

安静時自発脳活動の 複雑ネットワーク解析と認知症

Complex brain network analysis of resting-state functional MRI and dementia

島根大学医学部内科学講座内科学第三

山口修平* (教授) 小野田慶一** (講師)

1. はじめに

機能的 MRI は脳機能を非侵襲的に評価する手段として脳神経科学に大きな貢献をしてきた。その測定原理としては、脳の神経活動に伴う酸化ヘモグロビン量の変化を BOLD 信号として捉えるもので、課題遂行に関与する脳内部位を非侵襲的に高い空間解像度をもって検出することを可能とする。近年、安静時の BOLD 信号の自然変動に注目し、変動の脳内各領域間の相関関係を算出することで、脳領域間の機能的結合を解析する手法が使用されるようになった。これは安静時機能的 MRI と呼ばれる方法で、脳の機能的結合性の強さを簡便かつ鋭敏に捉えることを可能とした。従来の課題賦活による機能的 MRI との相違は、課題遂行が不可能な集団でも測定が可能であること、したがって被験者の負荷・負担が極

めて低いこと、刺激装置等の MRI 以外の付加的な装置を必要としないこと、約 5~10 分間という短い時間で測定できることなどが挙げられる。これは認知症を始めとする精神神経障害を有する患者集団で測定するには極めて大きな利点となる。そしてこの機能的結合は、認知症を含む神経・精神疾患の新たなバイオマーカーとして期待されている¹⁾ (図 1)。

2. 独立成分分析による脳内ネットワークの抽出

安静時機能的 MRI による解析の欠点としては、解析方法が複雑で標準化された方法がまだ存在しないことが挙げられる。我々はまず健常者を対象に、独立成分分析を用いて主な脳内ネットワークの抽出を試みた。1.5T-MRI 装置を用いて、約 5 分間の echo planer image (EPI) 連続測定を行った。その間被験者には眠らず安静にする事のみを指示した。解析では SPM8 を使用しデータの事前処理をおこなった後、事後処理として独立成分分析をおこなった。その結果、機能的に意味付けの可能な脳内ネットワークとして図 2 に示すように、デフォルトモードネットワーク、遂行機能ネットワーク (前頭-頭頂ネットワーク)、顕著性 (セイリエンス) ネットワーク、視覚ネットワーク、聴覚ネットワーク、感覚運動ネットワーク、小脳ネットワークなどが抽出された。

次いで各ネットワークの機能的結合度の指標を決定した。その方法として、一つのネットワークに属する全てのボクセルとそれに属さない全ボクセルの平均 Z スコアをそれぞれ算出し、その差をネットワ

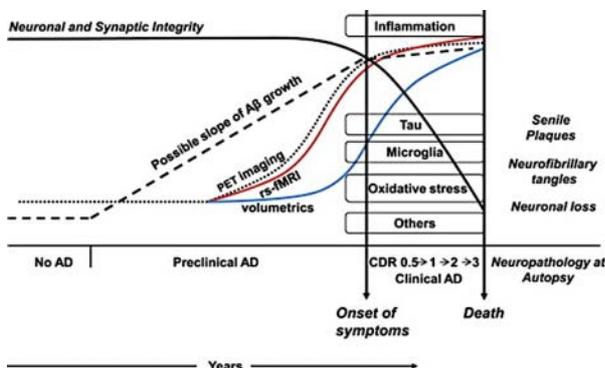


図 1 認知症診断の早期バイオマーカー
(文献 1 より)

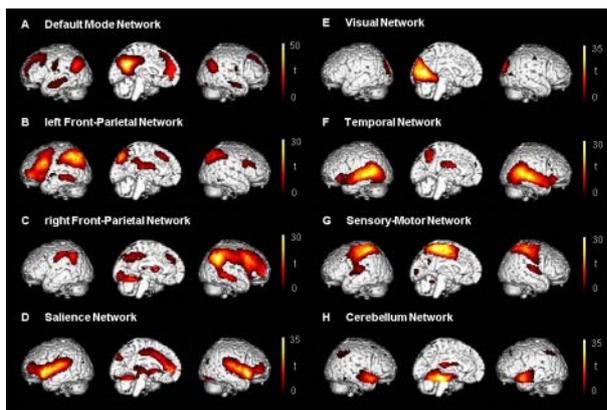


図2 安静時機能的 MRI データの独立成分分析により分離される脳内機能的ネットワーク。

一の機能的結合指標とした。デフォルトモードネットワークは楔前部/後部帯状回、内側前頭前野、外側側頭頭頂部および海馬で構成されるネットワークで、顕著性ネットワークは島および前部帯状回からなるネットワークである。これらは加齢に伴ってその結合性に低下を認める。さらに後者は認知機能（前頭葉機能検査およびコース立方体検査）の変化を検討した所、結合性の低下と共にこれらの認知機能の低下を認めた（図3）²⁾。従ってデフォルトモードネットワークだけでなく顕著性ネットワークも認知機能障害との関連で注目すべきネットワークである。

3. グラフ理論による複雑ネットワーク解析

脳内ネットワークは様々なレベルで複雑ネットワークの特徴を有している。その解析方法として最近注目されているのがグラフ理論から発見された「スモールワールドモデル」³⁾である。スモールワールドモデルは、現実世界のネットワークに近いような性質を持つネットワークモデルを、極めて単純なアルゴリズムで生成するもので、脳内ネットワークの研究に適応が可能となった。

スモールワールドモデルでは、1)全てのノードを、近隣の a 個のノードと格子（1次元格子）状にエッジで繋ぎ、2) それらのエッジを確率 p でランダムに繋ぎ替えるというものである。パラメータ p を 0 とおけば格子、1 とおけばランダムグラフとなる。そして p を 0.1 前後とすると、格子とランダムグラフをあわせもったような性質のグラフが生成される。このランダムなネットワークと規則的（格子状）なネットワークをあわせ持つ構造、いわゆるスモールワールド性を有するネットワークが効率的な情報伝

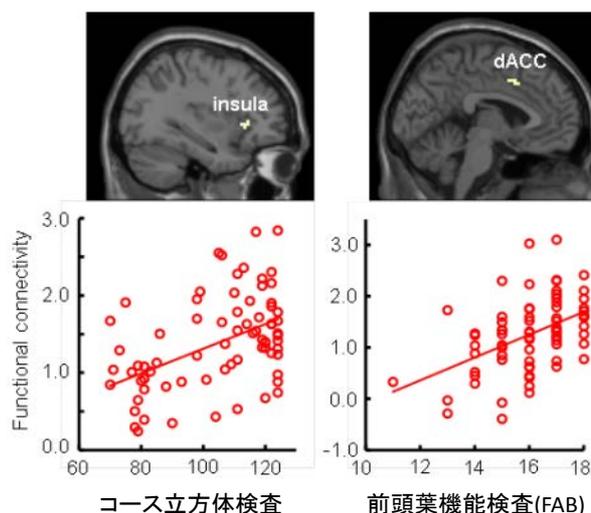
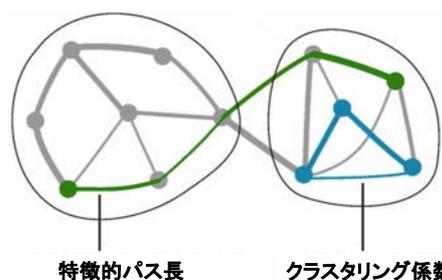


図3 認知機能と顕著性ネットワーク内結合性の関連。認知機能の低下は結合性の低下と関連している。



$$\text{スモールワールド性} = \frac{\text{標準化されたクラスタリング係数}}{\text{標準化された特徴的パス長}}$$

図4 スモールワールド性の算出。スモールワールド性の高いネットワークは、ランダムなネットワークと同等の特徴的パス長を持ち、より高いクラスタリング係数をもつ。

達に有効であり、実際の脳の複雑ネットワークの状態をよく説明できるとされる^{4,5)}（図4）。

スモールワールドネットワークの効率性の指標としていくつかの計数が用いられている。それらをランダムネットワークと統計学的に比較することで、その定量性が与えられる。今回、健常者を対象にMRIの脳室周囲高信号域および深部白質病変を有する者と有さない者で脳内ネットワークの効率性に差があるかどうかについて検討した。図5に示すように、脳機能ネットワークにおけるスモールワールド性は脳白質病変により低下した。このことは脳機能の効率性が白質病変に影響される可能性を示しており、認知障害との関連が推察される。

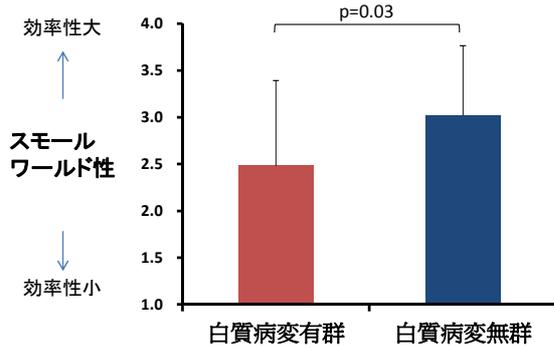


図5 白質病変とスモールワールド性。脳機能ネットワークにおけるスモールワールド性は、大脳白質病変により低下する。

4. まとめ

脳機能低下の早期検出は認知症の早期発見や予防とも関連して、極めて重要な課題である。近年普及しつつある安静時機能的MRIによる脳内ネットワークの検討は、早期に脳機能状態の変化を捉える上で大きな貢献をする可能性がある。今後、解析方法の簡便化、標準化を図ることで臨床応用が進むことが期待される。

文献

- 1) Sheline YI, Raichle ME. Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* **74**:340-347, 2013.
- 2) Onoda K, Ishihara M, Yamaguchi S. Decreased functional connectivity by aging is associated with cognitive decline. *J Cogn Neurosci* **24**:2186-2198, 2012.
- 3) Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature* **393**:440-442, 1998.
- 4) Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* **10**:186-198, 2009.
- 5) Stam CJ, van Straaten EC. The organization of physiological brain networks. *Clin Neurophysiol* **123**:1067-1087, 2012.

この論文は、平成25年7月27日(土)第27回老年期認知症研究会で発表された内容です。