

論文内容の要旨

博士論文題目

Head-mounted CMOS-based imaging devices for probing mesoscale dynamics of mouse brain activity

(マウス大脳皮質メソスケールダイナミクス計測用ヘッドマウント CMOS イメージングデバイスの開発)

氏 名 GUINTO MARK CHRISTIAN SAN GABRIEL

(論文内容の要旨)

本論文は、生体内のメソスケール脳ダイナミクスを追跡するための小型頭部装着型イメージングデバイスの開発に焦点を当てたものである。マウスの大脳皮質と海馬において、(1) 固有光信号 (IOS: Intrinsic Optical Signal) イメージングと (2) カルシウム依存性蛍光イメージングの2つの方法を用いて、脳活動をモニターするデバイスを考案した。今回開発した、小型で頭部に装着可能な固有光信号・蛍光イメージャは、これまで報告された中で最も軽量に設計されている。これにより、マウスなどの小動物において、自然な状態で脳活動を研究するために重要な条件である運動性を大きく阻害することなく、自由行動下での撮像実験が可能になった。

本論文は5つの章から構成されている。第1章では、この研究の概要を説明し、脳を理解するという包括的な目標に関連するタンパク質工学、遺伝学、神経生理学、光電子工学、信号処理などの複数の分野に触れることで、この研究が非常に学際的であることを述べている。第2章では、ニューロイメージングの歴史を振り返り、脳機能のメカニズムを解明するための最先端技術、特に生きた動物モデルへの応用について解説している。第3章では、野生型マウスの体性感覚野におけるロバストな IOS のモニタリングに使用されたモジュール式の頭部装着型イメージングデバイスについて述べる。IOS イメージングデバイスのヘッドマウント部は、これまでで最小のフォームファクターと軽量化を実現し、自由に動ける状態での脳活動記録に幅広い可能性を提供することができる。第4章では、G-CaMP マウスにおける蛍光イメージングの取り組みについて、卓上型落射蛍光顕微鏡、GRIN レンズを用いた微小内視鏡、2種類の小型イメージング装置（皮質イメージングデバイス、脳深部ニードル型イメージングデバイス）を用いた撮像結果について述べる。ベンチマークの手順や、正常な状態と病態生理の間の撮像品質の比較に関する議論も含まれている。結論となる第5章では、本研究を総括し、今後の課題についても述べている。付録として、拡張 IOS データに加えて、新生児マウスおよび細胞

培養における G-CaMP 発現に関する補足的な調査結果を収録した。

開発したイメージングプラットフォームを通じて、状態依存的な光-組織相互作用とメソスケールの脳ダイナミクスとの関係が解明され、ひいては神経疾患治療のためのより良い診断・治療法の開発に役立つ可能性がある。

氏 名	GUINTO MARK CHRISTIAN SAN GABRIEL
-----	---

(論文審査結果の要旨)

本論文は、生体内のメソスケール脳ダイナミクスを追跡するための小型頭部装着型イメージングデバイスの開発に焦点を当てたものである。マウスの大脳皮質と海馬において、(1) 固有光信号 (IOS: Intrinsic Optical Signal) イメージングと (2) カルシウム依存性蛍光イメージングの2つの方法を用いて、脳活動をモニターするデバイスを考案した。今回開発した、小型で頭部に装着可能な固有光信号・蛍光イメージャは、これまで報告された中で最も軽量に設計されている。これにより、マウスなどの小動物において、自然な状態で脳活動を研究するために重要な条件である運動性を大きく阻害することなく、自由行動下での撮像実験が可能になった。

本論文は5つの章から構成されている。第1章では、この研究の概要を説明し、脳を理解するという包括的な目標に関連するタンパク質工学、遺伝学、神経生理学、光電子工学、信号処理などの複数の分野に触れることで、この研究が非常に学際的であることを述べている。第2章では、ニューロイメージングの歴史を振り返り、脳機能のメカニズムを解明するための最先端技術、特に生きた動物モデルへの応用について解説している。第3章では、野生型マウスの体性感覚野におけるロバストな IOS のモニタリングに使用されたモジュール式の頭部装着型イメージングデバイスについて述べる。IOS イメージングデバイスのヘッドマウント部は、これまでで最小のフォームファクターと軽量化を実現し、自由に動ける状態での脳活動記録に幅広い可能性を提供することができる。第4章では、G-CaMP マウスにおける蛍光イメージングの取り組みについて、卓上型落射蛍光顕微鏡、GRIN レンズを用いた微小内視鏡、2種類の小型イメージング装置 (皮質イメージングデバイス、脳深部ニードル型イメージングデバイス) を用いた撮像結果について述べる。ベンチマークの手順や、正常な状態と病態生理の間の撮像品質の比較に関する議論も含まれている。結論となる第5章では、本研究を総括し、今後の課題についても述べている。付録として、拡張 IOS データに加えて、新生児マウスおよび細胞培養における G-CaMP 発現に関する補足的な調査結果を収録した。

開発したイメージングプラットフォームを通じて、状態依存的な光-組織相互作用とメソスケールの脳ダイナミクスとの関係が解明され、ひいては神経疾患治療のためのより良い診断・治療法の開発に役立つ可能性がある。

今後本技術を発展させることで、脳ダイナミクス解明や神経疾患治療への診断・治療法開発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。