

論文審査の結果の要旨

氏名 松井 鉄平

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、長期記憶の想起に重要であると考えられる下部側頭葉と前頭葉での大脳皮質領野間における機能結合(functional connectivity)を計測する為の新しい方法を開発した。この方法の重要な特徴に、マカクサルの生存下 (in vivo) で非侵襲的な計測を行えることが挙げられる。この特徴は、本方法により functional connectivity を調べた個体に対して、更に電気生理学的な実験手法などを適用できることを意味している。本研究では、この特徴を実際に生かし、functional connectivity を調べたサルにおいて、側頭葉及び前頭葉で同時に電気生理学的な脳活動計測を行い、fMRI で調べた functional connectivity が電気生理学的な脳活動の領野間における協調的活動としてあらわれていることを確認した。

高次認知機能は離れた大脳皮質領野間の協調的活動によって作られていると考えられている。このような協調的活動を支える大脳皮質領野間の解剖学的結合 (anatomical connectivity)は、神経トレーサーを使い研究されてきたが、この方法では動物個体を切片標本にする必要があり、せつかく anatomical connectivity を見つけてもその機能を調べることは出来なかった。大脳皮質領野間の協調的活動が認知機能において果たす役割を理解するには、in vivo で“協調的に活動する脳部位”を検出する為の新しい方法論が必要とされていた。

そこで本研究では、fMRI を用いて大脳皮質領野間の functional connectivity を in vivo で同定し、電気生理学的な研究手法と組み合わせるという方法論を開発した。まず、2 頭の麻酔下マカクサルの一次体性感覚野において、電気刺激と fMRI を組み合わせて用いる方法 (EM-fMRI) と、fMRI により調べた大脳の自発活動により大脳領野間の functional connectivity を推定する方法 (FC-fMRI) とを比較した。その結果、EM-fMRI でも FC-fMRI でも、過去の知見から分かっている体性感覚野の anatomical connectivity と整合的な functional connectivity を検出できることが分かった。更に、EM-fMRI では電気刺激を行った大脳半球内での同側性の functional connectivity が検出されるのに対し、FC-fMRI では両側性の functional connectivity が検出されることが分かった。この違いを説明する要因として、まず、FC-fMRI では複数シナプスに渡る anatomical connectivity を跨った functional connectivity を検出できるのに対し、EM-fMRI では単一シナプスの anatomical connectivity に由来する functional

connectivity しか検出できないことに起因しているという仮説が考えられた。しかしながら、EM-fMRI により一次体性感覚野と小脳との functional connectivity が検出されたことから、EM-fMRI においても複数シナプスに渡る functional connectivity を検出可能なことが示されたため、この仮説は否定された。他の仮説としては、EM-fMRI では大脳皮質 - 大脳皮質下間の functional connectivity を優先的に検出し、FC-fMRI では大脳皮質 - 大脳皮質間の functional connectivity を優先的に検出するという可能性が考えられた。前者の anatomical connectivity は同側性であるのに対し、後者は両側性のものを多数含むことが過去の知見から知られているため、この仮説により EM-fMRI と FC-fMRI で見られた functional connectivity の違いを anatomical connectivity の違いから説明することが可能である。この仮説を確かめるため EM-fMRI と FC-fMRI のそれぞれで大脳皮質-大脳皮質下間と大脳皮質-大脳皮質間で functional connectivity の強さを比較したところ、EM-fMRI においては前者、FC-fMRI においては後者がより強く検出されていることが分かり、EM-fMRI と FC-fMRI が異なる anatomical connectivity を反映しているという仮説が支持された。

本研究では次に、FC-fMRI をマカクサルに適用し、長期記憶の想起に重要と考えられている前頭葉と下部側頭葉との大脳皮質領野間の functional connectivity を調べた。下部側頭葉は外耳道に由来する磁場の空間的不均一性により MRI による画像化が困難な脳部位であり、従って、まず側頭葉で FC-fMRI を行うことを可能とするために実験手法の改善を行った。具体的には、fMRI に用いる撮像法のパラメータを調整し、下部側頭葉においてアーチファクトが最少になるように最適化した。次に、麻酔薬を変更し、より強い自発活動が出る条件にした。最後にデータ解析によるノイズ除去を行った。このようにして下部側頭葉に最適化した FC-fMRI を 3 頭のマカクサルに使用し、下部側頭葉の Perirhinal Cortex (PRh) と前頭葉、特に Orbitofrontal Cortex (OFC) との functional connectivity を同定した。更に、1 頭のマカクサルにおいて、電気生理学的な手法を使い、FC-fMRI により functional connectivity が確認された PRh-OFC の部位において、自発的な脳活動が協調的であることを確認した。

以上のように、本研究では、マカクサルの大脳領野間の functional connectivity を in vivo で調べる新しい方法論を開発し、電気生理学的な記録法と組み合わせて用いることが出来ることを示した。更に、ここで開発された技術により、fMRI で調べた協調的な自発活動が、電気生理学的にも確認されることが示された。ここで開発された方法は、大脳皮質領野間の協調的活動が高次認知機能に果たす役割を解明する上で重要なツールになると考えられる。また、今回の研究で得られた知見は、いまだよく分かっていない functional connectivity 生成のメカニズムや、anatomical

connectivity 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、小谷野賢治氏、田村啓太氏、足立雄哉氏、長田貴宏氏、竹内大吾氏、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。