

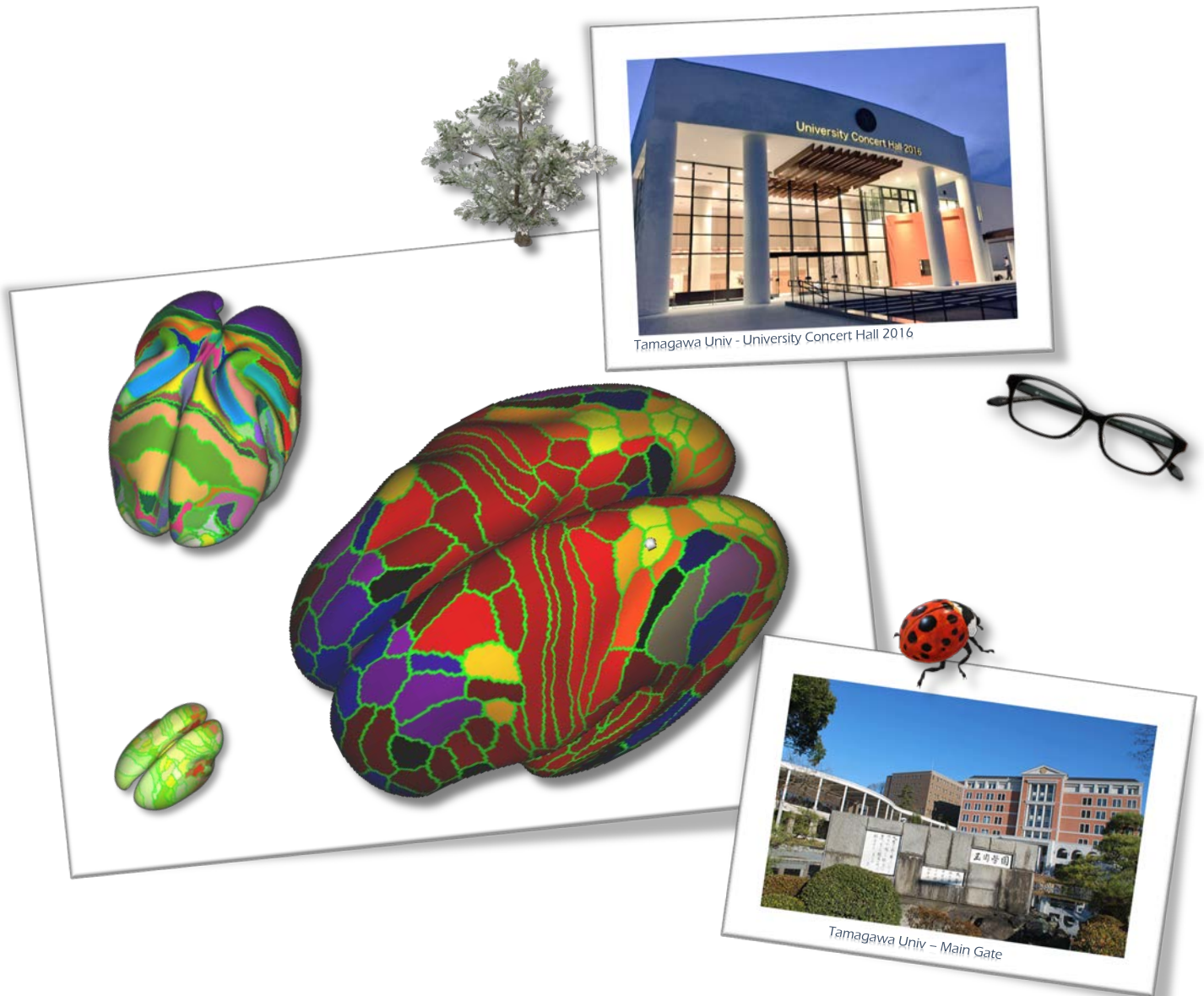
2018年度生理研研究会

第2回 ヒト脳イメージング研究会

会期：2018年9月7日(金) - 8日(土)

会場：玉川大学 University Concert Hall 2016他（東京都町田市：小田急線玉川学園前駅下車すぐ）

招待講演抄録集



FY 2018 NIPS RESEARCH MEETING

2nd Japanese Meeting for Human Brain Imaging

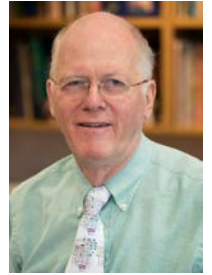
Sep 7-8, 2018 Tamagawa University

University Concert Hall 2016, Machida, Tokyo, Close to Tamagawa-gakuenmae Station of Odakyu line)

Abstract for invited lectures

特別講演

SPECIAL LECTURE



Structure, Function, and Connectivity of Cerebral Cortex in Humans and Nonhuman Primates

David C Van Essen¹, Matthew F. Glasser^{1,2}, and Chad J. Donahue¹

¹Department of Neuroscience and ²Department of Radiology, Washington University School of Medicine

The cerebral cortex is the dominant structure of the primate brain and is responsible for many sensory, motor, perceptual, cognitive, and emotional behaviors. Understanding how the cerebral cortex ‘works’ requires deciphering how various functions are mediated by complex networks involving billions of neurons organized into a mosaic of highly interconnected parcels (cortical areas). This lecture will summarize recent progress in analyzing cortical organization and function in humans and nonhuman primates, including macaque monkeys, chimpanzees and marmosets.

Each cortical area differs from its neighbors in function, architecture, connectivity, and/or topographic organization. These differences are often subtle, and generating an accurate, consensus parcellation for each species has been a major challenge. In humans, there are added challenges, owing to the complexity and variability of cortical convolutions and the variability of areal boundaries relative to these folds. Recent progress in parcellating human cortex includes a 180-area per hemisphere map based on high-quality multimodal data from the Human Connectome Project (HCP)¹. In nonhuman primates there is no consensus for any species, but it is likely^{2,3} that there are around 140 areas per hemisphere in the macaque monkey and around 100 areas in the marmoset. Thus, the total number of cortical areas differs by less than two-fold among intensively studied primates, whereas the differences in brain size (and cortical surface area) are much larger (e.g., >100-fold greater in humans vs marmosets)⁴. Cortical expansion in different evolutionary lineages has been highly nonuniform, as evidenced by the progressive differences in lightly myelinated, presumably higher cognitive) regions in humans compared to chimpanzees and macaques⁵ and also marmosets (T. Hayashi, unpublished). This is supported by results from interspecies registration^{6,7} and by analyses of presumed homologous regions such as prefrontal cortex⁸. Such analyses will benefit from improved registration algorithms^{9,10}, from more accurate delineation of homologous areas and functional subregions in different species, and from identifying regions that emerged in one lineage but not another.

The extraordinarily complex patterns of cortico-cortical connectivity has been analyzed in macaques and marmosets largely using anatomical tracers. In contrast, human connectivity analyses are largely based on indirect in vivo methods, including “functional connectivity” (FC) using resting-state fMRI and “structural connectivity” (SC) using diffusion imaging and tractography. Direct comparisons of tracers vs tractography in the macaque¹¹ reveal major limitations of SC measures for quantitative connectivity analyses. Direct comparisons of tracers vs FC in the macaque (ongoing collaboration among the labs of H. Kennedy, T. Hayashi, D. Van Essen) should aid in understanding the strengths and limitations of FC approaches in nonhuman primates and, by extension, in humans.

References :

- 1) Glasser MF et al., (2016): Nature 536:171–178. 2) Van Essen DC and Glasser MF (2018): Neuron, in press. 3) Van Essen DC, Glasser, MF, and Donahue CJ (2018): Brain, Behav. Evol., in press. 4) Herculano-Houzel S (2009): Front. Human Neurosci. 3:31. 5) Glasser MF et al., (2013): NeuroImage. 93 Pt 2:165-175. 6) Van Essen DC and Dierker DL (2007): Neuron. 56:209-225. 7) Chaplin TA et al., (2013): J. Neurosci. 33:15120-15125. 8) Donahue CJ et al., (2018): Proc. Natl. Acad. Sci. USA 115:E5183-E5192. 9) Robinson EC et al. (2017): NeuroImage. 167:453-465. 10) Garcia KE et al. (2018): Proc. Natl. Acad. Sci. USA 115:3156-3161. 11) Donahue CJ et al. (2016): J Neurosci. 36:6758-6770.

教育講演

EDUCATIONAL LECTURE



脳イメージングによる対人関係における相互再帰性の 神経基盤の解明

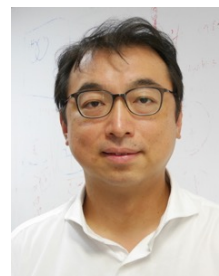
定藤 規弘 自然科学研究機構生理学研究所 システム脳科学研究領域

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。MRIは精神活動と脳構造を非侵襲的に対応付ける有力な手法であり、脳という制限条件を与えることにより、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、複数個体間の社会的相互行動は観察と関与を同時に含む相互再帰的な1個体に還元できない過程であり、2個体脳を1つの系として観察することが必要である。

一対一での社会的相互作用の際、二人は相手や第三者・物を注視することで視覚的注意を共有することができる。アイコンタクトや共同注意が緊密に組み合わせられ、二人の間で注意共有状態が生じる。成人に対し共同注意課題遂行中に実施した二個体同時計測fMRIにより、二人の右下前頭回に神経同期が生じていることが判明した。共同注意がどのように注意共有状態を生じさせているか、その記憶痕跡が残るか調べるために、2日間にわたり二個体同時計測fMRIを実施した。試験初日、二人一組の参加者がリアルタイム相互注視課題を行い、続けて共同注意課題を実施した。数日後、相互注視課題を行った。共同注意課題により、注意共有を示す行動指標である瞬きの同期現象が促進された。2日目に同一の参加者ペアが共同注意なしに相互注視を行った際、瞬きの同期現象促進は継続していた。これらの結果から、相互注視の最中、個人レベルの現象ではない二人の神経同期により注意共有が表現され保たれることが判明した。この脳を超えた作用を考える上で、自己および他人との間で生成される注意調整と注意共有、そして記憶生成としての学習における右下前頭回の役割が注目される¹⁾。一方、ヒトMRIによる高次認知機能に関連する脳活動とその神経回路の同定に続いて、それらの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。生理学研究所では、ヒト用超高磁場7TMRIをプラットフォームとして用いることにより、ヒトとマカクサルの種間比較プロジェクトを開始した。具体的には(1)ヒト・サルの超高精細機能・解剖画像の撮像法ならびにそれらの解析手法の確立、並びにデータフォーマットと解析手順の標準化、(2)社会的認知機能の領域化や神経回路の相同性の解析、(3)大脳基底核等の脳深部構造の超高細密解剖画像及び機能画像取得と電気生理学的・神経解剖学的手法によるマッピング・線維連絡解析の結果の統合、(4)マカクザルにおける中枢神経系損傷後の機能回復過程とその基盤となる神経回路を電気生理学的に同定し7TMRIを用いた機能構造画像へ集約、(5)これら非ヒト霊長類で得られた生理学的所見を7TMRIによる機能構造画像に集約し、ヒト7TMRIデータを介して、3TMRIデータにより形成される疾患コホートデータと接続するデータベースを構築する。7TMRIを技術的な核として種間比較を行い、社会性の神経基盤、脳可塑性、そして精神・神経疾患における機能障害に重要な役割を果たしている大脳基底核の機能解剖に関する理解が飛躍的に進むことが期待される。

文献：

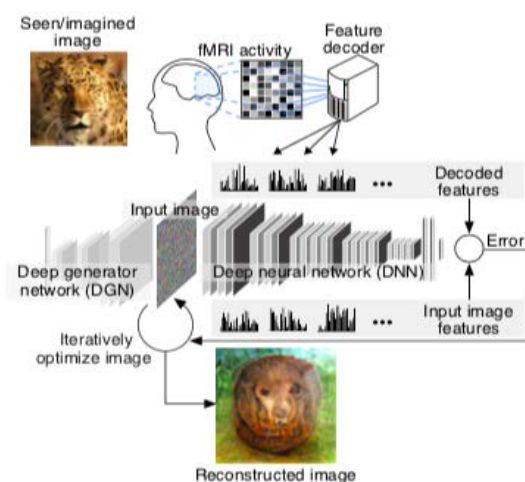
1) Koike T, Tanabe HC, Okazaki S, Nakagawa E, Sasaki AT, Shimada K, Sugawara SK, Takahashi HK, Yoshihara K, Bosch-Bayard J, Sadato N (2016) Neural substrates of shared attention as social memory: A hyperscanning functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 125:401–412.



深層ニューラルネットワークと脳の相同性とその応用

神谷 之康 京都大学情報学研究科 / ATR脳情報研究所

深層ニューラルネットワークは、脳の基本素子であるニューロンやシナプスの機能にヒントを得て作られた数理モデルであるが、汎用的な機械学習手法として神経科学を離れて研究されるようになり、コンピュータビジョンや自然言語処理などの応用分野において活用されている。ところが、最近になって再び、生物の脳との関連が注目されるようになった。画像認識においては、畳み込みと非線形演算からなる階層的ネットワークを大規模画像データを用いて最適化することで、各階層に異なるレベルの複雑さを持った特徴が自動的に抽出される。これらの特徴が、サルやヒトの視覚野に見られる特徴表現と定量的に対応づけられることが、近年の研究で明らかになった¹。われわれのグループでは、デコーディングの観点から脳と深層ニューラルネットワークの相同性に着目し、画像や心的イメージの脳情報表現の解明と応用技術の開発に取り組んでいる^{2,3}。本講演では、深層ニューラルネットワークの構造が生物の脳やニューロンのどのような機能にインスパイアされてデザインされたものであるかを議論した後、大規模自然画像データを用いた学習の結果獲得される人工ニューロンの情報表現の解析方法を解説する。これらの手法をベースにしてヒト視覚野の活動パターンを深層ニューラルネットワークの信号パターンに変換する技術と、それを活用したイメージの可視化法を紹介する。



文献：

1) Yamins DLK, DiCarlo JJ (2016) Using goal-driven deep learning models to understand sensory cortex. *Nature Neuroscience* 19:356–365. 2) Horikawa, T, Kamitani, Y (2017) Generic decoding of seen and imagined objects using hierarchical visual features. *Nature Communications* 8, 15037. 3) Shen, G, Horikawa, T, Majima, K, Kamitani, Y (2017) Deep image reconstruction from human brain activity. *bioRxiv* 24031.

国際シンポジウム

INTERNATIONAL SYMPOSIUM



Multi-modal parcellation of the human cerebral cortex

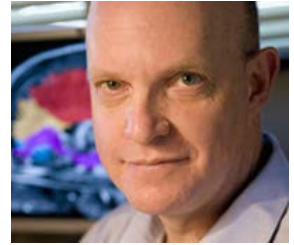
Matthew F. Glasser

Departments of Radiology and Neuroscience, Washington University in St. Louis

For over a century making a map of the human cerebral cortex has been an objective of neuroscience. Understanding the specialized information processing units of cortex, the cortical areas, requires that they be delineated in an accurate and reproducible way. Historically, cortical areas have been defined based on microstructural architecture, functional properties, area-to-area connectivity, or within-area mesoscale organization—topography¹. Many of these studies were carried out using invasive techniques in post-mortem human tissues or in non-human primates. Here we capitalized on the high quality Human Connectome Project (HCP) MRI data that allows us to measure architecture (cortical thickness and T1-weighted/T2-weighted myelin maps), function (task-based functional MRI), connectivity (resting state functional MRI connectivity), and topography (resting state functional MRI visuotopic connectivity) non-invasively in living human subjects². We rethought the traditional approach to brain imaging analysis³⁻⁵ generating precisely aligned and spatially sharp group average maps of these non-invasive modalities. To map cortical areas, we used locations of sharp change in group average myelin maps, cortical thickness maps, task-based functional activation maps, and functional connectivity maps from the 210P group. We focused on locations where these gradients co-localized across more than one modality to take advantage of converging and complementary evidence. We used a semi-automated parcellation approach, where neuroanatomists chose the maps most useful for each areal boundary and drew an initial guess at its location and then used an algorithm to draw the final boundary that best fit the available data. The last step involved painstaking description of each cortical area and relating it to the neuroanatomical literature to see if the area had previously been described. We found 180 cortical areas in each hemisphere, 83 of which had previously been described and 97 new areas. This map took years to complete using the semi-automated neuroanatomist driven approach, which would be impractical for application to individual subjects. For this reason, we trained a machine learning classifier⁶ to recognize the unique multi-modal fingerprint of each cortical area. This classifier was able to identify these areas in individual subjects automatically, even in cases where areas had atypical relationships with their neighbors relative to the group pattern. Indeed the areal classifier detected 96.6% of cortical areas in the 210V dataset that was not used for either parcellation or classifier training and reproduced the parcellation at the group level with a correlation of $r=0.965$. To best make use of this new map of the brain and areal classifier, one needs only to acquire high resolution T1-weighted and T2-weighted structural MRI (0.8mm isotropic or better), resting state fMRI (2.4mm or better with 1s repetition time or better), and a field map, as leaving out the HCP's specialized task fMRI battery resulted in an areal detection rate of 96.4%—essentially the same as with it included. We anticipate that this new map and the improved approach to brain imaging it was derived from will accelerate progress in understanding the brain in health and disease.

References :

- 1) Van Essen, D. C. and Glasser, M.F., (In Press). Parcellating Cerebral Cortex: How Invasive Animal Studies Inform Non-Invasive Map-making in Humans. *Neuron*.
- 2) Glasser, M.F., Coalson, T.S., Robinson, E.C., Hacker, C.D., Harwell, J., Yacoub, E., Ugurbil, K., Andersson, J., Beckmann, C.F., Jenkinson, M. Smith, S.M., and Van Essen, D.C. 2016a. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature*, 536(7615), pp.171-178.
- 3) Glasser, M.F., Smith, S.M., Marcus, D.S., Andersson, J.L., Auerbach, E.J., Behrens, T.E., Coalson, T.S., Harms, M.P., Jenkinson, M., Moeller, S. Robinson, E.C., Sotiropoulos, S.N., Xu, J., Yacoub, E., Ugurbil, K., and Van Essen, D.C. 2016b. The human connectome project's neuroimaging approach. *Nature Neuroscience*, 19(9), p.1175.
- 4) Glasser, M.F., Sotiropoulos, S.N., Wilson, J.A., Coalson, T.S., Fischl, B., Andersson, J.L., Xu, J., Jbabdi, S., Webster, M., Polimeni, J.R. Van Essen, D.C., and Jenkinson, M., 2013. The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *Neuroimage*, 80, pp.105-124.
- 5) Robinson, E.C., Garcia, K., Glasser, M.F., Chen, Z., Coalson, T.S., Makropoulos, A., Bozek, J., Wright, R., Schuh, A., Webster, M. Hutter, J., et al. 2018. Multimodal surface matching with higher-order smoothness constraints. *Neuroimage*, 167, pp.453-465.
- 6) Hacker, C.D., Laumann, T.O., Szrama, N.P., Baldassarre, A., Snyder, A.Z., Leuthardt, E.C. and Corbetta, M., 2013. Resting state network estimation in individual subjects. *Neuroimage*, 82, pp.616-633.



Computational neuroimaging and the cortical pathways for seeing words

Brian A. Wandell

Stanford's Center for Cognitive and Neurobiological Imaging, Stanford University

There has been extraordinary progress in measuring and modeling the tissue properties and activity in the living human brain using magnetic resonance imaging. Reliable functional measurements can be made at the millimeter scale in individual subjects, significantly enhancing the value of these techniques for both scientific and clinical applications. One goal of visual and cognitive neuroscience is to build computable models that predict these functional responses. Such computational neuroimaging comprises a small fraction of functional neuroimaging, which mainly focuses on statistical comparisons of different groups or statistical comparisons of a single group measured with different stimuli or tasks. I will describe why computational neuroimaging applied to individual subjects is a useful method for both scientific applications and developing diagnostic measures of visual and cognitive disorders. I will illustrate these ideas with examples from work designed to clarify the brain circuitry that is essential for seeing words. I am hopeful that combining quantitative measurements and computational models, supported by reproducible research tools, can provide a strong foundation for a human neuroscience that benefits society.

References

1. Computational imaging of human visual cortex. Brian A. Wandell, *Annu. Rev. Neurosci.* 1999. 22:145–73.
2. Computational neuroimaging and population receptive fields Brian A. Wandell¹ and Jonathan Winawer. *Trends in Cognitive Sciences*, June 2015, Vol. 19, No. 6
3. Diagnosing the Neural Circuitry of Reading. Brian A. Wandell and Rosemary K. Le, *Neuron* 96, October 11, 2017

シンポジウム

SYMPOSIUM



脳の自浄作用と自傷作用の可視化

樋口 真人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所

脳活動の主体を担う神経細胞は、分裂増殖を行わない細胞であるために、長期に渡り構造的および機能的な健全性を保つために、脳内の他の細胞と連携しながら、老廃物を除去し続ける必要があると考えられる。すなわち、数年あるいは数十年にわたり、神経細胞が自己完結的に内部で老廃物を分解することは難しく、廃棄物として細胞外に放出している可能性が高い。このような廃棄物の処理機構がいかなるもので、処理機構の破綻が脳機能異常や疾患発症にどのように結びつくのかは、未解明な点が多い。我々は脳内の老廃物の代表格として、アルツハイマー病をはじめとする変性型認知症で沈着をきたすタウタンパクや α -シヌクレインに着目し、これらタンパクの沈着物を、生体脳でポジトロン断層撮影（PET）により可視化するイメージング剤の開発に取り組んできた¹。イメージング剤は蛍光物質としての性質も有するため、モデル動物ではインビボ二光子レーザー顕微鏡に応用可能で¹、マクロとミクロを相互に結びつけるマルチモーダルイメージングを通じて、タンパク凝集体の除去過程を解明することを目指している。これまでのイメージング研究で、モデル動物においては、以下のメカニズムが示されている：(1) タウや α -シヌクレインの凝集体はアストロサイトに取り込まれ、アストロサイトの足突起と血管に挟まれたリンパ腔（glymphatic system²）に排出される；(2) glymphatic systemを伝って脳表の髄液腔に達した凝集体は、マクロファージに取り込まれる；(3) 凝集体を取り込んだマクロファージは、硬膜内のリンパ管³や血管に移動する；(4) glymphatic systemによる排出路がせき止められると、タウや α -シヌクレインの神経細胞内における沈着が加速するとともに、抗体や補体を介して神経細胞を攻撃するミクログリアが増加する。このように、脳内の廃棄物処理を担う浄化システム（自浄作用）には、脳内アストロサイトや脳表マクロファージの働きが重要であるが、ひとたび自浄作用が破綻や麻痺をきたすと、神経細胞からの廃棄物の排出が滞るのみならず、廃棄物を抱えた神経細胞自体を「異物」と捉え、抗体や補体を介してミクログリアによる神経細胞の攻撃（自傷作用）が起こると考えられる。また、自傷作用は自浄作用の明らかな破綻がなくとも、何らかの理由で廃棄物が増加した際にも起こりうることで、いくつかのモデル動物で確認されている。自浄作用に関わる硬膜内リンパ管や脈絡叢内のマクロファージの重要性は、ヒトのPETイメージングでも少しずつ示されつつある。さらに、神経細胞の廃棄物は凝集性タンパクに限らないことから、自浄作用の破綻や自傷作用の増強による神経細胞障害は、精神疾患を含む様々な病態の基盤となりうる。この観点に基づき、自浄と自傷の両面を詳細に解析するイメージング技術の開発と応用が進行中である。

文献：

1) Maruyama M et al., Neuron 2013; 79: 1094-1108. 2) Iliff JJ et al. Sci Transl Med 2012; 4: 147ra111. 3) Louveau A et al., Nature 2015; 523: 337-341.



拡散MRIによる脳コネクトーム解析

下地 啓五¹、鎌形 康司²、和田 昭彦²、青木 茂樹²

1 東京都健康長寿医療センター病院放射線診断科、2 順天堂大学医学部放射線医学教室

2005年にOlaf Spornsがヒト・コネクトーム（Human Connectome）を提唱して以来、コネクトーム解析への関心は高まる一方である¹。コネクトームは脳領域間の包括的な接続ネットワークの一覧を作成し、各領域間の接続の強さと方向性も明らかにしようとする。ヒト・コネクトームが明らかにされることにより、脳内に機能的サブユニットがどのように配置され、どのように影響を及ぼしあっているかを探索し、疾患患者と健常者の脳内ネットワークを比較検討することで、従来とは異なる視点から定義される新しいバイオマーカーの創出がなされる可能性を秘めている。

拡散MRI（dMRI）は生体の脳白質を非侵襲的に定量評価可能な唯一の手法で、これまでも白質の線維束の微細構造や精神神経疾患による局所的な白質障害の検討に広く用いられてきた²。近年は局所的な脳白質障害を検討するだけでなく、dMRIとトラクトグラフィーを組み合わせることで、マクロスケールにおけるヒト・コネクトームも併せて解析する手法が広く試みられるようになってきた³。

一般にdMRIでヒト・コネクトームをマッピングする際には、まず脳の各領域としてNodeを定義し、次いで接続の有無や強さを評価するためにEdgeをマッピングしていくことが多い⁴。Nodeは空間的に異なる皮質や皮質灰白質領域で、Edgeは領域間を相互接続する白質線維束として定性的・定量的に評価される。顕微鏡と各種染色を用いた古典的な侵襲的アプローチと比較して、1）dMRIでは多くの被検者を対象に非侵襲的に探索を行うことが可能で、2）得られる定量値はfMRI、心理検査、血液検査など他の非侵襲的な検査手法と組み合わせることで機能的、行動的、遺伝学的アプローチと連携しやすく、3）非侵襲的に繰り返し施行し若年者の発達、年配者の老化や疾患病理学的な経時的变化との関連の探索が可能であるなど、強力かつ有用な研究アプローチだと考えられる⁵。その一方でdMRIで得られるパラメータやマップは適用されるモデルや前提となる推論に依存することに注意が必要で、不適切なモデルが適用された場合は侵襲的アプローチで得られた結果との比較が困難になり得る。また侵襲的アプローチと比較してMRIは空間分解能は低く、dMRIでは領域間接続の有無や接続の強さは定量可能だが、接続の方向性は判別できないことにも注意が必要である⁵。

dMRIに限らず、fMRI、MEG、EEGなどすべての非侵襲的手法には独自の前提、制限、限界が存在するが、それぞれのモダリティの強みを組み合わせることで特定のモダリティに固有の不正確さを除外し、結果の信頼性を向上させることが期待できる。異なる手法を組み合わせるマルチモダリティー研究を行おうとする研究者にとってdMRIから構築されるコネクトームの妥当性、正確性および解釈に影響を与える既存の制限を認識することは重要である。本講演では以上のような観点から、dMRIを用いたコネクトーム解析で得られる定量値に影響を与えうる種々のdMRI取得パラメータ、白質線維追跡アルゴリズムなど、複数の既存の異なる解析手法を紹介し、脳コネクトーム解明にむけたdMRIの可能性と限界について議論する材料を提示する。

文献：

1) Sporns O, Tononi G, Kotter R. PLoS Comput Biol. 2005 Sep;1(4):e42. 2) Pasternak O, Kelly S, Sydnor VJ, et al. Neuroimage. 2018 May 2. pii: S1053-8119(18)30361-6. 3) Sotiropoulos SN, Jbabdi S, Xu J, et al. Neuroimage. 2013 Oct 15;80:125-43. 4) Rubinov M, Sporns O. Neuroimage. 2010 Sep;52(3):1059-69. 5) Sotiropoulos SN, Zalesky A. NMR Biomed. 2017 Jun 27.



非ヒト霊長類脳分子コネクトーム解析の試み

横山 ちひろ 理化学研究所 生命機能科学研究センター

非ヒト霊長類脳イメージング研究には、ヒト研究とは異なる様々な問題が存在する。ヒトよりもはるかに小さな脳の画像化に必要な超高解像度の画像撮像技術・解析技術のほか、動物実験に必要な飼育・実験環境、安全で至適な麻酔の管理技術などである。我々はこれらの問題を解決し、マカクサルおよびコモンマーモセットのPET・MRI画像解析技術の基盤整備を進めてきた。一方、ヒトMRI研究は、単発的な研究において各施設の方法論の違いから生じるデータの異質性、結果の不一致を克服するために、多施設間で同一の撮像方法で得たMRI画像を遺伝子や行動情報などと共にビッグデータとして公開する試みが進められている¹。我々は、そのようなプロジェクトの一つであるヒトコネクトームプロジェクト=Human Connectome Project (HCP) の撮像法、画像処理パイプライン^{1,2}をマカクサル、コモンマーモセットに適用し^{3,4}、非ヒト霊長類脳コネクトームプロジェクト (Non-Human Primate Connectome Project: NHP-HCP) としてのデータ公開を目指し、撮像および画像処理方法の整備を推進している。これにより脳イメージング研究の異種間における方法論の一致が実現する。異種間脳イメージング比較研究の目的は、異種間脳機能の理解である。我々は、様々な脳機能のなかで特に社会行動（社会性）に注目する。社会性は、非ヒト霊長類においてヒト類似の萌芽的能力が観察され、多くの精神疾患で障害される重要な高次脳機能の一つである。社会性を支える脳機構の異種間相違を明らかにすることは、ヒト社会性の進化理論に実証的根拠を与えるだけでなく、非ヒト霊長類の社会性障害モデル動物としての妥当性検証につながる。我々は、構造および機能MRI検査およびPET検査を実施すると同時に、社会行動評価として、視線感受性（マカクサル）⁵、パーソナリティ評価（マーモセット）⁶の取得を開始した。MRIに関しては、構造および安静時機能画像を取得し、HCPパイプラインに沿った画像処理により、皮質構造の特徴、安静時機能連結性を抽出する^{3,4}。PETに関しては、社会行動や意思決定を制御するとされているセロトニントランスポーターおよびドーパミンD2受容体の特異的PETトレーサーを用いて、MRI構造画像との正確な位置合わせ、部分容積効果の補正を行い、皮質表面の結合活性マッピングを行う⁷。このようにして得られたデータを用いた解析から、視線感受性の個体差やパーソナリティ特性の発現に関連する脳分子コネクトームを特定する試みについて紹介する。

文献：

1) Van Essen DC et al. NeuroImage (2013) 80: 62-79. 2) Glasser MF et al. Nature Neurosci (2016) 19:1175-1187. 3) Autio J et al. NeuroImage, submitted 4) Hori Y et al. in preparation 5) Simpson EA et al. Sci Rep (2016) 6:19669. 6) Weiss A et al. Sci Rep (2018) in press 7) Yokoyama C et al. Abstract for 46th Annual Meeting of Soc Neurosci. (2016) 779.11

7テスラMRIによるヒト脳画像研究

岡田 知久 京都大学大学院医学研究科



7テスラ(T)でのMRイメージングは、臨床研究および神経科学画像研究の両方において活用されてきている。理論的には、SNRはB0が増加するにつれて直線的に増加し、3Tから7Tに増加すると2.33倍高くなる。3Tでの解像度1mmが7Tでは同一SNRで、2Dで0.65mm、3Dで0.75mmまで高解像度化できる。ただし、静磁場強度(B0)と送信磁場分布(B1+)の不均一性により画質が劣化する問題がある。画像のコントラストは、組織間の位相差または感受性を含むT1、T2およびT2*緩和時間などの要因によって影響される。7TではT1値は延長、T2値・T2*値は短縮する。T1値の延長は、細い動脈を対象としたMRアンギオグラフィやASLでの流入信号を描出する上で有利である。T2*の短縮は、鉄沈着やデオキシヘモグロビンによるコントラスト増強する。局所磁場の不均一計測は、B0とエコー時間(TE)に比例して増加する。同一のコントラストに対して、7Tではより短いTEを使用でき、取得時間を短縮できる。しかし頭蓋骨の基部など、静磁場が不均一な部位において、信号欠落領域が拡大するという問題が生じる。

技術的な困難はあるが、7T MRIはヒト脳の構造や病理変化を可視化・解析する研究で用いられ始めている。アルツハイマー病(AD)および軽度認知障害(MCI)はその一例である。高精細の解剖画像は海馬をはじめとする体積変化や微小梗塞を、T2*コントラストの変化はアミロイド斑における鉄沈着・組織変性の程度を評価するために使用される。ADを対象とした高い面内分解能(0.166mm)による海馬サブフィールドの形態計測では、アンモニア層1(CA1)で変化が見出された。この領域体積の減少は、ADの初期に一貫して見られ、CA1体積と遅延再生能との間に有意な相関が報告されている。微小梗塞(2)や微小出血(3)、100 μ 未満と小さなアミロイド斑(7)における鉄沈着によるMR画像位相変化(4-6)などの画像研究において、対照群との間に有意差を認めている。最新の報告では、運動野を対象とした高密度コイルと新しいQSMアルゴリズムを併用することで、生体においても0.15 $\times$ 0.15 $\times$ 0.65mmという高解像度で脳皮質を可視化し、ミエリンと鉄のコントラストに基づいた6層構造を検出している(8)。例えば脳に近接させて高密度で配置可能な高インピーダンスコイル(9)では、正常解剖や病理構造を詳細に観察可能になると期待される。また7Tでは、MRスペクトロスコピーにおける周波数分解能が向上するため化学的特異性向上して、グルタミン酸やGABAなどの代謝物の検出が改善し、病態解析に必要な情報を得やすくなる。パーキンソン病(PD)においても活用は進んでおり、例えば視床下部核と黒質(SN)との間の明確な分離が可能となっている(10)。またSNの側方境界がPD患者において異常な形状を示したとする報告もある(11,12)。fMRIでは、視床下部核とSNとの間で活動を区別可能となっている(13)。

7T-MRでは、従来よりも高い空間分解能・コントラストが得られる。これらにより、今後ヒト脳を対象とした研究が大いに進むものと期待される。

文献：(1) Kerchner GA, et al. Neuroimage 63:194–202 (2012). (2) van Veluw SJ, et al. J Alzheimer's Dis 39:163–7 (2014). (3) Brundel M, et al. J Alzheimers Dis 31:259–63 (2012). (4) van Rooden S, et al. Alzheimers Dement 10:e19–26 (2014). (5) van Rooden S, et al. Neurobiol Aging 36:20–6 (2015). (6) van Bergen JM, et al. Sci Rep 6:35514 (2016). (7) Serrano-Pozo A, et al. J Neuropathol Exp Neurol 71:694–701 (2012). (8) Wei H, et al. ISMRM2018: 5005. (9) Zhang B, et al. Nat Biomed Engineering in press. (10) Deistung A, et al. Front Hum Neurosci 7:710 (2013). (11) Kwon DH, et al. Ann Neurol 71:267–277 (2012). (12) Cho ZH, et al. Mov Disord 26:713–718 (2011). (13) de Hollander G, et al. PLoS One 10:e0120572 (2015).



心が身体を動かす神経基盤

西村 幸男 東京都医学総合研究所 脳機能再建プロジェクト

多くの人が意欲の高い時に競技スポーツなどの運動パフォーマンスで良い結果を残すことができた経験があるのではないだろうか。また、リハビリテーションの現場においても運動機能回復を促す上で患者の意欲を引き出すことが重要であることを示唆されてはいるが、意欲や情動が運動機能、さらに運動麻痺の回復に寄与する神経メカニズムや因果関係は未だ不明な点が多い。これまで意欲を制御するといわれている側坐核と腹側被蓋野からなる中脳辺縁系は、四肢の運動機能に直接の関係はないと思われてきた。我々は、このような心と身体を繋ぐ神経基盤を解明することを目指し、意欲に関与している中脳辺縁系の身体運動制御機構について研究している。本講演では、fMRIによるヒトの意欲操作の研究とサルでの中脳辺縁系の神経活動操作によって明らかになってきた、心が身体を動かす神経基盤について議論したい。

文献：

1) Nishimura et al. (2007) Science;318(5853):1150-5. 2) Nishimura et al. (2011) PLoS One. 2011;6(9):e24854. doi: 10.1371/journal.pone.0024854. 3) Sawada et al. (2015) Science;350(6256):98-101

大規模脳画像データベースから見る脳の発達と加齢

瀧 靖之 東北大学 スマート・エイジング学際重点研究センター、

東北大学加齢医学研究所 機能画像医学、東北大学東北メディカル・メガバンク機構



日本は超高齢化社会に直面しており、65歳以上の高齢者の割合は急速に増加し、一方16歳以下の小児人口は減少が続いている。高齢化社会の問題として、認知症の患者数は増加の一途を辿っており、2013年には400万人、いわゆる予備軍を入れると800万人とも言われている。また、平均寿命と健康寿命との乖離には認知症、脳血管障害等の疾病が多く関与しているために、脳の病的な加齢を可能な限り抑え、認知力を保つことは健康長寿の達成に重要である。そのためには、脳の発達、加齢がどのように進み、どのような遺伝要因や生活習慣が影響するかを明らかにすることにより、認知症等の脳疾患を抑えることは、超高齢化社会において大きな意義があると考えている。つまり、超高齢化社会に対応するためには、疾病の発症を未然に防ぐ、いわゆる一次予防が重要である。一次予防を実現するには、一人一人の遺伝要因、環境要因に即した疾病予防である、個別化予防の実現が重要である。更に、個別化予防を実現するには、大規模データベースを用いた疫学研究が必要である。そのために、我々はこれまで主に脳MRIを中心とした、5歳～80歳までのおおよそ3000人の大規模な脳画像データベースを作成し、脳形態、脳機能、認知力と、遺伝要因、生活習慣要因などとの相関に関して種々の新知見を出してきた。脳形態、脳体積減少に影響を与える要因として、種々の動脈硬化に影響を与える要因が明らかになっている。例えば、飲酒が挙げられる。そもそも、慢性アルコール中毒患者では、前頭頭頂部の脳萎縮がある事が明らかになっていたが、我々は、健常人においても生涯飲酒量と前頭頭頂部の局所灰白質量に有意な負相関があることを明らかにした¹。次に、肥満も脳萎縮に関与している可能性が明らかになっている。そのため我々は、そもそも肥満の程度と脳形態に相関があると考えて、肥満の程度である、Body Mass Index (BMI)と脳形態との相関を解析した。その結果、BMIと海馬体積が有意な負相関があることを明らかにした²。つまり、肥満であるほど海馬体積が小さいことを明らかにした。この要因としては、肥満による血中コルチゾール濃度の上昇が、海馬の神経新生を抑えている結果であるなど、複数の仮説が考えられている。いずれにしても、動脈硬化性要因は、脳萎縮を加速させることが考えられるため、脳加齢を可能な限り抑えるには、動脈硬化性要因である高血圧、糖尿病、高脂血症などを管理することが重要である可能性が示唆される。このように、我々はこれまで、横断的、縦断的な脳画像データベースを作成し、脳画像からみた健常な脳発達及び加齢、更にどのような生活習慣が脳発達、加齢に影響を与えるかを明らかにしてきた^{3,4}。しかしながら、遺伝要因と生活習慣要因の相互作用がどのように脳発達や加齢に影響するかは未だ明らかになっていないことが多々あり、これらを明らかにすることが認知症等の脳疾病に対する一次予防において大変重要であると考えられる。

文献：

1) Taki Y et al., Alcohol Clin Exp Res 30:1045–1050, 2006. 2). Taki Y et al., Obesity 16: 119–124, 2008. 3). Taki Y et al., Human Brain Mapping 34:2292–2301, 2013. 4) Taki Y et al., Human Brain Mapping 34:1857–1871, 2013.

意思決定障害としての精神疾患の脳イメージング

高橋 英彦 京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座



人間の精神活動は、よく知・情・意と呼ばれる。知とは知識、知能に相当し、読み、書き、そろばんに代表される能力である。これらの障害は言語障害や記憶障害となり、伝統的には神経心理学が得意とする領域である。知に相当する伝統的な神経心理学は精神医学においても重要な領域ではあるが、神経内科や脳外科なども関与する。一方、情(情動、感情)や意(意志、意思決定、意識)といった問題の障害はより狭義の精神障害で認められることが多く、精神医学の中心的な問題と直結する。しかし、知に相当する伝統的な神経心理学と異なり、主観的な体験である情や意の問題は客観的な評価も難しく、脳科学のテーマに馴染まない面も多かった。しかし、fMRIを中心に非侵襲的脳イメージングの技術が一般的となり、心理学、経済学の研究者も参画し、学際的な情・意の脳画像研究が進展した。精神障害の伝統的な診断は生物学的(脳科学的)な指標に基づいておらず、本人の陳述や表層的な行動観察に依存する。その結果、診断は症候群であり、生物学的にも均一ではない。昨今、発展してきた脳科学に基づいて、症候を理解し、精神疾患の再定義をしようとする動きもある。精神障害に認められる行動異常の背景には多かれ少なかれ、意思決定の異常が想定される。演者らは意思決定の障害を中間表現型として捉え、生物学的な研究と結びつけることを行ってきた。演者が取り組んできた健常者や精神疾患を対象にした自験例も含んで、これまでを振り返るとともに今後の展望についても触れる。

文献：

Takahashi H. Monoamines and assessment of risks. Curr Opin Neurobiol. 22(6):1062-7,2012

Takahashi et al: Norepinephrine in the brain is associated with aversion to financial loss. Mol Psychiatry. 18(1):3, 2013

Tei et al: Collaborative roles of Temporoparietal Junction and Dorsolateral Prefrontal Cortex in Different Types of Behavioural Flexibility. Sci Rep. 7(1):6415, 2017

Takeuchi et al Amygdala volume is associated with risky probability cognition in gambling disorder. Addict Biol. 2018 in press.



社会的意思決定の脳計算と神経基盤

中原 裕之 理化学研究所 脳神経科学研究センター

日常生活の大半を占める社会行動を理解することは、とりもなおさず「ヒト」を理解することです。社会行動は、他者の心や行動を推断できる社会知性の脳機能に支えられています。この社会性の脳機能を深く理解していくためには、その脳メカニズムの情報処理、すなわち脳計算にまで深く切り込んで研究をすすめていくことが必要です。私たちは、社会知性の脳計算論、いわば「心の脳計算論」を打ち立てるべく、脳の強化学習理論^{1,2}を土台にして、ヒトfMRI実験を用いた脳計算論との融合研究を進めています¹。本講演では、他者の心のシミュレーション学習³や他者報酬を意思決定に勘案する脳計算回路⁴などの研究について触れさせていただきます。

文献：

- 1) Nakahara H. (2014) Multiplexing signals in reinforcement learning with internal models and dopamine. *Current Opinion in Neurobiology*. 25: pp.123-129.
- 2) Dayan P, Nakahara H. (in press) Models and Methods for Reinforcement Learning, Stevens The Stevens' Handbook of Experimental Psychology. Volume 5.
- 3) Suzuki S, et. al. (2012) Learning to simulate others' decisions. *Neuron*. 74: 1125-1137.
- 4) Fukuda H, Ma N, et al. (in revision) Computing social value conversion in the human brain.