

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K12779

研究課題名(和文) マルチモーダルイメージングによる皮質内構造・機能・行動連関の解明

研究課題名(英文) Cortical architecture and function revealed by multimodal imaging and their association with behaviors

研究代表者

林 拓也 (Hayashi, Takuya)

国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・チームリーダー

研究者番号：50372115

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はマルチモーダル非侵襲脳画像情報により皮質内機能・構造分布の同定を行うことで個体の行動特性を説明を試みることを目的とする。本研究期間において、マルチモーダル非侵襲脳画像情報を取得する技術開発を進め、実際の脳データ取得をヒト・霊長類動物において進めた。また皮質内構造・機能特性を可視化する解析技術の開発をすすめ、生物学的特性間の連関や、行動との連関の解析を進めるための基盤技術を構築した。本研究期間中に皮質内の神経突起特性とミエリンや組織学的皮質構築との高い関連性があることがわかり科学論文として報告できた。今後さらに解析技術を構築し、行動との連関性を高精度に検出する技術を開発する。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to establish multi-modal information technologies using non-invasive brain imaging. We developed the technique for visualizing distributions of cortical neurite, connectivity, functional properties and collected brain imaging data from human and non-human primates. We achieved scientific publication on cortical neurite properties, which are associated with cortical myelin and microscopic architecture. We continue to establish the functional connectivity imaging and others to address the question how cortical multi-modal information can be useful to explain the behaviours.

研究分野：神経科学

キーワード：MRI 拡散強調画像 機能的MRI画像 皮質マッピング

### 1. 研究開始当初の背景

古くから解剖組織学的研究により大脳皮質は垂直方向に6層に分けられる層構造、水平方向にはカラム構造、領野などに分画化され、各分画が何らかの機能ドメインを担うと考えられてきた。例えばカラム構造・機能の関連は視覚野で詳細に調べられ、領野(ブロードマンの脳地図等)は大脳皮質の「共通の地図」として大脳機能局在研究を推進してきた。しかし生体脳では組織学的な皮質構造分画は困難で特に生体イメージングではコントラストと空間分解能の不十分さがそれを阻んできた。申請代表者・林は過去10年近く拡散強調画像に係る技術の高精度化・高分解能化を進め応用研究を推進し(Hayashiら Mol Neurodegen 2013, Takenobuら Neuroimage: Clinical 2014)、近年霊長類動物の大脳皮質の分布の違いが拡散強調画像により可視化可能であることを見出した。また分担研究者渡部とともにマルチモーダルイメージングに必須な画像間の「位置合わせ」を高い精度・再現性で担保するシステム開発を進め応用段階にきた。よって拡散強調画像による解剖情報から皮質内を分画化し他の高解像度画像(ミエリンマップ、PETやfMRI)や個体の課題遂行能力の向上(可塑性)との関係性を詳細に探りたいという着想に至り本研究課題を提案した。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は生体脳の高精度・高解像度のマルチモーダルイメージングにより大脳皮質内の構造・機能連関を可視化しその意義を明らかにすることである。皮質内の構造であるカラムや層構造や領野は従来組織学的に同定されてきたもので生体脳における皮質内構造分画の同定や分画ごとの機能差さらに機能可塑性との関係は十分解明されていない。本研究期間内に、高解像度・高精度の機能的MRI、拡散MRIおよび高解像度PETの技術を結集し、生きた霊長類動物の大脳皮質層/領野の構造分画と機能の関係性を可視化し、個体レベルの可塑的行動との関係まで探る。本研究が達成されればこれまで遅れていた生体脳におけるメソスケールの神経機構・構造連関解明研究の技術的可能性と科学的意義が明らかになり当該研究分野を推進・拡張できる。

### 3. 研究の方法

脳安静時機能MRI画像や拡散強調MRI画像データを取得し、大脳皮質の分画化についての技術開発を進めた。画像のもつ構造ノイズ)動き、ひずみ、生理学的アーチファクト、脳脊髄液成分などを除去し、見たい神経由来の信号や神経突起だけの脳皮質情報を取得する技術開発を進めた。これによって神経突起の皮質マッピング技術や、安静時機能ネットワークの皮質マッピング技術の構築を進

め皮質分画化を行うための技術基盤を整えた。

神経突起の評価については、拡散強調MRI画像を用いて、各画素において一方向の神経突起内の異方性拡散と、神経突起外組織の受動的な異方性拡散、CSF等の等方的拡散の3つのコンパートメントにより画素内の拡散動態を記述するモデル(NODDI)により神経突起成分の密度(NDI)や、方向の分散(ODI)などを神経突起特性を皮質において観察する技術を開発した。モデルを用いて最適値を得る際に平行拡散係数を仮定する必要がある。従来のNODDIにおいてはその仮定値の最適値は白質を対象として $1.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ と設定されているが、皮質における拡散強調データを用いることで最適値は $1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ であることを確認した(図1)。

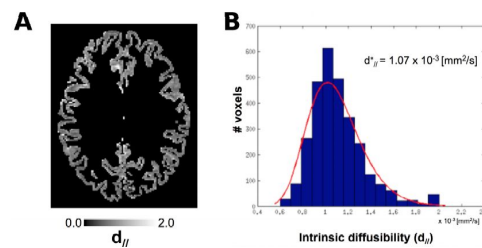


図1. 最適平行拡散係数の算出。皮質部分のみを画素(A)における拡散強調画像を用いて、平行拡散係数を $0.6$ から $2.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ まで $0.1$ ずつ刻みで仮定し算出した場合の最もよくデータにフィットしたときの平行拡散係数を選択。全皮質画素における最適平行拡散係数のヒストグラム(B)において対数正規分布をフィットした際の最尤値を算出した。個人間でこの数値を平均することで最適な皮質における平行拡散係数を $1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ と決定した。

こうして求めた平行拡散係数の最適値を仮定値として採用し、米国ヒトコネクトームプロジェクト(HCP)のデータ505例のデータを用いてNODDIによる解析を行いNDIやODIを算出した。さらにこれら計算画像を用いて皮質表面マッピング解析を行った。皮質表面へのマッピングには、皮質境界の情報を用いて皮質中点表面におけるNODDI解析結果を投影し、部分容積効果を最小限とする方法を採用した。

安静時機能画像の正確な皮質マッピングのためには皮質マッピング技術の最適化に加え、画像内のノイズ(アーチファクトや、動き、歪み、CSFや脳実質の拍動など)の考慮とこれらノイズの除去技術開発を進めた。独立成分分析により各撮像データを250コンポーネントに分解後、すべてのコンポーネントについての皮質上分布を確認しノイズか信号かを判定した。このように判定した52撮像分、計13,000コンポーネントの判別情報を教師データとして機械学習により判別機を構築した。

#### 4. 研究成果

これまでに拡散強調 MRI 画像のデータから皮質分画化の元となる神経突起密度や、神経突起方向分散といった神経突起特性の皮質マッピング技術を開発したことで、これにより神経突起の密度や方向分散が独特の皮質上分布を示すことを明らかにした。神経突起密度は、一次体性運動感覚、一次聴覚野、一次視覚野、MT野などに高い密度分布が見られるこの分布パターンは皮質上のミエリン分布とほぼ一致高い相関性を確認した(図2)。

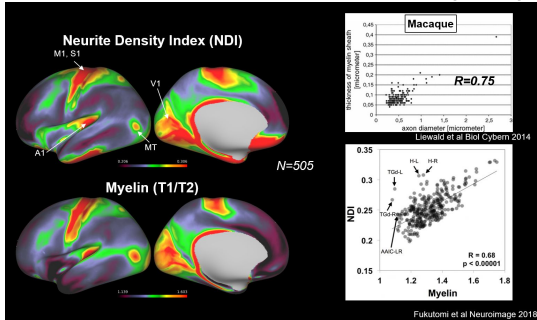


図2. 神経突起密度マップとミエリンマップ  
神経突起密度の皮質分布(左上)はミエリンコントラストの皮質分布(左下)とよく一致し高い相関性があることを見出した(右下)。詳細は Fukutomi et al 2018 参照

また神経突起方向分散については、一次感覚野(体性、視覚、聴覚)において高い方向分散が見られこのパターンは Von Economo & Koskinas による皮質分画である顆粒皮質 granular cortex に相当することを見出した(図3)。

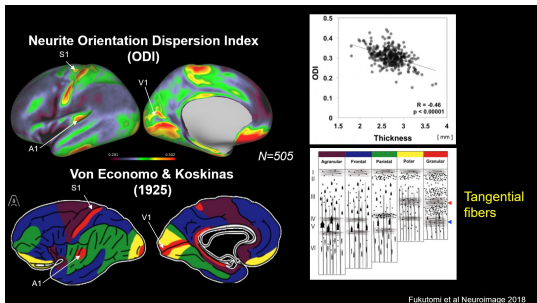


図3. 神経突起方向分散の皮質マップと Von Economo & Koskinas 脳皮質分画。方向分散マップにより大脳皮質の一次感覚野(視覚、聴覚、体性感覚)における高いコントラストを見出した、この分布は Von Economo & Koskinas らの脳皮質分類の顆粒皮質 granular cortex (赤い部分)に相当することがわかった。詳細は Fukutomi et al 2018 を参照

これらの結果により非侵襲的 MRI 画像法によって、ミクロの世界における神経突起・髄鞘の様相を観察できることを明らかにし、皮質機能構築の分画化や行動との連関を観察する技術として使用可能であると考えられる。

また安静時脳機能 MRI 画像についてはノイズ判別機が構築できたことで、構造ノイズがほぼ除去された綺麗なデータを取得する

ことが可能となった。皮質分画化のための連絡性マップを構築するためには、さらに時間的特徴をもつノイズコンポーネントの除去技術の開発を今後も進める予定である。

また分担研究者の渡部らは、多数のマルチモーダリティの脳画像データを安全に格納し、閲覧、解析が行えるデータベースソフトウェアを開発した。そして、本データベースに登録された MRI と PET 画像の位置合わせのためのプラットフォームを構築し、その成果を Rahman et al., 2018 に報告した。

また研究分担者の合瀬は、高精度なマルチモーダル画像の位置合わせを可能にするために、マルチモーダルマーカーの開発を継続して行いその精度評価と技術応用を進め、現在論文を投稿中である。また本マーカー技術の基本特許も取得した(林 拓也ら 2016)。

よって本研究成果により拡散強調 MRI や機能的 MRI、PET など、マルチモーダル脳画像情報を高精度に解析するための基盤技術が実現し、一部の技術については実際に皮質特性についての詳細な分析が可能となり、皮質特性や分画化に有用な情報を得ることができた。今後行動特性や動態との関連性づける調査にすすめたい。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

1. Fukutomi H, Glasser MF, Zhang H, Autio JA, Coalson TS, Okada T, Togashi K, Van Essen DC, Hayashi T. Neurite imaging reveals microstructural variations in human cerebral cortical gray matter. Neuroimage February 2018. (査読有)

2. Rahman, Mahabubur and Watabe, Hiroshi (2018) Online molecular image repository and analysis system: A multicenter collaborative open-source infrastructure for molecular imaging research and application. Computers in Biology and Medicine, 96 (1). pp. 233-40. ISSN 00104825. (査読有)

3. Kikuchi T, Morizane A, Doi D, Magotani H, Onoe H, Hayashi T, Mizuma H, Takara S, Takahashi R, Inoue H, Morita S, Yamamoto M, Okita K, Nakagawa M, Parmar M, Takahashi J. Human iPS cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. Nature 2017;548(7669): 592-596. (査読有)

4. Morizane A, Kikuchi T, Hayashi T, Mizuma H, Takara S, Doi H, Mawatari A, Glasser MF, Shiina T, Ishigaki H, Itoh Y, Okita K, Yamasaki E, Doi D, Onoe H, Ogasawara K, Yamanaka S, Takahashi J. MHC matching improves engraftment of iPSC-derived neurons in

non-human primates. Nat Commun. 2017;8(1):385. (査読有)

〔学会発表〕(計 25 件)

1. 林 拓也 霊長類脳コネクトーム 第20回ヒト脳機能マッピング学会 2018年3月3日
2. Rahman, Mahabubur and Watabe Hiroshi (2018) Open Source Collaborative Infrastructure for International Multicenter Molecular Imaging Research. In: 3rd International Conference on Medical Physics in Radiation Oncology and Imaging (ICMPROI) – Mar 10-12 2018, Bangladesh.
3. Hayashi T. Brain Connectome in Primates. International Symposium of Marmoset Science Jan 18<sup>th</sup>, 2018、横浜
4. 林 拓也 高精度脳MRI画像研究の最前線と神経精神疾患診断への展望 第17回京滋神経変性疾患研究会 2017年11月30日、京都
5. Rahman, Mahabubur and Watabe Hiroshi (2017) On-line MIRA (Molecular Image Repository and Analysis) for molecular imaging research. In: The 12th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology AOCNMB2017, Oct 5-7, 2017, PACIFICO Yokohama, Yokohama, Japan.
6. Hayashi T. Challenges of Brain Connectome in Primates ABiS international symposium Sep 26<sup>th</sup> 2017, Tokyo
7. 林 拓也 ヒト・霊長類動物脳コネクトームとパイプライン 第1回ヒト脳イメージング研究会 2017年9月1日、東京
8. Sasaki A, Mizuno K, Watanabe K, Tajima K, Hayashi T., Watanabe Y. 急性精神的疲労における安静時脳機能結合の変調, 第1回ヒト脳イメージング研究会, 玉川大学 University Concert Hall 2016, 町田市, Japan Sep 1, (2017)
9. 林 拓也. HCPパイプライン, 多疾患研究会, 京都府, 精華町, Japan Aug 30, (2017)
10. Hayashi T. Motor consciousness and resting state fMRI in primate brain Neural Oscillation Conference 2017: Problems of Consciousness and Neuropsychiatric Disorders as Network Diseases Jun 17<sup>th</sup> 2017, Tokyo
11. 林 拓也. 神経突起のイメージング・マッピング・トラッキング, 第19回日本ヒト脳機能マッピング学会, 京都大学, 京都, Japan Mar 9, (2017)
12. 林 拓也. 分子コネクトームによる脳可塑性の可視化, 東北大学通研共同プロジェクト研究会, 東北大学 電気通信研究所 本館 4F セミナー室, 仙台, Japan Dec 16, (2016)
13. Hayashi T., Glasser MF, Yokoyama C, Ose T, Takeda C, Kawasaki A, Autio JA, Van Essen DC. A ‘grayordinate’ pipeline for magnetic resonance imaging of marmoset brain, 第6回 日本マーモセット研究会大会, 東京大学農学部弥生講堂, 東京, Japan Dec 12, (2016)
14. Yokoyama C, Autio JA, Kawasaki A, Takeda C, Takahashi K, Igesaka A, Doi H, Hayashi T. *In vivo* dopamine D2 receptor binding in the brain cortical surface of humans, macaque monkeys and common marmosets, 第6回 日本マーモセット研究会大会, 東京大学農学部弥生講堂, 東京, Japan Dec 12, (2016)
15. Hayashi T. Molecular Connectome and Plasticity Human connectome seminar, Washington University in Saint Louis Nov 17<sup>th</sup> 2016, Saint Louis, USA
16. Yokoyama C, Autio JA, Ose T, Kawasaki A, Takeda C, Takahashi K, Igesaka A, Doi H, Watanabe Y., Hayashi T. *In vivo* cortical dopamine D2 receptor binding in humans, macaques and marmosets, Neuroscience 2016(Society for Neuroscience, SfN), San Diego Convention Center, San Diego, United States Nov 12, (2016)
17. Hayashi T., Glasser MF., Yokoyama C, Ose T, Takeda C, Kawasaki A, Autio JA, Van Essen DC. A ‘grayordinate’ pipeline for magnetic resonance imaging of marmoset brain, Neuroscience 2016(Society for Neuroscience, SfN), San Diego Convention Center, San Diego, United States Nov 12, (2016)
18. Autio JA, Tanki N, Ose T, Takahashi J, Hayashi T. Plastic resting-state network changes in MPTP-treated monkeys, Neuroscience 2016(Society for Neuroscience, SfN), San Diego Convention Center, San Diego, United States Nov 12, (2016)
19. 林 拓也. Understanding of brain plasticity by resolving neural connectivity dynamics using diffusion MRI, 計測自動制御学会 ライフエンジニアリング部門シンポジウム, 大阪国際交流センター, 大阪, Japan Nov 3, (2016)
20. 林 拓也. MRI・PET を用いた大脳皮質可塑性の視覚化, 第46回日本臨床神経生理学会, ホテルハマツ, 郡山, Japan Oct 27, (2016)
21. Hayashi T., Autio JA. Preclinical perspectives on the mechanism of aberrant brain network and dopamine dysfunction, 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター5周年記念国際シンポジウム, 国立精神・神経医療研究センター 教育研修棟ユニバーサルホール, 小平市, Japan July 29, (2016)
22. Ose T, Watabe H, Autio JA, Tanki N, Igesaka A, Doi H, Wada Y, Hayashi T. Image fusion using a novel multi-modal imaging

marker, NRM2016, Boston, Mass., United States Jul 15, (2016)

23. Hayashi T, Glasser MF, Urayama S, Ose T, Watabe H, Onoe K, Tanki N, Autio JA, Murata Y, Higo N, Onoe H, Van Essen DC, Zhang G. H. Cortical surface and brain volume atlases of high-resolution diffusion and structural MRI in rhesus macaques, OHBM2016, Palexpo Exhibition and Congress Centre, Geneva, Switzerland Jun 26, (2016)
24. 林 拓也. MRIを用いた可塑性脳イメージング, 愛宕病院講演会, 医療法人新松田会 愛宕病院, 高知, Japan Jun 4, (2016)
25. 林 拓也. MRIを用いた可塑性脳イメージング, 大日本住友製薬講演, 大日本住友製薬, 大阪, Japan Apr 21, (2016)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 1 件)

名称：イメージングマーカーおよびその応用  
発明者：林 拓也、中島巖  
権利者：国立研究開発法人理化学研究所、高島製作所  
種類：特許  
番号：6032729 号  
取得年月日：2016 年 11 月 4 日  
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

林 拓也 (Hayashi, Takuya)  
国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・チームリーダー

研究者番号：50372115

### (2)研究分担者

渡部 浩司 (Watabe, Hiroshi)  
東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授

研究者番号：40280820

合瀬 恭幸 (Ose, Takayuki)

国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・リサーチアシエイト

研究者番号：70519404

### (3)連携研究者

( )

研究者番号：

### (4)研究協力者

( )