑えることが重要である。本研究では 475 nm 以上の波長帯の LED 光の透過を低減するショートパス干渉フィルタを提案した。しかし、この干渉フィルタの性能は、フィルタに向かって放射される光の角度に大きく依存する。そこで、もう一つの光学部品として、低開口

数 (NA) の FOP (Fiber Optic Plate) を導入し、光のフィルタリングを行うことにした。干渉フィルターが緑色の光の透過を制限するのに対し、FOP は高角度の光を吸収し、干渉フィルターに到達しないようにすることが目的である。これらの方法により実際にデバイスを試作し、提案したデバイスが蛍光イメージングの励起光源として使用できることを確認した。

氏名	Mohamad Izzat Azmer Bin Adnan
----	----------------------------------

(論文審査結果の要旨)

脳の活動を観察することは、人間や動物の行動を理解し、脳が関与するあらゆる生理的・物理的疾患の根本原因を発見するための感覚的情報を得るために極めて重要である。マウス脳内神経活動を自由行動下リアルタイムで観察するために、ロッドレンズを用いたマウス頭部に搭載可能な小型蛍光顕微鏡デバイスが開発されている。しかし、重量の点でマウス行動に負荷がかかりより小型で軽量のデバイスが望ましい。

蛍光選択性技術の進展と CMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor) 技術の急速な進歩をもとに、マウス脳内埋植可能な小型で軽量の蛍光レンズレスイメージングデバイスの開発が行われてきた。このデバイスは、光学イメージング用にカスタム設計された小型 CMOS イメージセンサチップと励起光源から構成されている。光源は、レーザーまたは LED を使用するのが一般的である。LED は、遺伝子工学により脳内の神経細胞に発現させた蛍光タンパクを励起するために必要である。LED 励起により、脳内の神経細胞はバイオイメージングに用いられる代表的な蛍光物質である緑色蛍光タンパク質 (GFP) の蛍光スペクトルの光 (蛍光ピーク波長 440nm, 緑色) を発するようになる。

ここでは、励起フィルターを搭載した薄型の InGaN 系マイクロ LED を作製した。今回使用するマイクロ LED の厚さは約 90 μ m であり、この厚さはマウス脳内埋め込み用途としては比較的侵襲が大きいと考えられる。そこで厚みをさらに薄くするためレーザーリフトオフ (LLO) 技術を導入した。LLO により、マイクロ LED の厚みを 90% 以上削減することに成功した。

また、青色 LED は数十 nm スペクトルが広がっており、その緑色端はイメージセンサーで検出される GFP の蛍光スペクトルと重なる。この緑色端の発光は、バックグラウンドノイズとして作用し、イメージセンサーにより取得される蛍光像の品質に影響を与える。そのため、光学フィルターを用いて、この不要な成分の透過を抑えることが重要である。本研究では 475 nm 以上の波長帯の LED 光の透過を低減するショートパス干渉フィルターを提案した。しかし、この干渉フィルターの性能は、フィルターに向かって放射される光の角度に大きく依存する。そこで、もう一つの光学部品として、低開口数 (NA) の FOP (Fiber Optic Plate) を導入し、光のフィルタリングを行うことにした。干渉フィルターが緑色の光の透過を制限するのに対し、FOP は高角度の光を吸収し、干渉フィルターに到達しないようにすることが目的である。これらの方法により実際にデバイスを試作し、提案したデバイスが蛍光イメージングの励起光源として使用できることを確認した。

今後本技術を発展させることで、脳内での神経活動のリアルタイム蛍光計測への展開が可能であり、その成果は、学術的に新しい知見を見出していると判断され、審査委員一同は、本論文が博士 (工学) の学位論文として価値あるものと認めた。