

令和元年6月24日現在

機関番号：82636

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03127

研究課題名(和文)7テスラMRIを用いた脳幹神経核の超高解像度機能イメージング

研究課題名(英文)Ultra high-resolution functional imaging of the brainstem using a 7 tesla MRI

研究代表者

宮内 哲 (Miyachi, Satoru)

国立研究開発法人情報通信研究機構・脳情報通信融合研究センター企画室・嘱託

研究者番号：80190734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,000,000円

研究成果の概要(和文)：7テスラ超高磁場MRIを用いて、ヒトの脳幹部の青斑核などの微小な神経核の機能イメージングを可能にするための技術開発を行った。

(1)青斑核、縫線核などの脳幹の神経核の多くは、覚醒水準によって活動が変化する。そこでfMRI計測時の被験者の覚醒水準の変動をモニタするために、7テスラ超高磁場MRIで脳波、呼吸、心電図、皮膚電気反射、眼電図を同時計測するシステムを開発した。日本の7テスラMRIで、多様な生理指標を同時計測できる施設は他に無く、大きな進展が得られた。(2)このシステムを用いて、種々の感覚刺激及び覚醒～睡眠時の機能イメージングを行い、構造画像上で同定した青斑核及び縫線核に明確な賦活を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

機能的磁気共鳴画像により、大脳皮質や小脳の活動を非侵襲的に計測することが可能となった。しかし脳幹の神経核は、非常に微小であるために、これまでに脳幹の活動を非侵襲的に計測する方法はなかった。しかし、例えば青斑核は、わずか数千のニューロンが全脳に投射しており、アルツハイマー病の初期において著明なニューロン数の減少が認められるなど、ヒトの高次脳機能においても重要な役割を果たしていると考えられる。大脳皮質だけでなく、全脳での活動を高い空間分解能で非侵襲的に計測する事を可能にした本研究の意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：We developed a system to measure the activation of minute nuclei in the brainstem using a 7 tesla ultra-high magnetic field MRI. (1) It is well-known that activities of most nuclei in the brainstem depend on arousal level. To monitor the subject's arousal level, we developed a system to measure fMRI and several neurophysiological indices (EEG, EOG, EMG, respiration, ECG, GSR) simultaneously. (2) Using the system, we succeeded in functional imaging with high-resolution (<1mm) of the coeruleus nucleus and the raphe nucleus in the brainstem during wakefulness and the transition from sleep to wakefulness.

研究分野：非侵襲脳活動計測

キーワード：機能的磁気共鳴画像 脳幹 青斑核 覚醒水準 脳波

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳幹の神経核の多くは大脳皮質の広汎な領域に投射し、覚醒時の大脳皮質のさまざまな活動を制御している。特に脳幹上部背側にある青斑核はノルアドレナリン作動性の神経核で、覚醒 - 睡眠の制御だけでなく、選択的注意、情動反応、痛みの抑制などに関与していることが報告されている。さらにアルツハイマー病を始めとする認知症において細胞数が顕著に減少し、うつ病や注意欠陥多動性障害でのノルアドレナリン神経伝達の障害に関与していることが報告されている。またセロトニン作動性の縫線核も広汎な領域に投射し、覚醒 - 睡眠、情動行動、学習・記憶などに関与している。これらのことから明らかなように、ヒトの行動と神経精神疾患の神経基盤の解明には、大脳皮質の計測だけでは不十分で、脳幹神経核を含む全脳の活動の計測が不可欠である。しかしこれまでのヒトの脳機能イメージングでは、脳幹神経核の活動に関する知見は非常に少ない。

その原因として、

脳深部にあるため、脳波・脳磁波・近赤外光血流計測 (NIRS) など、他の計測法では計測ができない

2~3 mm の微小な神経核が多く、fMRI でも個々の脳幹神経核の活動を独立して計測する事は困難

「高次脳機能」という名の下に、前頭連合野等の大脳皮質の活動のみが注目されてきたことなどが挙げられる。

2. 研究の目的

これまでに膨大な動物実験によって覚醒 - 睡眠の制御には脳幹の神経核が重要な役割を果たしていることが分かっている。また、単に覚醒 - 睡眠の制御だけでなく、例えばアルツハイマー病を始めとする認知症では青斑核の細胞数の顕著な減少するなど、いわゆる高次脳機能とも密接な関連を持つことが報告されている。しかしながら、これまでのヒト脳機能イメージングでは技術的な困難さから脳幹神経核の機能イメージングに関する知見はほとんどない。われわれはこれまでに 3T MRI と脳波の同時計測システムを用いてレム睡眠中の脳幹の活動の計測に成功した。本研究では、この成果を踏まえ、7T 超高磁場 MRI を用いて覚醒時及び睡眠時の脳幹神経核の超高解像度機能イメージング手法を開発し、ヒトでの青斑核を中心とした脳幹部の神経活動を明らかにする。

3. 研究の方法

青斑核、縫線核などの脳幹の神経核の多くは、覚醒水準によって活動が変化する。そこで fMRI 計測時の被験者の覚醒水準の変動をモニタするために、7 テスラ超高磁場 MRI で脳波、呼吸、心電図、皮膚電気反射、眼電図を同時計測するシステムを開発する。本研究では、研究代表者の宮内が所属する情報通信研究機構で構築してきた脳波 fMRI 同時計測システムを、7 テスラ MRI では日本で最も実績を有する岩手医科大学の 7T MRI 装置に移植する。そして 7 テスラ MRI で脳波と fMRI の同時計測を行う事により、脳幹神経核の超高解像度機能イメージングを実現する。その上で、各種の刺激及び覚醒水準の低下に伴う青斑核及び縫線核などの脳幹神経核の活動を計測する。各脳幹神経核は、神経メラニン画像によりまず青斑核を同定し、これをランドマークとして各脳幹神経核を同定する。

4. 研究成果

(1) 図 1 に示したように、7 テスラ超高磁場 MRI で脳波、呼吸、心電図、皮膚電気反射、眼電図、筋電図とガントリ内の被験者の瞳孔径を同時計測するシステムを開発した。7 テスラ MRI を有する日本の研究施設で、機能画像と同時にこれらの生理学的指標を計測できることはなく、脳幹神経核の機能イメージングにとって大きな成果が得られた。

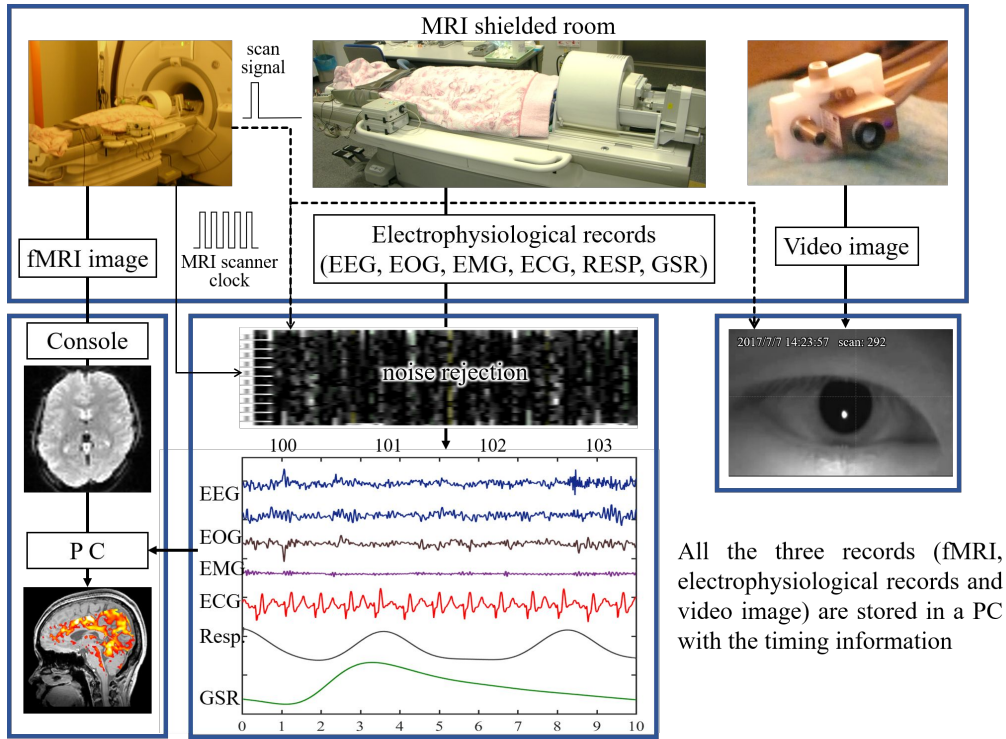


図1 7テスラ MRI 装置による脳波，呼吸，心電図，皮膚電気反射，眼電図，筋電図の同時計測システム

(2) 上記のシステムを用いて，種々の感覚刺激及び覚醒～睡眠時の高解像度機能イメージングを行った。その結果，構造画像上で同定した青斑核及び縫線核に明確な賦活が出現し，脳幹部神経核の機能イメージングに成功した。

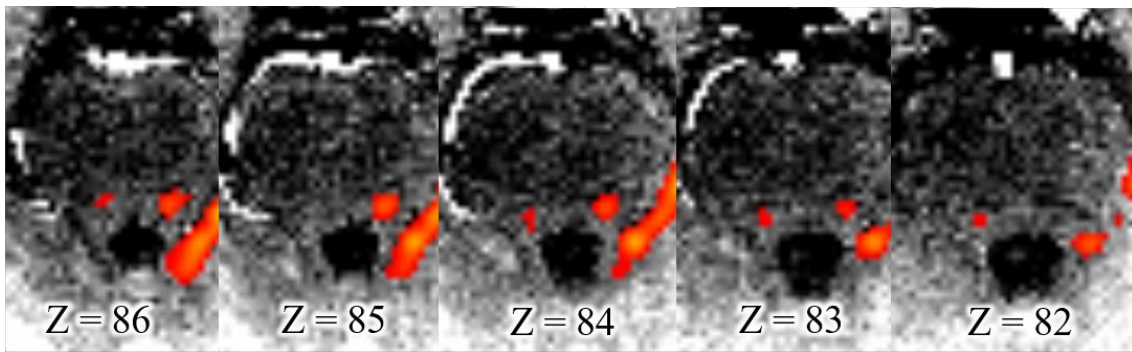


図2 同時計測システムによる青斑核の賦活

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

意識・睡眠 宮内哲，寒重之 Clinical Neuroscience 37(2): 166-169, 2019

レム睡眠時の急速眼球運動と脳活動 宮内哲，寒重之 Clinical Neuroscience 34(6): 675-679, 2016

急速眼球運動と夢見 宮内哲，寒重之 睡眠医療 9(4):509-518, 2015

〔学会発表〕(計 10 件)

非侵襲脳活動計測と心理学 宮内哲 第66回 岡山心理学会 特別講演, 2018/12 (招待講演)

- 脳波と fMRI の同時計測 - 宮内哲 2018 年度 応用脳科学コンソーシアム ヒューマンマルチセンシングワークショップ 2018/9 (招待講演)

夢見の生理心理学的研究 宮内哲 日本心理学会第 81 回シンポジウム 指定討論者 2018/9
(招待講演)

脳科学の知見を「個人」や「社会」に活かす 宮内哲 日本心理学会第 81 回シンポジウム 指定討論者 2018/9

High resolution functional imaging of the human brainstem using 7-Tesla MRI. Miyauchi S, Kan S, Higuchi S, Metoki T, Sasaki M, 第 45 回日本磁気共鳴医学会 2017/9/14

レム睡眠時の急速眼球運動に伴う脳活動 宮内哲 第 24 回東京臨床脳画像研究会 2016/11
(招待講演)

レム睡眠時の急速眼球運動に伴う脳活動 宮内哲 第 9 回兵庫県頭頸部痛研究会 2016/10
(招待講演)

デフォルトモードネットワーク - 睡眠・意識水準の観点から - 宮内哲 寒重之 上原平 第 41 回睡眠学会シンポジウム (招待講演) 2016/7

レム睡眠時の急速眼球運動に伴う脳活動 宮内哲 第 41 回睡眠学会シンポジウム 2016/7

レム睡眠時の急速眼球運動に伴う脳活動 宮内哲 第 57 回日本神経学会シンポジウム 2016/7 (招待講演)

〔図書〕(計 3 件)

「fMRI による睡眠研究」 宮内哲, 三崎将也, 寒重之, 阿部高志 睡眠学第 2 版 朝倉書店 2019 (共著)(印刷中)

「第 28 章 磁気共鳴画像」 宮内哲, 寒重之 「脳神経化学 脳はいま化学の言葉でどこまで語れるか」(森泰生, 尾藤晴彦 編) 化学同人 2018 (共著) ISBN: 9784759817263

「脳機能画像法による睡眠研究」 宮内哲, 寒重之 「睡眠科学」(三島和夫編) 化学同人 2016 (共著) ISBN: 9784759817270

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等: なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 寒重之

ローマ字氏名: Kan Shigeyuki

所属研究機関名: 大阪大学

部局名: 医学系研究科

職名: 助教

研究者番号 (8 桁): 20531867

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 成瀬昭二

ローマ字氏名: Naruse Shouji

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。