

M20240430\_03\_UCSD

透明な脳インプラントは、表面から深部神経活動を読み取ることができる

カリフォルニア大学サンディエゴ校(UC San Diego)の研究チームは、脳の表面に乗っている間、脳深部の活動に関する情報を提供する神経インプラントを開発した。

インプラントは、薄くて透明で柔軟なポリマーストリップで構成されており、グラフェン電極の高密度アレイが詰め込まれている。トランスジェニックマウスでテストされたこの技術により、研究チームは、脳表面からの記録を使用して深部神経活動に関する高解像度データを提供する低侵襲ブレイン・コンピューター・インタフェース(BCI)の構築に一步近づいた。

研究成果は、Nature Nanotechnology 誌に掲載された。

「われわれは、この技術によって神経記録の空間範囲を拡大している」と、研究主任、UCSD Jacobs 工学部の電気・コンピュータ工学科教授、Duygu Kuzum は話している。「われわれのインプラントは脳の表面に埋もれているが、その設計は、より深い層から神経活動を推測できるという点で、物理的なセンシングの限界を超えている。」

この研究は、現在の神経インプラント技術の限界を克服するものである。例えば、既存の表面アレイは低侵襲だが、脳の外層を超えて情報を取り込む能力に欠けている。対照的に、脳を貫通する細い針を備えた電極アレイは、より深い層をプローブすることができるが、多くの場合、炎症や瘢痕化を引き起こし、時間の経過とともに信号品質が低下する。

UC San Diego で開発された新しい神経インプラントは、両方の長所を提供する。

インプラントは、脳の表面にフィットする薄くて透明で柔軟なポリマ

ストリップ。ストリップには、直径 20 $\mu\text{m}$  の小さな円形グラフェン電極の高密度アレイが埋め込まれている。各電極は、マイクロメートル ( $\mu\text{m}$ ) の細さのグラフェンワイヤで回路基板に接続されている。

トランスジェニックマウスを用いた実験では、このインプラントにより、電気的活動とカルシウムの活動という 2 種類の神経活動に関する高解像度の情報を同時に取得することができた。脳の表面に埋入すると、インプラントは外層のニューロンからの電気信号を記録する。同時に、研究チームは 2 光子顕微鏡を使用してインプラントにレーザー光を照射し、表面下 250 $\mu\text{m}$  の深さにあるニューロンからのカルシウムスパイクを画像化した。チームは、表面の電気信号とより深い層のカルシウムスパイクとの間に相関関係があることを発見した。この相関関係により、研究チームは表面電気信号を使用してニューラルネットワークをトレーニングし、ニューロンの大規模集団だけでなく、個々のニューロンについても、様々な深さでのカルシウム活性を予測することができた。

「ニューラルネットワークモデルは、表面の電気的記録と深部でのニューロンのカルシウムイオン活性との関係を学習するように訓練されている。その関係を学習すれば、モデルを使って表面からの深度活動を予測できる」(Kuzum)。

電気信号からカルシウム活性を予測できる利点は、イメージング実験の限界を克服できること。カルシウムスパイクをイメージングする場合、被験者の頭部は顕微鏡下で固定されなければならない。また、これらの実験は一度に 1~2 時間しか続かない。

「電気的記録にはこれらの制限がないため、われわれの技術により、被験者が自由に動き回り、複雑な行動タスクを実行できる長時間の実験が可能になる。これにより、動的な現実世界のシナリオにおける神経活動をより包括的に理解することができる」と、研究の共同筆頭著者、Kuzum の研究室の電気&コンピューター工学博士課程学生 Mehrdad Ramezani は話している。

## 神経インプラントの設計と製造

この技術の成功は、機械学習手法と組み合わせた透明性と高い電極密度など、いくつかの革新的な設計上の特徴によるものである。

「高密度に埋め込まれたこの新世代の透明グラフェン電極により、より高い空間分解能で神経活動をサンプリングできる。その結果、信号品質が大幅に向上する。この技術をさらに注目すべきものにしていくのは、表面信号から深層神経活動を予測できる機械学習手法の統合である」(Kuzum)。

この研究は、UC San Diego の複数の研究グループによる共同研究である。マルチモーダル・ニューラル・インタフェースの開発で世界をリードする Kuzum が率いるこのチームには、グラフェン材料の高度なマイクロ・ナノファブリケーション技術を専門とするナノ工学の Ertugrul Cubukcu 教授が参加している。電気工学とコンピュータ工学の教授、Vikash Gilja の研究室では、神経科学の基礎、信号処理、機械学習の分野のドメイン固有の知識を統合して神経信号を解読している。また、神経生物学・神経科学の Takaki Komiyama 教授(UCSD 生物科学部・医学部)は、柔軟な行動の根底にある神経回路のメカニズムを研究している。

透明性は、この神経インプラントの重要な特徴の1つである。従来のインプラントは、電極とワイヤに不透明な金属材料を使用しており、イメージング実験中に電極の下にあるニューロンの視界を遮っていた。対照的に、グラフェンを使用して作られたインプラントは透明であるため、イメージング実験中に顕微鏡に完全にクリアな視野を提供する。

「電気信号の記録と神経活動の光学イメージングを同時にシームレスに統合することは、この技術によってのみ可能である。両方の実験を同時に実施できることで、イメージング実験が電氣的

記録とどのように時間的に結びついているかがわかるので、より関連性の高いデータが得られる」(Kuzum)。

インプラントを完全に透明にするために、研究チームは従来の金属線の代わりに超細くて長いグラフェンワイヤを使用して電極を回路基板に接続した。しかし、Ramezani の説明によると、グラフェンの単層を細くて長いワイヤとして製造することは、欠陥があるとワイヤが機能しなくなるため、困難である。「グラフェンワイヤに隙間があり、電気信号が通らないことがある。そのため、基本的にはワイヤが切れてしまう」(Ramezani)。

研究チームは、巧妙な手法を用いてこの問題に取り組んだ。ワイヤを単層のグラフェンとして製造するのではなく、中央に硝酸をドープした二重層として製造した。「グラフェンを 2 層重ねることで、一方の層の欠陥が他方の層でマスクされる可能性が高くなり、導電性が向上した、完全に機能する細くて長いグラフェンワイヤが確実に作成される」(Ramezani)。

研究チームによると、この研究は、これまでで最も高密度に充填された表面座位神経インプラント上の透明電極アレイを示している。高密度化を実現するには、超小型のグラフェン電極を作製する必要がある。グラフェン電極のサイズが小さくなるとインピーダンスが増加し、神経活動の記録に必要な電流の流れが妨げられるため、これは大きな課題だった。この障害を克服するために、研究チームは、グラフェン電極上に白金ナノ粒子を堆積させるという、微細加工技術を使用した。これは、Kuzum の研究室が開発した技術である。このアプローチにより、電極を小さく透明に保ちながら、電極を通る電子の流れが大幅に改善された。

次のステップ

チームは次に、様々な動物モデルでこの技術をテストすることに注力し、将来的には人間移転を最終目標としている。

Kuzum の研究グループは、この技術を使って神経科学の基礎研究を前進させることにも注力している。そうした考えから、チームは米国とヨーロッパの研究所と技術を共有し、血管活動が脳内の電気的活動とどのように結合しているかの理解から、脳内の場所細胞が空間記憶を生成するのにどのように効率的であるかの調査まで、様々な研究に貢献している。この技術をより広く利用できるようにするために、Kuzum のチームは、生産を拡大し、世界中の研究者による採用を促進するための取り組みへの資金獲得に、国立衛生研究所(NIH)の助成金を申請した。

「この技術は、非常に多くの異なる基礎神経科学研究に使用できる。また、人間の脳をよりよく理解するための進歩を加速させるので、われわれの役割を果たすことを熱望してい。」と Kuzum はコメントしている。

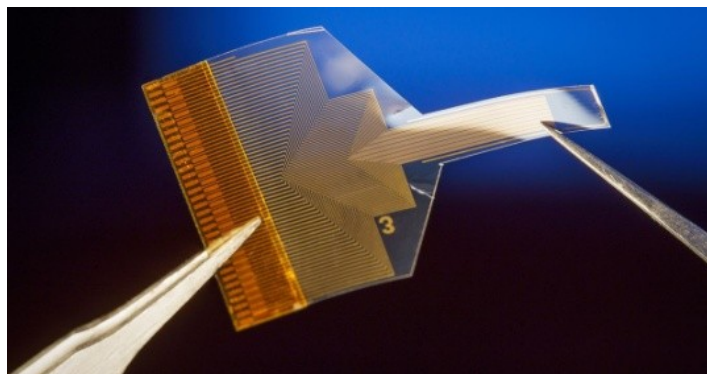


図 この薄くて柔軟なインプラントを脳の表面に埋め込むことで、研究者は脳の繊細な組織を傷つけることなく、脳の奥深くにある神経活動に関する高解像度の情報を取得することができる。(写真:David Baillot / UC San Diego Jacobs School of Engineering)