

課題番号 43

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：坂本 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)

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)

分担者：井上 雄介 (旭川医科大学)

研究費：物件費 156,650 円, 旅費 43,350 円

[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であり、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。疾患モデルマーモセットの脳構造、脳機能は MRI 等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、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った。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、それに適した嗅覚刺激装置を作成した。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。山家らはモックを用いた流体シミュレーションによって MRI 内部での適した嗅覚刺激条件を検討し、坂本は検討した条件で嗅覚刺激 fMRI 撮影を実施した。

令和4年度は、5回のビデオ会議で打ち合わせと、共同実験を実験動物中央研究所と東北大学で実施した。

[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。

MRI 装置内部のエアフローの検討

MRI 装置の内部のニオイ物質の流れを可視化するため、MRI 内を再現したモック装置と煙、レーザー光による可視化実験を実施した。保定器の頭部側に2本のチューブを設置し、それぞれ送気、吸気用のエアポンプと接続した。送気、吸気の流量を様々に変化させ、ニオイのウォッシュアウトの良好な条件を検討した。さらに濃度の高い煙を動物に届けるための工夫として、送気側のチューブにバルーン弁を設置した。

嗅覚刺激 fMRI 実施

可視化実験の結果から下図のような保定器を作成し、マーモセットを用いた fMRI 撮影を実施した。撮影条件、解析方法は昨年度に実施したアリナミンの静脈内投与による嗅覚刺激法に準じ、5分ごとのインターバル時間をおいた5セットの嗅覚刺激 fMRI 撮影を行った。ニオイ物質は気化したアリナミンを用い、fMRI 撮影開始後 30 秒から嗅覚刺激を与えた。嗅覚経路である嗅球、前嗅核、梨状皮質、内嗅皮質、扁桃核、視床内側核、眼窩前頭皮質を含む 16 領域について解析を行った。嗅覚経路のうち、内嗅皮質と、眼窩前頭皮質では信号値の変化は認められなかったが、それ以外の領域で刺激後の信号値の上昇が認められた。また、味覚野、聴覚野、体性感覚野についても信号値の上昇が認められ、これは嗅覚と味覚が密接に結びついていることや、ニオイ物質を送るための風が体性感覚に作用しているためと考えている。



図. 作成した嗅覚刺激装置と保定器

(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等今後の発展が期待される。

今後、作成した嗅覚刺激装置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

これまでの成果をまとめ、現在学術論文の投稿準備中である。