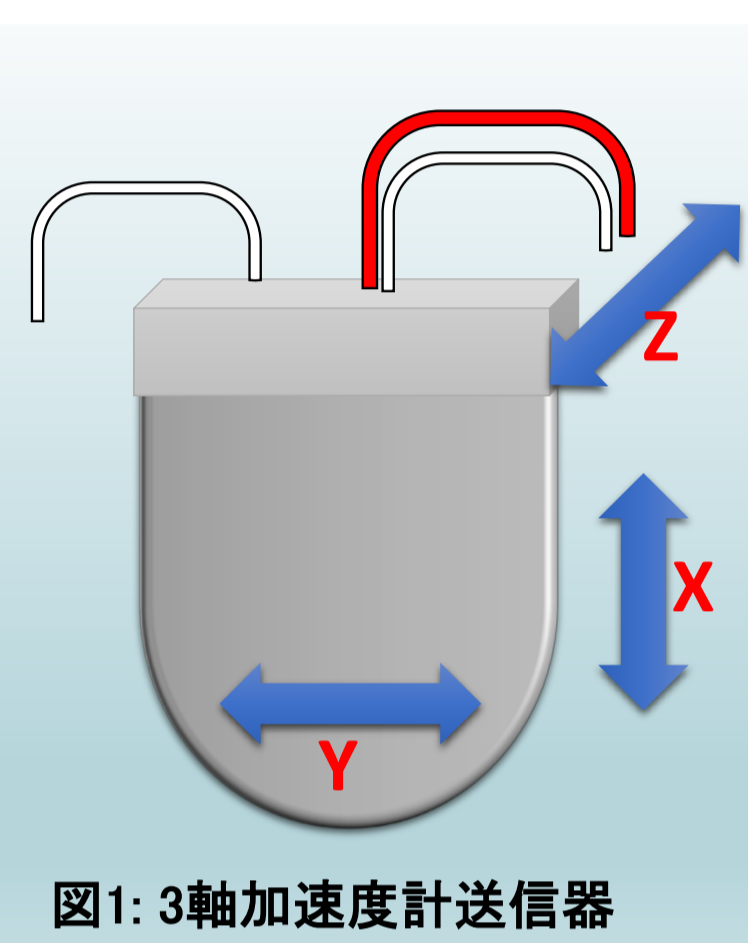


3軸加速度センサー内蔵次世代型テレメリー送信器における サルの行動定量解析の評価

○坂井勝彦^{*1}, 水流功春^{*1}, 平嶋昂^{*2}, *1プライムテック株式会社 研究支援部 *2 LSIメディエンス株式会社創薬支援事業本部安全性研究部

1. Abstract¹⁾

医薬品開発の非臨床試験において用いられるヒトに近縁のカニクイザルは、観察者に対する警戒心や刺激により一般症状がマスクされてしまい、貴重かつ有用な実験動物種の利点を十分に生かせない現状である。また熟練観察者と経験不足の観察者による一般状態観察の差異もある。そこで、薬剤の影響かあるいは動物本来の持っていたものなのかを、運動性の活動量や行動変化ならびに姿勢異常に及ぼす影響をより客観的かつ定量的に評価の必要性が望まれている。そこで、Data Sciences International が3軸方向の加速度計を搭載した中大動物用のデジタル方式の次世代型テレメリー送信器を使用し、カニクイザルの活動量系パラメータの評価項目の検討と3軸方向の加速度計のデータを個別取得し、そのデータを用いることにより、カニクイザル特有の行動の詳細な定量的評価の検討を行った。



$$\text{JerkOMeterValue}_i = C * \sqrt{(X_{i+1} - X_i)^2 + (Y_{i+1} - Y_i)^2 + (Z_{i+1} - Z_i)^2}$$

Where C is a constant based on the delta time for the accelerometer sampling rate.
C = Interpolation Frequency * 3.5347

図2: Activityパラメータの算出式²⁾

Mean	発生したすべてのサンプルの平均
max	最大値
min	最小値
TA2	Total Activity: 各Logging Rateの積分値

表1: Activityパラメータ²⁾

2. Materials & Methods

動物: カニクイザル (*Macaca fascicularis*) ♂ 7歳 1頭 中国産 4.7kg
飼育条件: 照明12hr(7:00~19:00), 洗浄・給餌(約100g)の時間制限なし、Pair housing(合計2頭)、ステンレス製ケージ(680W×608D×770H mm, 床面積0.41m², トキワ科学器械(株)2連結, エンリッチメントあり)

測定送信器: PhysioTel Digital 送信器 [Data Sciences International]

測定ソフトウェア: Ponemah Ver.5.2SP8 [Data Sciences International]

解析ソフトウェア: Ponemah Ver.6.3 [Data Sciences International]

動物に測定送信器を腹腔内に留置し、付属のアンテナを皮下に通し、血圧はカテーテルを右大腿動脈から挿入し左腎動脈の手前2~4cmに留置するように固定した、心電図は心臓膜にII誘導になるように固定した。回復期間を経て測定ソフトウェアで血圧、心電図、体温および活動量を測定した。なお、活動量は通常の[Activity]以外にその構成要素パラメータの[X],[Y]および[Z]も測定した。また行動評価の補助要素としてビデオ撮影をした。

検討①活動量の各種パラメータの検証については取得したデータを変換後、解析ソフトウェアで血圧波形からは血圧(平均血圧)、心拍数、体温からは平均体温のパラメータ、そして活動量からはActivityのパラメータ(表1参照)を解析した。心拍数と各パラメータの相関関係を解析した。またデータ間隔の変化(15sec、30sec、1min、5min、30min)についてもそれぞれ検証した。

検討②3軸のデータとビデオデータとの相互確認により波形の変化を検証し、そこから5sec間隔で暗期、明期1hrごとにステージ分類し割合と時系列の変化を検証した。また姿勢の変化を暗期、明期(合計72hr)で検証した。

3. Results & Consideration

検討①まずActivityの評価項目(表1参照)においては全てのデータ間隔において強い相関(1.00~0.82)がみられた。また心拍数と平均血圧、体温およびActivity:Meanの相関は心拍数と平均血圧は強い相関、体温とは相関がみられたが、それに比べActivity:Meanとは相関がみられなかった。またデータ間隔が長くなるにつれて全てのパラメータにおいて相関係数が上昇した。(図2、表2)

活動量パラメータにおいてはどの項目を評価に使用しても大差がないが、心拍数と活動量のパラメータは必ずしも相関が強いわけではない。

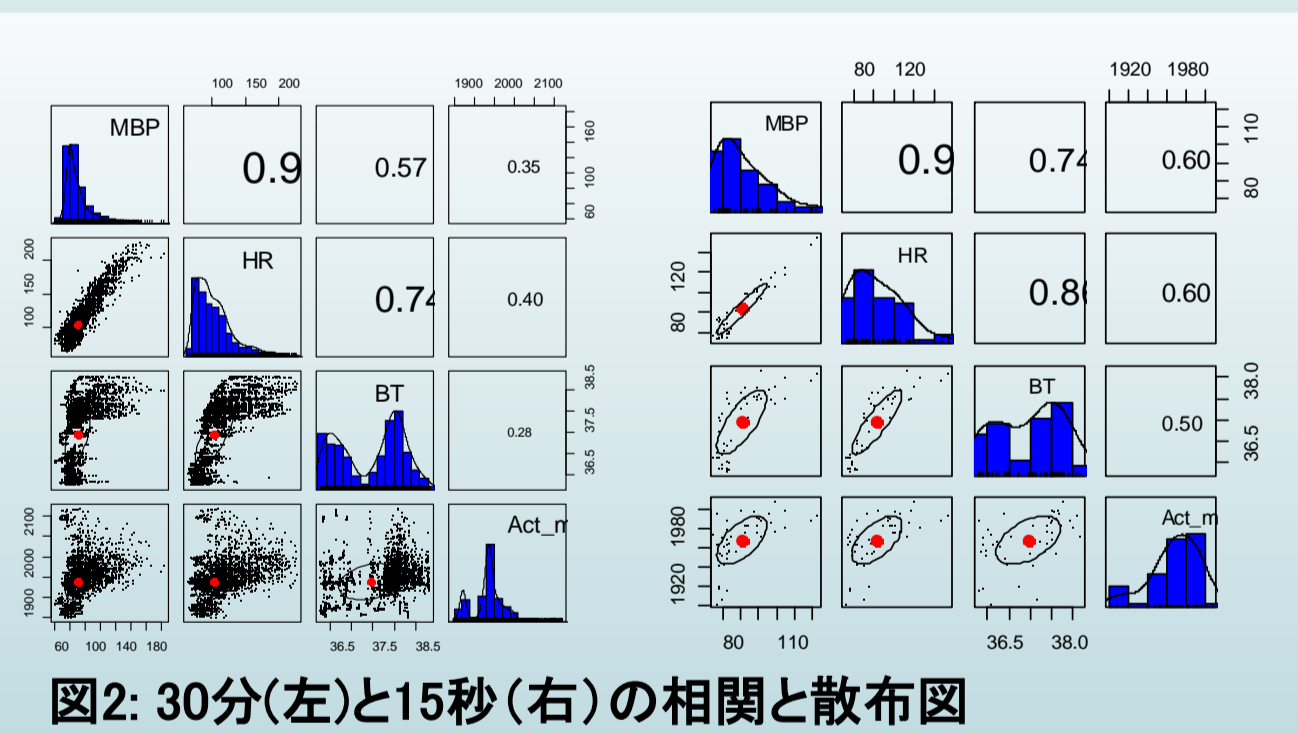


図2: 30分(左)と15秒(右)の相関と散布図

HR	15sec	30min	1min	5min	30min
BP	0.91	0.92	0.92	0.93	0.95
BT	0.74	0.75	0.77	0.80	0.86
Act	0.40	0.41	0.41	0.43	0.60

表2: データ間隔とHeart Rateとの相関係数

検討②-1ビデオと3軸の生波形データをリンクさせて検証した結果、座位安静時、立ち上がり、4足歩行、ケージ前面につかまっの威嚇行動が明確に判別できた。またThreshold設定により長時間のデータからでも容易に行動の抽出が可能であった。(図3)またそこから5sec間隔データを安静(D)、活動(A)、欠損(null)にステージ分類した暗期(21:00~22:00)、明期(18:00~19:00)各1hrのデータの割合と時系列の変化も明確に分類できた。(図4)

ステージ分類により、ある一定区間の動物の活動性や時系列的に活動ステージの変化の評価が容易になり、他パラメータとの比較も容易になった。

検討②-2姿勢状態の評価の検討においては、X軸vsY軸(前面)、Y軸vsZ軸(上面)、3軸(X軸、Y軸およびZ軸)の5secデータのプロットに暗期(Dark Period)と明期(Light Period)に明確な差があった。

薬剤等による姿勢の異常の変化も可能になり、データフィルターや分布の解析により、定量化も可能になった。しかし、個体間の差異と異常値をより明確にするためにはもっと多くの例数での評価検討が必要になる。

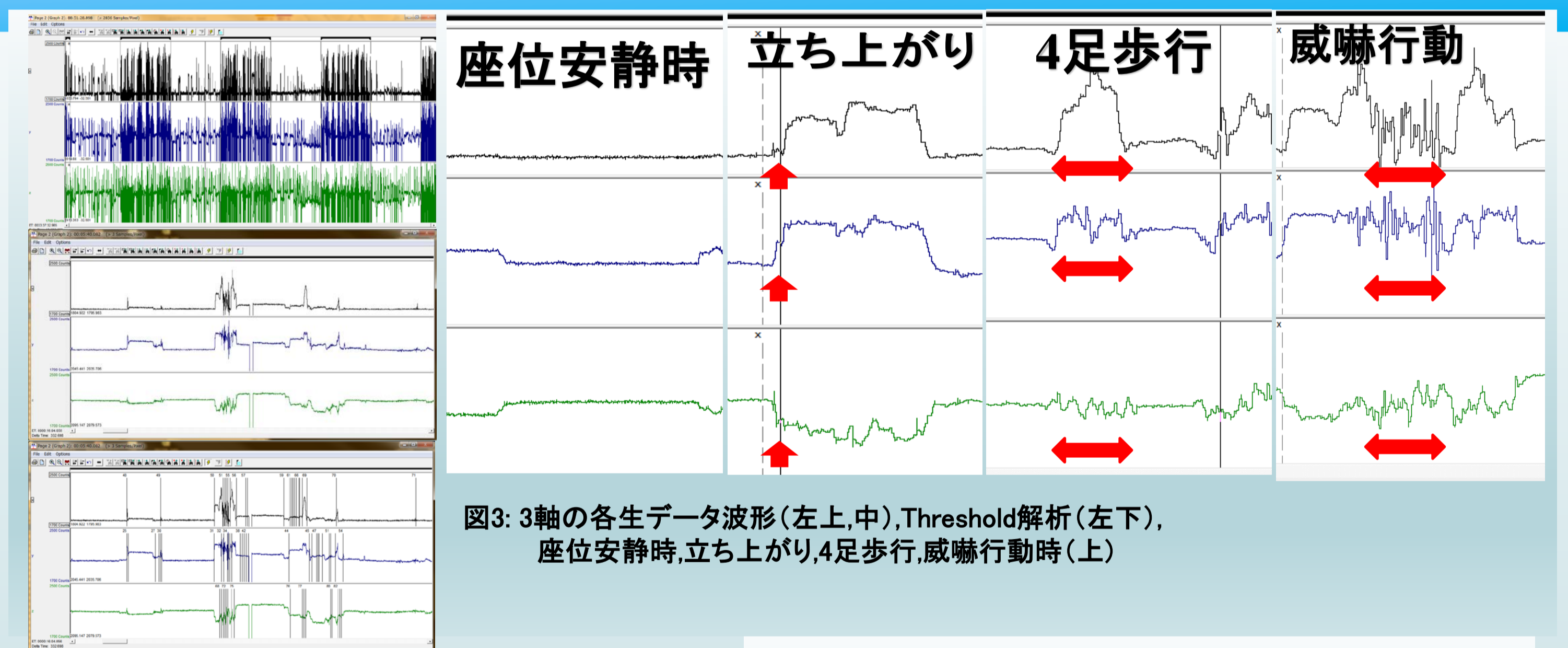


図3: 3軸の各生データ波形(左上,中), Threshold解析(左下), 座位安静時, 立ち上がり, 4足歩行, 威嚇行動時(上)

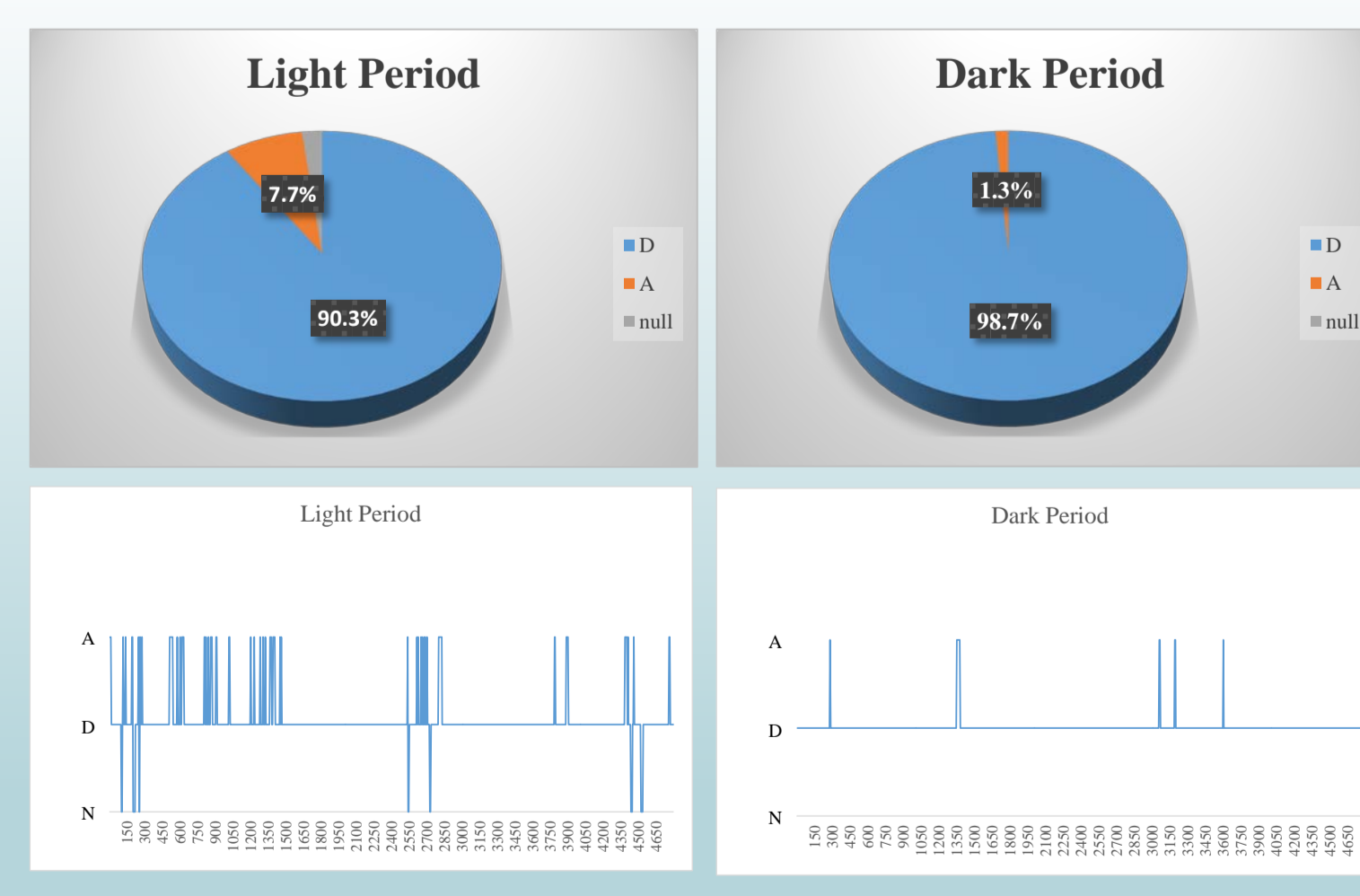


図4: ステージ解析のLight Period(18:00~19:00)とDark Period(21:00~22:00)の割合と時系列グラフ

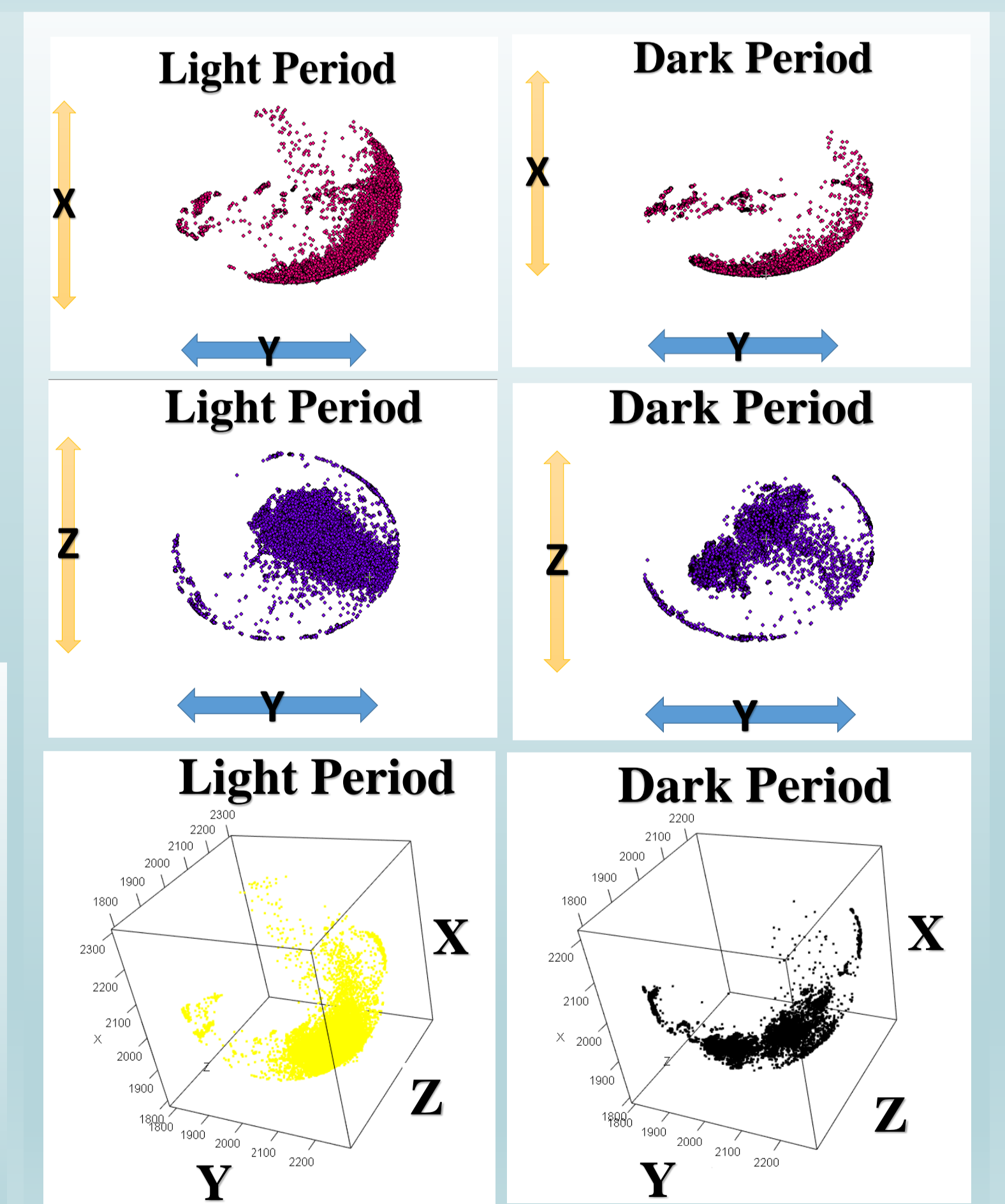


図5: Light PeriodとDark Period(72時間)のx軸とy軸の散布図(上), y軸とz軸の散布図(中), x,y,zの3D散布図列グラフ

4. Conclusion

3軸方向の加速度計を搭載した中大動物用のPhysioTel Digitalテレメリー送信器を用いることにより、カニクイザル特有の行動の詳細な定量的評価の手法が開けてきた。このことにより、今まで人の目に頼ってきた動物の行動の異常や姿勢異常が検出が定量的に評価や、テレメリー法を用いることで実験者の対面観察による刺激なく評価でき、いままでは検出できなかった行動特性も検出できる可能性が出てきた。

1): 3軸加速度センサー内蔵携帯歩行計を用いたMPTP誘発パーキンソン病モデルサルの行動異常及び振戦の定量評価(第42回日本毒性学会学術年会 P-179 平嶋昂ほか)

2): DSI Implantable Telemetry System Manual v6.30 Manual 007678-003 Rev01 [Data Sciences International]