

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007-2008  
 課題番号：19591447  
 研究課題名（和文） 視床下部における食欲中枢の MRI による 3 次元画像化に関する研究  
 研究課題名（英文） 3D MRI Visualization of Appetite Center in Rat Hypothalamus  
 研究代表者  
 荻野孝史（OGINO TAKASHI）  
 国立精神・神経センター 神経研究所・診断研究部・室長  
 研究者番号：50185526

## 研究成果の概要：

Mn<sup>2+</sup>造影 MRI 法により生きた動物個体（ラット、マウス等）を用いて食欲調節の液性伝達および神経性伝達による視床下部における中枢投射を 50um-100um の空間分解能で 3 次元画像化する方法を開発し、摂食促進/抑制因子の視床下部における反応部位を無侵襲、非破壊的に 3 次元 MRI 画像化し、同定した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

## 研究分野：神経科学

科研究費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：生物物理学、生理学、脳・神経、可視化、MRI、食欲中枢、視床下部

## 1. 研究開始当初の背景

本研究（研究種目：基盤研究（C）、研究課題名：「視床下部における食欲中枢の MRI による 3 次元画像化に関する研究」）は、2007 年度から 2008 年度において国立精神・神経センター神経研究所、荻野孝史を研究代表者とし、国立精神・神経センター神経研究所、中村俊と岐阜大学大学院医学系研究科、森田啓之を研究分担者として行われた。研究期間中に、中村は、東京農工大学大学院共生科学技

術研究院に転出した（国立精神・神経センター神経研究所、客員研究員を兼務）ために、2008 年度は連携研究者として参画し、研究を行った。研究分担者、森田は、2008 年度に研究分担金、500,000 円の配分を受けた。

## 2. 研究の目的

食欲中枢として視床下部は多くの神経核を含み食欲調節に重要な役割を担っている

が、その中枢性調節機構については未だ不明な点が多い。本研究は、 $Mn^{2+}$ 造影 MRI 法により生きた動物個体（ラット、マウス等）を用いて食欲調節の液性伝達および神経性伝達による視床下部における中枢投射を50um-100umの空間分解能で3次元画像化する方法を開発し、摂食促進/抑制因子の視床下部における反応部位を無侵襲、非破壊的に3次元MRI画像化し、同定することを主な目的とした。

### 3. 研究の方法

MRI 実験には、麻酔下のラットやマウスを用い、動物実験用 MRI 装置 (Biospec 47/40 および Biospec 70/40, Bruker, Germany) を使用した。解剖学的構造の MRI 測定には高空間分解能の  $T_1$ 、 $T_2$  強調画像や三次元アンジオグラフィを用い、脳機能測定には、 $T_2^*$ あるいは  $T_2$  強調画像による BOLD 効果や、 $Mn^{2+}$ などの造影剤による  $T_1$  強調画像、あるいは Time-of-flight 法により脳血流速度測定法や  $T_1$  緩和時間による細胞や血管の水透過性測定法などを用いた。測定パルス系列は、パルスプログラム・シミュレーションソフトウェアを用いて開発し、最適化を行った。造影剤および薬物は、大腿静脈あるいは脳定位固定法により脳室にカテーテルを留置し、投与プロトコルに従い持続的に投与した。

3D MRI 画像データの解析、表示、保存システムに関しては、互換性と汎用性の高い Mac OS X サーバを用いてクロス・プラットフォーム対応化とマルチ・モダリティ対応化したデータシステムを構築し、使用した。解析プログラムはすべて MATLAB (MathWorks, USA) 上で開発、作成した。

### 4. 研究成果

視床下部における食欲中枢を50um-100umの空間分解能で3次元画像化するためには、動物個体（ラット、マウス）用のRFコイル/プローブの改良は不可欠であり、感度の向上、生理的条件への適応化等を行った。

$Mn^{2+}$ 投与方法に関しては、従来の $Mn^{2+}$ 造影MRI法では、静脈内に投与した $Mn^{2+}$ を標的神経細胞周囲に分布させるため、浸透圧ショックにより血液-脳関門を破壊する必要があった。この方法は、確実に脳実質に $Mn^{2+}$ を到達させることができるが、血液-脳関門破壊によるデメリットも大きい。また、血液-脳関門を破

壊した脳の応答が正常脳の応答を反映しているかという疑問もあった。従って、血液-脳関門を破壊しない、新たな $Mn^{2+}$ 造影MRI法が必要とされていた。 $Mn^{2+}$ は、特異的あるいは非特異的膜透過機構を介して血液-脳関門あるいは血液-脳脊髄液関門を透過し、時間経過とともに血液中（脈絡層）⇒脳室⇒脳実質あるいは脳血管⇒脳実質へと徐々に移行する。本研究では脳室内投与、脳実質内投与、血管内慢性投与、腹腔内投与、皮下投与等の様々なプロトコルを検討し、脳実質の $T_1$ 強調MRI画像および $T_1$ 値MRI画像の時間変化から脳実質の $Mn^{2+}$ 濃度の変化を定量化した。その結果、投与した $Mn^{2+}$ は血液中⇒脳室⇒脳実質へと徐々に移行し、いずれの場合も適当な時間後に $Mn^{2+}$ 造影MRI法に必要な $Mn^{2+}$ 濃度に達することが分かった（図1を参照）。

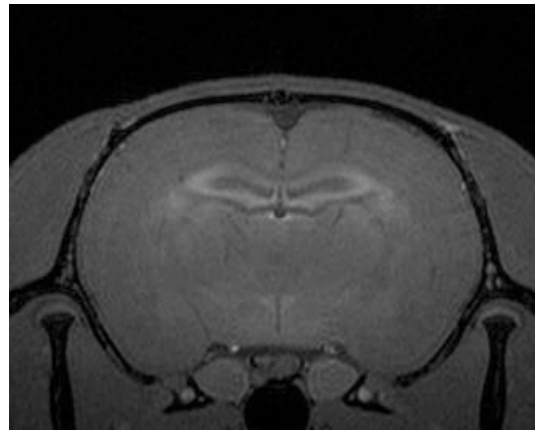


図1.  $Mn^{2+}$ 投与後のラット脳の3D  $T_1$ 強調MRI画像の典型的な1スライス画像

また、3D MRI画像データの解析、表示、保存システムに関しては、複数の異なるモダリティによる画像データ、3次元あるいは時系列の大容量画像データおよび解析データを扱う必要があるが、従来のシステムでは、実験データが複数のコンピュータ上に散在し、異なるOS (IRIX, Solaris, Linux, Windows, Mac OS X等)間でデータ転送の必要があった。さらには、アクセス権管理の混乱等、種々の問題が発生した。これらの問題を解決するためにPOSIX準拠UNIXの認定を受けた互換性と汎用性の高いMac OS Xサーバを用いてクロス・プラットフォーム対応化とマルチ・モダリティ対

応化したデータシステム構築への発展、改良を行った。

さらに時系列3D MRIデータの統計的な解析方法としては、食欲調節の刺激応答を観測、解析する場合は、パラダイムを仮定した相関分析のみでは不十分であったので、独立成分分析を応用し、刺激に特異的な応答を時間、空間的に抽出できるようにし、刺激のパラダイムに依存しない脳機能マッピングを作成する方法への改良を行った。

視床下部における食欲中枢のMRIによる3次元画像化に関しては、ラットやマウスに摂食促進/抑制因子を静脈投与あるいは脳室内投与し、視床下部におけるこれらの因子の反応部位を新たに開発したMn<sup>2+</sup>投与方法に基づくMn<sup>2+</sup>造影MRI法を応用することにより無侵襲、非破壊的に3次元画像化し、同定した。

同様な実験プロトコールにおいて、Fos様免疫活性を用いて、神経の活性化を評価し、視床下部における反応部位をMn<sup>2+</sup>造影MRI法と比較した結果、細胞レベルで良い一致を得た。

#### 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 1件)

1) Koshiba M, Ogino T, Aoki I, Kanno I, and Nakamura S.

Development of an animal model and a social behavior assessment scoring method for developmental disorders.

Annals of General Psychiatry 2008, 7(Suppl 1):S5247, 査読無

[学会発表] (計 7件)

1) 白川由佳、深澤総一、石崎美由紀、岩渕奈穂子、荻野孝史、青木伊知男、中村俊、小柴満美子

生後発達期の個体間相互作用が中脳、後脳領域に与える影響

第31回日本分子生物学会年会、神戸、12.11, 2008.

2) 三村喬生、深澤総一、岩渕奈穂子、石崎美由紀、荻野孝史、青木伊知男、中村俊、小柴満美子

同士間社会性環境に影響を受ける扁桃核領

域の神経発達

第31回日本分子生物学会年会、神戸、12.11, 2008.

3) Koshiba M, Ogino T, Aoki I, Kanno I, and Nakamura S.

Development of an animal model and a social behavior assessment scoring method for developmental disorders.

3rd International Congress on Brain and Behaviour, Thessaloniki, Greece, Nov. 28, 2007.

4) 若松永憲、今泉好偉、横井美佳、中舘和彦、杉原文徳、荻野孝史、瀬尾芳輝

拡散強調画像による幼齢ラット脳への揺さぶり障害評価法の確立

第36回日本磁気共鳴医学会大会、旭川、9.11, 2008.

5) Mamiko Koshiba, Takashi Ogino, Ichio Aoki, Iwao Kanno, and Shun Nakamura.

A social eating party induced affiliation behavior of chick reared in socially deprived condition.

CINP Pacific-Asia Regional Meeting 2008, Kuala Lumpur, March 5, 2008.

6) 若松永憲、福井美佳、今泉好偉、杉原文徳、荻野孝史、瀬尾芳輝

拡散強調画像による幼齢ラット脳の解析

第35回日本磁気共鳴医学会、神戸、9.28, 2007.

7) 小柴満美子、荻野孝史、青木伊知男、池平博夫、菅野巖、中村俊

社会性コミュニケーション行動に関与する脳領域の7T MRIによる解析

第35回日本磁気共鳴医学会、神戸、9.28, 2007.

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

荻野 孝史 (OGINO TAKASHI)  
国立精神・神経センター 神経研究所・  
診断研究部・室長  
研究者番号：50185526

### (2) 研究分担者

森田 啓之 (MORITA HIRONOBU)  
岐阜大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：80145044

### (3) 連携研究者

中村 俊 (NAKAMURA SHUN)  
東京農工大学・大学院共生科学技術研究院・  
教授  
研究者番号：00134619