

令和 5 年 5 月 11 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07707

研究課題名（和文）ダイナミクスを考慮するfMRIネットワーク解析開発と臨床応用

研究課題名（英文）Dynamic analysis of fMRI data: technical development and clinical application

研究代表者

雨宮 史織（Amemiya, Shiori）

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90631135

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）：ヒト安静時fMRIにおける全脳広汎性信号と大域的ネットワーク信号のそれぞれの成因と信号時間差の由来を調べるため、安静時fMRIおよび広域視覚刺激時の広汎性信号を得て時空間パターンを比較した。頭蓋外動脈信号と全脳広汎性信号の関係も調べた。これらの比較から安静時fMRI BOLD信号の時間差が、神経性が否かに依らず刺激・トリガーに由来する時間差に由来するのではなく、局所の血行動態応答関数の違いを表していること、全脳広汎性信号が、頭蓋内外広域でほぼ同期した生理的な血流・血圧変化等を反映する可能性が高いことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

広域かつ高空間分解能のin vivo神経活動計測を可能とする安静時fMRIは、巨視的神経回路の情報動態解析から、脳高次機能の生理・病理の理解を目指す上で重要な情報をもたらすことが期待されている。しかしながらfMRIは神経血管連動を介した間接的計測であり、特に自発性神経活動をターゲットとする安静時fMRIでは信号成分の由来の確認なしには正確な解釈が困難になる。本研究では安静時fMRI信号の時間差解析から広汎性信号成分、局所ネットワーク成分の由来の確認を進めた。結果は非神経性由来の信号分離による、より正確な神経活動計測法開発のための基礎となるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：To investigate the origin of the global signals and the local resting-state network signals measured in humans using fMRI and their time lag, we examined the spatiotemporal patterns of the global signals acquired in resting-state as well as under wide-field visual stimulation. The correlation between the extracranial arterial signals and the global signals was also examined. The results showed that resting-state fMRI BOLD signal time lag represents differences in local hemodynamic response functions, rather than time differences derived from stimuli/triggers, whether neurogenic or not, and that the global signals likely reflect physiological changes in blood flow and blood pressure that are almost synchronized in a wide range of intracranial and extracranial regions.

研究分野：fMRI

キーワード：fMRI neural network perfusion

## 1. 研究開始当初の背景

安静時 fMRI は自発的神経活動を評価する比較的新しい非侵襲的脳機能画像法であり、領域間の信号の相関を機能的結合性として評価することから巨視的神経回路(=resting-state network)の同定を可能とした。簡便で再現性も高く、臨床応用が期待される分野である。機能的関連のある領域内で安静時に同期する低周波信号が見られることは fMRI 初期から知られていたが (Biswal et al. MRM 1995)、ノイズ除去に関する技術的問題もあり当初は注目されなかった。その後 default mode network (DMN) (Raichle et al. PNAS 2001) と呼ばれる様々な課題施行時に血流が低下する領域群が安静時 fMRI にて同期性ネットワークとして再現され (Greicius et al. PNAS 2003)、種々の疾患における障害が明らかになったこと (Greicius. Curr Opin Neurol 2008)、さらに視覚、言語、実行制御など様々な機能に対応する領域群の回路が同様に安静時 fMRI にて同定されたこと (Smith et al. PNAS 2009) を契機に重要性が広く認識された。記憶や実行機能等の高次機能は、巨視的神経回路の連携と相互作用によるものであり (Mesulam. Brain 1998)、従来の局在論的アプローチに加えネットワークレベルでの評価が可能となったことで、広く神経・精神疾患研究への応用が期待され公開データも蓄積されつつある。2010 年以降の Human Connectome Project 等大規模事業の世界的展開もあり、撮像・解析技術の進歩は加速している。しかしながら、従来解析法で安定して同定されるネットワークは 20 個程度であり、これらネットワークの制御・統合機構も未だ不明である。一般的な安静時 fMRI 解析では、同期性活動の空間分布は定常的であるという前提があるが、実際には短時間の活動しか確認出来ない一過性ネットワークが多数見られること、またネットワークをまたいで広範に伝播する同期性活動の存在も知られる (詳細後述)。多くの神経・精神疾患において、従来 fMRI 解析では正常とされる場合でも状態遷移の頻度や様式等の動態異常が見られることは知られており (Calhoun et al. Neuron 2014, Thompson et al. Neuroimage 2017)、ダイナミクスを考慮したより詳細なネットワーク同定、ネットワーク内・ネットワーク間の制御および統合機構の理解が、器質的变化が捉え難い (段階の) 脳機能障害において病理解明の直接的な鍵となる可能性が考えられる。

## 2. 研究の目的

神経・精神疾患に応用可能な新規バイオマーカーを得ることを目指し、巨視的神経回路の情報動態解析を可能とする安静時 fMRI 解析法を開発すること。

## 3. 研究の方法

### (1) 安静時 fMRI 全脳広汎性信号の由来

安静時 fMRI の全脳広汎性信号およびネットワーク局在性信号の時空間パターン解析を行い、それぞれの由来を確認した。fMRI データは時間分解能が空間分解能に比して極端に小さいという特徴があり時間軸に沿った信号分離が難しく、空間的重複のある事象の分離が困難である。resting-state networks の由来について、全脳広汎性信号の複数の時空間パターンを起源と過程する先行研究があるが、上記理由によりこの仮説を直接的に確認することは困難であった。そのため本研究では、実験 1: Human Connectome Project (HCP) が提供する大規模健常者データに時間的独立成分分析を応用することで、複数の広汎性信号の分離を行った (Amemiya et al. Front. Syst. Neurosci., 2019)。広汎性およびネットワーク局在性成分それぞれに対して信号時間差解析を行い、時空間パターンを調べた。fMRI データ (120,000 time points = 1,200 frames × 50 subjects × 2 phase-encoding directions) は day1、day2 の 2 回計測分のそれぞれに同一解析を行い再現性を確認した。

安静時 fMRI は自発性神経活動をターゲットとしており、各成分の由来が神経性であるか否かの直接的な検証が難しい。このため実験 2: 広域視覚刺激装置を作成し、健常被検者における広域同期性神経活動に由来する fMRI 信号を計測し、同様に信号時間差解析を行い時空間パターンを調べた。また同一被検者の安静時 fMRI データも取得し、頭蓋外動脈信号と全脳広汎性信号の関係も調べた。

### (2) 脳灌流画像従来法との対比

血行動態と BOLD 信号の関連の詳細を検討するため、fMRI で得られる灌流情報と arterial spin labeling 法 (ASL) および single photon emission tomography (SPECT) を用いた脳血流量との比較を試みた。fMRI の信号遅延時間が脳血管障害患者における血行動態異常の良い指標となることは以前確認している (Amemiya et al. Radiology 2014) が、脳灌流画像従来法とは計測原理が大きくことなるため、計測特性や再現性の違いについては不明であった。この点を明らかにするため、片側血行再建術を受ける脳血管障害患者の術前後にて SPECT、ASL および安静時 fMRI の計測を行い、それぞれの計測による灌流指標の計測再現性、縦断変化に対する感度の比較を行うこととした。

## 4. 研究成果

(1) 安静時 fMRI 全脳広汎性信号の由来 (Amemiya et al., Frontiers in Neuroscience 2020)  
 実験 1: HCP データから得られた全脳広汎性 (7 独立成分) およびネットワーク局在性成分 (11 独立成分) のいずれも全脳平均信号の時間差マップと有意な相関を示した (図 1)。

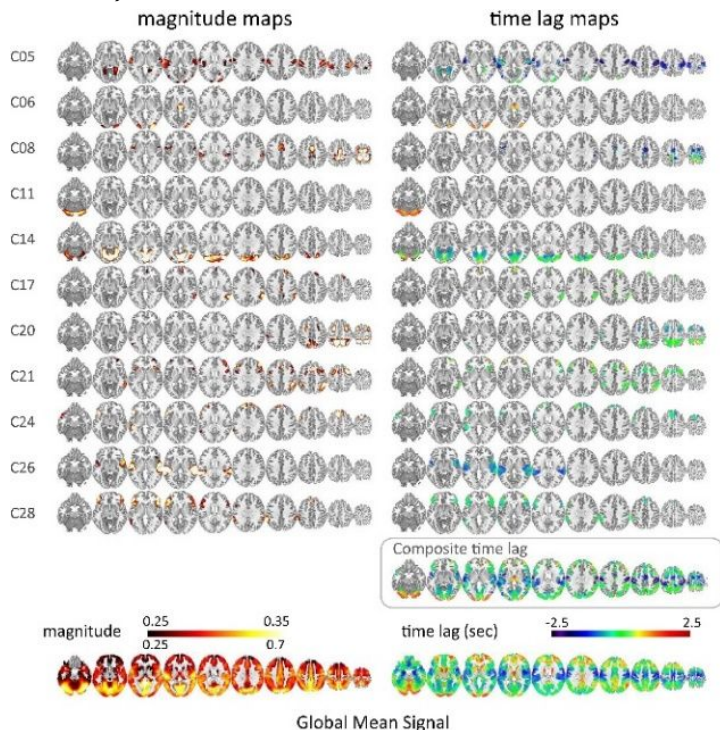


図 1. 安静時 fMRI ネットワーク局在性成分の強度および時間差マップ (HCP データセット 1)。先行研究 (Amemiya et al., Frontiers in Systems Neuroscience 2019) で信号分布パターンより局在成分と判断され、時間相関の閾値 ( $r > 0.3$ ) を超えた 10 個の独立成分の強度と時間差マップを示す。最下段は、全脳平均信号の強度と時間差マップ。左最下段より二段目は左列、局在性ネットワーク信号の 10 個の時間差マップを組み込んだ複合時間差マップであり、全脳平均信号の時間差と顕著な類似性を示す ( $r = 0.82$ ,  $p < 2.2 \times 10^{-308}$ )。広汎性信号の時間差分布については先行研究 (Amemiya et al., Frontiers in Systems Neuroscience 2019) にて報告している。

実験 2: 同期性神経刺激による視覚野の広域賦活時における BOLD 信号時間差マップも、安静時 fMRI 全脳平均信号時間差マップと有意な相関を示した (図 2)。実験 1 と合わせ、これらより BOLD 信号時間差が神経由来か否かに依らず、刺激・トリガーの時間差ではなく血行動態応答関数の違いを表していることが示唆された。また全脳平均信号は頭蓋外内頸動脈信号と数秒の時間差を持って有意に負に相関しており (図 3)、全脳広汎性信号が、頭蓋内外広域でほぼ同期した生理的な血流・血圧変化を反映する可能性が高いことが示唆された。

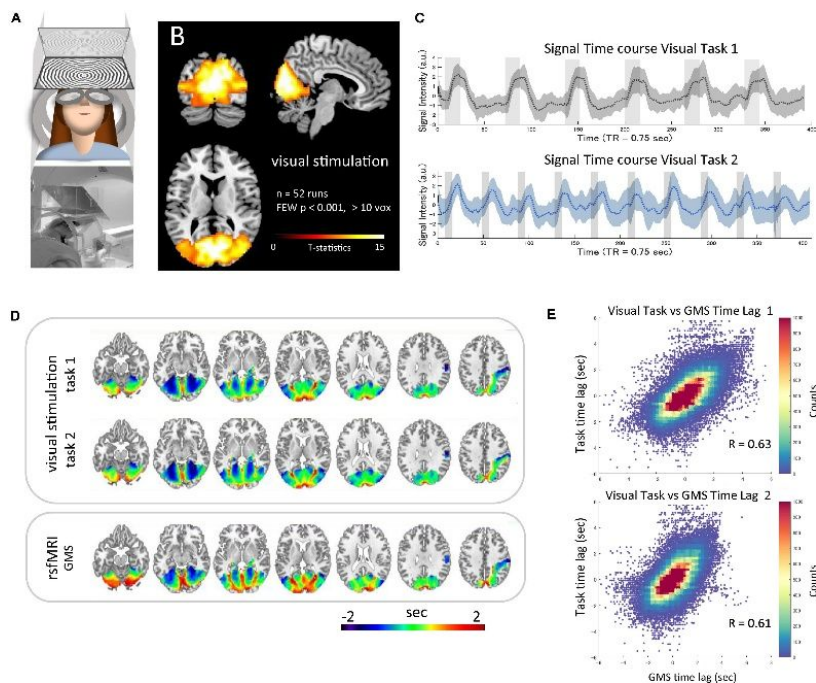


図 2. 視覚刺激データの時間差マップ。広視野刺激システム (A) により、一次野から高次野までの視覚野全体の活性が見られる [(B) t-map、family-wise error corrected  $p < 0.001$ ]。各タスクの平均信号と標準偏差のプロット (C)。平均時系列を基準信号として得られた信号時間差マップ (D)。同期性神経刺激に対する BOLD 反応の時間差マップは、安静時信号の全体平均信号に対する時間差マップと有意な相関を示す (タスク 1、 $r = 0.64$ ,  $p < 9.5 \times 10^{-19}$ ; タスク 2、 $r = 0.61$ ,  $p < 3.4 \times 10^{-13}$ ) [(E) 被験者全体のプールされた時間差データの 2D ヒストグラム]。

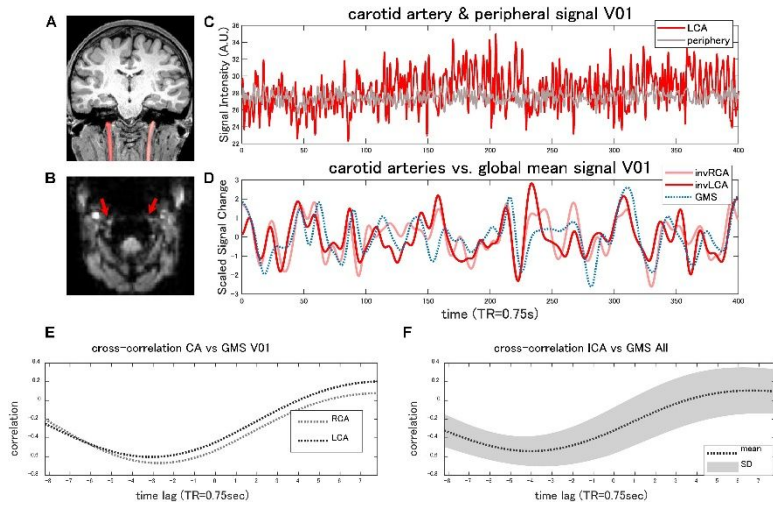


図 3. 安静時 fMRI の内頸動脈信号(A,B)と BOLD 全脳平均信号の比較(C: band-pass filtering 前の時系列データ, D: 0.01-0.1Hz の低周波成分)。相互相関分析により、安静時 fMRI 全脳平均信号は多くの例で動脈信号(E)と負の相関( $r < -0.3$ )があり、平均時間差は  $-2.7 \pm 1.36$  秒であった。標準偏差 (SD) との平均相互相関(F)。

## (2) 脳灌流画像従来法との対比

片側血行再建術を受ける脳血管障害患者の術前後にて SPECT、ASL および安静時 fMRI の計測を行い、それぞれの計測による灌流指標の計測再現性、縦断変化に対する感度の比較を行った。まず予備実験として、脳血管障害患者におけるより正確な ASL 計測法の探索を行った(図 4)。また multi-delay 計測で計算される血液到達時間差が及ぼす影響を評価し、これを補正するために delay 時間の異なる脳血流計測結果を組み合わせることにより脳血流評価の正確性向上が可能であるか検討した (Amemiya et al. Journal of magnetic resonance imaging 2021)。引き続き ASL と SPECT の血行再建術前後の計測比較(図 6)により、ASL は SPECT に比べ再現性に優れること、このため経時的変化への感度が高いことを示した (Amemiya et al. Journal of magnetic resonance imaging 2022) (図 7)。

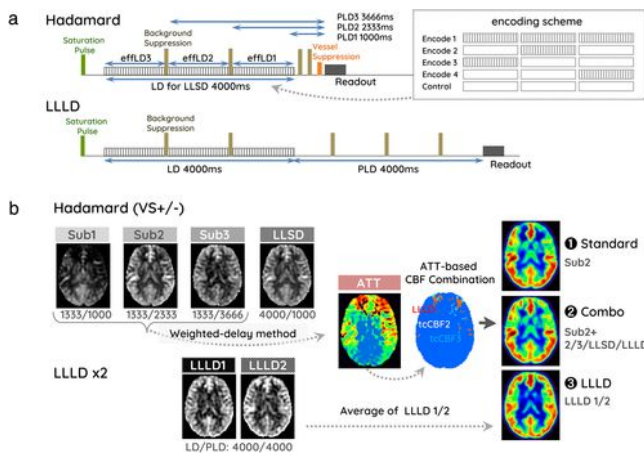


図 4. Hadamard-encoded multi-delay 法、long-label long-delay 法 ( LLLD ) による ASL 脳血流測定方法 ( a ) と動脈到達時間 (arterial transit time = ATT) に基づく multi-delay combination 法 ( combo ) による脳血流計測法のシエーム。

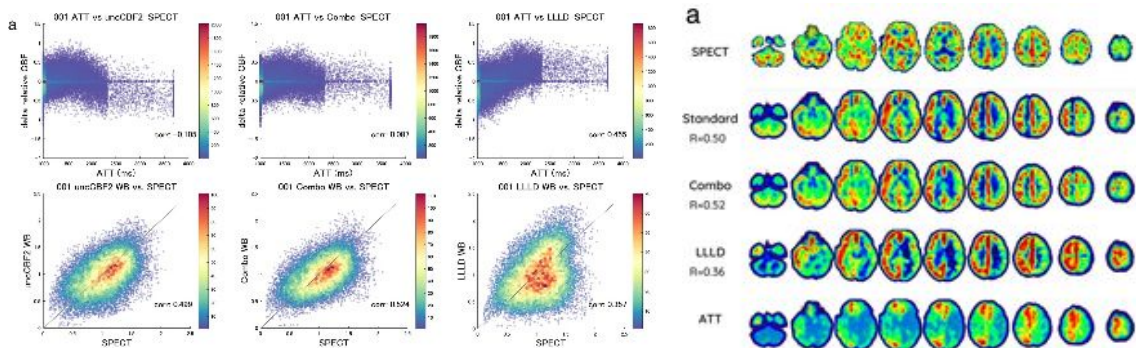


図 5. 動脈到達時間に対して SPECT 計測と ASL 計測の誤差をプロットすると、long-label long-delay 法 (左図右列、右図上から 4 段目) single-delay 法 (左図左列、右図上から 2 段目) のそれぞれで見られる動脈到達時間の早期・遅延領域で見られる計測誤差が multi-delay 組み合わせ法 (左図中列、右図上から 3 段目) で補正されていることが分かる。

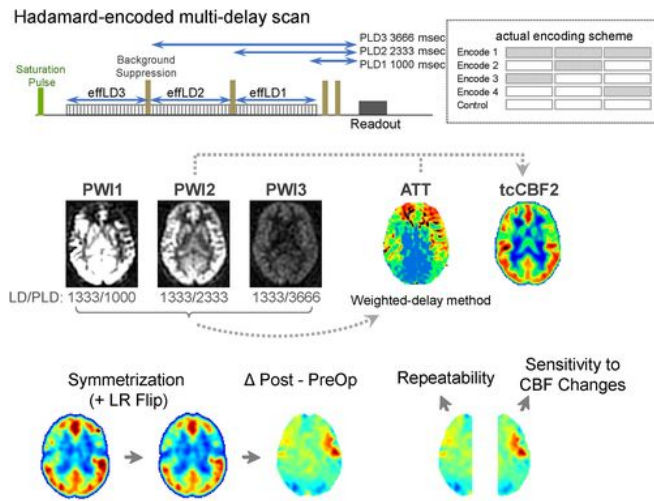


図 6. Hadarnard-encoded multi-delay 法による ASL と SPECT 計測の特性、再現性、縦断変化への感度評価を行うため、血行再建術前後の患者において ASL、SPECT 計測を行った。再現性評価は非手術側で縦断変化への感度は術側で半球毎に評価し、右側手術の患者では左右反転を行い、グループデータを統合的に評価した。

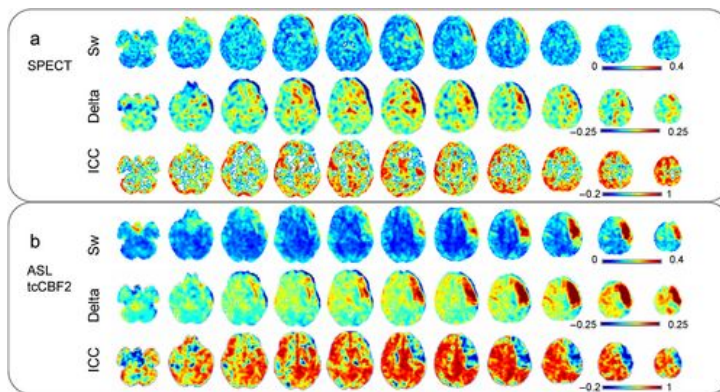


図 7. 術前後での within-subject standard deviation (Sw)、差分画像(Delta)、級内相関係数(ICC)、計測誤差は SPECT で大きく、左中大脳動脈灌流域の術後変化(血流増加)はノイズに埋もれて不明瞭。一方 ASL では術後の血流増加は明瞭。級内相関係数も全体に高く再現性の高さが示唆される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7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<br>Amemiya S, Watanabe Y, Takei N, Ueyama T, Miyawaki S, Koizumi S, Kato S, Takao H, Abe O, Saito N.  | 4. 巻<br>55            |
| 2. 論文標題<br>Arterial Transit Time-Based Multidelay Combination Strategy Improves Arterial Spin Labeling Cerebral Blood Flow Measurement Accuracy in Severe Steno-Occlusive Diseases | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>J Magn Reson Imaging   | 6. 最初と最後の頁<br>178-187 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1002/jmri.27823  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-             |

|   |                  |
|---|------------------|
| 1. 著者名<br>Amemiya S, Takao H, Watanabe Y, Takei N, Ueyama T, Kato S, Miyawaki S, Koizumi S, Abe O, Saito N.                 | 4. 巻<br>NA       |
| 2. 論文標題<br>Reliability and Sensitivity to Longitudinal CBF Changes in Steno-Occlusive Diseases: ASL Versus 123 I-IMP-SPECT. | 5. 発行年<br>2021年  |
| 3. 雑誌名<br>J Magn Reson Imaging  | 6. 最初と最後の頁<br>NA |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1002/jmri.27996.  | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-        |

|   |                  |
|---|------------------|
| 1. 著者名<br>Amemiya S, Takei N, Ueyama T, Fujii K, Takao H, Yasaka K, Watanabe Y, Kamiya K, Abe O.                    | 4. 巻<br>NA       |
| 2. 論文標題<br>Accelerated Two-Point Dixon MR Angiography Improves Diagnostic Performance for Cervical Artery Diseases. | 5. 発行年<br>2022年  |
| 3. 雑誌名<br>J Magn Reson Imaging  | 6. 最初と最後の頁<br>NA |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1002/jmri.28122   | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-        |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Amemiya Shiori, Takao Hidemasa, Abe Osamu                                      | 4. 巻<br>14      |
| 2. 論文標題<br>Origin of the Time Lag Phenomenon and the Global Signal in Resting-State fMRI | 5. 発行年<br>2020年 |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Neuroscience  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3389/fnins.2020.596084                                     | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Irie Ryusuke, Amemiya Shiori, Ueyama Tsuyoshi, Suzuki Yuichi, Kamiya Kouhei, Takao Hidemasa, Mori Harushi, Abe Osamu | 4. 巻<br>62                |
| 2. 論文標題<br>Accelerated acquisition of carotid MR angiography using 3D gradient-echo imaging with two-point Dixon               | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Neuroradiology   | 6. 最初と最後の頁<br>1345 ~ 1349 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00234-020-02452-6   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                  |
|---|------------------|
| 1. 著者名<br>Shiori Amemiya*, Hidemasa Takao and Osamu Abe   | 4. 巻<br>13       |
| 2. 論文標題<br>Global vs. Network-Specific Regulations as the Source of Intrinsic Coactivations in Resting-State Networks | 5. 発行年<br>2019年  |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Systems Neuroscience   | 6. 最初と最後の頁<br>65 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fnsys.2019.00065  | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>-        |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Shiori Amemiya, Hiroshi Yamashita, Hidemasa Takao, Osamu Abe                                      | 4. 巻<br>81                |
| 2. 論文標題<br>Integrated multi-echo denoising strategy improves identification of inherent language laterality | 5. 発行年<br>2018年           |
| 3. 雑誌名<br>Magnetic Resonance in Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>3262 ~ 3271 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/mrm.27620   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                 |

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>雨宮 史織  |
| 2. 発表標題<br>Arterial transit time-based Combo strategy improves arterial spin labeling cerebral blood flow measurement accuracy in severe steno-occlusive diseases |
| 3. 学会等名<br>第57回日本医学放射線学会秋季臨床大会  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Shiori Amemiya  |
| 2. 発表標題<br>Origin of the Time Lag Phenomenon and the Global Signal in Resting-State fMRI |
| 3. 学会等名<br>ECR 2021 (European Congress of Radiology) (国際学会)                              |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>雨宮 史織                                     |
| 2. 発表標題<br>統合的マルチエコー安静時fMRI 解析法は内因性神経活動の半球優位性評価を改善する |
| 3. 学会等名<br>第54回日本医学放射線学会秋季臨床大会                       |
| 4. 発表年<br>2018年                                      |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Shoiori Amemiya  |
| 2. 発表標題<br>Integrated multi-echo denoising strategy improves language mapping with resting-state fMRI |
| 3. 学会等名<br>ECR 2019 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|