

覚醒マウスを対象とする光遺伝学的 fMRI 撮像系の確立

[1] 組織

代表者：田中 謙二

(慶應義塾大学医学部)

対応者：住吉 晃

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：無し

研究費：物件費 15 万 5400 円，旅費 2 万 4600 円

[2] 研究経過

脳の活動度は老化や脳神経疾患に伴って変動する (分子精神医学 16(1):11-17, 2016)。実際に機能的 MRI (fMRI) 撮像によって安静時の脳活動を計測すると、認知機能の低下が、脳領域間の結合性低下と相関する (Cereb Cortex 18:1856-64, 2008)。脳活動の老化現象をより詳細に研究するために、マウスを用いた fMRI 撮像が広く利用されているが (J Neurosci 34:13963-75, 2014 など)、ほとんどの撮像は麻酔下で行われてきた。麻酔は fMRI 信号を変化させてしまうため (Front Pharmacol 6:231, 2015)、主に覚醒下で行われるヒト fMRI 撮像の結果と、麻酔下マウスの結果とを比較するには困難が生じる。

そこで本研究の第一の目的は、覚醒下のマウスを用いて fMRI 撮像できる系を構築することである。モデル動物としてマウスを用いる利点の一つは、多彩な遺伝子改変動物が存在することにある (Cell reports 2:397-406, 2012)。今世紀に入って、光照射によって脳細胞の活動を操作できる「光遺伝学」が登場した (Nat. Neurosci. 8:1263-8, 2005)。さらに近年、光遺伝学を適用した遺伝子改変マウスが報告された (Cell Reports 2:397-406, 2012)。そこで本研究の第二の目的として、fMRI 撮像の最中に光遺伝学的操作を行える系を構築する。fMRI 撮像を覚醒マウスに対して行うと共に、光遺伝学によって脳細胞種特異的な活動操作を実現する本計測系は、モデル動物を用いた加齢研究を行うための基盤技術となる。

以下、研究活動状況の概要を記す。昨年度までに、東北大学加齢医学研究所が所有する MRI 装置に適合させたマウス覚醒保持器を設計・作成した。しかし fMRI 計測を実際に行ったところ、fMRI 撮像デ

ータに体動などのノイズが混入していることが判明した。そこで東北大学加齢医学研究所所有の MRI 装置においてマウスの体動ノイズをさらに低減するために、MRI 信号検出コイルの設置位置を調整したり、マウス体幹部を押さえる素材を変更したりした。その結果、MRI 撮像中のマウスの体動が減少した。これに伴って、fMRI 画像の向上を達成できた (下図)。



図：東北大学加齢医学研究所が所有する MRI 装置を用いて、安静時の覚醒マウスの脳を fMRI 撮像した。上図は昨年度作成した覚醒マウス保持器を用いて撮像した。下図はマウスの体動ノイズを抑制する工夫を行った後に、今年撮像した。下図の方が脳構造や境界線が明瞭であり、画質の向上を見て取れる。

以上によって、覚醒マウスからの fMRI 撮像法を東北大学加齢医学研究所の所有する MRI において確立できた。我々は他所の MRI 装置を用いて、光遺伝学 fMRI にすでに成功している (PloS One 10:3, 2015)。そこで光遺伝学的 MRI を東北大学加齢医学研究所において構築することを目指したが、本共同研究は 9 月末で廃止することにしたため、第二の目的は完遂できなかった。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

第一の目的である覚醒マウスからの fMRI 撮像を実現した。これまでの成果として、下記の項目を達成できた。

- 加齢研 MRI の測定環境に適した頭蓋骨保持器を改良した。具体的には MRI 測定コイルを、頭蓋骨保持器に直接貼り付けることで、体動に伴う MRI 測定コイルのブレを抑制した。さらにマウス体幹を抑える物質の厚さを増して、体動を直接的に抑制した。
- 最新の MRI 計測プログラム ParaVison 6 を用いた覚醒マウス MRI 測定手順を決定

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、共同研究者の海外留学が決まったために途中で廃止とした。しかし昨年度から今年度に至る共同研究を遂行できたおかげで、MRI の技術面のみならず多くの交流の機会を得た。この経験によって今後とも共同研究体制を柔軟に構築できる環境となった。また、覚醒マウスの MRI 撮像系を東北大学へ導入できたことで、この技術をさらに他の大学や研究施設へ導入しやすくなった。本技術のさらなる普及を期待できる。

[4] 成果資料

無し