

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K12701

研究課題名(和文) 加齢ふたご脳に対する遺伝子の影響 環境差は可塑性を誘導したのか？

研究課題名(英文) Genetic effect on human brain studied by aged twin pairs. Had differences of twin's environment induced brain plasticity?

研究代表者

依藤 史郎 (Yorifuji, Shiro)

大阪大学・医学系研究科・名誉教授

研究者番号：80191675

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの脳にも可塑性があることは広く認められているが、一生の間に環境の影響を受けて脳はどのように変化しているのかについては全くデータがない。自然経過における脳への遺伝と環境の影響を明らかにする最適の方法はふたご研究であり、このたび環境の影響を受けにくい運動感覚機能をあらず運動誘発脳磁界、および環境の影響をより受ける言語機能の動詞想起課題を行う際の脳活動を、脳磁図を用いて計測した。その結果ふたご間で運動誘発脳磁界の潜時差が有意に小さくなっていた。言語機能については左前頭葉での事象関連脱同期のパワー値が一卵性ふたご間でより高い相関を示し、高齢になっても遺伝の影響と環境の影響は同程度に認められた。

研究成果の概要(英文)： It's well known that human brain has neuro-plasticity, but there are no data concerning about how human brain changes during long life influenced by gene and environment. Twin study can only solve this question. So we measured movement evoked brain magnetic fields of monozygotic and dizygotic twins during simple finger movement tasks which seemed to be less influenced by environment by magnetoencephalography, and the result of latency differences of movement evoked fields between each twins were significantly small. On the other hand, language function which were more influenced by environment, were measured during verb generation tasks, and the result was that the power values of gamma band event related desynchronization in left frontal area were more significantly related between monozygotic twin pairs than dizygotic and unrelated pairs. We firstly revealed that gene and environment were nearly the same extent influenced on language function in aged human brain.

研究分野：磁気神経生理学

キーワード：ふたご研究 脳磁図 運動機能 言語機能 遺伝 環境

1. 研究開始当初の背景

脳の可塑性は動物実験や細胞レベルの実験によりその詳細が明らかにされてきた。一方でヒトの脳の可塑性については、生後の発達期や脳の局所損傷からの回復過程など一部の特殊な条件での検討が行われてきたにすぎない。

可塑性は環境の変化により誘発されるが、ヒトの長い人生における環境の変化が正常ヒトの脳にどの程度に可塑性を誘発しているのかについては全くデータがなく明らかになっていない。

この点を解明することは、ヒトの脳の可塑性に関する全貌を理解するのに必須であり、学習や記憶さらには教育といった脳が行う重要な営みの理解にかけがえのないデータを提供すること期待される。このたび多数の高齢ふたごペアに協力いただき、タスクを行う際の脳活動を測定し比較することによりこの点を明らかにできると考えるに至った。我々はこれまで脳磁計を用いて言語や運動感覚などに関する高次脳機能の解析を行ってきており (Hirata M:J Neurosurg 2010, Goto T:NeuroImage 2011, Sugata H:Brain Research 2012, Sugata H:Front Hum Neurosci 2014)、環境の影響により変化すると考えられる高次脳機能を脳磁図で測定し、高齢の一卵性ふたご間と二卵性ふたご間さらには他人間を相互に比較することにより、ヒトの脳機能に与える遺伝と環境の影響を可塑性という観点から明らかにすることを計画した。

2. 研究の目的

ヒトの長い人生における環境の変化が正常ヒトの脳にどの程度に可塑性を誘発しているのかを明らかにする目的で、多数の高齢ふたごペアに協力いただき、比較的単純な運動感覚機能を測定するタスク (計測) と、機能獲得に訓練が必要な言語機能のタスク (計測) を行う際の脳活動を双子間や他人間で比較する。

3. 研究の方法

<計測>

対象は、大阪大学医学部附属ツインリサーチセンターにより募集された 18 組 (36 名) の一卵性双生児ペアと 18 名の血縁関係のない成人の合計 54 名を被験者として協力いただいた (男性 24 名: 年齢 63.3 ± 11.7 (平均 \pm 標準偏差) 女性 30 名: 年齢 58.1 ± 11.3)。全被験者において神経学的異常はなく、実験前にエディンバラ利き手テストを行い、右利きであることを確認した。双生児における卵性診断は Short Tandem Repeat (STR) 法による遺伝子解析を施行し、全組が一卵性双生児であることを確認した。なお、全被験者に本研究の目的および想定され得る結果について説明し、研究参加に対する同意書を得た。本研究は大阪大学医学部の倫理審査委員会

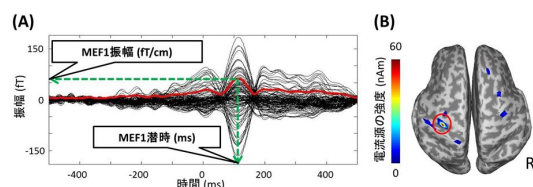
による承認を受けて行った。

被験者の脳磁界は 160 チャンネル全頭型脳磁計 (MEG vision NEO, 横河電機) を用いて計測した。被験者はシールドルーム内でベッドに仰臥位となり、デュワーと呼ばれる SQUID センサーが格納された容器に頭部を挿入した状態で実験を行った。被験者には閉眼安静状態を維持した上で、右手の示指を自発的に約 5 秒間隔で素早く進展しすぐに力を抜くように指示した。運動時の脳磁界データはサンプリング周波数を 1000Hz、オンラインで 0.01Hz の高域通過フィルタ (High pass filter; HPF)、200Hz の低域通過フィルタ (Low pass filter; LPF) を設定して計測した。

脳磁界データの解析には MEG 解析ソフトウェア (MEG Laboratory, 横河電機) を用いた。まず、全データに対して 0.1Hz の HPF、100Hz の LPF を適用し、交流ノイズ除去のため 58Hz から 62Hz の帯域除去フィルタ (Band elimination filter; BEF) を適用した。また、右手固有示指伸筋の筋電図波形の立ち上がり時刻を運動開始点とした。運動開始点を 0ms と定義し、-500ms から 500ms を 1 エポックとして切り出した。エポック切り出しの際には、明らかな瞬きや体動による筋電図などの混入しているエポックは解析から除外した。さらに、-500ms から -300ms を基線として全チャンネルにおいて加算平均波形を算出し、各チャンネルの加算平均波形には 1Hz の HPF、20Hz の LPF を適用した。

Motor Evoked Field 1 (MEF1) を検出するために、解析チャンネルの加算平均波形から二乗平均平方根 (root mean square; RMS) を算出した。各人の RMS 波形より MEF1 のピークの振幅を MEF1 の振幅、その潜時を MEF1 の潜時と定義した。

MEF1 の潜時における電流源推定を行った。まず、各被験者の MRI 画像を脳機能統計解析ソフト (SPM5, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging Institute of Neurology) により標準脳座標系 (Montreal Neurological Institute (MNI) 座標) に変換し、MRI 画像解析ソフト (Freesurfer21-23), Martinos Center for Biomedical Imaging) を用いて各被験者における脳の領域抽出を行った。さらに、皮質電流推定ソフトウェア (VBMEG24-26), ATR 脳情報解析研究所) を用いて、脳の領域データと各解析チャンネルにおける加算平均データから運動時の電流源を推定した。算出された MEF1 の潜時における電流源のピーク座標を MEF1 電流源の位置、その強度を MEF1 電流源の強度と定義した。



<計測 >

対象は健常右利きの一卵性双生児 (Monozygotic twins: MZ) 28 組 (年齢: 57.8 ± 12.5 歳) と二卵性双生児 (Dizygotic twins: DZ) 11 組 (年齢: 60.8 ± 17.6 歳) で、言語課題には動詞想起課題を用いた。この課題ではランダムドット画像を 3000ms 視覚提示後、3 文字のひらがなもしくはカタカナの単語を 3000ms 提示した。被験者には単語提示後に黙読とその単語に関連する動詞の想起を指示した。脳磁界計測には 160 チャンネル全頭型脳磁計 (MEG vision NEO; 横河電機) を用いた。

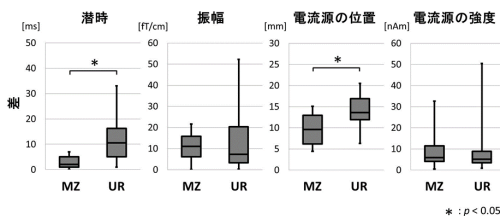
解析には、まず空間フィルター法を用いたグループ解析により全被験者での脳活動領域を検出した。空間フィルター法における解析周波数は 25-50Hz とし、コントロール区間を単語提示前 500ms、解析区間を単語提示後 0-500, 500-1000, 1000-1500, 1500-2000ms の 4 区間とした。次に、グループ解析で最も T 値の大きい解析区間での ERD のピーク座標に virtual sensor を設置し、時間周波数解析を用いて各被験者の low 帯域における ERD のパワーを算出した。

双生児ペア間での ERD のパワーを比較するために、500ms の解析区間でのパワーのピーク値を各被験者で算出し、MZ28 組と DZ11 組での相関係数をそれぞれ算出した。また、対照として全被験者の中から年齢差 5 歳未満となるようにランダムにサンプリングした血縁関係のない他人ペア (Unrelated pairs: UR) 30 組においても双生児同様に相関係数を算出し、双生児と比較した。さらに、各被験者の ERD パワーについて共分散構造分析を用いて遺伝と環境の影響度を算出した。

4. 研究成果

<計測 >

下の図に MEF1 の各成分における MZ18 組と UR18 組間の差を示す。各成分の MZ と UR の中央値は潜時で 2.0ms と 10.5ms、振幅で 11.1fT/cm と 7.3 fT/cm、電流源の位置で 9.6mm と 13.6mm、電流源の強度で 5.9nAm と 5.2nAm であった。4 つの成分のうち、MEF1 の潜時と電流源の位置について MZ 間の差と UR 間の差に有意差が認められた一方で、振幅と電流源の強度には MZ と UR 間に有意な差は認められなかった。



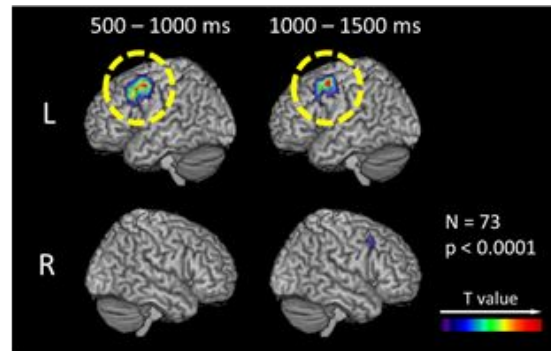
本研究では MZ を対象とし、自発運動時の脳活動を MEG にて計測し、得られた MEF1 の潜時、振幅、電流源の位置と強度の 4 項目に

ついて MZ と UR 間での差を比較することで MZ での類似性を検討した。4 つの項目のうち、MEF1 の潜時と電流源の位置については MZ 間の差が UR 間の差と比較し有意に小さく、類似性が認められた。一方で、MEF1 の振幅と電流源の強度については MZ 間の差と UR 間の差の間には有意差は認められず、運動に關与する脳磁界活動のコンポーネントの一つである MEF1 のみでも類似性が見られる項目と見られない項目が存在していることが明らかとなった。

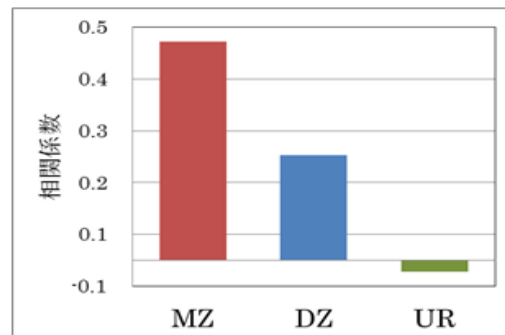
本研究で用いた被験者群は平均年齢約 60 歳であり長期間の独立環境の影響を受けていることが想定され、それでもなお運動に關与する脳活動の成分には一卵性双生児特有の要因である遺伝もしくは共有環境の影響を強く受けているものと非共有環境の影響を強く受けているものが存在することが示唆された。

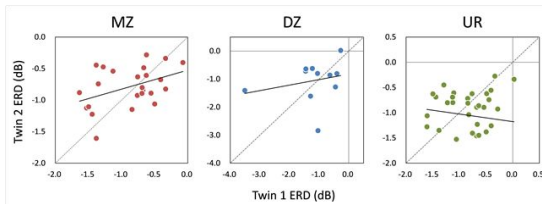
<計測 >

空間フィルター法を用いたグループ解析の結果、下図のように単語提示後 500-1000ms から左前頭葉に ERD のピークが認められた。T 値の最大値である 500-1000ms での MNI 座標 (-44, 2, 48) に時間周波数解析で用いる virtual sensor を設置した。



時間周波数解析の結果、500-1000ms における左前頭葉の ERD のパワーの相関係数は下図のように MZ で 0.42、DZ で 0.20、UR で -0.02 となり、DZ や UR と比較し MZ で高い相関係数となった。さらに、ERD パワーにおける遺伝と環境の寄与率を共分散構造分析により算出すると、遺伝の影響が 50.1%、環境の影響が 49.9% となった。





MEG を用いて得られる言語活動時の左前頭葉における low 帯域の ERD のパワーは上図のように双生児間で高い相関係数を示し、環境の影響と同程度の遺伝的影響を受けていることが明らかとなった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

1, Matthew William Lukies; Yoshiyuki Watanabe; Hisashi Tanaka; Hirota Takahashi; Soshiro Ogata; Kayoko Omura; Shiro Yorifuji; Tomiyama Noriyuki; Osaka University Twin Research Group. Heritability of Brain Volume on MRI in Middle to Advanced Age: A Twin Study of Japanese Adults. PLoS One. 2017 Apr 20;12(4):e0175800. doi: 10.1371/journal.pone. 0175800. eCollection 2017.

2, Toshihiko Araki, Masayuki Hirata, Takufumi Yanagisawa, Hisato Sugata, Mai Onishi, Yoshiyuki Watanabe, Soshiro Ogata, Chika Honda, Kazuo Hayakawa, Shiro Yorifuji. Language-related cerebral oscillatory changes are influenced equally by genetic and environmental factors. NeuroImage 2016 Nov 15;142:241-247. doi: 10.1016/j.neuroimage. 2016.05.066. Epub 2016 May 27.

3, Hisato Sugata, Masayuki Hirata, Takufumi Yanagisawa, Kojiro Matsushita, Shiro Yorifuji, Toshiki Yoshimine. Common neural correlates of real and imagined movements contributing to the performance of brain-machine interfaces Scientific Reports 2016 ; 6:24663, doi: 10.1038/srep24663

4, Misaaki Nakamura, Takufumi Yanagisawa, Yumiko Okamura, Ryohei Fukuma, Masayuki Hirata, Toshihiko Araki, Yukiyasu Kamitani, Shiro Yorifuji. Categorical Discrimination of Human Body Parts by Magnetoencephalography. Front. Hum. Neurosci. 2015 Nov 4;9:609. | doi: 10.3389/fnhum.2015.00609

5, Misako Shinshi, Takufumi Yanagisawa, Masayuki Hirata, Tetsu Goto, Hisato Sugata, Toshihiko Araki, Yumiko Okamura, Yuka Hasegawa, Aya S Ihara, Shiro Yorifuji. Temporospatial Identification of Language-Related Cortical Function by a Combination of Transcranial Magnetic Stimulation and

Magnetoencephalography. Brain and Behavior 2015 Mar;5(3):e00317. doi: 10.1002/brb3.317. Epub 2015 Jan 27

〔学会発表〕(計 5 件)

1, Shiro Yorifuji, Toshihiko Araki, Masayuki Hirata, Takufumi Yanagisawa, Mai Onishi, Ayumi Taniyama, Soshiro Ogata, Kayoko Omura, Chika Honda, Kazuo Hayakawa, Yoshinori Iwatani. How is gene or environment influential for cerebral language function ? --- Elderly twin research--- Fifth Biennial Meeting of international society for the advancement of clinical MEG (ISACM) 2015, Helsinki, June 23-26,2015

2, 荒木俊彦, 平田雅之, 柳澤琢史, 菅田陽 怜, 大西 舞, 本多智佳, 岩谷良則, 依藤 史郎. low 帯域の ERD における遺伝性と言語能力との関連性 第 45 回日本臨床神経生理学会、大阪、11 月 5 ~ 7 日、2015

3, 大西 舞、荒木俊彦、平田雅之、柳澤 琢史、谷山 歩、本多智佳、岩谷良則、依藤史郎. 運動観察時の脳活動への遺伝と環境の影響: 双生児研究による検討 第 45 回日本臨床神経生理学会、大阪、11 月 5 ~ 7 日、2015

4, 荒木俊彦、平田雅之、柳澤琢史、菅田陽 怜、大西舞、本多智佳、岩谷良則、依藤史郎. 言語活動に關与する事象関連脱同期 (ERD) の遺伝率 第 17 回ヒト脳機能マッピング学会、大阪、7 月 2 日 ~ 3 日、2015

5, 荒木俊彦、平田雅之、柳澤琢史、菅田陽 怜、大西舞、大村佳代子、本多智佳、早川和生、依藤史郎. 言語機能に關する脳活動の遺伝と環境の影響 第 30 回日本生体磁気学会、旭川、6 月 5 日 ~ 6 日、2015

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

依藤史郎 (YORIFUJI, Shiro)

大阪大学・名誉教授

研究者番号 : 8 0 1 9 1 6 7 5

(4) 研究協力者

・荒木俊彦 (ARAKI, Toshihiko)

・大西 舞 (ONISHI Mai)