

## 第23回青葉工学研究奨励賞



### バイオ界面設計に基づく実細胞操作による 機能的神経回路の人工再構成

東北大学  
学際科学フロンティア研究所  
助教 山本 英明

生物の脳は、神経細胞（ニューロン）が精密に配線された回路網である。あまりの複雑さゆえ、この回路網が脳システムとしての機能を実現する原理はいまだ多くが理解されていないが、回路機能をシャーレ内（*in vitro*）で再構成することができれば、これを解析するための新しいモデル実験系を創成することができる。しかし脳の機能素子であるニューロンは、均質なシャーレの上で培養すると、突起をランダムな方向に伸長させ、生体内（*in vivo*）とは異なる回路を形成する。そこで本研究では、半導体技術を用いて細胞外基質タンパク質をパターン転写した基板を用いて生きたニューロンによる自己組織的な回路形成を誘導することで（図1）、*in vitro* 実験系のこの弱点を克服することを目指した。

ニューロンは、軸索と樹状突起と呼ばれる2種類の神経突起を持っており、前者は信号出力端子、後者は信号入力端子の役割を担っている。神経回路機能を*in vitro*で再構成するための最初の関門は、細胞ごとにこの軸索-樹状突起極性を制御して回路を形成することであった。私は、軸索は樹状突起に比べて長く伸びるという生物学的な特徴に発想を得て、「1本の突起だけを長く伸びられるようにした場合、その突起は軸索に分化する」という仮説を立てた。そして、空間的に非対称なマイクロパターンを用いてこの仮説を検証し、正当性を確かめた（図2）<sup>[1]</sup>。

続けて取り組んだ研究では、このように誘導した軸索を別のニューロンに接続し、神経回路を構成できることを実証した<sup>[2]</sup>。ここではまず、非対称型マイクロパターンを10 $\mu\text{m}$ の微小間隙を設けて配列させると、80%近い選択性で、軸索が配向を保ちながら間隙を越えて伸長することを見出した。さらにパッチクランプ計測により、シナプス接合を介して神経信号が整流性に伝達することを証明した（図3）。計測した細胞ペアのうち、57%で応答が検出され、そのうち77%は整流性に信号が伝達された。シナプス後電位の強度も5.3mV（中央値）で、これまでのシャーレ培養での報告に比べても全く遜色ない。

並行して進めた研究では、パターン基板上での軸索の長さを計測することで興奮性神経細胞と抑制性神経細胞を非標識で判定できることを見出し<sup>[3]</sup>、また、実細胞操作技術と計算機シミュレーションとの対照を通じて、神経回路の構造機能相関を解析する研究も立ち上げている<sup>[4]</sup>。

現在、深層学習の成功により人工ニューラルネットの研究がにわかに活気を取り戻し、またIoT（Internet of

Things）社会を支える低消費電力デバイスとしてニューロモフィックデバイスの開発が急ピッチで進められている。半導体技術を活用して作り上げた新しい実験系を進展させて、今後、生体神経回路の機能モジュールの*in vitro*再構成や、バイオ素子に基づいた生体の情報処理メカニズムの解明へと研究を繋げていきたいと考えている。

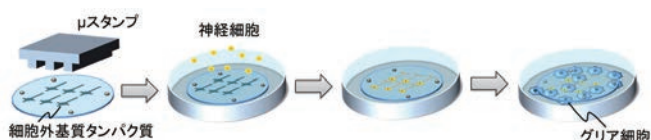


図1. ニューロンのパターンニング法

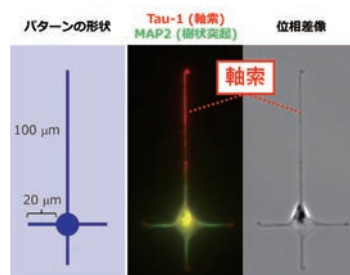


図2. 軸索-樹状突起極性の人工制御<sup>[1]</sup>

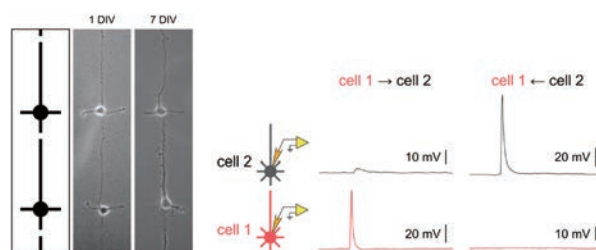


図3. フィードフォワード型神経回路の人工再構成<sup>[2]</sup>

- [1] \*H. Yamamoto, T. Demura, M. Morita, G. A. Banker, T. Tanii, S. Nakamura, *J. Neurochem.* **123**, 904-910 (2012).
- [2] \*H. Yamamoto, R. Matsumura, H. Takaoki, S. Katsurabayashi, A. Hirano-Iwata, M. Niwano, *Appl. Phys. Lett.* **109**, 043703 (2016).
- [3] S. Kono, \*H. Yamamoto, T. Kushida, A. Hirano-Iwata, M. Niwano, \*T. Tanii, *PLoS ONE* **11**, e0160987 (2016).
- [4] \*H. Yamamoto, S. Kubota, Y. Chida, M. Morita, S. Moriya, H. Akima, S. Sato, A. Hirano-Iwata, T. Tanii, M. Niwano, *Phys. Rev. E* **94**, 012407 (2016).