

令和 6 年 4 月 30 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06729

研究課題名(和文) 白質解剖で同定した新規の連合線維束「IPS-FG」が担う視覚誘導性動作の神経基盤

研究課題名(英文) Network analyses of sensorimotor transformation by the novel fiber tract 'IPS-FG'

研究代表者

山口 淳(Yamaguchi, Atsushi)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：00314336

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らはヒト脳の白質解剖(white matter dissection)を施行し新規の連合線維束「IPS-FG」を同定した。本研究では白質解剖、神経束追跡法(Tractography)、タスク負荷 fMRIにより構造的、機能的解析を施行した。構造学的には「IPS-FG」は主に感覚-運動変換に關与する頭頂間溝のIP1領域から、紡錘状回(FG)の高次視覚領域(PHA2, TF等)を結んでいた。また運動連想時のタスク負荷 fMRI画像の解析ではIPSとFGの領域間に機能的結合性(Functional connectivity)を認め「IPS-FG」は感覚-運動変換に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトの脳はコネクトームとして知られる複雑な神経線維束ネットワークで構成され、ヒトの認知機能の神経基盤となる。しかし神経線維束ネットワークの十分な構造的、機能的な解明は行われていない。本研究では、申請者らが報告した新規のヒト特有の連合線維である「IPS-FG」の構造的、機能的解析を施行した。その結果、IPS-FGは運動連想のタスク負荷fMRI解析で有意な機能的結合性を認め視覚誘導性動作に關与する可能性が示唆された。本研究結果は、将来的にモノを掴む動作などの基本原理の解明、脳損傷患者の高次脳機能障害の解明、BMI(Brain-Machine Interface)への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：The human brain is composed of a complex network of nerve fiber bundles known as the connectome, which provides the neural basis for human cognitive functions. This study identified a novel association fiber bundle, "IPS-FG", by white matter dissection of the human brain. In this study, using precise white matter dissection, fiber tracking, and task-based fMRI data, we showed that the IPS-FG connects the IP1 region of the interparietal sulcus (IPS) to the PHA2 and TF regions of the spindle gyrus (FG), which are higher-order visual regions for recognizing letters and facial expressions. In addition, task-based fMRI images during motor association revealed functional connectivity between IPS and FG regions, suggesting that "IPS-FG" may contribute to sensory-motor conversion.

研究分野：神経解剖

キーワード：白質解剖 神経束追跡法Tractography 連合線維 機能的 fMRI

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトの脳はコネクトームとして知られる複雑な神経線維束ネットワークで構成される。脳の神経線維は連合線維、交連線維、投射線維3分類され、これらによる神経線維束ネットワークは脳認知機能の神経基盤である。

近年、ヒト脳の白質にある連合線維束は、18世紀から続く脳解剖や、2000年頃に登場した神経束追跡法(Tractography)により、ほぼ同定が終了したと考えられていた。しかし、これまでの代表的な神経束(弓状束、上縦束、下縦束など)は、脳の前後方向に走行する神経線維であり、上下方向に走行する神経束は剖出が難しく報告が少ない。上述のように2000年以降、神経画像による神経束追跡法(Tractography)の出現で、非侵襲的に神経束解析が可能となった。しかし、あくまでデジタル画像であり、かつ上述のように特に脳表面の神経線維の描写は困難であるため、脳表層には未同定の神経線維束が存在すると推察される。

人体解剖は最も原始的な医学研究方法である。白質解剖とは、脳凍結融解により神経線維の剥離を容易とする解剖方法を指す(Klingler法とも呼ぶ)。申請者らは、ヒト脳の白質解剖により新規の連合線維束「IPS-FG」を同定した(Jitsuishi and Yamaguchi, 2020)。「IPS-FG」は他の霊長類には認めず、ヒト特有の連合線維束である。

本研究では、申請者らが同定した新規の連合線維束「IPS-FG」の構造と機能を統合的に解析し、それが担う視覚誘導性動作の神経基盤の解明を目指した。本研究の成果は、モノを掴む動作などの基本原理や脳損傷患者の高次脳機能障害の解明、BMI(Brain-Machine Interface)への応用が期待される。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、申請者が同定した新規の連合線維束「IPS-FG」の構造と機能を解明することである。「IPS-FG」は、頭頂間溝(IPS)と側頭葉の紡錘状回(FG)を結合する。頭頂間溝(IPS)は、感覚野と運動野の中継地に位置し「感覚-運動変換」のハブとして知られる。一方、紡錘状回(FG)は高次の視覚野である。従って「IPS-FG」は、物体を見ながら把握(grasp)するなどの「視覚誘導性動作」へ関与すると推察される。

以上より、本研究は「IPS-FG」の構造と機能を統合的に解析し、それが担う視覚誘導性動作の神経基盤の解明を目指す。本研究の成果は、モノを掴む動作などの基本原理や脳損傷患者の高次脳機能障害の解明、BMI(Brain-Machine Interface)への応用が期待される。

## 3. 研究の方法

本研究の目的は、申請者が白質解剖により剖出・同定したヒト連合線維束「IPS-FG」の構造と機能の解明である。まず「解剖学的構造」を明らかにし、それに基づき「神経機能」を解明する。それを踏まえて「IPS-FG」は視覚誘導性動作へ関与するという仮説を、「解剖学的構造」に基づき検証する。

### (1) 「IPS-FG」の解剖学的構造 (構造的ネットワーク)

#### 皮質投射領域解析(Cortical projection analysis)

まず拡散強調MRI画像のTractographyにより「IPS-FG」の神経線維(streamline)を再構成する。再構成した「IPS-FG」の神経線維が、頭頂間溝(IPS)と紡錘状回(FG)のどの部位に、どの割合で投射するかを微細に定量化する。具体的には、「IPS-FG」のTractography画像から、各皮質領域へ投射する線維束数、FA値(ミエリン化指標)を定量化し、「IPS-FG」の構造的ネットワーク図(Connectogram)を描く。

#### 微細白質解剖(Micro fiber dissection)によるデジタルデータの認証

Tractographyで描写された神経線維(streamline)は、デジタル画像の理論上の神経線維に過ぎない。解剖によりヒト脳に実存するかの認証(validation)が必須であり、ここではヒト脳の微

細白質解剖で、Tractography の結果を認証する。特に頭頂間溝(IPS)と紡錘状回(FG)への投射部位を確認する。

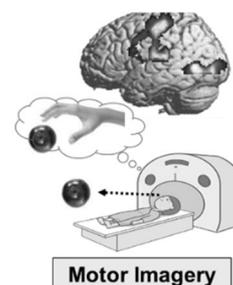
## (2) 「IPS-FG」の機能的構造 (機能的ネットワーク)と視覚誘導性動作への関与の検証

### 安静時の機能的ネットワーク解析

北米 NIH が行ったヒトコネク ト ム(HCP)計画の、自由に入手可能な安静時 fMRI 画像を解析する。頭頂間溝(IPS)と紡錘状回(FG)の安静時における神経活動(安静時 fMRI)の同期性を解析し、「IPS-FG」の安静時の機能的ネットワーク(Functional Connectivity)を解明する。

### 運動連想における機能的ネットワーク解析

図のように、被験者は物体をモニターで見ながらそれを掴む動作を連想する(運動連想 Motor imagery)。この機能的 MRI (fMRI)解析で、運動連想で活性化される脳部位を同定する。具体的には、頭頂間溝(IPS)と紡錘状回(FG)の神経活動の同期性(Functional Connectivity)を定量化し、両者を結合する「IPS-FG」の運動連想(視覚誘導性動作)への関与を検証する。



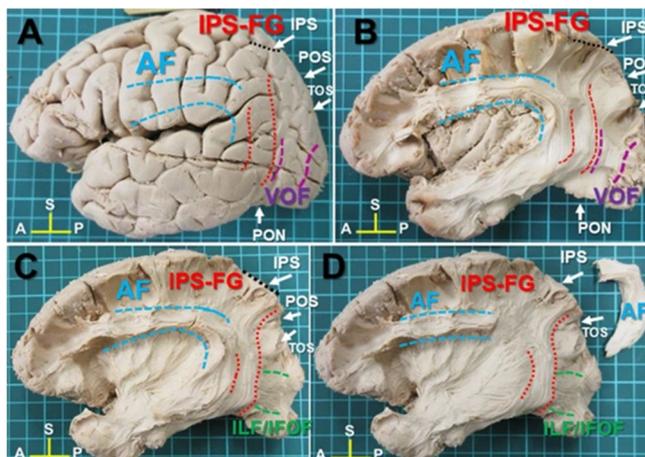
## 4. 研究成果

### (1) 「IPS-FG」の解剖学的構造 (構造的ネットワーク)

#### 微細白質解剖(Micro fiber dissection)

ヒト脳の白質線維は、連合線維(同側を結合)、交連線維(両半球を結合)、投射線維(脳幹へ投射)に3分類される。申請者らはヒト脳の後外側面を標的として、白質解剖(神経線維剥離)を集中的に行った。その結果、新規の連合線維束を同定し「IPS-FG」と命名した(Jitsuishi and Yamaguchi, 2020)。

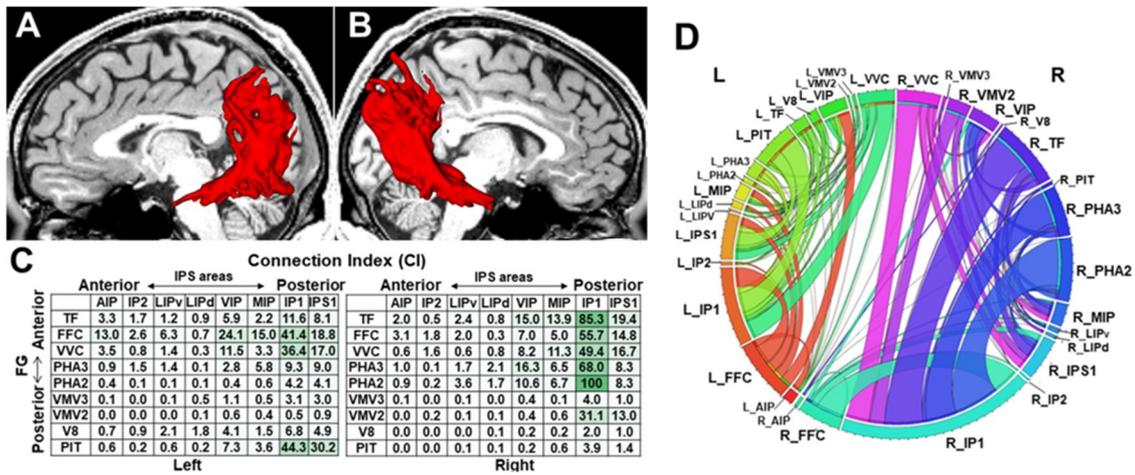
右図のように、この「IPS-FG」は、ヒト脳の後外側部の白質内を上下方向に走行する。本研究では微細白質解剖を用いて更に詳細に「IPS-FG」は頭頂葉の頭頂間溝(IPS, intraparietal sulcus)と、側頭葉の底部にある紡錘状回(FG, Fusiform gyrus)を結合することを解剖学的に確認した。



#### 皮質投射領域解析(Cortical projection analysis)

次に、*in vivo*のヒト脳で神経束「IPS-FG」が存在するか確認するため、拡散強調 MRI 画像による神経束追跡法(Tractography)を用い、「IPS-FG」の神経線維(streamline)を再構成した。北米 HCP(Human Connectome Project)の拡散強調 MRI 画像を解析した。頭頂間溝(IPS)と紡錘状回(FG)を関心領域 ROI(region of interest)として設定した。その結果、次図に示すように、脳の後外側部に上下方向に走行する神経束「IPS-FG」が確認された。

再構成した「IPS-FG」の神経線維が、頭頂間溝(IPS)と紡錘状回(FG)のどの部位に、どの割合で投射するかを微細に定量化した。その結果、「IPS-FG」の Tractography 画像から、各皮質領域へ投射する線維束数、FA 値(ミエリン化指標)を定量化し、「IPS-FG」の構造的ネットワーク図(Connectogram)を求めた。



**(2) 「IPS-FG」の機能的構造 (機能的ネットワーク)と視覚誘導性動作への関与の検証**

**安静時の機能的ネットワーク解析**

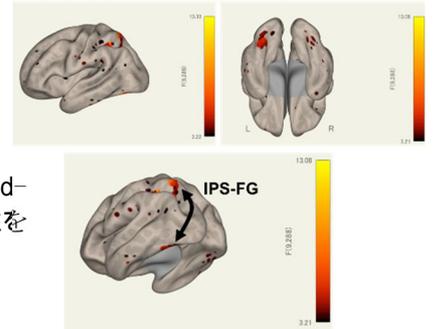
北米 HCP から入手した安静時 fMRI 画像(resting-state fMRI)を解析した。頭頂間溝(IPS)と紡錘状回(FG)の安静時における神経活動の同期性を解析し、「IPS-FG」の安静時の機能的結合性(Functional Connectivity)を解析した。しかし、安静時における機能的結合性は認めなかった。

**運動連想における機能的ネットワーク解析**

同様に北米 HCP から入手した 運動連想(Motor imagery) のタスク負荷 fMRI 画像(Neuroimage. 2013 Oct 15:80:169-89)を解析した。運動連想における頭頂間溝(IPS)と紡錘状回(FG)の神経活動の機能的結合性(Functional Connectivity)を定量化し、両者を結合する「IPS-FG」の運動連想(視覚誘導性動作)への関与を検証した。

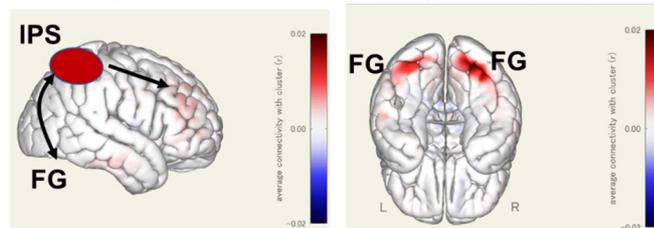
その結果、右図に示すように頭頂間溝(IPS)を Seed とした結合性 (Seed-based connectivity, SBC)解析で、紡錘状回(FG)に有意な機能的結合性を認めた。

運動連想 task-fMRI (SBC; seed=左IPS)



以上の解析結果より、現時点での仮説として、視覚誘導性運動において下図に示すように高次感覚野である紡錘状回(FG)で受容した視覚情報は、「IPS-FG」により頭頂間溝(IPS)へ伝えられ、感覚運動変換が行われた後に、運動計画、運動遂行に関与するとされる前頭葉背外側部(DLFC)へ伝えられる可能性が示唆された。

運動連想 task-fMRI (SBC; seed=右IPS)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Jitsuishi Tatsuya, Yamaguchi Atsushi	4. 巻 13
2. 論文標題 Characteristic cortico-cortical connection profile of human precuneus revealed by probabilistic tractography	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1936
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-29251-2	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 Kikuchi Hiroshi, Jitsuishi Tatsuya, Hirono Seiichiro, Yamaguchi Atsushi, Iwadata Yasuo	4. 巻 32
2. 論文標題 2D and 3D structures of the whole-brain, directly visible from 100- $\mu$ m slice 7T MRI images	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Interdisciplinary Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 101755 ~ 101755
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.inat.2023.101755	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 Jitsuishi Tatsuya, Yamaguchi Atsushi	4. 巻 466
2. 論文標題 Posterior Precuneus is Highly Connected to Medial Temporal Lobe Revealed by Tractography and White Matter Dissection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 173 ~ 185
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroscience.2021.05.009	査読の有無 無
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 Jitsuishi Tatsuya, Yamaguchi Atsushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Searching for optimal machine learning model to classify mild cognitive impairment (MCI) subtypes using multimodal MRI data	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4284
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-08231-y	査読の有無 無
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 Yamaguchi Atsushi、Jitsuishi Tatsuya	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 Structural connectivity of the precuneus and its relation to resting-state networks	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 00221, 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2023.12.004	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 實石達也 菊池浩 北城敬子 武藤透 山口淳
2. 発表標題 ヒト脳の安静時状態に関連する神経線維束の解析と検証
3. 学会等名 第128回 日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山口淳 實石達也
2. 発表標題 Precuneusの神経束追跡法と白質解剖による構造的結合性
3. 学会等名 新学術領域研究「時間生成学」 2022年度 第2回 領域会議
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 實石達也 山口淳
2. 発表標題 ヒト脳白質解剖と神経画像の解析によるPrecuneusの構造的結合性
3. 学会等名 新学術領域研究「時間生成学」 2022年度 第2回 領域会議
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Atsushi Yamaguchi, Tatsuya Jitsuishi
2. 発表標題 Cortico-cortical connection profile of Precuneus
3. 学会等名 新学術領域研究「時間生成学」第1回国際シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 實石 達也 山口淳
2. 発表標題 空間的注意に関連するヒト白質神経線維束ネットワーク
3. 学会等名 第20回日本神経理学療法学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口淳 實石達也
2. 発表標題 白質解剖と神経画像によるヒト脳の神経束の解析
3. 学会等名 生理研研究会「多次元脳形態研究会」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊地浩 廣野誠一郎 岩立康男 實石達也 山口淳
2. 発表標題 2D and 3D structures of the whole brain , directly visible from 100 micron slice 7TMR1 images.
3. 学会等名 第18回Chibaneuroresearch meeting
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 菊地 浩、實石 達也、廣野 誠一郎、山口 淳、岩立 康男
2. 発表標題 詳細なMRI データから作成した、大脳白質の高精度3Dモデル、再現度とその応用性
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 實石 達也、菊地 浩、北城 敬子、武藤 透、山口 淳
2. 発表標題 機械学習による脳白質微小構造変化に基づく軽度認知障害(MCI)のクラス分類の試み
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 實石 達也、菊地 浩、山口 淳
2. 発表標題 機械学習による MRI 拡散強調画像を利用した軽度認知障害(MCI)の進行型と非進行型のクラス分類法の探索
3. 学会等名 第17回Chibaneuroresearch meeting
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 實石 達也、菊地 浩、武藤 透、北城 敬子、山口 淳
2. 発表標題 白質解剖と脳神経画像を用いた後頭葉視覚野の白質路網の探索的解析
3. 学会等名 第129回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023年～2024年

1. 発表者名 實石 達也、菊池 浩、武藤 透、北城 敬子、山口 淳
2. 発表標題 神経画像と白質解剖による安静時ネットワークの神経基盤となる神経線維束の解析
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年～2024年

1. 発表者名 實石達也 菊池浩 武藤 透 北城 敬子 山口 淳
2. 発表標題 注意ネットワークに関するヒト白質神経線維束の解析と検証
3. 学会等名 第21回 日本神経理学療法学会学術大会
4. 発表年 2023年～2024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
---------	---------