

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：24303

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K18711

研究課題名（和文）PTSDおよびうつ病モデル動物を用いた疾患鑑別のためのMRI画像研究

研究課題名（英文）MRI imaging studies for disease differentiation using animal models of PTSD and depression

研究代表者

吉井 崇喜（Yoshii, Takanobu）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・講師

研究者番号：50468261

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：Wistar-Kyoto（WKY）ラットを使用し、単独または2匹飼育の条件でsingle-prolonged stress（SPS）を行い、行動解析と構造MRI（Voxel-based morphometry）で比較した。結果として、2匹飼育のWistarラットではSPS負荷後に明確な行動の変化が見られたが、単独飼育では有意な変化は認めなかった。同様に、WKYでも予想された病理的变化が見られなかった。また、構造MRIでは、単独飼育のSPSグループでは右視覚野の萎縮が観察されたが、単独飼育のWKYにSPSを行ったグループでは内側前頭前野・体性感覚野・聴覚野・扁桃体の肥大が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究のWistarラットにおけるSPS負荷後の視覚野の萎縮は先行研究（Yoshii et al., 2017）と一致しており、視覚野がストレス感受性領域である可能性が検証された。一方、WKYラットにSPSを負荷した結果、内側前頭前野・体性感覚野・聴覚野・扁桃体が肥大していることが判明した。WKYとWistarの遺伝的差異がストレス後の脳の形態変化に大きな影響を与えることが示唆された一方で、遺伝的要因による脳のストレス後の肥大は報告がほとんどなく、この結果はPTSDなどの疾患における臨床研究での萎縮部位の報告が一致しない要因となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We utilized Wistar-Kyoto (WKY) rats and subjected them to single-prolonged stress (SPS) under two different conditions: solitary housing and pair housing. The rats were then compared using behavioral analysis and structural MRI. As a result, the Wistar rats in the pair housing condition exhibited significant behavioral changes following SPS, whereas no significant changes were observed in the solitary housing condition. Similarly, the expected pathological changes were not observed in the WKY rats. In terms of structural MRI, the solitary housing SPS group showed shrinkage in the right visual cortex, whereas the WKY rats in solitary housing with SPS displayed enlargement in the medial prefrontal cortex, somatosensory cortex, auditory cortex, and amygdala.

研究分野：神経科学

キーワード：ストレス PTSD MRI VBM WKY

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我々は動物 MRI を用いた研究により、視覚野・視床などの感覚系脳領域がストレス感受性の脳領域であることを解明した (Yoshii et al., 2017) が、心的外傷後ストレス性障害 (PTSD) 患者を対象とした臨床研究の脳萎縮部位とは一致しないものであった。

### 2. 研究の目的

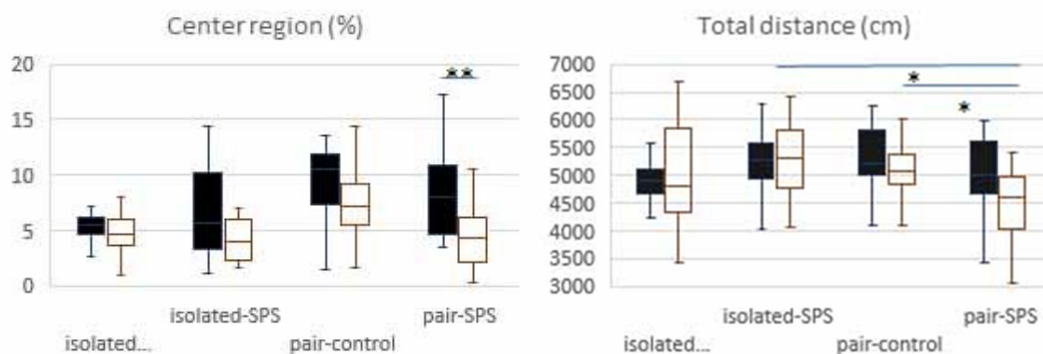
我々は臨床研究の結果がストレスの影響よりも個体側の素因を反映したものである可能性が高いのと仮説を立てた。この検証のため、遺伝素因を加味したモデル動物による実験を企画し、脳萎縮などストレス感受性部位の探索的解析を行うこととした。

### 3. 研究の方法

Wistar より系統分離された Wistar Kyoto ラットはこれまでの研究から内因性うつ病と行動特性が類似するとされている。Wistar ラットを健常対照として、7 週令オス Wistar Kyoto (以下、WKY, n=20)・Wistar (n=20) ラットについて抑うつ (オープンフィールドによる運動量・強制水泳中の無動時間測定) を行動実験により評価し、PTSD のモデルストレスである single prolonged stress (Liberson et al., 1997) (以下 SPS, 拘束 2 時間・強制水泳 20 分・エーテル暴露 1 分) を負荷したのち 1 ケージあたり 1 匹もしくは 2 匹で 1 週間飼育する。対照 (Sham, WKY: n=20・Wistar: n=20) は同様に行動評価した後、ケージ当たり単独もしくは 2 匹ずつで 1 週間飼育する。1 週間飼育後、それぞれ open field テストで不安を評価した後、バルビツール酸系麻酔薬過剰投与により安楽死させ、灌流固定後に頭蓋骨ごと摘出し脳 MRI 撮を行う。

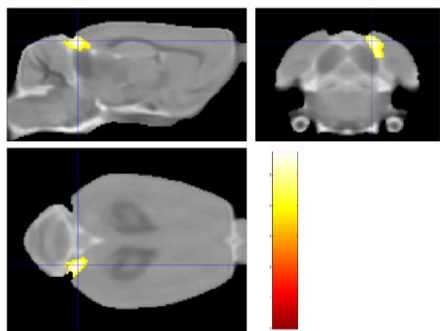
### 4. 研究成果

これまでの研究活動により 2 匹飼育の雄性 Wistar ラットに SPS を負荷すると 7 日後のオープンフィールドテストで運動量が低下し、中心部への移動がストレス前と比較して低下するが、単独飼育に SPS を負荷したものでは有意でなくなることを確認している (下図、黒柱がストレス前、白柱がストレス後、\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ )。単独飼育 WKY ラットでもストレス後の行動変化は有意ではなかった。

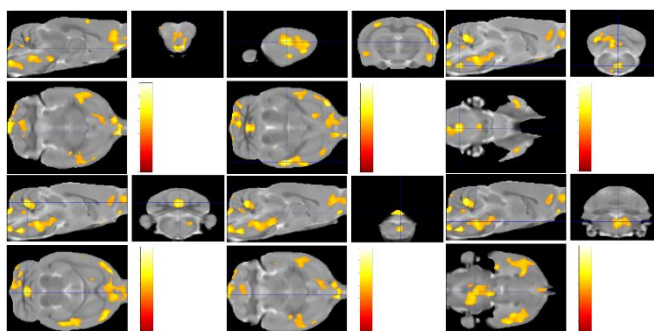


MRI による構造解析 (Voxel based Morphometry 以下 VBM) では Wistar 2 匹飼育に SPS を負荷しても VBM の有意な構造変化は認めなかった一方で Wistar 単独飼育では右視覚野の萎縮が有意であった、単独飼育 WKY ラットに SPS を負荷すると広範な部位での肥大を確認している。

Wistar-single > Wistar-single-SPS



WKY-single < WKY-single-SPS



(P<005 cluster corrected)

本研究のWistar ラットにおける SPS 負荷後の視覚野の萎縮は先行研究 (Yoshii et al., 2017) と一致しており、視覚野がストレス感受性領域である可能性が検証された。一方、WKY ラットに SPS を負荷した結果、内側前頭前野・体性感覚野・聴覚野・扁桃体が肥大していることが判明した。WKY と Wistar の遺伝的差異がストレス後の脳の形態変化に大きな影響を与えることが示唆された一方で、遺伝的要因による脳のストレス後の肥大は報告がほとんどなく、この結果は PTSD などの疾患における臨床研究での萎縮部位の報告が一致しない要因となる可能性があると考えられている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yoshii Takanobu, Oishi Naoya, Sotozono Yasutaka, Watanabe Anri, Sakai Yuki, Yamada Shunji, Matsuda Kenichi, Kido Masamitsu, Ikoma Kazuya, Tanaka Masaki, Narumoto Jin	4. 巻 -
2. 論文標題 Validation of the Wistar-kyoto Rat Kept in Solitary Housing as an Animal Model for Endogenous Depression Using Voxel-based Morphometry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 -	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21203/rs.3.rs-612118/v1	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yoshii Takanobu	4. 巻 22
2. 論文標題 The Role of the Thalamus in Post-Traumatic Stress Disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1730 ~ 1730
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms22041730	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takanobu Yoshii, Naoya Oishi, Kazuya Ikoma, Isao Nishimura, Yuki Sakai, Kenichi Matsuda, Shunji Yamada, Masaki Tanaka, Mitsuhiro Kawata, Jin Narumoto & Kenji Fukui	4. 巻 7
2. 論文標題 Brain atrophy in the visual cortex and thalamus induced by severe stress in animal model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12731
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-017-12917-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yoshii Takanobu, Oishi Naoya, Nishimura Isao, Sakai Yuki, Matsuda Kenichi, Yamada Shunji, Tanaka Masaki, Narumoto Jin
2. 発表標題 Single-prolonged stress brings brain atrophy in visual cortex and thalamus
3. 学会等名 WFSBP 2018 Asia Pacific Regional Congress of Biological psychiatry, Kobe（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------