

平成30年 5月25日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K12619

研究課題名(和文) 脳および頭蓋の形態発達と進化

研究課題名(英文) Development and evolution in morphogenesis of human brain and skull

研究代表者

多賀 徹太郎 (Taga, Gentaro)

東京大学・大学院教育学研究科(教育学部)・教授

研究者番号：00272477

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：生後3ヶ月から22ヶ月の16名のヒト乳幼児の頭部の磁気共鳴画像(MRI)を用いて、脳と頭蓋の形態の特徴点を抽出し、サイズと形態の変化について分析を行った。脳の特定の領域に形態の変異の大きな場所があること、頭蓋は前後左右で異方的に成長すること、脳と頭蓋の特徴点の相対的な位置関係は安定していることが明らかになった。発達における脳と頭蓋の形態の多様性が、脳の進化につながる可能性を議論した。

研究成果の概要(英文)：Landmark points of the brain and cranial morphology were extracted using magnetic resonance imaging (MRI) of the head of 16 human infants and children from 3 to 22 months old, and the changes in size and morphology during development were analyzed. The study revealed that (1) there is a large morphological variation in a specific region of the brain, (2) the skull grows anisotropically in the anterior-posterior and lateral directions, and (3) the relative positional relationship between the brain and the skull landmark points is stable, in the course of development. The possibility that the diversity of brain and skull morphology in development leads to the evolution of the brain was discussed.

研究分野：発達脳科学

キーワード：脳 発達 進化 乳児 頭蓋 形態

1. 研究開始当初の背景

ヒトの脳・頭蓋の進化機構の追究において、人類学や比較解剖学では、主に成体での形状の比較が行われてきた。特に、古人類の頭蓋骨の化石から推定した脳の形状の分析や、他の霊長類の脳の形状との比較が行われてきた(Falk 2004)。一方、進化(系統発生)の機構を知るには、成体だけでなく発達(個体発生)における形態形成の機構の解明が重要な鍵を握っていると考えられてきた(Gould 1977)。近年、変動する環境のもとでの柔軟な変化や適応性の機構が、発達の機構に内在しており、これが進化の原動力となっていることを支持する進化発生生物学の研究が広く行われている(Gilbert & Epel 2009)。発生段階での哺乳類の頭蓋の網羅的な解析から頭蓋の進化に迫る研究も行われている(Koyabu et al. 2014)。神経科学では、発達期の脳に関する研究が進展し、遺伝子発現等分子レベルで、ヒトの進化の機構に迫ろうという試みもなされている(Somel et al. 2013)。しかし、ヒトの脳・頭蓋の進化に、マクロな構造発達との関連から迫る研究は少ない。

ヒトの脳のマクロな形態を特徴づける脳回・脳溝・白質線維等は、胎児期に形成され、出生時にはその原型はほぼ完成している(Hill et al. 2010)。しかし、出生後も脳は発達し続け、成人に至るまで、脳領域ごとに異なる成長曲線を持つこと、灰白質の体積よりも体積の変化の仕方の違いが、知能指数の違いと相関することなどが示されている(Giedd & Rapoport 2010)。これらは、生後環境における機能獲得が、脳のマクロな形態の発達に影響を及ぼしていることを示唆している。しかし、二足歩行や言語のようにヒトに特有の行動が発現する出生後1年間において、脳の構造が急激に変化する過程の詳細については、未知の点が多い。

2. 研究の目的

乳児期の脳の形態画像の分析は、近年急速に進んでいるものの、詳細な分析にかけられる構造画像データは、限られた施設でのみ得られているのが現状であり、データ取得そのものが困難な状況にある。本研究では、富山大学が有する貴重な構造画像データを対象として、研究代表者が神経科学・発達科学・情報学等の異なる専門知識を持つ研究者グループを組織し、新たな方向性の研究を行い、新たな研究領域を作ること挑戦しようとしている。

形態の幾何学的な定量化は、形態測定学として発展し、特に、サイズと形を分離して捉えるプロクラustes解析の手法は、広く適用されている(Bookstein 1996; Klingenberg 2010)。例えば、現代人とネアンデルタール人およびそれらの小児の頭蓋骨の形態分析により、両者の間には、脳の外形の発達の軌跡に大きな違いがあることが報告されている(Gunz et al. 2010)。しかし、脳溝や脳回

によって特徴づけられるヒトの脳のマクロな形態が発達する過程の定量的分析については、未解決問題が多く含まれている。本研究は、古人類の形態分析に用いられてきた手法を脳や頭蓋のより詳細な構造パターン抽出に利用することで、人類学および神経科学の双方の領域で利用可能な知見が得られると期待される。

本研究は、ヒトの脳と頭蓋の形態に焦点を当て、新生児から成人に至る頭部の磁気共鳴画像(MRI)データを用いて、発達期の脳及び頭蓋の形態分析を行い、ヒトの発達過程におけるヘテロクロニー(異時性)とヘテロトピー(異所性)の発見を目指す。脳・頭蓋の発達において形態の多様性が生成される機構を実証することは、脳・頭蓋の発達過程が、脳の進化を駆動する原理の解明につながると思われる。

3. 研究の方法

・発達期の頭部 MRI 画像から脳の特徴点の抽出

富山大学医学薬学研究部において、過去に取得した新生児から成人に至る頭部の磁気共鳴画像(MRI)を分析の対象とした。まず、生後3ヶ月から22ヶ月の16名の乳幼児の頭部のMRIを解析の対象として選択した。画像データの前処理として、BETソフトウェアを用いて、頭蓋除去を行った(図1)。

頭部MRIにふくまれる脳の構造を特徴づける点を設定した。また、大脳皮質の脳回や脳溝の形態を反映する特徴点として、片半球あたり20箇所の点を定義した。脳の特徴点の定義は、Matsui et al. (2014)を基準にして行った。

MRICronソフトウェアを用いて、個人データごとに、脳表の再構成画像とスライス画像を参照しながら、特徴点の3次元位置座標を抽出した。複数の判定者が、特徴点の抽出作業を実施したが、最終的には、解剖学的な見地から脳の特徴点を決定する作業を行った。結果の信頼性を保証するため、特徴点の判定者間での一致率を確認した。

頭蓋の特徴点として、鼻根・後頭極・左右耳等の点を定義し、個人データごとに、脳波10/10及び10/20システムの3次元位置座標を決定した。

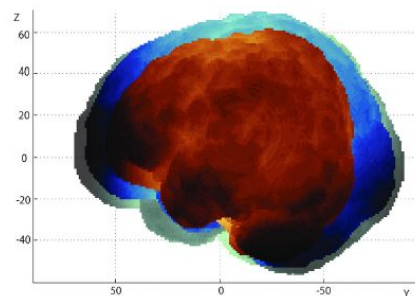


図1. 3, 10, 8ヶ月児の脳表

・脳および頭蓋の形態分析

異なる月齢（年齢）の個人ごとに得られた特徴点の3次元座標から、脳のサイズに依存しない形態のパターンを抽出し、その発達過程を調べるために、プロクラステス解析 (Bookstein 1996; Klingenberg 2010) の手法を用いた。20個の脳の特徴点のうち、純粹に解剖学的特徴のみから決定した10点を選択し、左右合わせて20点の3次元位置座標より、特徴点ベクトルを定義した。一方、頭蓋に関しては、頭表の特徴点を含む10/20システムの位置座標から、左右合わせて25点の3次元位置座標により、特徴点ベクトルを定義した。

それぞれの個人データにおいて、重心と、重心サイズ（重心と各特徴点の平方距離の総和の平方根）を求めた。すべての個人データを平行移動して重心に合わせた後、重心サイズで規格化を行い、サイズを1にした。さらに、個人データ間で、特徴点の一致を最大にするように重心まわりで特徴点ベクトルの回転を行った。このように規格化された特徴点を形状空間に写像し、この空間において主成分分析を用いて形態の分析を行った。異なる個人データ間での変異の大きな特徴点ベクトルの方向を主成分として抽出した。個人データを主成分に情報圧縮した特徴点パターンが、月齢に応じてどのように変化していくかを調べた。

・脳のサイズ分析

異なる月齢（年齢）の個人ごとに得られた脳特徴点のユークリッド座標系上での3次元座標から、特徴点間の距離を求めた。それぞれの距離について月齢に応じた変化を調べた。

・脳の特徴点と頭表の特徴点の関係性分析

脳の各特徴点を、近傍3点の頭表10/10システムの座標を用いて相対的標準化を行った。それぞれの個人データを12ヶ月児アトラスの頭表に投射し、各脳の特徴点のばらつきを調べた。

・上記研究とは独立に、頭表の特徴点として、推定誤差の大きくなる後頭極を用いず、鼻根・左右耳のみを用いて、10/20システムの位置座標を決定する手法の開発を行った。

4. 研究成果

本研究で扱った、3ヶ月から22ヶ月の乳幼児の脳のサイズは、前後方向の長さや左右方向の幅に関して、有意な月齢にともなう増加を示した。一方、高さに関しては、有意な増加傾向が見られた。

脳の特徴点にプロクラステス解析を適用し、主成分分析を行った結果、第一主成分は、月齢と有意な相関を示した。特に、第一主成分において、発達にともなう変動の大きな点は、両半球の中心溝上部、左半球のシルヴィ

ウス溝後枝の屈曲点に見られることがわかった（図2）。

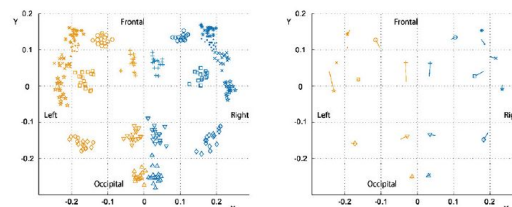


図2 脳の特徴点の形態解析

一方、頭蓋の特徴点にプロクラステス解析を適用し、主成分分析を行った結果、第一主成分は、月齢と有意な相関を示した。特に、第一主成分において、発達にともなう変動の大きな点は、10-20システムの01、02、0z、T3、T4、T7、T8であった（図3）。

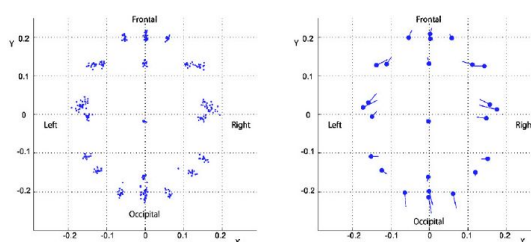


図3 頭蓋の特徴点の形態解析

脳の特徴点のユークリッド距離の検討から、運動前野と頭頂葉が、月齢にともなって相対的に前方方向にシフトしていることが明らかになった。

さらに、脳波チャンネル10-10システムに対応する頭蓋上の3次元座標をバーチャルレジストレーション法で求め、脳の特徴点との位置関係を調べたところ、脳の特徴点の位置のばらつきは、10-10システムのピッチより十分に小さいことが明らかになった。

・考察

以上の結果より、生後3から22ヶ月における、脳と頭蓋の形態変化の特徴が明らかになった。脳を取り囲む頭蓋の発達に関しては、頭表上の特徴点の分析から、頭蓋が発達にともなって前後方に伸び、左右方向には縮むことが明らかになった。一方、脳の特徴点の分析から、発達に応じてよりばらつきが大きくなる領域があることが明らかになった。さらに、脳と頭蓋の発達の関係性に関して、脳の形態の特徴点のばらつきは、脳波10-10システムで定められる頭表座標系のピッチを超えるものではないことがわかった。したがって、脳と頭蓋は、相対的な位置関係を保ちながら発達すると考えられた。

頭蓋の形態に関して、前後と左右で異方性の成長が見られたことは、等方性の成長に比べて、より多様な形態が生じうることを示唆している。また、脳の形態において、形態変化の異なる領域が見られたことも、特別な意

味を持つかもしれない。特に、左半球の側頭・頭頂領域で、形態の変異の大きな場所があったことは、この部位がヒトの認知や言語の発達に関連して、個人差や環境要因等の影響を受けながら、他の脳領域に比べてより大きな形態変化を示す可能性があると考えられる(Bruner & Iriki 2016)。さらに、脳と頭蓋の特徴点の相対的位置関係が発達過程で安定に保たれていることは、脳と頭蓋骨の発達が共通の要因によって制御されているという仮説(Richtsmeier & Flaherty 2013)を支持するものと考えられた。

本研究の成果は、現時点では、ヒトの脳と頭蓋の進化の関係性を直接示すものではない。しかし、本研究で明らかになった、発達過程における、脳と頭蓋形態の異方的成長や多様性の存在は、ヘテロクロニーの機構による形態の進化(McNamara1986)につながる可能性を説明できる知見であると考えられることができる。今後は、ヒトの胎児期の脳と頭蓋の発達も含め、頭部の形態画像の分析を行うことで、発達と進化の関係性についてより深い理解が得られると期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Tsuzuki, D., Homae, F., Taga, G., Watanabe, H., Matsui, M., Dan, I.: Macroanatomical landmarks featuring junctions of major sulci and fissures and scalp landmarks based on the international 10-10 system for analyzing lateral cortical development of infants. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 394, 2017

Tsuzuki, D., Watanabe, H., Dan, I., Taga, G.: MinR 10/20 system: Quantitative and reproducible cranial landmark setting method for MRI based on minimum initial reference points. *Journal of Neuroscience Methods*, 264, 86-93, 2016

〔学会発表〕(計5件)

Taga, G.: Dynamics of human brain and behavioral development, Seminar, Paleontological Institute and Museum, University of Zurich, 2018

Taga, G.: Human Brain and Behavioral Development: A Dynamical System's View of Human Development from Morphogenesis of the Brain in Embryo to Emergence of Behaviors in Infants. KLI Colloquia, Konrad Lorenz Institute for Evolution and Cognition Research, 2018

續木 大介, 保前文高, 多賀 巖太郎, 渡辺はま, 松井三枝, 檀一平太: 小児脳 MRI を対象とした頭表ランドマークと脳特徴点の対応に関する検討: 代数的記述および幾何学的解

析を用いて. 日本脳機能イメージング学会第20回学術集会, 2017

多賀 巖太郎: ヒト脳の形態と機能の発達. 第17回南部コロキウム, 2016

續木 大介, 多賀 巖太郎, 保前文高, 中島 充丈, 渡辺はま, 檀一平太, 松井三枝: 小児脳のMRI構造画像における脳溝・脳回の形態分析, 第20回認知神経科学学会学術集会, 2015

〔その他〕

ホームページ等

<http://dbsl.p.u-tokyo.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

多賀 巖太郎 (TAGA, Gentaro)
東京大学・大学院教育学研究科・教授
研究者番号: 00272477

(2) 研究分担者

松井 三枝 (MATSUI, Mie)
金沢大学・国際基幹教育院・教授
研究者番号: 70209485

檀 一平太 (DAN, Ippeita)
中央大学・理工学部・教授
研究者番号: 20399380

(3) 連携研究者

保前 文高 (HOMAE, Fumitaka)
首都大学東京・人文科学研究科・准教授
研究者番号: 20533417

續木 大介 (TSUZUKI, Daisuke)
首都大学東京・人文科学研究科・特任准教授
研究者番号: 50646346