

超高磁場 MRI で見る霊長類「全脳」神経回路の多様性

一分野横断型の霊長類脳標本画像リポジトリ：ヒト脳と精神・神経疾患の理解を加速する国際研究基盤

概要

慶應義塾大学（酒井朋子 助教、岡野栄之 教授）、京都大学（新宅勇太 特定准教授、宮部貴子 助教、濱田穰 名誉教授）、東京慈恵会医科大学（岡野ジェイムス洋尚 教授、太田裕貴 講師、曾我部和美 大学院生）、東京都立大学（畑純一 准教授）、量子科学技術研究開発機構（南本敬史 グループリーダー、平林敏行 主幹研究員）、生理学研究所および立命館大学（定藤規弘 教授（兼任）/教授）、ジョンス・ホプキンス医科大学（大石健一 准教授、森進 教授）らによる国際連携研究グループは、霊長類の「全脳」の神経回路を 3 次元上で高精細に可視化した脳画像を収集し、霊長類脳標本画像リポジトリを開発しました。

近年、磁気共鳴画像（MRI）法などの非侵襲的な医用画像法やコンピュータ技術の発展により、ヒトと近縁な霊長類との比較により、ヒトの脳の進化的な共通性や多様性を解明し、精神・神経疾患の病態の理解や予測の実現をめざす霊長類比較脳イメージングが注目されています。日本では、「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」（以下、革新脳）（注1）で、非ヒト霊長類モデルの脳画像データベースの開発が進んでいます。最近では、革新脳から小型霊長類のマarmoセットの脳画像データベースが公開されました。（<https://dataportal.brainminds.jp/marmoset-mri-na216>）。

革新脳および戦略的国際脳科学研究推進プログラム（以下、国際脳）（注2）との連携体制をもつ本研究グループは、世界最大級の霊長類脳標本コレクション（注3）を対象に、超高磁場 MRI 装置（注4）を用いて、脳標本を切り出すことなく神経線維の連絡性を可視化した拡散テンソル画像（diffusion tensor imaging; DTI 画像）（注5）を撮像する顕微鏡的 MRI 技術を開発し、体重 100g ほどのマarmoセットから体重 38 kg のチンパンジーにまでわたる霊長類種の神経回路の多様性を全脳レベルで描出することに成功しました（図1）。本脳画像リポジトリは、今回の発表論文で第2フェーズへと入り、さらに、多様な霊長類の脳情報を包括的に提供することで、データ駆動型科学を通じたヒト脳の特徴や精神・神経疾患の解明に貢献しています。本論文はこれまでの活動が国際的にも認められ、招待論文として「*Neuroimage*」のオンライン版に 2023 年 4 月 7 日に掲載されました。

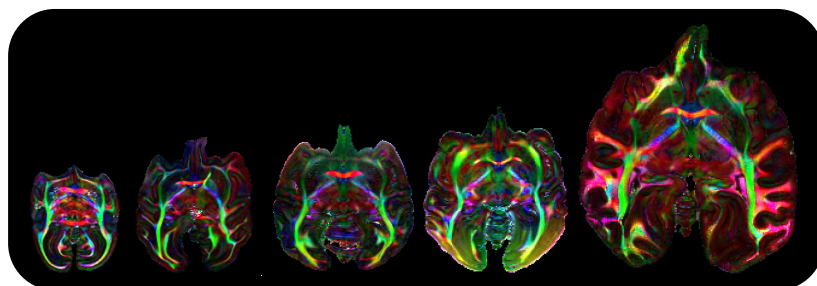


図1 霊長類「全脳」神経回路の多様性

左から順に、ボリビアリスザル、ノドジロオマキザル、クロザル、チベットモンキー、チンパンジー

1. 背景

ヒトという生物の脳の進化的起源を紐解くことは、私たちホモ・サピエンス（Homo sapiens）が、自分たちの“こころ”の働きや“いのち”のあり方を俯瞰し、未来に向かって新たな可能性や展望を自らの力で開く際の大きな手がかりとなります。

近年、磁気共鳴画像（MRI）法などの非侵襲的な医用画像法やコンピュータ技術の発展により、ヒトと、ヒトと近縁な生物種である非ヒト霊長類との比較により、ヒトの脳の構造や機能がどのように進化してきたのかを理解しようとする霊長類比較脳イメージング研究が確立されました。この研究分野で得られる生物学的知見は、脳の神経回路の接続パターンを解析することで、ヒトの脳の回路構造を明らかにすることを目指すヒト・コネクトーム（注6）研究にも活用され、特に拡散テンソル画像（diffusion tensor imaging ; DTI）は重要な役割を担っています。DTIは、脳の白質の水分子の拡散を可視化することで、神経線維束の方向性や密度を解析し、脳の構造的なつながりを明らかにすることができます。これにより、ヒトの脳の機能や神経科学の研究において深い洞察することが可能となり、神経変性疾患や精神疾患の研究や治療にもつながる可能性が期待されています。

近年、欧米諸国を中心に、国家プロジェクトとして、マウス、ヒト、非ヒト霊長類を対象とした脳画像データベースを主軸とした研究基盤の構築が進められています。日本では、革新脳において、非ヒト霊長類の脳画像データベースの開発が進められています。最近では、革新脳からマーマセットの脳画像データベースが公開されました（Hata et al., Scientific Data 2023）。

近年まで、霊長類を対象とした脳イメージング研究では、主に次の4つの問題点がありました。第一に、従来の組織学的手法では、脳を細かく切り取って顕微鏡で観察する必要があり、神経細胞同士のつながりを失ってしまい、全脳全体を観察することが難しく、神経線維の全体像を把握することが困難でした。しかし、最近では脳の白質の繊維束を可視化するDTI法により、小型の霊長類の脳の神経線維の全体像を高精細に3次元的に理解することができるようになりました。ただし、大型の霊長類の脳ではこの方法はまだ成功していないため、課題となっていました。

第二に、これまでの霊長類を用いた神経科学分野では、マーマセットやマカクなど、ごく限られた種類の霊長類モデルのみが研究対象とされてきたことです。現在、地球上には450種以上の霊長類が存在しています。よって、その多様性を考慮せず、数種の比較では、ヒトの脳システムの共通性や特異性に関する解釈が不完全になってしまう可能性もあります。

第三に、現在、非ヒト霊長類を対象とした研究環境の整備状況が、霊長類比較脳イメージング研究の競争力を決定する要因となっていることです。日本では、非ヒト霊長類を対象とした研究環境が整備されていますが、海外の多くの研究者が非ヒト霊長類の脳画像データに十分にアクセスできない状況に直面しています。

第四に、国際的なサイエンスコミュニティは、PRIMatE Data Exchangeなどのコンソーシアムを通じて、限られた貴重な非ヒト霊長類の脳画像データを配分することを期待しています。しかし、日本では、これらのデータを海外に提供の際の安全保障貿易管理や研究倫理を考慮したガイドラインがまだ整備されていないため、課題となっています。霊長類比較脳イメージング研究を加速させるためには、公正なデータ提供のための指針を策定し、新たな知見の創出に貢献することが求められています。

2. 研究手法・成果

本研究開発は、2014年から始まりました。第1フェーズでは、日本モンキーセンターが所蔵する世界最大の霊長類脳標本コレクションを対象に、超高磁場MRI（9.4テスラ）装置を用いて、小型の霊長類種の脳形態に基づく高解像度の脳解剖画像や神経線維の連絡性を可視化したDTI画像（解像度25-50 μ m）を全脳レベル

で非侵襲的に撮像する顕微鏡的 MRI 技術を開発しました (Sakai et al., Primates, 2018) (図 2)。今回の第 2 フェーズの研究開発では、大型類人猿であるチンパンジーの全脳の神経線維束を 3 次元上で高精細に可視化するための前処理や撮像シーケンスの開発に成功しました (図 2)。これにより、あらゆる霊長類脳の内部構造や脳表層の解剖学的特徴の多様性を描出できるようになりました (図 2、3)。

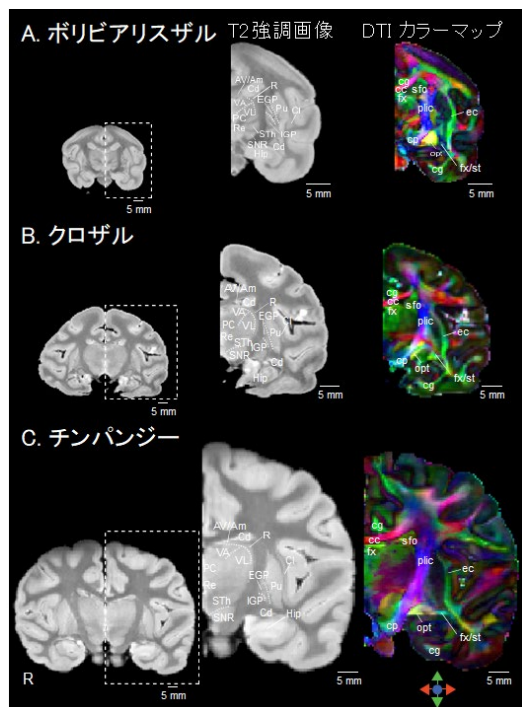


図 2 脳内部の神経解剖学的特徴の多様性

A. ボリピアリスザル、B. クロザル、C. チンパンジーの冠状面からの T2 強調画像と DTI カラーマップ。赤、緑、青色はそれぞれ内側-外側、前-後、上-下軸に沿った線維の向きを示す。

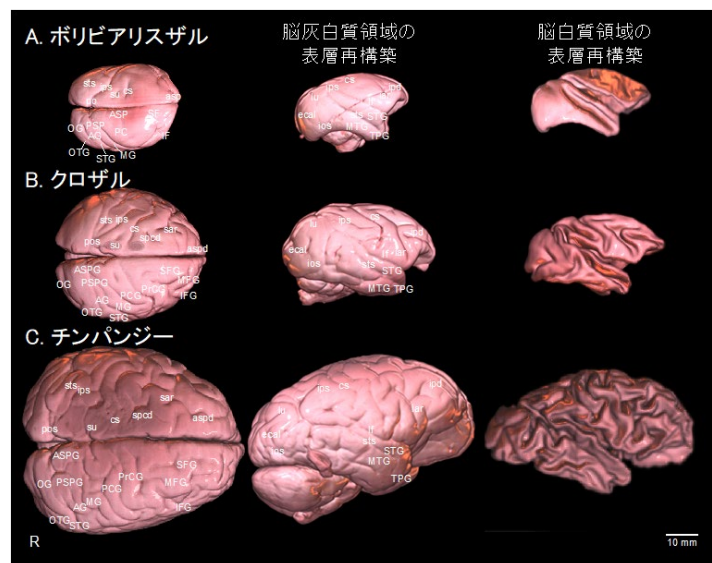


図 3 脳表層の神経解剖学的特徴の多様性

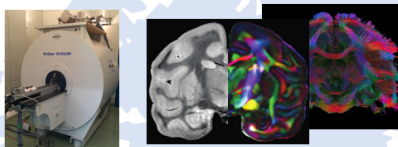
A. ボリピアリスザル、B. クロザル、C. チンパンジーの灰白質領域の表層再構築と脳白質領域の表層再構築。

脳画像のデータシェアリングにおいて、第 1 フェーズでは、シロテテナガザルやベニガオザルを含む 12 種 16 個体分の脳画像データとメタデータ (13 種類の種情報、6 種類の個体・脳標本情報、8 種類の撮像情報) を登録した脳標本画像リポジトリを公開し、共同研究を通じた研究支援基盤を確立しました。(Sakai et al., 2018)。第 2 フェーズでは、チンパンジーやクロザルを含む 9 種 12 個体分のデータセットを新たに公開しました。さらに、第 1 フェーズの脳画像データ輸出の実績を活かしつつ、データの輸出時の安全保障貿易管理や霊長類研究の国際的な研究倫理を考慮した、脳画像のデータ輸出のためのオリジナルのガイドラインを策定し、PRIMatE Data Exchange コンソーシアムからも承認を得ました。

本リポジトリは、単なるデータ提供だけでなく共創型研究プラットフォームとして機能しており、異なる研究分野の研究者や学生に対して、基本的なデータの取り扱いや分析に関する助言を行っています。現時点で、すでに欧米諸国とアジアを中心とした海外の研究機関の 10 機関以上に所属する、生物学、医科学、物理学、工学、化学、計算科学など多岐にわたる研究分野の研究者たちが、国際共同研究として本脳画像リポジトリのデータセットを活用しています。本研究開発プロジェクトは、日本の研究グループが国際的なイニシアチブを取り、データ駆動型脳科学の研究基盤を実際に構築することに成功した初めての事例です。

これにより、脳科学をはじめとする多岐にわたる研究分野の情報や知識の積極的な共有が促進されます。また、国際的な共同研究が推進されることで、精神・神経疾患の病態理解や予測の実現、新たな治療法や予防策の開発にも寄与することが期待されます。このようなデータベースを通じた研究基盤の結びつきは、今後も進展し続け、人間の脳に関する理解と臨床研究の一層の発展に寄与していくことが期待されます。

霊長類脳標本画像リポジトリの4つのポイント

1. 超高磁場MRIによる
「全脳」神経線維連絡の可視化

9.4テスラMRI 高精細な神経解剖学的特徴の描出
2. 世界最大の霊長類脳標本コレクションを対象
霊長類脳の多様性に迫る

3. 霊長類脳画像の輸出・倫理を考慮した
オリジナルの利用規定が国際的に承認

安全保障管理 動物倫理・研究倫理
4. 「共創型」国際的・学際的研究支援

 - ・共同研究として、霊長類の脳画像データの提供だけでなく、必要に応じて継続的な専門的アドバイスを提供。
 - ・海外の10機関以上に所属する生物学、医科学、物理学、工学、計算科学など分野の研究者が参画。

ヒト脳の特徴や精神・神経疾患のメカニズムの理解に貢献

図4 霊長類脳標本画像リポジトリの概要

3. 波及効果、今後の予定

日本モンキーセンター霊長類脳標本画像リポジトリの運用実績から、利用者の研究分野は進化生物学、神経科学、コネクトーム研究、心理学、行動科学、工学、数理科学、アプリケーション開発など、多岐にわたると予測されます。本リポジトリでは、脳の拡散強調画像や解剖画像を中心とした脳画像データを提供しています。そのため、データ解析やシミュレーション、計算機科学的手法を用いた研究に適したデータベースとなっております。今後の研究では、生体のヒトや非ヒト霊長類の機能的 MRI 脳画像データとの種間比較にも重点を置き、本リポジトリの有用性をさらに向上させる予定です。種間比較によって、ヒト特異的な脳機能についての洞察が得られることを期待しています。

さらに、最近の科学研究の動向として、遺伝子、分子、細胞、組織を網羅する多階層的アプローチによりヒト脳の理解や医療に結び付ける研究開発が急速に進められていることから、これらのアプローチを用いた研究者にも利活用していただけるよう準備を進める予定です。これらの研究により、脳科学のさまざまな分野で新たな知見が得られることでしょう。そして、長い道のりではありますが、100 種以上の霊長類の脳画像を提供することを目標に、継続してこのリポジトリを発展させていきたいと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究プロジェクトは、JSPS 若手研究(B)補助金（#26870827 および#17K18097、酒井朋子）、JSPS 海外特別研究員研究費（#490、酒井朋子）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト（JP17dm0207002、芝田晋介）、および AMED 戦略的国際脳科学研究推進プログラム（JP20dm0307007h0002、平林敏行；JP23dm0307005、定藤規弘）、ジョンズ・ホプキンス医科大学放射線科の Fakhri Rad Brite Star award（大石健一）によって支援されました。日本モンキーセンター連携研究プログラム（#2014013、#2015019、および#2016017、酒井朋子）、(旧) 京都大学霊長類研究所 共同利用・共同研究プログラム（#H25-E31 および#H26-C7、岡野栄之；#H27-D23、酒井朋子）、および理化学研究所脳神経科学研究センター データ駆動型脳科学関連技術開発のための共同研究プログラム（酒井朋子）によっても支援されました。

<用語解説>

1 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト（以下、革新脳）（Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies ; Brain/MINDS）

現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が推進する脳科学の大規模な研究プロジェクトです（事業期間：2014 年度～2023 年度）。小型霊長類のマーマセットを代表とする非ヒト霊長類の高次脳機能を担う神経回路の全容をニューロンレベルで解明することで、精神・神経疾患の克服につながるヒトの高次脳機能の解明のための基盤を構築することを目的として実施します。

ホームページアドレス：<https://brainminds.jp>

2 戦略的国際脳科学研究推進プログラム（以下、国際脳）（The Strategic International Brain Science Research Promotion Program; Brain/MINDS Beyond）

AMED が推進する脳科学の研究プログラムです（事業期間：2018 年度～2023 年度）。AMED で推進されてきた他の脳科学研究事業（革新脳等）や世界の国家的プロジェクトとの連携を強化しています。健常から疾患に至る脳画像等の総合的解析、AI による脳科学技術開発、ヒトと非ヒト霊長類動物との神経回路比較研究を推進することで、ヒトの心を生み出す知性、感性や社会性などのしくみを神経回路レベルで解明し、精神・神経疾患の早期発見、早期介入に導くことを目指しています。

ホームページアドレス：<https://brainminds-beyond.jp>

3 霊長類脳標本コレクション

日本モンキーセンターでは 1956 年の設立以来 65 年以上にわたり、附属動物園で飼育展示したのちに亡くなった個体の脳を獣医師と研究者の手によって標本化し、保存してきました。キツネザル類からゴリラやチンパンジーといった大型の類人猿まで、絶滅の恐れのある種も含む 11 科 100 種以上の多様な非ヒト霊長類種を含んでおり、その総数は 2400 点を超えます。これは世界でも屈指の規模を誇る貴重なコレクションです。

ホームページアドレス：<https://brainminds-beyond.jp>

4 超高磁場 MRI（Ultra-high Magnetic Resonance Imaging）

超高磁場 MRI は、強力な磁場を用いて脳の機能や構造を非侵襲的に可視化する医用画像技術の一種です。一般診療で使用されている MRI 検査は 1.5 テスラまたは 3 テスラの磁場を使用しますが、超高磁場 MRI は 7 テスラ以上の強力な磁場を使用するため、より高精細かつ高感度な画像が得られるようになります。この技術を用いることで、脳の神経回路の微細な構造や機能、病変部位などをより詳細に解析することが可能になります。本研究で用いた MRI 装置は 9.4 テスラの強力な磁場を有した超高磁場装置でした。

5 拡散テンソル画像（Diffusion Tensor Imaging ; DTI 画像）

DTI 画像は、脳内の水分子の拡散の程度を利用し、白質微細構造を可視化することができます。脳の白質は、神経細胞同士をつなぐ線維（束）で構成されており、情報伝達に欠かせない役割を持っています。DTI 画像により神経線維（束）の粗鋼を把握することができ、その情報は神経科学や脳神経外科学の分野で利用されています。DTI 画像は、脳神経疾患の診断や治療にも活用されており、特に脳卒中や脳外傷の患者の評価に役立っています。また、精神・神経疾患、発達障害、学習障害の研究にも用いられ、脳の線維構造の詳細な解析や、疾患との関連性の解明に貢献しています。

6 ヒト・コネクトーム (Human Connectome)

ヒト・コネクトームとは、人間の脳の神経回路網の総称です。神経回路網とは、神経細胞同士が結合し、情報を伝達するために構成されたネットワークのことを指します。ヒト・コネクトームは、非侵襲的な神経画像法である MRI (磁気共鳴画像法) を用いてマッピングすることができます。MRI を用いることで、脳の神経回路の接続パターンを解析し、ヒト・コネクトームの全体像を描くことができます。これにより、脳の回路構造を理解し、神経疾患の発症機構の解明や治療法の開発に役立てることが期待されています。

7 PRIMatE Data Exchange

PRIMatE Data Exchange は 2018 年に設立された霊長類の脳画像データを共有することを目的とした国際的なコンソーシアムです。主に、研究者が脳の機能や構造、発達について研究するために利用されます。このコンソーシアムは、世界中の 25 以上の研究機関や大学、研究者らによって構成されており、PRIME-DE に参加する機関は、自らが収集した脳画像データを共有することで、より広範な分析と研究の可能性を提供しています。このコンソーシアムでは非ヒト霊長類のニューロイメージングのためのコミュニティ主導のリソース交換プラットフォームである PRIMatE Resource Exchange (PRIME-RE) の構築も推進しています。

PRIME-DE ホームページアドレス：http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/indiPRIME.html

PRIME-RE ホームページアドレス：<https://prime-re.github.io>

<研究者のコメント>

日本モンキーセンターが長年にわたり作成し、保存してきた霊長類の脳標本が、現在の科学技術の発展によって新たな成果をもたらしました。多くの先人たちが地道に積み重ねてきた標本作成と保存のための努力に改めて敬意を表するとともに、その歴史の一端を担ったことへの責任、そして何よりも、時を経て受け継がれた博物館資料のもつ可能性がまだまだ広がっていくことへの期待感を、この研究にかかわったことで感じています。(新宅勇太)

2010 年に京都大学の大学院生だった私は、医学部で森先生のセミナーを拝聴し、ヒト脳の拡散テンソル画像研究の美しい世界に感銘を受けました。その後、「この手法で霊長類の脳領域の『つながり』も見たい」という夢を抱いていました。8 年後にその夢が実現し、さらに 5 年後にはこれらの脳画像データを共有することで、国や分野を超えた多くの研究者と「つながり」を持つこともできました。このようなセレンディピティ (偶然の幸運) に感謝します。ここに至るまで多くの先生方や仲間にご教示やご支援をいただいたことに深く感謝します。本リポジトリを通じて、多くの人々に比較脳イメージング研究を知っていただき、ヒトの脳やここに関する知的価値を創出できるよう、このような研究基盤の構築を続けて参りたいです。(酒井朋子)

<論文タイトルと著者>

タイトル：The Japan Monkey Centre Primates Brain Imaging Repository of high-resolution postmortem magnetic resonance imaging: The second phase of the archive of digital records (高解像度 MRI 撮像による日本モンキーセンター霊長類脳画像リポジトリ：デジタルデータアーカイブの第 2 フェーズ)

著 者：Tomoko Sakai, Junichi Hata, Yuta Shintaku, Hiroki Ohta, Kazumi Sogabe, Susumu

Mori, Takako Miyabe-Nishiwaki, Hirotaka James Okano, Yuzuru Hamada, Toshiyuki

Hirabayashi, Takafumi Minamimoto, Norihiro Sadato, Hideyuki Okano, Kenichi Oishi

掲 載 誌： *Neuroimage*

DOI： 10.1016/j.neuroimage.2023.120096

<リポジトリ WEB 情報>

タイトル：The Japan Monkey Centre Primates Brain Imaging Repository

(日本モンキーセンター霊長類脳標本画像リポジトリ)

WEB アドレス：

(英語) https://www.j-monkey.jp/BIR/data_e_new.html

(日本語) <https://www.j-monkey.jp/BIR/index.html>

