

論文内容の要旨

博士論文題目

げっ歯類脳深部の電氣的・光学的記録へ向けたハイブリッド集積化埋植型デバイスに関する研究

(Multifunctional implantable device with hybrid integration for electrophysiological and optical measurements in rodent's deep brain)

氏名 長沼 京介

(論文内容の要旨)

生体の脳は、複雑な神経ネットワークを形成しており、未解明な部分が多い。特に脳深部は学習や認知などの高次脳機能が発達しているほか、薬物やアルコールなどの中毒症状にも深く関連している。これらの解明や脳機能の理解を一層深めるためには、従来よりも高精度な脳機能計測デバイスが必要となる。

本論文は、高精度な脳機能計測の実現に向けて、個別に開発した電極アレイデバイスと蛍光イメージングデバイスをハイブリッド集積化することで電氣的・光学的に同時計測可能なデバイスを開発し、マウス脳深部における機能実証を行ったものである。

Au 記録電極を先端に搭載した電極アレイデバイスとそれを蛍光イメージングデバイスと組み合わせることでハイブリッド集積化埋植型デバイスを開発した。ハイブリッド集積化埋植型デバイスは、独自に設計した電極アレイデバイスと蛍光イメージングデバイスを個別に開発し、エポキシ樹脂にて一体化することで実装した。デバイスの先端には、神経細胞からの電気信号を取得するための Au 記録電極($\phi 20 \mu\text{m}$)と蛍光イメージング用 CMOS イメージセンサ、蛍光タンパク質の励起光源として $\mu\text{-LED}$ (中心波長: 473 nm)を搭載している。CMOS イメージセンサの画素数は 40×120 ($7.5 \mu\text{m}$ ピッチ)であり、 $300 \times 900 \mu\text{m}$ の広範囲を撮像可能である。デバイスは生体適合性・絶縁性に優れる Parylene-C により厚さ $5 \mu\text{m}$ のコーティングを行った。

ハイブリッド集積化を行う前の電極アレイデバイスを用いて電極特性の評価とマウス VTA(Ventral Tegmental Area)における電気生理学的計測を行った。電極インピーダンスは、活動電位の周波数帯である 1 kHz において、 $180 \text{ k}\Omega$ が得られ、細胞外記録に適した電極である。麻酔下マウスの VTA における電気生理学的計測を行った。ニコチン溶液(0.25 mg/kg)をマウスの腹腔に投与したところ、投与から 5 min 以内に神経活動の急激な活性化が確認され、先行研究と一致する結果が得られた。

ハイブリッド集積化埋植型デバイスについても同様に麻酔下マウスの VTA に埋植し、電気生理学的計測と蛍光イメージングの同時計測を行った。その後、ニコチン溶液(0.25

mg/kg)を腹腔投与し、神経活動の変化を計測した。投与後は5 min おきに蛍光イメージングを10 s 行った。その結果、電気生理学的計測では、投与後5 min 以内に神経活動が活性化することが確認され、一方で、蛍光イメージングでは、投与からおよそ10 min の段階で蛍光強度比が最も高くなった。計測方法ごとにピーク位置が異なるものの、いずれもニコチン溶液の投与に誘発された神経細胞の活性化によるものであると考えられる。

本論文の成果は、従来の脳機能計測デバイスでは困難であった高時空間分解能での脳機能計測が可能となることから、脳神経科学の発展に寄与することが期待される。

(論文審査結果の要旨)

生体の脳は、複雑な神経ネットワークを形成しており、未解明な部分が多い。特に脳深部は学習や認知などの高次脳機能が発達しているほか、薬物やアルコールなどの中毒症状にも深く関連している。これらの解明や脳機能の理解を一層深めるためには、従来よりも高精度な脳機能計測デバイスが必要となる。

本論文は、高精度な脳機能計測の実現に向けて、個別に開発した電極アレイデバイスと蛍光イメージングデバイスをハイブリッド集積化することで電氣的・光学的に同時計測可能なデバイスを開発し、マウス脳深部における機能実証を行ったものである。

Au 記録電極を先端に搭載した電極アレイデバイスとそれを蛍光イメージングデバイスと組み合わせることでハイブリッド集積化埋植型デバイスを開発した。ハイブリッド集積化埋植型デバイスは、独自に設計した電極アレイデバイスと蛍光イメージングデバイスを個別に開発し、エポキシ樹脂にて一体化することで実装した。デバイスの先端には、神経細胞からの電気信号を取得するための Au 記録電極($\phi 20 \mu\text{m}$)と蛍光イメージング用 CMOS イメージセンサ、蛍光タンパク質の励起光源として $\mu\text{-LED}$ (中心波長: 473 nm)を搭載している。CMOS イメージセンサの画素数は 40×120 ($7.5 \mu\text{m}$ ピッチ)であり、 $300 \times 900 \mu\text{m}$ の広範囲を撮像可能である。デバイスは生体適合性・絶縁性に優れた Parylene-C により厚さ $5 \mu\text{m}$ のコーティングを行った。

ハイブリッド集積化を行う前の電極アレイデバイスを用いて電極特性の評価とマウス VTA(Ventral Tegmental Area)における電気生理学的計測を行った。電極インピーダンスは、活動電位の周波数帯である 1 kHz において、 $180 \text{ k}\Omega$ が得られ、細胞外記録に適した電極である。麻酔下マウスの VTA における電気生理学的計測を行った。ニコチン溶液(0.25 mg/kg)をマウスの腹腔に投与したところ、投与から 5 min 以内に神経活動の急激な活性化が確認され、先行研究と一致する結果が得られた。

ハイブリッド集積化埋植型デバイスについても同様に麻酔下マウスの VTA に埋植し、電気生理学的計測と蛍光イメージングの同時計測を行った。その後、ニコチン溶液(0.25 mg/kg)を腹腔投与し、神経活動の変化を計測した。投与後は 5 min おきに蛍光イメージングを 10 s 行った。その結果、電気生理学的計測では、投与後 5 min 以内に神経活動が活性化することが確認され、一方で、蛍光イメージングでは、投与からおおよそ 10 min の段階で蛍光強度比が最も高くなった。計測方法ごとにピーク位置が異なるものの、いずれもニコチン溶液の投与に誘発された神経細胞の活性化によるものであると考えられる。

本論文の成果は、従来の脳機能計測デバイスでは困難であった高時空間分解能での脳機能計測が可能となることから、脳神経科学の発展に寄与することが期待され、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。