



応用物理学会秋季学術講演会 注目講演プレスリリース

2022年 9月 14日

脳表血流・蛍光観察用ヘッドマウント CMOS イメージングデバイス

Head-mounted CMOS imaging device for blood flow and fluorescent measurement

脳血流と神経活動を同時計測できる超小型CMOSイメージングデバイスの開発で脳科学や創薬の発展に貢献する

奈良先端科学技術大学院大学 (1), 九州大学 (2)

春田牧人 (1), Mark Christian Guinto (1), 太田安美 (1), 河原麻実子 (1), 竹原 浩成 (1), 田代 洋行 (1),(2), 笹川 清隆 (1), 太田 淳(1)

【発表概要】

- ・ 0.5gの超小型イメージングデバイスをマウスの脳表面に設置することで、これまで同時観測が難しかった血流と神経細胞の活動を、自由行動下で脳に傷をつけることなく、ほぼ同時に計測することに成功した。
- ・ 緑と青のLED光源を交互に点灯させながら脳表を観測することができるデバイスで、血中ヘモグロビン量の変化と、遺伝子操作でGCaMPを発現させたマウスのカルシウム蛍光変化（※1）を計測した。
- ・ 血流と神経活動の同時計測は、脳梗塞や偏頭痛などの疾患の発症メカニズムや、行動別の脳の働きの研究に役立ち、創薬やブレインマシンインターフェイスなどの先端技術の開発につながる。

奈良先端科学技術大学院大学の春田牧人氏らの研究グループは、自由行動下のマウスの詳細な脳活動を観測する超小型 CMOS イメージングデバイスを開発した。本技術は血流と蛍光の同時計測を行うことで、脳における血流と神経活動の関連性の解明を可能にするレンズレスイメージングである。本デバイスを活用することで、マウスの活動と脳活動をこれまでない角度から研究することが可能になった。本デバイスを用いることで、脳梗塞や偏頭痛などの脳血流と神経活動が関わる疾患のメカニズムの解明や創薬、自由行動下の脳活動の詳細な計測による脳機能の解明が期待される。

【詳細】

活動中の脳をリアルタイムで計測できる新規デバイス

脳が活動すると活動部位の血流が増加する。そのため、脳血流は脳の活動や状態を知る上で重要な手がかりになる。また、血流は脳の病態との関連も深い。血管の狭窄などで血流が低下すると脳機能が障害される。脳梗塞や偏頭痛など、脳血流に関連する疾患も多い。

脳活動を測る方法として、ヒトの場合はPETやfMRIなどがよく用いられる。動物を用いた研究には、ヒトと同様の原理を用いた方法に加えて、蛍光顕微鏡を用いて観察する方法もあるが、いずれにしても麻酔下や訓練などにより頭部を固定した状態で計測することが必須である。このような状態では、実験動物に目的外のストレスが加わることになり、観察したい脳の活動を純粋に見ているとはいえないという課題があった。

そこで研究グループはCMOSイメージセンサとLEDを組み合わせた超小型イメージングデバイスを開発し、マウスの頭部に埋め込むことで、マウスに負荷を与えず長期的に脳活動を観測できる技術を確立させた。

具体的には、ヘモグロビンが強い吸光（※2）を示す緑色光を光源として用いることで、CMOSイメージセンサによる脳表における血管の観察を行う。本技術は微細な血管を鮮明に観察できるだけでなく、その血流量や血流速度も計測可能である。

また蛍光励起光源としての青色LEDとイメージセンサ上に形成した吸光フィルタ(ロングパスフィルタ)により、神経活動を観察するための蛍光カルシウムプローブであるGCaMPの蛍光強度変化の検出する。

これら2つの光源を交互に点灯させることにより、血流以外の要素を同時に観測することが可能になった。本学会では遺伝子操作でGCaMPを発現させたマウスのカルシウム蛍光イメージングと組み合わせ、血流と神経細胞の直接の活動の関連性を調べた結果を発表する。

本デバイスの特長を春田氏は次のように語る。

「本デバイスには血流観察用LEDと蛍光励起用LEDが搭載されています。血流は内因性のシグナルを計測するため、非染色で行うことができます。また、既に確立されている蛍光プローブを持つ遺伝子改変マウスと組み合わせた計測により血流と神経活動の同時計測を目指します」（春田）

デバイスに搭載する光の組み合わせやマウスに発現させる遺伝子を変えることで、応用範囲は広がる。たとえば、光刺激によって神経活動を誘発・抑制するオプトジェネティクスと血流観察、または神経活動の計測を組み合わせることも可能だ。

血流と神経活動の同時計測で広がる創薬の可能性

神経科学と半導体工学の異分野融合により誕生した本デバイスは、具体的には、半導体実装の技術とバイオメディカル分野で使われる生体埋蔵技術、さらに神経科学分野で培われてきた蛍光顕微鏡と遺伝子改変マウスを用いた蛍光イメージング技術が用いられている。デバイスサイズを変えれば計測できる脳領域を調節したり、複数の領域の相互作用を観察することも可能だ。

「私たちの最大の武器は、イメージセンサ自体を設計して研究内容に合ったデバイスを作製できることです」（春田）

近年、脳研究は技術の発達により飛躍的な発展を遂げている。春田氏らの新しいイメージングデバイスは、脳科学者らの実験意欲をかきたて、これまで証明されていなかった数々の知見をつないで発展させ得る画期的な技術である。

本デバイスを用いた研究成果は、新しい治療法の開発や創薬に活かされる。また薬の開発過程で体内動態や効果を調べるためにも活用できる。特に血流速度も測定可能であることは、より効果的な薬を作るための貴重なデータとなり得る。

「本技術によって、脳血流と神経活動が関わる疾患のメカニズムに迫ることができます。脳梗塞や偏頭痛については、現在、共同研究を進めているところです。また自由行動下のマウスの脳活動を詳細に観測できますので、行動と血流と神経細胞の活動の関連を研究することで、ブレインマシンインターフェイスなどの技術に応用できるのではないかと考えています」（春田）

【注釈】

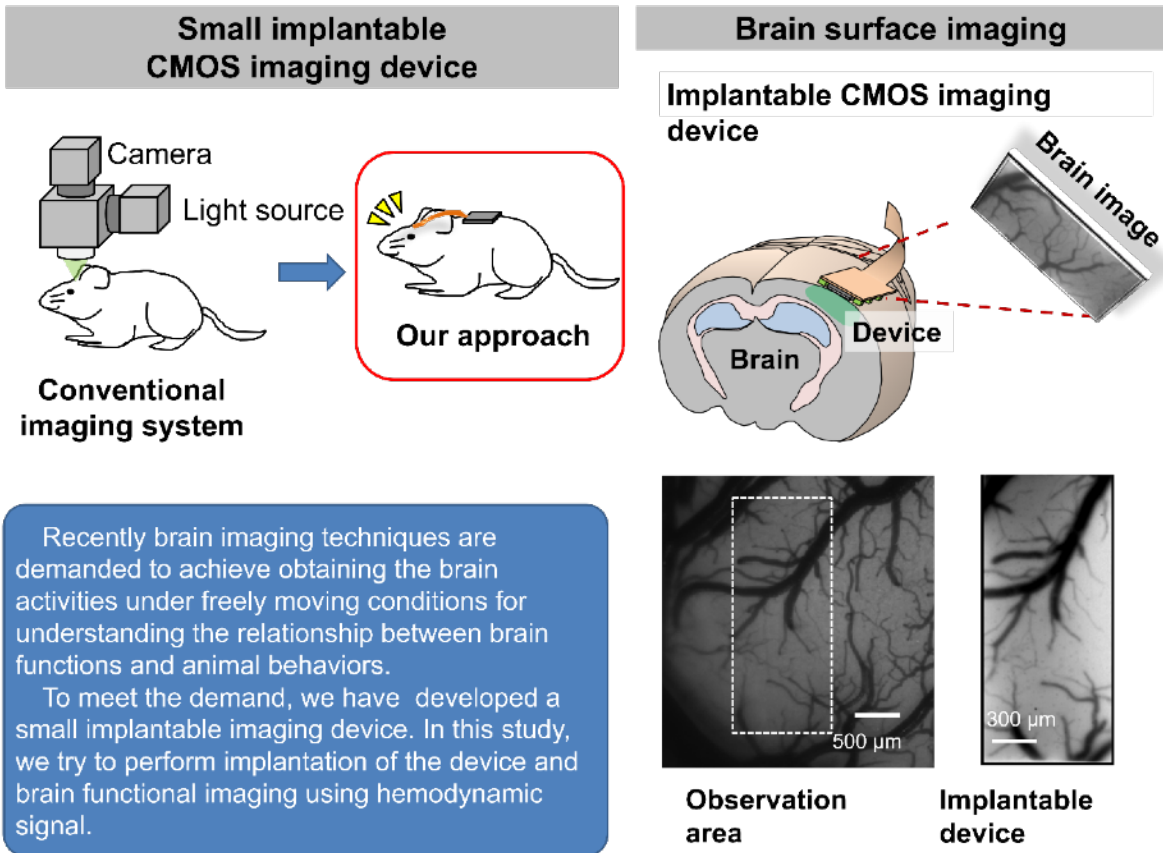
※1 GCaMPを発現させたマウスのカルシウム蛍光イメージング

GCaMPはカルシウムと結合して蛍光を発するタンパク質。神経細胞が活動すると細胞内にカルシウムが流れ込むため、遺伝子組み換えによりマウスの神経細胞にGCaMPを発現させておくと、GCaMPが発する蛍光を観測することでダイレクトに神経細胞の活動を見ることができる。

※2 ヘモグロビンの吸光スペクトル

赤血球はヘモグロビンと呼ばれる色素と結びついている。ヘモグロビンは特定の波長の光を吸収する性質を持つため、光を当ててヘモグロビンが吸収した光の量を測定することで、ヘモグロビンの量を知ることができ、血流を推定できる。

【図】



レンズが必要な従来のイメージングシステムはマウスを固定する必要があったが、本技術は自由行動下のマウスの脳活動を計測できる（左上）。デバイスは頭蓋骨を取り除いた硬膜上に固定され、脳を傷つけることなく、イメージングできる（右上）。微細な血管まで詳細に観察できる（右下）。