

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：14603

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16887

研究課題名（和文）脳機能ネットワークにおける分離・統合状態間スイッチングの生成機構の解明

研究課題名（英文）Understanding generative mechanisms of switching between segregated and integrated states of brain functional networks

研究代表者

福島 誠（Fukushima, Makoto）

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・助教

研究者番号：70836452

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、安静時における脳機能ネットワークの機能的結合パターンが分離状態と統合状態の間で時間的にスイッチングする現象に着目し、本現象の生成機構の一端を明らかにした。より具体的には、分離・統合状態間スイッチングの生成に、脳構造ネットワークの幾何的およびトポロジカルな大域的性質、ならびに視覚ネットワークに含まれる脳領野とつながる脳構造結合の局所的性質が、それぞれ寄与していることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

安静時脳機能ネットワークの時間変化はネットワークの分離状態と統合状態間のスイッチングによって特徴づけられ、この分離・統合状態間のスイッチングは行動・生理指標として重要な瞳孔半径の時間変化とも密接に関連していることが知られている。本研究において分離・統合状態間スイッチングの生成に寄与する脳構造ネットワークの性質を明らかにしたことは、行動・生理指標の背後にある脳の構造的特徴を捉えた点において学術的・社会的意義をもつ。

研究成果の概要（英文）：In this study, we partially revealed generative mechanisms of switching between segregated and integrated connectivity patterns observed in resting-state functional brain networks. Specifically, we demonstrated that global geometric and topological properties of structural brain networks, as well as local structural connections linked to brain regions in the visual network, contributed to the generation of switching between the segregated and integrated states.

研究分野：脳計測科学

キーワード：脳機能ネットワーク 脳ダイナミクス 時変ネットワーク 安静時脳活動 脳活動シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

脳計測科学分野における機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging; fMRI) を用いた近年の非侵襲脳計測および計測データ解析技術の進歩により、ヒト脳領域間の活動時系列の相関 (脳機能結合) の強さをネットワークのエッジ重みとするヒト脳機能ネットワークに関して、そのネットワーク状態の時間変化を数十秒スケールのオーダーでトラッキングできるようになった (Hutchison et al., *NeuroImage* 80, 360-378, 2013; Preti et al., *NeuroImage* 160, 41-54, 2017). また最近の研究では、安静時におけるヒト脳機能ネットワークの時間変化は、ネットワークの分離状態 (または高モジュラリティ状態) と統合状態 (または低モジュラリティ状態) の間のスイッチングによって特徴づけることが可能であることが示され (Betz et al., *NeuroImage* 127, 287-297, 2016; Shine et al., *Neuron* 92, 544-554, 2016; Fukushima et al., *NeuroImage* 180, 406-416, 2018), さらに、分離・統合状態間のスイッチングはヒト行動・生理データ指標 (例えば瞳孔半径) の時間変化と密接に関連しているという結果も報告されている (Shine et al., 2016).

しかしながら、分離状態と統合状態の間で生じるスイッチングが、どのようにして脳機能ネットワークにおいて生じるのかについてはまだよくわかっていない。そこで本研究では、上述のようにヒト行動・生理データ指標とも関連のある分離・統合状態間スイッチングの生成メカニズムを探るため、次の学問的問い: 「ネットワークの状態間スイッチングを再現することができる脳モデルシミュレーション実験系において、モデルのどのような要素をトップダウン的に破壊すれば、分離・統合状態間のスイッチングが生じなくなるのか?」に答えるべく研究を展開していった。

2. 研究の目的

前項で示した学問的問いに答えるため、脳モデルシミュレーション実験系への操作とその応答を精査することにより、分離・統合状態間スイッチングの生成に必要なモデル要素を明らかにすることを本研究の研究目的とした。

特に本研究では、脳機能ネットワークにおける分離・統合状態間スイッチングを再現できる脳モデルシミュレーション実験系を用い、本実験系において局所的な神経ダイナミクスモデルをつなぐ脳構造ネットワークのどのような要素を操作することによって状態間スイッチングの構造が崩壊するのか (言い換えると、脳構造ネットワークのどのような要素が状態間スイッチングの生成に寄与しているのか) を明らかにすることを目指した。

3. 研究の方法

脳モデルシミュレーション実験系における脳活動の生成モデルとしては、神経集団の巨視的なダイナミクスを記述する非線形動力学モデルのうち、自身がこれまでの研究 (Fukushima and Sporns, *PLOS Computational Biology* 14, e1006497, 2018) で、ネットワークの分離・統合状態間スイッチングを発現させることが可能であることを示したモデルを選択した。具体的には、脳の構造的結合情報に沿って位相振動子をカップリングさせたネットワーク動力学モデルを本研究において使用した (図 1A)。本モデルを用いて巨視的な神経活動の振動位相をシミュレートし、得られた振動活動時系列を Balloon-Windkessel モデルに入力することにより、シミュレーション安静時 fMRI データを得た (図 1B)。

本モデルおよび脳構造ネットワークを用いた全脳シミュレーション実験系に対して、脳構造ネットワークへの操作とその応答を精査することを通じて、分離・統合状態間スイッチングの生成に寄与している脳構造ネットワークの要素を明らかにしようとした。本解析においては、脳構造ネットワーク全体のさまざまな性質を操作的に変化させ、変化させたネットワークの性質と状態間スイッチングの頻度変化の間の関連を調べた。本解析を通じて、脳構造ネットワークのどのような性質が、分離・統合状態間スイッチングの生成に重要であるのかを示そうとした。

脳構造ネットワークへの操作方法としてはサロゲート解析手法を用いた。本手法ではまず、脳構造ネットワークのエッジ重みを、着目する脳構造ネットワークの性質を保存する拘束条件のもとで、ランダム化して作成したサロゲートネットワークと、上記の性質を保存せずに (上記の拘束条件を用いずに) エッジ重みをランダム化して作成したサロゲートネットワークをそれぞれ用意する。次に、これらのサロゲートネットワークおよび実際の脳構造ネットワークのそれぞれを用いてシミュレーション安静時 fMRI データを生成し、分離・統合状態間変動の大きさを計算する (Fukushima and Sporns, *Communications Biology* 3, 606, 2020) (図 2)。そして、

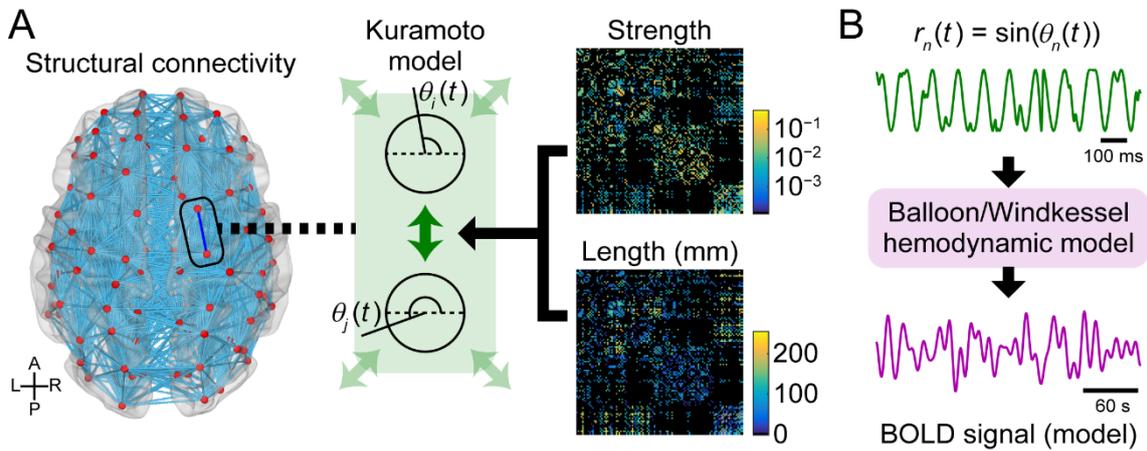


図 1: 脳モデルシミュレーション実験系において用いた脳活動生成モデル (Fukushima and Sporns, 2018 の Fig. 1A および Fig. 1B). (A) 脳の構造的結合情報に沿って位相振動子をカップリングさせたネットワーク動力学モデル. (B) パネル A のモデルより生成した神経集団の振動活動時系列を Balloon-Windkessel モデルに入力して得られたシミュレーション安静時 fMRI データ.

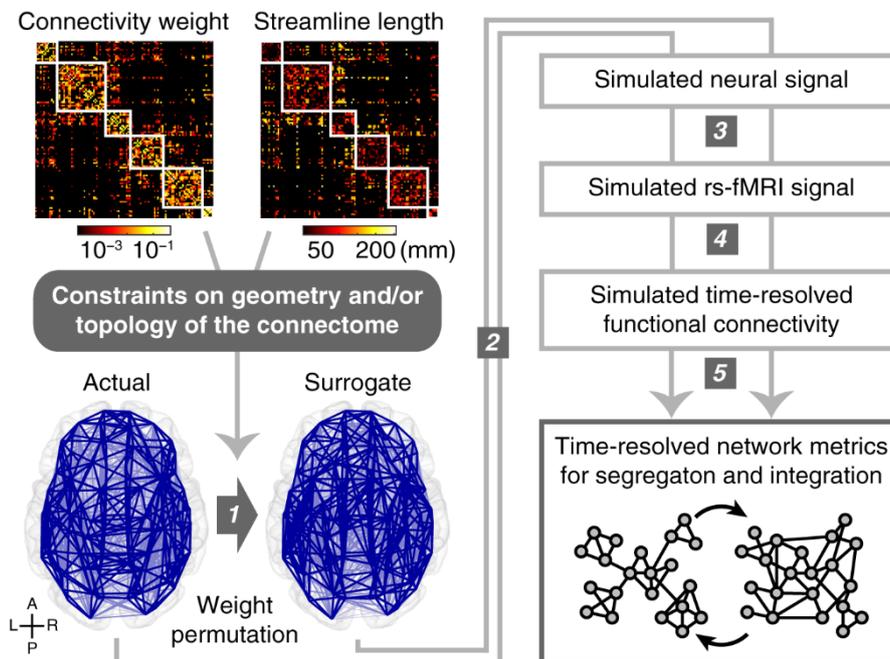


図 2: 分離・統合状態間変動の大きさを、実際の脳構造ネットワークおよびサロゲートネットワークを用いたシミュレーションデータ間で比較するまでのワークフロー (Fukushima and Sporns, 2020 の Fig. 1).

状態間変動の大きさがサロゲートネットワークに適用した拘束条件の有無によって変化しているかどうかを検証し、脳構造ネットワークのどのような性質が分離・統合状態間スイッチングの生成に効いているのかを調べる. なお、分離・統合状態間変動の大きさの定量化には、脳機能ネットワークのパーティシペーション係数の全ノード平均およびモジュラリティの時間変動を用いた.

4. 研究成果

分離・統合状態間変動の大きさを、サロゲートネットワークから生成した場合 (すべての場合で重みつき次数が保存. R: 重みつき次数の保存以外の拘束条件なし, G: ネットワークの幾何的性質を保存する拘束条件あり, T: ネットワークのトポロジカルな性質を保存する拘束条件あり, GT:G および T 両方の拘束条件あり) と、実際の脳構造ネットワークから生成した場合 (Actual),

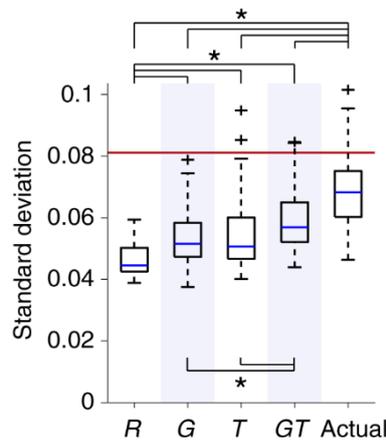


図 3 : 分離・統合状態間変動の大きさ (サロゲートネットワーク R, G, GT から生成したシミュレーションデータならびに実際の脳構造ネットワークから生成したシミュレーションデータについて) (Fukushima and Sporns, 2020 の Fig 4c). 赤い横線は, シミュレーションデータからではなく, 実際の安静時 fMRI データから計算された状態間変動の大きさの平均値を示す.

の各場合において計算した. 各場合の分離・統合状態変動の大きさを比較した結果 (R vs. G および R vs. T), これらの状態間変動の形成には, 脳構造ネットワークの幾何的な性質とトポロジカルな性質の両方が重要な役割を果たしていることが示された (図 3). しかしながら, GT vs. Actual の比較から, これら両方の性質だけで分離・統合状態間変動の大きさのすべてを説明できるわけではないこともわかった (図 3). 追加解析の結果, 脳構造ネットワークの幾何的な性質とトポロジカルな性質で説明できない分離・統合状態間変動の大きさの形成には, 視覚ネットワークに含まれる脳領野 (主に視覚野) とつながりのある局所的な脳構造結合が関与していることが示された (Fukushima and Sporns, 2020). 本研究により, 安静時ヒト脳機能ネットワークにおける分離・統合状態間スイッチングの生成に寄与している脳構造ネットワークの要素・性質が明らかとなった.

参考文献

- Betzel, R. F., Fukushima, M., He, Y., Zuo, X. N., & Sporns, O. (2016). Dynamic fluctuations coincide with periods of high and low modularity in resting-state functional brain networks. *NeuroImage*, 127, 287–297.
- Fukushima, M., Betzel, R. F., He, Y., de Reus, M. A., van den Heuvel, M. P., Zuo, X. N., & Sporns, O. (2018). Fluctuations between high-and low-modularity topology in time-resolved functional connectivity. *NeuroImage*, 180, 406–416.
- Fukushima, M., & Sporns, O. (2018). Comparison of fluctuations in global network topology of modeled and empirical brain functional connectivity. *PLOS Computational Biology*, 14, e1006497.
- Fukushima, M., & Sporns, O. (2020). Structural determinants of dynamic fluctuations between segregation and integration on the human connectome. *Communications Biology*, 3, 606.
- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Allen, E. A., Bandettini, P. A., Calhoun, V. D., Corbetta, M., Della Penna, S., Duyn, J. H., Glover, G. H., Gonzalez-Castillo, J., Handwerker, D. A., Keilholz, S., Kiviniemi, V., Leopold, D. A., de Pasquale, F., Sporns, O., Walter, M., & Chang, C. (2013). Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*, 80, 360–378.
- Preti, M. G., Bolton, T. A., & Van De Ville, D. (2017). The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives. *NeuroImage*, 160, 41–54.

Shine, J. M., Bissett, P. G., Bell, P. T., Koyejo, O., Balsters, J. H., Gorgolewski, K. J., Moodie, C. A., & Poldrack, R. A. (2016). The dynamics of functional brain networks: integrated network states during cognitive task performance. *Neuron*, 92, 544-554.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|--|-------------------|
| 1. 著者名 Makoto Fukushima, Olaf Sporns | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Structural determinants of dynamic fluctuations between segregation and integration on the human connectome | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Communications Biology | 6. 最初と最後の頁 606 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-020-01331-3 | 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 該当する |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Kirsten Hilger, Makoto Fukushima, Olaf Sporns, Christian J. Fiebach | 4. 巻 41 |
| 2. 論文標題 Temporal stability of functional brain modules associated with human intelligence | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Human Brain Mapping | 6. 最初と最後の頁 362-372 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hbm.24807 | 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 該当する |

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 1件/うち国際学会 5件）

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 福嶋 誠 |
| 2. 発表標題 脳結合データのネットワーク分析 |
| 3. 学会等名 第4回ヒト脳イメージング研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 福嶋 誠・ライプニッツ 賢治 |
| 2. 発表標題 マクロスケールコネクトーム上における脳情報通信の経路選択モデル |
| 3. 学会等名 第43回日本神経科学大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Makoto Fukushima, Kenji Leibnitz |
| 2. 発表標題 Exploring the brain's routing strategies by simulating packet-based communication on the connectome |
| 3. 学会等名 26th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 福嶋 誠・ライプニッツ 賢治 |
| 2. 発表標題 脳ネットワーク上におけるパケット通信の離散事象シミュレーション |
| 3. 学会等名 第64回システム制御情報学会研究発表講演会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Makoto Fukushima, Kenji Leibnitz |
| 2. 発表標題 Simulating packet-based communication on brain structural networks |
| 3. 学会等名 NetSci-X 2020: International School and Conference on Network Science (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 福嶋 誠・Olaf Sporns |
| 2. 発表標題 ヒトコネクトーム上のネットワークダイナミクスを決定づける構造的要素 |
| 3. 学会等名 第42回日本神経科学大会, 第62回日本神経化学会大会合同大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kirsten Hilger, Makoto Fukushima, Christian Fiebach, Olaf Sporns |
| 2. 発表標題 Intelligence is associated with intrinsic stability of functional brain modules |
| 3. 学会等名 20th Annual Conference of the International Society for Intelligence Research (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Makoto Fukushima, Olaf Sporns |
| 2. 発表標題 Structural determinants of dynamic fluctuations in brain functional network topology |
| 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 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kirsten Hilger, Makoto Fukushima, Ulrike Basten, Christian Fiebach, Olaf Sporns |
| 2. 発表標題 Intelligence is associated with intrinsic stability of functional brain modules |
| 3. 学会等名 45. Jahrestagung Psychologie und Gehirn |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Makoto Fukushima, Olaf Sporns |
| 2. 発表標題 Structural determinants of dynamic fluctuations between segregation and integration on the human connectome |
| 3. 学会等名 NetSci 2019 Satellite Conference: Network Neuroscience (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| 個人webページ https://sites.google.com/site/mfukushimawebjp |
|---|

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 | | |
|---------|----------|--|--|
| 米国 | インディアナ大学 | | |