



ダイヤモンド電極で脳を観る 脳内活動のリアルタイムセンシング

緒方元気 Genki OGATA 栄長泰明 Yasuaki EINAGA

脳内の活動をリアルタイムに観察することは、脳機能の解明や神経疾患治療に不可欠な技術である。筆者らの研究室が開発したホウ素ドープダイヤモンド微小電極は、高精度で安定した電気化学センサーとして、脳活動に伴った神経伝達物質や神経疾患の治療薬の測定を可能にし、てんかんや神経変性疾患の個別化医療の実現に貢献する。

はじめに

脳内リアルタイムモニタリングは、神経科学や医療分野において重要な役割を果たす技術である。脳は複雑なネットワークで構成され、多数の電気信号や化学反応によって機能しているが、その動的な活動をリアルタイムで正確に把握することは、脳機能の解明や神経疾患の診断・治療、新しい治療法の開発に不可欠である。従来の手法では困難だった脳活動の瞬間的な異常や長期的な変化の把握も、近年の技術の進展により可能となってきた。

この技術は、てんかん発作や神経変性疾患の早期検出、脳外傷後の回復評価など、医療分野で大きな可能性をもっている。また、脳機能の直接測定により、精神疾患や行動科学の研究に新たな視点を提供し、個別

化医療の実現を支援する技術でもある。さらに、近年ニューロテクノロジーの発展に伴い、脳とコンピュータやロボット等の体外装置を繋ぐブレイン・マシン・インターフェースや、それらを活用したニューロフィードバック療法の進化にも寄与している¹⁾。

本稿では、筆者らが独自に開発しているダイヤモンド微小電極を活用した、脳内局所でのリアルタイムモニタリングの例を紹介する。既存の脳内での局所計測には、カーボンファイバー電極、マイクロダイアリシス、光ファイバーセンサーなどが用いられているが、ダイヤモンド微小電極は高耐久や低ノイズ等の特徴を持ち、脳内の電気信号や化学物質を長期間安定して計測が可能である。

ダイヤモンド電極

通常絶縁体のダイヤモンドに、ホウ素を～1%程度添加することで電気伝導性をもつダイヤモンドを合成することができる(ダイヤモンド電極)²⁾。

ダイヤモンド電極は、様々な電気化学的応用において非常に優れた特性をもつ。例えば、電位窓が広く、非常に広い電位範囲で安定して動作することができ、ほかの電極素材に比べ、多様な電気化学反応に対応できる。さらに、非常に高い耐久性と化学的安定性をもつ。通常の電極は、反応条件により劣化や腐食が進むことがあるが、ダイヤモンド電極は非常に耐腐食性が高く、例えば、強酸や強アルカリ環境下など過酷な環境でも長期間使用することができるため、センサーのみならず、電解合成やCO₂還元、汚水処理用電極など、様々な電気化学分野で非常に有望な素材とされて

おがた・げんき

慶應義塾大学理工学部化学科 特任准教授
〔経歴〕2007年九州工業大学大学院生命体工学研究科博士後期課程修了、博士(学術)。カリフォルニア大学デビス校、新潟大学大学院医歯学総合研究科、大阪大学大学院医学系研究科を経て、21年より慶應義塾大学特任講師、23年より現職。〔専門〕神経科学・電気化学〔趣味〕旅行・食へ歩き。E-mail: ogatag@keio.jp



えいなが・やすあき

慶應義塾大学理工学部化学科 教授
〔経歴〕1994年東京大学理学部化学科卒業。99年同大学大学院工学系研究科応用化学専攻博士課程修了、博士(工学)。同年同学助手。2001年慶應義塾大学理工学部講師、03年同学助教授、07年准教授、11年より現職。〔専門〕機能材料化学、電気化学、光化学。〔趣味〕水泳、スキー。E-mail: einaga@keio.jp



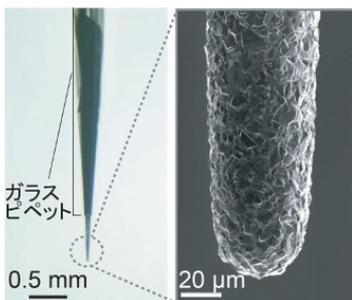


図1 針状ダイヤモンド微小電極

図左はダイヤモンド微小電極の先端写真。細いガラスピペットでダイヤモンドの露出長を調整している。図右は先端部分の電子顕微鏡写真。(Reproduced with permission from Ref. 5. Copyright 2017, Springer Nature)

いる²⁾。

ここでは、脳内に刺入して脳内のセンサー電極として使用するため、先端径 $\sim 20\ \mu\text{m}$ の針状ダイヤモンド微小電極を作製した(図1)。電気化学測定により物質を検出する際には、センサーとなる作用極、対極、参照極からなる三電極系を用いる。参照極に対し、作用極へ様々な正や負の電位を印加し、作用極の表面で溶液中化合物の酸化還元反応を誘導することにより、その反応に伴う電子の移動を電流として計測する。測定対象物質の種類によって酸化還元反応を誘導する電位が異なることで、測定対象物の判別をする。計測された電流量が反応する物質の濃度に比例するため、電流の大きさに濃度を知ることができる。

神経伝達物質ドーパミン脳内リアルタイム測定

実際にダイヤモンド微小電極を用いて、生きた動物の脳内にてドーパミンのリアルタイム測定した例を紹介する。

ドーパミンは、情動や意欲の調節、運動や認知の制御を担う神経伝達物質である。脳内ドーパミンの異常な変動は様々な問題を引き起こし、過剰な分泌は幻覚や妄想、一方、ドーパミン分泌が不足すると、パーキンソン病などの運動調節異常を引き起こすことが知られている。

作製したダイヤモンド微小電極を用いて、麻酔されたマウスの脳内に刺入して、ドーパミン検出を試み、電極の基礎評価を行った。ドーパミン作動性ニューロンに電気刺激を与え、このとき放出されるドーパミン

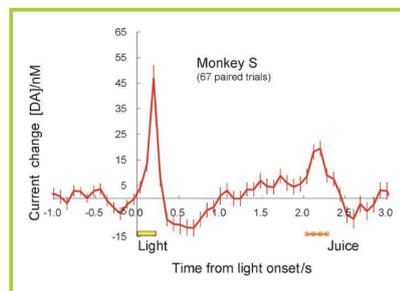


図2 ニホンザル脳内でのドーパミンリアルタイム測定

光刺激の提示2秒後にジュースが飲める。黄色い線は光刺激、オレンジの点線はジュース放出、それぞれの時間を示す。(Reproduced with permission from Ref. 4. Copyright 2011, Elsevier)

をダイヤモンド微小電極上で酸化し、電流応答を得た。その結果、応答速度が非常に速く、かつ安定したバックグラウンドと電流応答を得ることができた。また、数時間脳内に挿入した状態で測定を行っても劣化は見られず、安定性という点でもダイヤモンド微小電極の有用性が示唆された³⁾。

次に別の例として、パブロフの実験を行った。光刺激の提示後に、報酬となるオレンジジュースを与える条件反射のトレーニングをされたニホンザルを用い、脳内でドーパミン測定を試みた。報酬の期待値が高くなると、ドーパミンが放出されることが知られているため、光刺激の2秒後にジュースを与えることを繰り返した。初めは光刺激ではドーパミンの放出が観測されないが、光刺激のみでドーパミン放出される電流応答を確認した(図2)⁴⁾。

ダイヤモンド微小電極は、ドーパミンのみならず、脳内神経伝達物質の動態を高精度で測定することを可能にするため、今後、新たな脳機能や精神疾患の理解深化に貢献すると期待される。

抗てんかん薬の脳内リアルタイム測定

ダイヤモンド微小電極は、神経伝達物質以外にも薬物を測定することも可能である。体に投与された薬物は、血液に乗って全身のあらゆる臓器へ分布するが、どの臓器も、性質や役割が異なっている。したがって、ある臓器において、薬物が届いているかどうか、そして、その場でどのように増減していくかとともに、薬物による効能を含む生理機能との相関を知ることは薬

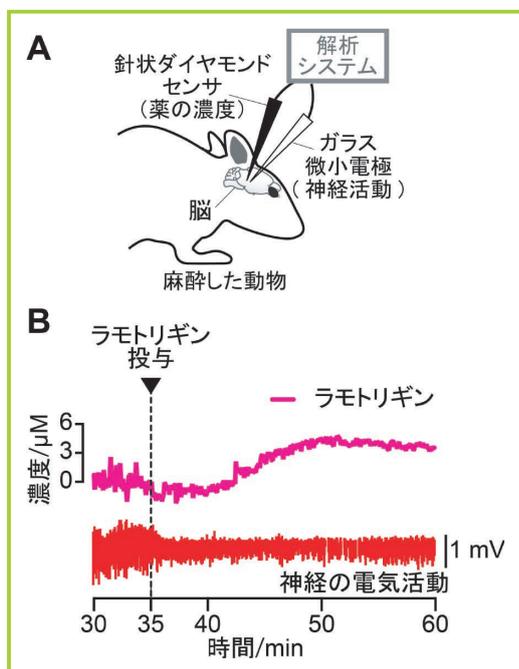


図3 ラット脳内での抗てんかん薬リアルタイム測定
 (A) 実験の模式図。針状ダイヤモンド微小電極とガラス微小電極の先端を近接させて、脳の表面の間質液に配置した。(B) 測定結果。赤線：神経電場電位、マゼンダ線：ラモトリギン濃度。(Reproduced with permission from Ref. 5. Copyright 2017, Springer Nature)

理的に重要である。そこで、麻酔されたラットの脳内にて、神経の活動を抑制する抗てんかん薬ラモトリギンの測定を試みた。ダイヤモンド針状電極を脳内に刺入し、同時にガラス微小電極を用いて神経の電気活動の変化の様子を測定した(図3A)。ダイヤモンド微小電極は導電性をもつため、神経の電気活動測定も可能であるが、ここでは古典的手法であるガラス微小電極を用いた。

ラモトリギンを静脈投与したところ、その濃度は徐々に上昇し、15分後にピークに達した(図3B)。脳内の最大濃度が4.7 μMと見積もられただけでなく、ラモトリギンが増加し始めるとほぼ同時に、神経の電気活動が抑制されていることが明らかとなり、その効果が持続していることがわかった⁵⁾。

おわりに

ダイヤモンド微小電極は、脳内でのリアルタイム測

定以外にも、ほかの様々な臓器にて生体内物質や薬の測定に活用することができる。例えば、生きた動物の聴覚器官である内耳蝸牛と筋肉内でのビタミンB₁₂を同時に測定することに成功した⁶⁾。このように臓器の違いによる薬物の到達するタイミングや量の違いを理解できる。また、摘出豚眼では、緑内障点眼薬の眼内への薬物移行の様子の違いを⁷⁾、マウスの腫瘍組織内では、がんバイオマーカーであるグルタチオンを測定し、放射線治療した組織と治療なしの組織内濃度の違いを観測した⁸⁾。

本手法は電気化学的に不活性な物質は測定不能であることや、測定物質の選択性の課題がある。しかしながら、選択性を実現しうる機能分子を電極に修飾したダイヤモンド電極による試み^{9,10)}や、電気化学インピーダンス測定⁹⁾など、これらの課題解決に向けた試みが有効であることもわかってきている。

以上のように、ダイヤモンド微小電極は、臓器ごとの薬物動態や病態評価を高精度に行うツールとして、今後、個別化医療や新薬開発への貢献をはじめ、医療や薬理学の分野でのさらなる応用が期待される。

- 1) H. Zhang, L. Jiao, S. Yang, H. Li, X. Jiang, J. Feng, S. Zou, Q. Xu, J. Gu, X. Wang, B. Wei, *Int. J. Surg. (Lond., Engl.)* **2024**, *110*, 5745.
- 2) a) 栄長泰明, *ダイヤモンド電極*, 日本化学会編・共立出版, **2015**; b) Y. Einaga, *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 3605; c) Y. Einaga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2018**, *91*, 1752.
- 3) A. Suzuki, T. A. Ivandini, K. Yoshimi, A. Fujishima, G. Oyama, T. Nakazato, N. Hattori, S. Kitazawa, Y. Einaga, *Anal. Chem.* **2007**, *79*, 8608.
- 4) K. Yoshimi, Y. Naya, N. Mitani, T. Kato, M. Inoue, S. Natori, T. Takahashi, A. Weitemier, N. Nishikawa, T. McHugh, Y. Einaga, S. Kitazawa, *Neurosci. Res.* **2011**, *71*, 49.
- 5) G. Ogata, Y. Ishii, K. Asai, Y. Sano, F. Nin, T. Yoshida, T. Higuchi, S. Sawamura, T. Ota, K. Hori, K. Maeda, S. Komune, K. Doi, M. Takai, I. Findlay, H. Kusuhara, Y. Einaga, H. Hibino, *Nat. Biomed. Eng.* **2017**, *1*, 654.
- 6) A. Hanawa, G. Ogata, S. Sawamura, K. Asai, S. Kanzaki, H. Hibino, Y. Einaga, *Anal. Chem.* **2020**, *92*, 13742.
- 7) G. Ogata, M. Yoneda, R. Ogawa, A. Hanawa, K. Asai, R. Yamagishi, M. Honjo, M. Aihara, Y. Einaga, *ACS Sens.* **2024**, *9*, 781.
- 8) S. Fierro, M. Yoshikawa, O. Nagano, K. Yoshimi, H. Saya, Y. Einaga, *Sci. Rep.* **2012**, *2*, 901.
- 9) T. Matsubara, M. Ujie, T. Yamamoto, M. Akahori, Y. Einaga, T. Sato, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2016**, *113*, 8981.
- 10) K. Ishii, G. Ogata, T. Yamamoto, S. Sun, H. Shiigi, Y. Einaga, *ACS Sens.* **2024**, *9*, 1611.