

2023年 2月 13日

豊橋技術科学大学長 殿

電気・電子情報工学専攻
学位審査委員会
委員長 石川靖彦 

論文審査及び最終試験の結果報告

このことについて、博士学位論文審査を実施し、下記の結果を得ましたので報告いたします。

学位申請者	土井 英生		学籍番号	第 189201 号
申請学位	博士（工学）	専攻名	大学院工学研究科博士後期課程 電気・電子情報工学 専攻	
博士学位論文名	非標識バイオイメージセンサの開発と海馬からの化学種の可視化 (Development of a label-free bio-image sensor and visualization of chemicals from the hippocampus)			
論文審査の期間	2023年 1月 12日 ～ 2023年 2月 13日			
公開審査会の日	2023年 2月 8日		最終試験の実施日	2023年 2月 8日
論文審査の結果※	合格		最終試験の結果※	合格
審査委員会(学位規程第6条) 学位申請者にかかる博士学位論文について、論文審査、公開審査会及び最終試験を行い、別紙論文内容の要旨及び審査結果の要旨のとおり確認したので、学位審査委員会に報告します。 委員長 委員 石川 靖彦 澤田 和明 服部 敏明    印 印 印 印				

※論文審査の結果及び最終試験の結果は「合格」又は「不合格」の評語で記入すること。

論文内容の要旨

脳の生理機能および病態生理機能解明のためには、神経伝達に重要な役割を果たす細胞外の化学物質を高い時空間分解能で可視化・解析する技術が重要である。これまで生理学分野では、感度・空間分解能が高い蛍光顕微鏡を用いて神経伝達機構の研究が進められてきた。しかし蛍光色素の標識を必要とするため、それらが神経伝達を阻害する恐れや励起光照射による細胞への悪影響が懸念されていた。一方、CMOS集積回路技術を用いた電位検出型センサアレイをバイオセンシング技術に展開すると、侵襲性が低い新たなイメージング技術が可能となる。本論文では、主要神経伝達物質であるアデノシン三リン酸（ATP）、乳酸、カルシウムイオン、およびカリウムイオンをそれぞれ非標識で可視化するイメージング技術の創出を目的とし、CMOS電位検出センサアレイ上に分子検出膜を融合した非標識バイオイメージセンサの開発と生物分野への応用を検討している。

本論文は全6章で構成されている。第1章は、研究の背景、研究目的と学位論文の構成を述べている。第2章では、酵素反応を利用することで、ATPを検出可能なイメージング技術を開発した結果と、それを用いたマウス海馬スライスからのATP放出の薬剤応答計測結果を示している。第3章では第2章で課題となった液中のpH緩衝作用によりATP検出限界が低下する問題を解決するために、酸化還元型イメージセンサを製作し、pH緩衝作用に影響を受けずにATPや乳酸の挙動を可視化できることを実験的に示している。第4章では、カリウムイオン認識素子として機能するイオノフォア含有ポリ塩化ビニル（PVC）膜を応用したカリウムイオンイメージセンサの開発と脳組織への応用について述べている。第5章では、PVC膜を用いたカルシウムイオンイメージセンサを開発した結果を述べた後、薬理学的な実験を通じてマウス海馬の細胞外カルシウムイオン濃度の変化機構について議論している。第6章では、全体を総括して、提案する手法の将来課題に言及している。

審査結果の要旨

これまで神経伝達物質の可視化・計測技術は、蛍光色素等の標識を用いた手法が主流であったが、近年非標識で神経伝達物質を可視化する侵襲性が低い手法が求められてきた。そこで電流検出型の非標識バイオセンサの開発が進められてきたが、それらのほとんどは“点”で神経伝達物質を捉える技術であった。一方、CMOS集積回路を用いた電位検出型のセンサは、出力信号が面積に依存しないため、素子の微細化や2次元配列により、それらの情報を“面”で捉え可視化することが可能となり、神経科学、脳科学、医療分野で応用が期待されている。本論文は、それらの要求に応えることを目指したものである。

本論文ではCMOS電位検出センサアレイ上に、分子認識素子を付加することで、液中の神経伝達物質やイオンの時空間分布を非標識でリアルタイムに可視化するバイオイメージセンサを製作・評価し、実際に脳神経組織から放出・吸収される神経伝達物質のリアルタイムイメージングに成功するなど画期的な成果を得ている。特にマウス海馬からのATPや乳酸の放出過程を非標識で可視化したことは世界で初めての結果である。さらに製作したカルシウムイオンイメージセンサを用いてマウス海馬の薬剤刺激実験により、NメチルDアスパラギン酸（NMDA）受容体を介して細胞外カルシウム濃度が動的に低下する現象を可視化することに成功し、その応答が海馬脳部位により大きく異なることを明らかにしている。

これら一連の成果は、CMOS集積回路技術を用いた新たな神経伝達物質の可視化計測技術として工学分野において高く評価でき、今後生理学分野においての応用展開が期待できる。以上により、本論文は博士(工学)の学位論文として十分な価値を有するものと判断した。

(各要旨は1ページ以上可)