

# 脳イメージングの3つの偉業

ジャスティン・マーフィー

脳深部の電気活動をイメージングするアプローチにより、神経学的研究がより効果的かつ低侵襲的になる。

米ボストン大(Boston University)の生物学助教である神経科学者のジェリー・チェン氏(Jerry Chen)が率いる学際的な研究チームは、生きた動物において神経活動をトラッキングする新たな手法を開発した。その手法の一部には電圧イメージングが含まれている。神経科学コミュニティで注目されているこの技術は、脳内で神経細胞が互いにやりとりをして情報を処理する方法である、電圧と電気活動の変化を直接蛍光イメージングできる。

チェン氏は、「この電気活動を光によってイメージングすることは、神経科学者にとって数十年の夢だった」と話す。「電圧イメージングは現在進行中の研究分野だが、本格化したのはつい最近のことだ」。

この技術は、神経細胞の活動に応じて蛍光が変化できるよう遺伝的にコード化されたインジケータを発現させるもので、本質的には生物学と物理学の基本的限界で作動する。神経細胞の発

火や、個体の認知や行動をよりよく可視化できるようになる、有望な手法だ。

しかし、ハードルがないわけではない。

## 従来の課題

脳深部の活動を測定する従来の方法では、電極を用いる。電極を脳に埋め込むという非常に侵襲的な方法で、電気インパルスを特定部位に送る。

脳活動を測定する別の方法に、カルシウムイメージングがある。蛍光特性によってカルシウムイオンの結合に反応する蛍光分子であるカルシウムインジケータを観察する顕微鏡技術だ。この方法は一般的に、神経細胞の活動を一定期間追跡するために用いられている。これにより、神経ネットワークがどのように変化し、成長するかを調べることができる。

電圧イメージングは、従来の電極ベースの手法やカルシウムイメージングを補完できるものだ。しかしながら、蛍光検出能が低下するキロヘルツのサ

ンプリングレートを必要とするため、ショットノイズとよばれるノイズのある画像が生成されてしまう。ショットノイズに関与する光量は非常に微量であり、従来技術を用いる信頼性の高い計測を妨げるという、顕微鏡検査における長年の基本的限界である。チェン氏やフェローは、高い光子束の励起によって光子数制限のあるショットノイズを克服できると述べる。しかし、光退色や光損傷によって、同時にイメージングできる神経細胞の数や期間は限られる。

そして、電圧イメージングは侵襲性が低く、精度も高いことが実証されているが、リスク因子や課題もある。

電圧イメージングでは、脳に大量の光を照射する必要があり、過熱や光損傷につながる可能性がある。この手法には、一度にイメージングできる神経細胞はわずか10個だけという性能の限界もある。これ以上になると、効率が落ちてしまう。

もう1つの大きな課題は、受け取るシグナルと記録できる神経細胞数を最大化しつつ、光損傷を最小限に抑えて脳へのダメージを防ぐことである。

学際的な研究チームと協力して、チェン氏とボストン大の光学エンジニアは、その境界線を歩むための答えとなり得るアプローチを提供している。

## 勝利の組み合わせ

研究チームは、2光子束と明るい光条件を含むアプローチを研究した。光量が少ない条件のため、ショットノイズを制限して画像からノイズを除去できる。これには、ボストン大電気・コ

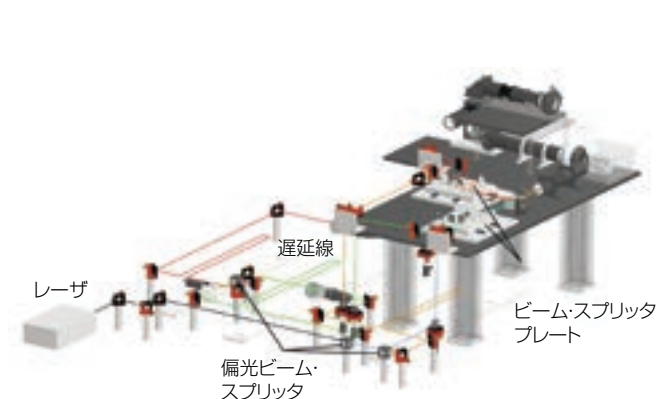


図1 2光子顕微鏡 SMURFの光学機械設計 (出典: J. Chen et al., Nat. Methods; doi: 10.1038/s41592-023-01820-3)

ンピュータ工学科のレイ・テン助教 (Lei Tian)が貢献している。彼は、ショットノイズに制限されたシグナルから蛍光を推定する、DeepVIDと呼ばれるノイズ除去アルゴリズムを開発した。ショットノイズの限界を打破することは、航空学で音速を破ることに似ていると、チェン氏は言及する。

同氏は、「ティアン氏が開発したノイズ除去アプローチは、その限界を突破できる」と述べ、新たなアルゴリズムをゲームチェンジャと評している。「そして、これまで考えられていたものよりも多くの情報を画像から復元できる」。

チェン氏によると、従来のイメージングアプローチでは、少数の神経細胞を非常に高速にイメージングするか、多数の神経細胞を非常に低速にイメージングするかのどちらかであった。ノイズ除去アルゴリズムと、彼の研究室に所属する光学エンジニア研究者とともに開発した顕微鏡を組み合わせることで、大量の神経細胞を非常に高速にイメージングするという両立を実現した。これには、ボストン大のニューロフォトニクスセンターとマイクロ・ナノイメージングファシリティの他の研究者の指導もある。

研究チームがSMURFと呼ぶ顕微鏡は、一度に100個の神経細胞を1000Hzでイメージングできる(図1、2)。チェン氏は、「これは、電気活動をイメージングするのに十分な速度だ」と話す。蛍光シグナルを得るために、脳内に十分な光を入れる必要があるとも述べる。

これは2光子顕微鏡で、0.4×0.4mmの視野をキロヘルツフレームレートでイメージングできる。この技術は、神経細胞の活動に応じて蛍光を変化させ、毎秒1000フレームのイメージ

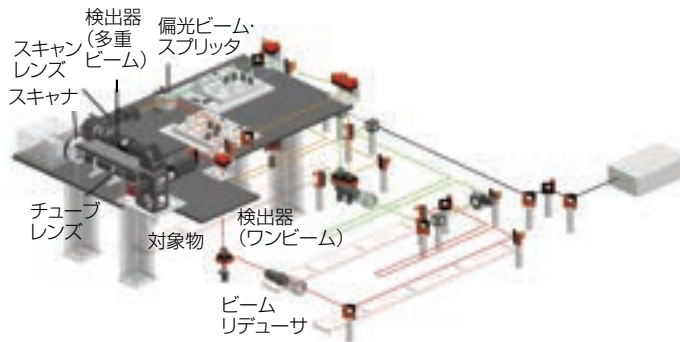


図2 2光子顕微鏡SMURFは、一度に100個の神経細胞を1000Hzでイメージングできる。これは、脳内の電気活動をイメージングするのに十分な速度である(出典: J. Chen et al., Nat. Methods; doi:10.1038/s41592-023-01820-3)

ングを可能にしている(図3)。

遺伝的にコードされた電圧センサは改良されたスパイク検出を特徴としており、組み合わせたフレームワークのもう1つの部分でもある。これは、米イェール大(Yale University)神経科学・細胞分子生理学教授のヴィンセント・ピエリボン氏(Vincent Pieri bone)の研究室で開発された。彼の研究室では、より明瞭かつ容易に脳内の電気活動をイメージングできるよう、神経細胞で発現する新しいタンパク質も開発している。

### さらなる研究

新たな顕微鏡、ノイズ除去アルゴリズム、電圧インジケータからなる独自のアプローチにより、「覚醒している行

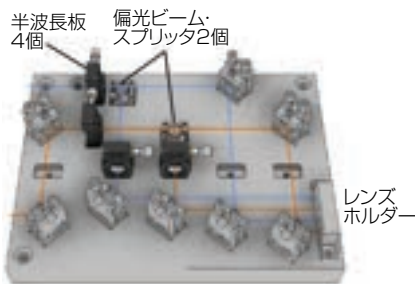


図3 2光子顕微鏡SMURFは、0.4×0.4mmの視野をキロヘルツフレームレートでイメージングでき、神経活動に応じて蛍光を変化させる(出典: J. Chen et al., Nat. Methods; doi:10.1038/s41592-023-01820-3)

動マウスにおいて、100個以上の高密度に標識された神経細胞を、1時間以上にわたって同時に高速に、組織深部までイメージング」することに成功したという。チェン氏は、これにより、大量の神経細胞集団にわたる電圧イメージングのためのスケーラブルなアプローチを実証できたと述べる。

この複合技術のコンポーネントをさらに拡張することで、イメージングできる神経細胞の数を、スタンダードな10個から実証済みの100個、さらには数千個まで増加することが期待できると、チェン氏は話す。これにより、最終的には、脳がどのように情報を処理するかについて神経科学者がより深く理解できるようになるだろう。

チェン氏は、「この技術を応用することで、脳がどのように機能するかという基礎的な疑問に答えられるだろう」と述べる。「これまで考えられていたものよりも高速で、より多くの神経細胞をイメージングするための、新たな世界を拓くだろう」。

研究に向けて、電圧イメージングをより効率的、実用的、スケーラブルなものとするように意図された複合アプローチは、電気活動や神経細胞活動の乱れを伴う神経疾患のより包括的な研究を可能にするかもしれない。