

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：72611

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08095

研究課題名（和文）次世代型機能的MRIを用いた神経薬理試験の確立

研究課題名（英文）Establishment of neuropharmacological studies using the next-generation functional magnetic resonance imaging

研究代表者

小牧 裕司（Komaki, Yuji）

公益財団法人実験動物中央研究所・ライブイメージングセンター・室長

研究者番号：10548499

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、精神・神経疾患の薬効評価試験のための次世代型機能的MRIの確立を目指しました。精神・神経疾患の治療薬の効果には個人差があり定量的な評価が難しく、疾患モデル動物とrs-fc MRIを組み合わせることで客観的な評価を行うことが重要です。本研究では、まずrs-fc MRIの検出限界と再現性を検証し、標準対照群データセットを作成しました。次に、統合失調症モデルマウスを用いて薬効評価を行い、脳活動ネットワークの変化を捉えることができました。将来的に、rs-fc MRIが精神・神経疾患のバイオマーカーとして広く活用されることが期待されます。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、精神・神経疾患の薬効評価における客観的かつ精度の高い評価手法を提供することを目指しました。学術的意義として、rs-fc MRIを用いた脳活動ネットワークの可視化と定量評価により、疾患メカニズムと治療効果を観察できるようになりました。社会的意義としては、精神・神経疾患の患者のQOL向上に寄与する可能性があります。具体的には、早期診断と適切な治療の提供を促進し、治療効果の個人差を減少させることで、医療現場での治療の精度向上が期待されます。また、rs-fc MRIの標準化により、研究の再現性が向上し、国際的な研究の連携が進むことが期待されます。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to establish a next-generation functional MRI method, resting state functional connectivity MRI (rs-fc MRI), for pharmacological efficacy assessment in neuropsychiatric disorders. Neuropsychiatric disorders, including dementia, mood disorders, and schizophrenia, account for 13% of all diseases and significantly impact patients' quality of life. Due to the variability in drug efficacy, objective assessment tools combining disease model animals and rs-fc MRI are needed. Initially, we evaluated the detection limits and reproducibility of rs-fc MRI, creating a standardized control group dataset. We then performed pharmacological assessments using a schizophrenia model in mice, capturing changes in brain activity networks. Our findings demonstrated the utility of rs-fc MRI in evaluating therapeutic drugs for neuropsychiatric disorders. In the future, rs-fc MRI is expected to be widely utilized as a biomarker for these conditions.

研究分野：磁気共鳴医学

キーワード：安静時機能結合MRI rs-fc MRI 神経薬理試験

## 1. 研究開始当初の背景

精神神経障害は全疾病の 13%を占めると世界保健機構が予測しており、若年死や自死の要因として無視できない疾患である。この精神神経障害には、認知症や気分障害、統合失調症などの幅広い疾患が含まれ、罹患者やその周囲の人間の QOL を著しく低下させる場合がある。近年この高い需要と病態メカニズムの解明をきっかけにして、製薬企業は向精神薬、認知症治療薬の開発に注力しており、多くの新薬が臨床の現場に登場している。作用機序の点からうつ病はセロトニンやノルアドレナリン、統合失調症はドパミンをターゲットとした治療薬が開発されてきているが、最終的な表現型として現れるこれらの疾患の原因は遺伝的背景、生活環境、罹患歴など様々な要因が複合的に作用し発現するため、治療薬の効果に個人差が大きい。

その一方で疾患モデル動物は、精神神経障害に対して単一の因子を操作してヒトの疾患を再現させることができる。例えば、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子である APP を変異させたマウスはアミロイド斑の形成を認め、創薬研究として明確なターゲットを設定できる。しかし齧歯類はヒトと比較して認知機能が低く、行動評価によって治療による改善を明確に示すことが難しい。精神神経障害モデル動物に対する客観的な評価ツールが不足している。

## 2. 研究の目的

次世代型機能的 MRI である resting state functional connectivity MRI(rs-fc MRI)は、全脳領域の活動ネットワークを網羅的に可視化する手法である。申請者らはマウス、マーモセットを対象として本手法を確立し、神経因性疼痛モデルマウス(Sci Rep 2016)、脊髄損傷モデルマウス(Sci Rep 2018)を対象として脳活動ネットワークの変遷を明らかにした。

rs-fc MRI は脳活動ネットワークを可視化、定量するもので、ヒトを対象とした認知機能障害の評価に用いられ始めており、rs-fc MRI は精神・神経疾患のバイオマーカーになり得る。

本研究は、“精神・神経疾患を対象とした薬効評価試験のための rs-fc MRI を確立すること”を目的とし、マウスを対象とした中枢神経系作用薬投与モデルによる標準対照群データセットを作成することを目指す。

## 3. 研究の方法

### 1) 検出限界の推定、バラツキ、再現性の確認(2020-2021 年度)

rs-fMRI の他施設間比較によって、MRI の静磁場強度、麻酔条件などハード面で施設間にバラツキがあることがわかった。施設間でバラツキはあるものの一定の共通した結果を得ているが、薬効評価として微細な違いを検出できるかどうか明らかとなっていない。そこでまず、rs-fc MRI の解析手法について、空間的ノイズ、時間的ノイズ、サンプリング時間、サンプル数に対する検出感度を確かめる。そのためにデジタルファントムを作成し、各要素について検証を行った。さらに、実測データから個体差を求め、私達の実験系における検出限界/再現性を明らかにする。1 施設の検出限界が判明すれば、他施設へ外挿することも可能となり、rs-fc MRI におけるひとつの基準を提唱すること

ができる。

## 2) マウスを対象とした中枢神経系作用薬の投与実験(2021-2024 年度)

本申請における最も重要な課題は、マウスを対象とした中枢神経系作用薬の効果を rs-fc MRI によって確かめることである。マウスを対象として中枢神経系作用薬に対する rs-fc MRI を行い、脳活動ネットワークの神経薬理データベースを構築した。

### 4. 研究成果

#### 1) 検出限界の推定、バラツキ、再現性の確認(2020-2021 年度)

デジタルファントムを作成し、空間的ノイズ、時間的ノイズ、サンプリング時間、サンプル数に対する検出感度を検証した。安静時機能的 MRI の指標である functional connectivity は、変化量に対して周期的なゆらぎを持つことがわかった。rs-fc MRI は領域間の時間的結合性を評価する解析手法であり、空間的ノイズよりも時間的ノイズの影響を大きく受けることがわかった。従来、空間的ノイズで画像評価することが多かったが、時間的ノイズの改善に注力すべきであると言える。さらに、周波数解析であるため、振幅情報は全く反映していない。このため、振幅に変異をきたす疾患の場合は、他の解析手法を用いる必要があることがわかった。さらに、安静時機能的 MRI の指標である functional connectivity は、変化量に対して周期的なゆらぎを持つことがわかった。

正常マウス 10 匹を対象として実測データの計測を行った。ネットワーク解析時の個体差における変動係数は、全脳の degree(threshold 0.1)で 0.049、strength で 0.045 であった。functional MRI はバラツキが大きくなることが limitation としてあげられることがあり、再現性を疑問視される。今回の計測では、均質なマウスを実験対象とし、呼吸数や体温、吸気ガス濃度などの生理的条件を整えたことで、均質な実験結果を得ることができた。

#### 2) マウスを対象とした中枢神経系作用薬の投与実験(2021-2024 年度)

統合失調症は成人の有病率が約 1%とされる普遍的な精神疾患の一つであり、その発症機序は不明である。統合失調症の病態には未解明な点が多く、ドパミン仮説が存在する。陽性症状は中脳辺縁系のドパミン作動性神経機能の亢進に関連しており、陰性症状および認知障害は中脳皮質系のドパミン作動性神経機能の低下に関連していると考えられる。また、抗精神病薬の副作用としてもドパミン神経系が関与しており、それらの病態や薬物作用の発現における脳全体の把握が重要となる。

統合失調症モデルマウスを対象に MRI コネクトーム解析を行い、病態解明や抗精神病薬の作用機序解明に取り組んだ。統合失調症モデルマウスを対象として N=3 x 4 群の pilot study を 2022 年度に行った、初期の解析結果から統合失調症特異的な領域が同定された。2023 年度は 2022 年度に引き続き、統合失調症モデルマウスを対象に MRI コネクトーム解析を行い、病態解明や抗精神病薬の作用機序解明に取り組んだ。コントロール群、統合失調症モデル群、治療薬投与群の 3 群を対象として、全脳ネットワークの評価を行なった。ネットワーク全体の特徴量の比較では差が見られなかったが、前頭皮質、側坐核、線条体など特定の領域に限局した変化を捉えることができた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Matsubayashi Kohei, Shinozaki Munehisa, Hata Junichi, Komaki Yuji, Nagoshi Narihito, Tsuji Osahiko, Fujiyoshi Kanehiro, Nakamura Masaya, Okano Hideyuki	4. 巻 16
2. 論文標題 A shift of brain network hub after spinal cord injury	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnmol.2023.1245902	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kurahashi Toshihiro, Nishime Chiyoko, Nishinaka Eiko, Komaki Yuji, Seki Fumiko, Urano Koji, Harada Yoshinori, Yoshikawa Toshikazu, Dai Ping	4. 巻 24
2. 論文標題 Transplantation of Chemical Compound-Induced Cells from Human Fibroblasts Improves Locomotor Recovery in a Spinal Cord Injury Rat Model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 13853 ~ 13853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms241813853	査読の有無 有
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 Kameda Hiroyuki, Kinota Naoya, Kato Daisuke, Fujii Takaaki, Harada Taisuke, Komaki Yuji, Sugimori Hiroyuki, Onodera Tomohiro, Tomiyasu Moyoko, Obata Takayuki, Kudo Kohsuke	4. 巻 59
2. 論文標題 Magnetic Resonance Water Tracer Imaging Using 17O-Labeled Water	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Investigative Radiology	6. 最初と最後の頁 92 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLI.0000000000001021	査読の有無 有
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 Rikitake Mitsuki, Hata Junichi, Iida Mayu, Seki Fumiko, Ito Rina, Komaki Yuji, Yamada Chihoko, Yoshimaru Daisuke, Okano Hirotaka James, Shirakawa Takako	4. 巻 15
2. 論文標題 Analysis of Brain Structure and Neural Organization in Dystrophin-Deficient Model Mice with Magnetic Resonance Imaging at 7 T	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Open Neuroimaging Journal	6. 最初と最後の頁 2202040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/18744400-v15-e2202040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akaba Yuichi, Shiohama Tadashi, Komaki Yuji, Seki Fumiko, Ortug Alpen, Sawada Daisuke, Uchida Wataru, Kamagata Koji, Shimoji Keigo, Aoki Shigeki, Takahashi Satoru, Suzuki Takeshi, Natsume Jun, Takahashi Emi, Tsujimura Keita	4. 巻 16
2. 論文標題 Comprehensive Volumetric Analysis of Mecp2-Null Mouse Model for Rett Syndrome by T2-Weighted 3D Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 885335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2022.885335	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoshimatsu S, Seki F, Okahara J, Watanabe H, Sasaguri H, Haga Y, Hata JI, Sanosaka T, Inoue T, Mineshige T, Lee CY, Shinohara H, Kurotaki Y, Komaki Y, Kishi N, Murayama AY, Nagai Y, Minamimoto T, Yamamoto M, Nakajima M, Zhou Z, Nemoto A, Sato T, Ikeuchi T, Sahara N, Morimoto S, Shiozawa S, Saido TC, Sasaki E, Okano H	4. 巻 185
2. 論文標題 Multimodal analyses of a non-human primate model harboring mutant amyloid precursor protein transgenes driven by the human EF1 promoter.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 49 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2022.08.008	査読の有無 有
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 Rikitake Mitsuki, Notake Sachiko, Kurokawa Karen, Hata Junichi, Seki Fumiko, Komaki Yuji, Oshiro Hinako, Kawaguchi Naoki, Haga Yawara, Yoshimaru Daisuke, Ito Ken, Okano Hiroataka James	4. 巻 8
2. 論文標題 Effects of chronic caffeine intake and withdrawal on neural activity assessed via resting-state functional magnetic resonance imaging in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e11714 ~ e11714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2022.e11714	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Muta Kanako, Hata Junichi, Kawaguchi Naoki, Haga Yawara, Yoshimaru Daisuke, Hagiya Kei, Kaneko Takaaki, Miyabe-Nishiwaki Takako, Komaki Yuji, Seki Fumiko, Okano Hiroataka James, Okano Hideyuki	4. 巻 33
2. 論文標題 Effect of sedatives or anesthetics on the measurement of resting brain function in common marmosets	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 5148 ~ 5162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhac406	査読の有無 有
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 Takata Norio, Sato Nobuhiko, Komaki Yuji, Okano Hideyuki, Tanaka Kenji F.	4. 巻 11
2. 論文標題 Flexible annotation atlas of the mouse brain: combining and dividing brain structures of the Allen Brain Atlas while maintaining anatomical hierarchy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-85807-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Rikitake Mitsuki, Hata Junichi, Iida Mayu, Seki Fumiko, Ito Rina, Komaki Yuji, Yamada Chihoko, Yoshimaru Daisuke, Okano Hiroataka James, Shirakawa Takako	4. 巻 15
2. 論文標題 Analysis of Brain Structure and Neural Organization in Dystrophin-Deficient Model Mice with Magnetic Resonance Imaging at 7 T	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Open Neuroimaging Journal	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/18744400-v15-e2202040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Komaki Yuji, Debacker Clement, Djemai Boucif, Ciobanu Luisa, Tsurugizawa Tomokazu, Bihan Denis Le	4. 巻 15
2. 論文標題 Differential effects of aquaporin-4 channel inhibition on BOLD fMRI and diffusion fMRI responses in mouse visual cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0228759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0228759	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakashima Daisuke, Fujita Nobuyuki, Hata Junichi, Komaki Yuji, Suzuki Satoshi, Nagura Takeo, Fujiyoshi Kanehiro, Watanabe Kota, Tsuji Takashi, Okano Hideyuki, Jinzaki Masahiro, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya	4. 巻 38
2. 論文標題 Quantitative analysis of intervertebral disc degeneration using Q space imaging in a rat model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Research	6. 最初と最後の頁 2220 ~ 2229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jor.24757	査読の有無 有
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 Takata Norio, Sato Nobuhiko, Komaki Yuji, Okano Hideyuki, Tanaka Kenji F.	4. 巻 11
2. 論文標題 Flexible annotation atlas of the mouse brain: combining and dividing brain structures of the Allen Brain Atlas while maintaining anatomical hierarchy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-85807-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Horiuchi Yosuke, Tsuji Osahiko, Komaki Yuji, Fujiyoshi Kanehiro, Hikishima Keigo, Konomi Tsunehiko, Nagoshi Narihito, Watanabe Kota, Matsumoto Morio, Horiuchi Keisuke, Nakamura Masaya	4. 巻 58
2. 論文標題 Characteristic cerebral structural changes identified using voxel-based morphometry in patients with post-surgical chronic myelopathic pain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Spinal Cord	6. 最初と最後の頁 467 ~ 475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41393-019-0391-0	査読の有無 有
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10件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Komaki Y
2. 発表標題 Analysis of Brain Water Dynamics using H2170 MRI in ALS Model Mice Administered 17O Labeled Water
3. 学会等名 17O Labeled Stable Isotope Water Imaging Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Komaki Y, Kameda H, Seki F, Oshio K, Suematsu M, Kudo K.
2. 発表標題 Evaluation of Blood-Brain-Spinal Cord Barrier Leak in an ALS Mouse Model using H2170-MRI
3. 学会等名 ESMRMB 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小牧裕司
2. 発表標題 トランスレーショナル・リバーストランスレーショナルリサーチにおけるMRIの役割: 疾患モデル動物の評価
3. 学会等名 第51回日本磁気共鳴医学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小牧 裕司、亀田 浩之、松本 圭史、関 布美子、岡野 栄之、工藤 與亮
2. 発表標題 17O-MRIによる脳内の水代謝マッピング
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 後藤 太一、釣木澤 朋和、小牧 裕司、高島 一郎、九里 信夫
2. 発表標題 脳性麻痺動物モデルにおける全身運動に関連したコネクトーム変化
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Rina Ito, Yuji Komaki, Fumiko Seki, Mayu Iida, Mitsuki Rikitake, Marin Nishio, Junichi Hata, Takako Shirakawa
2. 発表標題 Assessment of functional connectivity development in common marmosets by resting-state functional MRI
3. 学会等名 第49回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関布美子、山田知歩子、小牧裕司、富樫充良、村岡俊典、石淵智子、黒滝陽子、井上貴史、坂本晃海、向笠圭亮、力武聖月、伊東莉那、佐々木えりか
2. 発表標題 環境エンリッチメントが脳発達に与える影響
3. 学会等名 第11回マーモセット研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fumiko Seki, Seiji Shiozawa, Sho Yoshimatsu, Yuji Komaki, Marin Nishio, Erika Sasaki, Hideyuki Okano.
2. 発表標題 Longitudinal voxel-based analysis in Alzheimer's disease transgenic marmosets.
3. 学会等名 International Society of Magnetic Resonance in Medicine Virtual Conference & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fumiko Seki, Seiji Shiozawa, Yuji Komaki, Erika Sasaki, Hideyuki Okano.
2. 発表標題 Longitudinal voxel-based analysis in Alzheimer's disease transgenic marmosets
3. 学会等名 第48回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 8.Rina Ito, Yuji Komaki, Fumiko Seki, Mayu Iida, Mitsuki Rikitake, Marin Nishio, Junichi Hata, Takako Shirakawa
2. 発表標題 Examination of spatial normalization in non-human primates' brain by SyN.
3. 学会等名 第48回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2020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
---------	---------