

## 審査の結果の要旨

氏名 張 仕穎

本論文は、“High Resolution Spatiotemporal Optogenetic Spinal Cord Stimulation”（高時空間分解能光遺伝学的脊髄刺激」と題し、これまで困難であった脊髄神経の選択的刺激をラットにおいて可能とするため、光遺伝学の導入とマルチチャンネル光刺激デバイスの設計により、ラット脊髄神経回路の高分解能選択的活性化を実現する脊髄刺激システム開発に関する研究をまとめたものであり、論文は9章から構成されている。

第1章では、脊髄刺激の研究背景と医療応用の現状について紹介し、従来手法である電気刺激の限界が刺激対象の選択性と空間分解能の制約にあることを議論した後、本研究の目的が高分解能脊髄刺激手法の開発であることを述べている。

第2章では、従来の神経刺激手法の具体的内容を紹介した後、刺激対象である脊髄構造の詳細について説明している。より精緻に脊髄神経活動を刺激するため、近年、神経科学分野において注目を集めている光遺伝学の導入を検討するとともに、脊髄光刺激法の開発によって実現可能な刺激選択性や操作性向上について述べている。

第3章では、光刺激デバイス開発における要求仕様とそれを満たす設計について検討している。720本の細径光ファイバーを導入することで、従来手法に比べて26.7倍の高空間分解能を持つ光ファイバーアレイを構築している。さらに、単レーザダイオード-光ファイバー間光路に精密に調整された光学素子を用いた設計により、高出力、高安定性、ローコストの光刺激デバイスを構築している。

第4章では、光刺激の影響範囲について検討している。シミュレーションおよび *in vitro* 実験において、三次元脊髄構造における光の拡散動態を検証し、神経活動を誘発する光エネルギーの到達が感覚神経および介在神経が存在するレクセド第V層までに留まり、運動神経に影響を与えないことを明らかにしている。

第5章では、脊髄光刺激の有効性検証に用いる動物モデルについて検討し、脊髄神経細胞に光活性化イオンチャネルを発現する遺伝子導入ラットとその脊髄損傷モデルの適切性について議論している。その後、脊髄神経への光刺激導入に向けて、独自開発の脊椎窓技術、手術処置および倫理的配慮について説明している。

第6章では、開発システムによる脊髄光刺激の有効性について検討し、麻痺筋の筋活動再誘発に必要な脊髄光刺激のパラメータを同定している。また、光応答遺伝子を持たないコントロールグループとの比較により、記録された筋活動が熱などの副作用ではなく光刺激により誘発されていることを実証している。

第7章では、光脊髄刺激の分解能に注目し、*in vivo* 実験において、電気刺激の結果と比較している。刺激応答時間の解析から、得られた運動神経活動が感覚神経への光刺激によって間接的に誘発されたものであることを示すとともに、空間的解析から、電気

刺激と比べてより選択的な筋活動誘発が可能であることを実証している。

第 8 章では、本研究で開発した光刺激システムが従来手法である電気刺激と比べて、脊髄表面にある神経刺激において高い刺激分解能を有することを確認すると共に、本システムが持つ多点同時刺激における制約と将来の展望について議論している。

第 9 章では、以上を総括した上で、本研究で提案した光遺伝学とマルチチャンネル光刺激デバイスを融合した設計によって、従来の電気刺激に比べて、選択性と空間分解能の高い脊髄神経刺激が実現したと結論づけている。

以上、これを要するに、本論文は脊髄刺激手法の分解能に注目し、刺激の選択性を高めるため、ラットを対象とした光遺伝学とマルチチャンネル光刺激システムの融合デザインを開発し、シミュレーション及び *in vivo* の実験により検証している。これにより、従来不可能であった特定筋活動関連の脊髄神経回路の選択的刺激が達成され、脊髄神経回路の解析に新たな道が開かれた。さらに、刺激特性やその反応性に関する知見も提供しており、脊髄損傷の治療法開発等の医療応用に向けた動物実験法への貢献も見られる。よって本論文は博士（情報理工学）の学位請求論文として合格と認められる。