

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K03141

研究課題名（和文）サルfMRIと細胞活動解析による、デフォルトネットワーク機能のボトムアップ的解明

研究課題名（英文）Analyses of spiking and LFP activities in the core regions of the default mode network

研究代表者

渡邊 慶（Watanabe, Kei）

大阪大学・大学院生命機能研究科・准教授

研究者番号：00772740

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：デフォルトモードネットワーク（DMN）は安静時に大きな活動を示す領域つまり認知処理時に活動が減少する脳領域である。DMNは何等かの重要な機能を担うとされるが、脳内微細電気活動レベルの知見が無く、生物学的基盤の解明は殆ど進んでいなかった。本研究は、まず独自の完全非侵襲のサルfMRI計測法を確立し、覚醒安静時とタスク時のサル脳fMRI計測を行いDMNコア領域の同定を試みた。結果、まず、我々の新たな完全非侵襲サルfMRI計測法の有効性を実証した。次に、内側前頭葉において安静時においてタスク時よりも有意に高い活動が見られたが、ヒトではDMNのコア領域とされている他の脳領域は検出されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

デフォルトモードネットワーク（DMN）は、安静時においてタスク時と比較して大きな活動を示す脳領域で、何らかの重要な機能を担うとされている。本研究は、完全非侵襲のサルfMRI計測法を用いて、覚醒安静時とタスク時のサル脳fMRI計測を行いDMNコア領域の同定を試みた。その結果、ヒト先行研究と同じく内側前頭葉において安静時においてタスク時よりも有意に高い活動が見られたが、他のDMNのコア領域は検出されなかった。さらに精度の高いfMRI計測のために、MION造影剤を用いその有効性を確認した。研究期間が終了後も、引き続き完全非侵襲のサルを用いたMION-fMRIによるDMN領域の同定を行っていく。

研究成果の概要（英文）：The default mode network (DMN) is a region of the brain that shows high activity at rest and low activity during cognitive processing. Because abnormalities in the DMN correlate with various psychiatric and developmental disorders, the DMN is thought to play some important roles. However, the biological basis of the DMN has been largely unknown. In this study, we attempted to identify the DMN core region by using a completely noninvasive monkey fMRI technique to measure monkey brain fMRI during awake resting and task conditions. As described in detail below, we found significantly higher activity in the medial frontal lobe at rest than at task, but no other brain regions that have been identified as core DM regions in previous studies were detected.

研究分野：認知神経科学

キーワード：Functional MRI 霊長類 デフォルトモードネットワーク 非侵襲計測

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

DMN は安静時においてタスク時と比較して大きな活動を示す脳領域で、何らかの重要な機能を担うとされる。しかし、DMN の具体的な機能は未解明であった。

デフォルトモードネットワーク (DMN) は、脳機能イメージング法 (PET, fMRI) により発見された全脳規模ネットワークである (Raichle et al. 2001)。最初の発見以来、前頭連合野内側部・後帯状皮質 (楔前部)・下頭頂皮質の 3 領域において安静時に活動の上昇が見られることが繰り返し報告され、これらは DMN のコア領域とされた。

DMN が、(a)タスク時に賦活する前頭-頭頂実行系ネットワークなどの他の全脳ネットワークよりも多くのエネルギーを消費する、(b)精神疾患、発達障害の発症が DMN の異常を伴う、(c)ネットワーク理論ベースの解析によると DMN が大脳皮質ネットワークの中心に位置すること、などから、DMN は極めて重要な役割を担うとされた (Margulies et al. 2016)。先行研究により DMN の機能は「内的状態の表象」や「意識レベルの制御」、「社会的認知」等であるとされるが、「DMN の中心的機能は何なのか？」および「各コア領域にどのような役割分担があるのか？」という問題は未解明であった。特に、DMN コア領域には、中間皮質の辺縁系・傍辺縁系 (内側面) もあれば、新皮質 (外側面) の領域もあり、解剖学的特徴が大きく異なるため、コア間の役割も大きく異なると考えられるが、この点も未解決であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「DMN の中心的機能は何か?」、「DMN を構成するそれぞれのコア領域はどのような機能を担うのか?」という DMN の全容解明において核心的な問いを、fMRI で同定したサル DMN コア領域の、局所および領域横断的な神経生理データを取得することによって明らかにすることであった。このために、まず、(1)複数のサルにおいて、認知タスク遂行時と安静時の fMRI 計測を行い、安静時においてタスク時より大きな活動を示す DMN 領域を同定する。このステップでは、特に、サルの頭部を自然な状態のまま (完全に非侵襲な状態) で fMRI 計測する新規手法の確立を目指した。これにより、脳表付近の fMRI 信号 (BOLD 信号) にノイズがのらず、クリーンなデータ取得が可能になることが期待された。(2)次に、fMRI で同定した DMN 領域ボクセルクラスターの座標に、32-64 チャンネルの多点電極を刺入する。タスク時と安静時の両方におけるニューロン活動と LFP を記録し、各コアの活動の差異、コア間活動関連の周波数帯域 (, , band) の特徴を解析することで、各コアの神経応答特性がどのように異なるのかを検討する。

3. 研究の方法

2 頭のサル (以下に説明するステップ 1 では 3 頭のサル) で覚醒 fMRI 計測を行った。まず、ステップ 1 として我々独自の fMRI 非侵襲計測法を確立するべく 様々なタイプの熱可塑性樹脂を材料にして、サル頭部に密着する頭巾状の固定具を作成し、覚醒サル全脳活動を fMRI 計測し、有効性を検証した。次にステップ 2 として、我々が確立した非侵襲脳活動計測法を用いて、課題中と課題外における血液酸素飽和度の変動 (BOLD 信号) を分析し、どの脳部位で安静時に高い活動が見られるのか (安静 > タスク領域) を検討することで、デフォルトモードネットワークの同定を試みた。タスクには、ヒト先行研究と同様に、画面中央の注視点を数分 ~ 5 分程度継続して注視しつづける課題 (Fixation task) を用いた。

4. 研究成果

ステップ1の実験（非侵襲計測法の確立）において、様々なタイプの頭部固定用プラスチックマスクを作成しテストを繰り返した。その結果、特定の材料・作成方法で制作したマスクの成績が特に良好であった。テストした3頭のサルにおいて頭部の動きを縦断的かつ定量的に評価した結果、プラスチックマスクが頭部の動きを効果的に抑制していることが示され、さらに標準的なレチノトピー（網膜部位対応）マッピング課題において信頼性の高い網膜部位対応 BOLD 信号を得ることができた。これらの結果を国際専門誌 *Neuroimage* に共同筆頭著者 /corresponding author として発表した (Tanaka, Watanabe, et al., 2024)

引き続き、ステップ2として、2頭のサルにおいて覚醒安静時とタスク時の全脳 fMRI 計測を行い、DMN コア領域の同定を試みた。脳活動に由来する血液酸素飽和度の変動（BOLD 信号）を分析した結果、内側前頭葉において、安静時においてタスク時よりも有意に高い活動が見られた。しかし、デフォルトモードネット（DMN）のコア領域とされているその他の脳領域（後帯状皮質・下頭頂皮質）においては同様の活動パターンが検出されなかった。この結果は、我々の撮影手法にまだ改善の余地がある可能性を示す。さらに精度の高いデータ収集を実現するために、fMRI 信号の S/N 比を増大させる効果がある fMRI 用造影剤 monocrySTALLINE iron oxide particle (MION) の静脈投与を行い、その効果を標準的な retinotopic mapping および、生体運動刺激において検討した。その結果、期待された S/N 比の向上が確認できた。研究期間が終了後も、引き続き MION-fMRI による DMN 領域の同定を行っていく。

結果として fMRI によるサル DMN 同定に予想外の時間を要したため、本研究期間中には、当初計画の最終段階であったニューロン活動記録実験を完了できなかった。しかし、それでもなお上記のようにサル fMRI 計測における新たなアプローチの提案をはじめとして、複数の論文発表を行い十分な成果発信を行うことができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tanaka Reiji, Watanabe Kei, Suzuki Takafumi, Nakamura Kae, Yasuda Masaharu, Ban Hiroshi, Okada Ken-ichi, Kitazawa Shigeru	4. 巻 285
2. 論文標題 An easy-to-implement, non-invasive head restraint method for monkey fMRI	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 120479 ~ 120479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2023.120479	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 Hanyu Nao, Watanabe Kei, Kitazawa Shigeru	4. 巻 10
2. 論文標題 Ready to detect a reversal of time's arrow: a psychophysical study using short video clips in daily scenes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Royal Society Open Science	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rsos.230036	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 Achterberg Jascha, Kadohisa Mikiko, Watanabe Kei, Kusunoki Makoto, Buckley Mark J., Duncan John	4. 巻 42
2. 論文標題 A One-Shot Shift from Explore to Exploit in Monkey Prefrontal Cortex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 276 ~ 287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1338-21.2021	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 Woo Tsz-Fung, Law Chun-Kit, Ting Kin-Hung, Chan Chetwyn C H, Kolling Nils, Watanabe Kei, Chau Bolton K H	4. 巻 32
2. 論文標題 Distinct Causal Influences of Dorsolateral Prefrontal Cortex and Posterior Parietal Cortex in Multiple-Option Decision Making	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 1390 ~ 1404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhab278	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

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Tanaka R, Hanyu N, Watanabe K and Kitazawa S
2. 発表標題 Neural bases of the sense of proper direction of time in humans and monkeys: a comparative fMRI study
3. 学会等名 International Symposium on Chronogenesis: How the Mind Generates Time (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中 澪士, 羽生 奈央, 渡邊 慶, 北澤 茂
2. 発表標題 ヒトとサルの時間の方向感覚に関する神経基盤のfMRI実験による検討
3. 学会等名 「時間生成学」2022年度第2回領域会議
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 羽生 奈央, 渡邊 慶, 北澤 茂
2. 発表標題 時が流れる方向の主観的弁別における神経活動
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 慶・田中 澪士・番 浩志・岡田 研一・北澤 茂
2. 発表標題 覚醒サルfMRIのための完全非侵襲な頭部固定法
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tanaka, R., Watanabe, K., Ban, H., Okada, K., and Kitazawa, S
2. 発表標題 A non-invasive method to prevent head movements of awake monkeys during event-related fMRI
3. 学会等名 The 27th Annual Meeting of OHBM 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021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
研究分担者	番 浩志 (Ban Hiroshi) (00467391)	国立研究開発法人情報通信研究機構・未来ICT研究所脳情報通信融合研究センター・主任研究員 (82636)	

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
---------	---------