

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16298

研究課題名（和文）拡散MRI技術を用いた脳深部刺激療法の作用機序解明

研究課題名（英文）Understanding the mechanism of deep brain stimulation therapy using diffusion MRI

研究代表者

阿部 欣史（Abe, Yoshifumi）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教

研究者番号：80802826

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：薬物依存症において脳深部刺激療法(DBS)が有効であるが、その作用機序は未解明であった。その作用機序を脳構造変化の観点から解明する事を目指した。全脳探索的に脳構造変化を解析できるMRI技術を用いる事で、薬物依存マウスでは背側線条体、側坐核、前頭葉で脳体積の増加と脳微小構造が変化している事を発見した。また、これらの脳領域ではシナプス密度が増加している事が分かった。薬物依存マウスの線条体にDBSを行うと、線条体、側坐核、前頭葉で体積増加を抑える事が出来た。また、シナプス密度も減少していた。このことから、DBSの作用の一つとして、シナプス構造変化を介している事を発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DBS治療は刺激電極を脳内に刺す必要があるため、侵襲性が極めて高い。そこでDBSに代わる治療法が求められる。DBS治療の作用機序を知ることで、新たな治療法の提案につなげることが出来る。本研究から、薬物依存におけるDBS治療の作用領域が背側線条体、側坐核、前頭葉である事を発見した。今後の研究展開として、これらの脳領域に焦点を絞って、DBS治療の作用機序解明の研究を進める事できる。

研究成果の概要（英文）：Deep brain stimulation (DBS) is effective in drug addiction, but its mechanism has not been elucidated. We aimed to elucidate the mechanism from the viewpoint of brain structural changes. By using MRI technology that can analyze brain structural changes in a whole-brain, we found that the brain volume increased and brain microstructure changed in the dorsal striatum, nucleus accumbens, and frontal cortex in drug addiction mice. In addition, synaptic density was found to be increased in these brain regions. When DBS was applied to the striatum of drug addiction mice, the volume increase was suppressed in the striatum, nucleus accumbens, and frontal cortex. Synaptic density was also reduced. This finding suggests that one of the effects of DBS is synaptic structural changes.

研究分野：神経化学

キーワード：薬物依存 DBS MRI シナプス 線条体 前頭葉

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

薬物依存症において、脳深部刺激療法(DBS)が有効である。しかし、このDBSの治療効果の作用機序は未解明である。DBSによる電気刺激が、電極周辺の全ての脳回路に作用してしまうため、どの脳回路が治療効果へ結びつくのか分からなかった。そこで光遺伝学を用いて特異的な脳回路の活動を操作する事で、その回路特異的にDBSの作用を模倣する事が出来る。そして、この手法を用いてどの脳回路がDBS治療と結びつくのかを明らかにする事を目指す。

DBS治療は長期的に電気刺激を行う事で治療効果がある。この長期的な作用を知るため、脳構造変化に着目した。長期的な神経活動変化は神経構造変化と現れ、その構造変化をとらえる事で、どの脳領域、脳回路が重要なのかを理解することから目指した。

2. 研究の目的

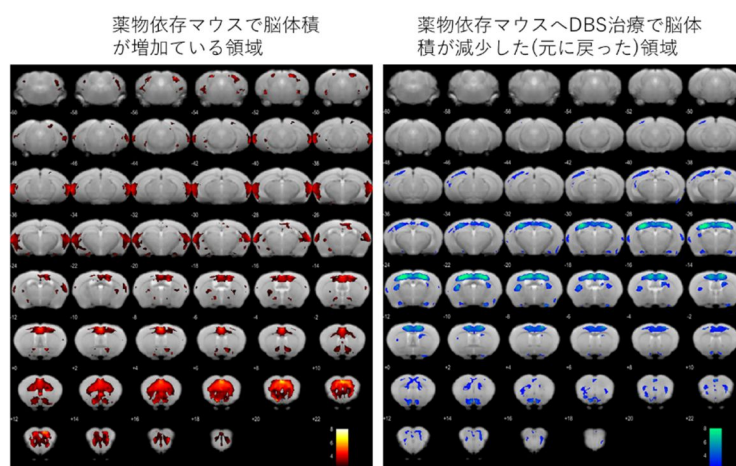
薬物依存におけるDBS治療の作用機序解明を目的としている。そのために、DBSによってどの脳回路、どの脳領域が重要なのかを明らかにする。そして、その領域は脳構造変化の観点から明らかにする。

3. 研究の方法

全脳探索的に脳体積変化を解析できるvoxel-based morphometry (VBM)解析と拡散MRI技術を用いて、薬物依存モデルマウスの脳構造変化を解析した。そして、脳構造変化があった領域に着目し、組織学解析によってどのような構造変化が起こったのかを解析した。この解析を薬物依存マウスにDBSを行ったマウスでも解析を行った。そして、光遺伝学を用いて、DBS治療のターゲット領域である線条体神経細胞だけで活動させたときに、どのような変化があるのか、MRIと組織学解析を行った。

4. 研究成果

薬物依存マウスにおいてMRI解析を行った結果、背側線条体、側坐核、眼窩前頭皮質、帯状皮質、前頭前野で脳体積の増加と脳微小構造の変化を発見した(下図の左)。腹側線条体の一部である側坐核は薬物依存症に関係している事が知られているが、背側線条体についての報告が少ない。また、眼窩前頭皮質、帯状皮質、前頭前野はどれも線条体へ入力を行う脳領域である。次に、薬物依存マウスの線条体にDBSを行うと、上述した脳領域で体積増加を抑える事が出来た(下図の右)。この時、脳体積変化をもたらしていた要因を組織学解析によって調べた結果、シナプス密度の変化であることを突き止めた。



次に、ドパミン受容体1型(D1)を持つ線条体神経細胞(D1-MSN)にChR2を発現させたマウスを用いて、薬物依存症モデルマウスを作成し、D1-MSNが薬物依存に対してどのように寄与するのかを解析した。D1-MSNを光刺激する事でも、上述した脳領域の体積増加を抑える事ができた。これらの結果から、D1-MSNが作り出す神経回路は、DBS作用の一部を担っている事が分かった。そして、D1-MSNの長期的な興奮によって、薬物依存で増加した背側線条体、側坐核、眼窩前頭皮質、帯状皮質、前頭前野のシナプス密度を減少させる事が分かった。

これらの結果から、線条体へのDBSによって作用する神経細胞はD1-MSNである事が分かった。また、薬物依存へのDBS治療によって作用した脳部位は、刺激を行った線条体自身と前頭葉である事が分かった。そして、構造変化をもたらした要因がシナプスの構造変化である事も分かった。

DBS治療は刺激電極を脳内に刺す必要があるため、侵襲性が極めて高い。そこでDBSに代

わる治療法が求められる。そのため DBS 治療の作用機序解明が新たな治療法の提案には必要不可欠である。本研究は、DBS 治療の作用機序を解明するにあたり、線条体と前頭葉が重要である事を発見する事が出来た。今後の研究の展開として、D1-MSN と前頭葉の神経活動に焦点を絞って研究を進めて行く。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kawamura A, Abe Y, Seki F, Katayama Y, Nishiyama M, Takata N, Tanaka KF, Okano H, Nakayama KI.	4. 巻 13
2. 論文標題 Chd8 mutation in oligodendrocytes alters microstructure and functional connectivity in the mouse brain.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 1~15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Abe Yoshifumi, Takata Norio, Sakai Yuki, Hamada Hiro Taiyo, Hiraoka Yuichi, Aida Tomomi, Tanaka Kohichi, Bihan Denis Le, Doya Kenji, Tanaka Kenji F	4. 巻 223
2. 論文標題 Diffusion functional MRI reveals global brain network functional abnormalities driven by targeted local activity in a neuropsychiatric disease mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 117318 ~ 117318
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroimage.2020.117318	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Xin Zonghao, Abe Yoshifumi, Liu Shuang, Tanaka Kenji F., Hosomi Koichi, Saitoh Youichi, Sekino Masaki	4. 巻 20
2. 論文標題 Direct Impact of Motor Cortical Stimulation on the Blood Oxygen-level Dependent Response in Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 83~90
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2463/mrms.mp.2019-0156	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Abe Y, Komaki Y, Seki F, Shibata S, Okano H, Tanaka KF	4. 巻 125
2. 論文標題 Correlative study using structural MRI and super-resolution microscopy to detect structural alterations induced by long-term optogenetic stimulation of striatal medium spiny neurons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochem Int	6. 最初と最後の頁 163-174
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuint.2019.02.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Abe Y, Tsurugizawa T, Le Bihan D, Ciobanu L	4. 巻 9
2. 論文標題 Spatial contribution of hippocampal BOLD activation in high-resolution fMRI.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	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) 10.1038/s41598-019-39614-3	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 該当する

1. 著者名 Yamazaki Y, Abe Y, Shibata S, Shindo T, Fujii S, Ikenaka K, Tanaka KF.	4. 巻 39
2. 論文標題 Region- and cell type-specific facilitation of synaptic function at destination synapses induced by oligodendrocyte depolarization.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurosci.	6. 最初と最後の頁 4036-4050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1619-18.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki Yoshihiko, Abe Yoshifumi, Fujii Satoshi, Tanaka Kenji F.	4. 巻 12
2. 論文標題 Oligodendrocytic Na ⁺ -K ⁺ -Cl ⁻ co-transporter 1 activity facilitates axonal conduction and restores plasticity in the adult mouse brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-021-25488-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Abe Yoshifumi, Kwon Soojin, Oishi Mitsuhiro, Uekawa Miyuki, Takata Norio, Seki Fumiko, Koyama Ryuta, Abe Manabu, Sakimura Kenji, Masamoto Kazuto, Tomita Yutaka, Okano Hideyuki, Mushiake Hajime, Tanaka Kenji F.	4. 巻 36
2. 論文標題 Optical manipulation of local cerebral blood flow in the deep brain of freely moving mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109427-109427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109427	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6件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 阿部欣史
2. 発表標題 オプトジェネティクスを用いた局所脳血流の操作技術
3. 学会等名 第63回日本神化学学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部欣史
2. 発表標題 Diffusion functional MRI characterizes dynamical brain function in a neuropsychiatric disease model mouse
3. 学会等名 ISMRM 27th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部欣史
2. 発表標題 線条体神経細胞への長期的な光刺激によって起こる有髄神経軸索の構造解析
3. 学会等名 第62回日本神経化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部欣史
2. 発表標題 構造解析から見る神経 オリゴデンドロサイトの相互作用について
3. 学会等名 次世代薬理学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshifumi Abe
2. 発表標題 DTI found structural altercations induced by long-term optogenetics stimulation of striatal medium spiny neurons
3. 学会等名 The International Society of Neurochemistry (ISN) and the American Society of Neurochemistry (ASN) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部欣史
2. 発表標題 L-DOPA誘発性ジスキネジアでなぜ淡蒼球体積が増加するのか
3. 学会等名 第64回 日本神経化学学会大会
4. 発表年 2021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
---------	---------