

令和 6 年 5 月 1 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07347

研究課題名（和文）デフォルト・モード・ネットワークの機能的意義にかんする研究

研究課題名（英文）Functional significance of default mode network in the human brain

研究代表者

飯高 哲也（IIDAKA, Tetsuya）

名古屋大学・脳とこころの研究センター(保健)・教授

研究者番号：70324366

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：デフォルトモードは安静時に、被験者が何も課題を行っていない状態で観察される脳活動である。この神経ネットワークの中で覚醒や意識と関連する視床の活動に焦点を当て、スキャン中の眼球運動や瞳孔径との関連を調べた。18名の健常者からfMRIにより安静時脳活動と、眼球運動および瞳孔径を計測した。瞳孔面積を覚醒度の指標とし、眼球運動を共変量として解析した。覚醒時に活動が亢進する領域は内側前頭前野、後部帯状回、視床などであった。視床のデータを用いて、覚醒状態かどうかの判別が可能であった。本結果から覚醒時に視床および大脳内側面の活動が亢進しており、デフォルトモードと覚醒度の密接な関連が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果から安静時fMRIで計測されたデフォルトモードの中で、視床の活動がヒトにおける覚醒度や意識レベルと関係していることが分かった。この結果は視床という皮質下領域が、われわれの意識の源泉である可能性を示している。安静時fMRIにより意識障害患者からデータを取得し、その解析から患者の意識レベルを判断することも可能になるかもしれない。また近年では安静時fMRIと機械学習により、精神神経疾患の患者と健常者を判別する試みも進められている。そのような臨床研究においては、被験者の覚醒度を正確に判断する必要がある。本研究結果は精神医学における脳画像研究にも、有用な知見を与えることができたと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The default mode network is the brain activity observed during rest when the subject is not performing any tasks. Within this neural network, we focused on the activity of the thalamus related to wakefulness and consciousness in humans. During fMRI scanning, the correlation between neural activity and eye movements and pupil diameter was examined. Resting brain activity and eye movements, as well as pupil diameter, were measured using 3T-MRI in 18 healthy individuals. Pupil area was used as an indicator of wakefulness, and eye movements were analyzed as covariate. Regions that showed increased activity during wakefulness included the medial prefrontal cortex, posterior cingulate cortex, and thalamus. Using thalamic data, it was possible to discriminate whether the subject was in a wakeful state or not. These results suggest a close association between brain activity in the thalamus and medial prefrontal cortex and wakefulness in human subjects.

研究分野：認知神経科学

キーワード：fMRI 安静時 覚醒 意識 視床 ROC解析

1. 研究開始当初の背景

従来の脳科学では課題遂行時と安静時の脳活動の差分により、課題に関連して賦活する脳領域を同定する手法が行われてきた。しかし近年になり安静時の方が課題遂行時よりも、脳活動が亢進している領域があることが示された。安静時とはすなわち、脳のデフォルト(初期設定)状態であるという理論から、安静時に fMRI で計測された脳活動をデフォルト・モード・ネットワーク(default mode network: DMN, Raichle, 2015)と呼ぶようになった。DMN の脳科学的研究が多数行われた結果、それがヒトの自己認知や知能に関連していること、さらに精神疾患の病態との関係が指摘されるようになった。しかしその一方で、ヒト脳の安静時における DMN の機能的意義は未だ十分に解明されていない。

2. 研究の目的

本研究ではヒト脳に備わっているデフォルト(安静)状態が、意識や覚醒度と関連している可能性について検証することを目的とした。そのために健常被験者において、同一個体で同時計測による DMN と瞳孔径や眼球運動との関連性を調べることとした。瞳孔径や眼球運動は被験者の意識レベルや注意などの精神状態を、極めて高い時間解像度で計測することができる。安静時 fMRI はマルチバンド高速撮像(1秒で全脳を撮像可能)により取得し、瞳孔径と眼球運動は MRI 専用装置を用いて計測した。fMRI データは一般線形モデル解析に加えて、関心領域の時系列データを用いて瞳孔径・眼球運動との関連性を探った。安静時脳活動と瞳孔径・眼球運動の2種類の時系列データの関連を調べることで、脳のデフォルト状態の機能的意義について解明する。仮説としては、安静時 fMRI データには覚醒度の変動が要素として含まれていると考えられた。従って DMN もしくは視床などの脳活動によって、被験者の覚醒度を判別することが可能になると推測した。

3. 研究の方法

20名の健常被験者(男/女=12/8, 平均年齢23歳)が実験に参加した。各被験者から3テスラ MRI(Siemens, Verio) とマルチバンド・エコー・プランナー法(TR=1.0s, Xu, 2013, Moeller, 2010)により、安静開眼時の脳活動を計測した。同時に MRI 対応眼球運動計測装置(Cambridge Research Systems)により、左眼球運動と瞳孔径を60Hzで計測した。被験者には何も課題を与えず、できるだけ開眼して起きているように指示し、瞬目は制限しなかった。瞳孔径のデータから2名の被験者ではスキャン中に傾眠を認めなかったため、その後の解析から除外した。

fMRI データは SPM12 により解析した。瞳孔径から瞳孔面積の時系列データを算出した後、スキャン中の最大値により補正した値を覚醒度の指標とした(Chang, 2016)。その値が0.5以下の場合を閉眼状態とし、その持続が2秒未満の場合は瞬目、2秒以上の場合は傾眠と判断した。瞬目はイベントとして、傾眠はブロックとして fMRI 解析に用いた。眼球運動の変化と全脳シグナル値は共変量として解析に加えた。脳活動が傾眠状態のブロックで低下する領域を、覚醒に伴い脳活動が亢進する領域とした。各個人での解析の後にグループ解析を行い、one-sample t-test で $p=0.001$, uncorrected を統計閾値とした。

従来の脳科学研究から、視床の活動がヒトおよび実験動物において、意識や覚醒度と強い関連性があることが知られている。従って本研究では主に視床を対象として、その脳活動と覚醒度との相関を検討した。視床は多数の下位核に分けられ、それぞれの核が皮質や皮質下構造物との間で特有の神経結合を有している。そのため MRI 解析に使用できる視床下位核のテンプレートを入手し解析に用いた(Krauth, 2010)。これにより視床下位核の中で、覚醒度に最も強い関連を示す領域を調べることができる。さらに視床から抽出した脳活動の時系列データを用いて、ROC 解析により各被験者において覚醒・傾眠の状態を判別できるかどうか検討した。

4. 研究成果

スキャン中の平均瞬目回数は18.3回/秒(s.d., 11.3)であった。スキャン時間中で傾眠に相当する割合は平均で21%(s.d., 22)であった。傾眠時に活動が亢進する領域は、両側の感覚運動野、上側頭回、視覚連合野であった。覚醒時に活動が亢進する領域は、両側の内側前頭前野、後部帯状回、視床(図1)、尾状核、小脳などであった。視床の下位核のなかで、覚醒時に最も活動が亢進したのは内側(MD)核であった。視床の活動の時系列データを用い、各被験者で覚醒/傾眠の状態が判別可能か検討した。ROC 解析の結果では、18名中16名において有意に覚醒/傾眠を判別することができた(図2左)。AUC 値の平均は0.66(s.d., 0.1)で、有意($p<0.05$)に0.5(判別不能)より大きかった(図2右)。

本研究結果から瞳孔面積を指標にすると、安静時 fMRI スキャン中の約20%の時間は傾眠状態である可能性が示された。覚醒度の上昇には視床を含めた皮質下領域と、大脳内側面における DMN の活動亢進が重要であった。視床の活動データから、被験者の覚醒度を判別できることが分かった。これらの結果は安静時 fMRI を疾患バイオマーカーに用いる場合に、群間における覚醒度の差を考慮する必要があることを示している。

最後に本研究成果をまとめると以下のようになる。

健常被験者における脳活動と瞳孔径・眼球運動の同時記録により、覚醒状態においては傾眠状態と比較して左右の視床が活性化されていることが明らかになった。視床には複数の下位核があるが、その中で MD 核が覚醒度の上昇に最も強く関連していた。これらの結果は MD 核が、前頭前野および辺縁系領域と強い神経線維の接続を持っていることに起因する可能性がある。前頭前野と辺縁系の領域では、高次の認知機能や感情の機能が働いていると考えられている。MD 核は脳内で負荷の高い認知処理が開始される時に、その機能を支えたり維持したりするために働いている。従って意識レベルの維持と MD 核の機能は、密接な関連を有していると考えられる。視床のテンプレートから抽出したデータと瞳孔径を用いた ROC 解析では、脳活動の変化から主観的覚醒度を予測することが可能であった。これらの知見から安静時 fMRI のデータ解析で得られる脳内ネットワーク指標には、主観的な覚醒度の情報が混在していることが示唆される。従ってこのようなデータを神経精神疾患のバイオマーカーとして使用する際には、覚醒度の要因を考慮する必要があると考えられる。

本研究結果は以下の論文として発表した。

Iidaka T, Fluctuations in arousal correlate with neural activity in the human thalamus, *Cerebral Cortex Communications*, doi: 10.1093/texcom/tgab055, 2021

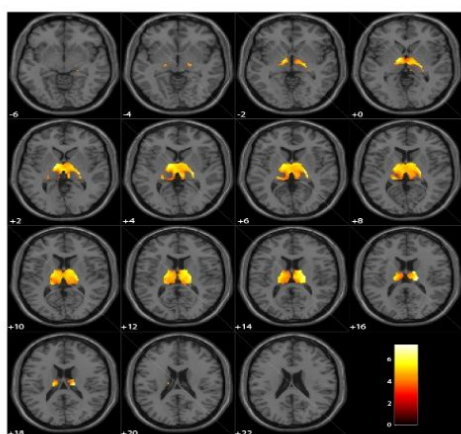


図 1 : SPM グループ解析の結果を示す ($p=0.001$, uncorrected)。傾眠時のブロックにおいて脳活動が低下する領域を、覚醒時において脳活動が亢進する領域と考えた。そのような領域は視床(図 1)を含め前頭葉内側部、後部帯状回など DMN 領域、尾状核、小脳などにわたっていた。図はテンプレートにより視床の賦活のみを示している。視床下位核(内側核: MD、視床枕: PUL、外側核: VAL)における脳活動の比較では、左右の MD 核における活動が他の核よりも有意に強かった ($p < 0.001$)

マルチバンド EPI 撮像用のソフトウェアは、ミネソタ大学 MR 研究センターから提供された。

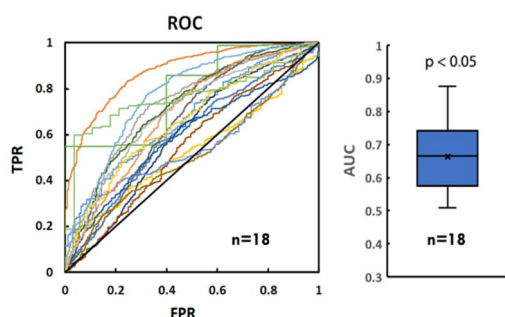


図 2: 左は各参加者 ($n=18$) に対する ROC 解析の結果が示されている。X 軸と Y 軸はそれぞれ偽陽性率 (False Positive Rate: FPR) と真陽性率 (True Positive Rate: TPR) を示している。各色の曲線は各参加者の結果を表している。18 人中 16 人の被験者において、AUC (area under the curve) は有意に ($p < 0.05$) 0.5 を上回っていた。右は 18 人の被験者全体における、AUC 値のボックスプロットが示されている。平均 AUC (0.66) は有意に ($p < 0.001$) 0.5 を上回っていた。

参考文献

- Raichle ME. 2015. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci*. 38:433-447.
- Xu J, Moeller S, Auerbach EJ, Strupp J, Smith SM, Feinberg DA, Yacoub E, Ugurbil K. 2013. Evaluation of slice accelerations using multiband echo planar imaging at 3T. *Neuroimage*. 83:991-1001.
- Moeller S, Yacoub E, Olman CA, Auerbach E, Strupp J, Harel N, Ugurbil K. 2010. Multiband multislice GE-EPI at 7 tesla, with 16-fold acceleration using partial parallel imaging with application to high spatial and temporal whole-brain fMRI. *Magn Reson Med*. 63:1144-1153.
- Chang C, Leopold DA, Schölvinck ML, Mandelkow H, Picchioni D, Liu X, Ye FQ, Turchi JN, Duyn JH. 2016. Tracking brain arousal fluctuations with fMRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 113:4518-4523.
- Krauth A, Blanc R, Poveda A, Jeanmonod D, Morel A, Szekely G. 2010. A mean three-dimensional atlas of the human thalamus: generation from multiple histological data. *Neuroimage*. 49:2053-2062.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tetsuya Iidaka	4. 巻 2
2. 論文標題 Fluctuations in Arousal Correlate with Neural Activity in the Human Thalamus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex Communications	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/texcom/tgab055	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Iidaka T, Kogata T, Yamamoto H
2. 発表標題 Functional significance of resting-state fMRI in relation with fixational eye movement
3. 学会等名 25th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping（国際学会）
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------