

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K15598

研究課題名(和文) 脳の領域間コミュニケーションを可視化する超高感度・多項目同時計測電気化学デバイス

研究課題名(英文) Highly sensitive and simultaneous electrochemical imaging sensors for neural communications of brain

研究代表者

阿部 博弥 (Abe, Hiroya)

東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教

研究者番号：60838217

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：脳内の数百 $\mu\text{m}$ スケールでの多様な神経伝達物質の可視化・関連付けを行うことで、海馬や前頭葉などの領域間における様々な情報伝達、つまり「脳内領域間コミュニケーション」を関連づけることができる。本研究課題では、領域間コミュニケーションにおける神経伝達物質の可視化を可能とする超高感度・多項目・広範囲・リアルタイムイメージング可能な新規電気化学デバイスを開発することを目指した。本研究期間において、従来のデバイスと比較して数千倍の時間分解能を有するシグナル増幅型電気化学イメージングデバイスを開発した。また、人工脳モデルの構築に向けた3次元足場ゲルの3Dプリント方法も確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳に関する情報伝達・記憶・感情といった機能や、パーキンソン病・アルツハイマー病といった神経変性疾患の解明は、脳科学神経科学、人間行動学など多岐にわたる分野において重要位置づけとなっている。本研究課題では、脳内(in vivo)、摘出した脳(ex vivo)もしくは人工的に作製した脳モデル(in vitro)における数百 $\mu\text{m}$ スケールで起こる神経伝達物質の時間・量・種類を再現よくイメージングする技術を提案した。これにより、ミクロおよびマクロスケールの神経科学をつなぐ、脳内領域間コミュニケーションの可視化に貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：Visualization and association of diverse neurotransmitters in the brain on a scale of several hundred micrometers can relate various neurotransmitters between regions, "visualization of interregional communication in the brain". In this research project, we aimed to develop a novel electrochemical device that enables ultra-sensitive, multi-parameter, wide-range, and real-time imaging to visualize neurotransmitters in interregional communication. During this research period, we developed a signal amplifying electrochemical imaging device with several thousand times higher temporal resolution than conventional devices. We also established a 3D printing method of 3D scaffold gels for the construction of artificial brain models.

研究分野：電気化学

キーワード：バイオセンサー 電気化学 神経伝達物質 ドーパミン

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

脳に関する情報伝達・記憶・感情といった機能や神経変性疾患の解明は、脳科学、神経科学、人間行動学など多岐にわたる分野において重要な位置づけとなっている。これまでに、パッチクランプ法や電気化学プローブ等のプローブ型電極や、光学的手法や機能的磁気共鳴画像法などの分析技術の発達により、脳機能や神経変性疾患への理解が確実に深まっている。特に神経伝達物質を可視化する最先端の技術は nm スケールおよび mm スケールでの解析を実現し、様々な重要な知見が解明されてきた。例えば、神経伝達物質であるドーパミンは快感や意欲、グルタミン酸は記憶や学習などの脳機能に密接に関連していることや、運動機能障害を引き起こす神経変性疾患であるパーキンソン病を発症した脳では、活動電位の伝達の異常や神経伝達物質の放出量の減少がみられることが知られている。このように、多様な神経伝達物質が多様な情報源として複雑に機能し、感情や運動を引き起こしている。ドーパミンやグルタミン酸などの神経伝達物質が主に存在する領域は、腹側被蓋野や海馬など数百  $\mu\text{m}$  スケールで偏在しており、この領域間でコミュニケーションを行うことで、脳機能を生み出している。一方で、領域間コミュニケーション時における、神経伝達物質放出の時間・量・種類を再現良くイメージングする分析技術は未だ確立されていない。以上のように、ブラックボックスである脳内領域間コミュニケーションを可視化する技術は必要不可欠である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、「脳の領域間コミュニケーションを可視化する超高感度・多項目同時計測電気化学デバイス」することである。複数の神経伝達物質が混在する脳の領域間コミュニケーションの可視化には、超高感度・多項目・広範囲・リアルタイム解析技術が必要不可欠である。これまで申請者は、集積回路型電気化学イメージングデバイスを開発し、直径数百  $\mu\text{m}$  の神経細胞凝集塊から放出される神経伝達物質をリアルタイム計測することで、定量的評価・薬剤応答評価を達成している (Anal. Chem. 2015, 87, 12, 6364–6370)。本研究では、従来型デバイスにレドックスサイクルによるシグナル増幅機構および、選択的酵素修飾電極を導入することで、超高感度・多項目同時計測を付与し、領域間コミュニケーションの可視化を実現させることを目指す。また、組織工学による神経細胞ネットワーク構築を目指した足場材料の作製も行い、in vitro における神経活動評価を実施する。

### 3. 研究の方法

本研究では、大きく超高感度・多項目同時検出可能な電気化学イメージングデバイスの実現、脳内領域間コミュニケーションの可視化・解析の2つに分けて研究を遂行する。

#### 1) 超高感度・多項目同時検出可能な電気化学イメージングデバイスの実現

申請者は既に、集積回路型電気化学イメージングデバイスの開発に着手しており、基本的な電気化学特性および細胞活性評価を行っている。本研究では、この従来型デバイスに、①レドックスサイクル誘導可能なナノ空間電極、②選択的酵素修飾電極を電子線描画や犠牲層形成を利用したフォトリソグラフィ、選択的電解重合法により導入し、超高感度および多項目計測を付与する。デバイスの最適な構造については、有限要素法をベースとしたシミュレーションにより事前に計算し、構造を決定する。

#### 2) 神経細胞ネットワークの構築およびコミュニケーションの可視化

実際の脳内における多様な神経伝達物質の相互関係を解明・理解にするにはあまりにも複雑である。そこで、本研究課題では、腹側被蓋野 (VTA) から海馬に伝達するドーパミンおよびグルタミン酸の関連性に注目して研究を遂行する。評価には、これらの領域を含む脳スライス切片や組織工学を利用した神経細胞組織モデルの神経細胞組織の評価を行う。

#### 4. 研究成果

##### 1) 超高感度・多項目同時検出可能な電気化学イメージングデバイスの開発

本研究課題ではCMOS型電気化学イメージングセンサーとレドックスサイクリングを組み合わせて、ドーパミンの高感度検出および選択的検出を行った (*Sensors & Actuators: B. Chemical* 304 (2020) 127245)。レドックスサイクリングは数 10  $\mu\text{m}$  以下の隣り合った電極に分析物の酸化・還元電位を与えることで、シグナルの増幅が起こる電気化学技術の一つである (図 1 左)。また、アスコルビン酸のような電気化学的酸化後、水と反応する分子では、電気化学的還元反応およびシグナル増幅が起こらない (図 1 右)。そのため、生体内で電気化学的夾雑物として作用するアスコルビン酸存在下においても、選択的かつ高感度にドーパミンを検出することができる。本研究では、360 点のレドックスサイクリング誘導可能な電極であるくし型電極を CMOS 型デバイス上に配列させた。これまでもくし型電極を多数配列した電極の報告例があるが、1 イメージ当たりの取得時間が 10 ~ 90 秒近く要していた。一方、本デバイスは CMOS 型デバイスと組み合わせるため 0.004 ~ 0.2 秒/イメージの速度で取得できる。フェロセンメタノールを用いて基礎性能を評価したところ、電流値が 2.17 倍上昇することが確認された。ドーパミン放出神経細胞モデルの PC12 の細胞塊をアスコルビン酸共存下でデバイス上に配列し化学的刺激を行ったところ、刺激直後に還元電流の上昇が確認された (図 2)。

以上の成果の他、バイオ電気化学デバイスに関する研究をまとめ、総説を執筆した (業績 2)。

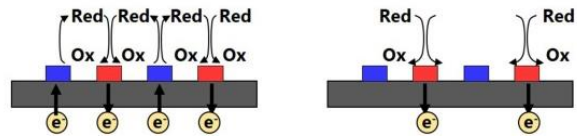


図 1. レドックスサイクリングの概要

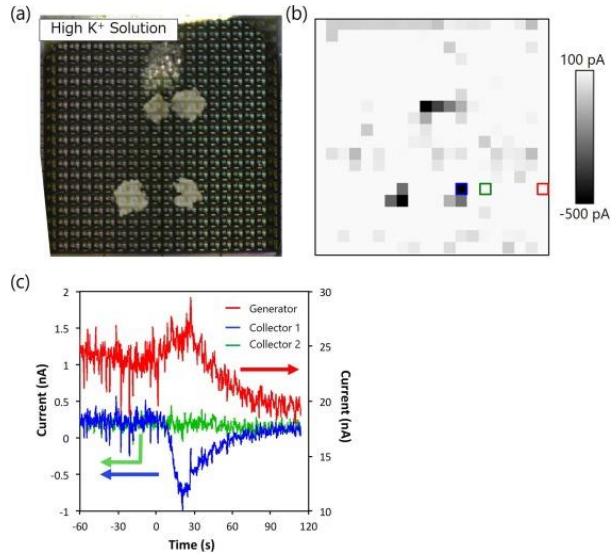


図 2. レドックスサイクリングを組み合わせた電気化学デバイスによる神経伝達物質の可視化

##### 2) 神経細胞ネットワークの構築およびコミュニケーションの可視化

本研究課題では、神経細胞ネットワークの構築に向けた足場材料の創出や脳スライスを含む神経細胞ネットワークのシグナル伝達の可視化を目指した。

足場材料には適度な柔軟性や生体適合性が必要である。本研究ではゼラチンとポリドーパミンの複合膜を基板とした 3 次元足場材料を構築した (*Langmuir* 2021, 37, 20, 6201-6207)。ポリドーパミンは、ドーパミンが空気中の酸素と反応し高分子量化したもので、気体と液体の界面に薄膜として形成する。申請者は本研究期間内で、このポリドーパミンは生体適合性が高くアミン含有化合物と共重合する性質を有することを見出している (*ACS omega* 2020, 5 (29), 18391-18396, *Chemistry Letters* 2019, 48 (2), 102-105)。アミンを含有したゼラチンとドーパミン共存下で界面重合を行うことで、図 3 に示したゲル構造体の作製、さらに鋳型を用いることで 3 次元構造体の作製に成功した。このゲル材料は、神経伝達物質のようなタンパク質も吸着させることが可能で、神経分化誘導の確立に期待ができる。

一方、本研究課題期間内では、この足場材料を使った神経細胞ネットワークの構築、コミュニケーションの可視化には至らなかった。今後、作製した 3 次元ゲルと神経細胞を組み合わせ、神経細胞ネットワークの解析を行う予定である。

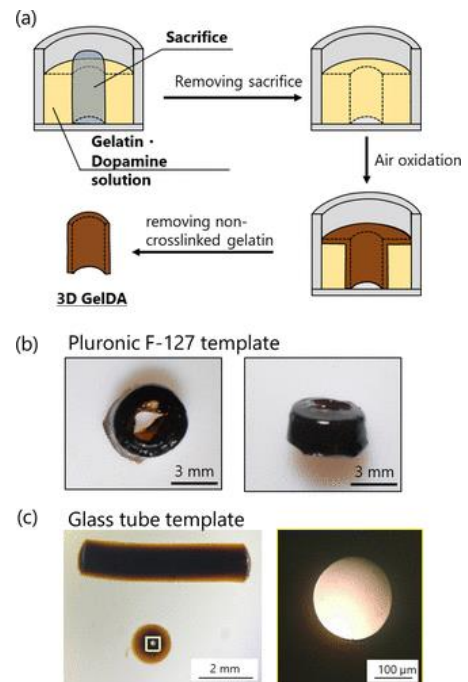


図 3. 界面重合を用いた 3 次元ゲル構造体の作製

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shimura Ryunosuke, Abe Hiroya, Yabu Hiroshi, Chien Mei-Fang, Inoue Chihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Biomimetic antibiofouling oil infused honeycomb films fabricated using breath figures	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41428-021-00467-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kusama Shinya, Sato Kaito, Matsui Yuuya, Kimura Natsumi, Abe Hiroya, Yoshida Shotaro, Nishizawa Matsuhiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Transdermal electroosmotic flow generated by a porous microneedle array patch	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-20948-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yoshida Shotaro, Abe Hiroya, Abe Yuina, Kusama Shinya, Tsukada Kenichi, Komatsubara Ryo, Nishizawa Matsuhiko	4. 巻 2
2. 論文標題 Totally organic electrical skin patch powered by flexible biobattery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Physics: Energy	6. 最初と最後の頁 044004 ~ 044004
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/2515-7655/abb873	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nishimura Ayaka, Suwabe Ryota, Ogihara Yuka, Yoshida Shotaro, Abe Hiroya, Osawa Shin-ichiro, Nakagawa Atsuhiko, Tominaga Teiji, Nishizawa Matsuhiko	4. 巻 22
2. 論文標題 Totally transparent hydrogel-based subdural electrode with patterned salt bridge	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Microdevices	6. 最初と最後の頁 57
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10544-020-00517-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwama Tomoki、Inoue Kumi Y.、Abe Hiroya、Matsue Tomokazu、Shiku Hitoshi	4. 巻 145
2. 論文標題 Bioimaging using bipolar electrochemical microscopy with improved spatial resolution	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Analyst	6. 最初と最後の頁 6895 ~ 6900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/DOAN00912A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Abe Hiroya、Nozaki Kohei、Sokabe Shu、Kumatani Akichika、Matsue Tomokazu、Yabu Hiroshi	4. 巻 5
2. 論文標題 S/N Co-Doped Hollow Carbon Particles for Oxygen Reduction Electrocatalysts Prepared by Spontaneous Polymerization at Oil/Water Interfaces	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 18391 ~ 18396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c02182	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Abe Hiroya、Hirai Yutaro、Ikeda Susumu、Matsuo Yasutaka、Matsuyama Haruyuki、Nakamura Jun、Matsue Tomokazu、Yabu Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Fe azaphthalocyanine unimolecular layers (Fe AzULs) on carbon nanotubes for realizing highly active oxygen reduction reaction (ORR) catalytic electrodes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NPG Asia Materials	6. 最初と最後の頁 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41427-019-0154-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abe Hiroya、Yabu Hiroshi、Kunikata Ryota、Suda Atsushi、Matsudaira Masahki、Matsue Tomokazu	4. 巻 304
2. 論文標題 Redox cycling-based electrochemical CMOS imaging sensor for real time and selective imaging of redox analytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sensors and Actuators B: Chemical	6. 最初と最後の頁 127245 ~ 127245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.snb.2019.127245	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Abe Hiroya, Iwama Tomoki, Guo Yuanyuan	4. 巻 2
2. 論文標題 Light in Electrochemistry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Electrochem	6. 最初と最後の頁 472 ~ 489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/electrochem2030031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Abe Hiroya, Yabu Hiroshi	4. 巻 37
2. 論文標題 Bio-inspired Incrustation Interfacial Polymerization of Dopamine and Cross-linking with Gelatin toward Robust, Biodegradable Three-Dimensional Hydrogels	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 6201 ~ 6207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.1c00364	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Hiroya Abe
2. 発表標題 Electrochemical imaging device for monitoring neural activity
3. 学会等名 FRIS-KKU Joint Virtual Workshop 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鎧塚隼人, 諏訪部椋太, 荻原由佳, 阿部博弥, 阿部結奈, 西澤松彦
2. 発表標題 神経束刺激のためのハイドロゲル製カフ電極の開発
3. 学会等名 第31回 日本MRS年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryohei Takizawa, Yuina Abe, Natsumi Kimura, Hiroya Abe and Matsuhiko Nishizawa
2. 発表標題 Wearable Patch-type Device for Transepidermal Potential Monitoring with Microneedle and Flexible electrode
3. 学会等名 MicroTAS2021- 25th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ayaka Nishimura, Ryota Suwabe, Yuka Ogihara, Yuina Abe, Hiroya Abe, Syotaro Yoshida, Matsuhiko Nishizawa
2. 発表標題 Hydrogel-based transparent subdural electrode with ionic connection
3. 学会等名 MicroTAS 2020 - 24th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryohei Takizawa, Yuina Abe, Bibek Raut, Hajime Konno, Natsumi Kimura, Shotaro Yoshida, Hiroya Abe, Matsuhiko Nishizawa
2. 発表標題 Wearable patch-type device for bio-information monitoring with porous microneedle and flexible Ag/AgCl reference electrode
3. 学会等名 MicroTAS 2020 - 24th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Natsumi Kimura, Yuya Matsui, Kaito Sato, Shinya Kusama, Shotaro Yoshida, Yuina Abe, Hiroya Abe, Matsuhiko Nishizawa
2. 発表標題 The Optimized Fabrication of a Polymeric Porous Microneedle for Effective Iontophoresis
3. 学会等名 PRIME 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryota Suwabe, Ayaka Nishimura, Yuka Ogihara, Yuina Abe, Shotaro Yoshida, Hiroya Abe, Shinichiro Osawa, Atsuhiko Nakagawa, Matsuhiko Nishizawa
2. 発表標題 The development of the technique for physical bonding between gel/silicone for the hydrogel salt bridge electrode
3. 学会等名 PRiME 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kenichi Tsukada, Hiroya Abe, Matsuhiko Nishizawa, Takehito Kato
2. 発表標題 Development of low power consumption electrochromic device using spontaneous discoloration reaction
3. 学会等名 PRiME 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kaito Sato, Shinya Kusama, Yuya Matsui, Natsumi Kimura, Hiroya Abe, Shotaro Yoshida, Matsuhiko Nishizawa
2. 発表標題 Evaluation of Electroosmotic Flow Promoted by a Porous Microneedle Array
3. 学会等名 PRiME 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuya Matsui, Shinya Kusama, Natsumi Kimura, Ryohei Takizawa, Syotaro Yoshida, Hiroya Abe, Matsuhiko Nishizawa
2. 発表標題 Biodegradable porous microneedle for electric skin patch
3. 学会等名 PRiME 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Ayaka Nishimura, Ryodai Suwabe, Yuka Ogihara, Hiroya Abe, Shotaro Yoshida, Matsuhiko Nishizawa
2. 発表標題 Hydrogel-Based Transparent Subdural Electrode with Salt Bridge as Interface to Brain Surface
3. 学会等名 PRiME 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroya Abe, Andriy Sherehiy, Jeremy M. Rathfon, Sri Sukanta Chowdhury, Robert W. Cohn
2. 発表標題 Self-organized nanofiber arrays from lithographically pre-patterned polymer thin films
3. 学会等名 European Advanced Materials Congress 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroya Abe, Yutaro Hirai, Tomokazu Matsue, Hiroshi Yabu
2. 発表標題 Fe Azaphthalocyanine for Realizing Highly Active Oxygen Reduction Reaction (ORR) Catalytic Electrodes
3. 学会等名 NanoMat 2019 13th Japan-France Workshop on Nanomaterials 4th WPI-Workshop on Materials Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部博弥, 平井裕太郎, 末永智一, 藪浩
2. 発表標題 酸素還元触媒の分子設計
3. 学会等名 第60回電池討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部博弥
2. 発表標題 酸素還元電極触媒の分子設計
3. 学会等名 PHYMミニシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroya Abe
2. 発表標題 Electrochemical Imaging Device for Selective Monitoring of Dopamine Release in the Presence of Ascorbic Acid
3. 学会等名 International Symposium on Analytical Electrochemistry 2019(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroya Abe
2. 発表標題 Amperometric electrochemical imaging device for monitoring neural activity
3. 学会等名 Synchronization phenomena on complex networks 2, from math to experiments - Special workshop for AIMR Advanced Target Projects - (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部博弥, 藪浩
2. 発表標題 表面修飾かつ3次元造形可能な界面架橋ゲル
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第40回研究会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------