

## M20220430\_04\_Stanford

スタンフォード大学、赤外光を使い遠くから脳回路を制御

脳を巨大なスイッチボードと考える。われわれの思考、感情、行動、記憶面を制御する数千のボタン、ノブ、ダイヤルやレバーで覆われている。

1世紀以上の間、神経科学者は、方法論的にスイッチのON/OFFを単独あるいは組み合わせて行い、そのマシーンが全体としてどのように働くかを理解しようとしてきた。しかし、これは、言うは易し行うは難しである。心や動作を制御するセルラー回路は、われわれの脳組織の不透明な、ジェラチンのような塊の至る所で絡み合っており、簡単にリバーエンジニアリングできるような、便利なON/OFFスイッチにはなっていない。

先頃、スタンフォード大学 Wu Tsai 神経科学研究所の研究チームは、行動する動物の標的脳回路を遠隔制御するための初の非侵襲的技術を開発した。そのツールは、神経科学における満たされていない最大の要求の1つを解決する可能性がある。通常の行動中、例えばマウスが相互に自由交際している間、脳深部の特別な脳細胞と回路の機能を柔軟にテストする方法である。

研究成果は、Nature Biomedical Engineering に発表された。研究者は、スタンフォードとシンガポールの南洋理工大学(Nanyang Technological University)の Guosong Hong と研究チーム。Hong は、Wu Tsai 神経科学研究所の材料科学・工学准教授。同氏は、化学と材料科学のバックグラウンドを利用して、脳の研究を進めるために生体適合ツールと材料を考案した。

新規発表の技術は、光遺伝学によって規定された基礎の上に立脚している。光遺伝学は、Karl Deisseroth らによって初めて開発された技術。感光性藻類タンパク質をニューロンに導入し、研究者は様々な色の光に反応して ON/OFF する。

「光遺伝学は、神経科学では変革的ツールであるが、既存技術でできる事には限界がある。一部は、それが可視光に依存することである。脳は、可視光に対して極めて不透明であるので、刺激したい細胞に光を当てるには、侵襲的な光インプラントが必要になる。これは組織に損傷を与える。光ファイバテザーを頭蓋にマウントするが、これは多種類の自然な行動の研究を難しくする」(Hong)。

こうした課題を克服する方法について材料科学者として考え、Hong は、脳や頭蓋を含め、生体組織が基本的に赤外光に対して透明であることを認識した。つまり、赤外光は、脳深部に光を供給できるのである。

既存の光遺伝学ツールは、赤外光に反応しないので、研究チームは、赤外の他の形態を検出するように進化する分子に眼を向けた。つまり熱である。マウスの脳の特定のニューロンに TRPV1 という感熱性の分子を人工的に取り付けることでチームは、1m 離れて頭蓋や頭皮を通して赤外光を照射することで改良された細胞を刺激できることを確認した。

TRPV1 は、熱に関連する痛みを感じる分子熱センサ。チリペッパーのピリツとした火傷と同じである。その発見は、2021 年薬学のノーベル賞につながった。同様の受容体は、ガラガラヘビや他のハブなどには「ヒートビジョン」となり、暗闇で温血の獲物を狩ることができる。最近の研究は、TRPV1 をマウスの網膜錐体細胞に加えることで、赤外スペクトルで見る能力をマウスに与えることに成功した。

その新しい技術は、人工「トランスデューサ」にも依存している。これは、標的とする脳領域に注入して、脳組織に浸透する赤外光を吸収、増幅することができる。これらのナノスケール粒子、MINDS (for “macromolecular infrared nanotransducers for deep-brain stimulation”)「脳深部刺激のためのトランスデューサ」は、われわれの皮膚のメラニンのように働く。メラニンは、太陽から有害な紫外線を吸収する。そのナノスケール粒子は、有機ソーラセルや LEDs を作るために使われる生分解性ポリマから作られている。

「われわれは、TRPV1 チャンネルだけで初めて細胞を刺激した。明らかになったことは、ガラガラヘビは、われわれがマウスの脳で操作できよりも、遙かに強い方法で赤外信号を検出することができること。幸いにも、われわれには使える材料科学があった」(Hong)。

Hong のチームは、TRPV1 チャンネルをマウスの運動野片側のニューロンに加え、同じ領域に MINDS 分子を注入することでその技術を初めて実証した。運動野は、身体の動きを調整する領域。

最初に、そのマウスは囲いの中をランダムに探索していたが、研究者が囲いの上から赤外光を照射すると、マウスは、円を描いて動き回り始めた。これは、運動野の片側の刺激に駆動された結果である。

もう 1 つの重要な実験で研究チームは、マウス脳の奥深くで MINDS がニューロンを刺激できることを示した。チームは、脳の報酬センタのドーパミン発現ニューロンに TRPV1 チャンネルを挿入し、続いて同じ領域に MINDS を注入した。次に、3つの標準ラジアルアーム迷路の 1 つの上から集束赤外光を位置合わせした。マウスが、ドーパミンニューロンをくすぐる不可視赤外光に「中毒している」ことが示された。マウスは、そのビーム下の迷路でほぼ全ての時間を費やした。

この実験は、その新技術が脳のどこのニューロンでも無傷の頭皮や頭蓋を通して刺激できることを実証している。いかなる光散乱でも、可視光スペクトルの光でこれは不可能である。驚くべきことに、赤外光ビームがマウスの頭の上 1m 離れた位置でもこれが機能した。

Hong は、神経科学で拡大する運動にその技術の即時の適用があると見ている。マウスの自然な社会的行動に関わる脳回路の研究。目的は、人の社会的認知の根底にあるシステムの理解向上である。

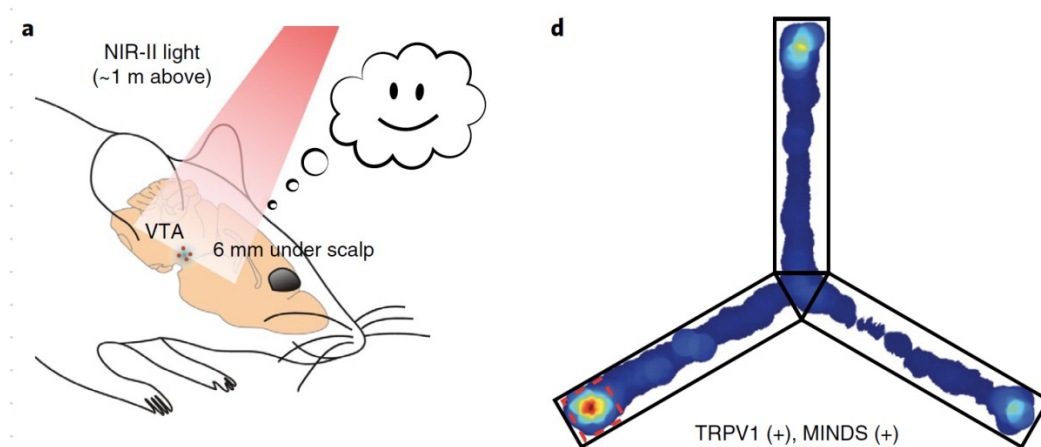


図 ラジアルアーム迷路の上方、～1mからの赤外光により VTA ドーパミンニューロンの刺激をししている。結果は、赤外光ビームの位置に強い場所の好み(迷路の下方左) (Credit: Wu et al, Nature Biomedical Engineering, 2022)