

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：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24760214

研究課題名(和文) ロボティクスとベクトル解析を融合させた新たな向精神薬スクリーニング系の構築

研究課題名(英文) Development of RT-based screening system for new psychic drugs

研究代表者

石井 裕之 (ISHII, HIROYUKI)

早稲田大学・理工学術院・講師

研究者番号：10398927

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、申請者らが開発した精神疾患モデル作成技術をベースに、ロボット技術とデータマイニング技術を融合させた新たな向精神薬スクリーニング系の開発に取り込んだ。まず、小型移動ロボットを用いてうつ病モデル・ラットを作成する手法の開発に成功した。次に、作成したうつ病モデル・ラットの行動を多角的に解析し、データベースを作成した。次に、データベースに対してベクトル解析を行い、向精神薬の効果の固有ベクトルについて検討を行った。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to develop RT-based screening system for new psychotropic drugs. We succeeded in developing a novel depression model rat using a small mobile robot. We then performed several different behavior tests on these rats to analyze those characteristics, and constructed a database from the results of these tests. Vector analysis was then conducted on the database to find effects of psychotropic drugs as proper vector.

研究分野：工学

科研費の分科・細目：知能機械学・機械システム

キーワード：ロボティクス 精神疾患モデル動物

1. 研究開始当初の背景

精神疾患患者の増加にともない、より効果的な向精神薬開発の必要性は高まってきている。向精神薬の開発は、新薬候補化合物の作成(合成)に始まり、その化合物の化学的特性の評価(in vitro 試験)、動物に投与した際に生じる影響の評価(in vivo 試験)、そして臨床試験の順に進められる。各ステップにおいて、安全性と効果が確認された化合物のみが、次のステップに進むことができ、臨床試験において安全性と効果が証明された化合物だけが実際の治療での使用を認められる。効率的に向精神薬開発を進めるには、in vivo 試験におけるスクリーニング(選別)が重要となる。向精神薬の in vivo 試験は、以下に示す2種類の「精神疾患モデル」と呼ばれる方法論を用いて行われる。

1) 精神疾患モデル動物
遺伝子操作、脳神経系への外科処置、飼育環境統制等によって、異常行動を示すように改変された実験動物。

2) 精神疾患モデル実験系
実験装置内に、被験体に不安やストレスを惹起する特殊な環境を作り出し、そこに入れた被検体を精神疾患モデルとみなす実験手法。不安や抑うつ程度の活動性や特定の行動の回数によって評価。

候補化合物のスクリーニングは、これらの精神疾患モデルに化合物を投与し、被検体の行動の変化を観察することで行われる。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効果が確認されないケースも多々存在する。この原因を、既存の精神疾患モデルがヒトの精神疾患の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。申請者らはこのような指摘に同調し、ロボット技術を用いて、より妥当性の高い精神疾患のモデル動物を作成することを試みてきた。

2. 研究の目的

以上より、本研究では、申請者らが開発した精神疾患モデル作成技術をベースに、ロボット技術とデータマイニング技術を融合させた新たな向精神薬スクリーニング系の開発に取り組む。具体的には、研究期間内に以下3つの目標の達成を目指す。

- 1) ラットの精神状態と行動特性の評価のためのロボットを用いた精神疾患モデル実験系を構築。
- 2) 向精神薬を投与して行動テストを行い、多次元行動データベースを作成。
- 3) 各試験の結果をベクトルとして解析し、向精神薬効果ベクトルとして解析する手法を構築。

3. 研究の方法

以下の3項目を段階的に進め、前述の目的の達成を目指す。

1) さまざまなロボットの行動アルゴリズムを構築し、アルゴリズムを実装されたロボットと精神疾患モデル・ラットを対面させる。対面の際、ラットの行動に異常が見られれば、そのアルゴリズムを精神疾患モデル実験系として採用する。

2) 前述の手法で作成した精神疾患モデル動物に、上記を含むさまざまな精神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。

3) 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。

4. 研究成果

前述の各項目について、以下の成果が得られた。

1) まず、さまざまなロボットの行動アルゴリズムの構築に取り組んだ。具体的には、一方的かつ連続的な攻撃、相互作用をとまなう攻撃、集団中での特定の個体への攻撃の3種類の行動アルゴリズムを構築した。各アルゴリズムをロボットに実装して(図1)、ラットに対するストレス暴露を行った。またストレス暴露のタイミングについても幼若期と成熟期の2種類の条件を設け、両者の差異を調査した。幼若期ラットでは と に対する反応の差異が見られなかったが、成熟期ラットでは の方が よりもストレスサーとしての効果が強いことが確認された。さまざまな実験を行い検証した結果、うつ病モデル・ラットを作成する手法として、幼若期に を提示し、成熟後に を提示することが有効であることが確認された。

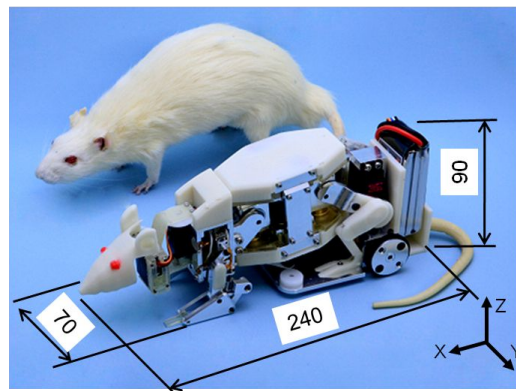


図1 小型移動ロボット WR-5

については、集団中で攻撃を受けたラットのみ強い抑うつ反応が見られ、攻撃を受けていないラットには、攻撃を受けているラットへの関心の発現が見られた(図2)。

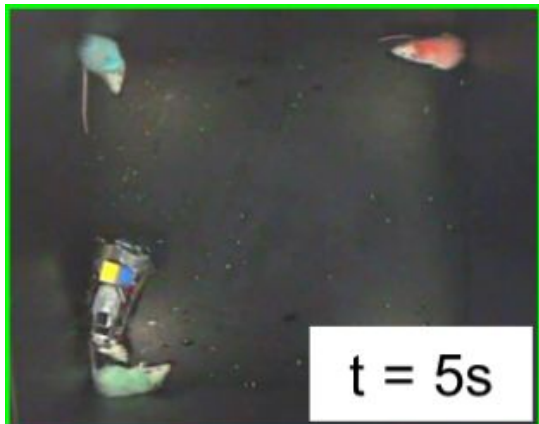


図2 集団中での特定ラットへの攻撃提示

2) とによって作成された精神疾患モデル・ラットに対して、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、ロボット追跡試験の5種類の行動試験を実施した。その結果をデータベースに集約した。また臨床で広く用いられている向精神薬であるイミプラミンをラットに投与し、イミプラミンの投与の有無での精神疾患モデル・ラットの差異についても計測した。

3) 構築したデータベースを用いて、各行動試験を1つの次元としたユークリッド空間にデータを描画した。1つの例として、抑うつ程度を評価する試験として一般的な強制遊泳試験と2瓶選択試験を、それぞれ1つの次元としたユークリッド空間へのデータの描画を図3に示す。ここでは、2つの試験の結果が概ね反比例の関係にあることがわかる。またベクトル解析を行い、イミプラミンの効果の固有ベクトルについて検討を行った。多くの条件において、イミプラミンの効果の固有ベクトルは同一となることがわかったが、固有ベクトルが同一とならない場合も生じることが判明した。今後は、固有ベクトルが同一となる場合とならない事態の原因がどこにあるのかを探る。

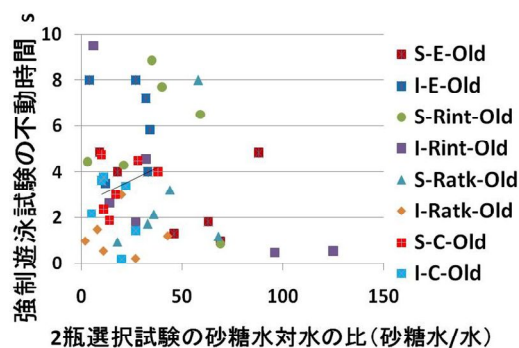


図3 強制遊泳試験と2瓶選択試験を1つの次元としたユークリッド空間への描画

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3件)

Hiroyuki Ishii, Qing Shi, Shogo Fumino, Shinichiro Konno, Shinichi Kinoshita, Satoshi Okabayashi, Naritoshi Iida, Hiroshi Kimura, Yu Tahara, Shigenobu Shibata, Atsuo Takanishi, A novel method to develop an animal model of depression using a small mobile robot, *Advanced Robotics*, 27(1), 61-69, 2013 (査読有)

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2件)

石井裕之, 石耆, 今野紳一郎, 木下新一, 杉田光, 岡林誠士, 飯田成敏, 木村裕, 田原優, 柴田重信, 高西淳夫, 「小型移動ロボットを用いた精神疾患モデル動物の開発-モデル動物の予測妥当性の検証-」日本ロボット学会第30回記念学術講演会(札幌, 2012年9月)

Ishii H., Shi Q., Miyagishima S., Fumino S., Konno S., Okabayashi S., Iida N., Kimura H., Tahara Y., Shibata S., Takanishi A., Stress exposure using small mobile robot both in immature and mature period induces mental disorder in rat, 2012 4th IEEE RAS & EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics (ローマ・イタリア, 2012年6月)

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

石井 裕之 (ISHII Hiroyuki)
早稲田大学・理工学研究所・研究員
研究者番号：10398927

(3)研究連携者

高西 淳夫 (TAKANISHI Atsuo)
早稲田大学・理工学術院・教授
研究者番号：50179462

石 青 (SHI Qing)

早稲田大学・理工学研究所・研究員
研究者番号：80571330