

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07348

研究課題名（和文）食欲調節に関わるヒト視床下部 - 大脳皮質神経回路のfMRI・TMSによる検証

研究課題名（英文）Revealing the human hypothalamus-cerebral cortex network with fMRI and TMS techniques

研究代表者

長田 貴宏（Osada, Takahiro）

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：00456104

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）：本研究は、食欲調節に関わる視床下部 - 大脳皮質神経ネットワークの解明を目的とした。高空間分解能機能的磁気共鳴画像法（fMRI）によりヒト視床下部核を個人レベルで同定し、核それぞれとネットワークを形成している大脳皮質領域を同定した。また、視床下部の乳頭体と海馬や被蓋核や視床前核などの皮質下領域との間の神経ネットワークについてfMRIにより同定した。さらに、fMRIにより同定された脳領域・ネットワークに対して介入をすることで因果性を調べるために、実行機能、特に反応抑制機能の大脳ネットワークに対し、経頭蓋磁気刺激（TMS）により頭頂連合野の頭頂間溝領域の関与を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、fMRIおよび介入手法により、(1) 視床下部でのそれぞれの核が形成している視床下部 - 大脳皮質ネットワーク、(2) 乳頭体 - 皮質下領域の神経ネットワーク、(3) 反応抑制に関わる大脳ネットワークおよび頭頂葉領域の因果性を明らかにした。これらは、自律神経系ネットワークや高次脳領域から相互作用の作動原理など、ヒト固有に存在する神経機構の解明につながると考えられる。また、介入手法による因果性の検証手法はさまざまな高次認知機能を支える脳ネットワークの解明へと広げられる。さらに、これらの成果は、脳機能脳障害の診断や治療法の確立につながることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We aimed to reveal the network between the hypothalamus and the cerebral cortex in humans. By using high spatial resolution functional magnetic resonance imaging (fMRI), we detected hypothalamic nuclei at the single-subject level, and identified the cerebral cortical areas connected with each detected hypothalamic nucleus. We also identified the network between the mammillary body and the subcortical areas, such as the hippocampus, tegmental nuclei, and anterior thalamus. Furthermore, to examine the causality of the brain areas and network, we used an intervention technique (transcranial magnetic stimulation; TMS) and revealed the essential role of the intraparietal sulcal area for response inhibition, one of executive cognitive functions.

研究分野：神経科学

キーワード：機能的磁気共鳴画像法（fMRI） 視床下部 大脳皮質 皮質下領域 経頭蓋磁気刺激法（TMS）

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自律神経系、とりわけ食欲を調整調節する脳の部位として視床下部が知られており、体内環境の恒常性を維持する上で重要な役割を果たしている。しかし、ヒトにおいては恒常性維持以外の摂食行動もあり、大脳皮質からの視床下部への制御が大きく関係していると考えられるが、どのような神経ネットワークによって調節されているのかわかっていない。そこで本研究では、視床下部 - 大脳皮質ネットワークを同定することとした。

2. 研究の目的

ヒト視床下部 - 大脳皮質ネットワークを同定するために、本研究では、脳活動を同時に計測できる機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) 計測を用い、視床下部核を同定し、それぞれの核と大脳皮質領域との結合性を調べ、ネットワークを検証した (目標(1))。また、視床下部の乳頭体が形成するネットワークについても検証した (目標(2))。さらに、fMRI により同定された脳領域・ネットワークに対して介入をすることで因果性を調べるために、介入手法の確立を目指し、高次認知機能のひとつである反応抑制のネットワークについて調べることにした (目標(3))。

3. 研究の方法

上記目標達成のために、以下のように研究を進めた。(1) においては、ボクセルサイズ 1.25mm の高空間解像度 fMRI 計測を行った。この計測においてより高い精度での各被験者の安静時機能的結合性を同定するために、同一被験者によるデータ取得を繰り返し行った。fMRI データから視床下部の機能的分割を個人レベルで行い、視床下部核を同定した。そして、同定された核それぞれとネットワークを形成している大脳皮質領域を同定した。(2) においては、同様にボクセルサイズ 1.25mm の高空間解像度 fMRI から、乳頭体が形成する神経ネットワークを同定し、皮質下領域との結合性を調べた。また、同定された皮質下領域に対し、乳頭体外側領域と内側領域それぞれとの結合性の違いがあるかを調べた。(3) においては、介入手法である経頭蓋磁気刺激 (TMS) を用いて、fMRI により同定された脳領域の因果性を調べ、ストップシグナル課題を用いて反応抑制機能への影響を調べた。

4. 研究成果

(1) ヒト視床下部 - 大脳皮質ネットワークの同定

高空間解像度ボクセルサイズ 1.25mm の fMRI 計測を行い、視床下部の機能的分割法 (Osada et al., *Neuroimage*, 2017) を拡張することで、fMRI データから視床下部の機能的分割を個人レベルにおいて行い、核の同定をした。そして、同定された核それぞれとネットワークを形成している大脳皮質領域を同定した (図 1)。また、視床下部核 - 大脳皮質の機能的結合性パターンを使うことで、標準的に撮像されている 2mm ボクセルでの fMRI データにおいても視床下部核を同定することが可能であることも示した (Ogawa et al., *Neuroimage*, 2020)。上記機能的分割法は他の脳領域でも適用可能であり、線条体における機能的領域およびネットワークを同定した (Ogawa, Osada et al., *Human Brain Mapping*, 2018)。

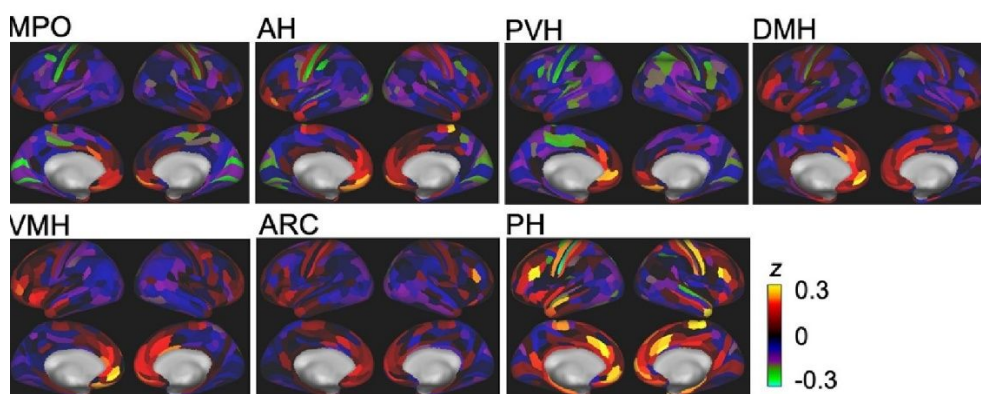


図 1: 視床下部核それぞれとネットワークを形成する大脳皮質領域

(2) ヒト乳頭体 - 皮質下領域ネットワークの同定

高空間解像度ボクセルサイズ 1.25mm の fMRI 計測を行い、乳頭体と皮質下領域の間のネットワークを海馬、被蓋核、視床前核に同定した (図 2)。さらに、乳頭体外側領域と内側領域それぞれが、皮質下領域に対し独立したネットワークを形成していることを示した (Tanaka et al., *Frontiers in Human Neuroscience*, 2020)。

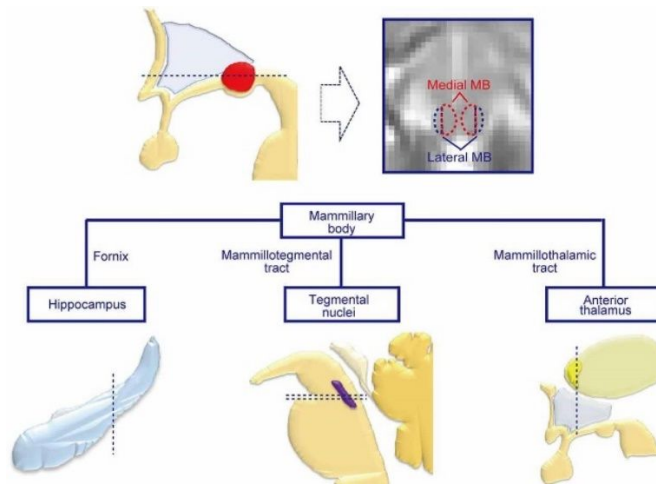


図 2：乳頭体 - 皮質下領域ネットワーク

(3) 機能介入による因果性の検証：反応抑制機能

実行機能のひとつである反応抑制機能に対して機能的介入を行うことによる影響を調べた。反応抑制は、下前頭皮質に代表される前頭葉領域が関与していることが過去の研究から報告されてきたが、その微細構造はわかっていなかった。ヒト下前頭皮質領域について fMRI からサブ領域を同定し（図 3）それぞれが脳ネットワークへ異なる寄与をしていることをグラフ理論から検出し（Fujimoto et al., *Neuroscience*, 2020）また、サブ領域の個人ごとの分化パターンおよびその反応抑制機能との関わりを検証した（Suda et al., *Cerebral Cortex*, 2020）。

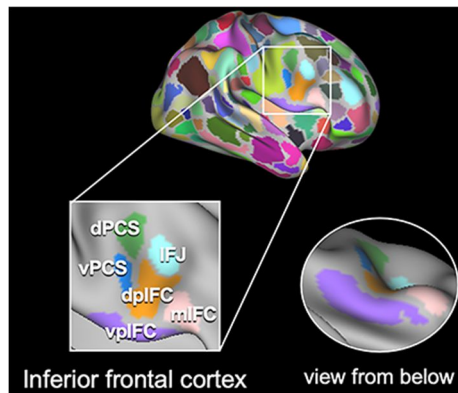


図 3：ヒト下前頭皮質のサブ領域

前頭葉と機能的・解剖学的に結びつきの深い頭頂葉領域については、反応抑制機能への関与はわかっていなかった。そこで、ストップシグナル課題遂行時に活動を示しかつ、下前頭皮質および前補足運動野とともに機能的結合性をもつ頭頂葉部位を fMRI により頭頂間溝領域に同定した。さらに TMS により刺激を課題遂行中に行い、頭頂間溝領域の活動を非侵襲的に一時的に不活性化した（図 4）。非刺激時に比べて刺激時には反応抑制の効率低下が起き、反応抑制機能に支障が見られたことから、頭頂間溝領域は前頭葉領域と協調しながら、反応抑制機能を生み出す働きを担っていることが明らかになった（Osada et al., *Journal of Neuroscience*, 2019）。

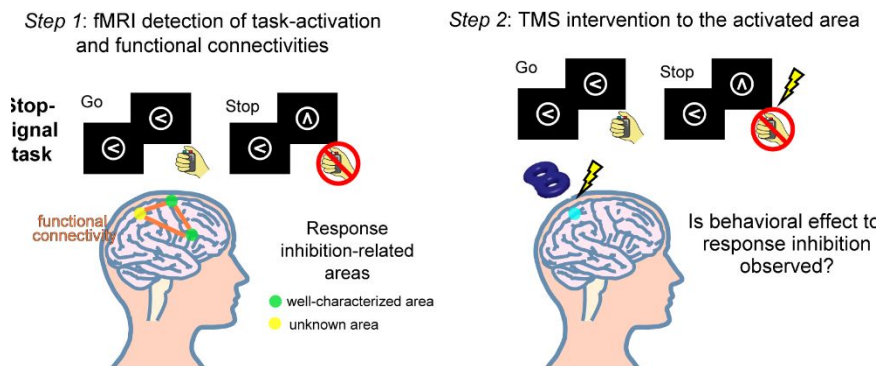


図 4：fMRI 計測による活動部位の同定と TMS 刺激による検証

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Suda A, Osada T, Ogawa A, Tanaka M, Kamagata K, Aoki S, Hattori N, Konishi S	4. 巻 30
2. 論文標題 Functional organization for response inhibition in the right inferior frontal cortex of individual human brains	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 6325-6335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhaa188	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 Ogawa A, Osada T, Tanaka M, Kamagata K, Aoki S, Konishi S	4. 巻 221
2. 論文標題 Connectivity-based localization of human hypothalamic nuclei in functional images of standard voxel size	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroimage	6. 最初と最後の頁 117205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2020	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 Fujimoto U, Ogawa A, Osada T, Tanaka M, Suda A, Hattori, N, Kamagata K, Aoki S, Konishi S	4. 巻 433
2. 論文標題 Network centrality reveals dissociable brain activity during response inhibition in human right ventral part of inferior frontal cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 163-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2020.03.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka M, Osada T, Ogawa A, Kamagata K, Aoki S, Konishi S	4. 巻 14
2. 論文標題 Dissociable networks of the lateral/medial mammillary body in the human brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2020.00228	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 Tamura K†, Osada T†, Ogawa A, Tanaka M, Suda A, Shimo Y, Hattori N, Kamagata K, Hori M, Aoki S, Shimizu T, Enomoto H, Hanajima R, Ugawa Y, Konishi S († equal contribution)	4. 巻 14
2. 論文標題 MRI-based visualization of rTMS-induced cortical plasticity in the primary motor cortex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS One	6. 最初と最後の頁 e0224175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0224175	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 3.Han S, Ogawa A, Osada T, Suda A, Tanaka M, Nanjo H, Shimo Y, Hattori N, Konishi S	4. 巻 14
2. 論文標題 More subjects are required for ventrolateral than dorsolateral prefrontal TMS because of intolerability and potential drop-out	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS One	6. 最初と最後の頁 e0217826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0217826	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 Osada T, Ohta S, Ogawa A, Tanaka M, Suda A, Kamagata K, Hori M, Aoki S, Shimo Y, Hattori N, Enomoto H, Shimizu T, Hanajima R, Ugawa Y, Konishi S	4. 巻 39
2. 論文標題 An essential role of the intraparietal sulcus in response inhibition predicted by parcellation-based network	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 2509-2521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2244-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa A†, Osada T†, Tanaka M, Hori M, Aoki S, Nikolaidis A, Milham MP, Konishi S († equal contribution)	4. 巻 39
2. 論文標題 Striatal subdivisions that coherently interact with multiple cerebrocortical networks	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Brain Mapping	6. 最初と最後の頁 4349-4359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hbm.24275	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 Yamasaki T, Ogawa A, Osada T, Jimura K, Konishi S	4. 巻 12
2. 論文標題 Within-subject correlation analysis to detect functional areas associated with response inhibition	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2018	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 -

[学会発表] 計13件(うち招待講演 0件/うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Suda A, Osada T, Ogawa A, Tanaka M, Kamagata K, Aoki S, Hattori, N, Konishi S
2. 発表標題 Precision mapping of the right inferior frontal cortex of human brains and its function for response inhibition at the single-subject level
3. 学会等名 SfN Global Connectome 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tanaka M, Osada T, Ogawa A, Han S, Kamagata K, Aoki S, Konishi S
2. 発表標題 Elucidation of functional connectivity patterns of the lateral/medial mammillary body using resting-state fMRI in the human brain
3. 学会等名 SfN Global Connectome 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ogawa A, Fujimoto U, Osada T, Tanaka M, Suda A, Hattori, N, Kamagata K, Aoki S, Konishi S
2. 発表標題 Network centrality dissociates brain regions in right ventral IFC activated for response inhibition
3. 学会等名 OHBM 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 Fujimoto U, Ogawa A, Osada T, Tanaka M, Suda A, Hattori N, Kamagata K, Aoki S, Konishi S
2 . 発表標題 Dissociated brain regions for response inhibition in right ventral inferior frontal cortex using network centrality analysis
3 . 学会等名 第43回 日本神経科学大会
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Osada T, Tamura K, Ogawa A, Tanaka M, Suda A, Shimo Y, Hattori N, Kamagata K, Hori M, Aoki S, Shimizu T, Enomoto H, Hanajima R, Ugawa Y, Konishi S
2 . 発表標題 Spatial extent of repetitive TMS-induced plasticity in the primary motor cortex detected by resting-state fMRI
3 . 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Osada T, Ohta S, Ogawa A, Tanaka M, Suda A, Kamagata K, Hori M, Aoki S, Shimo Y, Hattori N, Shimizu T, Enomoto H, Hanajima R, Ugawa Y, Konishi S
2 . 発表標題 Essentiality of the intraparietal sulcus for response inhibition revealed by fMRI and TMS
3 . 学会等名 第3回 ヒト脳イメージング研究会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Osada T, Ohta S, Ogawa A, Tanaka M, Suda A, Kamagata K, Hori M, Aoki S, Shimo Y, Hattori N, Shimizu T, Enomoto H, Hanajima R, Ugawa Y, Konishi S
2 . 発表標題 Causal role of the posterior parietal cortex for response inhibition revealed by fMRI and TMS
3 . 学会等名 NEURO2019
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Osada T, Ohta S, Ogawa A, Tanaka M, Suda A, Kamagata K, Hori M, Aoki S, Shimo Y, Hattori N, Shimizu T, Enomoto H, Hanajima R, Ugawa Y, Konishi S
2. 発表標題 Necessity of the posterior parietal cortex in response inhibition revealed by fMRI and TMS
3. 学会等名 OHBM 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Han S, Osada T, Ogawa A, Tanaka M, Hori M, Aoki S, Shimizu T, Enomoto H, Hanajima R, Ugawa Y, Konishi S
2. 発表標題 Functional connectivity changes after rTMS used to detect plasticity decline associated with obesity
3. 学会等名 FAOPS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyamoto K, Setsuie R, Osada T, Miyashita Y
2. 発表標題 Causally essential neural network for performing metacognitive judgement on experience and ignorance in primates
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyamoto K, Setsuie R, Osada T, Miyashita Y
2. 発表標題 Localisation and reversible silencing of metacognition networks for experienced and non-experienced events in primates
3. 学会等名 11th FENS Forum of Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小川 昭利、長田 貴宏、田中 政輝、堀 正明、青木 茂樹、Aki Nikolaidis、Michael P Milham、小西 清貴
2. 発表標題 Striatal subdivisions interacting with multiple cerebrocortical networks
3. 学会等名 第2回 ヒト脳イメージング研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本 健太郎、節家 理恵子、長田 貴宏、宮下保司
2. 発表標題 Causal role of the frontopolar cortex for metacognitive judgement on non-experienced events in primates
3. 学会等名 第41回 日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関