

MINI REVIEW・第11回若手研究者育成プログラム奨励賞

大規模行動表現型データ収集に基づく精神神経疾患モデル動物研究の転換

ベナー聖子^{1, 2)}, 遠藤 俊裕³⁾, 山末 英典²⁾

モデル動物の「行動」からヒトの複雑な精神機能を理解しようとするアプローチは、現代の生命科学における壮大な挑戦の1つである。しかしながら、特にげっ歯類を対象としたその方法は、半世紀ほど前から続く極端に単純化された試験系に未だ強く依存しており、実験者の手技や性別によっても結果が著しく左右される^{2, 4, 9)}。モデル動物の行動研究は、明らかに自動化・無人化に向けた技術革新が必要であり、それによって得られる大規模行動表現型データはモデル動物研究の常識を大きく変えるだろう。

行動実験の自動化には下記の意義がある。第一に、データ生産性の向上。これまで手作業で1匹ずつ行われてきた旧来手法と比べ、数十匹以上を対象に、多数のセンサから24時間連続で大量のデータが収集できる。そして、その客観性の高い大規模表現型情報から、仮説に依存しないデータ駆動型研究を実現できる。第二に、データの信頼性・解釈可能性の向上。動物にとって強いストレスとなる実験者との接触^{11, 14)}を排除することで、より再現性の高い行動データが得られる。また、同一指標を反復的・長期的に継続観察することで、それが偶発的な現象ではないことを証明できる。

現在、動物の個体識別や移動、滞在、選択行動等を自動で読み取る技術(センサ)が普及している。そのようなセンサ類や、連動するアクチュエータ(自動給餌・給水器等)を実験動物の飼育環境中に複数設置し、行動データを24時間365日全自動収集するアプローチ(automated home-cage monitoring: AHCM)が欧米で注目されている^{8, 12)}。特に無線的個体認識技術(radio frequency identification: RFID)を用いたAHCMシステムには下記の強みがある。第一に、マイクロチップ(φ2.12×12 mm)を用いた確実な個体識別により、集団飼育環境において個体ごとの行動を正確に追跡できる。EU指令³⁾にも強調されているよう、現在実験動物に対し、より自然で認知的刺激の多い集団飼育環境下での実験の標準化が強く求められている^{9, 10, 13)}。第二に、他のセンサ情報と連動させ、動物がいつ、どこで、どのような行動を選択したかをミリ秒単位で検出できる^{7, 10)}。これにより、自発行動から高次脳機能に基づく複雑な行動までを、画像・動画のような重いデータ容量を使わず、低コストで長期間にわたり記録し続けることができる。

筆者らは、RFIDベースのAHCMシステムIntelliCage(TSE Systems社)を用いた研究を実施し^{1, 6)}、マウスにおいて、自閉スペクトラム症(autism spectrum disorder: ASD)の診断基準となる中核的症状「社会的コミュニケーションの障害」と「行動や考えの強いこだわり」に加え、「感覚の特性」、「記憶」、「睡眠障害」など周辺の症状を含めた、より広範なASD関連表現型解析をめざした試験系を確立した。これを用いた、既存のASDモデルマウス8系統の表現型解析や、ASD治療候補の薬効評価では、各々に特徴的な行動表現型を見いだしている(第44回日本神経科学大会, BPCNP/PPP4)。また、よりスケラビリティの高いデータ収集システムを構築すべく、独自開発のRFIDデバイスを用いた新たなAHCM試験系を開発している。この試験系は、動物種を問わず、居住空間の形状や大きさにかかわらず使用でき、個体の位置情報や生活イベントを絶え間なく収集し続けられる。このデータをもとに、活動量、概日リズム、嗜好性、個体間近接度の評価指標を確立し、小型霊長類での応用例として、18m床面積×2.5m高の空間で放し飼いにしているコモン・マウスセットの集

団(最多8匹)の行動を、半年以上自動追跡し続けている。

臨床研究においても、精神神経疾患には有用なバイオマーカーが不足しており、客観性、定量性の高い診断は未だ困難である。動物研究においてはなおさら、その行動特性をいかに効率的に、広範囲に、長期的に、正確に解釈する技術を確立できるかが重要である。行動からの脳の理解、そしてその動物種を超えたトランスレーションという挑戦において、まずは行動実験の自動化、大規模行動表現型データを用いた研究への転換が必要不可欠である。今後の展開として、①生理学的データの長期自動取得技術(バイオテレメトリ)との統合、②精神神経疾患モデル動物の大規模表現型データベースの構築、③客観性と解像度の高い表現型分類情報を用いたバイオマーカー探索と病態・病因の解明、④自動行動試験法の国際的な標準化、ガイドライン化をめざしている。

本研究は、各所属機関の動物実験委員会の承認のもと、動物実験の実施に関する法令、ガイドライン、3Rの原則を遵守して実施されている。開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Benner S, Endo T, Kakeyama M, et al (2015) Environmental insults in early life and submissiveness later in life in mouse models. *Front Neurosci*, 9: 91.
- 2) Clarkson JM, Dwyer DM, Flecknell PA, et al (2018) Handling method alters the hedonic value of reward in laboratory mice. *Sci Rep*, 8: 2448.
- 3) "DIRECTIVE 2010/63/EU, EU of the European Parliament and the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes." *Official Journal of the European Union*, L276, 53: 33-79.
- 4) Georgiou P, Zanos P, Mou TM, et al (2022) Experimenters' sex modulates mouse behaviors and neural responses to ketamine via corticotropin releasing factor. *Nat Neurosci*, 25 (9): 1191-1200.
- 5) Gouveia K and Hurst JL (2017) Optimising reliability of mouse performance in behavioural testing: the major role of non-aversive handling. *Sci Rep*, 7: 44999.
- 6) Jörmann M, Maliković J, Wolfer DP, et al (2023) Bank voles show more impulsivity in IntelliCage learning tasks than wood mice. *Neuroscience*, 510: 157-170.
- 7) Kiryk A, Janusz A, Zglinicki B, et al (2020) IntelliCage as a tool for measuring mouse behavior - 20 years perspective. *Behav Brain Res*, 388: 112620.
- 8) Mingrone A, Kaffman A and Kaffman A (2020) The promise of automated home-cage monitoring in improving translational utility of psychiatric research in rodents. *Front. Neurosci*, 14: 618593.
- 9) Olsson IAS and Westlund K (2007) More than numbers matter: The effect of social factors on behaviour and welfare of laboratory rodents and non-human primates. *Appl Anim Behav Sci*, 103: 229-254.
- 10) Shemesh Y and Chen A (2023) A paradigm shift in translational psychiatry through rodent neuroethology. *Mol Psychiatry*, 28: 993-1003.
- 11) van Bogaert MJ, Groenink L, Oosting RS, et al (2006) Mouse strain differences in autonomic responses to stress. *Genes Brain Behav*, 5: 139-149.
- 12) Voikar V and Gaburro S (2020) Three pillars of automated home-cage phenotyping of mice: novel findings, refinement, and reproducibility based on literature and experience. *Front Behav Neurosci*, 14: 575434.
- 13) Würbel H (2001) Ideal homes? Housing effects on rodent brain and behaviour. *Trends Neurosci*, 24: 207-211.
- 14) Zethof TJ, Van der Heyden JA, Tolboom JT, et al (1994) Stress-induced hyperthermia in mice: A methodological study. *Physiol Behav*, 55: 109-115.

著者所属: 1) 国立環境研究所 環境リスク・健康領域

2) 浜松医科大学医学部 精神医学講座

3) フェノバンス合同会社