

令和 元年 5月 23日

豊橋技術科学大学長 殿

学位審査委員会
委員長 櫻井 庸司



論文審査，最終試験及び学力の確認の結果報告

このことについて，学位審査会を実施し，下記の結果を得ましたので報告いたします。

学位申請者	Lee You-Na		
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	Image sensor technology for visualizing multi-neurotransmitters (多項目の神経伝達物質を可視化可能なイメージセンサ技術)		
論文審査の期間	平成 31年 4月 11日 ~ 令和 元年 5月 22日		
公開審査会の日	令和 元年 5月 13日	最終試験の実施日	令和 元年 5月 13日
論文審査の結果※	合格	最終試験の結果※	合格
学力の確認日	令和元年 5月 13日	学力の確認の結果※	合格
<p>審査委員会(学位規程第6条)</p> <p>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，最終試験及び学力の確認を行い，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。</p> <p>委員長</p> <p>石川 靖彦 </p> <p>委員</p> <p>服部 敏明  高橋 一浩 </p> <p>澤田 和明  印</p> <p>印</p>			

※論文審査の結果，最終試験の結果及び学力の確認の結果は「合格」又は「不合格」の評語で記入すること。

論文内容の要旨

神経ネットワークのメカニズムや病理的な要因を解明する研究が世界的に進められている。その中で複数の神経伝達物質の活動をリアルタイムで可視化する取組が始まっている。その可視化の手法は蛍光標識と顕微鏡を用いた光学的な観察が主流である。しかしながら蛍光標識は毒性があり、また本来の活動を阻害することもあり、蛍光標識を用いずに可視化する手法が望まれている。近年 CMOS 集積回路技術とバイオセンサ技術を融合させた非標識バイオイメーჯセンサの研究が進んでいる。バイオ・化学情報をノンラベルでイメージ化でき、細胞や生体からのイオン・神経伝達物質の変化をリアルタイムに非標識で取得することができるため、これまで計測困難であったイオン分布変化を取得することが可能となった。以上のことを鑑み、本論文では、CMOS 水素イオンイメージセンサ技術を基盤として、多種の神経伝達物質をリアルタイムに 2次元画像として取得することができるバイオイメーჯセンサの開発を目的とした。

本論文は全 7 章から構成され、第 1 章では、関連分野の研究動向と当該研究の目標と位置づけを示している。第 2 章では、CMOS 水素イオンイメージセンサの基本構造である水溶液/イオン感応膜/シリコン構造の理論について述べ、第 3 章では多種の神経伝達物質を可視化するための基盤技術である CMOS 水素イオンイメージセンサチップとその計測システムについて記述している。第 4 章では、多種の神経伝達物質を検出するために複数種類の酵素膜をイオンイメージセンサの画素ごとに固定化する手法を提案している。第 5 章では、提案した固定化手法でアデノシン三リン酸、アセチルコリン、水素イオンを同時に可視化できるバイオイメーჯセンサの製作結果を述べ、細胞組織などから放出される多種の神経伝達物質の活動をリアルタイムで可視化できることを示している。第 6 章では、シナプスレベルでの多種の神経伝達物質を可視化するために、従来のセンサに比べ、優れた空間解像度、時間分解能をもつイメージセンサを製作した結果をまとめている。最後の第 7 章では、各章のまとめを行うとともに、今後の蛍光標識を用いないバイオイメーჯセンサについて展望している。

審査結果の要旨

本論文は細胞組織から放出される多種の神経伝達物質を非標識でリアルタイムに可視化する機能を持つ CMOS バイオイメーჯセンサの開発について述べたものである。

細胞の活動によるイオンや神経伝達物質の動きは蛍光標識と光学顕微鏡により観察が試みられているが、それらを多種で数十ミリ秒の時間分解能で観察することはできていない。この問題を解決するために水素イオンの動きを 3msec の時間分解能、 $23\mu\text{m}$ の空間解像度で捕らえることができる CMOS 水素イオンイメージセンサを基盤として、生物にとって重要な神経伝達物質であるアデノシン三リン酸 (ATP)、アセチルコリン (ACh) を同時に可視化することに取り組んだ。そのために ATP、ACh の分解酵素であるアピラーゼとアセチルコリンエステラーゼを光硬化性樹脂に包含し、フォトリソグラフィ法により水素イオンイメージセンサの画素にそれぞれの酵素を固定化し、パターンニングする手法を開発したことは高い新規性を持つ。なお ATP、ACh の検出原理は、それぞれの酵素で分解され生成した水素イオンを水素イオンイメージセンサで検出することによる。フォトリソグラフィ法を用いることにより酵素の失活が懸念されたが、条件を選択することで影響がないことを確認した。一方、生成した水素イオンは時間経過とともに拡散するため、空間解像度の低下が生じる。本論文ではその理論的な考察とともに、その拡散を抑える工夫を考案したことで、本手法の有効性を高めることができた。

神経伝達の最小組織単位であるシナプスにおいて複数の種類のイオンや神経伝達物質の相互作用の解明のために、シナプスと同程度の画素ピッチ ($2\mu\text{m}$) と、シナプス空隙に神経伝達物質を放出する時間より高い時間分解能 (約 0.5msec) を持つ高性能水素イオンイメージセンサの開発と評価を行っている。このイメージセンサは世界で最も高い空間解像度を持つ水素イオンセンサアレイである。

非標識で多種の神経伝達物質の動きを可視化するイメージセンサの開発は、今後の神経ネットワークのメカニズムや病理的な要因を解明する研究に貢献することが期待できるものであり、学術的、工学的に高く評価できる。

以上により、本論文は博士 (工学) の学位論文に相当するものと判定した。