

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料  
〔平成29年度研究進捗評価用〕

平成26年度採択分  
平成29年3月10日現在

ヒト脳の形態形成から行動生成に至る発達のダイナミクス

Developmental dynamics of human brain from pattern  
formation to generation of behaviors

課題番号：26220004

多賀 巖太郎 (TAGA GENTARO)

東京大学・大学院教育学研究科・教授



研究の概要

ヒトの脳の発達過程においては、胚子・胎児期に基本的な形態が形成され、自発活動を通じて機能的なネットワークが構築され、乳児期に睡眠と覚醒のような基本的な行動が生成するに至ると考えられる。MR 構造画像、機能的近赤外分光法、脳波、生体信号、行動計測、力学系モデル構築と計算機シミュレーション等の手法を駆使して、発達のダイナミクスに迫る。

研究分野： 情報学

キーワード： 生命情報、複雑系

1. 研究開始当初の背景

ヒトの脳の構造的及び機能的ネットワークの全体像が、イメージング研究によって捉えられるようになってきた。一方、個体発生において、脳の複雑なネットワークが構築される過程とその原理については未解明な点が多い。特に、ヒトの胚子・胎児期の脳の形態形成から、新生児・乳児期の行動生成に至る発達のダイナミクスを明らかにすることは、極めて重要な問題である。

2. 研究の目的

脳の自発活動の時空間秩序生成とネットワークの構造変化、睡眠状態に応じた外界の刺激の処理と学習に焦点を当てる。胚子期の形態形成、胎児期の白質線維や脳回の形成、早産児の脳の機能発達、新生児・乳児期の脳の機能的ネットワークの発達及び学習による変化を、イメージング研究・行動研究と、動力学を記述する数理・シミュレーション研究により、実証的かつ理論的に解明する。

3. 研究の方法

ヒトの胚子・胎児期における脳の形態形成をMR顕微鏡による標本の画像分析を行う。NICUに在院中の満期産児、早産児の脳機能発達をfNIRS(機能的近赤外分光法)を用いて調べる。また、乳児の睡眠中の脳活動と睡眠段階の変化をfNIRSや脳波の計測により調べる。脳の発達に関わる力学系モデルを構築し、計算機シミュレーションを行う。

4. これまでの成果

〈胚子・胎児期の脳の構造形成〉

ヒトの胚子・胎児の標本をMR顕微鏡で撮像した画像より、終脳・間脳・中脳・橋・小脳・延髄の6つの領域分割を行い、19の発生段階ごとに脳の三次元立体化像を作成した(山田ら)。一方、ヒト胚子画像より、カーネギー発生段階ごとに、脳実質と脳室の三次元立体化像を作成し、形態形成の観察と定量的な検討を行った(Shiraishi et al. 2015)。また、胎児期における脳溝の発達を定量化した(Yoshida et al. 2017)。さらに、中耳・外耳・視覚器等の感覚器や脳血管系 Willis 輪の形態形成についても発生段階ごとに検討した(高桑ら)。世界的に貴重な胚子・胎児期の標本から、脳の構造発達に関わる三次元情報を抽出することで、脳の初期の形態形成の基本的な理解に大きく寄与しつつある。

〈新生児期の脳の機能発達〉

脳血流と代謝は脳の形態形成と脳の活動生成を支える基盤である。脳の自発活動にともなう脳血流と酸素代謝は、乳児期初期に劇的に変化すると考えられる。そこで、NICUに在院中の満期産児・後期早産児・前期早産児、満期産児で在院歴のない2-6ヶ月齢児を対象とし、fNIRSによる脳の自発活動の計測を行った。酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの自発的変動の位相差を hemoglobin Phase of oxygenation and deoxygenation (hPod) と名付け、個人ごとに値を求めた。在胎週数によらず生後 hPod は同位相から逆位相の方向に急激に変化し、前

期早産児では、生後2ヶ月以降のhPodの変化が緩やかであった(Watanabe et al. 2017)。動脈・毛細血管・静脈での異なる酸素動態を考慮したモデルにより、hPodの逆位相への変化は、酸素分圧のゆらぎ、ヘモグロビンの胎児型から成人型への変化、神経系のシナプス形成と関連した毛細血管の発達等を反映すると考えられた。hPodは脳の機能発達を鋭敏に示す新たな指標として期待される。

<乳児期の脳の機能発達>

乳児期の行動や知覚に関わる脳の機能的な仕組みが発達する機構を追求した。睡眠時の乳児から取得したfNIRSデータにおいて、酸素化ヘモグロビンの変動に関して、脳領域間の相関行列により定義される機能的ネットワークを抽出し、中継地点(ハブ)となる領域を調べた。新生児では両側の前頭前野背外側部に局在するのに対して、3ヶ月児と6ヶ月児では、左半球の下前頭回と側頭・頭頂領域にハブが見いだされた(保前ら)。

さらに、睡眠中の3ヶ月児でfNIRS計測を行い、機能的ネットワークや位相同期性が、睡眠段階に応じて動的に変化することを発見した(多賀と渡辺)。また、2ヶ月児の睡眠脳波計測を実施し、脳波の連続性や紡錘波の出現頻度について分析を行った(佐治ら)。

fNIRSで計測される睡眠時の自発活動と刺激誘発活動に関して、いずれも頭表組織よりも神経組織に由来することが、3ヶ月児のデータで明らかにされた(Funane et al. 2014)。さらに、3ヶ月児に音声を提示すると、自発活動と同様に左半球の下前頭回がハブ性を示すことを見出した(保前ら)。

これらは、睡眠時の脳の自発活動が、機能的な役割を果たしていることを示唆する。

<脳発達の理論>

発達期におけるエネルギー代謝の動態が、脳の形態形成と自発活動生成の両側面の拘束条件となる枠組みを構築した。その一部として、神経系の活動が、エネルギー代謝に必要な酸素を供給する血管系の調節を行う機構について、力学系モデルのシミュレーションを行い、hPodの特徴を再現した(多賀ら)。

一方、脳の形態形成と活動の相互依存性の理解を目指した。連続体力学に基づき、成長する板の理論を検討した。また、大脳皮質の折れ畳み構造が神経活動に果たする役割を理解するため、曲面が神経活動に基づく進行波に及ぼす影響を調べ、進行波の変形・対消滅・分裂をともなう一連の現象を見いだした(藤本ら)。

さらに、脳の情報生成と脳の形態形成とをつなぐ枠組みの構築を目指した。神経場のモデルの情報処理能力の性質とその空間変形や長距離ネットワークによる効果を検討し、空間変形を伴う甘利神経場における移動波のダイナミクスとネットワーク構造の相補性を考察した(Sato et al. 2016)。

## 5. 今後の計画

胚子・胎児の脳のマクロな形態の発達について、特に大脳皮質と白質線維の形成に焦点を当てた解析を行う。新生児の脳の発達については、fNIRSを用いたhPodを低週齢の早産児で調べ、機能的ネットワークの形成の初期過程を明らかにする。また、機能発達とMRI構造画像との関連を検討する。乳児期の脳の機能発達に関しては、fNIRSや脳波に加え、その他の生体信号から、自発活動の状態を定量化し、静睡眠・動睡眠と成熟したREM・NREM睡眠との連続性・不連続性を明らかにする。さらに、自発活動と刺激誘発活動との相関、学習による機能的ネットワークの変化の機構を解明する。理論研究では、代謝と神経活動の相互作用を考慮した力学系モデルを構築し、自発活動の起源を調べる。また、自発活動と形態形成との相互依存性に関して、連続体力学モデルにより、大脳皮質の成長と折れ畳みの機構を検討する。さらに、曲面での神経活動の反応拡散モデルや長距離結合を持つ神経場モデルより、成長する大脳皮質における情報生成の特徴を明らかにする。

## 6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

Watanabe H, Shitara Y, Aoki Y, Inoue T, Tsuchida S, Takahashi N, Taga G: Hemoglobin phase of oxygenation and deoxygenation in early brain development measured using fNIRS. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. E1737-E1744, 2017

Yoshida R, Yamada S, Takakuwa T: Dynamics of gyrification in the human cerebral cortex during development, Congenit Anom, 57 (1) 8-14, 2017

Sato Y, Shimaoka D, Fujimoto K, Taga G: Neural field dynamics for growing brains. Nonlinear Theory and Its Applications 7, 226-233, 2016

Shiraishi N, Katayama A, Nakashima T, Yamada S, Uwabe C, Kose K, Takakuwa T: Morphology and morphometry of the human embryonic brain. A three-dimensional analysis. Neuroimage 115 96-103, 2015

Funane T, Homae F, Watanabe H, Kiguchi M, Taga G: Greater contribution of cerebral than extracerebral hemodynamics to near-infrared spectroscopy signals for functional activation and resting-state connectivity in infants. Neurophotonics 1, 025003, 2014

ホームページ等

<http://dbsl.p.u-tokyo.ac.jp>