

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23350001

研究課題名(和文)ニューラルネットワークの信号伝達がガス分子によって抑制される機構の解明

研究課題名(英文)Studies on inhibition mechanism of synchronized bursts in neuronal network

研究代表者

内田 努(Uchida, Tsutomu)

北海道大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70356575

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,600,000円、(間接経費) 4,680,000円

研究成果の概要(和文)：キセノン(Xe)ガスによるニューラルネットワークの信号伝達抑制機構を解明するため、二つの側面から観測を行った。培養ニューラルネットワークの電気信号を、Xeガスを0.1～0.5Mpaまで印加した状態で測定した結果、0.3MPa以上の圧力下でネットワーク特有な信号が完全に抑制された(メゾスコピック観察)。またXeガス加圧下でのニューロンのラマン分光観測を行い、その信号変化を観測した。計算機シミュレーションとの比較から、細胞膜にXeガスが溶解しその機能を変化させる可能性を見出した(マイクロスコピック観察)。これらの結果から、Xeがニューラルネットワーク中の信号伝達を抑制するメカニズムを検討した。

研究成果の概要(英文)：In order to understand the mechanism of general anesthesia with Xe, we carried out the mesoscopic and microscopic measurements on cultured neuronal network from rat cortex. We measured the activity depression of cultured neuronal network under Xe gas pressure by multi-electrode arrays (mesoscopic measurement) and by a Raman spectroscopy (microscopic measurement). When we applied Xe gas between 0.1 and 0.5 MPa on cultured neuronal network, the characteristic firing activity (synchronized burst firing) was completely inhibited under the conditions of Xe pressure higher than 0.3 MPa. Raman spectra of neurons showed the peak shift of C-H stretching mode of the cell membranes under Xe pressure, which indicated that Xe molecules dissolved in membranes. This indication coincides with that suggested by MD simulation.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・物理化学

キーワード：生物物理化学 麻酔 ニューラルネットワーク 電気信号測定 分光測定

## 1. 研究開始当初の背景

生命活動の基本単位は細胞活動であり、それは細胞内外の信号伝達により制御されている。特に生物にとって重要な細胞であるニューロンは、自律的に電気信号を発生する(発火活動)だけでなく、他細胞からの信号に刺激されても発火するという特徴を持つ。この信号ネットワークの構成が脳の機能を司っている。このニューロンの活動が抑制されると、生物は麻酔状態となる。

一般に局部麻酔はターゲットとなる細胞膜上の蛋白質等が明瞭になっており、その蛋白質の機能を阻害する薬品が開発されている。ところが全身麻酔作用の高い Xe 等の希ガスは、特定の蛋白質に作用したり生物に直接影響を及ぼさないはずである。1961 年に Pauling (Science, 134, 15, 1961) と Miller (Proc. Nat. Acad. Sci., 47, 1515, 1961) はクラスレート水和物の形成によってニューロン間の信号伝達が抑制され、麻酔を引き起こすという説を提唱した。クラスレート水和物とは、水分子が籠状構造を作り、その中に希ガス等の分子を取込んだ物質である。その後、臨床的にも実験室的にもこの説の検証が行われたが(I.M. Klotz, the Frozen Cell, 5, 1970; 中田力、脳の中の水分子、紀伊国屋書店、2006 等)、現在までに明瞭な結論は得られていない。

提案者らはこれまで、分散培養したニューロンの電気的活動(発火)を多電極アレイ(MEA)で測定する実験系を確立し(H17~18 科研費基礎研究 B)、分散培養したニューラルネットワークの時間発展の様子を、発火活動の変化と免疫蛍光染色とで明らかにした。また Xe を添加することでネットワークに特有のバースト信号が選択的に抑制されることを見出した(図 2d: Suzuki et al., 生物物理学会第 47 回年会講演予稿集, S184, 2009)。すなわち、ガス分子がニューロンの発火活動そのものを抑制するのではなく、シナプス部での信号伝達過程(プレシナプスからの物質放出、シナプス間隙中の物質拡散、ポストシナプスでの物質受容等)のいずれかに作用していることが強く示唆された。

## 2. 研究の目的

シナプス部の細胞間結合の強さがガス麻酔に対してどのような影響があるかを調べるため、印加ガス圧の違いによるネットワーク活動の抑制効果の違いを調べたり、発達途中のニューラルネットワークにガス印加実験を行ったりする。

またガス印加時のシナプス部の顕微分光観測を行い、シナプス部位でのガスの存在形態の同定と、細胞膜・シナプス間隙の水にどのような物性変化が生じるかをその場観察する。このときガス分子がシナプス近傍の各部位とどのような相互作用をするかを分子レベルで検討するため、分子動力学(MD)シミュレーション実験を並行して行う。

そしてこれら結果をまとめ、ガス麻酔の作用機序に関する考察を行なう。

## 3. 研究の方法

本研究は、(1)メゾスコピックなニューラルネットワークの電気信号測定と、(2)ミクロスコピックな分光学的観測+シミュレーション研究とを並行して進めた。

メゾスコピック観測は、MEA 上にラット大脳皮質由来のニューロンを分散し、2~4 週間培養してネットワークを構築した。MEA を培養中毎日測定し、ネットワークに特有な信号である自律的同期バースト信号を観測して成熟度を観測した。異なる成熟度(成熟度依存性)または同じ成熟度(Xe 圧力依存性)に達した段階で実験に使い、実験後免疫蛍光染色してネットワークを可視化した。

ミクロスコピック観測は、顕微ラマン分光法をシナプス部の細胞・水溶液系に適応した。また当初、高分解能 NMR イメージング( $\mu$ -MRI)法を同系に適応し、ラマン不活性なガス分子とシナプス部との相互作用を観測する予定であった。しかし想定していた海外研究協力者側の都合により、直前になって中止になった。そこで本研究ではラマン分光法に手法を絞り、実験を遂行した。また MD シミュレーションは、先駆的研究を行っている海外研究協力者と連携して進めた。

## 4. 研究成果

### (1)メゾスコピック観測

ここではラット大脳皮質由来のニューロンを用い、MEA 上で分散培養して形成したニューラルネットワークに対し、ネットワーク活動に特徴的な電気信号である自律的同期バースト信号を指標として、Xe ガス印加下における電気信号の抑制効果を調べた。また実験中に外部から電気刺激を入れ、その刺激が伝わった先での応答信号についても Xe ガス印加による効果を調べた。ネットワークの成熟度の違いについても、Xe 加圧実験を行って検討した。

### Xe ガス印加による自律的同期バースト抑制効果の圧力依存性

0.3MPa の Xe を印加した成熟ニューラルネットワークでは、自律的同期バースト信号が抑制され、印加していた Xe を取り除くと抑制されていた信号が復活することが見いだされた(図 1: Uchida et al., 2012)。このとき、MEA 上のいくつかの電極上では単発火が記録されており、その発火信号の形状には変化が見られなかったことから、Xe ガスはニューロンの電気的活動を抑制するのではなく、ニューロン間の信号伝達のみを抑制するものだと考えた。

比較実験として、0.3MPa の空気を同様なニューラルネットワーク試料に印加したところ、Xe ガス印加で見られたような自律的同期バーストの抑制は起こらなかった。Xe の代わ

りに同じ不活性ガスである Kr や、Xe とほぼ同じ分子径を持つ CH<sub>4</sub> ガスなどを印加した実験も行ったが、いずれも加圧中に自律的同期バーストが完全に抑制されることはなかった。すなわちニューラルネットワークの活動を抑制している要因は、圧力条件ではなく Xe 分子の存在であることが示された。

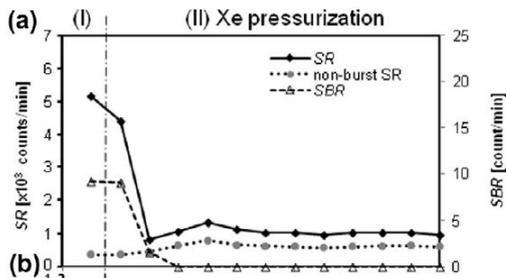


図 1 : MEA で計測された 1 分間の発火総数 (SR) と同期バースト数 (SBR) の Xe ガス 0.3MPa 加圧後の時間変化

また、培養液を倍に増やした (つまり MEA 基盤上に接着しているニューロンに対して、気相までの距離を倍にした) 試料に対し実験を行ったところ、自律的同期バーストの抑制に至る時間が延長した。つまり Xe 分子は、気液界面で培養液中に溶解し、培養液中を拡散して底面にあるニューロンに作用していることが示された。

そこで印加する Xe ガス圧を 0.1~0.5MPa まで変化させ、自律的同期バースト信号の抑制現象の違いを調べた。その結果、0.3MPa 以上の圧力下では Xe 加圧時に自律的同期バーストが抑制され、抜圧すると信号が復活した。この時自律的同期バーストが抑制されるまでの時間については、圧力にあまり依存せず実験条件下でほぼ一定であった。一方 0.3MPa 以下の圧力では、自律的同期バースト数は低下するが消滅はしないことが見いだされた (図 2)。いずれの場合も、Xe 加圧中に観測される単発火信号の発火形状は変わらないが、抜圧後に復活してくる自律的同期バーストのパターンは、高圧下では加圧前と異なるものになることが観測された。

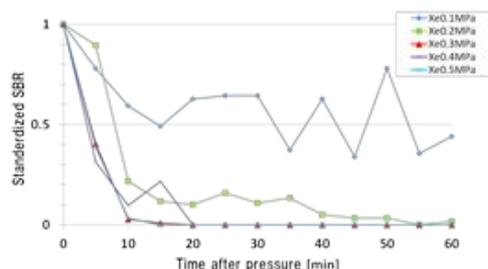


図 2 : Xe ガス加圧後の自律的同期バースト数

以上のことから、本研究で用いたニューラルネットワークで観測された自律的同期バースト信号は、Xe を大気圧に 0.3MPa 以上で加圧したときに培養液中に溶存する Xe 分子の量に依存して明瞭に抑制されることがわ

かった。この時の気相中 Xe 濃度は 75% となり、50% 以上のラットに麻酔がかかる臨界肺胞内 Xe 濃度 (60~80%; Preckel and Schlack, 2005) と一致していることが興味深い。

### Xe ガス印加による刺激応答発火信号抑制効果の圧力依存性

で得られた結果から、Xe 分子がニューラルネットワーク中のニューロン間の電気信号伝達を阻害している可能性が示唆された。そこで、Xe ガスを加圧した状態で自律的発火信号を測定すると同時に、外部から電気信号を入力しその応答を調べることで、ニューロン間の電気信号伝達が抑制されているかどうかを調べた。通常こうした刺激応答実験はガス印加状態ではできないため、本研究で MEA を用いて初めてできる実験である。そのため、まず高圧容器中で刺激応答を観測する条件を検討した。

加圧前~加圧実験中に刺激応答が観測できる条件を確認したのち、印加する Xe ガス圧を 0.1~0.5MPa の範囲で設定し、刺激応答の変化を観測した。Xe ガス加圧中、ネットワーク中のある一つの電極にパルス状の電気を入れることでその電極上にあるニューロンを刺激し、そのニューロンがつながった別の電極上のニューロンの応答信号を観測した。その結果、自律的同期バーストが抑制された 0.3MPa 以上の圧力下では、Xe 加圧時に刺激応答信号もほぼ完全に抑制されることがわかった。また完全に抑制される時刻は、Xe 圧力が高いほど早いことがわかった。ただし自律的同期バーストの抑制時刻と刺激応答信号抑制時刻とを比較すると、前者の方が早かった。なお刺激応答信号を詳細に解析すると、シナプス結合を介した応答時間は加圧前では 2~3ms 程度だったものが、Xe 加圧状態では 5ms 以上に遅延することがわかった。

これらの結果から、Xe 分子がニューロン間のシナプス結合を阻害することによって自律的同期バーストが抑制されることが、実験的に示された。

### 培養初期のニューラルネットワークに対する Xe 加圧実験

分散培養したニューロンは、ネットワークが未発達期の培養初期には単発火を行う。本研究では、だいたい 1~2 週間では単発火が多く観測され、その後 2~3 週間でネットワークが成熟してきて自律的同期バーストが観測されるようになる。Xe を加圧することによって自律的同期バーストが抑制されるが、単発火は抑制されないという実験結果を受け、自律的同期バーストが生じていない未発達期のニューラルネットワークに Xe を加圧して、単発火に対して Xe がどのような影響を及ぼすか調べる実験を行った。

培養 10 日程度のニューラルネットワークでは、各電極で独立に単発火が観測され、たまに自律的同期バーストが生じていた。この

試料に Xe ガスを添加したところ、同期バーストだけではなく単発火も有意に抑制された。しかしながら、Xe を除去してもいずれの信号も復活しなかった。すなわち未発達のニューラルネットワークは、Xe 加圧などの外的ストレスに弱いいためか、Xe 加圧によってニューロン自体が弱ってしまい、発火活動を抑制したのかどうかを判断することができなかった。つまりこの実験方法では、Xe 加圧による効果を明らかにすることができなかった。今後は、薬剤により自律同期バーストを抑制した状態で Xe を加圧し、その効果を明らかにする予定である。

## (2)ミクロスコピック観測

ガス分子がニューラルネットワークの活動を抑制するメカニズムを解明するため、ガス加圧下における細胞構成分子の変化をとらえる技術を開発することを目的として、いくつかの分光学的手法について検討を行った。また、その測定結果を分子レベルから検証するため、分子動力学 (MD) シミュレーションを実施し、ガス分子と細胞とのミクロスコピックな相互作用について検討を行った。ここでは主に開発研究を行った顕微ラマン分光法についてその成果をまとめ、MD シミュレーション結果との対比についてまとめる。

### ニューラルネットワーク上のシナプス部の顕微ラマン分光測定

細胞膜を構成する脂質やタンパク質、および細胞内外の水の分子振動情報を観測するため、幾つかの分光学的手法を検討した。そのなかでも、ガスを加圧した状態でその場観察できる方法として、ラマン分光法が有力であると考え、シナプスなど微細な領域に限定した情報が得られる顕微ラマン分光法をニューロンの観察に適応する技術を開発した。既存の顕微ラマン分光装置に設置可能な、小型の高圧容器を初年度に設計・作成した。高圧容器内の温度・圧力を調整可能であること、ガス印加したままラマン測定できること、高圧容器内の細胞を観測できること、などの仕様を満たす高圧容器と、その周辺システムを導入した。

作成した高圧容器を用い、ニューロンを観測できる条件を検討した。生きた状態のニューロンのラマンスペクトルを測定する必要があるが、通常ニューロンを培養する液中には強い蛍光を発生する分子が含まれていることがわかった。そこでニューロンの活動に極力変化を及ぼさず、ラマンスペクトルが観測できる条件を調査した結果、測定時には HBSS バッファに置換することで解決することがわかった。この成果は、[学会発表]にて発表した。また測定用に作成した培養シャーレの基盤に使用しているカバーガラスからも、SiO<sub>2</sub>などのバックグラウンド信号が強く出ることがわかり、細胞からの信号を取得するためには差スペクトルを用いるなど

工夫が必要であることがわかった。

細胞のラマンスペクトル測定に先立ち、装置系の測定精度の評価とスペクトル解析手法を検討するため、細胞膜を模擬したリポソームを用いて温度・圧力を変化させた時のスペクトル変化を観測した。試料には、膜構造が液晶状態からゲル状態に約 12 で変化する DEPC (18:1 Δ9-trans phosphocholine) リポソームを用い、水分子とリポソームのスペクトルを分離するため重水 (D<sub>2</sub>O) を用いた。DEPC リポソームのラマンスペクトルを Xe ガス加圧下で温度変化をさせながら観測した結果、リポソーム由来の C-H 伸縮振動モード、C-C 伸縮振動モードのスペクトルが明瞭に得られた。またリポソーム周辺の水に対応する O-D 伸縮振動モードも同時に測定することができた。C-H 伸縮振動モードから、DEPC リポソームの構造変化に対応するスペクトル変化は主に C-H 対称・非対称振動モードにおいて観測されることがわかった ([雑誌論文]、[学会発表])。先行研究 (Booker and Sum, Biochim. Biophys. Acta, Biomembr., 1828, 1347, 2013) の実験結果と比較できるよう、0.1~0.8MPa の Xe ガス加圧下で、温度を 20~0 まで変化させた条件での測定を行なった。その結果、加圧する Xe ガス分圧が高いほど膜構造変化温度が低下することがわかり、先行研究の結果と整合した。

(1) のマクロスコピック研究で用いた培養ニューロンと同時に培養した細胞を用いて、リポソームと同じ条件でラマンスペクトル測定を行った (図 3)。まず、細胞膜やオルガネラ等由来の C-H 伸縮振動モード、C-C 伸縮振動モードを観測し、ニューロンのラマンスペクトルの同定を行った。また細胞周辺の水に対応する O-H 伸縮振動モードも同時に測定した (ニューロンに対して重水は毒なので、リポソームの実験と同様には用いることができず、C-H 伸縮振動モードと O-H 伸縮振動モードが一部重なるスペクトルとなった)。

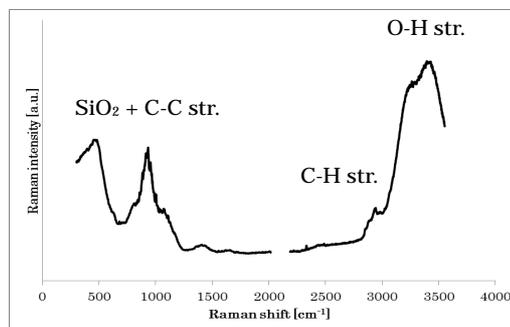


図 3 : ニューロンのラマンスペクトル

顕微ラマン分光装置でニューロンを観察しながらレーザー照射位置を決め、ニューロンの様々な部分からのスペクトルを測定した。その結果、ニューロンの細胞体と軸索とを顕微鏡観察とスペクトルとで分離観察可能であることを確認した。

C-H 伸縮振動モードの観測から、リポソ-

ムで見られたような膜の構造変化に対応するスペクトル変化と同様な、ピーク波数の変化が観測された。このことから、培養液中に溶存した Xe 分子は、ニューロンの細胞膜に溶解していることが示唆された。ピーク波数が変化する温度・圧力条件を調べた結果、DEPC リポソームの条件とは一致しないものの、高圧ほどピーク波数が変化する温度が低下するという定性的な一致が見られた。従って、ニューロンの細胞膜も Xe 分子が溶解することによって構造化が促進される可能性が示唆された（[学会発表]）。ただしこの変化は、20（実験した最高温度条件）では 1MPa までの圧力範囲では見られないため、マクロスコピック観測で得られたニューラルネットワークの自律的同期バーストが抑制される現象とは一致しない。

O-H 伸縮振動モードから、低温下での水の構造化に対応するスペクトル強度変化が、ある温度・圧力条件で不連続に生じることが観測された。その温度・圧力依存性を調べた結果、高圧ほど不連続点の温度は上昇していた。すなわち C-H 伸縮振動モードの傾向とは異なり、Xe ハイドレートの解離圧条件と定性的に同じ傾向が見られた。このことから、細胞周辺の水と Xe とが反応し、クラスレート様の水の構造化が生じていると考えられた。

### 分子動力学シミュレーション

米国コロラド鉱山大学・SUM 准教授の協力の下、分子動力学シミュレーションを用いて Xe 分子と脂質二重層との挙動について検討を行った。脂質として DPPC、DEPC をモデル分子とし、二重層の周期境界条件を用いて Xe 分子との相互作用を観測した。そして、Xe 分子は細胞膜を透過できるのか、細胞膜中に溶解した Xe 分子は、再放出されるのか、といった挙動を観測した。

その結果、水溶液中にあった Xe 分子は脂質二重膜中に速やかに溶解し、脂質分子の親水基の根元、及び二重膜中心部に偏在した（図 4）。また Xe が脂質二重膜中で飽和すると、Xe 分子は反対側、すなわち細胞内に透過することがわかった。さらに Xe で飽和した二重膜は、その流動性が変わることがわかった。このことは、膜の構造が液晶相からゲル相に変化することに対応する。

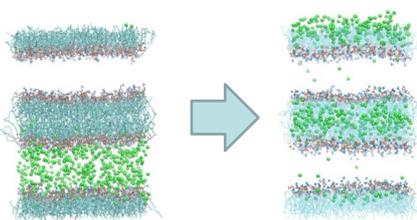


図 4：MD シミュレーション結果一例

実験との対応から、(1) で観測されたラマンスペクトルの変化は、Xe 分子が細胞膜に溶解していることを示し、Xe の溶解量が飽和

して膜の構造に影響を及ぼしていることを示唆している。また細胞内外に存在している Xe 分子が水分子と相互作用することにより、水を構造化させている可能性が示唆された。

### (3)まとめ

自発的同期バースト現象が観測される、成熟した培養ニューラルネットワークに Xe ガスを添加すると、0.3MPa 以上の圧力で添加した場合、同期バースト現象が完全に抑制されることがわかった。この時、自発発火現象は抑制されなかった。また自発的同期バーストが抑制されている状態で、ニューラルネットワークに電気刺激を入力すると、Xe 加圧前に観測されていた刺激応答が抑制されることがわかった。これらの結果から、Xe 分子が溶存して培養液中を拡散しニューラルネットワークに到達したのち、ニューロン間の発火信号伝達を阻害して同期バースト現象が抑制されていると考えた。実際に Xe がニューラルネットワークに作用しているかどうかを確認するため、同様な条件下で顕微ラマン分光測定をした結果、Xe 分子がニューロン細胞膜中に溶存していること、およびニューロン周辺の水が構造化している可能性が示唆された。Xe が細胞膜中に溶解することは、分子動力学シミュレーションで確認した。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

T. Uchida and A. K. Sum, Raman spectroscopic measurements on DEPC liposome: phase transition observation under Xe-gas pressure, 低温科学, 査読無, 71, 2013, 105-110. <http://hdl.handle.net/2115/52360>

奥平俊樹, 永山昌史, 郷原一寿, 内田努, ラット心筋細胞の常温保存研究 ガス印加の影響, 低温科学, 71, 81-89, 2013. (査読無)

<http://hdl.handle.net/2115/52356>

M. Suzuki, K. Ikeda, M. Yamaguchi, S. N. Kudoh, K. Yokoyama, R. Satoh, D. Ito, M. Nagayama, T. Uchida, K. Gohara, Neuronal cell patterning on a multi-electrode array for a network analysis platform, Biomaterials, 査読有, Vol. 34, 2013, 5210-5217. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.03.042

T. Uchida, S. Suzuki, Y. Hirano, D. Ito, M. Nagayama, and K. Gohara, Xenon-induced inhibition of synchronized bursts in a rat cortical neuronal network, Neuroscience, 査読有, 214, 2012, 149-158. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.063

内田努, 宮村謙一郎, 永山昌史, 郷原一寿, Dimethyl sulfoxide による分散ラット心筋細胞の凍結保護機構の実験的検討, 低温生物工学会誌, 58 (1), 59-63,

2012. (査読有)  
M. Yamaguchi, K. Ikeda, M. Suzuki, A. Kiyohara, S. N. Kudoh, K. Shimizu, T. Taira, D. Ito, T. Uchida, K. Gohara, Cell Patterning Using a Template of Micro-structured Organosilane Layer Fabricated by Vacuum Ultraviolet Light Lithography, Langmuir, 査読有, Vol. 27, No. 20, 2011, 12521-12532. DOI: 10.1021/la202904g  
T. Uchida, M. Nagayama, T. Taira, K. Shimizu and M. Sakai, K. Gohara, Optimal temperature range for low-temperature preservation of dissociated neonatal rat cardiomyocytes, Cryobiology, Vol. 63, No. 3, 279-284, 2011. (査読有) DOI: 10.1016/j.cryobiol.2011.09.141

#### 【学会発表】(計 1 1 件)

M. Anisimova, K. Yokoyama, D. Ito, M. Suzuki, T. Uchida, K. Gohara, Analysis of signal propagation in the isolated patterned cortical neuronal networks, 平成 25 年度生物物理学会北海道支部例会, 札幌, 2014.3.11.

田邊隆大朗, 窪田竜也, 伊東大輔, 郷原一寿, 内田努, ラット大脳皮質ニューラルネットワークにおける同期バースト活動のキセノンガスによる抑制効果, 平成 25 年度北大細胞生物研究集会, 札幌, 2014.3.10.

T. Uchida, A.K. Sum, Raman measurements on DEPC Liposome, H<sub>2</sub>O を科学する・2013, 札幌, 2013.12.3.

D. Ito, K. Yokoyama, T. Uchida, K. Gohara, Analysis and control of cultured neuronal networks using multi-electrode arrays: from gene expression to network dynamics, IV<sup>th</sup> Int. Conf. Topical Problems in Biophotonics 2013, Russia, 2013.7.22.

#### 【招待講演】

内田努, 鈴木翔太郎, 平野雄大, 伊東大輔, 永山昌史, 郷原一寿, キセノンガスによる培養ニューラルネットワークの信号抑制, 第 7 回 メカノセンシング研究会, 札幌, 2013.3.7.

王蕾, 大下誠一, 内田努, 竹谷敏, 川越義則, 牧野義雄, 米山明男, Xe ハイドレートと凍結を併用した植物組織の長期保存, 農業環境工学関連学会 2012 年合同大会, 宇都宮, 2012.9.12.  
鈴木正昭, 山口宗宏, 池田光二, 工藤卓, 横山慶子, 伊東大輔, 永山昌史, 内田努, 郷原一寿, ネットワーク解析のための多点電極基板上への神経細胞パターン作製, 第 73 回応用物理学学会学術講演会, 愛媛, 2012.9.12.

永山昌史, 内田努, 脂肪細胞内での

脂肪酸動態の解明に向けて, バイオラマン研究会, 和光, 2012.5.19.

T. Uchida, Gas Structured Water: From Gas Hydrates to Cellular Activity Inhibition, WINPTech2011, “Water and Light” session, 神戸, 2011.12.2.

#### 【招待講演】

池田光二, 山口宗宏, 鈴木正昭, 伊東大輔, 内田努, 郷原一寿, 工藤卓, 市販多点電極基板上への神経細胞パターンニング, 日本化学会北海道支部 2011 年夏季研究発表会, 室蘭, 2011.7.23.

内田努, 宮村謙一郎, 永山昌史, 郷原一寿, Dimethyl sulfoxide による分散ラット心筋細胞の凍結保護機構の実験的検討, 第 56 回低温生物工学会大会年会, 盛岡, 2011.7.7.

#### 【その他】

ホームページ:

<http://labs.eng.hokudai.ac.jp/labo/BioPhysics/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

内田 努 (UCHIDA, Tsutomu)

北海道大学・大学院工学研究院・准教授  
研究者番号: 7 0 3 5 6 5 7 5

### (2) 研究分担者

郷原 一寿 (GOHARA, Kazutoshi)

北海道大学・大学院工学研究院・教授  
研究者番号: 4 0 1 5 3 7 4 6

永山 昌史 (NAGAYAMA, Masafumi)

北海道教育大学・教育学部・准教授  
研究者番号: 7 0 3 7 4 5 8 5