The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Spatial localization of traveling neural activities induced by curved cortical surface geometry : A pre-pattern theory for brain wiring and folding
Author(s)	堀部, 和也
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/85278
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　　堀部和也　　）	
論文題名	Spatial localization of traveling neural activities induced by curved cortical surface geometry: A pre-pattern theory for brain wiring and folding (皮質の曲面形状が引き起こす神経活動の空間的局在： 脳の配線と折りたたみのためのプレパターン理論)

論文内容の要旨

生体や非生命体の曲面上には、化学的・電気的な興奮性の波が広く見られ、何らかの機能を果たしている。ヒト胎児の脳表面では、自発的な神経活動が起こり、興奮性波が表面を空間的に伝播している。興奮性波の発生源の候補として、サブプレートニューロンが挙げられる。サブプレートニューロンは、脳全体で接線方向に連続した均一な成分（サブプレートコンポーネント）を形成している。サブプレートコンポーネントにおける自発的な神経活動は、胎児期に脳の折り畳みと神経線維の配線がいつどこで起こるかをサポートすると示唆されているが、そのメカニズムはほとんどわかっていない。本研究では、一様なコンポーネントの形状が神経活動の方向を制御しているのか、もしそうならば、胎児期の脳の形状がどのように神経活動の偏りを引き起こすのかを確認するために、曲面上の興奮性の波を数値的にシミュレーションした。その結果、表面形状が興奮性波の屈曲と分裂を引き起こすことを発見した。さらに、曲面の最短経路を用いて波の屈曲・分裂を予測できることを示した。続いて、最短経路を用いて胎児の脳表面に神経活動の見積もり、空間的な局在が現れることを発見した。この空間的局在は、後の成長ステージで神経繊維が成熟する位置と一致した。 さらに、発達に伴う脳溝の伸長方向は、神経活動の空間的局在の変位と一致した。以上のことから、脳の表面形状に応じて空間的に局在する神経活動は、脳の折り畳みと神経線維の配線を支援するためのプレパターンとして機能することが示唆された。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　堀部和也　）			
論文審査担当者	（職）		氏　名
	主 査	教授	上田 昌宏
	副 査	教授	松野 健治
	副 査	教授	多賀　厳太郎　（東京大学教育学研究科）
	副 査	招へい准教授	小田 広樹
	副 査	准教授	藤本 仰一

論文審査の結果の要旨

発生初期（胎児期）のヒト脳では、長距離の神経ネットワーク（神経線維）は未成熟であり、脳表面上での自発的な神経活動とその空間的伝搬が支配的である。この発生ステージの神経活動が、神経ネットワークの形成や大脳皮質折り畳み構造の位置決めに寄与する可能性が、近年示唆されている。しかしながら、それらの仕組みは、ほとんど理解されていなかった。

本博士論文において、興奮性の進行波の「大域的な進行方向」を捉える新たな解析方法が開発された。反応拡散方程式から計算される興奮性の波の進行方向が、測地線方程式から計算される曲面の最短経路と大域的に一致することが、様々な曲面に対して数値計算により証明された。この理論に基づき、脳の表面形状の実データから最短経路の空間的分布を計算することで、興奮性の波の大域的な進行方向が定量的に予測可能となった。

そこで、ヒト胎児期の大脳皮質表面のあらゆる場所において、最短経路を網羅的に計算した。その結果、最短経路が空間的に局在する「ホットスポット」を、大脳皮質の複数の部位に発見した。さらに、各ホットスポットから特定の方向へ「最短経路の束」が配向し、別のホットスポットへと繋がる帯状の局在「ホットリンク」も発見した。つまり、脳の表面形状に応じて神経活動の伝搬方向がバイアスされて、その進行波が特定の領域にネットワーク状に局在しうることが予測された。この最短経路の空間局在パタンを、胎児期の３つのステージの皮質において比較したところ、ステージ進行に伴い、各ホットスポットとホットリンクの位置は少し移動することに加えて、ホットスポットとそれらを繋ぐホットリンクの数が増大することを発見した。これらホットスポットとなる皮質の領域は、ガウス曲率が負の大きい値を示す、すなわち、鞍状の曲面の形を持つことを明らかにした。

興味深いことに、最短経路の束が局在するホットスポットとホットリンクは、その後の発生ステージで形成される神経ネットワークに近接し、両者の位置の重なりが示唆された。さらには、進行ステージに伴うホットスポットの移動方向は、皮質折れ畳みが伸展する方向に近いことが示唆された。神経ネットワーク形成機構に関する先行研究では、軸索ガイダンスの分子機構に焦点が当てられてきた。また、皮質折れ畳み機構に関する先行研究では、遺伝子発現や神経細胞の増殖・分化・移動の時空間動態に焦点が当てられてきた。こうした分子論的な研究とは異なるアプローチをとることによって、本博士論文では、皮質表面の形に応じてバイアスされた神経活動のネットワーク状の空間局在パタンが、神経線維のネットワーク形成および皮質折れ畳みの鋳型になりうるとするユニークな仮説を提唱している。

これらの成果は、自己組織化・神経発達において新しい見解をもたらす。加えて、本博士論文で提示された解析手法は、心臓など他の器官や細胞にも応用可能であり、今後の研究発展に広く寄与するもので、理学上貢献するところが大きい。博士論文の内容の量も質も十分に高い水準にあり、本論文は博士（理学）の学位論文として充分な価値があるものと認められた。