

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659547

研究課題名(和文) ロボット技術を用いた新たな向精神薬 in vivo スクリーニング系の開発

研究課題名(英文) Development of novel in-vivo screening system for new psychotropic drugs using robot technology

研究代表者

高西 淳夫 (Atsuo, Takanishi)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：50179462

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000 円、(間接経費) 870,000 円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ロボット技術と工学的数値解析技術を融合させた新たな向精神薬の in vivo スクリーニング系の開発を目的とする。ロボットによる攻撃によって作成される精神疾患モデル・ラットに対してイミプラミンと生理食塩水の投与を行い、各種の行動試験によってその特性を評価した。またそれらの結果を多角的に解析する手法として、2次元ユークリッド空間描画、ベクトル解析、主成分分析等の手法を提案した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to develop a novel in-vivo screening system for new psychotropic drugs using robot technology and numerical analysis. Effects of a psychotropic drug was evaluated using a mental disorder model rat, which had been developed in our laboratory using robot technology, through behavior tests. 2 dimensional Euclidean analysis, vector analysis and principal component analysis were proposed as method to evaluate effects of these drugs.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経学

キーワード：精神薬理学

1. 研究開始当初の背景

効果の高い向精神薬を効率的に開発するためには、精度の高い in vivo スクリーニング系が必要である。昨今、向精神薬候補物質の in vivo スクリーニングには、さまざまな疾患モデル動物や疾患モデル実験系が用いられている。しかしながら、in vivo 試験において良好な結果が得られていながら、臨床試験においては予想されたほどの効果が確認されないケースも多数存在する。この原因を、既存の精神疾患モデルがヒトの精神疾患モデルとして妥当ではないためであるとする指摘も多い。このような考えに立脚し、申請者らは、ロボット技術を用いて新たな精神疾患のモデル動物を作成する技術の開発に取り組み、新たな精神疾患モデル動物作成技術の構築に成功した。またその過程において、以下に述べるような向精神薬の in vivo スクリーニングの新たな方法論を着想した。

向精神薬候補物質の in vivo スクリーニングは、高架式十字迷路や強制遊泳など複数の精神疾患モデル実験系を用いて行われるのが一般的である。しかしながら、既存の候補物質評価手法では、実験系ごとに効果の判定が行われる。一方、臨床における精神疾患は、うつ病か不安障害かの区別が難しいような症状を示す患者が多数見られるなど、非常に多次元である。申請者らは、このような乖離が in vivo スクリーニングの精度低下の原因と考え、in vivo スクリーニング系においても、多次元的に向精神薬の評価を行うべきであると考えた。そこで申請者らは、疾患モデル動物を複数のモデル実験系において評価し、その結果をベクトルとして多次元的に解析することで、より多次元的に向精神薬候補化合物の評価が可能となると考えた。また同時に、各試験の結果を被検体群の平均値として扱うのではなく、個体ごとにベクトルを求めてそれを解析することで、個体間での効果の相違を多次元的に解析することが可能となると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、申請者らが開発した精神疾患モデル動物作成技術をベースに、ロボット技術と工学的数値解析技術を融合させた新たな向精神薬の in vivo スクリーニング系の開発を目的とする。

3. 研究の方法

以下の手順で、前述の目的達成を目指す。

- 1) 独自の手法で作成した精神疾患モデル動物に、さまざまな疾患モデル実験系を用いて行動テストを行う。また、同一の個体に対して、効果が既知の向精神薬を投与し、同様の実験系で行動テストを行う。それらの結果を多次元のデータベースとして集約する。
- 2) データベース中の各個体の計測値を、各試験での結果をそれぞれ1つの次元としたユークリッド空間に投射(描画)する。

向精神薬投与前と後の両方を同一の空間に投射(描画)し、前後での変化を向精神薬の効果ベクトルとみなして解析する。

- 3) 効果ベクトルを大きさと向きに分解し、それぞれについて解析し、効果ベクトルの数理モデルを構築する。また、ユークリッド空間上の位置と、ベクトルの大きさと向きの間に関連性があるか否かを解析する。

4. 研究成果

1) ロボット(図1)による攻撃によって作成した精神疾患モデル・ラットと、電撃によって作成した精神疾患モデル・ラットに対して、生理食塩水およびイミプラミンを投与し、その効果を行動試験によって検証した。行動試験では、精神疾患モデル動物の評価で一般的に行われているオープンフィールド試験、社会相互作用試験、強制遊泳試験、2瓶選択試験を実施した。それに加えて、独自に作成したロボット追跡試験も実施した。ロボット追跡試験では、ロボットとラットをオープンフィールドに入れ、両者の距離が一定となるようロボットが継続的にラットを追跡する。ここでは、ラットのロボット対面場面における活動性を評価する指標として、ラットの移動距離を計測する。

これらの行動試験の結果を集約し、データベースを作成した。データベースには、12群×6匹×5試験=360個の試験結果が含まれ、各試験結果には試験中のラットの移動距離および軌跡が含まれている。

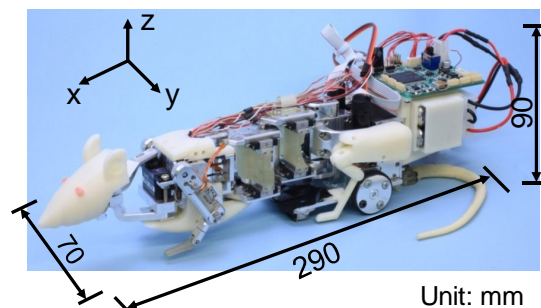
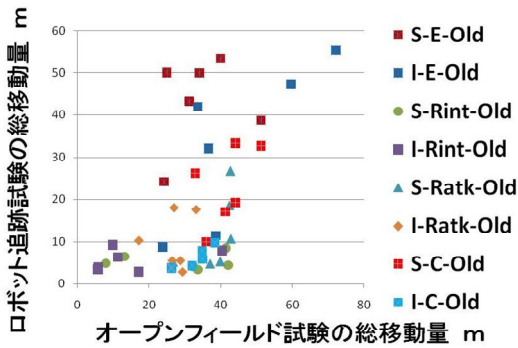


図1 小型移動ロボット WR-4

- 2) ロボット追跡試験の総移動量とオープンフィールド試験の総移動量を、それぞれ1つの次元としてユークリッド空間に投射した結果を図2に示す。図から見てとれるように、群ごとにプロットが1ヶ所に集まる傾向があり、ここで用いた2つの行動試験は各群の特徴を表現するのに適していることがわかる。



ロボット追跡試験とオープンフィールド試験の関係

図2 成熟ラットに対する行動試験の結果

3) データベースに含まれるデータに対して、試験の組み合わせを変えつつ、2次元ユークリッド空間描画およびベクトル解析を実施した。また、ベクトル解析以外にも、主成分分析(図3)、クラスタリング分析(図4)、自己組織化マップ、サポートベクターマシンを用いてデータの解析を行った。その結果、イミプラミンの効果について新たな知見が得られた。また、幼若ラットの方がストレス曝露や向精神薬に対して敏感に反応することが明らかとなった。

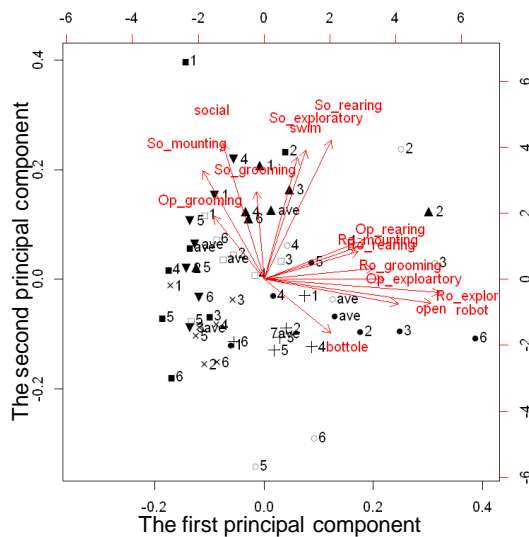


図3 主成分分析の結果

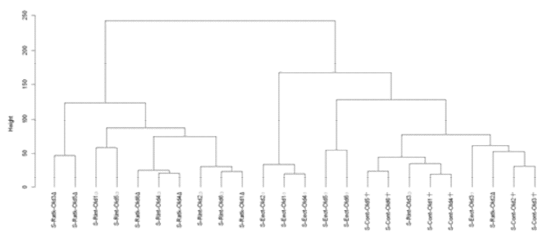


図4 クラスタリング分析の結果

5. 主な発表論文等

{ 雑誌論文 } (計 2 件)

Qing Shi, Hiroyuki Ishii, Shinichi Kinoshita, Shinichiro Konno, Atsuo Takanishi, Satoshi Okabayashi, Naritoshi Iida and Hiroshi Kimura, "A rat-like robot for interacting with real rats" Robotica 31(6), 1-14, 2013 (査読有)

Qing Shi, Hiroyuki Ishii, Shinichi Kinoshita, Atsuo Takanishi, Satoshi Okabayashi, Naritoshi Iida, Hiroshi Kimura and Shigenobu Shibata "Modulation of rat behaviour by using a rat-like robot," BIOINSPIRATION & BIOMIMETICS, 8, 2013 (査読有)

{ 学会発表 } (計 4 件)

Shi Q., Ishii H., Sugita H., Kinoshita S., Lin Z., Takanishi A., Okabayashi S., Iida N., Kimura H., A rat-like robot WR-5 for animal behavior research, 2012 IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics (タイ・プーケット, 2012年12月)

Shi Q., Ishii H., Konno S., Kinoshita S., Takanishi A., Okabayashi S., Iida N., Kimura H., Mathematical modeling of robot-rat interaction for the analysis and modification of rat sociality, 2012 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (ポルトガル・ヴィラモウラ, 2012年10月)

杉田光, 今野紳一郎, 石責, 木下新一, 石井裕之, 高西淳夫, 飯田成敏, 木村裕, 岡林誠土, 「小型移動ロボットを用いたラットの社会性評価のための新たな実験系の構築-第6報: 乗りかかり行動が可能なラット形アニマロイドの開発-」日本ロボット学会第30回記念学術講演会(札幌, 2012年9月)

Shi Q., Ishii H., Konno S., Kinoshita S., Takanishi A., Image processing and behavior planning for robot-rat interaction, 2012 4th IEEE RAS & EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechanics (イタリア・ローマ, 2012年6月)

{ その他 }

ホームページ等

<http://www.takanishi.mech.waseda.ac.jp/top/index.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高西 淳夫 (TAKANISHI Atsuo)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号: 50179462

(2)研究分担者

柴田 重信 (SHIBATA Shigenobu)
早稲田大学・理工学術院・教授
研究者番号：10162629

石 青 (SHI Qing)

早稲田大学・理工学研究所・研究員
研究者番号：80571330

(3)研究連携者

岡林 誠士 (OKABAYASHI Satoshi)
早稲田大学・文学学術院・非常勤講師
研究者番号：30581813