

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04489

研究課題名(和文) 匂いやフェロモンの情報伝達メカニズムの解明：嗅球から高次脳イメージングと行動解析

研究課題名(英文) Elucidation of a transmitting mechanism of the information of odorants and pheromones, based on the fMRI analysis of the olfactory bulb and the higher-order brain regions and the behavior analysis

研究代表者

寺沢 宏明 (Terasawa, Hiroaki)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・教授

研究者番号：10300956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：BOLD (Blood Oxygenation Level-Dependent) 法を用いた機能的MRI解析において、周期的な繰り返しの嗅覚刺激に同期するMRI信号変化を抽出する手法を適用した。その結果、個々の匂い物質・フェロモンに応じて活性化されるマウス脳領域を、より高感度に検出することに成功した。また、多種類の匂い物質・フェロモンによる周期的な繰り返し刺激に対応できるように、嗅覚刺激装置を設計、作製し、嗅覚刺激の自動化を進めた。本課題における、測定法、解析法、装置の開発とその最適化により、匂い・フェロモン応答を、MRIを用いて高い感度で網羅的に解析する道が拓けたと考える。

研究成果の概要(英文)：For the BOLD (Blood Oxygenation Level-Dependent)-based functional MRI analyses, a technique to extract the MR signal changes that synchronize periodical and repetitive olfactory stimulations was applied. As a result, we succeeded in higher sensitive detection of the mouse brain regions responding to each odorant or pheromone stimulation. We also developed an automatic olfactory stimulation apparatus to handle many kinds of odorants and pheromones. The fMRI development and optimization of the measuring and analytical techniques and the apparatus during this project paved the way to comprehensively analyze responses to odorants and pheromones with higher sensitivity.

研究分野：構造生物学, イメージング

キーワード：情報伝達 匂い フェロモン MRI

1. 研究開始当初の背景

多くの動物は、匂いやフェロモンを介して情報を受け取り、種の保存や生命の危機回避を図っている。研究代表者らは、連携研究者との共同研究を通じて、マウスの性行動を誘起するペプチド性フェロモン ESP1 について、リガンドペプチドの発見、鋤鼻器官上の受容体の同定、副嗅球の活性化に至る一連の情報伝達経路に関する構造機能解析を行ってきた。

2. 研究の目的

本研究は、これまでに明らかにしてきたシグナリングの先に存在する過程を研究対象とする。すなわち、MRI を用いて、匂いやフェロモンによって活性化される、嗅球から高次脳への神経伝達経路を可視化し、活性化された脳領域と行動との相関を明らかにすることを目的とする。

本課題が達成されれば、齧歯類と人間の脳機能を理解し、脳機能疾患治療薬や新規機能物質の開発に展開することが期待される。

3. 研究の方法

BOLD (Blood Oxygenation Level-Dependent) 法を用いた機能的 MRI 解析において、周期的に繰り返した匂い刺激に同期する脳内の MRI 信号変化を抽出する手法 (独立成分解析 ICA: Independent Component Analysis) を、各種匂い物質に適用した。

MRI 装置は、Bruker 社製 7 テスラ BioSpec70/20 において、マウス脳用超高感度極低温 ^1H 検出器を主に用いた。機能画像の撮像には Gradient-echo EPI 法、解剖画像の撮像には Turbo RARE T2 法を採用した。解析には、SPM8 と FSL MELODIC を用いた。撮像対象は、主に、7 ~ 9 週齢のオスマウス (C57BL/6) とした。5 秒間の嗅覚刺激を 5 5 秒間の間隔を空けて 2 4 回実施する刺激プロトコルを採用した。

4. 研究成果

周期的に繰り返す嗅覚刺激プロトコルと独立成分解析を組み合わせるにより、それぞれの匂い物質・フェロモンに応じて活性化される嗅球あるいは高次脳の領域について、従来法である一般化線形モデル (GLM: Generalized Linear Model) 法と比較して、より高感度に検出することに成功した。

さらに、多種類の匂い物質・フェロモンによる周期的な繰り返し刺激に対応できるように、嗅覚刺激装置を設計、作製し、嗅覚刺激の自動化を進めた。

本課題における、測定法、解析法、装置の開発とその最適化により、匂い・フェロモン応答を、MRI を用いて高い感度で網羅的に解析する道が拓けたと考える。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

Funatsu, H., Hayashi, F., Yoshinaga, S., Takeda, M., Yuzuriha, N., Kusanagi, S., and Terasawa, H., A BOLD analysis of the olfactory perception system in the mouse whole brain, using independent component analysis., *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* **25**, 5363 (2017) 査読有

Toyoda, H., Yoshinaga, S., Yuzuriha, N., Takeda, M., and Terasawa, H., An optimized slice-GRAPPA reconstruction method to reduce leakage artifacts in small-animal multiband imaging., *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* **25**, 3844 (2017) 査読有

Nakata, E., Kusanagi, S., Kimura, K., Araki, R., Takeda, M., Yoshinaga, S., and Terasawa, H., Development of an awake mouse MRI method using soft immobilization for a cryogenic probe

system., *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson.*

Med. **24**, 1757 (2016) 査読有

Toyoda, H., Yoshinaga, S., Yuzuriha, N., Kusanagi, S., and Terasawa, H., An iterative reconstruction method for dual-band EPI in small-animal studies., *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* **24**, 3242 (2016) 査読有

Toyoda, H., Yoshinaga, S., Yuzuriha, N., and Terasawa, H., Image-based phase correction for dual-band EPI with slice-GRAPPA using point-by-point procedures in k-space., *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* **24**, 4315 (2016) 査読有

Funatsu, H., Yoshinaga, S., Goto, H., Hirakane, M., Iwamoto, S., and Terasawa, H., MEMRI and BOLD analyses of the olfactory perception system in response to odorant stimuli in mice., *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* **23**, 2033 (2015) 査読有

Toyoda, H., Yuzuriha, N., Yoshinaga, S., and Terasawa, H., Pre-scan with half-sized phase encoding blips reducing ghost and slice leakage artifacts in dual-band EPI., *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* **23**, 2406 (2015) 査読有

[学会発表](計22件)

林 芙優ら, BOLD法を用いた異なる匂い刺激および麻酔下におけるマウス高次脳の嗅覚応答の比較, ISMRM日本支部第2回学術集会, 理化学研究所脳科学総合研究センター(埼玉県和光市)2018.2.22-23

Yoshinaga, S. ら, Evaluation of anesthesia conditions for detecting odor responses in the mouse whole brain., 第55回日本生物物理学会年会, 熊本大学黒髪北地区(熊本県熊本市)

2017.9.21

Yoshinaga, S. ら, Detection of the odor BOLD response in the mouse whole brain, using independent component analysis (ICA)., 第55回日本生物物理学会年会, 熊本大学黒髪北地区(熊本県熊本市) 2017.9.19

Takeda, M. ら, Detection of the odor response in the mouse whole brain using periodic odor stimulations and independent component analysis (ICA)., 第45回日本磁気共鳴医学会大会, 栃木県総合文化センター(栃木県宇都宮市) 2017.9.15

Yoshinaga, S. ら, Improvement of an awake mouse MRI method using mouse clothes for a cryogenic coil system., 第45回日本磁気共鳴医学会大会, 栃木県総合文化センター(栃木県宇都宮市) 2017.9.15

Funatsu, H. ら, A BOLD analysis of the olfactory perception system in the mouse whole brain, using independent component analysis., 25th ISMRM annual meeting, Hawaii Convention Center (Honolulu, Hawaii, U.S.A.) 2017.4.22-27

Toyoda, H. ら, An optimized slice-GRAPPA reconstruction method to reduce leakage artifacts in small-animal multiband imaging., 25th ISMRM annual meeting, Hawaii Convention Center (Honolulu, Hawaii, U.S.A.) 2017.22-27

林 芙優ら, 独立成分解析を利用したマウス嗅覚受容システムの BOLD 解析, ISMRM日本支部第1回学術集会, 脳情報通信融合研究センター(大阪府吹田市) 2017.2.23-24

Funatsu, H. ら, Detecting the

olfactory responses in the mouse whole brain using a cryogenic probe. , 第4 4 回日本磁気共鳴医学会大会, 大宮ソニックシティ (埼玉県さいたま市)

2016.9.10

Nakata, E. ら , Optimization of the awake mouse MRI method using mouse clothes for a cryogenic coil system. , 第4 4 回日本磁気共鳴医学会大会, 大宮ソニックシティ (埼玉県さいたま市)

2016.9.10

Takeda, M. ら , fMRI analyses of the mouse olfactory perception system using a cryogenic probe. , The XXVIIth ICMRBS , Kyoto International Conference Center (Kyoto) 2016.8.22-25

Toyoda, H. ら , An iterative

reconstruction method for dual-band EPI in small-animal studies. , 24th ISMRM annual meeting , Suntec Singapore Convention & Exhibition Centre (Singapore) 2016.5.9-12

Toyoda, H. ら , Image-based phase correction for dual-band EPI with slice-GRAPPA using point-by-point procedures in k-space. , 24th ISMRM annual meeting , Suntec Singapore Convention & Exhibition Centre (Singapore) 2016.5.9-12

Nakata, E. ら , Development of an awake mouse MRI method using soft immobilization for a cryogenic probe system. , 24th ISMRM annual meeting , Suntec Singapore Convention & Exhibition Centre (Singapore) 2016.5.9-12

吉永壮佐ら , BOLD 法を用いた匂い刺激によるマウス脳活性化の検出, 第5 4 回 NMR 討論会, 千葉工業大学津田沼キャンパス (千葉県習志野市) 2015.11.8

Toyoda, H. ら , A novel reconstruction method for multi-band EPI in animal scanners with iterative point-by-point procedures in k-space. , ESMRMB 2015 32nd annual scientific meeting , Edinburgh International Conference Centre (Edinburgh, U.K.)2015.10.1-3

草薙 俊輔ら , 極低温プローブに適用可能なマウス服を用いた awake MRI 測定法の開発, 第4 3 回日本磁気共鳴医学会大会, 東京ドームホテル (東京都文京区) 2015.9.11

船津 大嗣ら , BOLD 法を用いた匂い刺激によるマウス嗅球の活性化の検出, 第4 3 回日本磁気共鳴医学会大会, 東京ドームホテル (東京都文京区) 2015.9.10

Kusanagi, S. ら , Development of an awake mouse MR imaging method using soft immobilization for a cryogenic probe system. , WMIC 2015 , Hawaii Convention Center (Honolulu, Hawaii, U.S.A.) 2015.9.2-5

Toyoda, H. ら , A robust Nyquist ghost suppression for high-resolution echo planar imaging of small animal brains. , OHBM annual conference 2015 , Hawaii Convention Center (Honolulu, Hawaii, U.S.A.)2015.6.14-18

21 Funatsu, H. ら , MEMRI and BOLD analyses of the olfactory perception system in response to odorant stimuli in mice. , 23rd ISMRM annual meeting , Metro Toronto Convention Centre (Toronto, Canada)2015.6.1-4

22 Toyoda, H. ら , Pre-scan with half-sized phase encoding blips reducing ghost and slice leakage artifacts in dual-band EPI. , 23rd ISMRM annual meeting , Metro Toronto

Convention Centre (Toronto, Canada)

2015.6.1-4

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺沢 宏明 (TERASAWA, Hiroaki)
熊本大学・大学院生命科学研究部 (薬)・
教授
研究者番号：10300956

(2) 研究分担者

()
研究者番号：

(3) 連携研究者

吉永 壮佐 (YOSHINAGA, SOSUKE)
熊本大学・大学院生命科学研究部 (薬)・
講師
研究者番号：00448515

東原 和成 (TOUHARA, Kazushige)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・教
授
研究者番号：00280925

(4) 研究協力者

()