

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10313

研究課題名(和文) 小児から老人まで、機能的脳MRIと生理学的指標とから見た発達・加齢

研究課題名(英文) From elderly person to children, evaluating development and aging from the viewpoint of functional MRI and physiological indicators

研究代表者

中根 俊樹 (Nakane, Toshiki)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60569789

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：小児から高齢者までの年齢の変化に伴う心拍変動などの生理的指標から得られるデータと、脳機能画像から得られる脳活動の変化との関連性や、その意義について、測定、分析し、評価した。心拍については通常の画像検査ではアーティファクトの原因ともなる要因だが、今回はそれから算出される自律神経系の様相との関連で脳機能画像の解析を行っている。成長に伴う変化の中で、安静時の脳活動からデフォルトモードネットワークなどで知られる脳内のネットワークの形成を行う様子が観察された。心拍との関連については、目下検討中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人間の脳機能画像を身体に対する影響の少ないMRI装置を通して観察した。脳は何らかの作業もしていなくても活動しており、その活動の様子が年齢に伴い変化していくことや、その変化がMRI装置に付属のパルスオキシメーターから取得した脈拍から算出された人間の自律神経系のバランスの変化にどのように関連していくのかなど、人間の生理的な状態についての知見を深めるとともに通常の画像検査に付加的な意味を与えうる要素について検討した。

研究成果の概要(英文)：We measured, analyzed, and evaluated the relationship between the data obtained from physiological indices such as heart rate variability and the neural activity calculated from brain functional images. Regarding heartbeat, it is a factor that causes imaging artifacts in daily clinical image examination, but this time we analyzed brain functional images in relation to the aspect of the autonomic nervous system calculated from it. It was observed that resting brain activity formed networks known as the default mode network. The relationship with heart rate is currently under investigation.

研究分野：放射線医学

キーワード：脳機能画像 MRI 心拍変動

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

無課題安静時の脳は特有のネットワークを形成し活動することが知られており、それを分析することで精神疾患やてんかん、認知症などについて有用な知見が得られることが報告(Greicius et al., 2004)されてきた。また、無課題安静時の心拍の間隔の揺らぎは心拍変動 (HRV; Heart Rate Variability) と呼ばれ、揺らぎの消失が自律神経系の失調を反映する (Sayers, 1973) ことが知られており、いずれも比較的簡便な計測が可能な指標である。

$$HRV(w_t) = \left( \frac{1}{N_t} \sum_{i \in [t, t+T]} \left( \frac{1}{\Delta_i} \right)^2 \right)^{1/2}$$

左図に示したのはある時間における HRV を算出するための式。  $w_t = [t, t + T]$  は任意の時刻  $t$  からある時間  $T$  が経過するまでのある区間。  $N_t$  はこの時間の中での脈拍数。

機能的磁気共鳴画像法は MRI 装置を使い無害に脳活動を調べる方法であり、神経細胞の活動に伴い、活動を起こしている脳の局所へ酸素を供給するために、酸素と結びついたヘモグロビンが流入し、磁場を乱していた脱酸素ヘモグロビンが少なくなることによる信号の回復から脳活動を測定することができる。安静時に取得される脳機能画像は、年齢により変化していくことが知られているが、脈拍や体動といった要素との関連についての検討は少ない。この脳機能画像を SPM; Statistical Parametric Mapping (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>) や CONN (<https://www.nitrc.org/projects/conn>) といった解析ツールを用いることで、検討する。

#### 参考文献

Greicius et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. Proc Natl Acad Sci. U S A. 2004 Mar 30; 101(13):4637-42.

Heart rate variability. European Heart Journal (1996) 17, 354-381.

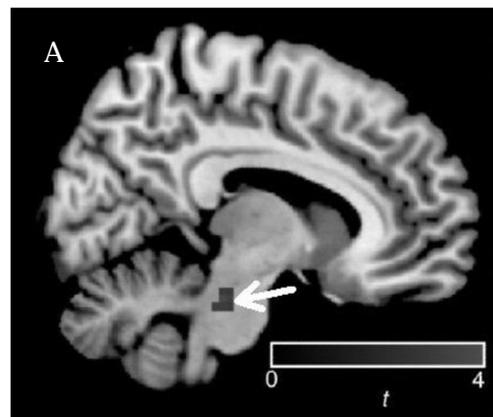
Sayers BM. Analysis of Heart Rate Variability. Ergonomics. 1973 Jan; 16(1):17-32.

### 2. 研究の目的

広い年齢層を対象に MRI を用いて安静時の脳活動と、生理学的指標の一つである心拍に表現される自律神経系の機能を統合的に解析して評価する方法を確立する。安静時脳活動が注目されてきた理由のひとつは、検査時の患者・検査者の両者にとって負担が少なく脳活動を計測できる点であるが、本研究ではこの条件を満たしつつ、さらにもうひとつ別の生理学的指標として体動についても計測する。検査中の体動は検査の質を低下させる問題の原因でもあるが、同時に自律神経系の働きに関与する不安や恐怖といった情動との関連性も報告されており、今回の研究では体動について画像を解析する際に得られた情報から定量的な数値を得て、検査中の脳活動ネットワークとの関連を探っていく。

下図 A のように脳幹などの植物性機能を司る局所の脳の関与だけでなく、より上方にある視床や基底核、大脳皮質といった構造の働きについても観察し、考察を加え、そこに成長や加齢といった年齢の変化に伴った変動がどう関わってくるのかを検討することを目的として研究を行う。脳機能画像を検討する際には、解剖学的な位置についての把握が必要であり、既に心拍との関連が報告されている視床の内部の構造についての画像化を、通常の臨床画像で確認されているよりも詳細な構造に至るまで描出できるように撮像についての検討も行う。一方で画像に影響を与える循環動態や髄液への呼吸や拍動の影響も勘案すべきと考え、髄液動態の画像化についても検討していく。

図 A において HRV に関連したネットワークを構成する部位の一部である脳幹が、白矢印で示されている。(Chang et al. Association between heart rate variability and fluctuations in resting-state functional connectivity. Neuroimage. 2013 Mar; 68: 93-104.)



MRI 検査中に同時に測定できる脈波により、その HRV を算出、評価することで自律神経系の働きを評価することが可能になる。今回、MRI 装置に標準で装着されているパルスオキシメーターを使用し、解析を行う。これらの要素に関し年齢に対応した解析をすることで、発達と加齢についての評価を行う。

当初予定していた定位反応(外界の環境の変化を自動検出する自動的な注意の配分のこと)については MRI 装置の操作が難しく、行っていない。

### 3. 研究の方法

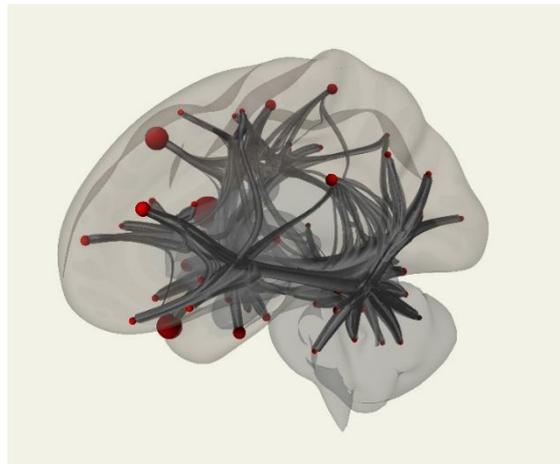
安全に実験を遂行し、精度の高いデータを取得していくため、通常の臨床においてMRIの撮像に慣れたスタッフの下で実験を行った。実験時には、生理学的指標として心拍をモニタリングしながら脳機能画像を収集した。

小児はその他の年代に比較し急激な成長を示す年齢区間であり、今回は先ず比較的若年群と、高学年群とで分けて脳機能、自律神経系の活動の比較を行った。

画像収集においては、3TeslaのMRI装置(MAGNETOM Prisma, Siemens)を使用し、脳機能画像の撮像時にはBOLD信号を得るための通常のEPIの撮像法を修飾したシーケンスでT2\*強調像を撮像した。実際に使用した撮像時のパラメータは、[41 slices; matrix size = 64 × 64; repetition time (TR) = 2500 ms; echo time (TE) = 30 ms; field of view (FOV) = 192 mm; flip angle = 80°; slice thickness = 3 mm, and slices are scanned in ascending order]であった。

rs-fMRIについては多層のICA(independent component analysis)を導入した。全脳にICAを適用した後に、それらの個別の機能的ネットワークについて、脈拍との間の相関を検討し、検討の際には、安静時の脳機能画像の解析において広く用いられるCONN、およびSPMを使用した。

右図はCONNを使用した際に安静時の脳活動のネットワークを、3次元的に描出した例である。



また、HRVを検討する際にはMRI検査装置に備え付けのパルスオキシメーターを使用しているが、得られたデータからHRVの内容を算出する際にはMatlab(The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA)を用い、交感神経と副交感神経とからなる自律神経系のバランスの指標であるLF/HF(低周波数帯域(LF): 0.04~0.15Hz。交感神経活性から生じる。高周波数帯域(HF): 0.15~0.4Hz。主に迷走神経活性または副交感神経系から生じると考えられている。)を算出している。このLF/HFの変化をリグレッサーとして脳活動データの解析を行う。この自律神経系の挙動と脳活動との相関を検討するための新しい手法をカリフォルニア大学サンディエゴ校スウォーツ計算神経センターとの共同研究で開発している。

### 4. 研究成果

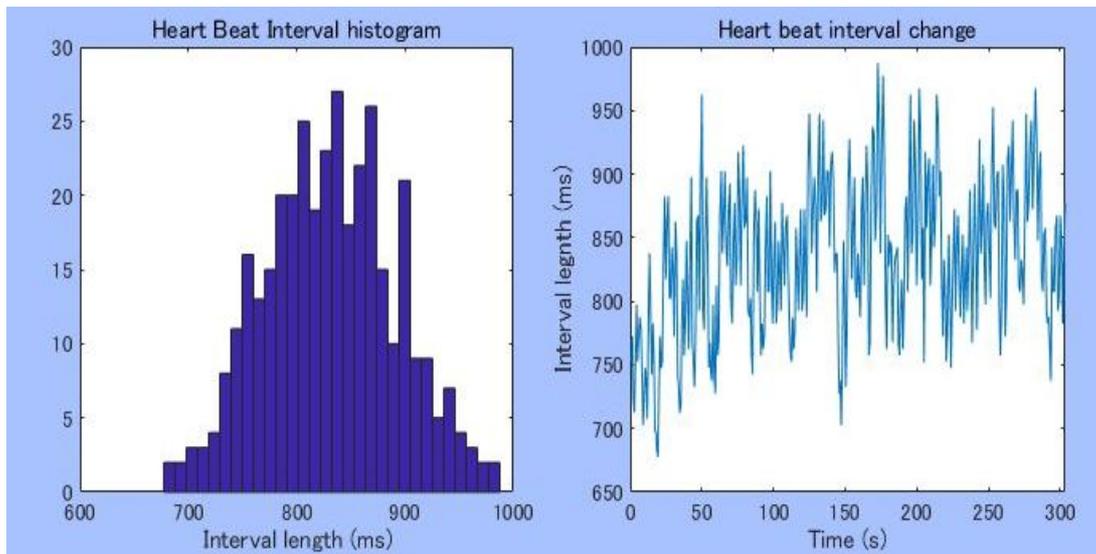
各年齢層にわたって得られた脳機能画像を用いて、年齢に伴い活動が盛んになる神経ネットワークの領域について、広く普及している脳機能画像解析のアプリケーションであるCONNを用いて算出した。



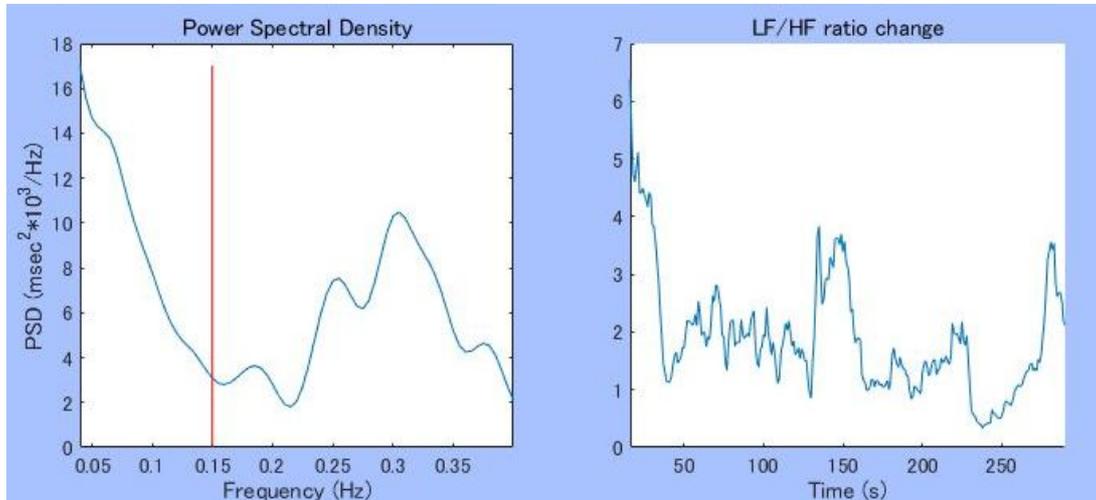
左図は前方帯状回を中心とし脳の各領域との間で機能的ネットワークを形成している状況が表示されている。

他、比較的若年者において発達に伴いデフォルトモードネットワークとして知られる領域でのネットワークの形成が見られた。

比較的容易に取得できる生理学的指標としての心拍について、その変動を算出することから得られる自律神経系の様相と脳活動との関連について解析した。  
 下図は実際の被験者から得られた心拍のデータであり、左のヒストグラムは心拍の間隔を並べ

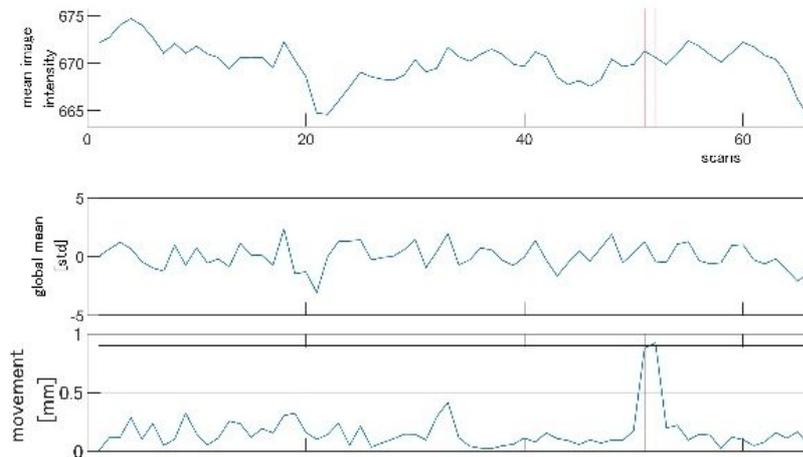


たものが山型になっており、いわゆるガウス分布に相当すると思われる。  
 下図の右側は LF/HF の経時的な変化を表している。これらのデータ処理においては共同研究機



関と開発したアプリケーションを用いている。

右図は得られた画像データを処理する際に、被験者の持つ画像の特性を示したもので、検査時の体動を表すのは最下段の折れ線グラフになる。この図ではピークは不明だが、1 cm程度の大きな動きを示す箇所がグラフの右方に見て取れる。



現在解析の進行中であり、予備的な結果は利益相反に関わるため詳細な開示はできないが、心拍や体動に関与する脳活動の詳細を解析している。今後はこの新しい手法を用いてさらに解析を継続していき、成長や加齢についての検査法として、また、体動との関わりなどから有用な結果が得られれば、これからの応用について考えていきたい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Shinji Naganawa, Toshiaki Nakane, Hisashi Kawai, Toshiaki Taoka	4. 巻 18
2. 論文標題 Age Dependence of Gadolinium Leakage from the Cortical Veins into the Cerebrospinal Fluid Assessed with Whole Brain 3D-real Inversion Recovery MR Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 163-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2018-0053	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shinji Naganawa, Toshiaki Nakane, Hisashi Kawai, Toshiaki Taoka, Hirokazu Kawaguchi, Katsuya Maruyama, Katsutoshi Murata, Gregor Kömmler, Josef Pfeuffer, Mathias Nittka, Michihiko Sone	4. 巻 20
2. 論文標題 Detection of IV-gadolinium Leakage from the Cortical Veins into the CSF Using MR Fingerprinting	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2019-0048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Toshiaki Taoka, Shinji Naganawa, Hisashi Kawai, Toshiaki Nakane, Katsutoshi Murata	4. 巻 37
2. 論文標題 Can low b value diffusion weighted imaging evaluate the character of cerebrospinal fluid dynamics?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 135-144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-018-0790-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中根俊樹、田岡俊昭、川井恒、加藤裕、桜井康雄、丸山克也、長縄慎二
2. 発表標題 テクスチャー解析を用いたMP2RAGEでの視床内部構造の評価
3. 学会等名 第46回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中根俊樹、田岡俊昭、川井恒、加藤裕、桜井康雄、丸山克也、長縄慎二
2. 発表標題 MP2RAGEを用いた視床内部構造の描出
3. 学会等名 日本磁気共鳴医学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	長縄 慎二 (Naganawa Shinji)  (50242863)	名古屋大学・医学系研究科・教授  (13901)	
研究分担者	城所 博之 (Kidokoro Hiroyuki)  (20647466)	名古屋大学・医学部附属病院・助教  (13901)	
研究協力者	宮腰 誠 (Miyakoshi Makoto)		Swartz Center for Computational Neuroscience Institute