

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2013～2017

課題番号：25117008

研究課題名(和文) 神経回路の機能的成熟に与るニューロン・グリア相関ダイナミズムの時空間解析

研究課題名(英文) neuroanatomical analysis of neuron-glia correlation in neuronal circuit maturation

研究代表者

福山 秀直(Fukuyama, Hidenao)

京都大学・健康長寿社会の総合医療開発ユニット・特任教授

研究者番号：90181297

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 100,400,000円

研究成果の概要(和文)：人のイメージングで、統合失調症、自閉症スペクトラム、うつ病などについて多くの成果が得られた。

分子イメージング技術の開発においても成果が得られ、脳内ミクログリアの活性化が亜鉛フィンガータンパク質 ZFN804AのSNPに関連付けられ、報酬系に掛かる前頭前野腹内側のシナプス伝達調節に、アストロサイトによるグルタミン酸取り込みの低減とミクログリアの病的賦活が関与することを見出した。統合失調症病態脳では発症初段階にミクログリアの毒性転化を惹起するADAM10などの病態プロテアーゼが活性化することを観察し、それらプロテアーゼの脳内動態をMRIでリアルタイムに解析するためのMRI機能プローブを創製した。

研究成果の概要(英文)：We found a lot of results on Schizophrenia, ADHD, Depression in human brain. Using molecular imaging, we also revealed microglial function in the brain to regulate reward system, as well as astrocyte interactions. Animal model for Schizophrenia showed the microglial malfunction by ADAM10 activation, and those protease functions related Schizophrenia was visualized by tracers of microglia for animal MRI.

研究分野：神経画像

キーワード：neuroimaging MRI PET molecular imaging microglia connectome

1. 研究開始当初の背景

脳には神経細胞以外にグリア細胞があり、高等生物ほどその割合が多い。グリア細胞の一種であるアストロサイトは相互に連絡を取り合う。この連絡は、神経細胞間のような高速デジタル通信ではなく、ゆっくりとしたアナログ的の通信であり、通信範囲は脳のある領域全体に及ぶような広範囲なものである。グリア細胞には、他に神経軸索に髄鞘という密な膜構造を形成して神経伝導速度を高めるオリゴデンドロサイトや、脳内のマクローファージと言われるミクログリアなどがあるが、アストロサイトはこれらのグリア細胞とも通信している。このように、グリア細胞は広範囲な脳領域をカバーする“グリアアセンブリ”と呼ぶにふさわしい巨大ネットワークを形成している。グリアアセンブリは神経回路と連絡を取りながらも、神経回路とは異なる様式で、(しかも神経回路とは独立して)相互連絡していると見られる。

「グリアアセンブリ」という新たな概念で脳機能の制御を見直すと同時に、その機能不全による病態を考える必要がある。ミクログリアは、脳発達・成熟過程のシナプスや髄鞘リモデリングにおいて重要な働きをすると同時に、脳障害や炎症とも強い関連を有している。脳発達期の炎症などが、ミクログリアを介してリモデリング障害を起し、これが発達障害等の病態に関与する可能性が考えられる。さらに、約1%と発症頻度の高い統合失調症について、神経発達の障害とともに、白質における異常が多く報告されている。オリゴデンドロサイトは、数十本もの軸索の神経伝導速度をコントロールしているが、統合失調症と発達障害ではそのコントロールが損なわれ、その結果、両疾患が示す認知機能障害が生じていると考えられる。少なくとも、一部の統合失調症や発達障害においては髄鞘-軸索間情報伝達異常が原因であるとすると、その病態は脱髄性疾患と通じるものがある。

2. 研究の目的

本研究では、脳発達過程における神経回路・グリア相関ダイナミズム及びグリアアセンブリ動態が、自閉症スペクトラム等の精神神経疾患の病態生理に与る仕組みを、主に脳機能イメージング等による *in vivo* 脳内分子動態解析技術を適用しながら探究することを目的とする。近年、特に脳発達臨界期のグリア障害がニューロン・グリア相関の破綻を惹起し、成長後に自閉症スペクトラム等の種々の精神神経疾患を来す一因となることが示唆されている。そこで本研究では、MRI、PET 等により、脳発達期のヒトと自閉症スペクトラム等の精神神経疾患患者、病態モデル動物にて神経回路発達に与るニューロン・グリア相関の形態学的並びに機能解析を行う。そして、脳発達臨界期における神経回路の機能的成熟にグリアアセンブリが主体的に働

く仕組み、並びに、ニューロン・グリア相関の不可逆的破綻が脳発達障害を来す機序を探究する。

3. 研究の方法

ヒトでの脳発達臨界期と脳発達障害病態における脳機能イメージングの他、動物の臨界期及び脳発達障害病態モデルにて神経回路・グリア相関及びグリアアセンブリ機能分子の *in vivo* 脳内動態解析を行う。

統合失調症などの精神神経疾患患者において、既存の 3T-MRI 装置に加えて、7T-MRI 装置でのデータ取得を行っていく。トラクトグラフィで当該神経回路の白質線維に掛かる形態学的解析を行い、病態での神経回路・オリゴデンドロサイト相関変容を評価する。また、独自の MRI ステルス技術を用いて健常児及び自閉症児で fMRI による脳機能画像を取得し、脳発達障害の病態生理に与る病変神経回路を特定する。さらに、MRI の構造画像の画質向上や画像処理法の進歩により近年実用化されつつあるミエリンマップといった新たなグリア関連可視化技術を健常者および精神疾患患者に適用することで、より詳細なニューロン・グリアの評価法を実現していく。

また、アスペルガー症候群等の広汎性発達障害患者で、[11C]PK11195 及び[18F]FDG による PET イメージング、並びに、fMRI での脳機能イメージングを行い、ミクログリア賦活と病態特異的脳領域活動低下を関連付ける。

これらの研究から、脳発達過程における神経回路の機能的成熟に、ニューロン・グリア相関、及び、それに掛かるグリアアセンブリが働く仕組みを探究するに当たり、脳機能イメージングにより初めて *in vivo* で、その相関の解剖学的裏付けをなすことをねらう。さらに、自閉症、注意欠陥・多動性障害などの発達障害患者にて、[11C]Me-QAA ($\alpha 7$ ニコチン受容体トレーサー)、[11C]PK11195、[18F]FDG による PET イメージングを行い、認知機能、脳内ミクログリア動態、神経活動を関連付ける。それにより、脳発達過程におけるニューロン・グリア相関ダイナミズムを *in vivo* で解析し、発達障害の治療標的の探索に役立てることを目指す。

非臨床研究としては、齧歯類とマカクザル等の高等霊長類で脳発達過程を辿りながら、グリア脳内挙動を種々の *in vivo* イメージング技術で解析する。即ち、神経回路・ミクログリア相関変遷を、[11C]PK11195 と [18F]FDG による PET イメージング、神経線維・髄鞘相関に掛かる形態学的解析を拡散テンソル・イメージング (DTI)、NG2-GFP トランスジェニックマウスでの神経線維・NG2 細胞相関ダイナミズムの形態学的解析を、多光子励起レーザ走査型顕微鏡による蛍光イメージングにてリアルタイムに解析する。

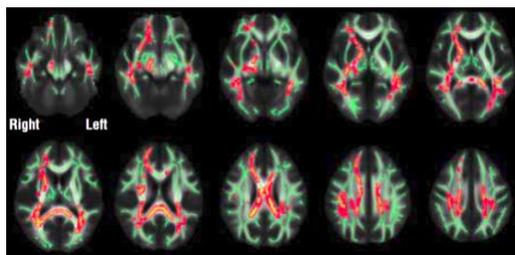
一方、これまでの本研究参画者らによる自閉症、摂食障害などの発達障害患者脳での

PET イメージングの結果、確認された脳内ミクログリアの著明な活性化と、その病態生理との関連に照らし、発達障害の病態初段階におけるミクログリア活性化をMRI でリアルタイムに捉えるための既創製済MRI スウィッチング・プローブの至適化を行う。即ち、ここでは狂犬病ウイルス糖タンパク質 (RVG) を付加し血液脳関門透過性を持たせるなどのプローブの至適化を行い、まず、発達障害病態モデル動物にて脳内ミクログリア動態をMRI により画像化することをねらう。さらに、病態特異的なミクログリア活性化を阻害する医薬候補化合物の探索を、モデル動物に薬剤を発症前投与し、その発達障害発症予防効果を検証することにより行う。一方で、ADAM10 の分子障害が病態生理に絡む統合失調症の病態モデルマウスにて、ニューロン・グリア関連の破綻の神経病理の詳細を、同マウスの脳組織をレーザーマイクロダイセクション法などで解析する。

4. 研究成果

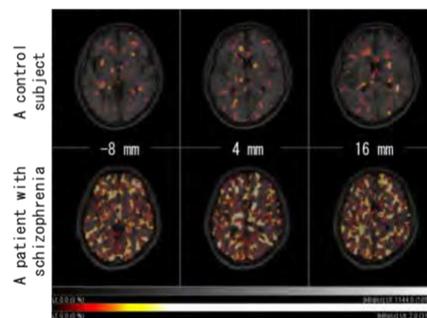
上記技術を用いた主な研究成果として、DTI を用いた統合失調症の病態解明 (Schizophr Res. 2017, 2016, 2015; Schizophr Res, 2016 & 2015, Neurosci Res, 2016, PLoS One, 2015, Schizophr Bull. 2014; Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2014; JAMA Psychiatry. 2013) や自閉症スペクトラムの病態解明 (J Psychiatr Res. 2014)、fMRI を用いた病的賭博患者の病態解明 (Front Psychol. 2014) や大うつ病性障害の病態解明 (J Affect Disord. 2014)、rs-fMRI を用いたデフォルトモードネットワークの機能的多様性 (Brain Connect. 2015) などを論文発表した。

MRIを用いた統合失調症におけるオリゴデンドロサイト異常の画像化



また、本研究課題では、代表者らの脳機能イメージングによる上記所見に照らし、病態脳における神経回路障害の分子病理を、ニューロン・グリア関連に着目し、その破綻の仕組みをPET、NMR、MRI等の分子イメージング技術にて解明することをねらいとした。即ち、PET では、 ^{11}C -PK11195 による脳内ミクログリア活性化の描出を、NMR では、fractalkine (FKN)-CX3CR1 系を介するミクログリアの毒性転化の定量解析を、MRI では、paramagnetic relaxation の原理に基づき、脳内炎症反応を惹起する可溶性FKN産生の in vivo リアルタイム計測技術の創出を行った。

これらの成果として、脳内ミクログリアの活性化が亜鉛フィンガータンパク質 ZFN804A の SNP に関連付けられ (J Psychiatry Neurosci. 2014)、報酬系に掛かる前頭前野腹内側のシナプス伝達調節に、アストロサイトによるグルタミン酸取り込みの低減とミクログリアの病的賦活が関与することを見出し報告した (Neuropsychopharmacology 2015)。一方、統合失調症病態脳では発症初段階にミクログリアの毒性転化を惹起する ADAM10 などの病態プロテアーゼが活性化することを観察し (Biochem Biophys Res Commun, 2016)、それらプロテアーゼの脳内動態をMRI でリアルタイムに解析するためのMRI 機能プローブを創製した。



The slice positions from the AC-PC line are indicated in mm.

図2 ^{11}C PK11195結合のPETパラメトリック画像例

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 24 件)

- ① Son S, Miyata J, Mori Y, Isobe M, Urayama SI, Aso T, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. (2017) Lateralization of intrinsic frontoparietal network connectivity and symptoms in schizophrenia. Psychiatry Res 28;260:23-28. doi: 10.1016/j.psychresns.2016.12.007. (査読有)
- ② Inano R, Oishi N, Kunieda T, Arakawa Y, Kikuchi T, Fukuyama H, Miyamoto S. (2016) Visualization of heterogeneity and regional grading of gliomas by multiple features using magnetic resonance-based clustered images. Sci Rep 6:30344. doi: 10.1038/srep30344. (査読有)
- ③ Fujino J, Fujimoto S, Kodaka F, Camerer CF, Kawada R, Tsurumi K, Tei S, Isobe M, Miyata J, Sugihara G, Yamada M, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. (2016) Neural mechanisms and personality correlates of the sunk cost effect. Sci Rep 9;6:33171. doi: 10.1038/srep33171. (査読有)

- ④ Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H, SEAD-J Study Group, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016) Prediction of Alzheimer's Disease in Amnesic Mild Cognitive Impairment Subtypes: Stratification Based on Imaging Biomarkers. *J Alzheimers Dis* 52:1385-1401. doi: 10.3233/JAD-160145. (査読有)
- ⑤ Fujino J, Hirose K, Tei S, Kawada R, Tsurumi K, Matsukawa N, Miyata J, Sugihara G, Yoshihara Y, Ideno T, Aso T, Takemura K, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. (2016) Ambiguity aversion in schizophrenia: An fMRI study of decision-making under risk and ambiguity. *Schizophr Res* 178:94-101. doi: 10.1016/j.schres.2016.09.006. (査読有)
- ⑥ Ubukata S, Ueda K, Sugihara G, Yassin W, Aso T, Fukuyama H, Murai T. (2016) Corpus Callosum Pathology as a Potential Surrogate Marker of Cognitive Impairment in Diffuse Axonal Injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 28:97-103. doi: 10.1176/appi.neuropsych.15070159. (査読有)
- ⑦ Isobe M, Miyata J, Hazama M, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. (2016) Multimodal neuroimaging as a window into the pathological physiology of schizophrenia: Current trends and issues. *Neurosci Res* 102:29-38. doi: 10.1016/j.neures.2015.07.009. (査読有)
- ⑧ Inoue K, Sakuma E, Morimoto H, Asai H, Koide Y, Leng T, Wada I, Xiong ZG, Ueki T. (2016) Serum- and glucocorticoid-inducible kinases in microglia. *Biochem Biophys Res Commun* 478:53-59. Doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.094. (査読有)
- ⑨ Hiyoshi-Taniguchi K, Oishi N, Namiki C, Miyata J, Murai T, Cichocki A, Fukuyama H. (2015) The Uncinate Fasciculus as a Predictor of Conversion from aMCI to Alzheimer Disease. *J Neuroimaging* 25:748-753. doi: 10.1111/jon.12196. (査読有)
- ⑩ Aso T, Fukuyama H. (2015) Functional heterogeneity in the default mode network edges. *Brain Connect* 5:203-13. doi: 10.1089/brain.2014.0256. (査読有)
- ⑪ Son S, Kubota M, Miyata J, Fukuyama H, Aso T, Urayama S, Murai T, Takahashi H. (2015) Creativity and positive symptoms in schizophrenia revisited: Structural connectivity analysis with diffusion tensor imaging. *Schizophr Res* 164:221-6. doi: 10.1016/j.schres.2015.03.009. (査読有)
- ⑫ Isobe M, Tanigaki K, Muraki K, Miyata J, Takemura A, Sugihara G, Takahashi H, Aso T, Fukuyama H, Hazama M, Murai T. (2015) Polymorphism within a Neuronal Activity-Dependent Enhancer of NgR1 Is Associated with Corpus Callosum Morphology in Humans. *Mol Neuropsychiatry* 1:105-15. doi: 10.1159/000430463. (査読有)
- ⑬ Uwatoko T, Yoshizumi M, Miyata J, Ubukata S, Fujiwara H, Kawada R, Kubota M, Sasamoto A, Sugihara G, Aso T, Urayama S, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. (2015) Insular Gray Matter Volume and Objective Quality of Life in Schizophrenia. *PLoS One* 6:10:e0142018. doi: 10.1371/journal.pone.0142018. (査読有)
- ⑭ Fujino J, Yamasaki N, Miyata J, Sasaki H, Matsukawa N, Takemura A, Tei S, Sugihara G, Aso T, Fukuyama H, Takahashi H, Inoue K, Murai T. (2015) Anterior cingulate volume predicts response to cognitive behavioral therapy in major depressive disorder. *J Affect Disord* 15:174:397-9. doi: 10.1016/j.jad.2014.12.009. (査読有)
- ⑮ Abe M, Fukuyama H, Mima T. (2014) Water diffusion reveals networks that modulate multiregional morphological plasticity after repetitive brain stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111, 4608-13. doi: 10.1073/pnas.1320223111. (査読有)
- ⑯ Inano R, Oishi N, Kunieda T, Arakawa Y, Yamao Y, Shibata S, Kikuchi T, Fukuyama H, Miyamoto S. (2014) Voxel-based clustered imaging by multiparameter diffusion tensor images for glioma grading. *NeuroImage: Clinical* 5, 396-407. doi: 10.1016/j.nicl.2014.08.001. (査読有)
- ⑰ Koelkebeck K, Miyata J, Kubota M, Kohl W, Son S, Fukuyama H, Sawamoto N, Takahashi H, Murai T. (2014) The contribution of cortical thickness and surface area to gray matter asymmetries in the healthy human brain. *Hum Brain Mapp* 35:6011-22. doi: 10.1080/17470919.2013.837094. (査読有)
- ⑱ Hirose K, Miyata J, Sugihara G, Kubota M, Sasamoto A, Aso T, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. (2014) Fiber tract associated with autistic traits in healthy adults. *J Psychiatr Res* pii: S0022-3956(14)00267-2. doi:

- 10.1016/j.jpsychires.2014.09.001. (査読有)
- ⑱ Fujino J, Yamasaki N, Miyata J, Kawada R, Sasaki H, Matsukawa N, Takemura A, Ono M, Tei S, Takahashi H, Aso T, Fukuyama H, Murai T. (2014) Altered brain response to others' pain in major depressive disorder. *J Affect Disord* 165:170-5. doi: 10.1016/j.jad.2014.04.058. (査読有)
- ⑲ Tsurumi K, Kawada R, Yokoyama N, Sugihara G, Sawamoto N, Aso T, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. (2014) Insular activation during reward anticipation reflects duration of illness in abstinent pathological gamblers. *Front Psychol* 9:5:1013. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01013. (査読有)
- ⑳ Sasamoto A, Miyata J, Kubota M, Hirao K, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Hazama M, Sugihara G, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. (2014) Global Association Between Cortical Thinning and White Matter Integrity Reduction in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 40, 420-427. doi: 10.1093/schbul/sbt030. (査読有)
- ㉑ Fujino J, Takahashi H, Miyata J, Sugihara G, Kubota M, Sasamoto A, Fujiwara H, Aso T, Fukuyama H, Murai T. (2014) Impaired empathic abilities and reduced white matter integrity in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 48, 117-23. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.018. (査読有)
- ㉒ Kubota M, Miyata J, Sasamoto A, Sugihara G, Yoshida H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. (2013) Thalamocortical Disconnection in the Orbitofrontal Region Associated With Cortical Thinning in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 70: 12-21. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.1023. (査読有)
- ㉓ Koelkebeck K, Hirao K, Miyata J, Kawada R, Saze T, Dannlowski U, Ubukata S, Ohrmann P, Bauer J, Pedersen A, Fukuyama H, Sawamoto N, Takahashi H, Murai T. (2013) Impact of gray matter reductions on theory of mind abilities in patients with schizophrenia. *Soc Neurosci* 8:631-9. doi: 10.1080/17470919.2011.620763. (査読有)

[学会発表] (計 14 件)

- ① Fukuyama H. Cutting Edge in MRI. the International Seminar on Application

- for Technology of Information and Communication (ISEMANRIC 2017) Universitas Dian Nuswantoro 2017/10/7-8 (Semarang, Indonesia)
- ② Fukuyama H. Diffusion weighted image in neurology. XXIII World Congress of Neurology 2017/9/17 (Kyoto, Japan)
- ③ Fukuyama H. Ischemic changes of the brain observed in PET studies. XXIII World Congress of Neurology 2017/9/17 (Kyoto, Japan)
- ④ Fukuyama H. Neuroimaging on Alzheimer's disease. International Workshop on Intelligent Robots and System. Beijing Institute of Technology 2017/6/16 (Beijing, China)
- ⑤ 福山秀直. 神経変性疾患の画像診断. 紀南神経画像講演会. 2017/3/30 ガーデンホテルハナヨ (和歌山県)
- ⑥ 福山秀直. 高温超伝導マグネットを用いた MRI 装置の開発. 第 28 回臨床 MR 脳機能研究会. 2016/3/19 千代田プラットフォームスクエア (東京都)
- ⑦ 井上浩一、植木孝俊. リン酸化酵素 SGK によるミクログリア活性の調節. 第 121 回日本解剖学会全国学術総会 (郡山) 2016. 3. 28-30
- ⑧ Fukuyama H. Healthy living and active ageing programme. Social problems in aged society of Japan. University of BRISTOL 2015.11.6 (Bristol, UK)
- ⑨ 福山秀直. 認知症時代克服への道. 第 29 回日本医学会総会. 2015/4/12 国立京都国際会館 (京都市)
- ⑩ 福山秀直. ドパミントランスポーターの機能画像. BRAIN IMAGING 2014. 2014/3/29 (広島市)
- ⑪ 福山秀直. 脳機能イメージング ~虚血・神経変性~. STROKE2014. 2014/3/13-15 (大阪市)
- ⑫ 福山秀直. 日本脳機能画像研究の現状と今後. 第 16 回日本ヒト脳機能マッピング学会. 2014/3/6-7 (仙台市)
- ⑬ 福山秀直. 画像統計ソフトの有用性と限界. 第 18 回認知神経科学学会学術集会. 2013/7/27-28 (東京)
- ⑭ Fukuyama H. Default Mode Network, reappraisal. International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography meeting 2013 2013/8/28-30 (Sapporo, Japan)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.ncvc.go.jp/pr/release/006811.html>

http://www.riken.jp/pr/press/2014/20140109_1/

http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news_data/h/h1/news6/2013_1/140311_1.htm

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福山 秀直 (FUKUYAMA, Hidenao)

京都大学・健康長寿社会の総合医療開発ユニット・特任教授

研究者番号： 9 0 1 8 1 2 9 7

(2) 研究分担者

植木 孝俊 (UEKI, Takatoshi)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号： 6 0 3 1 7 3 2 8