

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H04449

研究課題名(和文) 記憶の痕跡を可視化する可塑性イメージング技術の開発

研究課題名(英文) Development of magnetic resonance techniques as a surrogate marker to examine regions of the brain that involve microstructural changes of cortical tissue

研究代表者

阿部 十也 (Mitsunari, Abe)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・脳病態統合イメージングセンター・部長

研究者番号：60588515

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,800,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト脳皮質に神経可塑性を誘導した際にその変化を磁気共鳴装置で捉えることに成功した。可塑性誘導で起こる神経回路の解剖構造変化(以下、回路リモデリング)を観察したと仮説を立て、動物モデルで検証した。空間学習課題でラット海馬にMRI変化を認めた。MRI変化の大きさは長期記憶の成績に相関した。NMDA型グルタミン酸受容体の拮抗薬の髄注投与でMRI変化は減少した。MRI変化はNMDA型受容体活性化を巻き込んだ可塑性誘導と関係があると結論づけた。可塑性誘導が起点となり形態リモデリングが誘導される。その分子経路を遮断してMRI変化が形態リモデリングと関係があるのかを検証する実験は研究期間内に終了しなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MRI既存技術で組織内の微細構造変化を捉えることが可能である。この手法を利用して、学習による可塑性変化が起こった脳部位を同定できる技術を開発した。その生物学的根拠を部分的に示した。我々が観察した結果は、MRI変化が学習結果と相関関係があった。神経可塑性の分子基盤を巻き込んでいることを間接的に示した。ただし研究期間中に可塑性誘導に伴う形態リモデリングが関係するかを示すことができなかった。しかし、既存の機能的MRI技術では神経活動の賦活化した部位を観察できるが、神経可塑性の起こった部位は観察できない。この技術の生物学的根拠をさらに詰めることで新規機能イメージング手法の提案ができるであろう。

研究成果の概要(英文)：Water diffusion works as a probe to observe changes in microstructure in neural tissue. Repetitive stimulation applied over the motor cortex induced plasticity. Using water diffusion MRI, we observed changes in MRI signals that parallel induction of plasticity. We hypothesized that remodeling of neural circuits might underlie MRI signals after induction of neuronal plasticity. We tested our hypothesis using a spatial learning model in rats. Long-Evans rats trained the Barnes maze in 6 days. We performed MRI testing before and after the training session. We observed changes in MRI signals in the hippocampus after the training session. The greater change in MRI signals was correlated with higher performance of the long-term learning task. Changes in MRI signals were reduced when the NMDA receptor blocker was injected to the cerebrospinal fluid space. These results suggest that changes in MRI signals were related with long-term memory that involved activation of NMDA-receptor.

研究分野：脳機能イメージング

キーワード：磁気共鳴画像 神経可塑性 神経回路構造変化

1. 研究開始当初の背景

ヒト脳組織内部の自由水分子の拡散度を観察する MRI 手法がある。この技術で組織内の解剖学的微細構造の変化を観察できる。我々は、長期増強様の神経可塑性を誘導させた脳部位で MRI シグナル変化を観察した。神経可塑性の誘導で神経回路の解剖学的構築が変化する。これを形態リモデリングという。我々が観察した MRI 変化が神経可塑性に伴う形態リモデリングと関係すると仮説を立てた。

動物学習モデルで神経可塑性の分子基盤は分かっている： NMDA 型グルタミン酸受容体の活性化がトリガとなり分子基盤が作動してシナプス伝達効率が変化する(神経可塑性の誘導)、構造タンパクの重合化を巻き込んだ形態リモデリングが起こる。MRI シグナル変化がここで挙げた二つの現象と関係があるのかを調べることを本研究課題の目的に設定した。

2. 研究の目的

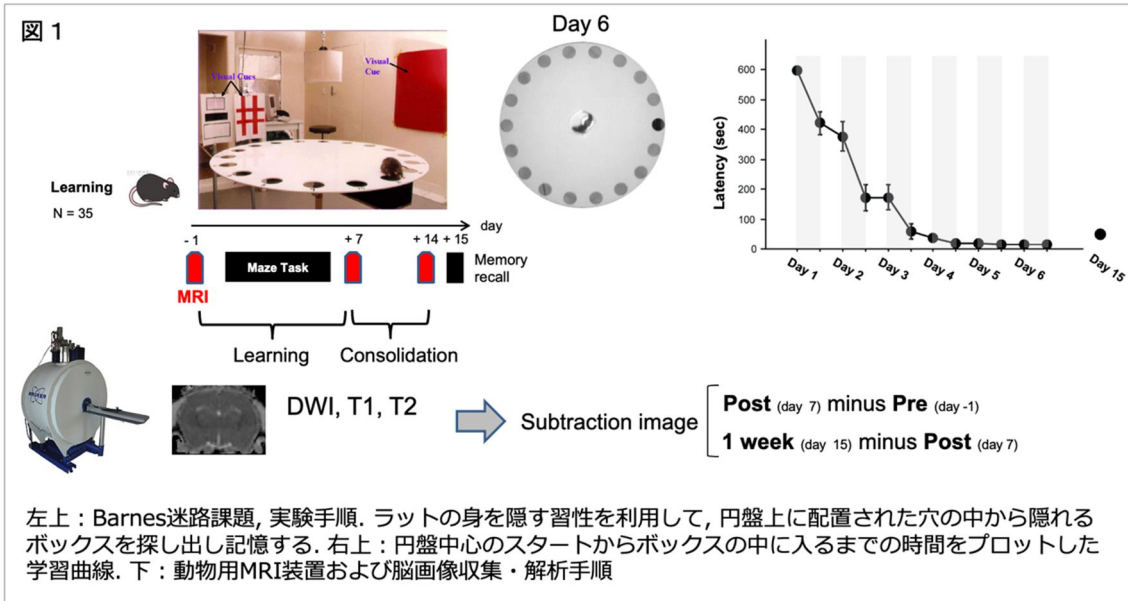
神経可塑性の誘導と並行して観察された MRI 変化が神経可塑性の誘導、形態リモデリングと関係があるかを実証する。具体的にはラット空間学習における海馬の MRI シグナル変化に注目する。このシグナル変化が NMDA 型グルタミン酸受容体のブロックで阻害され減少するかを調べる。さらに形態リモデリングと関係のある構造タンパク脱重合を阻止する薬剤で MRI シグナルとの関係性を見る計画を立てた。

3. 研究の方法

本研究ではラットの海馬の空間記憶学習に実験系を用いた(図 1)。ラットに 6 日間(毎日二試行)、Barnes 迷路課題を行わせた(図左上パネル)。各個体、生体下で訓練期間の 1 日前(day -1)、訓練終了の次の日(day +7)、さらにその 1 週間後(day +14)に MRI 形態変化を計測した。MRI 撮像は水拡散強調画像法(DWI)、T1 および T2 強調画像法を用いた。記憶成績は訓練期間の 6 日間(day +1~day +6)および 1 週間後(day +15)に収集した。

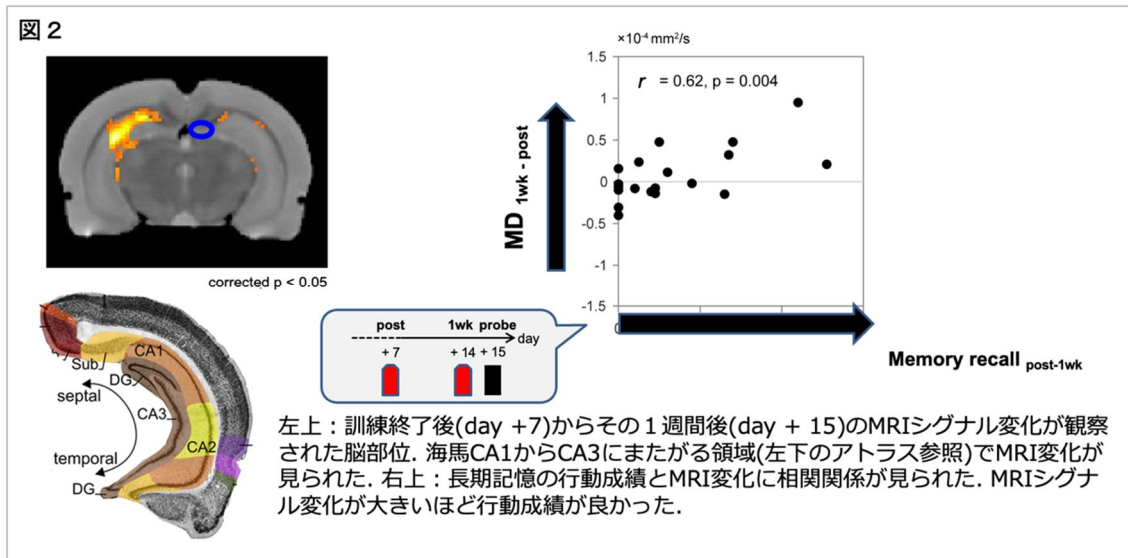
訓練による MRI 変化を day +7 と -1 で比較した。長期記憶の固定化と関係する MRI 変化を day +7 と +14 で比較した。長期記憶の行動成績(day +6 と +15 の差分)と MRI 変化(day +7 と +14 の画像差分)の関係性を見た。

長期記憶と関係のある MRI 部位が神経可塑性と関係があるかを検証するため別実験を行った。新たな群に同様に Barnes 迷路課題を 6 日間行わせ、訓練 1 週間後に長期記憶の成績評価を行った。その期間中、神経可塑性を阻害する NMDA 受容体阻害薬を髄腔内に持続注入した。その時の行動成績と MRI 変化を観察した。



4. 研究成果

MRI 構造変化が記憶成績と関係があるかを調べた。偽学習(同じ運動量で統制され、空間学習を行っていない)のラットと比較して海馬で MRI シグナル変化が観察された (unpaired t test, 海馬内部の多重比較補正 $p < 0.05$)。シグナル変化は海馬背側の歯状核および CA1 領域から腹側の CA3 領域に跨って見られた。しかも学習終了後も持続した海馬 CA1 領域の MRI シグナル変化は Barnes 迷路課題の長期記憶成績と有意な相関関係を示した(学習群のみ、相関係数 0.62、 $p = 0.004$)。以上から構造変化を反映する MRI シグナル変化は記憶と関係すると結論づけた。



次に神経可塑性と MRI シグナル変化の関係性を検証するため、学習中に NMDA 受容体拮抗薬を髄腔内投与して神経可塑性の阻害を行った。対象コントロール群には空間学習を同様に行わせ、生理食塩水を髄液注入した。NMDA 受容体拮抗薬投与群では学習の大きさが小さくなり、海馬 MRI シグナル変化が小さい傾向を示した($p=0.06$)。以上から、NMDA 受容体活性化と MRI シグナル変化の関係性を支持した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hoshi Kyoka, Kanno Mayumi, Abe Mitsunari, Murakami Takenobu, Ugawa Yoshikazu, Goto Aya, Honda Takashi, Saito Takashi, Saido Takaomi C., Yamaguchi Yoshiki, Miyajima Masakazu, Furukawa Katsutoshi, Arai Hiroyuki, Hashimoto Yasuhiro	4. 巻 12
2. 論文標題 High Correlation among Brain-Derived Major Protein Levels in Cerebrospinal Fluid: Implication for Amyloid-Beta and Tau Protein Changes in Alzheimer 's Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 355 ~ 355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo12040355	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hoshi Kyoka, Ito Hiromi, ..., Hashimoto Yasuhiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Transferrin Biosynthesized in the Brain Is a Novel Biomarker for Alzheimer 's Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 616 ~ 616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo11090616	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hoshi Kyoka, ..., Hashimoto Yasuhiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Transferrin Biosynthesized in the Brain Is a Novel Biomarker for Alzheimer 's Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 616 ~ 616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo11090616	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Takenobu, Abe Dan, Matsumoto Hideyuki, Tokimura Ryo, Abe Mitsunari, Tiksnadi Amanda, Kobayashi Shunsuke, Kaneko Chikako, Urata Yuka, Nakamura Masayuki, Sano Akira, Ugawa Yoshikazu	4. 巻 19
2. 論文標題 A patient with McLeod syndrome showing involvement of the central sensorimotor tracts for the legs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 1526 ~ 1529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-019-1526-9	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakatani Enomoto Setsu, Yamazaki Madoka, Kamimura Yoshitsugu, Abe Mitsunari, Asano Kohei, Enomoto Hiroyuki, Wake Kanako, Watanabe Soichi, Ugawa Yoshikazu	4. 巻 40
2. 論文標題 Frequency dependent current perception threshold in healthy Japanese adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioelectromagnetics	6. 最初と最後の頁 150 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bem.22175	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 阿部十也
2. 発表標題 Preferential involvement of the direct and indirect corticospinal pathways in preferred and non-preferred hand in right-handed humans
3. 学会等名 第三回脳機能イメージング研究会 「基礎脳イメージング科学」 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------