

超薄型有機 EL フィルムが発する光で、ニューロンの興奮を誘発することに成功
～ニューロンを傷つけない特徴を活かして、神経難病の治療への応用に期待～

1. 発表者：

関野 正樹（東京大学 大学院工学系研究科 准教授）
横田 知之（東京大学 大学院工学系研究科 准教授）
染谷 隆夫（東京大学 大学院工学系研究科 研究科長・教授）

2. 発表のポイント：

- 刺激用光源としては例のない 2 μm の薄さのフィルム状有機 EL 素子を開発し、光応答性ニューロンを有する動物の脳や神経を刺激することに成功した。
- 開発した素子は従来の神経刺激用光源と異なり、極めて柔らかいため貼付した神経に機械的損傷を与えず、光強度が均一であるため照射ムラによる発熱を生じにくい。そのため脳機能計測の標準的な機器である MRI の中でも使用できることが示された。
- 将来、幹細胞を用いた神経や筋肉の治療において、組織へ導入した幹細胞の分化を誘導するデバイスへの応用などが期待される。

3. 発表概要：

東京大学大学院工学系研究科の関野正樹准教授、金東珉特任研究員、横田知之准教授、および染谷隆夫研究科長・教授らは、ニューロンを光で刺激することができる、フィルム状の有機 EL デバイスを開発しました。このデバイスは、光応答性ニューロンの刺激に有効な青色の光を発生し、曲がった状態でも発光することができます。デバイスを用いて運動ニューロンを刺激すると、筋肉の収縮が観察されました。このデバイスは、これまで用いられてきた光ファイバーや硬い LED などと異なり柔軟で、光の照射が均一であるため、神経へ留置しても機械的損傷による炎症反応を誘発せず、局所的な発熱も見られませんでした。また導電層が薄いため、一般的に金属含有体を苦手とする MRI の中でも問題無く使用でき、脳への光刺激によって誘発される脳活動を検出することができました。将来、神経や筋肉の難病を治療するために組織へ幹細胞を導入する手法が期待されており、幹細胞に光を照射することによって分化を誘導するデバイスへの応用などが期待されます。

本研究成果は、2020年8月17日（米国時間）に米国アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」のオンライン版で公開しました。

本成果は、以下の事業・研究プロジェクトによって得られました。

・科学研究費助成事業（科学研究費補助金）

研究課題/領域番号： 17H06149

研究種目： 基盤研究（S）

研究プロジェクト： 「拍動する心筋細胞シートを用いた伸縮性多点電極アレイによる薬物反応の評価」

研究代表者： 染谷 隆夫（東京大学 大学院工学系研究科 教授）

研究期間：2017年5月～2022年3月

・戦略的創造研究推進事業（ERATO）

グラント番号： JPMJER1105

研究プロジェクト： 染谷生体調和エレクトロニクス

研究代表者： 染谷 隆夫（東京大学 大学院工学系研究科 教授）

研究期間：2011年10月～2017年3月

4. 発表内容：

近年注目されている有機半導体は、以前から普及しているシリコン等の無機半導体と異なり、自在に曲げられることや、大面積の電子デバイスを製造できる等の特徴があります。薄いポリマー基材の上に有機半導体を印刷して電子回路を作ることによって、フィルム状のセンサー、電極、光源などのデバイスを製造できます。有機半導体のひとつである有機EL（有機発光ダイオード:OLED）（用語1）は、曲がるスマートフォンのディスプレイなどに利用されています。有機ELの応用はウェアラブルデバイスやヘルスケアにも拡大しており、心拍数や血中酸素濃度を計るパルスオキシメーターなどが開発されています。しかし神経系における有機ELの利用はまだ検討されていませんでした。

近年開発された光遺伝学的手法によれば、光に応答する蛋白質を遺伝子導入によってニューロンに発現させると、ニューロンを光の照射によって興奮させることができます（注1）。光を使った刺激は、古典的な電気刺激よりもピンポイントで、標的とするニューロンを刺激できます。この特徴を活かして、光による刺激は脳科学の重要な手法となっており、さらに将来的には筋ジストロフィーや筋萎縮性側索硬化症などの治療にも利用できると考えられています。

光刺激に用いる光源として光ファイバーとLEDがよく用いられており、これらは硬いために、体内へ留置した際に神経組織へ機械的損傷を与えて炎症を誘発することがありました。また、点状に発光する光源であるため、多数のニューロンを同時に刺激する用途には対応しにくく、発光点に局所的な発熱が生じてニューロンに影響することも課題でした。さらに、神経細胞の活動を明らかにするためには磁気共鳴画像法（MRI）が有効ですが、一般的な無機半導体で作られたLEDは、MRIの信号欠損を生じさせる問題がありました。

本研究グループは、有機ELを使用して厚さが僅か2 μmのフィルム状の光刺激用光源を開発し（図1）、光感受性蛋白質のチャネルロドプシン2（ChR2）（用語2）をニューロンに発現させた遺伝子組み換え動物に対して、脳や末梢神経を刺激できることを実証しました。ChR2

の活性化に有効な光の波長は約 480 nm であり、これに合わせて波長 400～580 nm の光を発する有機 EL フィルムを開発しました。これほど薄くて軽量な、ニューロンの光刺激デバイスは、これまでに例がありません。有機 EL フィルムは、曲がった状態でも安定して発光します。実験に使用した動物は光に対する感受性が特に高められており、約 0.3 mW/mm² の比較的弱い光でもニューロンの興奮が生じるため、有機 EL から発する 0.5 mW/mm² の光出力密度において十分にニューロンの応答を観察することができました。

実際に、ChR2 を発現させたラットに有機 EL フィルムを貼って刺激したところ、筋肉の収縮が観察されました (図 2)。有機 EL フィルムは、脳や神経の表面に密着し、筋肉の収縮によって組織が変形するとそれに柔軟に追従しました。また、足の皮膚に光を照射したところ、感覚神経が興奮し、それに誘発された脳の活動が記録されました。動物の神経へデバイスを 10 日間留置した後で、神経組織を摘出して観察したところ、機械的刺激による炎症反応は生じていませんでした。脳に有機 EL フィルムを貼って、MRI 装置で画像を取得したところ、画像の歪みや欠損は全く生じず、光刺激によって誘発された脳活動を観察することができました (図 3)。さらに、有機 EL は光ファイバー光源に比べて発光部での局所的な発熱が小さいことも示されました。

本手法では、組織を傷つけることなく多数の細胞を同時に刺激できるため、将来的に神経や筋肉の難病の治療に活用できる可能性があります。これらに対しては、組織へ幹細胞 (用語 3) を導入して神経や筋肉の機能を回復する治療法が検討されており、組織内の幹細胞の分化を誘導するために、有機 EL フィルムによる光刺激を利用できると考えられています。

本研究成果は、日本学術振興会 (JSPS) の科学研究費補助事業基盤研究 (S) (17H06149) および科学技術振興機構 (JST) の戦略的創造研究推進事業 (ERATO) の助成を得て進められました。

(注 1) ニューロンの興奮を担うイオンチャネルのうち、光で活性化するものを、遺伝子工学的手法を用いて動物へ強制的に発現させることができる。この手法を用いれば、光の照射によって、標的とするニューロンを興奮または抑制させることができる。チャンネルロドプシン 2 は代表的な光応答性イオンチャネルであり、神経回路の基礎研究に広く用いられている。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」(8月17日、オンライン版)

論文タイトル：Ultra-flexible organic light-emitting diodes for optogenetic nerve stimulation

著者：Dongmin Kim, Tomoyuki Yokota, Toshiki Suzuki, Sunghoon Lee, Taeseong Woo, Wakako Yukita, Mari Koizumi, Yutaro Tachibana, Hiromu Yawo, Hiroshi Onodera, Masaki Sekino, and Takao Someya

6. 問い合わせ先：

<研究に関すること>

東京大学 大学院工学系研究科 電気系工学専攻
准教授 関野 正樹 (せきの まさき)

〒113-8656 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学 大学院工学系研究科 電気系工学専攻
教授 染谷 隆夫 (そめや たかお)

〒113-8656 東京都文京区本郷 7-3-1

< 報道担当 >

東京大学 大学院工学系研究科 広報室

〒113-8656 東京都文京区本郷 7-3-1

7. 用語解説：

(用語 1) 有機 EL

有機化合物への通電によって発光する現象と、それを利用した素子。ディスプレイや照明への利用が進んでいる。

(用語 2) チャンネルロドプシン 2

緑藻類の一種クラミドモナスが有する光感受性蛋白質。青色光の照射を受けると神経興奮を生じさせる。

(用語 3) 幹細胞

自己複製能と分化能を持つ細胞。組織の再生を担うと考えられている。

8. 添付資料：

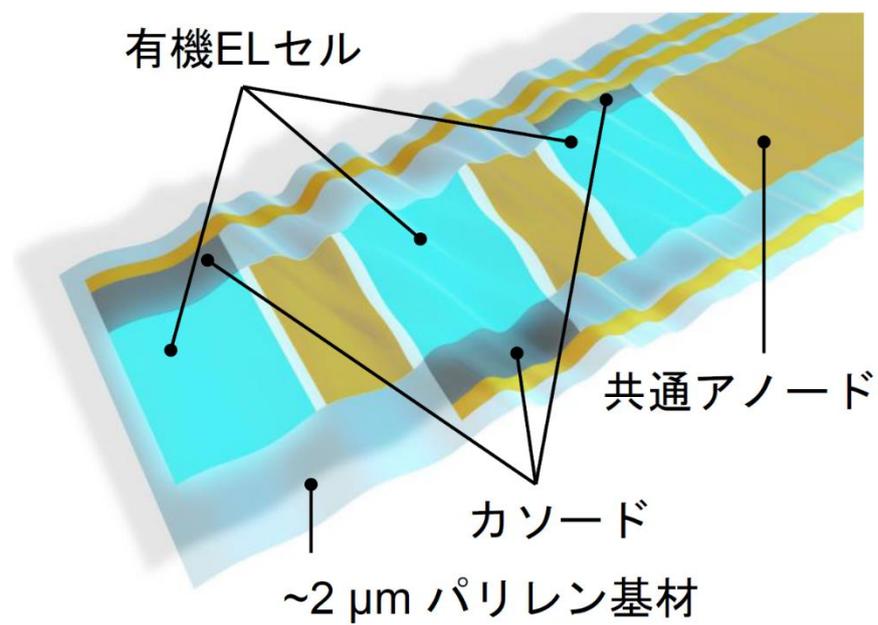
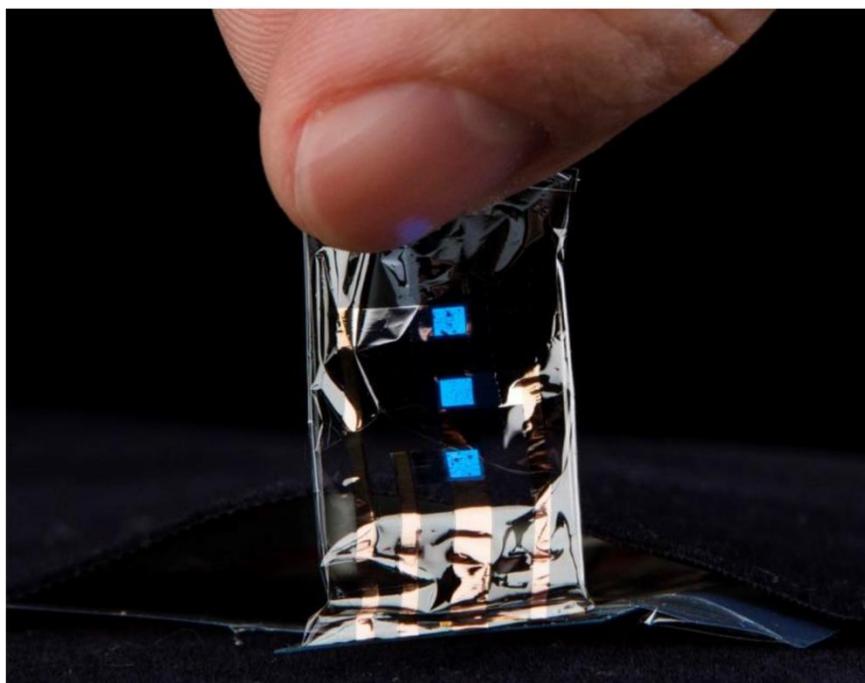


図1 有機ELフィルムは薄く柔軟で、神経刺激に適した青色の光を発生する。

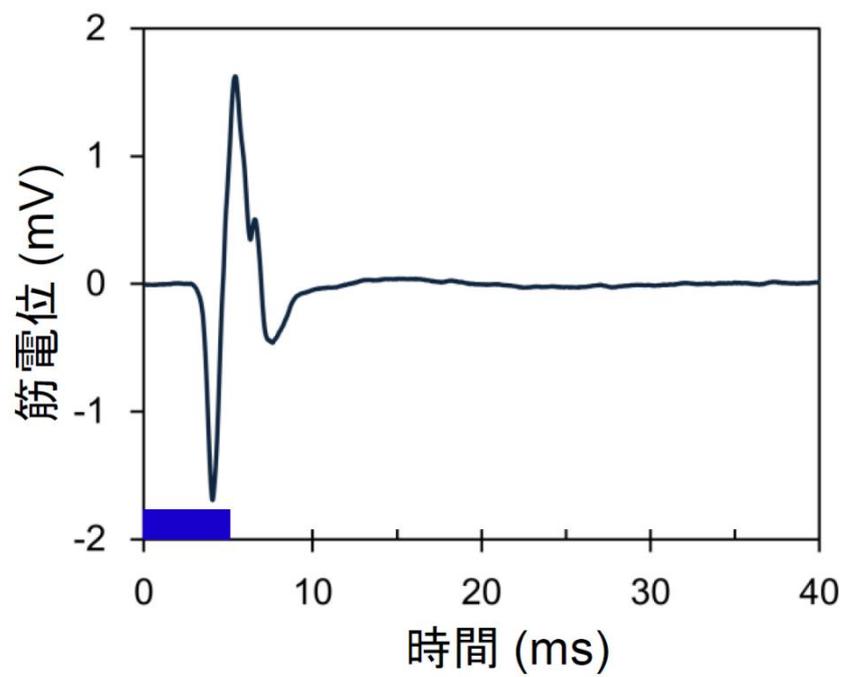
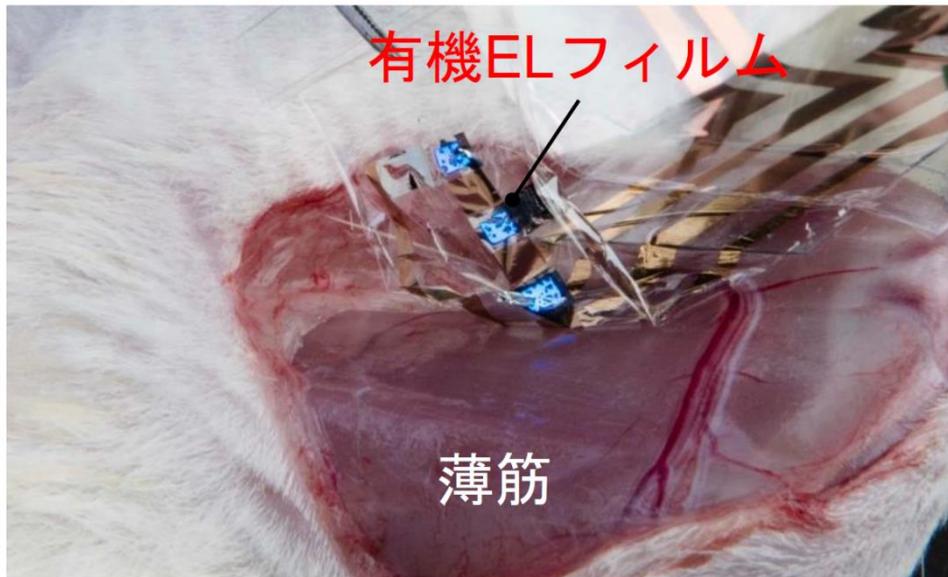
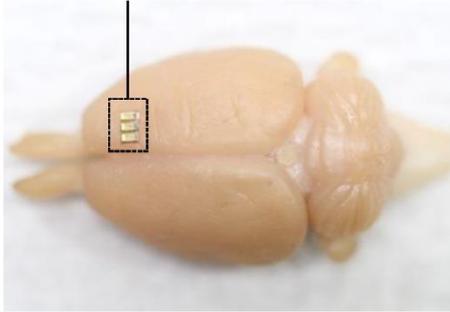
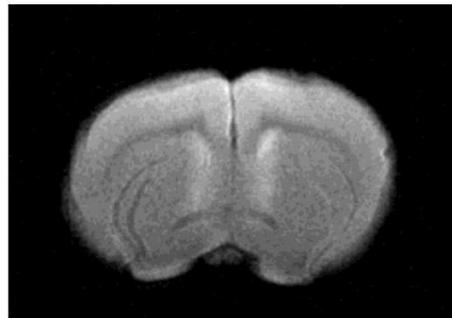
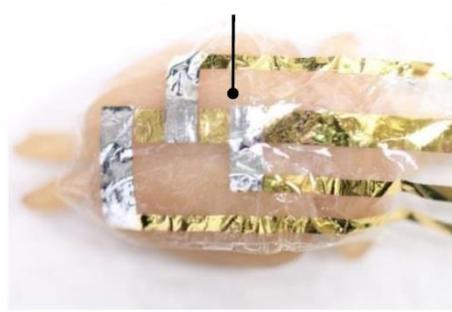


図2 有機 EL フィルムからラットへ光刺激を与えたところ (上)、筋肉の収縮が生じ、筋肉から電位が記録された (下)。筋肉が収縮した際に、有機 EL フィルムは柔軟に追従して変形した。

従来型LED



有機ELフィルム



有機ELフィルム

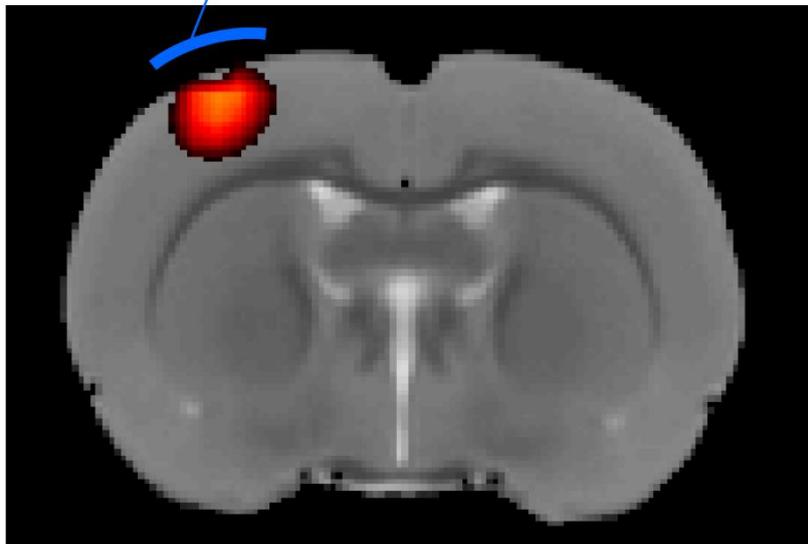


図3 有機ELは従来型LEDと異なりMRIの信号欠損を生じない(上)。脳の表面に置いた有機ELフィルムから光刺激を与えたところ、脳の活動が観察された(下)。