

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書【公開版】

1. 研究開発課題名と研究開発代表者名

事業名	革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト	
研究開発課題名	大規模脳画像解析とヒトー霊長類トランスレータブル脳・行動指標開発にもとづく精神・神経疾患の病態神経回路解明（精神疾患の神経回路—分子病態解明とモデル化）	
機関名	国立研究開発法人放射線医学総合研究所	
研究開発 担当者	所属 役職	分子神経イメージング研究プログラム プログラムリーダー
	氏名	須原 哲也

2. 研究開発成果の内容

【精神疾患研究チーム】

①精神疾患の分子イメージング研究

- 1) ヒトを対象とした臨床研究では、統合失調症などで認める認知障害に関連した認知課題を用いて、fMRI による脳活動計測を実施した。さらに、認知機能に関連する脳活動とドーパミン神経伝達機能との関連を調べるために、D2 受容体リガンド ($[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$) を用いた PET 計測を実施した。
- 2) 動物を対象とした fMRI 計測技術開発については、げっ歯類を用い麻酔下における BOLD および resting-state fMRI の測定法の最適化を進めた。正常動物における安定性、病態モデル動物において計測を行い、装置ならびに測定手法の検出力の評価を行い、麻酔下のげっ歯類脳活動計測・解析技術を確立した。併せて、マーモセットを対象とした計測システムの設計を行い、プロトタイプの初号機を完成させた。加えて fMRI 計測にむけた準備を行い、試験的な撮像を開始するに至った。
- 3) 加えて、マカクザルからマーモセットまでシームレスに fMRI 計測が実施できるよう、聴覚刺激実験を中心に、刺激提示法・測定法・解析環境を整備した。
- 4) また、統合失調症モデルラット (Poly I:C 投与モデル) の PET によるドーパミン機能測定で明らかとなったドーパミン機能異常を示す脳部位の生化学、免疫組織化学的解析を行い、パルプアルブミン含有介在細胞が有意に減少していることを明らかにした。さらに同統合失調症モデルマーモセットを作出した。また一部のモデルおよび正常マーモセットの脳や体組織を業務項目「統合失調症の発症ステージングに対応した神経回路異常の解明」の実施機関である国立大学法人東京大学に提供した。
- 5) 「トランスレータブル fMRI 指標の開発」に向け、マカクザルを対象とした 7T MRI を用いた麻酔下 fMRI 計測を開始し、聴覚刺激に対する脳活動を解析した。具体的には、麻酔下のマカクザルに対して、同種動物の音声、他種動物の音声、及び環境音を聞かせた際の脳活動を 7T MRI にて記録し、それらの聴覚刺激に対する初期聴覚野の賦活を確認した他、高次聴覚野においてサル音声に特異的な賦活領域が見られる事を確認した。また、聴覚刺激に対する大脳皮質で

の神経活動をより詳細に理解する為、聴覚刺激下における硬膜下脳表面電位(EECoG)を記録する事を目的として、増幅器を含むデータ収集に必要なシステムの構築を進めた。さらに 6 層構造から成る大脳皮質における皮質層間情報処理のメカニズムを理解する為に、覚醒下におけるマカクザルの側頭葉皮質全層から電気生理学的手法により同時記録された神経活動について、皮質層間相互作用の解析を進めた。具体的には、側頭葉 36 野から TE 野へのトップダウン信号によって、TE 野における皮質層間相互作用が制御される事を明らかにした。

【臨床研究総括チーム】

② 疾患横断的分子イメージング研究

- 1) 健常者を対象に、DTI, 安静時fMRI、D1受容体リガンド ($[^{11}\text{C}]\text{SCH23390}$)、D2受容体リガンド ($[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$)、DATリガンド ($[^{18}\text{F}]\text{FE-PE2I}$) を用いたPET計測を実施した。DTI解析から、白質繊維統合性とD2受容体結合脳との相関、および、安静時fMRI解析から、機能的結合とDATとの相関を示すマップを作成した。
- 2) 「ヒトからマーモセットまでドーパミン伝達機能マップの相互比較を可能とする環境を構築するため、まずヒトに近い脳回路パターンと脳領域マッピングデータが確立しているマカクサルを対象に、覚醒下のドーパミンD1受容体リガンド ($[^{11}\text{C}]\text{SCH23390}$) とD2受容体リガンド ($[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ と $[^{11}\text{C}]\text{FLB457}$) を用いたドーパミン受容体PET計測を7頭で実施した。また線条体及び視床の脳組織標本のオートラジオグラフィ計測を実施した。さらにマーモセットを対象に麻酔下でのドーパミン受容体のPET計測を1頭で実施した。