

氏 名 丸山 修紀

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 2254 号

学位授与の日付 2021年3月 24日

学位授与の要件 生命科学研究科 生理科学
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 Anatomical and functional analysis of the human brain with
magnetic resonance imaging at ultrahigh fields

論文審査委員 主 査 南部 篤
生理科学専攻 教授
定藤 規弘
生理科学専攻 教授
磯田 昌岐
生理科学専攻 教授
花川 隆
京都大学 大学院医学研究科 教授

(Form3)

Summary of Doctoral Thesis

Maruyama, Shuki

Anatomical and functional analysis of the human brain with magnetic resonance imaging at ultrahigh fields

Magnetic resonance (MR) systems have become one of the most important tools in not only clinical medicine but also brain science researches. Ultrahigh magnetic field (static magnetic field $\geq 7\text{T}$) strengths can significantly enhance the signal-to-noise-ratio (SNR), contrast-to-noise-ratio (CNR), spatial resolution, and chemical shift dispersion. Thus, it is expected that it will be possible to visualize microstructures of the human brain at a sub-millimeter resolution and high contrast and to observe the subtle changes in the cerebral blood flow and neurometabolites underscoring cognitive function. The goal of my doctoral project was to apply ultrahigh field 7T MR systems to structural and functional brain analysis for advancing the understanding of the higher brain functions of the human brain.

First, I investigated the visualization of the globus pallidus sub-segments in Study I. The success of deep brain stimulation (DBS) targeting the internal globus pallidus (GPi) depends on the accuracy of electrode localization inside the GPi. The GPi, separated from the external globus pallidus (GPe) by the medial medullary lamina (MML), further into the external/internal segment (GPie/GPii) by the accessory medullary lamina (AML). In this study, I sought to compare the visualization of the MML and AML between proton density-weighted (PDW) and T2-weighted (T2W) sequences on 3T and 7T MRI scanners. Eleven healthy participants (five men and six women; age, 19–28 years; mean, 21.5) and one 61-year-old man were scanned using two-dimensional turbo spin-echo PDW and T2W sequences on 3T and 7T MRI scanners with a 32-channel receiver head coil and a single-channel transmission coil. Both qualitative and quantitative evaluation of the visualization of the MML and AML was

conducted. Profiles of signal intensity were obtained from the pixel values of straight lines over the GP regions crossing the MML and AML. Contrast ratios (CRs) for GPe/MML, GPie/MML, GPie/AML, and GPii/AML were calculated. Qualitatively, 7T visualized both the MML and AML, whereas 3T visualized the MML less clearly and hardly depicted the AML. Although the signal intensity profiles acquired with PDW and T2W sequences at 3T showed one negative peak representing the MML. However, the signal intensity profiles acquired with PDW and T2W sequences at 7T showed two negative peaks representing the MML and the AML, distinguishing the GPe, GPie, and GPii. The T2W sequence at 7T yielded significantly higher CRs for GPie/MML, GPie/AML, and GPii/AML than the PDW sequence at 7T or 3T. The T2W sequence at 7T allows visualization of the internal structures of GPi segments with high signal intensity and contrast.

Second, I investigated the primary motor cortex (M1)-centered motor learning network in Study II. M1 is crucial in motor learning. However, it remains unclear how M1 interacts with other brain areas during practice leading to motor learning. Here, I hypothesized that learning-related information is provided by the fronto-parietal execution network (FPN), which is critical for the flexible cognitive control required for practice as a goal-seeking procedure. I combined magnetic resonance spectroscopy (MRS), task fMRI, and resting-state fMRI to depict the sequential finger-tapping learning network. Using a 7T MR machine, I measured GABA and glutamate (Glu) concentration within M1, which regulates network connectivity. A total of 25 participants performed a tapping sequence with their left hand as quickly as possible during fMRI. I conducted MRS and resting-state fMRI before and after the task. MRS was also performed during the task. An increase in the Glu/GABA ratio in the right M1 was positively correlated with task performance improvement. The fronto-parietal regions, including the right M1, demonstrated a learning-related increase in preparatory activity, which overlapped with the FPN and sensorimotor network (SMN). Resting-

state fMRI revealed that motor learning-related increments in M1-seeded functional connectivity with the FPN, but not the SMN, were positively correlated with changes in the Glu/GABA ratio in the M1. These connectivity changes were more prominent in the parietal region than in the frontal region. Our findings indicate that motor learning driven by cognitive control is associated with local variation in the excitatory-inhibitory balance in the M1 that reflects remote connectivity with the FPN, representing the formation of declarative procedural skill.

博士論文審査結果

Name in Full
氏名 丸山 修紀

論文題目 Anatomical and functional analysis of the human brain with magnetic resonance imaging at ultrahigh fields

磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) は脳形態のみならず脳に内在する神経伝達物質の動態並びに脳血流変動を伴う脳活動を単一装置で計測できる。静磁場強度の上昇は、空間分解能の向上、組織コントラストの増強や神経伝達物質の分離分解能の向上をもたらす。出願者はこれらを踏まえ、超高磁場 7 テスラ MRI 装置をヒト脳の解剖学的・機能的解析に応用した以下 2 つの研究を行った。

1) 淡蒼球内節の高精細形態イメージング: 3 テスラ MRI と 7 テスラ MRI の比較

大脳基底核の淡蒼球は内側髄板により外節と内節に分けられ、内節は副内側髄板により外側部と内側部に分けられる。淡蒼球内節を標的とする脳深部刺激は内節内側部への正確な電極留置が治療効果を左右する。従来の 3 テスラ MRI では、淡蒼球内節の内部構造の同定は容易ではなかった。そこで、出願者は 7 テスラ MRI による淡蒼球内節の内部構造の描出を検討した。若年健常者 11 名 (19-28 歳) と壮年後期健常者 1 名 (61 歳) に対して、7 テスラ MRI 及び 3 テスラ MRI を用いた。3 テスラ MRI は僅かに内側髄板を描出したが、副内側髄板は視認できなかった。しかし、7 テスラ MRI では内側髄板と副内側髄板を明瞭に視認できた。また 7 テスラ MRI の T2 強調像は、3 テスラ MRI より 12% 高いコントラスト比を示した。本成果は、近年急速に普及している脳深部刺激療法において、電極留置の精度向上への貢献が期待でき、臨床応用にも繋がる知見である。

2) 一次運動野と前頭頭頂ネットワークにより媒介される系列指運動学習: MRI・MRS 研究

一次運動野はピアノ打鍵動作のような系列指運動の遂行のみならず学習においても重要な役割を果たすことが知られている。しかし、運動技能を高めるための練習過程において、一次運動野と他の脳領域の関係性は明らかでない。出願者は、練習中の学習情報は目標志向的行動を支えている前頭頭頂実行系ネットワークによってもたらされるという仮説を立てた。右利き健常者 25 名に対して、左手を使って被験者の最大速度で打鍵することにより学習を促す系列指運動課題を用いた。7 テスラ MRI を用いて課題時及び課題前後の安静時に機能的 MRI 及び MR Spectroscopy (MRS) を行い、運動学習中のネットワーク結合変化と代謝状態を評価した。学習過程つまり記憶痕跡形成過程は、脱抑制を伴う局所神経回路の再構築であることから一次運動野の脱抑制性指標として局所グルタミン酸/GABA 比を用いた。課題実行期間と休息期間を交互に配置し、課題実行期と課題実行直前の課題準備期において学習に伴い脳活動が増強する領域を描出した。右側一次運動野のグルタミン酸/GABA 比は課題成績の向上率と正相関した。運動記憶の読み出しを反映する課題準備関連信号の増強が両側一次運動野及び前頭頭頂領域で見られ、運動技能の記憶痕跡を示していると考えられた。この領域は、安静時の感覚運動ネットワークと前頭頭頂ネットワークの領域と部分的に一致した。また安静時の右側一次運動野と前頭頭頂ネットワークの機能的結合性変化と右側一次運動野のグルタミン酸/GABA 比の変化は正相関し、これは特に頭頂領域におい

て顕著にみられた。これらの結果から、一次運動野の脱抑制は一次運動野と前頭頭頂ネットワークの遠隔結合を制御することが示された。本成果は、系列指運動学習における一次運動野の重要性を再考させるとともに、脳領域間ダイナミクスに関する知見を発展させると期待できる。

これらの研究は、超高磁場 7 テスラ MRI 装置を用いて従来では感度・精度上困難であったヒト脳局所領域内の解剖情報を同定したこと、並びに脳ネットワーク変化の背景にある動的メカニズムを解明したことに新規性があり、当該分野の今後の発展に資するものと考えられる。また、成果の一部は既に論文として発表されている。以上の結果から、本研究は学位論文として十分な内容を有しているものと、審査委員会において全員一致で判断した。