

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名: バイオメディカルフォトニック LSI の創成

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

研究代表者

太田 淳(奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科 教授)

主たる共同研究者

塩坂 貞夫(奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 教授)

加藤 天美(近畿大学医学部脳神経外科 教授)

岩田 幸一(日本大学歯学部歯学科 教授)(H23.4~)

3. 研究実施概要

バイオメディカルフォトニック LSI (bmp-LSI)とは、CMOS 集積回路技術によって実現する生体埋め込み型の超小型、マルチファンクショナルセンサチップである。脳内に埋植した bmp-LSI デバイスによって神経活動などの生体情報を計測し、必要に応じて刺激を行うことができれば、バイオサイエンス、医療の各分野における新しい技術体系を創出できると期待される。本研究では、このような bmp-LSI の開発を行う光デバイス工学者である研究代表者(太田グループ)と、神経科学者(塩坂グループ)、脳神経外科臨床医(加藤グループ)とがチームを組み、bmp-LSI 自体の高性能化、高機能化を行い、更に bmp-LSI のマウスなどの動物への適用を経て最終的には機能性脳疾患などヒトへの臨床応用を見据えた研究を進めていくことを目的としている。またプロジェクトの途中よりマウスとヒトの間をつなぐためサルを用いた実験を進めるチーム(岩田グループ)を加えて、より人臨床応用を意識した研究を進めることとした。

研究項目として、①bmp-LSI の高機能化、②bmp-LSI の生体内動作検証とその完全埋植による記憶形成メカニズムの解明、③機能的脳疾患医療応用の検討を進めてきた。

まず①bmp-LSI 高機能化としては、刺激電極の集積化、高分解能化と自由行動への対応がある。刺激電極の集積化は、Pt 電極を bmp-LSI 上に形成し、実際に脳内埋植後電気刺激を行い、LTP (Long Term Potentiation; 短期記憶)誘発に成功している。これは塩坂グループとの共同で成し得た成果である。

bmp-LSI では、単一のデバイスとして利用する形態のほか、複数のデバイスをターゲット組織に分散配置する利用形態をとることができる。それぞれのデバイスは単独で動作可能であるほか、相互に通信することで駆動電力や信号伝送を中継したりできるほか、あるデバイスでの計測結果をもとに別のデバイスによる刺激を制御するといった利用も可能となる。またサルの脳表(大脳皮質一次体性感覚野)を計測ターゲットとする bmp-LSI の開発を進めてきた。本デバイスは岩田グループと共同で開発したものであり、サル頭部への固定や運用に適したデザインとなっている。現在までに、ラットでのこのセンサの機能実証を完了しており、今後サルを用いた脳機能イメージングに進む予定である。

塩坂グループは、記憶形成の現象を化学反応として探索するシステムを構築する一環として、新たなマーカータンパク質(プロテアーゼ・ニューロブシン)の発見とその基質分解活性を探知する基質分子の開発を行った。これによってニューロブシンの活性を蛍光基質の蛍光変化としてバイオメディカルフォトニック LSI にて観察することが可能となった。これらの結果から記憶獲得時に活性誘導されるタンパク分解活性について神経可塑性(記憶や不安など)のマーカーとなり得ることを証明した。これらの反応を脳内において観察することから、記憶の形成現象を物質の蛍光変化として捉えることに成功した。これらの技術は自由行動マウスの脳内分子をリアルタイムにてイメージングするための基本的技術となった。

加藤グループでは機能的脳疾患医療応用の検討を進め、まずヒト脳スライス標本において、多点電極誘発電位計測システムを構成し、脳内のネットワークを構成する細胞をリアルタイムで観察しながら細胞を電機刺激し電気活動を測定する技術を開発した。ついで、ブレイン・コンピュータ インターフェイス(BCI)への応用をにらみ、脳神経外科患者の脳皮質信号から、企図形成に関与する皮質領域はごく狭い領域に限られることを明かにした。さらに、BMP-LSI の光照射と受光を利用して脳手術時の電極定置場所を探る手段として活用するという新たな試みをパーキンソン病における脳深部刺激をモデルに施行した。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

本研究課題は、フォトニクス技術と大規模集積回路(LSI)技術を融合し、バイオや医療の分野への展開を可能とする新しいバイオメディカルフォトニクス(bmp)デバイスの創成を目指したもので、当初の目標であった bmp-LSI の高機能化については、小動物への適用を通じて、その動作を検証し、実用化を検討できるまでになっている。また、中間評価以降、日本大学の岩田幸一教授のグループが参画し、ヒトへの応用の前段階として、マウスからサル脳の脳活動の解析へと研究対象を広げ、bmp-LSI の臨床応用につながる成果を得ている。

研究成果は、原著論文、招待講演などで活発に行われている。特に 2012 年発表の原著論文が多く、研究が順調に展開され、多くの成果が得られる段階に至っていることが示されている。

4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

脳内に CMOS、LED および刺激電極を搭載した bmp-LSI チップを埋植し、記憶形成過程や神経ニューロンの動態などを蛍光イメージとして捉える手法は、太田教授グループの発案で、国内外で類を見ない独創的な技術である。この手法は、視床下部や海馬などの深部の脳機能解析には極めて有効であり、今後の脳科学を支える重要な技術となりうる。さらに、この bmp-LSI はてんかんやパーキンソン病の病態解明・治療にも役立つことが示唆されており、今後の脳外科分野における展開が期待できる。

さらに、bmp-LSI は脳の高次機能や神経活動の動態解明だけではなく、消化器系や循環器系における癌の病巣部の特定などにも極めて有力な診断ツールであり、また bmp-LSI を皮膚直下に埋め込むことによって、血糖値を連続的にモニターできる。このように、bmp-LSI は脳疾患、癌および生活習慣病といった現代の三大疾患に不可欠な診断・治療ツールに発展しようとしている。

4-3. 総合的評価

フォトニクス技術とLSI技術を融合し、バイオや医療の分野への展開を可能とするbmp-LSIの高機能化を達成するとともに、小動物への適用を通じて、このbmp-LSIがバイオ分野で真に使えるデバイスであることを実証し、実用化を検討できる段階にまでなっている。さらに、本研究によって確立されたbmp-LSI技術は脳科学の分野、さらには、てんかんやパーキンソン病などの脳疾患の病態解明ならびに治療において、日本発の強力なイメージングツールとして進化することが期待される。工学系、バイオ系、医療系の研究者が緊密に連携して、医工融合研究ならではの十分な成果が得られている。