

# 論文内容の要旨

## 博士論文題目

Neuroengineering a brain-implantable imaging device and  
photostimulator toward a closed-loop system for seizure control

(てんかん発作制御のための閉ループシステムに向けた脳内埋植撮像  
デバイスと光刺激デバイスの開発)

氏名 · OLOROCISIMO JOSHUA PHILIPPE

### (論文内容の要旨)

本研究の目的は、てんかん発作制御のための閉ループシステムへの適用を目指して、複数の層にまたがる神経細胞活動のモニタリングと調節を可能にするマウス脳内埋植型バイオフィットニックシステムを開発することである。本研究で開発したシステムは、CIS-NAIST イメージングデバイスと PS-NAIST 光刺激デバイスの2つの埋め込み型デバイスで構成されている。デバイスは、約0.02gと軽量で、サイズは0.9mm(CIS-NAIST)~2mm(PS-NAIST)とコンパクトなフォームファクターを持つ。この軽量小型化によりデバイスを脳内に埋植したマウスは自由行動下で活動でき、てんかん発作時の計測が可能となる。

イメージングデバイスは、所属研究室で開発した CMOS-3 トランジスタアクティブピクセルセンサ (3T-APS) アレイを利用している。特定の波長領域の光を検出するため、黄色薄膜蛍光フィルターをデバイスに実装した。2つの青色マイクロ発光ダイオード( $\mu$ LED)を用いて蛍光性 GCaMP6 ニューロンの励起を行った。これらの主要部品は、ニードル形状の柔軟なポリイミド基板上に実装した。ワイヤ部をエポキシで保護した後、生体適合性と防水のため生体適合性パリレンをデバイス全体にコーティングした。

このデバイスの感度、暗電流ノイズ、時間ノイズを改善するために、画素アーキテクチャを 3T-APS から 4T-APS に変更したイメージセンサの試作を行った。その結果、4T-APS イメージングデバイスにより、感度は 8.15 倍、電流ノイズは 1/4.72 倍、時間ノイズは 1/2.02 倍となり特性を大幅に改善させることができ、細胞からの微弱な生物発光シグナルをより良く検出できることを実証した。

次に 3T-APS イメージングデバイスを用いて、遺伝子組換え G-CaMP6 マウスにてんかんを誘発するカイニン酸(KA)を注射して、海馬の異なる層間のカルシウム活性を調べた。CA1, 層間, 歯状回で明瞭なカルシウムダイナミクスを観察することに成功した。この結果は、てんかん発作の過程に関する貴重な知見につながると期待される。

さらに、試作した赤色  $\mu$ LED をアレイ状に実装した光刺激デバイスを、遺伝子組換えマウスの内側中隔(MS)に埋植し、アセチルコリン作動性(Ach)ニューロンを選択的に光刺激した。この赤色刺激により KA 注入後の発作行動を抑制可能かどうかを検証した。その結果、対照条件と比較して、光刺激のより発作行動を有意に抑制することを示すことができた。またこの光刺激による発作抑制が刺激周波数が 20Hz で有効で、5Hz では抑制ができないことが実証できた。

本研究において得られた成果や知見は、マウス脳内埋植型バイオフィットニックシステムが、てんかん発作制御のための閉ループシステムに適用できることを示すだけでなく、その他の脳神経疾患の診断や治療など、将来の医療用デバイスの可能性を示すものである。

(論文審査結果の要旨)

本研究の目的は、てんかん発作制御のための閉ループシステムへの適用を目指して、複数の層にまたがる神経細胞活動のモニタリングと調節を可能にするマウス脳内埋植型バイオフィットニックシステムを開発することである。本研究で開発したシステムは、CIS-NAIST イメージングデバイスと PS-NAIST 光刺激デバイスの2つの埋め込み型デバイスで構成されている。デバイスは、約 0.02g と軽量で、サイズは 0.9mm(CIS-NAIST)~2mm(PS-NAIST) とコンパクトなフォームファクターを持つ。この軽量小型化によりデバイスを脳内に埋植したマウスは自由行動下で活動でき、てんかん発作時の計測が可能となる。

イメージングデバイスは、所属研究室で開発した CMOS-3 トランジスタアクティブピクセルセンサ (3T-APS) アレイを利用している。特定の波長領域の光を検出するため、黄色薄膜蛍光フィルターをデバイスに実装した。2つの青色マイクロ発光ダイオード( $\mu$ LED)を用いて蛍光性 GCaMP6 ニューロンの励起を行った。これらの主要部品は、ニードル形状の柔軟なポリイミド基板上に実装した。ワイヤ部をエポキシで保護した後、生体適合性と防水のため生体適合性パリレンをデバイス全体にコーティングした。

このデバイスの感度、暗電流ノイズ、時間ノイズを改善するために、画素アーキテクチャを3T-APSから4T-APSに変更したイメージセンサの試作を行った。その結果、4T-APS イメージングデバイスにより、感度は8.15倍、電流ノイズは1/4.72倍、時間ノイズは1/2.02倍となり特性を大幅に改善させることができ、細胞からの微弱な生物発光シグナルをより良く検出できることを実証した。

次に3T-APS イメージングデバイスを用いて、遺伝子組換え G-CaMP6 マウスにてんかんを誘発するカイニン酸(KA)を注射して、海馬の異なる層間のカルシウム活性を調べた。CA1, 層間, 歯状回で明瞭なカルシウムダイナミクスを観察することに成功した。この結果は、てんかん発作の過程に関する貴重な知見につながると期待される。

さらに、試作した赤色  $\mu$ LED をアレイ状に実装した光刺激デバイスを、遺伝子組換えマウスの内側中隔(MS)に埋植し、アセチルコリン作動性(Ach)ニューロンを選択的に光刺激した。この赤色刺激により KA 注入後の発作行動を抑制可能かどうかを検証した。その結果、対照条件と比較して、光刺激のより発作行動を有意に抑制することを示すことができた。またこの光刺激による発作抑制が刺激周波数が 20Hz で有効で、5Hz では抑制ができないことが実証できた。

本研究において得られた成果や知見は、マウス脳内埋植型バイオフィットニックシステムが、てんかん発作制御のための閉ループシステムに適用できることを示すだけでなく、その他の脳神経疾患の診断や治療など、将来の医療用デバイスの可能性を示すものである。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。