

2 ヒト脳研究における MRI の意義 —fMRI の展望を含めて

さだとう のりひろ ふくなが まさき
■ 定藤 規弘・福永 雅喜

自然科学研究機構 生理学研究所



定藤 規弘

1983 年 京都大学医学部医学科卒業
1994 年 京都大学大学院修了医学博士
1995 年 福井医科大学高エネルギー医学
研究センター
1999 年 生理学研究所 教授
現在に至る

Key words : ヒューマンバイオロジー,
オープンイノベーション, コホート研究,
社会脳科学, MRI

Abstract

ヒト高次脳機能の神経基盤を明らかにすることは、現代社会における必要かつ喫緊の課題であり、MRI が重要な役割を果たす。高次脳機能の心理モデルの構成と検証に寄与する一方で、動物実験に基づいた膨大な知見の集積しつつある脳科学領域の情報を、人間の高次脳機能研究に結びつける。得られた知見は、ヒト高次脳機能の生物学的指標としての MRI 画像情報を含むコホート研究により検証される。これらを推進するために、生命科学から医学・心理学・情報科学を含めた幅広い領域にまたがるイメージング科学の総合的な推進が必須である。

はじめに

科学技術の加速度的な発展による社会環境の劇的な変化を特徴とする現代社会において、社会性を含むヒト高次脳機能の神経基盤を明らかにすることは、その問題の多くが関連する人間の精神や社会的行動の解明に必要なかつ喫緊の研究であり、MRI を始めとするヒト生体イメージングが重要な役割を果たす。社会性を含むヒト高次脳機能の神経基盤を明らかにする神経科学的研究において MRI が果たす役割について論ずるにあたり、最初に生物としてのヒト研究の方向性を示す、2 つのキー

ワードを紹介する。1 つは、ヒューマンバイオロジーで、これはヒトの疾患実態に基づきヒトの疾患制御に帰結する研究開発を指し、従来のライフサイエンス・臨床医学を統合した概念である。もう一つは、オープンイノベーションで、多様な知識や技術を共有し新しい技術コンセプトの構築を目指す研究開発を指す¹⁾。疾患制御は社会的要請であり、特に精神神経疾患は、そのもたらす社会的損失の大きさから、最大の標的になりつつある。このターゲットに対して、近年、各国が立ち上げつつある脳科学プロジェクトにおける戦略を俯瞰すると²⁾、革新的データ解析技術や情報通信技術と生物学を結びつけて脳機能ネットワークの全容を解明し、精神神経疾患の解明を目指すという方向性が見て取れる。

1. 社会脳研究

精神疾患を社会環境への適応機能の破綻として捉えた場合に、社会性という高次脳機能の生物学的基盤を明らかにする研究は、精神疾患実態把握の大前提となる。これを社会脳研究と呼び、人文系諸学問と脳科学の結合がイメージングを中核技術として進みつつある。人文系諸学問と脳科学の接点としてのイメージング研究とは、ヒトを対象とした脳機能画像法をさす。臨床医学領域における

Contribution of MRI to the investigation of human brain : Norihiro Sadato, Masaki Fukunaga
Division of Cerebral Integration, Department of System Neuroscience, National Institute for Physiological Sciences

診断目的で開発された生体イメージング機器が、ヒト高次脳機能を研究するために使われ始めたのは1980年代のことで、様々な精神活動に伴う神経活動変化を血流変化として捉える機能的MRIが一般化した21世紀初頭から人文科学領域からの参入が相次ぎ、認知科学という大きな学問領域を形成しつつある。機能的MRIはヒトに特有の高次機能である社会能力の研究を可能にしてきた。最近では、2者間の社会的相互作用の神経基盤までが対象となりつつある³⁾。

2. 人文科学と脳科学の連携：接点としてのイメージング研究

脳機能画像法は、ある心的過程と特定の脳構造を非侵襲的に対応付ける（脳定位）有力な手法である。社会能力発現機構とその発達の理解は、心理学モデルの構成と検証にかかっている。脳機能画像法は、脳という場を制限条件として与えること

により、心理モデルの構成と検証に寄与する。通常心理モデルは、ある心的過程（ならびに付随する行動）を説明するために形成されるが、その心的過程に対応する脳構造から得た情報を用いてモデル形成が可能となる。この際、その脳構造に関する現在の脳科学全般の知識を利用することができる。この点で、脳機能画像法は、現在膨大な知見の集積しつつある脳科学領域の情報を、人間の社会行動理解に結びつけるための接点を形成する（図）。

3. 疾患研究と種間差：脳科学におけるレベル縦断的研究の展開

上記のように、認知科学から見ると、イメージング研究は心理モデルの検証系として捉えることができる。一方で、ヒューマンバイオロジーの観点からは、レベル縦断的研究における展開が重要である。精神・神経疾患で障害の見える高次認知機能の神経基盤を明らかにするためには、ヒト脳機

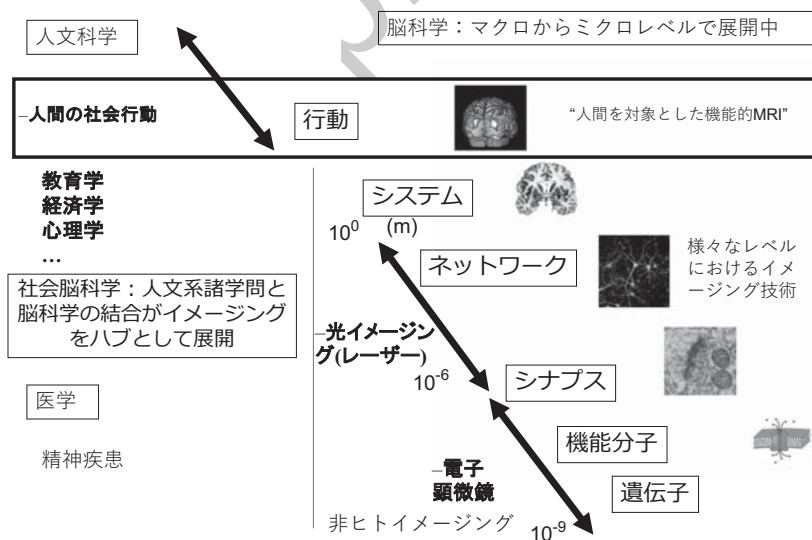


図 人間の社会行動と脳科学研究を結びつけるMRI

MRIによって人文系諸学問と脳科学の結合が進んで社会脳研究が展開する一方で、MRIを含むバイオイメージング技術を用いて脳科学におけるレベル縦断的研究が展開しつつある。

能イメージングによる関連脳活動とその神経回路の同定が有効である一方、因果関係を実証するために実験動物を用いた研究が不可欠である。社会性発現の脳神経基盤については、その破綻の理解から進める戦略が精力的に進められてきた。その中でも、破綻の早期発症としての自閉症と成熟期発症の統合失調症をターゲットに、ヒトにおける行動的な特徴と類似性を示す各種遺伝子改変マウスを用いて、精神疾患発現の脳内基盤の解明が進められている。しかし、ヒトとモデル動物の種間の高次脳機能の違いは大きく、表現型の類似性だけではヒトにおける高次脳機能の破綻の理解について真の展開は望めない。今後、原因遺伝子についてヒトと共通性を有するモデル動物を用い、脳活動領域、神経回路からシナプスおよび分子まで、各階層における社会性の中間表現型を見出し、ヒトとの対比によって社会性発現ならびに破綻の脳神経基盤を解明する研究戦略が不可欠である。バイオイメージング技術は、光学顕微鏡技術、電子顕微鏡技術、機能的磁気共鳴画像技術などを含み、異なる空間解像度をもち、様々な階層性をつなぐ技術であり、生命現象の本質的な理解するのに必須の技術である。例えば「ヒトの知能」は局所回路と大規模回路の相互作用によって実現されており、多階層のイメージングが突破口を開くと期待される。疾患制御の観点からすると、社会的行動や社会能力に関連する生物学的指標が重要で、遺伝子型から表現型にいたる各レベルで探索が行われている(図)。

表現型としてのヒトの社会行動と、遺伝子型中間表現型における生物学的指標を結びつけるために、イメージング技術による機能と構造の同定と種間の比較が重要な役割を果たすことが期待される。例えば「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」(革新脳)⁴⁾では、マーマセツトによる脳回路マップ情報とヒト疾患データとの連結促進のためMRIを用いたヒトと非ヒト霊長類の機

能・構造比較が進みつつある。夫々の種で得られた様々な空間解像度による情報がMRI画像に集約され、種間相同性をMRIによって明らかにしていくというアプローチである。

4. 超高磁場(7T)MRIを用いた種間比較へのアプローチ

ヒトの社会行動の神経基盤を理解するために、進化的にヒトに近縁で脳活動を直接計測する上で代替のない優れたモデル動物であるマカサル並びにマーマセツトをヒトと比較することが重要である。その際に、局所構造の解析に加えて脳を全体的なシステムとして捉えることが必要である。そのための有力な手段がMRIである。MRIを用いて皮質間や皮質-皮質下構造間の接続様態を全脳にわたり地図として可視化する(マクロレベルコネクトーム)取り組みが急速に進みつつある。超高磁場(7T)MRIは、通常臨床で用いられる装置の2-5倍の静磁場を発生する超高磁場(7T)超電導磁石をもちいることで、ヒト及び非ヒト霊長類の脳を、非侵襲的に数百ミクロン程度(200-500 micrometer)の解像度で撮像し、3次元再構成することが可能である。表に臨床で頻用される3テスラ装置との比較を示す。ヒトと非ヒト霊長類でマクロレベルコネクトームを作成することにより、コネクトームの種間比較を可能とする。ヒトの脳の大きさ(1500 g)に対して小さなマカサルの脳(90 g)を、MRIを用いて比較するためには、空間的な解像度を上げる必要があり、そこに7TMRIの有用性がある。

著者らのグループは、ヒト用超高磁場7TMRIに動物用システムを組み込むことにより、解剖と機能(感覚、行動・運動制御、意思決定、社会性、機能回復・可塑性)の種間相同性を明らかにすることを目指して研究を開始している(戦略的国際脳科学研究推進プログラム⁵⁾)。ヒトの社会脳科学研究

者と、マカサルの研究者（二個体同時電気計測、大脳基底核の電気生理学、回路レベルの脳可塑性）が集結し、7TMRIを基盤とするサル・ヒトイメージングプラットフォームを形成する計画である。ヒトデータとの整合性を取りつつ、7TMRIの同一シーケンスによる超高細密解剖画像並びに機能画像を用いて、健常なヒト、健常ならびに疾患モデルのマウモセット及びマカクの脳の構造及び機能の領域化、相同性を解析する。MRIは、ヒトを対象とした撮像ソフトウェアの開発と洗練化が進んでおり、ヒト用装置である7TMRIを用いて動物実験を行うことにより、ヒトでのプロトコルをサルに適用することが可能となる。社会能力の神経基盤ならびに大脳基底核の機能、さらに機能回復過程における可塑性という、精神・神経疾患の解明・制御に重要な知見を与えうるテーマに強みを持つ研究者が結集し、基礎研究をヒト臨床へ連結することを意識したデータ集約と標準化を行うものであり、世界的に研究の手薄な種間比較研究を推進することを目指す。

5. イメージングを組み込んだ コホート研究

コホート研究（Cohort Study）は疫学に用いられ

表 7TMRI と 3TMRI の比較

	7テスラ	3テスラ
空間解像度		
- 構造画像	0.50 mm cubic	1.0 mm cubic
- 機能画像	0.65 mm cubic	2.0 mm cubic
- 神経線維方向	0.80 mm cubic	1.6 mm cubic
高スペクトル分解能 （化学シフト）		
- 核種	^1H , ^{13}C , ^{17}O , ^{23}Na , ^{31}P	^1H

る観察的研究手法の一つで、関心ある事項へ曝露した集団（コホート）と曝露していない集団を同定し、これらのコホートが関心ある転帰を示すまで追跡する。コホート研究は解析を現在から未来へ前向きに行うため、因果関係をもっとも明確に理解することができる。人間の社会能力の発達過程は、個人により多様なパターンがあることが予測され、その多様なパターンがなぜ起きるのかを明らかにするためには、その原因と結果（因果関係）を明らかにする必要がある。つまり、発達コホート研究により初めて、社会能力の発達過程が明らかにされうる。さらに発達過程に影響を及ぼす諸要因の解析には、大規模発達コホート研究が不可欠である。脳科学領域の進展は急速であるが、その知見の大部分は動物実験等に基づいているため、その結果を社会に適用するためには人での検証研究が必須である。さらに社会的必要性に直面することによって基礎研究が飛躍的变化を遂げることも考えられる。つまり、実社会で実証しつつ、その結果を基礎研究にフィードバックするという連携研究を推進するための枠組みの整備が急務である。応用と基礎の連携研究を実現するプラットフォームとして、脳科学を基盤としたコホート研究が、その枠組を与えうる。イメージングデータを組み込んだコホート研究の実例としては、英国のUK biobank⁶⁾がある。その本体は2006年に開始されており、50万人の中高齢者（40–69歳）を対象として、生活習慣病が遺伝と環境要因の相互作用でどう発生するかを調べるためのコホート調査である。そのうちの10万人を対象として認知症に関連した脳イメージングデータ収集を行いつつあり、これを生物学的指標とする研究が精力的に実施されている。国内では、東北メディカル・メガバンク計画において15万人規模のコホートが形成されており、その中にイメージングデータ収集が組み込まれている⁷⁾。

6. MRI データ解析・利用における オープンイノベーションに 関する国際動向

上記のような種間比較やコホート研究に組み込まれたイメージングデータの取扱においては、データとデータ処理プログラムの共有によるオープンイノベーションが極めて重要である。オープンイノベーションの観点で注目すべき成功例として HCP (human connectome project)⁸⁾ がある。米国 NIH では 2012 年から、ヒトを対象とした MRI や MEG によるニューロンの連結の状況を解明するための大規模研究として HCP を実施した。具体的には先端的計測機器開発を行うグループと横断的大規模コホート研究を行うグループによって、MRI 技術などの改善や被験者の脳検査結果のデータベース化が行われた。第 1 期 (2012 ～ 2016 年) は専用の MRI scanner の開発や 1,200 名の被験者データを単一の装置にて収集し、第 2 期として世代別研究、複数機種収集による応用研究、疾患研究が開始されている。HCP はヒトを対象とした脳回路網マッピング (マクロレベルコネクトーム) の大規模研究で、高度な計測解析のプロトコールと高精度のデータに特徴がある⁹⁾。オープンイノベーションをねらった共有プラットフォームとして設計されており、上述の UK biobank も HCP と連携してプロジェクトを進めている。

おわりに

以上見てきたように、“イメージング”が脳科学、広く医科学・生命科学のキーワードであり、高解像度のイメージングと大規模計算の組み合わせによる新しい科学の創出が進みつつある。巨大データ解析による大規模ネットワークを構成する各要素間の因果関係の推定、それに基づいた数理モデルの提案から、社会性を含むヒトの知能の理解へと進む

ことが期待される。その実現のためには、神経科学者・臨床研究者が、高磁場 MRI・高解像度顕微鏡の開発に関わる工学・物理学者、大規模データ解析に関わる数理・統計学者、と連携して研究を進めるイメージングセンターの設置が鍵となる。そのようなセンターの機能は、センター内はもとより、国内外連携においてオープンイノベーションを促進することであり、イメージングデータ技術開発・収集・解析の国内推進・国際連携拠点と位置付けられる。一旦、このようなイメージングデータから大規模ネットワーク解析を行う拠点が形成できれば、その手法は「ヒトの知能」の理解だけでなく、広く精神・神経疾患の診断・治療法の開発、多臓器連関の理解、イメージング創薬の実現という医科学・生命科学全体への波及効果が期待できる。

文 献

- 1) JST-CRDS 俯瞰ワークショップ報告書 ライフサイエンステクノロジー分野 (P93) CRDS-FY2012-WR-13 <https://www.jst.go.jp/crds/report/report05/CRDS-FY2012-WR-13.html>
- 2) 国際連携を見据えた戦略的脳科学研究の推進方策について (中間とりまとめ) 科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会/学術分科会 脳科学委員会 国際連携を見据えた戦略的脳科学研究推進に関する作業部会 http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1916_02.pdf
- 3) Koike T, Tanabe HC, Okazaki S, Nakagawa E, Sasaki AT, Shimada K, Sugawara SK, Takahashi HK, Yoshihara K, Bosch-Bayard J, Sadato N (2016) Neural substrates of shared attention as social memory: A hyperscanning functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 125:401–412.
- 4) Okano H, Sasaki E, Yamamori T, Iriki A, Shimogori T, Yamaguchi Y, Kasai K, Miyawaki A (2016) Brain/MINDS: A Japanese National Brain Project for Marmoset Neuroscience. *Neuron* 92:582–590.
- 5) <https://www.amed.go.jp/content/000033110.pdf>
- 6) <http://www.ukbiobank.ac.uk/>
- 7) <https://www.amed.go.jp/content/000006771.pdf>
- 8) <http://www.humanconnectomeproject.org/>
- 9) Glasser MF, Coalson TS, Robinson EC, Hacker CD, Harwell J, Yacoub E, Ugurbil K, Andersson J, Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM, Van Essen DC (2016) A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature* 536:171–178.