

課題番号 71

fMRI 撮像下におけるマーモセット用 嗅覚刺激デバイスの作成

[1] 組織

代表者：坂本 晃海

(公益財団法人実験動物中央研究所)

対応者：山家 智之

(東北大学加齢医学研究所)

白石 泰之

(東北大学加齢医学研究所)

山田 昭博

(東北大学加齢医学研究所・現公立小松大学)

研究費：物件費 100,000 円

[2] 研究経過

嗅覚障害はアルツハイマー病やパーキンソン病等の神経疾患患者の初期徴候と知られている。コモンマーモセット（以下マーモセット）はよりヒトに近い小型霊長類の実験動物であり、発生工学技術の発展によってアルツハイマー病やパーキンソン病等の神経変性疾患モデル動物も作出されている。疾患モデルマーモセットの脳は MRI 等を利用した方法で調べられているが、感覚刺激に対する脳機能の解析はほとんど行われていない。特に嗅覚刺激時の脳機能解析方法は確立しておらず、野生型のマーモセットにおいても嗅覚刺激時の機能的 MRI (functional MRI : fMRI) 解析はほとんど報告されていない。嗅覚刺激 fMRI 技術の実現は神経変性疾患のモデル動物の発症初期の表現型解析において重要であり、発症初期における治療法の開発に貢献できる可能性がある。本研究期間は、試作している嗅覚刺激 fMRI 用ベッドのニオイ流れの可視化モック装置の改良と野生型マーモセットを使用した嗅覚刺激 fMRI 実験を行った。可視化実験は前年度から引き続き行っており、より動物実験の条件に近づくように実験装置を改良した。また、動物実験については、実験頭数の追加、解析方法の改善、匂い刺激前後だけでなく、インターバル時間も含めた fMRI の撮像を行った。令和 5 年度は、10 回のビデオ会議で打ち合わせと、現地での共同実験を実施した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

MRI 装置内部のエアフローの検討

煙、レーザー光による可視化実験では MRI 装置の内部のニオイ物質の流れをより正確に可視化するため、動物実験で実際に使用しているチューブ等を使用し、動物実験条件により近い装置を作成した(図1)。具体的には、鼻に対するチューブ開口部の位置調整や体の後方への気体の流出防止策を行った。改良した実験装置で吸引や送気の有無による鼻の前の気体の動きをレーザーを用いて観察した。

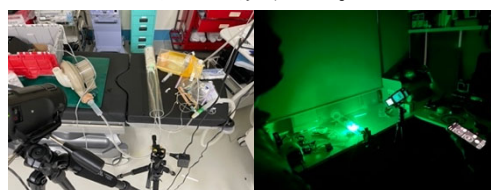


図1：モック装置を使った可視化実験の様子

嗅覚刺激 fMRI 実施

前年度に引き続き、作成した保定器を用いてマーモセットを用いた fMRI 撮像を実施した。fMRI 撮像は5分ごとのインターバル時間をおいた5セットで30秒間の嗅覚刺激実験を実施した。ニオイ物質は気化したアリナミンを用いた。今年度は追加した1頭を含む3頭の結果について解析を行った。解析はベースラインに対する面積 (area under the curve: AUC) を算出し、刺激前後での AUC を比較した。これにより、9の嗅覚経路の領域のうち、8の領域(嗅球、全嗅覚、前嗅核、梨状皮質、扁桃体、左右の内嗅皮質、左右の眼窩前頭皮質)で刺激前後に優位に fMRI の BOLD 信号の AUC が上昇した。一方で、視覚野、味覚野、聴覚野、体性感覚野では優位な差が認められなかった。以上の結果から、今回の実験系は嗅覚経路のみを限定して評価できたことを示唆している。また、インターバル時間も含めて fMRI 撮像を実施することで、インターバル時間の BOLD 信号の低下と、再刺激後の BOLD 信号の上昇が観察され、嗅覚の順応が生じていない十分なインターバル時間が取れていることが分かった。

(3-2) 波及効果と発展性など

マーモセットはこれまでにパーキンソン病やアルツハイマー病などの遺伝子改変動物モデルが開発されている。これらの加齢性の神経変性疾患においても、嗅覚の異常は比較的早期に発症することが知られている。本共同研究で嗅覚刺激時の fMRI を実施することが可能になったため、早期の嗅覚障害を観察することが可能になる。そのため、疾病の早期治療薬の開発等今後の発展が期待される。

今後、作成した嗅覚刺激装置を使って様々な臭いにおける嗅覚刺激実験を実施する計画である。

[4] 成果資料

国際学会発表

T. Yurimoto et. al., Development of a novel olfactory stimulation fMRI system for common marmosets., Neuroscience 2023, November 11-15 in Washington, D.C.

T. Yurimoto et. al., Development of a novel olfactory stimulation fMRI system for common marmosets., Marmoset Bioscience Symposium 2023, November 9 in Washington, D.C.

知的財産

坂本晃海、他 7 名、機能的 MRI 撮影用の嗅覚刺激装置及び嗅覚分析方法、特願 2023-189994、出願日：2023 年 11 月 7 日

これまでの成果をまとめ、現在学術論文の投稿準備中である。