

半導体加工技術により製作した 両面微小電極アレイデバイスが 医療・創薬を高度化する

九州工業大学 大学院生命体工学研究科
生体機能応用工学専攻
教授 安田 隆

2025年12月16日

微小電極アレイ

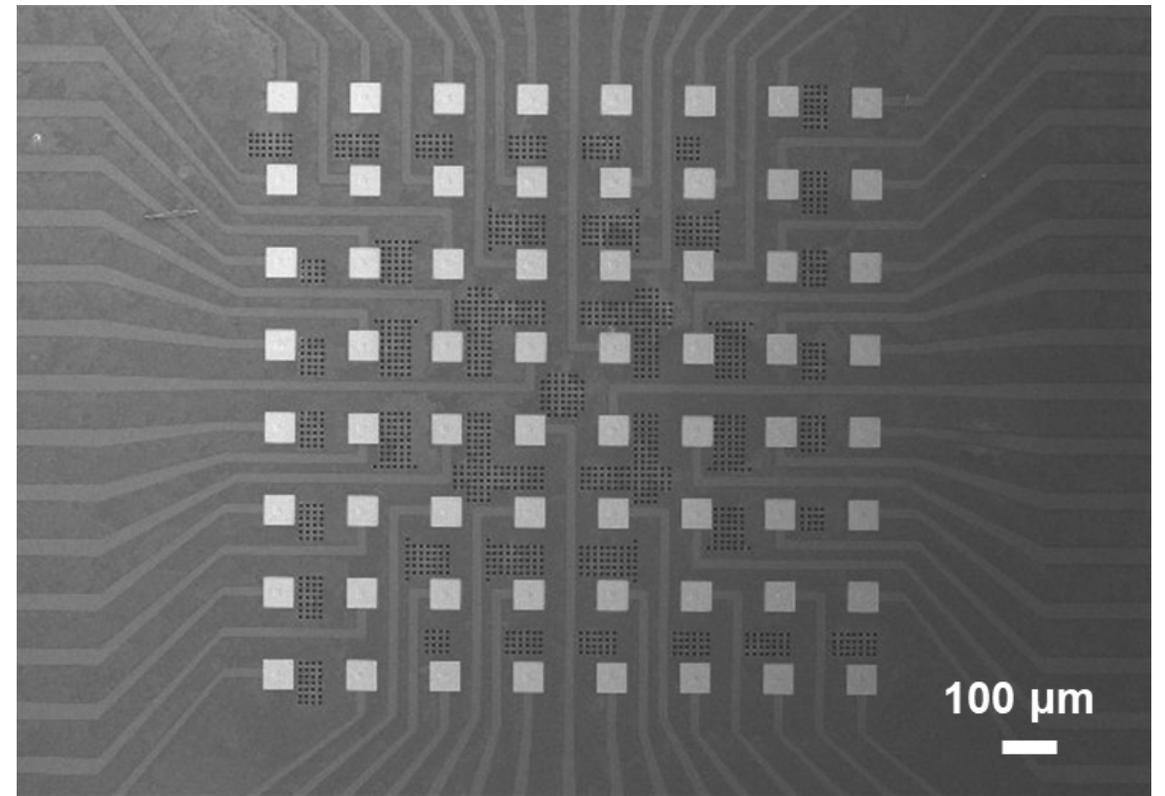
Microelectrode Array, MEA

機能：

- 脳切片、培養神経細胞、心筋細胞などの生理学的な活動に起因する電気的信号（細胞外電位）を計測・解析
- 非侵襲のため長期的計測が可能
- 同時多点計測により神経ネットワーク等で生じる情報伝達を時空間的に解析可能

用途：

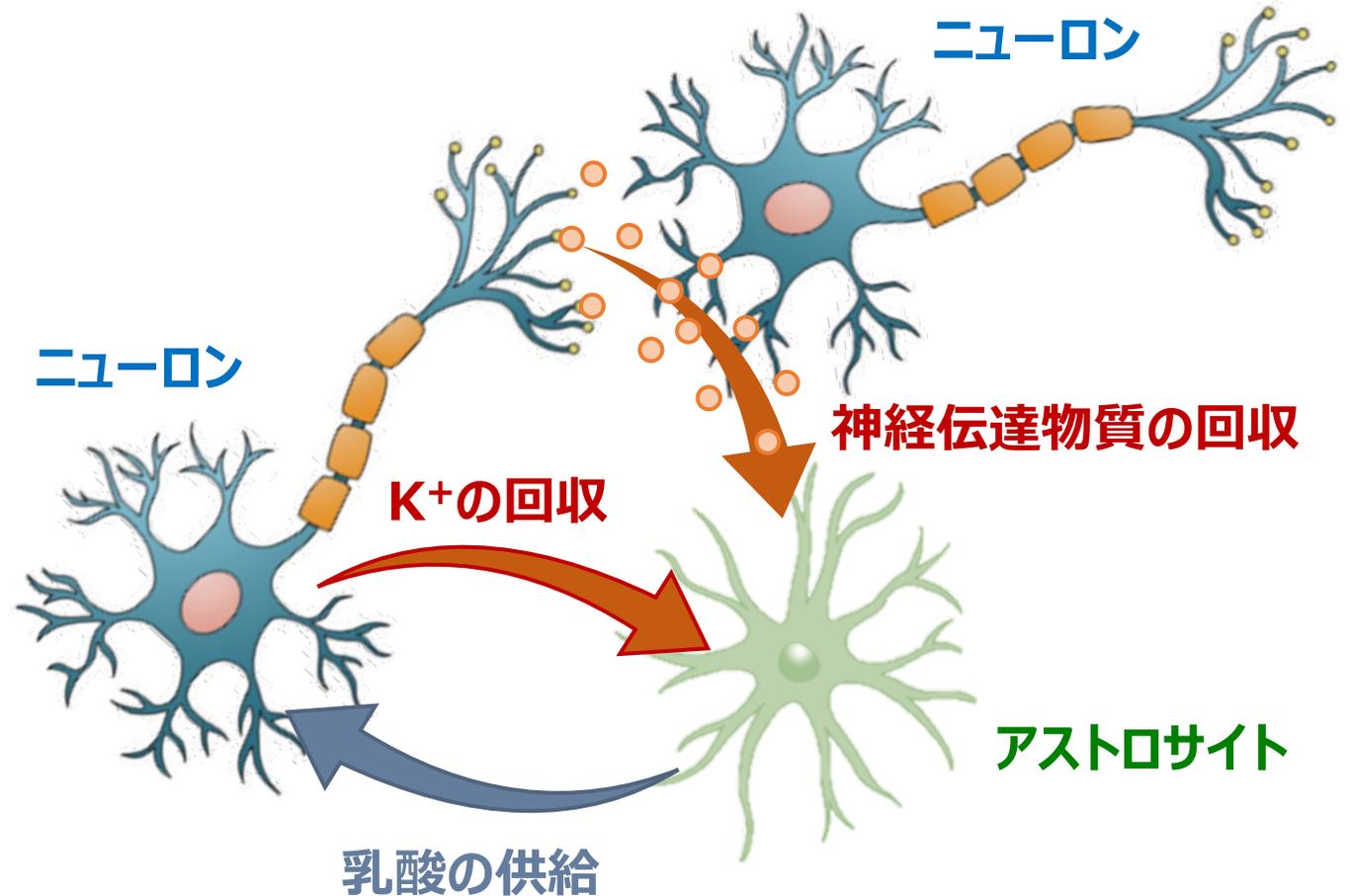
- 神経生理学上の基礎研究
- 疾患由来細胞を用いた疾患メカニズムの解明
- 治療薬となりうる候補化合物の薬効評価
- 薬剤の毒性試験



ニューロンとアストロサイトの 共培養の必要性

アストロサイトの役割：

- 脳血管とニューロンを接続し、血液からグルコースを取り込み、乳酸に変換してニューロンに供給（エネルギー供給）
- 細胞外液のカリウムイオンを回収（細胞イオン環境を調節）
- ニューロンと三者間シナプスを形成して、シナプスにおける過剰な神経伝達物質を回収（シナプス伝達の調節）
- 血液脳関門の維持



ニューロンとアストロサイトの 相互作用解析の必要性

● アストロサイトの機能不全が多くての神経疾患の発症原因

アルツハイマー病

- ・ アミロイドβ分解能の低下が神経毒性を助長
- ・ グルタミン酸回収能の低下（グルタミン酸トランスポーターEAAT2の機能不全）

てんかん

- ・ グルタミン酸回収能の低下（グルタミン酸トランスポーターEAAT2の機能不全）
- ・ K⁺回収能の低下（カリウムチャネルKir4.1の機能不全）

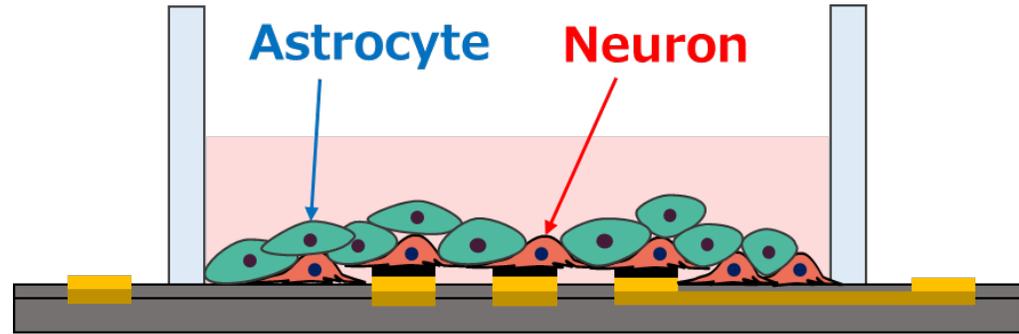
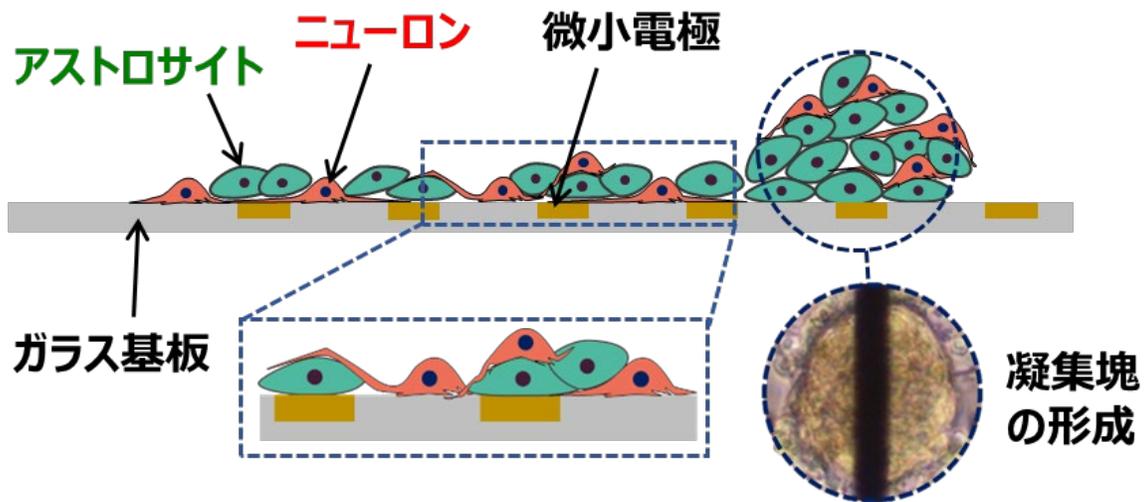
筋萎縮性側索硬化症（ALS）

- ・ グルタミン酸トランスポーターEAAT2の発現低下
- ・ アストロサイト由来の神経毒性因子（炎症性サイトカイン）の増加

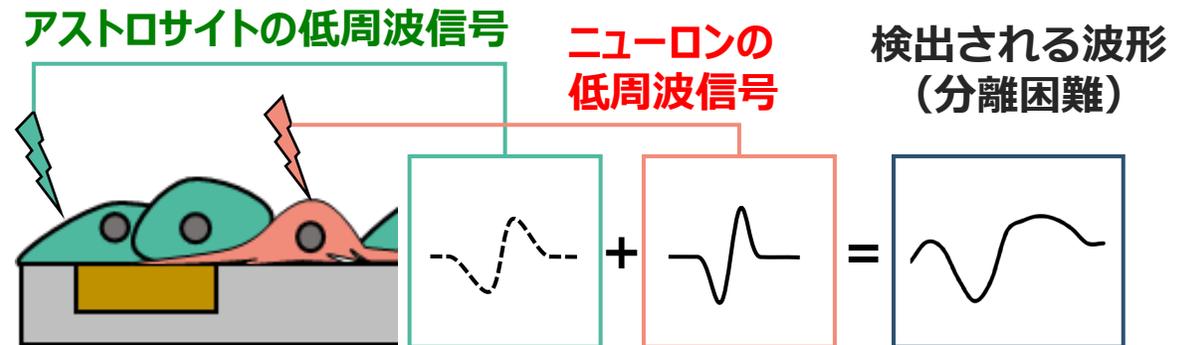
- 詳細な神経疾患メカニズムの解明
- アストロサイトをターゲットにした創薬

従来のMEAの問題点

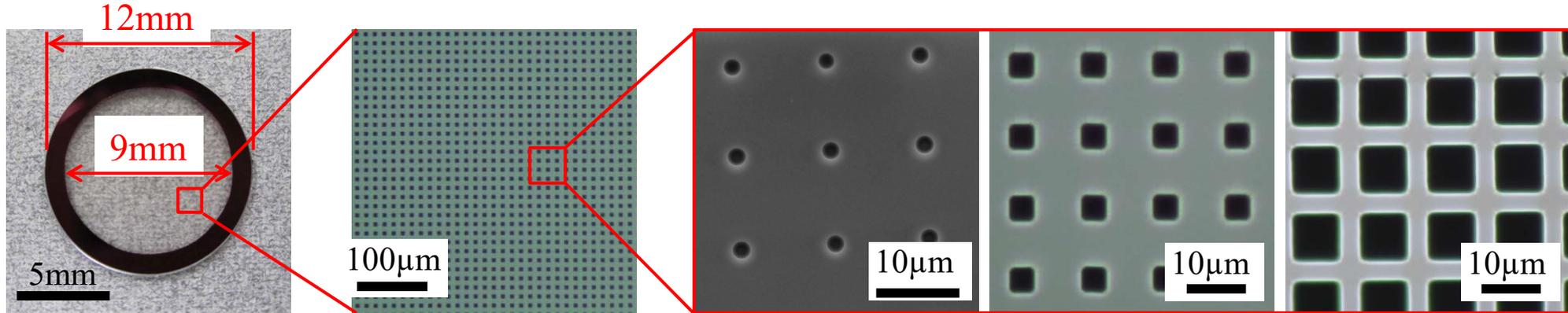
- MEAが形成された片面側に、ニューロンとアストロサイトを共培養しなければならない
- アストロサイトが電極上へのニューロン接着を阻害



- 低周波領域においてニューロンとアストロサイトの信号が混在し、分離が困難



半導体加工技術により形成した 窒化ケイ素(SiN)製多孔膜



デバイス寸法
外径12 mm

培養面は厚さ1 μm
のSiN薄膜

微小孔2 μm丸
開孔率2%

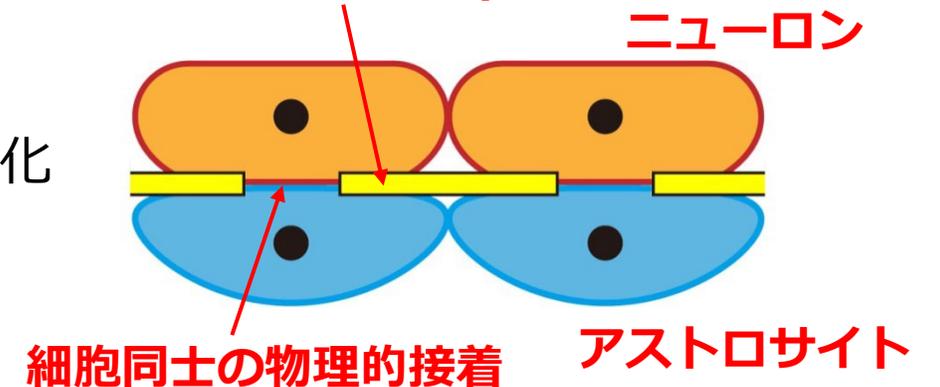
微小孔5 μm角
開孔率17%

微小孔9 μm角
開孔率56%

優位性

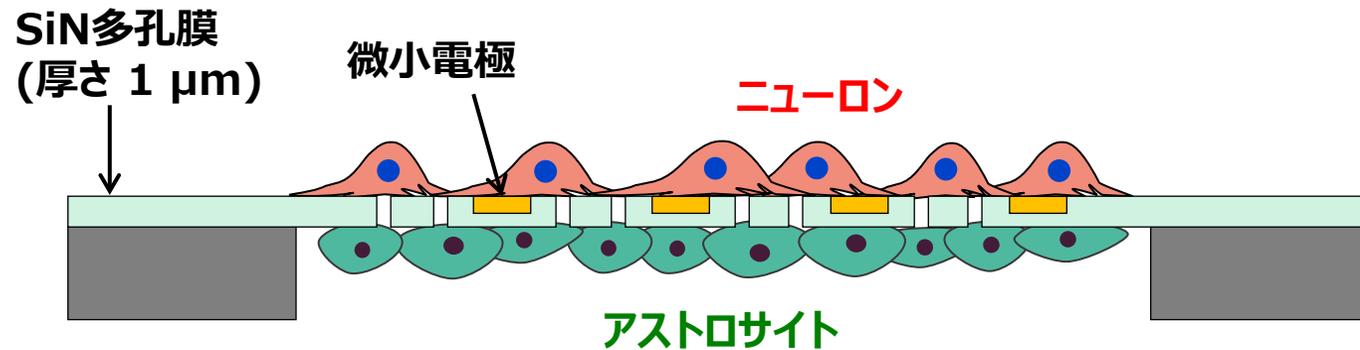
- 薄い (1 μm) → 細胞間コミュニケーションが良好
- 微小孔の寸法、形状、数量、配置が任意 → 培養環境を最適化
- 透明性が高い → 細胞観察像が鮮明
- 電極形成が可能 → MEAの搭載が可能

SiN多孔膜 (膜厚 : 1 μm)

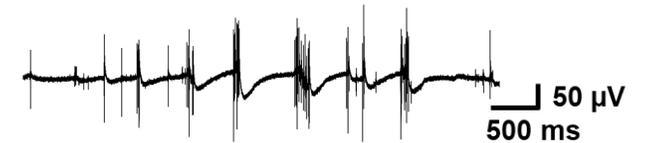


SiN多孔膜上に形成した片面MEA

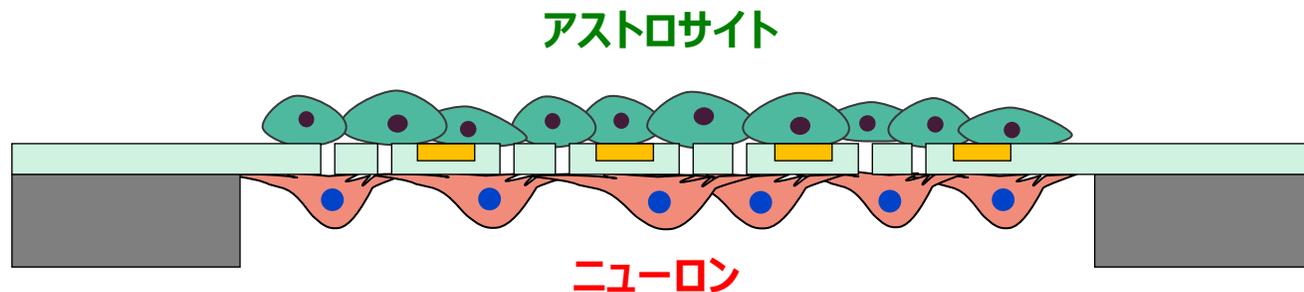
- 微小孔を通じた細胞間相互作用により活性維持
- ニューロンが電極上に確実に接着するため、ニューロン電位の安定的な長期計測が可能



ニューロンの電気的信号



- 表裏の細胞を入れ替えれば、アストロサイトの電気的信号計測が可能



アストロサイトの電気的信号



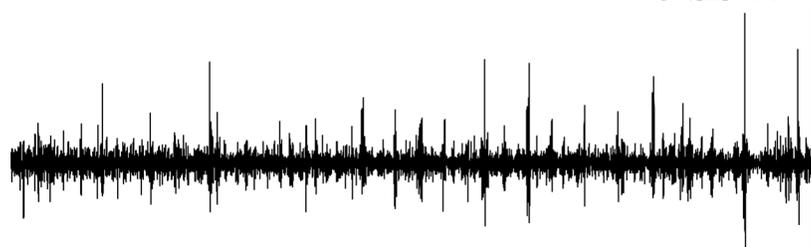
両面共培養によるニューロンの計測

本技術の両面共培養

電極面にニューロン



裏面にアストロサイト



10 μV
0.25 s

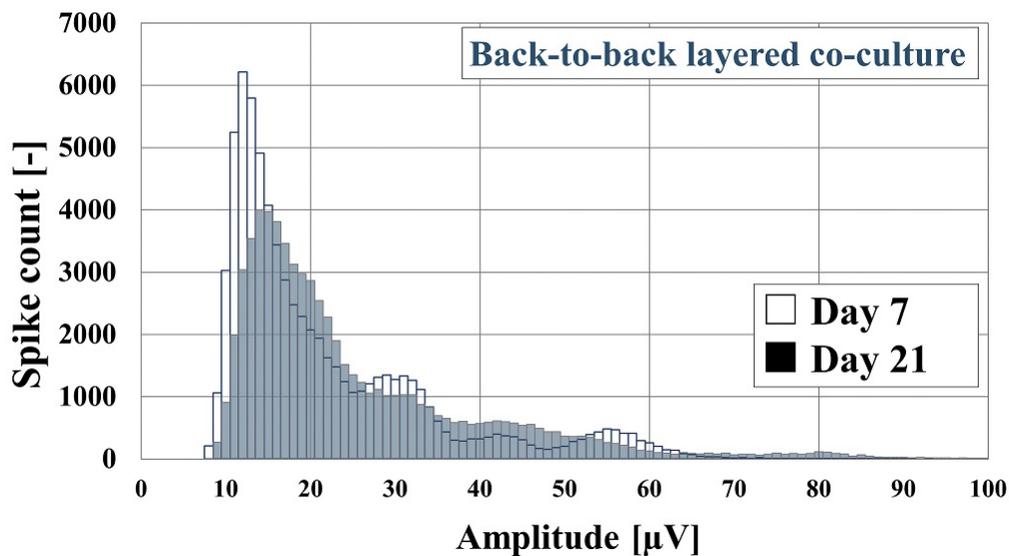
共培養3週間後に計測した
マウス海馬ニューロンの
細胞外電位波形

従来法の片面共培養

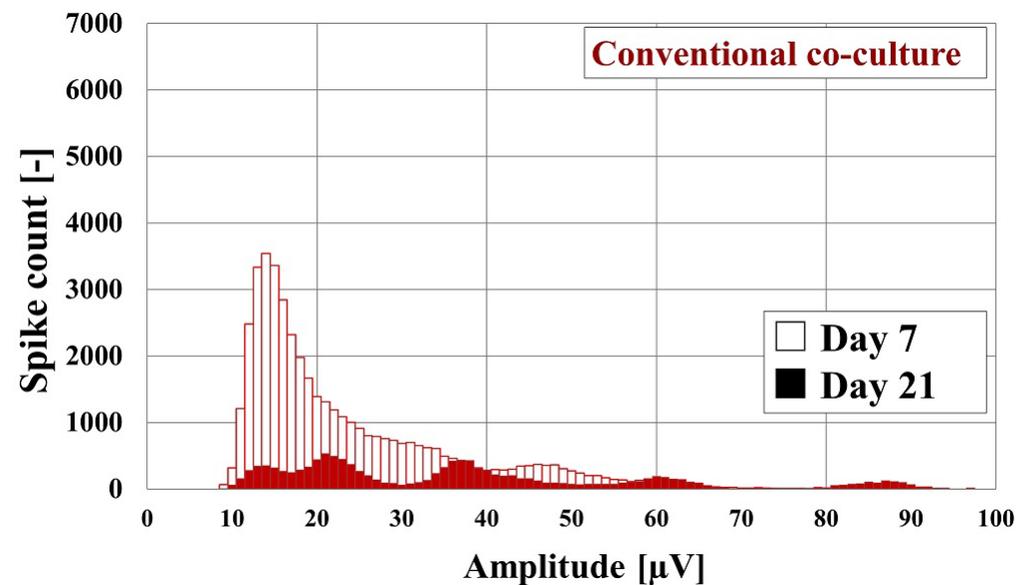
ニューロン + アストロサイト



10 μV
0.25 s



振幅が大きなスパイク信号が増える



スパイク信号が減る

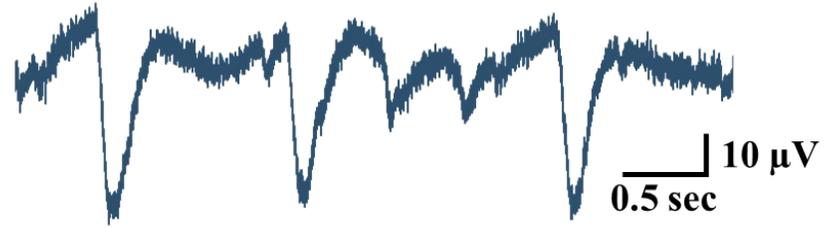
両面共培養によるアストロサイトの計測

本技術の両面共培養

電極面にアストロサイト



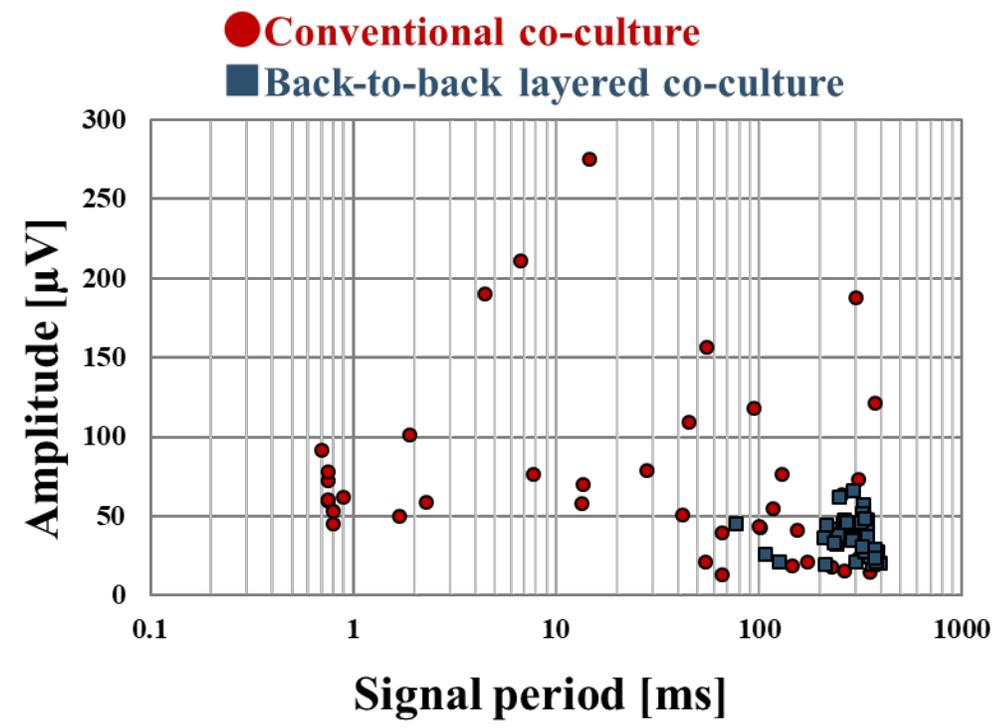
裏面にニューロン



共培養4週間後に計測した
マウス大脳皮質アストロ
サイトの電気信号波形

従来法の片面共培養

ニューロン + アストロサイト

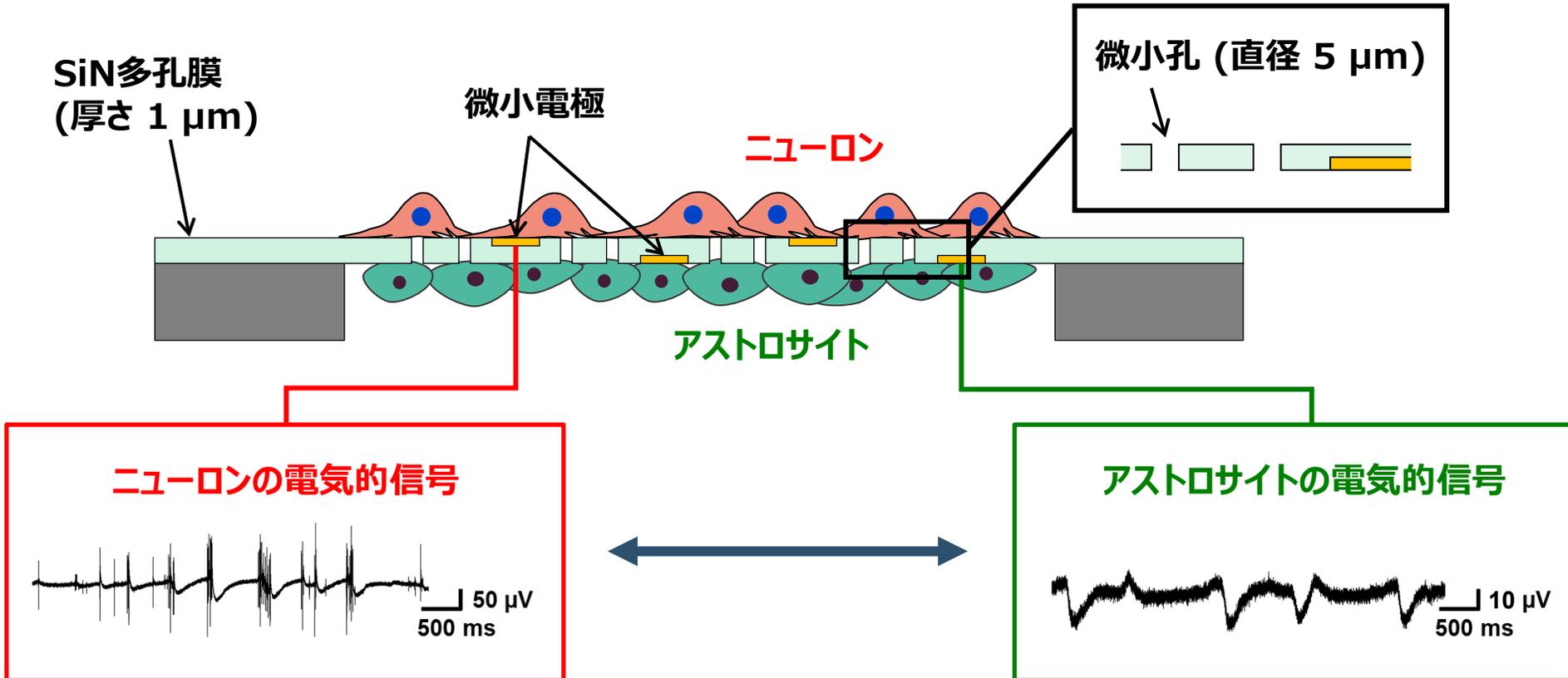


- 従来法ではニューロンとアストロサイトの信号が混在した広帯域の信号が計測される。
- 本技術ではアストロサイトのみ^{のみの}低周波信号を計測できる。

しかしながら、ニューロンとアストロサイトの信号を同時にかつ分離して計測することはできない。

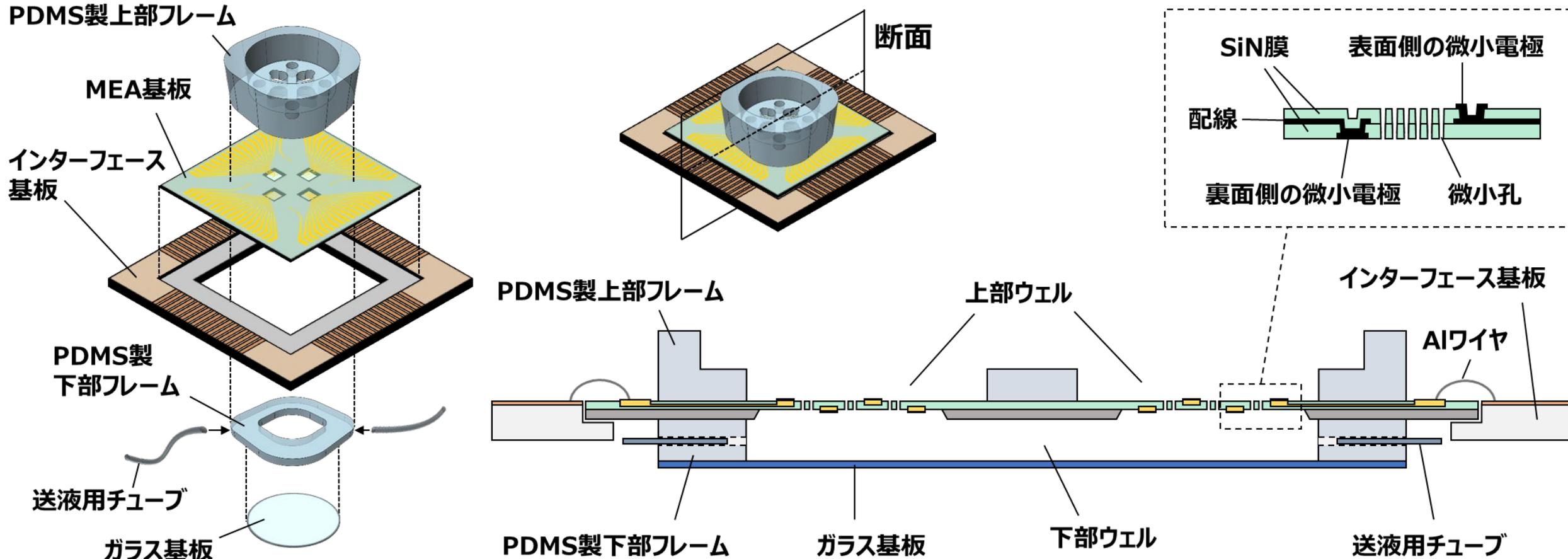
【新技術】両面MEAデバイスの概要

- SiN多孔膜の両面に電極を形成
- ニューロンとアストロサイトの信号を同時にかつ分離して多点計測
- ニューロンとアストロサイトの相互作用を解析可能



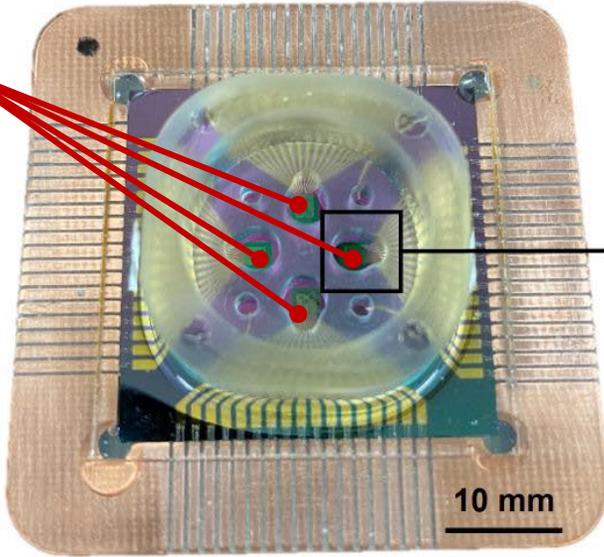
【新技術】両面MEAデバイスの構造

- SiN多孔膜の上部に複数の開放型の培養ウェルを形成
- SiN多孔膜の下部に閉鎖型の培養ウェルを形成し、チューブにより細胞及び培地を供給
- 2枚のSiN膜で挟むようにして配線を形成
- 配線とインターフェース基板をワイヤボンディングにより接続し、インターフェース基板をアンプに接続

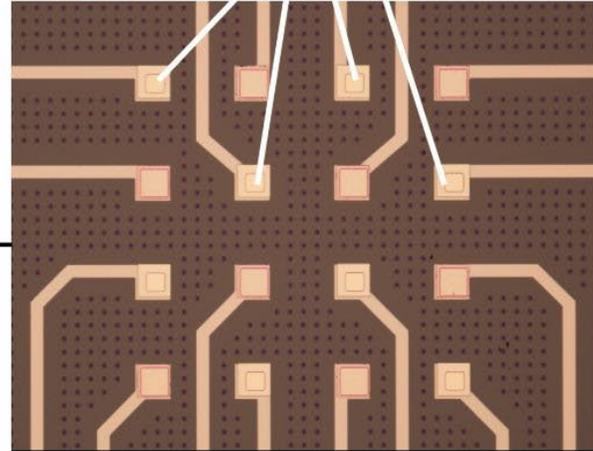


試作した両面MEAデバイス

4個の
培養ウェル

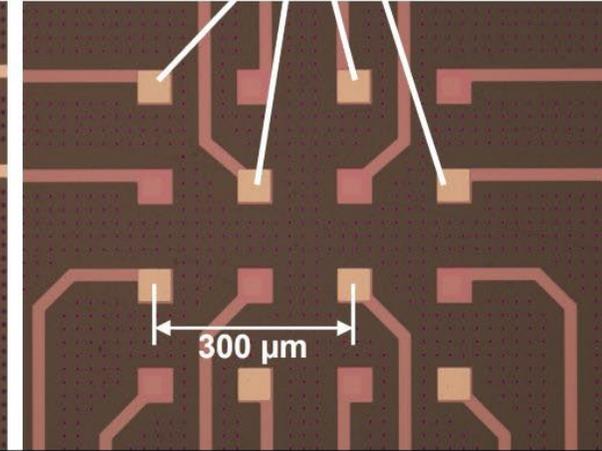


表面側の微小電極



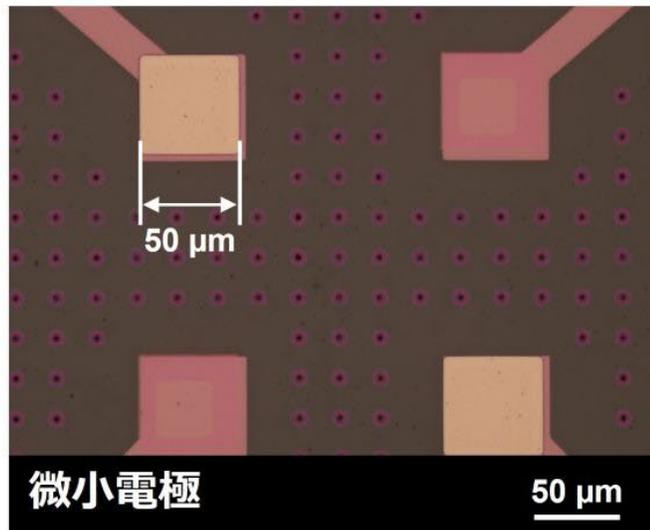
微小電極アレイ

裏面側の微小電極



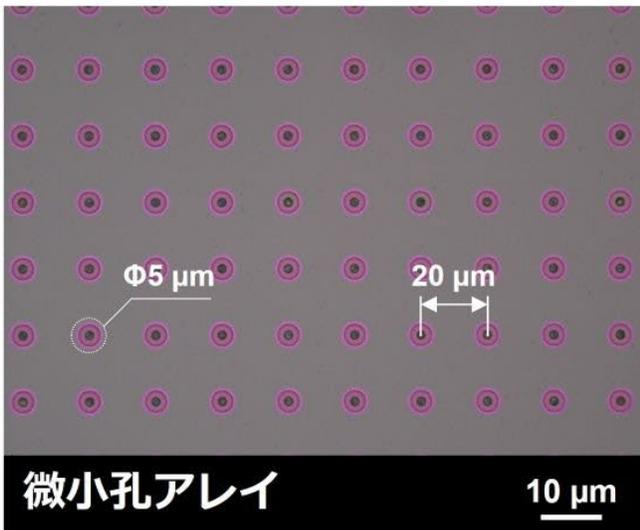
ウェル毎に
表面側に8電極
裏面側に8電極

白金黒めっきにより
電極インピーダンスを
5 kΩ以下(1 kHz)
に低減



微小電極

50 μm

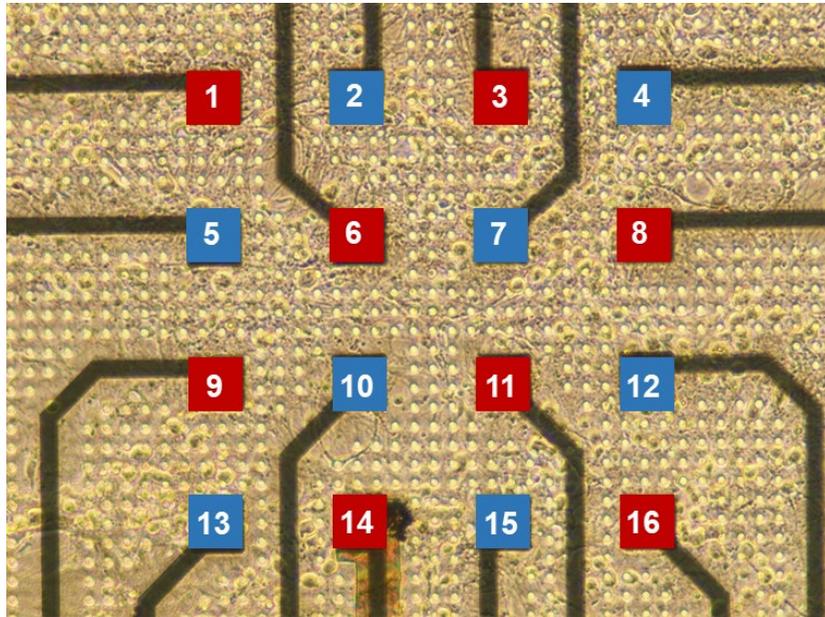
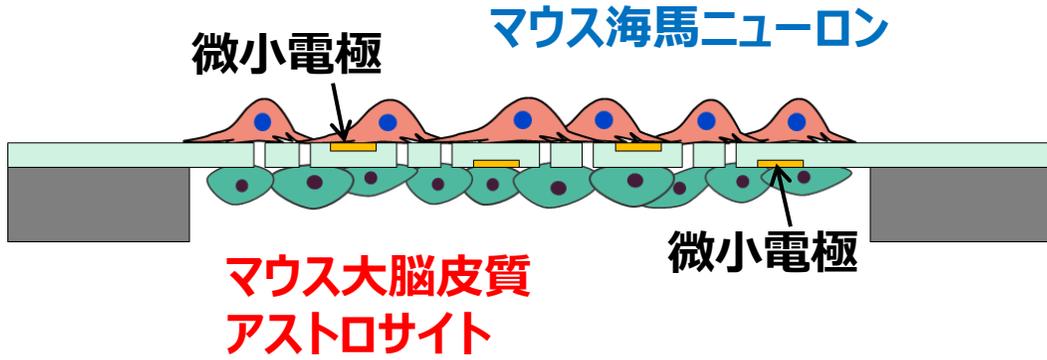


微小孔アレイ

10 μm

微小孔径 : 5 μm
微小孔ピッチ : 20 μm

両面MEAデバイスによる計測結果

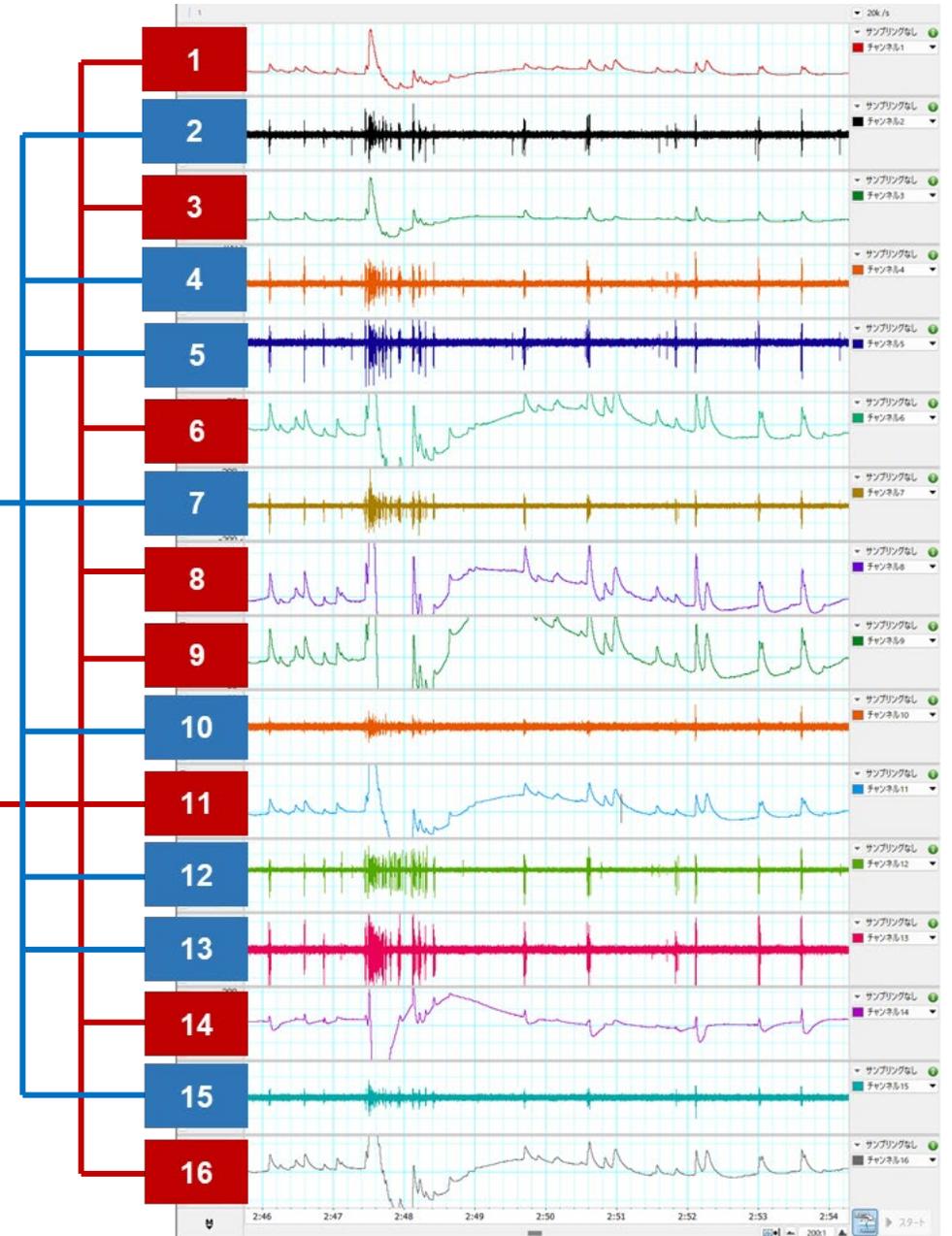


表面側電極

裏面側電極

表面のニューロンの信号

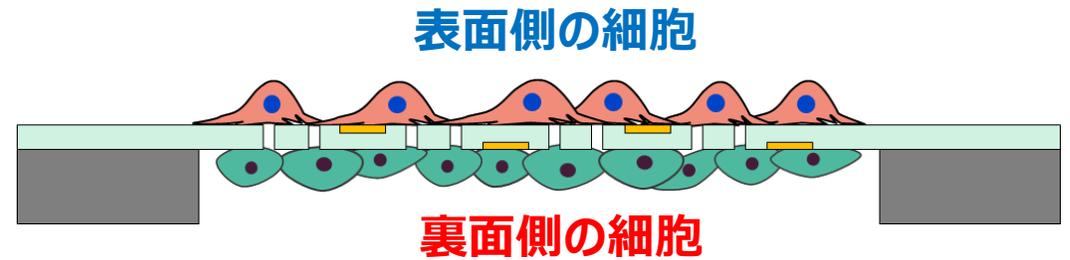
裏面のアストロサイトの信号



ニューロンのバースト発火とアストロサイトの低周波信号が同期して発生

両面MEAデバイスの汎用性

細胞の組合せを変更することで様々な薬効評価に応用可能

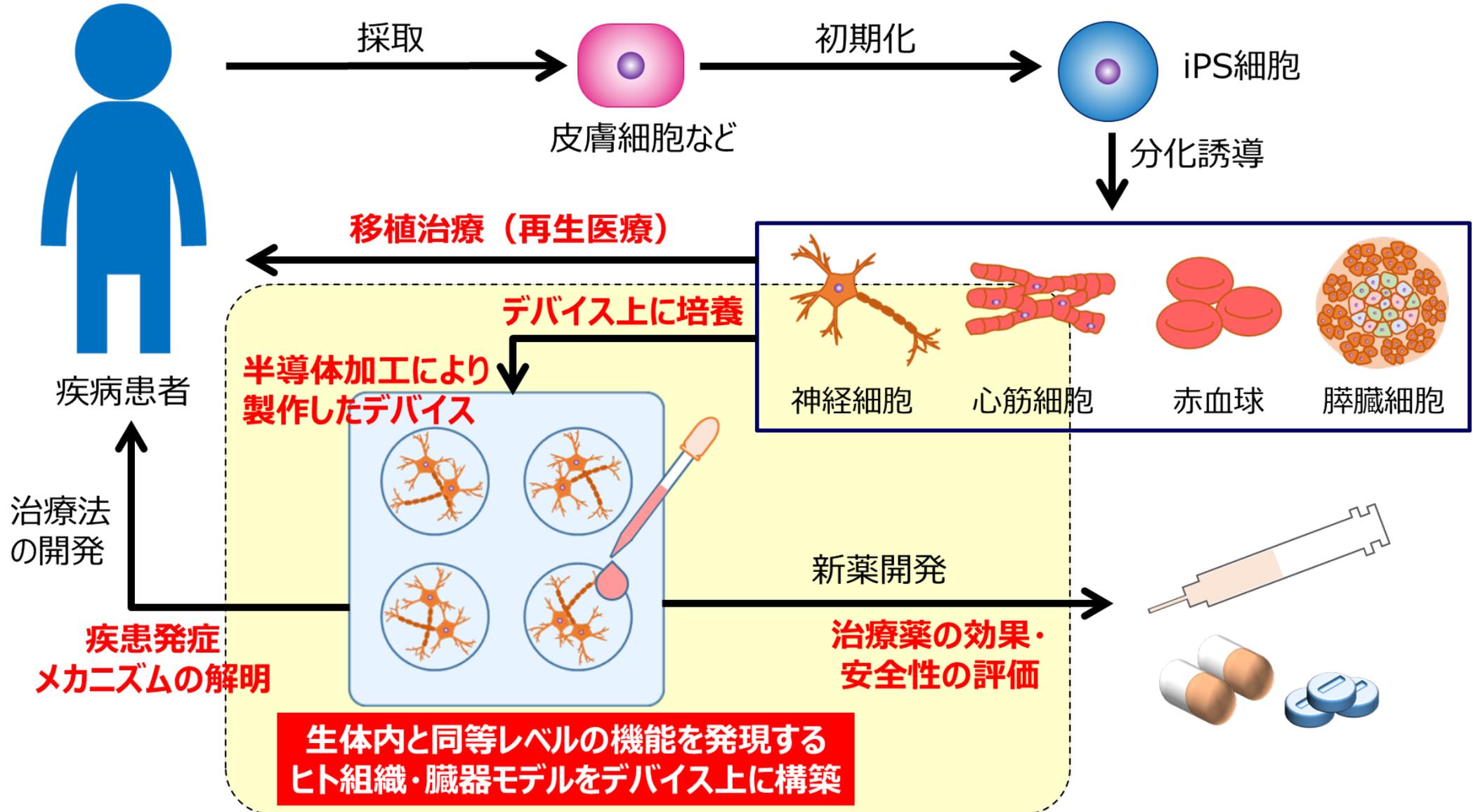


表面側の細胞	裏面側の細胞	評価対象
中枢神経系ニューロン	アストロサイト	中枢神経疾患（アルツハイマー型認知症、てんかん、パーキンソン病など）の治療薬の効果
骨格筋細胞	運動ニューロン	筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療薬の効果
心筋細胞	自律神経系	心臓神経症の治療薬の効果 様々な治療薬の心毒性

新技術の特徴

- 共培養した2種類の細胞の電気的信号を同時にかつ分離して多点計測できる世界唯一の技術である。
- 2種類の細胞の組合せを変更することで、様々な疾患に対する薬効評価・毒性試験に展開できる汎用性を有している。
- 半導体加工により製造できるため、用途に応じて微小電極及び微小孔の形状・寸法・配置を自由に設計でき、デバイスの大量生産が可能である。

半導体加工×細胞解析による 動物実験代替法の創出



想定される用途

- 神経疾患治療薬の開発における薬効評価・毒性試験
- 神経疾患の発症メカニズムの解明
- 医薬品開発における心毒性評価

実用化に向けた課題

- デバイス量産技術の開発
- アストロサイトの信号の解釈と、相互作用解析技術の構築
- ヒトiPS細胞由来のニューロン及びアストロサイトを用いた神経疾患モデルの構築
- 神経疾患モデルを用いた実証データの獲得

企業への期待

- 装置開発関連メーカーと協力して、デバイスを計測装置及び解析ソフトウェアと組み合わせてシステム化。
- 半導体加工関連メーカーと協力して、試作品の完成度を上げるとともに、デバイス量産技術を構築。
- 製薬関連メーカーと協力して、具体的な神経疾患をターゲットとして、疾患モデルを用いた実証データを獲得。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称： 細胞外電位計測デバイス及び細胞外電位の計測方法
- 出願番号： 特願2025-081375
- 出願人： 国立大学法人九州工業大学
- 発明者： 安田隆, 吉田悟志

お問い合わせ先

国立大学法人九州工業大学
イノベーション本部
産学イノベーションセンター
知的財産・技術移転推進部門

電話：093-884-3499

E-mail: chizai@jimu.kyutech.ac.jp