

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K18097

研究課題名（和文）霊長類のMRI脳区分マップに基づくヒトの脳構造の進化・発達過程の統合的理解

研究課題名（英文）Integrated understanding of evolution and development of human brain structures by parcellation of the primate brain MRIs

研究代表者

酒井 朋子（Sakai, Tomoko）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部・研究員（任常）

研究者番号：30640099

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の成果は次の三つである。（1）20種類の非ヒト霊長類脳標本から高解像度の脳構造画像を撮像し、霊長類脳画像リポジトリの開発・公開を行った。（2）マーモセット、チンパンジー、ヒトを対象に大脳半球を結ぶ最の神経束である脳梁に着目して、養育や社会性に関わる脳領域の発達様式における同源性・相異性を見出した。（3）ヒト脳で開発された最先端の画像変形アルゴリズム（LDDMM）を展開することで、脳領域の進化的変化を包括的に定量画像分析を可能とする計算技術を開発した。これにより、霊長類における脳システムの同源性と特異性を見出し、ヒト特異的な脳回路の進化的起源を解明につなげることが期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ヒト脳で開発された最先端の画像変形アルゴリズムを霊長類脳にも展開することで、脳構造の進化的変化を高精度に検出する計算技術を開発した。さらに、9.4テスラ高磁場MRIにより、20種の霊長類脳の脳構造画像と拡散強調画像のデータベースを開発し、広く供した。このように計算解剖学で醸造された最先端技術の射程を、人類進化学や脳科学にまで拡大することは、学際的見地からみても新規であり、ヒトの認知機能の進化基盤を推測するうえでも重要であることから、非常に特色のある研究となった。さらに、霊長類モデルを用いた精神・神経疾患の前臨床研究への応用にも貢献できることから、大きな波及効果をもたらすと考える。

研究成果の概要（英文）：This research had the following three results. (1) We have developed and released a primate brain image repository by scanning high-resolution structure MRIs images and DTs from 19 nonhuman primate species. (2) We have performed a cross-species comparison for the developmental patterns of the corpus callosum, which is the most nerve bundle that connects the cerebral hemispheres, among marmosets, chimpanzees, and humans. We found the homology and heterogeneity in the development of the corpus callosum regions related to allo-mothering and sociality. (3) Applying a cutting edge image registration algorithm, we have developed a computational anatomical technology that enables to quantify comprehensively the evolutionary changes of the brain anatomy. These results enable us to elucidate the homology and heterogeneity of the brain system among primates and the evolutionary origin of the human-specific brain system.

研究分野：霊長類比較神経科学

キーワード：オープンサイエンス 計算解剖学 比較神経科学 脳進化 脳発達 霊長類 DTI MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人間の本性としての知性や行動の基盤を理解するうえで、その基盤となる脳の進化過程をたどることは欠かせない。申請者らは、超音波画像診断法と磁気共鳴画像 (MRI) 法により、世界で初めて、チンパンジーの胎児期から子ども期における脳の量的変化を半縦断的に分析し、ヒトとの比較により、大脳や前頭前野の発達におけるヒト固有の特徴を明らかにすることに成功した (Sakai et al., *Curr Biol*, 2011, Sakai et al., *Curr Biol*, 2012, *Proceedings B*, 2013)。しかしながら、各脳領域の構造や領域間の結合性に関する進化・発達過程の全体像を理解することは難しく、そのための研究戦略は発展途上の段階である。この背景として、脳構造を部位ごとに区画化した MRI 脳区分マップはヒト以外の霊長類ではまだ十分には構築されていない点 (Oishi et al., 2011; Scott et al., 2016)、各脳領域の進化・発達過程を可視化するための計算技術が発展途上であった点があげられる。さらに、2015年の米国国立衛生研究所 (NIH) によるチンパンジーの医学実験の全廃を機に、ヒト以外の霊長類の脳 MRI のデータベース化が求められている (Kaiser, 2015)。

2. 研究の目的

本研究では、Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping (LDDMM) というヒト脳 MRI の画像計算技術として、Johns Hopkins University (JHU) がヒト脳で開発した画像変形アルゴリズム (Beg et al., 2005) に着目して、上記の方法論的問題を解決することを試みた。LDDMM をスーパーコンピュータ上で動作することで、幾何学的連続性を保持したまま、脳画像の微分同相写像を作成できる。これにより、脳形態の変形の大きさに関わらず、各脳領域における構造の進化的変化を高精度に検出・評価することが可能となる。

よって本研究では、(1) この計算解剖学的手法により、霊長類をモデルとした脳進化マップ・脳発達マップを構築し、進化・発達に伴う脳領域の構造や領域間の結合性の経時的变化を可視化する技術を開発する。(2) 上記のマップから、脳領域の構造や領域間の結合性の霊長類の特徴、ホミノイドの特徴、ヒト固有の特徴を見出し、それらがどのような発達様式により形成されるのかを明らかにする。(3) 霊長類の種間比較脳イメージング研究のさらなる加速にむけて、さまざまな霊長類脳標本を対象に、高磁場 MRI により、構造画像と拡散強調画像を収集することで、霊長類脳画像データベースの開発・公開を行う。

3. 研究の方法

(1) 霊長類の脳進化マップ構築技術の開発

計算解剖学的手法により霊長類の脳進化マップを構築し、脳構造の進化に伴う経時的变化を包括的に画像定量分析するための計算技術を開発した。

(2) ヒト特異的な脳領域の構造および領域間の構造ネットワークの進化・発達過程の解明

(1) で作成した脳進化マップをもとに、霊長類 2 種をモデルとしてチンパンジーの進化に伴う各脳領域の経時的变化の定量画像分析の検証を行った。さらに、霊長類 4 種 (ヒト、チンパンジー、マーモセット) をモデルとして、大脳半球を結ぶ最大の神経束であり、感覚や運動、認知などの多様な神経機能と関連する脳梁に焦点を当てて、その発達過程の種間比較を行った。

(3) 霊長類脳標本 MRI リポジトリの開発・公開

慶應医学部、理研、日本モンキーセンター、京都大学、慈恵医科大学、JHU との連携研究として、世界最大規模の霊長類脳標本コレクションを対象に、9.4 テスラの高磁場 MRI により、高解像度の構造画像と拡散強調画像を収集し、霊長類脳画像リポジトリを開発した。

4. 研究成果

(1) 霊長類の脳進化マップ構築技術の開発

米国の Johns Hopkins University School of Medicine (JHMI) の森・大石研究室の技術的支援のもと、2019 年度に放射 LDDMM 法によりヒトと非ヒト霊長類の脳構造 MRI を同一の座標空間上で、重ね合わせることを見出した。この画像の変形行列から、非ヒト霊長類からヒトへの進化に伴う微小体積の変化率を解剖学的区部に沿って算出し、それを画像化することで脳進化マップを構築する技術を開発した (Sakai et al., preparing)。

(2) ヒト特異的な脳領域の構造および領域間の構造ネットワークの進化・発達過程の解明

ヒト特異的な脳領域の構造の進化・発達過程の解明に向けて、(1) で構築した脳進化マップをもとに、サルからヒトへの進化過程で、島、視床下部、帯状回、脳梁、皮質下構造、小脳の構造はほとんど変化しないが、前頭葉、頭頂葉など高次認知機能を司る脳領域、側頭葉、後頭葉など視覚機能や注意を司る脳領域の構造がヒトにおいてのみ拡大することを見出した。これらの脳領域では、シナプスの刈り込みや軸索の髄鞘化による動的な発達変化が発達後期まで生じていることが予測される。これにより、ヒトの脳構造や脳領域間の構造ネットワークはより精緻化された特徴を生み出し、ヒト固有の認知機能や社会性の発達に寄与すると考えられる (Sakai et al., preparing)。

ヒト特異的な領域間の構造ネットワークの進化・発達過程の解明として、脳梁の正中断面面積を指標に、マーモセット、チンパンジー、ヒトの脳梁の発達過程を比較したところ、家族全員が子育てに参加するマーモセットとヒトは、母親のみが子育てを行うチンパンジーよりも、乳児期から子ども期にかけて、脳梁全体の断面積が急速に増加することを見出した(Sakai et al., Neuroscience Research, 2017)。特に、ヒトでは、言語、数概念に関わる脳梁吻側体部が乳児期に著しく成長していた(Sakai et al., PLOS ONE, 2017)。これらの違いは、養育や社会性に関わる脳システムの進化的変化と関連していることが示唆された。

(3) 霊長類脳標本 MRI リポジトリの開発・公開

慶應医学部、理研、JHMI、日本モンキーセンター、京都大学、慈恵医科大学との連携研究として、世界最大規模の世界最大規模の霊長類脳標本コレクションの中から20種類の脳標本を選定し、9.4テスラの高磁場MRI装置により、高解像度の構造画像と拡散強調画像を収集した。これらのデータを集約することで、霊長類脳画像リポジトリを開発した (Sakai et al., Primates, 2018 ; Sakai et al., Journal of Visualized Experiments, preparing, Sakai et al., Neuroimage, invited paper, preparing)。本リポジトリは、WEBサイトにて、脳画像だけでなく、対象となる霊長類種の平均的な頭胴長、尾長、体重、妊娠期間、寿命、養育行動、社会構造や、個体別情報（性別、死亡時の年齢、体重、脳重）に関するメタ情報も広く公開し、ユーザーに提供した(http://www.j-monkey.jp/BIR/index_e.html)。現在、オランダ、フランスの霊長類種間比較脳イメージング研究グループと国際連携研究を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Sakai Tomoko, Hata Junichi, Ohta Hiroki, Shintaku Yuta, Kimura Naoto, Ogawa Yuki, Sogabe Kazumi, Mori Susumu, Okano Hiroataka James, Hamada Yuzuru, Shibata Shinsuke, Okano Hideyuki, Oishi Kenichi	4. 巻 59
2. 論文標題 The Japan Monkey Centre Primates Brain Imaging Repository for comparative neuroscience: an archive of digital records including records for endangered species	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Primates	6. 最初と最後の頁 553-570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10329-018-0694-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Sakai Tomoko, Mikami Akichika, Suzuki Juri, Miyabe-Nishiwaki Takako, Matsui Mie, Tomonaga Masaki, Hamada Yuzuru, Matsuzawa Tetsuro, Okano Hideyuki, Oishi Kenichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Developmental trajectory of the corpus callosum from infancy to the juvenile stage: Comparative MRI between chimpanzees and humans	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 1-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0179624	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Sakai Tomoko, Komaki Yuji, Hata Junichi, Okahara Junko, Okahara Norio, Inoue Takashi, Mikami Akichika, Matsui Mie, Oishi Kenichi, Sasaki Erika, Okano Hideyuki	4. 巻 122
2. 論文標題 Elucidation of developmental patterns of marmoset corpus callosum through a comparative MRI in marmosets, chimpanzees, and humans	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 25-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.neures.2017.04.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 PRIMatE Data Exchange (PRIME-DE) Global Collaboration Workshop and Consortium. Electronic address: michael.milham@childmind.org; PRIMatE Data Exchange (PRIME-DE) Global Collaboration Workshop and Consortium	4. 巻 105
2. 論文標題 Accelerating the evolution of nonhuman primate neuroimaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 600-603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2019.12.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 曾我部和美, 畑純一, 酒井朋子, 太田裕貴, 岡野ジェイムス洋尚, 新宅勇太, 白川崇子	4. 巻 74
2. 論文標題 MRI画像を使用した各種霊長類脳の構造比較	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本放射線技術学会総会学術大会予稿集	6. 最初と最後の頁 183-183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 酒井 朋子, 畑純一, 太田裕貴, 新宅勇太, 木村直人, 森進, 岡野ジェイムス洋尚, 濱田穰, 岡野栄之, 大石健一	4. 巻 39
2. 論文標題 霊長類比較脳MRI研究のためのJMC霊長類脳画像リポジトリ: 精神・神経疾患の進化的起源の解明に向けて	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 第47回日本磁気共鳴医学学会大会講演抄録集	6. 最初と最後の頁 223-223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計14件(うち招待講演 7件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 酒井 朋子, 畑純一, 太田裕貴, 新宅勇太, 木村直人, 森進, 岡野ジェイムス洋尚, 濱田穰, 岡野栄之, 大石健一
2. 発表標題 霊長類比較脳MRI研究のためのJMC霊長類脳画像リポジトリ: 精神・神経疾患の進化的起源の解明に向けて
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 曾我部 和美, 畑 純一, 酒井朋子, 新宅勇太, 太田裕貴, 岡野栄之, 岡野ジェームス洋尚
2. 発表標題 非ヒト霊長類の標本脳を使用した白質異方性拡散の拡散強調MRイメージングの特性
3. 学会等名 第47回日本放射線技術学会秋季学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井朋子
2. 発表標題 最先端の計算解剖学的手法による 比較霊長類脳イメージング研究
3. 学会等名 放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部 システム神経回路研究チーム セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoko Sakai
2. 発表標題 Mapping the Evolution and Development of the Primate Brain by Neuroimaging Techniques We are pleased to announce tha
3. 学会等名 Department of Experimental Psychology - Cognitive & Behavioural Neuroscience Seminar series (BEACON), Oxford University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoko Sakai
2. 発表標題 Mapping the Evolution and Development of the Primate Brain by Various Neuroimaging Techniques
3. 学会等名 日本発生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒井朋子、南本敬史、平林敏行
2. 発表標題 非ヒト霊長類の脳イメージング研究の発展・加速： The PRIMatE Data Exchange (PRIME-DE) Global Collaboration Workshop and Consortium
3. 学会等名 第9回日本マーマセット研究会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazumi Sogabe, Junichi Hata, Tomoko Sakai, Yuta Shintaku, Hiroki Ohta, Hideyuki Okano, Hirotaka James Okano
2. 発表標題 Comparison of various primates specimen brain structure using MRI image
3. 学会等名 The 43st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒井朋子
2. 発表標題 最先端の計算解剖学的手法による比較霊長類脳イメージング研究
3. 学会等名 京都大学脳機能統合センター セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakai, T., Hata, J., Ohta, H., Shintaku, Y., Kimura, N., Ogawa, Y., Sogabe, K., Mori, S., Okano, H.J., Hamada, Y., Shibata, S., Okano, H., and Oishi, K.
2. 発表標題 The Japan Monkey Centre Primates Brain Imaging Repository for comparative neuroscience: an archive of digital records including records for endangered species
3. 学会等名 Annual Meeting of the Society for Neuroscience
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sakai, T., Hata, J., Ohta, H., Shintaku, Y., Kimura, N., Sogabe, K., Mori, S., Okano, H.J., Hamada, Y., Shibata, S., Okano, H., and Oishi, K
2. 発表標題 The Japan Monkey Centre Primates Brain Imaging Repository for comparative neuroscience: an archive of digital records including records for endangered species
3. 学会等名 International Symposium Towards Understandin “ INDIVIDUALITY ”（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒井朋子、畑純一、太田裕貴、新宅勇太、木村直人、岡野ジエム洋尚、濱田穰、岡野栄之、森進、大石健一
2. 発表標題 最先端の計算解剖学的手法による比較霊長類脳イメージング研究の確立
3. 学会等名 第8回日本マーマセット研究会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井朋子、畑純一、太田裕貴、新宅勇太、木村直人、岡野ジエム洋尚、濱田穰、岡野栄之、森進、大石健一
2. 発表標題 最新のコンピューターサイエンスがもたらす霊長類脳画像データベース：サルにもヒトにもやさしい『オープンサイエンス』を目指して
3. 学会等名 第63回プリマーテス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakai, T., Hata, J., Ohta, H., Shintaku, Y., Kimura, N., Ogawa, Y., Sogabe, K., Mori, S., Okano, H.J., Hamada, Y., Okano, H., and Oishi, K
2. 発表標題 The Japan Monkey Centre Primates Brain Imaging Repository for comparative neuroscience: an archive of digital records including records for endangered species
3. 学会等名 The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoko Sakai
2. 発表標題 Development and evolution of human brain: insights from comparative anatomical MRI between chimpanzees and humans
3. 学会等名 The LANA Conference, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 松沢 哲郎 編	4. 発行年 2019年
2. 出版社 株式会社 岩波書店	5. 総ページ数 265
3. 書名 心の進化を語ろうー比較認知科学からの人間探求	

〔産業財産権〕

〔その他〕

JMC Centre Primates Brain Imaging Repository (日本モンキーセンター霊長類脳標本リポジトリ) http://www.j-monkey.jp/BIR/index_e.html
Johns Hopkins University School of Medicineの森・大石研究室(共同研究先) Laboratory of Brain Anatomical MRI (JHMI) http://lbam.med.jhmi.edu/
The National Chimpanzee Brain Resource (共同研究先) https://www.chimpanzeebrain.org
The dutch connectome lab, VU Amsterdam (共同研究先) http://www.dutchconnectomelab.nl/index.php#home
LNCA, University of Strasbourg (共同研究先) https://lnca.fr/23.html
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構,放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部(所属先) https://www.nirs.qst.go.jp/seika/brain/group_05.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	畑 純一 (Hata Junichi) (00568868)	東京慈恵会医科大学・医学部・講師 (32651)	
研究協力者	太田 裕貴 (Ohta Hiroki) (70408376)	東京慈恵会医科大学・医学部・助教 (32651)	
研究協力者	新宅 勇太 (Shintaku Yuta) (90706855)	京都大学・霊長類研究所・特定研究員 (14301)	

6. 研究組織 (つづき)

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	濱田 穰 (Hamada Yuzuru) (40172978)	京都大学・霊長類研究所・教授 (14301)	
研究協力者	岡野 ジェイムス洋尚 (Okano Hirotaka James) (90338020)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授 (32651)	
研究協力者	岡野 栄之 (Okano Hideyuki) (60160694)	慶應義塾大学・医学部・教授 (32612)	