

論文内容の要旨

博士論文題目

Metal-oxide nanoparticles-modified microelectrode for neurotransmitters

detection by fast-scan cyclic voltammetry

(高速スキャンサイクリックボルタメトリを用いた神経伝達物質検出のための金属酸化物ナノ粒子修飾電極に関する研究)

氏 名

SATO NICHIA

(論文内容の要旨)

現在、社会の高齢化に伴い、アルツハイマー病 (AD) やパーキンソン病 (PD) などの神経変性疾患が急速に増加しており、世界中で何百万人もの人々が罹患している。これらの疾患は、神経伝達物質のレベルの異常と関連している。神経伝達物質とは、中枢神経系で重要な役割を果たす体内の化学伝達物質であり、ドーパミン (DA) とアセチルコリン (ACh) は、運動制御に関与する最も重要な神経伝達物質の一つである。

脳内の神経伝達物質のリアルタイムモニタリングには、FSCV (Fast-Scan Cyclic Voltammetry) が用いられる。FSCV は、ミリ秒単位の時間精度、高分解能、高感度といった多くの利点を持つが、選択性が低いという欠点がある。そこで、*in vitro* および *in vivo* での神経伝達物質検出のモニタリングのために、複数のターゲットを並行して検出するための微小電極の改良・開発が必要である。酸化鉄 (Fe_2O_3) や酸化銅 (CuO) などの金属酸化物ナノ粒子は、表面に多くの反応部位があり、高い電子移動速度を示すことから、有力な神経伝達物質検出センサーとして注目されている。さらに、金属酸化物ナノ粒子は比較的毒性が低く、生体適合性が高い。

本研究では、DA と ACh を検出するための金属酸化物ナノ粒子含有電気化学センサーを作製し、その評価と生体への適用を行った。 Fe_2O_3 および CuO ナノ粒子を直径 $200\text{ }\mu\text{m}$ のフレキシブルポリイミド基板に適用し、*in vitro* および *in vivo* の両方で性能評価を行った。*in vitro* 評価では FSCV を $0\text{--}50\text{ nM}$ の DA および ACh 溶液中で実施した。 Fe_2O_3 修飾微小電極では、DA と ACh の酸化反応において 0.49V と 0.59 V でピーク電流が観測された。DA 反応では、 $25.39\text{ nA}/\mu\text{m}^2\text{nM}$ という高い感度と 11.67 nM という低い検出限界が得られた。 CuO 修飾微小電極では、DA と ACh の酸化反応において 0.31V と 0.18 V でピーク電流が観測された。ACh 反応では、 $29.09\text{ nA}/\mu\text{m}^2\text{nM}$ という高い感度と 11.27 nM という低い検出限界が得られた。

Fe_2O_3 修飾微小電極をマウス脳内尾状核被殻に埋植し、自由行動下での DA 放出を

FSCV で評価したところ、ニコチン注入 15 分後に電流が有意に増加した。ピーク電流は *in vitro* の結果と対応し、またマイクロダイアリスによる 10nM の DA 濃度に対応するものであった。さらにセロトニン存在下での DA 検出を検討した結果、FSCV における三角波掃引波形を用いることで、DA の酸化ピークのみが選択的に検出できることが明らかになった。

本研究で開発した FSCV 用微小電極は、従来の神経伝達物質センサーの課題を克服し、他の埋込み型デバイスと統合することができる有望な電極デバイスである。

(論文審査結果の要旨)

現在、社会の高齢化に伴い、アルツハイマー病 (AD) やパーキンソン病 (PD) などの神経変性疾患が急速に増加しており、世界中で何百万人もの人々が罹患している。これらの疾患は、神経伝達物質のレベルの異常と関連している。神経伝達物質とは、中枢神経系で重要な役割を果たす体内の化学伝達物質であり、ドーパミン (DA) とアセチルコリン (ACh) は、運動制御に関与する最も重要な神経伝達物質の一つである。

脳内の神経伝達物質のリアルタイムモニタリングには、FSCV (Fast-Scan Cyclic Voltammetry) が用いられる。FSCV は、ミリ秒単位の時間精度、高分解能、高感度といった多くの利点を持つが、選択性が低いという欠点がある。そこで、*in vitro* および *in vivo* での神経伝達物質検出のモニタリングのために、複数のターゲットを並行して検出するための微小電極の改良・開発が必要である。酸化鉄 (Fe_2O_3) や酸化銅 (CuO) などの金属酸化物ナノ粒子は、表面に多くの反応部位があり、高い電子移動速度を示すことから、有力な神経伝達物質検出センサーとして注目されている。さらに、金属酸化物ナノ粒子は比較的毒性が低く、生体適合性が高い。

本研究では、DA と ACh を検出するための金属酸化物ナノ粒子含有電気化学センサーを作製し、その評価と生体への適用を行った。 Fe_2O_3 および CuO ナノ粒子を直径 200 μm のフレキシブルポリイミド基板に適用し、*in vitro* および *in vivo* の両方で性能評価を行った。*in vitro* 評価では FSCV を 0-50 nM の DA および ACh 溶液中で実施した。 Fe_2O_3 修飾微小電極では、DA と ACh の酸化反応において 0.49V と 0.59 V でピーク電流が観測された。DA 反応では、25.39 $\text{nA}/\mu\text{m}^2\text{nM}$ という高い感度と 11.67 nM という低い検出限界が得られた。 CuO 修飾微小電極では、DA と ACh の酸化反応において 0.31V と 0.18 V でピーク電流が観測された。ACh 反応では、29.09 $\text{nA}/\mu\text{m}^2\text{nM}$ という高い感度と 11.27 nM という低い検出限界が得られた。

Fe_2O_3 修飾微小電極をマウス脳内尾状核被殻に埋植し、自由行動下での DA 放出を FSCV で評価したところ、ニコチン注入 15 分後に電流が有意に増加した。ピーク電流は *in vitro* の結果と対応し、またマイクロダイアリシスによる 10nM の DA 濃度に対応するものであった。さらにセロトニン存在下での DA 検出を検討した結果、FSCV における三角波掃引波形を用いることで、DA の酸化ピークのみが選択的に検出できることが明らかになった。

本研究で開発した FSCV 用微小電極は、従来の神経伝達物質センサーの課題を克服し、他の埋込み型デバイスと統合することができる有望な電極デバイスである。今後本技術を発展させることで、様々な神経伝達物質計測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。