

論文審査の結果の要旨

氏名 足立 雄哉

本研究では、マカクサルにおいて 4.7 テスラ MRI 装置を用いた磁気共鳴機能画像法(fMRI)実験を行い、大脳皮質領域間の機能的結合性(functional connectivity)を大脳の広範囲にわたって網羅的に計測し、神経軸索投射によって構成される解剖学的な領野間ネットワーク構造との関係を調べた。とくに、直接に軸索投射をもたない領野間に生じる functional connectivity について、最短経路を介した信号伝達だけでは functional connectivity の大きさは決定しないことを明らかにした。さらに、大型計算機を利用したシミュレーションにより、領野間の functional connectivity の大きさは、解剖学的結合 (anatomical connectivity, AC) のネットワーク構造に大きく影響を受け、中でもネットワークモチーフの大脳皮質全体における構成による影響が大きいことを示した。

近年、安静状態のヒトや、麻酔下マカクサルにおいて、大脳皮質領野間の functional connectivity を、BOLD (blood-oxygenation-level-dependent) 効果を利用した fMRI を用いて測定する研究が広く行われている。通常 BOLD functional connectivity は、神経軸索投射による解剖学的結合を反映しているものとされる。しかし、直接には解剖学的結合をもたない大脳皮質領野間においても、大きな functional connectivity が存在しうることが報告されている。このことは、他領野を介した間接的な経路が、functional connectivity を形成する上で重要な役割をもつことを示唆している。神経活動の細胞間因果関係は軸索の投射方向により決定されるが、大脳領野間の functional connectivity が、間接経路の軸索投射方向とどのような関係にあるのかについては、これまで実験に基づいた報告は存在しない。理由の一つは、ヒトにおいては、軸索投射の方向性を同定する非侵襲的な技術が存在しないことである。

マカクサルにおいては、神経トレーサーを用いた膨大な研究の蓄積により多くの大脳領野間で軸索投射の有無とその方向性が知られている。本研究では、マカクザルを用いて fMRI 実験を行い、直接に結合のない大脳領野間の functional connectivity が、間接経路における軸索投射の方向性にどのように依存しているかを調べた。

2 頭の麻酔下マカクサルにおいて取得した fMRI データから、大脳半球内の 39 領野の BOLD 信号時系列を抽出し、各半球内のすべての領野の組み合わせにおいて functional connectivity を計算した。直接に (一方向または双方向に) 軸索投射が存在する領野間では、直接結合のない領野間に比べて functional connectivity の平均値は有

意に大きい、しかし同時に、直接結合のない領野間においても、直接結合のある領野間と同程度の大きさの **functional connectivity** が多数存在することが確認された。また、直接に軸索投射のない領野間の **functional connectivity** の大きさは、1つだけ領野を介する間接結合の数とともに増加することが確認され、それに対し2つの領野を介する間接結合の数は **functional connectivity** の増加には寄与しないことがわかった。

1つの領野を介する間接的な経路は、軸索投射の方向性を考慮すると、さらに6つの異なるパターン（ACパターン）に区別することができる。それぞれのパターンの **functional connectivity** への寄与を重回帰分析によって推定した結果、2つのシナプスを介したリレーパターン(**disynaptic relay**)よりも、共通入力(**common afferents**)さらには共通出力(**common efferents**)の寄与が大きいことが分かった。もし **functional connectivity** が最短経路に大きく依存しているならば、各 AC パターンで表現される因果関係に基づけば、‘**common efferents**’は、‘**disynaptic relay**’や‘**common afferents**’と比較して寄与が小さくなると予想され、上述の結果はこの予想に反するものである。

これらの予想に反する結果が、領野間軸索結合のネットワーク的性質によるものであるかどうかを、**BOLD functional connectivity** の計算機シミュレーションモデルを利用して調べた。このモデルは領野間軸索結合の情報を取り込んだもので、結合を任意に配線しなおすことにより、ネットワークの構造と **functional connectivity** の関係を調べることができる。ランダムなネットワークと、以下の4種類のネットワーク指標についてマカクサル大脳皮質と同じ値に設定したネットワークを、各1000個ずつ生成した：(i)クラスター係数、(ii)モジュラリティ、(iii)2つあるいは(iv)3つの領野からなるネットワークモチーフの出現回数。それぞれのネットワークで領野間の **functional connectivity** をシミュレートした結果、3つの領野からなるネットワークモチーフ出現回数を保存するネットワークにおいて、上記のサルにおける実験結果を再現する確率が大幅に上昇することが示された。

本研究は、マカクサル大脳領野間 **functional connectivity** を網羅的に実験計測して調べた初めての研究である。以上の結果は、大脳領野間の機能的な相互関係は局所的な信号伝達だけでは決定されず、領野間の解剖学的ネットワークに特有な構造を強く反映していることを示すものである。この知見は、いまだよく分かっていない **functional connectivity** 生成のメカニズムや、解剖学的結合ネットワークとその上で生じる機能的な相互作用との関係の解明に、重要な貢献をなすと考えられる。

この論文は、長田貴宏氏、渡部喬光氏、Olaf Sporns 教授、松井鉄平氏、宮本健太郎氏、宮下保司教授との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究を行ったもので、提出者の寄与が十分であると認められる。従って審査員一同は同提出者に博士（理学）の学位を授与出来ると判断する。