

課題番号 11

強迫性障害モデルマウスの脳機能イメージング

[1] 組織

代表者：田中 光一

(東京医科歯科大学難治疾患研究所)

対応者：住吉 晃

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

相田 知海

(東京医科歯科大学難治疾患研究所)

杉山 香織

(東京医科歯科大学難治疾患研究所)

田中 謙二

(慶應義塾大学医学部)

高田 則雄

(慶應義塾大学医学部)

酒井 雄希

(株式会社国際電気通信基礎技術研究所)

研究費：

物品費 178,380 円

旅費 121,620 円

計 300,000 円

[2] 研究経過

代表者が作成した強迫性障害 (Obsessive Compulsive Disorder: OCD) モデルマウスを用いて、脳機能イメージングを行い、ヒトとマウスに共通の病理が存在するのか、存在するのであればその病理はどのような介入によって緩和されるのかを調べる目的で本共同研究を行った。

代表者の用いる OCD モデルマウスは、グルタミン酸神経伝達を過剰活性化したマウス (グルタミン酸輸送体 GLT1 欠損マウス) であり、OCD の強迫行為に相当する、種々の強迫的繰り返し行動を示す。またアルツハイマー病治療薬メマンチンが強迫的繰り返し行動を強力に抑制する事を明らかにしている。

以下、研究活動状況の概要を記す。

マウスの functional MRI (fMRI) 取得は、対応者の施設で可能ではあるものの、麻酔下で行うものであった。ヒト OCD の fMRI は覚醒下で行うため、マウス麻酔下 fMRI のデータとの比較はトランスレーショ

ナルリサーチにならない。そこで、どのようにすればマウスにおいて、覚醒下で fMRI を取得できるかについて、検討が行われた。

研究分担者である田中、高田らがマウスを覚醒させたまま MRI 撮像を行う技術を開発している最中であつたため、この技術を取り入れて OCD モデルマウスを撮像することになった。

fMRI の解析は、研究分担者である酒井が担当した。結果はすぐにフィードバックされ、次回の撮影に活かされた。

以上の枠組みで、MRI 撮像を 2015 年の 9 月 14～16 日、10 月 16～17 日、11 月 27～28 日に行った。これらの撮像結果について 2016 年 1 月 15 日に東北大学加齢医学研究所において議論し、今後の対策を協議した。

協議の結果、前頭葉から基底核への入力をマイクロに観察することが提案され、その準備を始めた。具体的には基底核神経のスパイン形態解析である。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

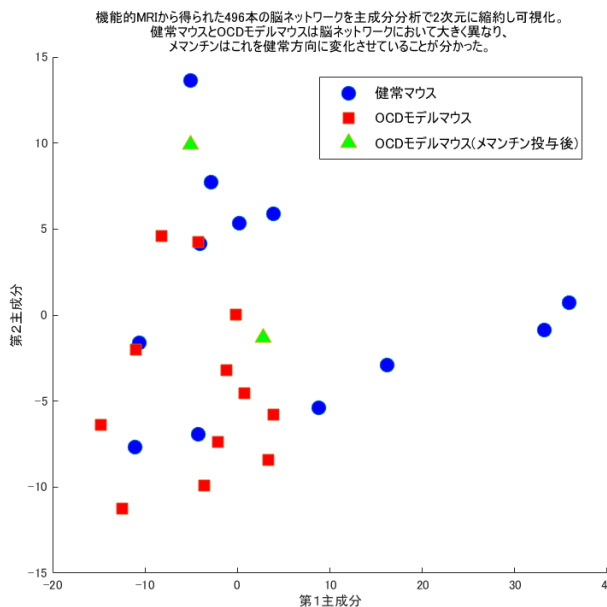
本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第 1 に、OCD モデルマウスで特に問題なく覚醒下で撮影が出来たという成果である。覚醒保持のために頭蓋骨状へ手術をする必要があること、馴化中はある程度の拘束ストレスを負荷せざるを得ないことから、脳への興奮毒性が懸念された。事実、今回用いる OCD モデルマウスは、グルタミン酸神経伝達が亢進しているため、脳実質へ外傷を加えるといけいれんを起こし、死に至りやすい。このようなグルタミン酸神経伝達亢進を背景とする撮影手技にともなうネガティブな副作用は見られなかった。

第 2 に、OCD モデルマウスにおいて想定される脳ネットワークの異常を、安静時 fMRI のネットワーク解析において同定することが可能であることを示すことが出来た。現時点では撮影した個体数が少なく予備的解析の段階であるが、脳の関心領域間でのピアソンの相関係数として 496 本の脳ネットワークを定義した。これを主成分分析法にて 2 次元に縮約し、可視化をおこなったが、こういった特徴量の縮約をおこなっても健常マウス(下図●印)と OCD モデルマウス(下図■印)とは、明らかに脳ネットワークパターンが異なることが分かった。

第3に、同様の手法を用いることでメマンチンによる脳ネットワークの正常化を捉えることにも成功した。下図に示したように、OCDモデルマウス(下図■印)は、メマンチン投与によって明らかに健常マウス方向に変化していることが見て取れる(下図▲印)。

我々はこれまでにヒトOCDにおいても、同様の手法から算出した脳ネットワークパターンの異常を同定するだけでなく、そのパターンから診断が可能であることを示してきており、今回我々が用いたグルタミン酸神経伝達亢進という限局された原因による脳ネットワーク変化がそれと類似するものであるか、また、ヒトOCDにおける治療による変化との類似性があるかなど、撮影個体数を増やし更に詳細に検討する必要がある。



(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究をもとに、国内で前頭葉-線条体機能の変容に興味を持つ研究者が、シンポジウムで集うことが出来た(2015年度日本神経科学会 日本精神神経学会-日本生物学的精神医学会合同シンポジウム 大脳皮質線条体回路の臨床および展開 (座長:

三村 将 (慶應義塾大学) 田中 謙二 (慶應義塾大学)). 分担者の相田、酒井がシンポジストとして発表し、対応者の住吉は discussant として参加した。

本共同研究を嚆矢として、さまざまなOCDモデルマウスで機能結合を調べ、バイオマーカーとしての有用性を調べるトランスレーショナルリサーチを提案できるようになった。すでに沖縄科学技術大学院大学の神経計算ユニットのグループを加えてプロジェクトを発展する準備が進められている。

[4] 成果資料

- (1) [Aida T, Tanaka K.](#) Astroglial dysfunction leads to pathological repetitive behaviors. *Neuroscience* 2015 (Sep 2015, Kobe, Japan)
- (2) [Aida T, Yoshida J, Nomura M, Tanimura A, Iino Y, Soma M, Bai N, Ito Y, Cui W, Aizawa H, Yanagisawa M, Nagai T, Takata N, Tanaka KF, Takayanagi R, Kano M, Götz M, Hirase H, Tanaka K.](#) Astroglial Glutamate Transporter Deficiency Increases Synaptic Excitability and Leads to Pathological Repetitive Behaviors in Mice. *Neuropsychopharmacology* 40:1569-1579 (2015).