

---

---

# 安静時 fMRI の臨床応用： 機能的結合と認知機能の関連

## Clinical application of resting-state functional MRI: functional connectivity and cognition

島根大学医学部神経内科・講師

小野田慶一\*

---

---

### 1. はじめに

ヒトは年を重ねると判断力が鈍り、もの覚えが悪くなり、物事の処理速度も遅くなる。こうした認知機能の低下が実生活に影響を及ぼす水準に至ると認知症となる。こうした現象は灰白質容積、白質統合性、脳血流量や脳代謝率などの多様な変化を反映している。従来の画像研究ではこれらの領域特異的な変化が検討されてきたが、近年では脳のネットワーク的性質を強調した研究が注目されている。

脳は一つのネットワークである。脳には機能の異なる多数の領域が存在し、互いに情報のやり取りを行っている。そのネットワークは解剖学的にも機能的にも高度に組織化され、自己一貫性の維持や環境の変化に対する柔軟な対応を可能にしている。解剖学的に離れた脳領域間の神経活動パターンの類似の程度を機能的結合と呼ぶ。この機能的結合の振る舞いを調べることにより脳のネットワーク的性質を定量化し、検討することが可能となってきた。機能的結合は安静時に記録された fMRI 信号の時系列変化の共活動の程度として算出される。一般的な安静時 fMRI 実験では、研究参加者はリラックスし、なるべく何も考えないように教示される。その際の神経活動を反映した fMRI 信号は、機能的に関連した複数の領域が一致した変動を示す。近年では、この離れた領域間の協調活動を反映した機能的結合が認知機能と強い関連を示し、認知症の新たなマーカーとなりうる事が明らかとなってきた。

### 2. 加齢と機能的結合の関連

これまでの安静時 fMRI 研究により、脳には複数の機能的ネットワークが存在することが明らかとなっている。その中でも最も特徴的なものはデフォルトモードネットワークである。このネットワークは内側前頭前野、後部帯状回、外側下頭頂葉を主たる領域とし、課題負荷のない安静にしている時に血流が増加するという特異的なネットワークである。このデフォルトモードネットワーク内の機能的結合は、若年者と比較し高齢者で低下し、さらに神経心理学的検査との関連も示唆されている<sup>1-3)</sup>。加齢によって機能的結合が低下するのはデフォルトモードネットワークだけではない。我々は、前部帯状回と島によって構成される顕著性 (salience) ネットワークもまた年を経ると機能的結合の低下を示し、認知機能と関連することを明らかにした<sup>4)</sup>。これらの報告は脳萎縮の影響を統制して得られた結果である。そのため、解剖学的な変化が現れる前段階で認知機能の低下を予測できるかもしれない (図 1、2)。

### 3. 認知症における機能的結合の変化

2004 年にアルツハイマー病 (AD) ではデフォルトモードネットワークの機能的結合が低下することが報告されている<sup>5)</sup>。この知見を契機に、安静時 fMRI の精神・神経疾患への臨床応用に関する研究が活発化した。デフォルトモードネットワークは AD における血流低下領域と一部重複し、さらにデフォルトモードネットワークに含まれる領域と AD にお

---

\* Keiichi Onoda: Department of Neurology, Shimane University

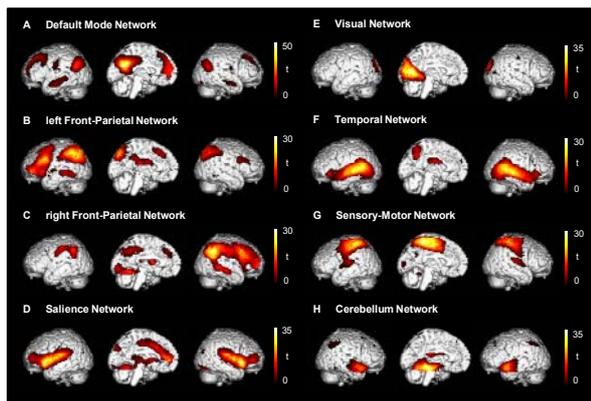


図1 独立成分解析によって抽出された安静時ネットワーク

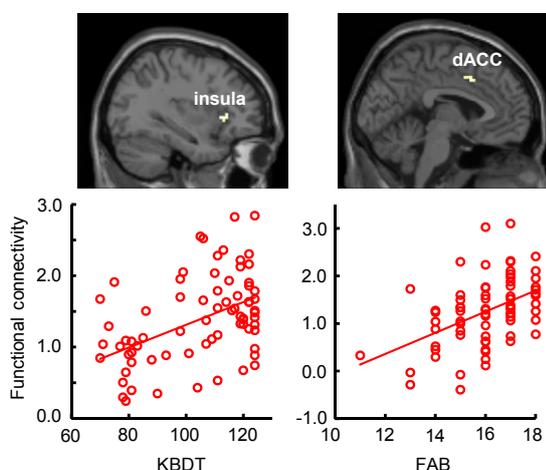


図2 顕著性ネットワークの機能的結合と認知機能の関連 (Onoda et al., 2012)

いて委縮を示す海馬との結合の低下も指摘されている。デフォルトモードネットワークの評価は、AD 診断における強力なツールとなりうる。

さらに、認知症早期診断への展望も開けてきている。軽度認知障害 (MCI) は AD の前段階としてとらえられ、健常者よりも AD への移行率は高い。健忘性 MCI の患者のデフォルトモードネットワークは健常者と比較して、海馬との結合性が低下し、記憶課題のパフォーマンスと正の相関を示したことが報告されている<sup>6)</sup>。海馬領域の構造的な変化が顕著ではない MCI において、デフォルトモードネットワークの機能的結合が記憶機能との関連を示したことは、安静時 fMRI の有用性を一層確信させる。

認知症のサブタイプごとに安静時の機能的ネットワークは異なる変化を示すことが報告されている。AD ではデフォルトモードネットワークが障害される一方で、前頭側頭型認知症では顕著性ネットワー

クが障害されていた<sup>7)</sup>。この報告ではデフォルトモードネットワークと顕著性ネットワークを組み合わせることにより高い感度 (91.7%)・特異度 (95.8%) を示しており、特に前頭側頭型認知症は 100% 同定されていた。この知見はアルツハイマー病と前頭側頭型認知症はネットワーク結合のパターンによってかなり高い精度で識別できることを示している。

#### 4. おわりに

以上のように安静時 fMRI で測定・算出された機能的結合ネットワークを評価することは認知症の臨床における新たな画像マーカーとなりうる。認知症における機能的結合は解剖学的な萎縮より先行して検出されうるため、早期発見においても重要となる。しかし、新しい解析であるため、多様な解析手法が展開されており、一本化がなされていない。対象となる疾患によっても、適切な解析手法が異なってくる可能性も高く、より一層の知見の蓄積が望まれる。

#### 参考文献

- 1) Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJ et al.: Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cereb Cortex* 18: 1856-1864. 2008.
- 2) Esposito F, Aragri A, Pesaresi I et al.: Independent component model of the default-mode brain function: combining individual-level and population-level analyses in resting-state fMRI. *Magn Reson Imaging* 26: 905-913. 2008.
- 3) Koch W, Teipel S, Mueller S et al.: Effects of aging on default mode network activity in resting state fMRI: does the method of analysis matter? *Neuroimage* 51: 280-287. 2010.
- 4) Onoda K, Ishihara M, Yamaguchi S: Decreased functional connectivity by aging is associated with cognitive decline. *J Cogn Neurosci* 24: 2186-2198. 2012.
- 5) Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL et al.: Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101: 4637-4642. 2004.
- 6) Jin M, Pelak VS, Cordes D: Aberrant default mode network in subjects with amnesic mild cognitive impairment using resting-state functional MRI.

Magnetic resonance imaging 30: 48-61. 2012.

- 7) Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED et al.: Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Brain 133: 1352-1367. 2010.

この論文は、平成 25 年 4 月 20 日(土)第 19 回中・四国老年期認知症研究会で発表された内容です。