

課題番号 75

fMRI 撮像下におけるマーモセット用嗅覚刺激デバイスの作成

[1] 組織

代表者：塚本 晃海

(公益財団法人実験動物中央研究所)

対応者：山家 智之

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

白石 泰之 (東北大学加齢医学研究所)

山田 昭博 (東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 15 万

[2] 研究経過

【目的・概要】嗅覚障害はアルツハイマー病やパーキンソン病等の神経疾患患者の初期徴候として知られており、さらに昨今問題となっている covid-19 においても、重要な初期症状として認知されている。コモンマーモセット(以下マーモセット)はよりヒトに近い小型霊長類の実験動物として使われており、アルツハイマー病やパーキンソン病等の神経変性疾患モデル動物も遺伝子改変技術により作出されている。これらの動物の脳構造は MRI を利用した方法で調べられているが、視覚と聴覚以外の感覚刺激に対する脳機能の解析は行われていない。特に嗅覚刺激方法は確立しておらず、野生型のマーモセットにおいても嗅覚刺激下の機能的 MRI(functional MRI:fMRI)解析はほとんど報告されていない。嗅覚刺激 fMRI の実現はモデル動物の発症初期の表現型解析において重要であり、マーモセットの新しい病態パラメーターとして、発症初期における治療法の開発に貢献できる。本研究期間においては、マーモセットの fMRI 用の嗅覚刺激装置の作成を行う。fMRI 用 MRI ベッドは実験動物中央研究所においてすでに試作品を作成しており、それに最適な嗅覚刺激マスクを作成する。匂い刺激は、光や音の刺激と異なり、ニオイ分子が嗅覚受容体に接着することで刺激となる。そのため、刺激の開始と終了の明確な区別が難しい。そこで塚本はマーモセットの吻部に合い、ウォッシュアウトが早く滞留の起こらないマスク形状を設計し、山家は流体シミュレーションにより解析する。シミュレーションにより決定された最適な形状のマスクを作製する。本年度はコロナウイルスの影響により、ビデオ会議で打ち合わせを行った。

[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。

マーモセット用に fMRI で使用するマスクの試作と、嗅覚刺激による fMRI の脳活動の観察条件の決定のためのアリナミンテストを実施した。

マーモセット用の fMRI は麻酔用のマスク元に試作を行い、保定具に合うように改良した (図 1)。



図 1. 作成したマスク (左) 正面から、(右) 上から

これまでにマーモセットに嗅覚刺激を実施した fMRI の報告がないため、嗅覚刺激による脳活動を確実に観察する手法として、ヒトの官能試験で用いられている静脈性嗅覚検査 (アリナミンテスト) を実施した。アリナミンテストはアリナミン溶液を静脈内に投与することで、呼気からの生じるタマネギ臭を感じる試験である。アリナミンテストの結果を図 2 に示す。アリナミンテストの結果、嗅球の領域が有意に励起された。これにより本実験系で嗅覚刺激時の脳活動を fMRI で観察できることが示唆された。

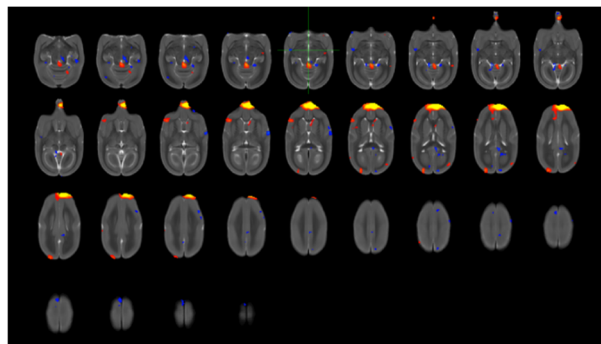


図 2. アリナミンテスト実施時の fMRI 解析結果

(3-2) 波及効果と発展性など

マーモセットはこれまでにパーキンソン病やアルツハイマー病などの遺伝子改変動物モデルが開発されている。これらの加齢性の神経変性疾患においても、嗅覚の異常は比較的早期に発症することが知られている。本共同研究で嗅覚刺激時の fMRI を実施することが可能になったため、早期の嗅覚障害を観察することが可能になる。そのため、疾病の早期治療薬の開発に等などの今後の発展が期待される。

今後、マウス用の嗅覚刺激装置と作成したマスクを使って様々な臭いにおける嗅覚刺激実験を実施する計画である。

[4] 成果資料

- (1) Development of a novel automated behavior analysis system for multiple freely-moving marmosets, T. Yurimoto: None. T. Inoue: None. W. Kumita: None. K. Sato: None. Y. Kurotaki: None. E. Sasaki: None., Neuroscience 2021, Online, 2021/11/8-11
- (2) 家族飼育マーモセットの自由行動を対象とした新しい行動解析システムの開発, 坂本 晃海、井上 貴史、菊池 理加、早瀬川 由美、上岡 美智子、橋本 りの、山崎 栄子、佐藤 賢哉、汲田 和歌子、佐々木 えりか、マーモセット第 11 回 日本マーモセット研究会大会, オンライン開催, 2022/2/1-2
- (3) Whole blood transfusion in common marmosets: a clinical evaluation, T. Yurimoto, T. Mineshige, H. Shinohara, T. Inoue, E. Sasaki, Experimental Animals, <https://doi.org/10.1538/expanim.21-0134> (accept)
- (4) Functional MRI in awake marmosets for longitudinal studies, F. Seki: None. T. Yurimoto: None. T. Inoue: None. E. Sasaki: None., Neuroscience 2021, Online, November 8-11
- (5) fMRI 撮像を目的としたコモンマーモセットにおける不動化訓練の検討上岡 美智子、関布美子、坂本 晃海、山崎 由美子、入来 篤史、井上 貴史、佐々木 えりか、マーモセット第 11 回 日本マーモセット研究会大会, オンライン開催, 2022/2/1-2