

機関番号：32689

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21760207

研究課題名(和文) 精神疾患研究のためのロボットを用いた疾患モデル実験系の開発

研究課題名(英文) Development of experimental system to produce mental disorder model animal using RT

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

研究成果の概要(和文)：

本研究では、小型移動ロボットを用いてラットにストレスを暴露することで、新たな精神疾患モデル動物を作成することを目的としている。まず、ラットと同等の大きさで運動性能を有する小型移動ロボットを開発した。そのロボットを用いてラットに対してストレス暴露を行ったところ、ストレスを暴露されたラットは、活動性が有意に低下することが確認された。これを新たな精神疾患モデル動物として提案する。

研究成果の概要(英文)：

The purpose of this study is to develop a novel method to create a mental disorder model animal using a small mobile robot. Two robots whose size and performance are same as a mature rat. In the experiment where the robot expose stress to a rat, it is confirmed that activity is the rat become lower. Therefore, the rat can be considered a mental disorder model animal.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：機械工学

科研費の分科・細目：知能機械学・機械システム

キーワード：ロボット，動物実験，精神疾患，ラット，アニマロイド

1. 研究開始当初の背景

精神疾患患者の増大を受けて、医学を始め、薬理学や心理学などの諸領域において、精神疾患に関する研究が世界中で行われている。精神疾患に関する研究は、実際に治療や診断を行う中で新たな治療法や診断法の開発を目指す臨床研究と、動物等を用いた実験室実験によって疾患発症のメカニズムの解明を

目指す基礎研究とに分類される。精神疾患の発症のメカニズムはいまだ未解明であるが、精神疾患の発症を説明する仮説として、図1に示すようなストレス・脆弱性仮説が有力視されている。この仮説では、精神疾患の発症は、患者のもつ精神疾患脆弱性に対してストレスが作用することによってもたらされるとされている。ここでの脆弱性とは、遺伝子

や成長途上での環境によって形成される脳の構造的・機能的な特性を指す。この仮説は、統合失調症の有病者が多い家系が存在することや、幼少期に虐待を受けた人が精神疾患にかかり易いことなどの説明に適しており、精神疾患の実体に即した仮説と目されている。

一方、基礎領域における現在の研究は必ずしもこの仮説に則っていない。例えば、精神疾患の責任遺伝子の同定を目指した研究では、特定の遺伝子が欠損したマウスを作成し、強制遊泳試験や高架式十時迷路等の行動テストから疾患の有無の判定がなされる。強制遊泳試験とは、水が入れられた容器を用いて行われる。うつ状態にあるマウスは、この容器に入れられても泳ぎ回る行動を示さないとされており、マウスの無動時間の長さから、うつ状態にあるか否かが判断される。高架式十時迷路とは、床上 50cm のところに、壁に囲まれた通路（クローズドアーム）と壁に囲まれていない通路（オープンアーム）を十字に配置した装置を用いて行われる。不安に対して感受性の高いマウスは、そうでないマウスと比べて、クローズドアームにとどまる時間が長いとされており、この時間の長さからヒトの不安障害に類似した状態にあるか否かが判断される。このように、疾患発症を思わせるような行動的变化が生じるような状況を作り出し、その際の被験動物の行動から疾患の有無を判断する実験系を、精神疾患の疾患モデル実験系と呼ぶ。

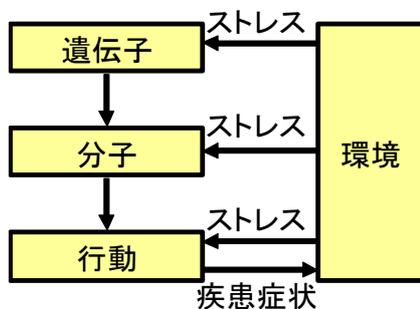


図1 ストレス・脆弱性仮説の基本的枠組み

疾患モデル実験系は、新薬候補物質の選別にも多用されているが、その妥当性を疑問視する声も少なくない。疾患モデル実験系の妥当性は、次の3つの項目で考えられる。

- ・ 表面妥当性（被験動物の示す行動に精神疾患患者の示す行動との類似性があるか）
- ・ 構成概念妥当性（試験の手順が精神疾患発症の仮説と一致するか）
- ・ 予測妥当性（被験動物への薬物投与の効果が精神疾患患者への薬物投与の効果と一致するか）

現状ではこれら3項目全てにおいて妥当と考えられる疾患モデル実験系は少ない。また、環境からのストレスに注目したものが少

なく、扱われてるストレスもヒトが精神疾患を発症する最たる原因となっている社会的ストレスの再現を目指したものは無い。

2. 研究の目的

ストレス・脆弱性モデルに即した疾患モデル実験系が確立できていない原因を、環境を任意に操作する技術の不足によると考えられる。特に既存の技術では、社会的ストレスを実験的に再現することは困難であると思われる。そこで申請者は、ロボット技術を応用し、任意に操作可能な環境を作り出すことで、ストレス・脆弱性モデルに即した疾患モデル実験系の構築が可能となると着想した。申請者が考える新たな疾患モデル実験系の基本的枠組みを図2に示す。本研究では、ロボット技術を用いて図2に示す疾患モデル実験系を実現することを目的として、以下3つの項目について研究を進める。

- 1) ロボットによって被験動物にストレスを与え、うつ病、不安障害、統合失調症の3種類の精神疾患を操作的に発現させる実験装置とアルゴリズムを開発
- 2) 上記の症状の発症を自動的に判別するセンサシステムおよびアルゴリズムを開発
- 3) 開発した実験系が、疾患モデル実験系が満たすべき3つの妥当性を満たすことを確認

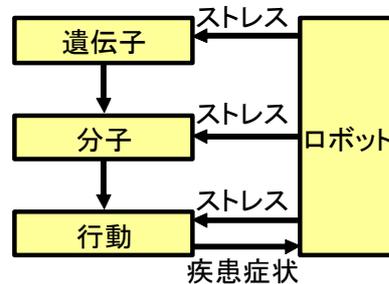


図2 ロボットを用いた疾患モデル実験系

3. 研究の方法

図2に示す疾患モデル実験系を図3に示すような実験装置として具現化することを試みた。装置を開発する上で必要となる要素技術の多くは申請者らのこれまでの研究において確立されており、本研究課題を遂行する上で必要となるのは、以下の3つの要素である。

- ・ より多様なラットの社会行動を再現可能な小型移動ロボット
- ・ 疾患を発症させるためのロボットの動作アルゴリズム（実験プロトコル）
- ・ 疾患発症を検知し、定量的に評価するアルゴリズム

工学者と心理学者、薬理学者の連携にもとづ

く研究実施体制で上記3要素を開発し、1つの実験装置として統合する。また、実際に実験装置を使用して実験を行い、構築した実験系が前述の3つの妥当性を満たすか否かを検証する。

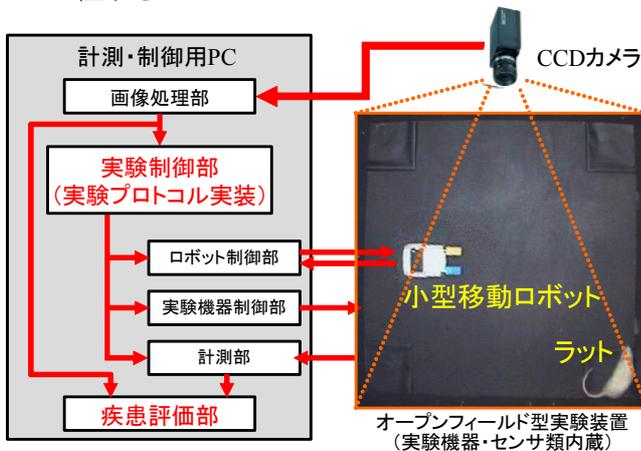


図3 精神疾患・神経疾患モデル動物の疾患発症を促進するロボティック実験システム

4. 研究成果

研究期間において、2種類の小型移動ロボット WR-3 と WR-4 を開発した。WR-4 の概要を図4に、自由度配置を図5に示す。このロボットは、後部に左右2個の駆動輪を持ち、前部に1個の全方向受動輪を有する。この駆動機構によりこのロボットは非ホロノミックな拘束を受ける。駆動輪のほかに WR-4 は、2自由度の前肢を2本、頸部に1自由度、体幹に2自由度、尾部に1自由度を有する。前肢の自由度と体幹の自由度により、WR-4 はラットの立ち上がり行動を再現可能である。

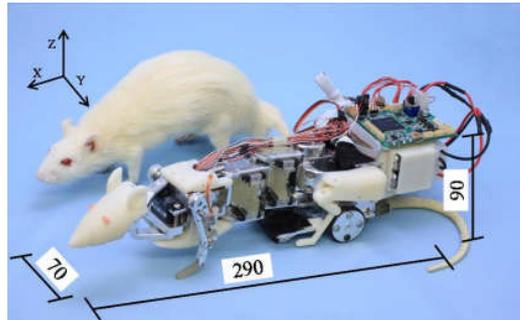
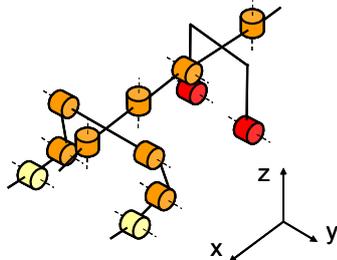
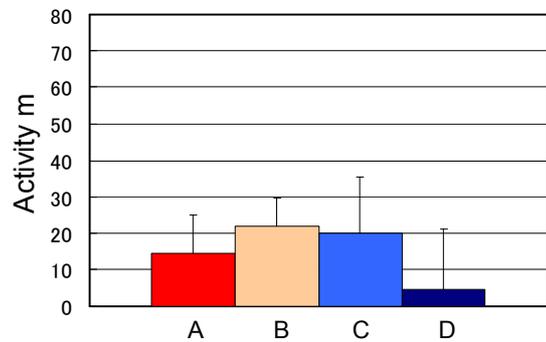


図4 小型移動ロボット WR-4 とラット(剥製)

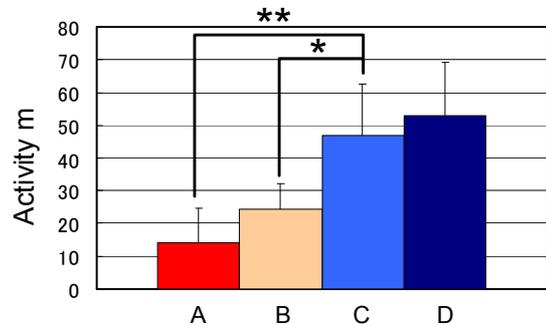


●: 受動自由度
●: 能動自由度 (●: 駆動部)
図5 WR-4 の自由度配置

開発したロボットを用いて様々な実験を行った。まず、幼若期にロボットからラットに継続的に攻撃を加えることで、精神疾患モデル動物を作成できるとの仮説をたて、実験を行った。実験では、幼若期にロボットがラットに攻撃を暴露し、そのラットが成熟したのちに複数の行動テストを組み合わせた精神疾患発症評価テストバッテリーによって、疾患の有無を評価した。実験の結果、図6(a)群が疾患モデル、他は比較群)に示すとおり、幼若期のストレス暴露は、成熟後の特定のテストにおける活動性の低下をもたらすことが確認された。また、成熟後も継続してロボットによる攻撃をストレスとして暴露する場合、ロボットの攻撃をラットの移動に同期させることで、ストレス強度を増大させることが可能であることが示された。



(a) 成熟後のオープンフィールドテストにおける活動性



(b) 成熟後のロボット追跡テストにおける活動性 (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

図6 実験結果 (a: ロボット攻撃群, b: ロボット共生群, c: 対照群, d: 電撃群)

以上の研究成果を、前述の研究目的と対照づけて以下のとおりまとめる。

- ・ 小型移動ロボットを開発し、それを用いてラットにストレスを暴露し、精神疾患モデル動物を作成する手法を構築
- ・ 行動テストを組み合わせることで精神疾患発症評価テストバッテリーを構築
- ・ 開発された精神疾患モデルの表面妥当性と構成概念妥当性を確認。

現在、作成された精神疾患モデル動物に向精神薬を投与して実験を行っており、ヒトの精

神疾患との対応づけと予測妥当性の確認を進めている。

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 4 件)

- ① Q. Shi, H. Ishii, et al., "Development of a Hybrid Wheel-legged Mobile Robot WR-3 Designed for the Behavior Analysis of Rats" Advanced Robotics (in Press), 査読有, 2011.
- ② H. ISHII, Q. SHI, et al., "Development of Experimental Setup to Create Novel Mental Disorder Model Rats using Small Mobile Robot" Proceedings of the 2010 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, pp. 3905-3910, 査読有, 2010.
- ③ Q. Shi, S. Miyagishima, S. Fumino, H. Ishii, et al., Development of a Novel Quadruped Mobile Robot for Behavior Analysis of Rats Proceedings of the 2010 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, pp.3073-3078, 査読有, 2010.
- ④ Q. Shi, S. Miyagishima, S. Konno, S. Fumino, H. Ishii, A. Takanishi Development of the Hybrid Wheel-legged Mobile Robot WR-3 Designed to Interact with Rats Proceedings of the Thierd IEEE / RAS-EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics pp.887-892, 査読有, 2010.

[学会発表] (計 5 件)

- ① 石井裕之ほか, ロボットを用いた精神疾患モデル・ラットの作成, 日本動物心理学会第 69 回大会, 2009 年 9 月, 岐阜大学.
- ② 石井裕之ほか, ロボットによる幼若期ストレス暴露による精神疾患モデル動物作成手法の提案 日本動物心理学会第 70 回大会, 2010 年 8 月, 帝京大学.
- ③ 石井裕之ほか, 小型移動ロボットによるストレス暴露がラットの行動特性に与える影響の検討, 第 39 回日本神経精神薬理学会, 2009 年 11 月, 京都国際会議場.
- ④ 石井裕之ほか, 小型移動ロボットを用いた精神疾患モデル動物の開発, 第 27 回日

本ロボット学会学術講演会, 2009 年 9 月, 横浜国立大学.

- ⑤ 石井裕之ほか, 小型移動ロボットを用いた精神疾患モデル動物の開発-精神疾患脆弱性仮説の検証-, 第 28 回日本ロボット学会学術講演会, 2010 年 9 月, 名古屋工業大学.

[その他]

www.takanishi.mech.waseda.ac.jp

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井裕之 (ISHII HIROYUKI)
早稲田大学・理工学術院・講師
研究者番号: 10398927

(2) 研究協力者

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 (QING SHI)

早稲田大学大学院・先進理工学研究科・助手
研究者番号: 80571330