

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：38005

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591800

研究課題名(和文) 神経機能回路イメージングの開発

研究課題名(英文) Development of functional neural circuit imaging

研究代表者

疋島 啓吾 (Hikishima, Keigo)

沖縄科学技術大学院大学・その他部局等・その他

研究者番号：30420219

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：磁気共鳴画像法(Magnetic Resonance Imaging：MRI)を用い、大脳基底核の黒質線条体路の可視化法を開発した。開発した手法を小型霊長類コモンマーモセットのパーキンソン病モデルに適用したところ、黒質線条体経路の脱落を捉えることに成功した。本手法は、パーキンソン病における病態のモニタリングや新規治療法の効果判定において強力なトランスレーショナル診断ツールと成り得る。

研究成果の概要(英文)：We developed an analysis to visualize nigrostriatal pathway using magnetic resonance imaging (MRI) and succeeded in the evaluation of the nigrostriatal degeneration in the common marmoset model of the Parkinson's disease. This method could be a powerful translational diagnostic tool for the monitoring disease process and the evaluating efficacy of new treatment of Parkinson's disease.

研究分野：放射線科学

キーワード：MRI 黒質線条体経路

### 1. 研究開始当初の背景

現在、幹細胞技術を用いた神経再建方法が提唱されており、前臨床研究において脊髄損傷やパーキンソン病といった中枢神経系障害モデルの治療評価が行われている。大脳基底核の黒質線条体路は、黒質緻密部から線条体に投射しているドーパミンニューロンによって形成された比較的疎な神経路である。パーキンソン病では、主にこの神経路が脱落することによって運動障害を引き起こす。そのため、非侵襲的なMRIを用いて黒質線条体経路を評価することができれば、前臨床におけるパーキンソン病モデルの病態評価や治療効果の判定において極めて有用なツールとなりうる。

### 2. 研究の目的

本研究では、げっ歯類と比べ神経解剖学的にもヒトと近縁である霊長類コモモンセットにおけるパーキンソン病モデルを対象として、MRIを用いた神経回路の解析法を確立し、組織学的手法とともに黒質線条体経路を評価することを目的とした。

### 3. 研究の方法

霊長類コモモンセットに対し、動物を安全にMRI計測するための保持ベッド、多チャンネルサーフェス受信コイルの開発、7テスラの超高磁場強度に起因した磁化率アーチファクトを低減のための計測法の最適化、そして麻酔や生体管理法の最適化など周辺環境を整備した。次に、ドーパミンニューロンに選択的な神経毒1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 2 mg/kgの反復皮下投与により、無動、振戦、筋固縮、姿勢反射障害などのパーキンソン病様症候を発現させたコモモンセット (n=6, )を対象にMPTP投与前、投与後3カ月にMRIを実施した。さらに黒質

線条体経路を高精度に解析するため顕微鏡的拡散トラクトグラフィの解析を行った。MRI計測後、正常およびパーキンソン病モデルのtyrosine hydroxylase (TH)染色の三次元解析を行い、MRIにより得られた神経走行分布と実際の黒質線条体経路を評価した。本研究は、実験動物中央研究所の動物倫理委員会の承認の下、実施した。

### 4. 研究成果

MPTP投与前後でのVoxel-based morphometry (VBM)により、パーキンソン病モデルにおいて黒質緻密部の体積減少が確認された。拡散テンソルイメージングのVoxel-based analysis (VBA)では、radial diffusivity (RD)の増加が黒質線条体線維の線維起始部において確認できた。

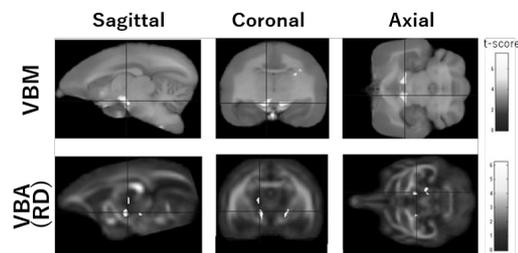


図1 パーキンソン病モデルマーマーモセットの経時的MRI解析

次に、顕微鏡的拡散トラクトグラフィにより正常モデルの黒質と線条体の連絡構造が、黒質線条体線維の分布と一致することがわかった。パーキンソン病モデルは正常モデルに比し、MRIによるTrack数が約半数に減少し、ドーパミンニューロンの線維数も同様に減少していることが確認された。

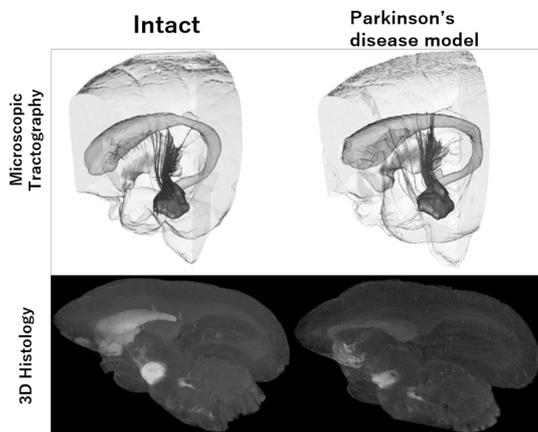


図 2 パーキンソン病モデルマーマセットにおける黒質線条体線維の顕微鏡的拡散トラクトグラフィと組織切片の3D解析

以上より、本手法は、パーキンソン病における病態のモニタリングや新規治療法の効果判定において強力なトランスレーショナル診断ツールと成り得る。

#### 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 33 件)

Fujiyoshi K\*, Hikishima K\* (Equal contributions), Nakahara J\*, Tsuji O, Hata J, Konomi T, Nagai T, Shibata S, Kaneko S, Iwanami A, Momoshima S, Takahashi S, Jinzaki M, Suzuki N, Toyama Y, Nakamura M, Okano H. Application of q-Space Diffusion MRI for the Visualization of White Matter. *J Neurosci*. 査読有り . Vol. 36(9), 2016, pp. 2796-808, doi:10.1523/JNEUROSCI.1770-15.2016.

Hikishima K, Ando K, Komaki Y, Kawai K, Yano R, Inoue T, Itoh T, Yamada M, Momoshima S, Okano HJ, Okano H. Voxel-based morphometry of the marmoset brain: In vivo detection of volume loss in the substantia nigra of the MPTP-treated Parkinson's disease model. *Neuroscience*. 査読有り . Vol. 6;300, 2015, pp. 585-92. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.05.041.

Hikishima K, Ando K, Yano R, Kawai K, Komaki Y, Inoue T, Itoh T, Yamada M, Momoshima S, Okano HJ, Okano H. Parkinson Disease: Diffusion MR Imaging to Detect Nigrostriatal Pathway Loss in a Marmoset Model Treated with 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyr

idine. *Radiology*. 査読有り . Vol. 275(2), 2015, pp. 430-7. doi: 10.1148/radiol.14140601.

Seki F\*, Hikishima K\* (Equal contributions), Nambu S, Okanoya K, Okano HJ, Sasaki E, Miura K, Okano H. Multidimensional MRI-CT atlas of the naked mole-rat brain (*Heterocephalus glaber*). *Front Neuroanat*. 査読有り . Vol. 7:45, 2013. doi: 10.3389/fnana.2013.00045. eCollection 2013.

Sawada K\*, Hikishima K\* (Equal contributions), Murayama AY, Okano HJ, Sasaki E, Okano H. Fetal sulcation and gyrification in common marmosets (*Callithrix jacchus*) obtained by ex vivo magnetic resonance imaging. *Neuroscience*. 査読有り . Vol. 257, 2013, pp. 158-74. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.10.067.

Hikishima K, Sawada K, Murayama AY, Komaki Y, Kawai K, Sato N, Inoue T, Itoh T, Momoshima S, Iriki A, Okano HJ, Sasaki E, Okano H. Atlas of the developing brain of the marmoset monkey constructed using magnetic resonance histology. *Neuroscience*. 査読有り . Vol. 230, pp. 102-13. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.053.

[学会発表](計 17 件)

足島啓吾、MRI による神経連絡の解析、第 6 回光操作研究会、2014 年 8 月 21 日、仙台

Keigo Hikishima, MRI of neurological disease models in the non-human primate, 2nd International Joint Symposium on "Ultra High Field-MRI", 2013 年 11 月 14 日, 東京

足島啓吾、モデル動物の MR ニューロイメージング、包括脳ネットワーク夏のワークショップ、2013 年 9 月 1 日、名古屋

Keigo Hikishima, Neuroimaging research for marmoset monkey, NTU-CHC Human Cognition Workshop, Nov 12, 2012, Singapore

[図書](計 1 件)

青木茂樹、増谷佳孝、高原太郎、阿部修、学研メディカル秀潤社、これでわかる拡散 MRI 第 3 版、487 (分担執筆：足島啓吾、116-7)。

〔産業財産権〕  
出願状況（計 0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

疋島 啓吾 (Keigo Hikishima)  
沖縄科学技術大学院大学・実験動物セクシ  
ョン・スペシャリスト  
研究者番号：30420219

(2) 研究分担者 なし  
( )

研究者番号：

(3) 連携研究者 なし  
( )

研究者番号：