

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-189688

(P2009-189688A)

(43) 公開日 平成21年8月27日(2009.8.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 1/04 (2006.01)	A 6 1 B 1/04 3 7 0	4 C 0 6 1
A 6 1 B 1/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 3 0 0 D	
A 6 1 B 5/0408 (2006.01)	A 6 1 B 5/04 3 0 0 J	
A 6 1 B 5/0478 (2006.01)		
A 6 1 B 5/0492 (2006.01)		

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2008-35812 (P2008-35812)
 (22) 出願日 平成20年2月18日 (2008.2.18)

(71) 出願人 390000745
 財団法人大阪バイオサイエンス研究所
 大阪府吹田市古江台6丁目2番4号
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100098280
 弁理士 石野 正弘
 (74) 代理人 100125874
 弁理士 川端 純市
 (72) 発明者 林 勇一郎
 大阪府吹田市古江台6丁目2番4号 財団
 法人大阪バイオサイエンス研究所内

最終頁に続く

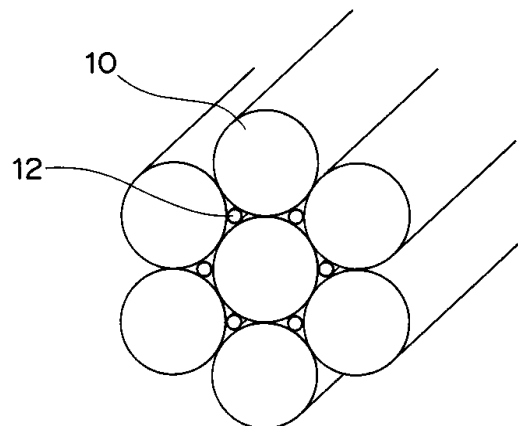
(54) 【発明の名称】 微細プローブおよびそれを用いた計測装置と計測方法

(57) 【要約】

【課題】生体脳から神経活動を記録する際に、記録細胞の種類をリアルタイムで同定する

【解決手段】検査対象の神経細胞は予め蛍光物質で染色しておく。光学像を一端から他端まで伝送する光伝送体と、光伝送体の一端の表面上に設けられた複数の電気伝導性の点状端部と、光伝送体の一端の表面上で複数の点状端部から光伝送の邪魔にならない形で設けられた複数の導電線とからなる微細プローブを用意する。計測の際に微細プローブを生体内に挿入すると、その先端では金属導線は電極となる。微細プローブ近くの細胞が活動すると、検査対象の細胞の電気活動が複数の電極で計測でき、この複数の電極の既知の位置を基に、複数電極の電気記録の分析を行うことで、細胞の位置が推定できる。一方、光伝送体を通じて検査対象の細胞の蛍光像を取得する。この蛍光画像と、上述の神経細胞の位置情報を照合することで、検査対象の神経細胞からの電気活動を分離抽出できる。

【選択図】図2



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

光学像を一端から他端まで伝送する光伝送体と、
上記光伝送体の一端の表面上に設けられた複数の電気伝導性の点状端部と、
上記光伝送体の一端の表面上で複数の上記点状端部から光伝送を実質的に妨げずに設けられた複数の導電線とからなり、検査対象の細胞の光学像を伝送するとともに上記点状端部を電気記録可能な電極として使用するための微細プローブ。

【請求項 2】

上記光伝送体は、光を伝送する複数本の光ファイバであり、上記複数本の光ファイバの間に分散して配置された複数本の電気伝導性ワイヤと上記複数本の光ファイバとが相互に固定されて一体化されていて、上記点状端部は、上記電気伝導性ワイヤが上記光伝送体の一端に露出された部分である、

請求項 1 に記載された微細プローブ。

【請求項 3】

上記複数本の一体化された光ファイバの径が上記一端側で上記他端より細い、

請求項 2 に記載された微細プローブ。

【請求項 4】

上記光伝送体は、複数の光ファイバからなるイメージバンドルであり、上記複数の導電線の各々は、上記複数の点状端部の各々から上記イメージバンドルの端面上に形成された透明な第 1 部分と、上記イメージバンドルの周面に形成され上記第 1 部分に接続される第 2 部分とからなる、

請求項 1 に記載された微細プローブ。

【請求項 5】

上記光伝送体は、GRIN レンズであり、複数の上記導電線の各々は、上記 GRIN レンズの一端面に形成された上記複数の点状端部の各々から上記 GRIN レンズの端面上に形成された透明な第 1 部分と、上記 GRIN レンズの周面をとって形成された上記第 1 部分に接続される第 2 部分とからなる、

請求項 1 に記載された微細プローブ。

【請求項 6】

複数の上記点状端部と複数の上記第 1 部分とを含む光透過性電極シートが上記光伝送体の一端上に設けられる、

請求項 4 または 5 に記載された微細プローブ。

【請求項 7】

光学像を一端から他端まで伝送する光伝送体と、上記光伝送体の一端の表面上に設けられた複数の電気伝導性の点状端部と、上記光伝送体の一端の表面上で複数の上記点状端部から光伝送を実質的に妨げずに設けられた複数の導電線とからなり、観察対象の細胞の光学像を伝送するとともに複数の上記点状端部を電気記録可能な電極として使用するための微細プローブと、

上記微細プローブの上記光伝送体に上記他端から上記一端へ光を送る光源と、上記一端から上記他端へ送られる、上記光源により照射された被写体の光学像を検出する光センサとを含む光学装置と、

上記微細プローブの複数の上記電極から入力される多点電気信号を記録する記録装置とからなる計測システム。

【請求項 8】

光学像を一端から他端まで伝送する光伝送体と、上記光伝送体の一端の表面上に設けられた複数の電気伝導性の点状端部と、上記光伝送体の一端の表面上で複数の上記点状端部から光伝送を実質的に妨げずに設けられた複数の導電線とからなり、被写体である細胞の光学像を伝送するとともに上記複数の点状端部を電気記録可能な電極として使用するための微細プローブを用いて、上記被写体の画像を取得して、上記被写体に対する複数の上記電極の位置を把握し、

10

20

30

40

50

次に、上記微細プローブの複数の上記電極からの電気的信号を記録し、電気的スパイク活動記録のみを用いて上記被写体におけるスパイク発生部位を計算し、

次に、被写体の内視鏡画像および上記スパイク発生部位を基にスパイク活動が記録された細胞の位置を決定する

計測方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体内で細胞の活動を観察する技術に関するものである。

【背景技術】

10

【0002】

生体内の現象（たとえば脳の活性状態）は、MRI、PETなどを用いて、画像として観察されている。しかし、機能的MRIなどでは、マクロな観察はできるが、細胞の単位でのミクロな観察はできない。

【0003】

細胞の活動についてミクロな情報を得るためには、細胞を観察できる分解能の内視鏡が必要である。直視型のファイバースコープでは、プローブの先端を生体内に挿入して、先端から照明光を照射すると、被照射部分からの反射光が、先端部から光ファイバに入り、手で被照射部分の画像を観察できる。すでに、数ミクロン以下の空間分解能を持ち、脳を含めた生体組織に刺し入れて個々の細胞を観察できる極細内視鏡観察システムは現存し、市販されている（たとえば、マウナケア(mauna kea)社のCell Vizio)。

20

【0004】

生体組織において、心臓や神経は電気的な信号を使って、活動、機能している。したがって、その機能を計測するのは心電図、脳波などのように電気的計測が有用であることは論を待たない。さらに、神経細胞は1ミリ秒というきわめて短い電気現象であるスパイクを信号として利用しているので、脳の動作原理を探るうえでこの1ミリ秒のスパイクを計測することはきわめて重要である。このスパイクを記録するためには現状では金属、ガラス管などからなる電極を脳に刺し入れる必要がある。しかし、この場合、どのような細胞から記録しているのかを同定すること、すなわち、記録している細胞を同定することは、小脳プルキンエ細胞などスパイク波形にはっきりとした特徴のある細胞でのみ可能であり、ほとんどの細胞は電極による記録からその種類を同定できない。

30

【0005】

生体内の脳組織において、細いイメージバンドルやGRINレンズなどを刺入することで、個々の神経細胞を直接観察することは可能になった。生体内の現象の光学的観察に用いられる内視鏡の解像度は向上し、数 μm の解像度で観察できるようになってきた。また、分子生物学の進歩により個々の神経細胞の遺伝子的特徴を利用して特定の神経回路内のさらに特定の神経細胞に蛍光物質を発現させることが可能になってきた。これら二つを利用し、生体内で特定の種類の神経細胞を直視することは可能になっている。光学的計測の分野の研究者は、すべてを光学技術で測定しようとする傾向があり、これら直視された神経細胞の活動記録は、光学的に捉えようと試みられてきた。内視鏡観察画像で生体内の神経活動もモニターしようとする試みとして、電位感受性色素やカルシウム感受性色素を用いる光学測定が試みられている（たとえば、Pierre Vincent et al., EMBO Reports 7, 1154-1161 (2006)）。神経細胞は1ミリ秒というきわめて短い電気現象のスパイクを信号として利用しているが、これらの電気現象の光学測定の試みは、残念ながら色素の反応速度の点で1ミリ秒のスパイクを計測するには不十分であり、その機能計測への応用は非常に発火周波数の低い大脳皮質の細胞に限局されている。

40

【0006】

神経細胞は、細胞核が存在する細胞体と、様々な部位からの入力を受ける樹状突起、さらに次の神経細胞に信号を送る軸索からなる。個々の神経細胞の出力信号であるスパイクは、約20 μm の大きさがある細胞体周辺で大きく記録されることが知られている（Henz

50

e, D. A. et al., J. Neurophysiol. 84, 390-400 (2000))。この神経細胞のスパイク活動の電氣的計測は、従来、生体内に細い金属ワイヤや細いガラス電極を刺入し、記録すべき神経細胞の細胞体に先端を近づけることで行われていた。しかし、この場合、記録中の細胞を直接観察することはできず、どのような神経回路でどのような細胞の活動を記録しているかを知ることは困難である。

【 0 0 0 7 】

このように、従来技術では、神経細胞の発生する 1 ミリ秒という短い電気活動を記録すると同時に、電気活動を発生した細胞をリアルタイムで同定することは不可能であった。したがって、生体内での神経細胞の観察において、スパイク活動記録時に直接それらを直視し、その種類を同定できる記録系の開発が望まれる。

【非特許文献 1】Pierre Vincent et al., EMBO Reports 7, 1154-1161(2006)

【非特許文献 2】Henze, D. A. et al., J. Neurophysiol. 84, 390-400(2000)

【非特許文献 3】Chelaru, M. I. and Jog, M. S. J. Neurosci. Methods 142, 305-315(2005)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 8 】

本発明の目的は、上記の課題を解決するため、生体内の細胞の電気活動を測定し、同時に細胞の持つ蛍光などの光学的特徴を観察するための新規な微細プローブを提供することである。

【 0 0 0 9 】

また、本発明の他の目的は、この新規な微細プローブを用いて細胞の電気活動や光学的情報を記録する装置や、電気活動と光学的情報を用いて、電気活動が測定された細胞を同定する方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 0 】

従来は、これら直接に観察された神経細胞の活動記録は、光学的に捉えようと試みられてきた。これに対し、本発明では、神経細胞の発火は電氣的な信号であるので、その信号は電氣的に記録の方が望ましいという発想に立ち、内視鏡のプローブで形態観察と電気活動記録を行ってそれぞれの利点をうまく組み合わせるという考えを基にしている。

【 0 0 1 1 】

本発明に係る微細プローブは、光学像を一端から他端まで伝送する光伝送体と、上記光伝送体の一端の表面上に設けられた複数の電気伝導性の点状端部と、上記光伝送体の一端の表面上で複数の上記点状端部から光伝送を実質的に妨げずに設けられた複数の導電線とからなる。このプローブは、検査対象の細胞の光学像を伝送するとともに上記点状端部を電気記録可能な電極として使用する。

【 0 0 1 2 】

本発明に係る計測システムは、上記微細プローブと、上記微細プローブの上記光伝送体に上記他端から上記一端へ光を送る光源と、上記一端から上記他端へ送られる、上記光源により照射された被写体の光学像を検出する光センサとを含む光学装置と、上記微細プローブの複数の上記点状端部から入力される多点電気信号を記録する記録装置とからなる。

【 0 0 1 3 】

本発明に係る計測方法では、上述の微細プローブを用いて、上記被写体の画像を取得して、上記被写体に対する上記多点電極の位置を把握し、次に、上記微細プローブの上記多点電極からの電氣的信号を記録し、電氣的スパイク活動記録のみを用いて上記被写体におけるスパイク発生部位を計算し、次に、被写体の内視鏡画像の上に上記スパイク発生部位を表示して、スパイク活動が記録された細胞の位置を決定する。

【発明の効果】

【 0 0 1 4 】

光を伝送する微細プローブの先端に通電性の電極を形成するので、生体内の被検査対象

10

20

30

40

50

について光学的観察と電気計測をリアルタイムで同時に行える。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

以下に発明の実施の形態を説明する。

遺伝子操作、色素注入などを行うことで、特定の種類あるいは特定の場所に信号を送る一群の細胞に蛍光物質をもたせることは比較的容易である。そのような技術を用いると、検査対象の細胞の位置は蛍光の測定により検出できる。そのように検査対象の画像を観察しつつ、観察面での電気活動を同時に計測したい。そこで、発明の実施形態が提供する微細プローブでは、検査対象の細胞の光学像を伝送する光伝送体（光路）の一端に複数の導通端部を設置して、電気記録可能な電極として使用する。電極及び配線は、光伝送を実質的に妨げないように設ける。この微細プローブを用いると、細胞の蛍光を光学的観察で検出することで、細胞の種類を光学的に同定しつつ、検査対象の細胞の近傍に設けた複数の電極によりスパイクなどの電気活動を多点で記録できる。この光学的情報と電気的情報のリアルタイムの同時記録により、生きたままの動物において神経細胞の種類を同定した上で、それが出すスパイク信号を記録できる。これらの特徴により今まで明らかにならなかった脳の動作原理の解明に大きく寄与できる。

10

【0016】

具体的には、たとえば、数千本の光ファイバの束で構成されたイメージバンドルや屈折率分布をもつGRINレンズの先端に複数の点状の導電性端部を設置した微細プローブを、蛍光物質を持たせた一群の細胞の近傍に位置する。光源からの照明光が、光ファイバまたはGRINレンズを通して、蛍光染色をした検査対象にあたる。検査対象からの反射光（蛍光）は光ファイバまたはGRINレンズを戻り、内視鏡後端に像を作る。この蛍光像は、ダイクロイックミラーなどで波長により刺激光から分離したのちにテレビカメラあるいは共焦点レーザー走査光学系などにより画像化する。同時に、複数の点状端部で検出される多点での電気信号も計測される。このように、神経細胞を観察しつつ、多点電気信号を記録すると、その電気信号を解析して、活動した神経細胞の位置が同定される。

20

【0017】

文献（Henze, D. A. et al., 2000 J. Neurophysiol. 84, 390-400、Chelaru, M. I. and Jog, M. S. 2005 J. Neurosci. Methods 142, 305-315）によると、電極で記録される活動電位の振幅は、電極と神経細胞の距離に概略反比例する。この関係を用いることにより、複数の電極で記録された活動電位の振幅から神経細胞の位置を推定できる。内視鏡で観察された神経細胞の位置と活動電位から推定された神経細胞の位置を重ね合わせることで、活動電位の記録された細胞が同定できる。

30

【0018】

いま、たとえば4本の電極で同時にスパイクが記録されたとし、その振幅をA1,A2,A3,A4とする。電極の位置のx,y,z座標をそれぞれ(x1,y1,z1), ..., (x4,y4,z4)とする。このとき、推定される神経細胞の位置(x,y,z)は比例定数Cを用いて、以下の式のように書ける。

$$C=A1\{(x-x1)^2+(y-y1)^2+(z-z1)^2\}$$

$$C=A2\{(x-x2)^2+(y-y2)^2+(z-z2)^2\}$$

$$C=A3\{(x-x3)^2+(y-y3)^2+(z-z3)^2\}$$

$$C=A4\{(x-x4)^2+(y-y4)^2+(z-z4)^2\}$$

40

これら4つの連立方程式からC,x,y,zを求めることにより神経細胞の位置(x,y,z)を計算する。これを図示すると図1となる。微細プローブの視野50内に多数の神経細胞51が観察される。一方、視野の周りに配置された電極52のうち、4本からスパイクが観察されたとする。各電極でのスパイクの振幅から上の方程式により計算した座標53と一致もしくは近傍にある神経細胞54をスパイク発生細胞と推定する。

【0019】

以下に本発明の微細プローブの実施形態を添付の図面を参照して説明する。

第1の実施形態の微細プローブは、多数の光ファイバを並列に束ねた構造（イメージバ

50

ンドル)において、その一部に代えて、または、それらの隙間に複数の導線性ワイヤを配置する。具体的には、図2は、微細プローブの1例の先端部を図式的に示す。六角格子状に配置した複数のイメージバンドル10の隙間に、光伝送を実質的に妨げずに6本の金属導線(たとえばタンゲステンワイヤ)12が挿入されている。金属導線12は、プローブの先端から数cm離れたところで、イメージバンドルから離れ、初段アンプを含む計測システムに接続される。イメージバンドル10と金属導線12は相互に固定されて一体化されている。イメージバンドル10の直径は、たとえば140 μ mであり、タンゲステンワイヤ12の直径は、たとえば5-10 μ mである。金属導線12の素材としては、白金、ニクロム、カーボンファイバなどを用いてもよい。イメージバンドルの一端側にある金属導線12の端部は、電極として用いられる。イメージバンドルは、束ねる過程で多少のねじれを生じる。このねじれは画像のずれを生じるので、升目などの基準画像を観察することでずれの量を数値化し、コンピュータプログラムで画像を補正する。

【0020】

図3は、上述の微細プローブを用いる計測システムを示す。この計測システムにおいて、光学装置110は、照明光を発生してダイクロイックミラー112およびレンズ群111を経て微細プローブ100に送る光源114と、微細プローブ100からの被写体の蛍光の光学像を、ダイクロイックミラー112で励起光と分離された後に検出して電気信号に変換する光センサ116と、光センサ116で検出された光学像を表示する表示装置118を含む。共焦点光学系を用いる場合は、ダイクロイックミラー112と光学系111の中間に走査装置を挿入し、ダイクロイックミラー112と光センサ116の中間にピンホールを挿入する。また、電気的計測装置120は、微細プローブ100の電極(点状の端部)からの多点電気信号を入力する初段アンプ122および増幅回路124と、増幅回路124からの多点電気信号をデジタル信号として記録する記録装置126とからなる。さらに、制御装置130は、光学装置110と電気的計測装置120の動作を制御するとともに、それらにより取得された光学的記録データ及び電気的記録データを処理するデータ処理プログラムを備える。

【0021】

図4は、上述の微細プローブを用いる計測方法の手順を示す。まず、微細プローブの電極を設けた端部を被写体の近くに位置させる(S10)。次に、被写体の光学像を観察し、記録するとともに、微細プローブの多点電極の被写体に対する位置を把握する(S12)。図5Aは、微細プローブの多点電極1、2、3、4、5、6の被写体の光学像に対する位置の1例を示す。この図において三角形は細胞の位置を図式的に示している。6個の電極は円状の視野の外側に配置されている。次に、微細プローブの多点電極からの電気的信号を電気的記録装置に記録し(S14)、そして電気的スパイク活動記録のみを用いて、上記被写体におけるスパイク発生位置を上述の計算により推定する(S16)。図5Bにおいて、左図に6点での観測された波形を示すが、左図における電気的スパイク活動波形7に対応する推定スパイク発生位置は右図における視野内の位置9であり、左図の電気的スパイク活動波形8における推定スパイク発生位置は右図における視野内の位置10である。右図の破線は、スパイクの推定伝播経路であり、破線の長さは、左図における電気的スパイク活動波形から推定された電極-細胞間の距離を示す。次に、推定された上記スパイク発生部位と上記内視鏡画像を対応させて、スパイク活動が記録された細胞の位置を決定する(S18)。たとえば、図5Cに示すように、被写体の内視鏡画像の上にスパイク発生部位を表示する。そして、スパイク発生部位9、10の上またはその近傍にある細胞をスパイク活動が記録された細胞と推定する。

【0022】

このように、微細プローブを用いると、電気計測と光学計測を同時に行える。検査対象の細胞は予め蛍光物質で染色されている。計測の際に、微細プローブを生体内に挿入すると、微細プローブの先端では、図2における金属導線12は電極となる。内視鏡先端近くの細胞が活動すると、上記電極により検査対象の細胞の電気活動が多点で計測できる。複数の電極の既知の位置を基に、多点での電気記録の分析を行うことで、細胞の位置などが

より詳細に解析できる。一方、図 2 におけるイメージバンドル 10 には光源とダイクロイックミラーが接続される。光源からの励起光を検査対象の細胞に照射すると、検査対象からの蛍光は光ファイバを戻ってくるので、内視鏡後端で検査対象の像ができる。これをダイクロイックミラーで波長により刺激光から分離したのちにビデオカメラや共焦点レーザー走査光学系を含めた光学系で画像化する。共焦点レーザー走査光学系を用いた場合には励起光も同じレーザー光学系を用いることができる。こうして得られた内視鏡画像と、多点電気活動記録から計算されたスパイクを発生させている神経細胞の位置情報を照合することで、特定の神経細胞からのスパイク活動が記録できる。

【0023】

図 6 は、第 2 の実施形態の微細プローブの 1 例を図式的に示す。製作の際には、多数の光ファイバ部材 20 を用意し、さらに、光ファイバ部材と融点、伸長率などをそろえた複数本の金属導線 22 を用意する。金属導線 22 は、たとえば、タングステン、白金、ニクロム、カーボンファイバなどの素材から作成される。そして、それらを束ねる際に、金属導線 22 を光ファイバ部材 20 の中に適当な位置に分散させる。(図では、個々の光ファイバ部材は記載されていない。また、金属導線 22 の数も図示の容易さのため少なくしている。)金属導線 22 の数や位置は適当に設定すればよい。次に、束を加熱し、引き伸ばす。微細プローブの径は先端でたとえば $300 \sim 500 \mu\text{m}$ であり、個々の光ファイバ部材 20 の寸法は数 μm (たとえば $3 \mu\text{m}$) である。微細プローブの一端側にある金属導線 22 の端部は、電極として用いられる。このプローブでは、第 1 の実施形態の微細プローブと比べると、個々の光ファイバ 20 の部材の寸法や電極間の距離が任意に設定できるというメリットがある。第 1 の実施形態において生じることがあったイメージバンドルのねじれ問題も生じない。また、微細プローブの後端部分 24 は先端部分 26 よりも太いため、容易に配線でき、計測システムの初段アンプに接続される。すなわち、後端部では、金属導線 22 の断端を、微細な電線、あるいは、液晶表示装置の作製に用いられる透明導電膜を通じて初段アンプに接続し、電気活動を捉える。

【0024】

次に、第 3 の実施形態の微細プローブについて説明する。上述の第 1 と第 2 の実施形態の微細プローブは、イメージバンドルの多数の光ファイバの間に電極ワイヤ等の導電物を埋め込んだ構造であるが、第 3 の実施形態の微細プローブでは、イメージバンドルや GRIN レンズの先端の端面に複数の電極を形成し、それらの電極に接続される導線を、光ファイバの周面あるいはその外周の一部に形成する。

【0025】

図 7 は、第 3 の実施形態の微細プローブの 1 例を図式的に示す。イメージバンドル 30 の先端側の端面 32 に、点状の電極 34 と、非常に薄い透明電極膜による配線 36 を設定する。電極 34 の数や位置は適当に設定すればよい。端面 32 に数 μm 以下の径の複数の白金などによる電極スポットを析出させ、電極 34 とする。電極 34 には光透過性の導電薄膜で作られた配線 36 が接続される。配線 36 は電極 34 からプローブの周面に設置した初段アンプとの接続部まで形成される。また、イメージバンドル 30 に電極 34 や配線 36 を直接形成するかわりに、電極スポットとそれに接続される透明膜(導線)とにより形成される光透過性電極シートを作り、これをイメージバンドル 30 の先端にかぶせてもよい。複数の導通ポイントを電気記録可能な電極 34 として使用することで、観察面での電気活動を同時に計測できる。導線部分は絶縁のため光透過性の絶縁膜で覆われる。イメージバンドルのコア間数は数 μm の隙間があるため、この隙間に電極及び導線を配置すれば視野を遮らないので、この場合の電極及び導線は透明電極膜でなくともよい。

【0026】

なお、微細プローブの先端は、種々の形状で作成できるので、目的に合わせて端面形状を設計すればよい。たとえば、プローブの軸に斜めに交差する切断面状であると、生体に差し込む際に、生体が破壊される。一方、円錐形状とすれば、微細プローブを戻せば、生体は元に戻りやすくなる。

【0027】

10

20

30

40

50

図 8 は、第 4 の実施形態の微細プローブの 1 例を図式的に示す。円筒状の G R I N (屈折率分布型) レンズ 4 0 の先端側の端面 4 2 に、電極 4 4 と、非常に薄い透明電極膜による配線 4 6 を設定する。G R I N レンズとは、半径方向に屈折率の分布をもつ円筒状のレンズである。電極 4 4 の数や位置は適当に設定すればよい。たとえば端面 4 2 に数 μm 以下の径の複数の白金などによる電極スポットを析出させ、電極 4 4 とする。電極 4 4 には配線 4 6 が接続される。電極 4 4 と配線 4 6 は、光伝送を実質的に妨げずに設けられる。配線 4 6 は電極 4 4 からレンズ 4 0 の周面に設置した初段アンプとの接続部まで形成される。また、G R I N レンズ 4 0 に電極 4 4 や配線 4 6 を直接形成するかわりに、電極スポットとそれに接続される透明膜 (導線) とにより形成される光透過性電極シートを作り、これを G R I N レンズの先端にかぶせてもよい。導線部分は絶縁のため光透過性の絶縁膜で覆われる。G R I N レンズを使う場合は透明電極膜を使う必要がある。複数の導通ポイントを電気記録可能な電極 4 4 として使用することで、観察面での電気活動を同時に計測できる。

【 0 0 2 8 】

上述の微細プローブは、染色された細胞の蛍光を内視鏡観察で検出することで、細胞の種類を同定し、同時に、その画像に対応した電極によりスパイクなどの電気活動を記録できる。このため、生きたままの動物において神経細胞の種類を同定した上でそれが出すスパイク信号を記録できる。したがって、今まで明らかにならなかった脳の動作原理の解明に大きく寄与できる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 9 】

【 図 1 】 神経細胞の電気活動から神経細胞の位置を推定する方法の原理図

【 図 2 】 第 1 の実施形態の微細プローブの部分斜視図

【 図 3 】 微細プローブを用いる計測システムのブロック図

【 図 4 】 本計測システムを用いた計測方法の流れ図

【 図 5 A 】 内視鏡画像の 1 例の図

【 図 5 B 】 スパイク発生位置の推定を説明するための図

【 図 5 C 】 内視鏡画像の上にスパイク発生位置を重ねた図

【 図 6 】 第 2 の実施形態の微細プローブの斜視図

【 図 7 】 第 3 の実施形態の微細プローブの斜視図

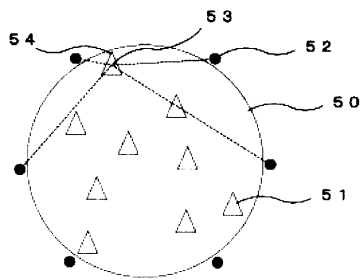
【 図 8 】 第 4 の実施形態の微細プローブの斜視図

【 符号の説明 】

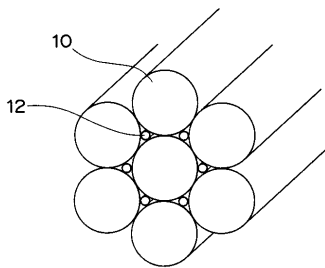
【 0 0 3 0 】

1 0 光ファイバ、 1 2 金属導線、 2 0 光ファイバ部材、 2 2 金属導線、 2 4 微細プローブの後端部分、 2 6 微細プローブの先端部分、 3 0 イメージバンドル、 3 2 端面、 3 4 電極、 3 6 配線、 4 0 G R I N レンズ、 4 2 端面、 4 4 電極、 4 6 配線、 5 0 微細プローブの視野、 5 1 神経細胞、 5 2 金属電極、 5 3 電極により測定された電気活動から推定される電極位置、 5 4 5 3 に最も近接した位置にある神経細胞、 1 0 0 微細プローブ、 1 1 0 光学装置、 1 1 1 レンズ群、 1 1 2 ダイクロイックミラー、 1 1 4 光源、 1 1 6 光センサ、 1 1 8 表示装置、 1 2 0 電氣的計測装置、 1 2 2 初段アンプ、 1 2 4 増幅回路、 1 2 6 記録装置、 1 3 0 制御装置、 1, 2, 3, 4, 5, 6 電極、 7, 8 各電極により記録された電氣的活動、 9, 1 0 各電極により記録された電氣的活動を発生した細胞の推定位置。

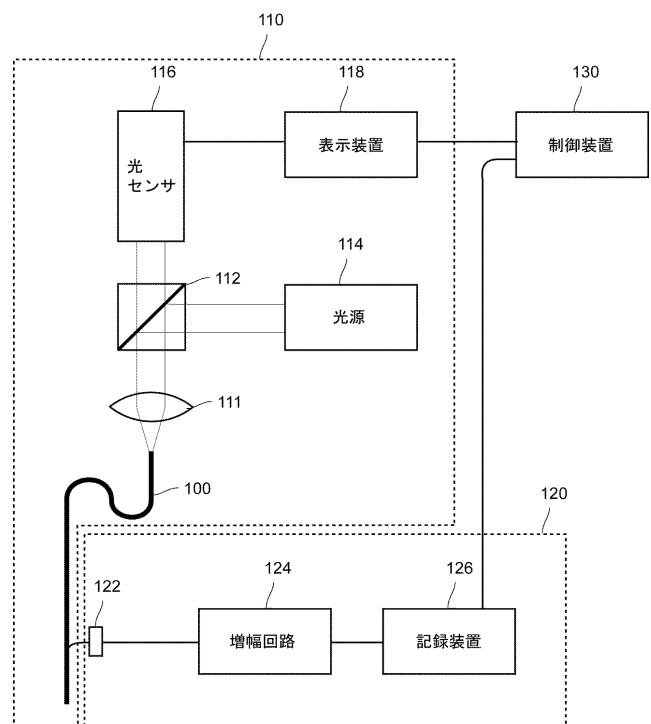
【図 1】



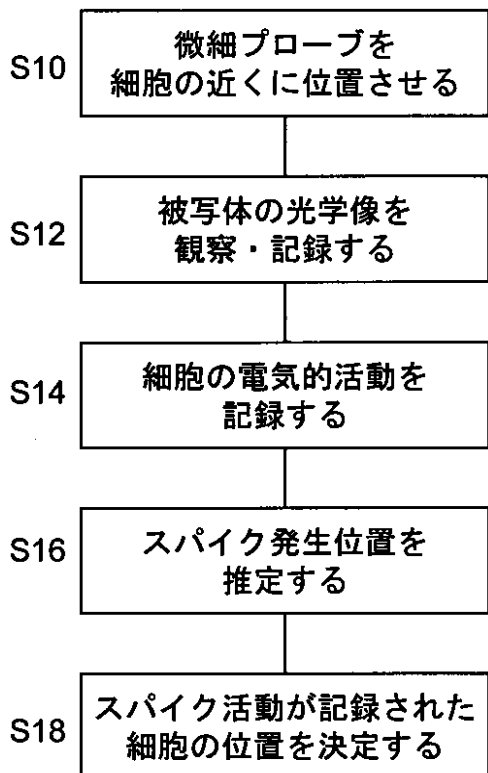
【図 2】



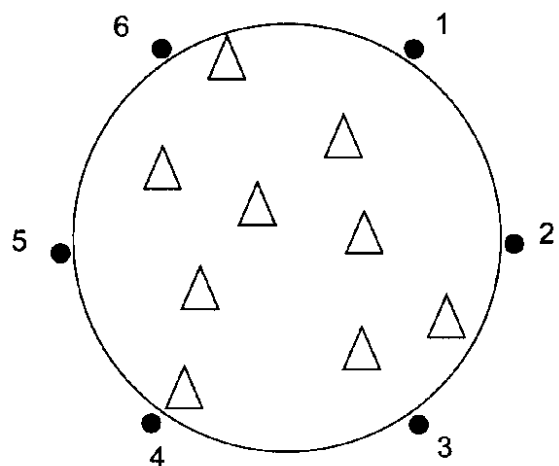
【図 3】



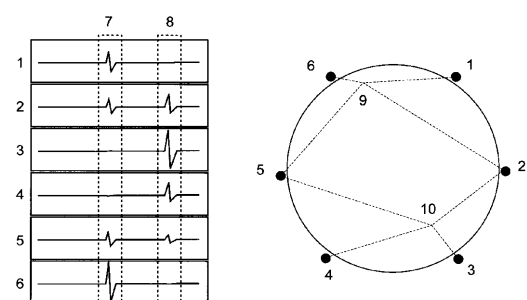
【図 4】



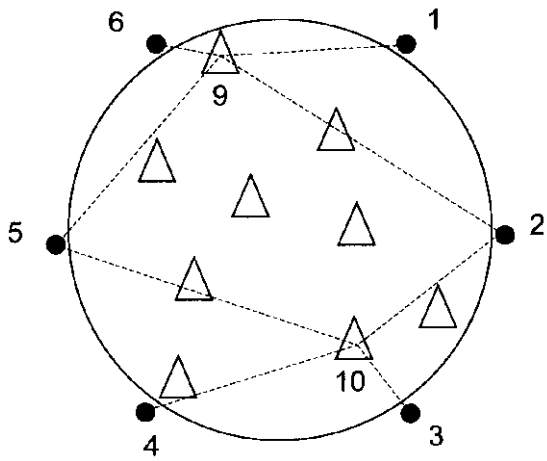
【図 5 A】



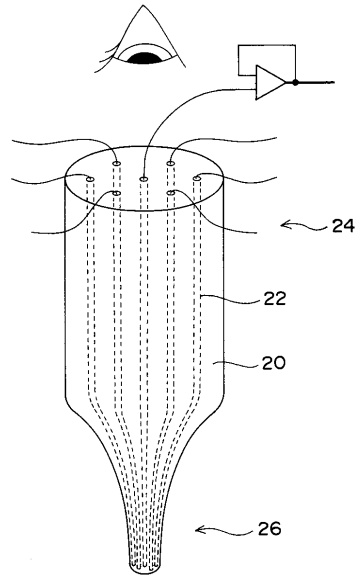
【図 5 B】



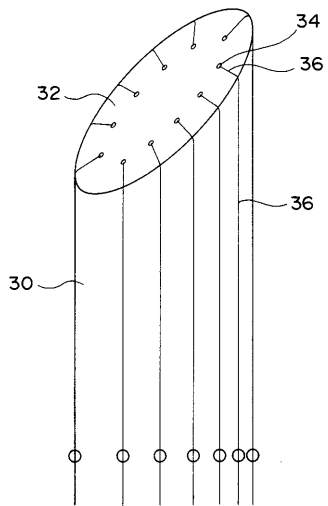
【図 5 C】



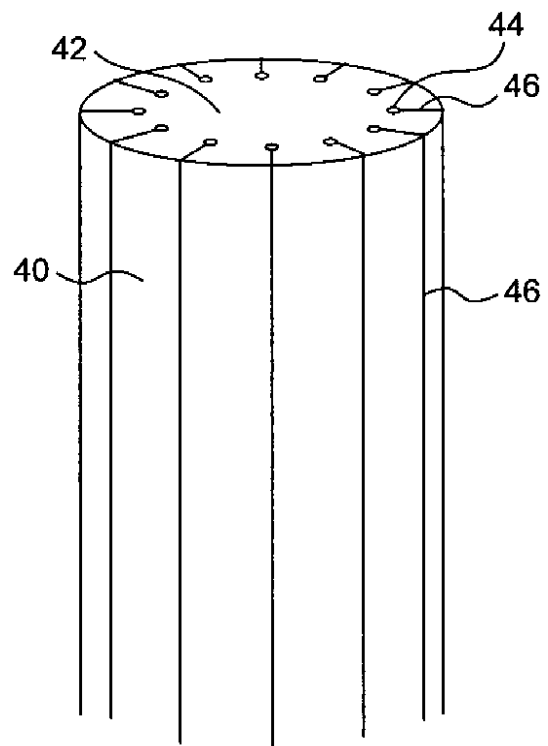
【図 6】



【図 7】



【図 8】



フロントページの続き

(72)発明者 船曳 和雄

大阪府吹田市古江台 6 丁目 2 番 4 号 財団法人大阪バイオサイエンス研究所内

F ターム(参考) 4C061 AA23 BB02 CC07

专利名称(译)	微观探针，测量装置和使用其的测量方法		
公开(公告)号	JP2009189688A	公开(公告)日	2009-08-27
申请号	JP2008035812	申请日	2008-02-18
[标]申请(专利权)人(译)	大阪生物科学研究所		
申请(专利权)人(译)	大阪生物科学研究所		
[标]发明人	林勇一郎 船曳和雄		
发明人	林 勇一郎 船曳 和雄		
IPC分类号	A61B1/04 A61B1/00 A61B5/0408 A61B5/0478 A61B5/0492		
FI分类号	A61B1/04.370 A61B1/00.300.D A61B5/04.300.J A61B1/00.511 A61B1/00.550 A61B1/00.731 A61B1/00.732 A61B1/04		
F-TERM分类号	4C061/AA23 4C061/BB02 4C061/CC07 4C127/LL08 4C161/AA23 4C161/BB02 4C161/CC07		
代理人(译)	山田卓司 田中，三夫		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：当从活脑记录神经活动时，实时识别记录细胞的类型 解决方案：待检查的神经细胞先前用荧光物质染色。从一端发送的光学图像到另一个，光传输元件和所述多个导电提供的光传输体的一个端部的表面上的点状端部的光传输介质端部的多个的表面上并且，多个导线以不妨碍来自点状端部的光透射的方式设置。当在测量时将细探针插入活体中时，在其尖端处，金属引线是电极。当细探针接近活动的细胞中，测试对象的细胞的电活动，可以在多个电极，基于所述多个电极的已知位置，通过进行电描记图的多个电极的分析，所述细胞测量可以估计位置。另一方面，通过光透射体获取待检查细胞的荧光图像。通过比较荧光图像和神经细胞的位置信息，可以分离和提取来自待检查的神经细胞的电活动。 .The

