

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23240056

研究課題名(和文) 脳MRI画像を用いたグラフ理論に基づくヒト脳の包括的ネットワーク構造解析

研究課題名(英文) Comprehensive analysis of human brain network structure based on graph theory using brain MRI

研究代表者

福田 寛 (FUKUDA, HIROSHI)

東北薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30125645

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 24,100,000円

研究成果の概要(和文)：日本人健常者脳MRIデータベースを用いてグラフ理論に基づく脳のネットワーク構造解析を行った。その結果ヒト脳のネットワークは子供から大人まで情報伝達の効率の良いsmall worldの特性を示すこと、若年から中年にかけて脳全体にバランスのとれたネットワークパターンに成熟し、老年では脳局所に限局したパターンに退縮することが示された。本研究により、脳の発達・加齢に伴う脳の包括的ネットワークパターンの変化が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The human brain exhibits a complex network and makes information transmission with high efficiency. We performed network analysis based on graph theory using a large scale brain MRI database of healthy Japanese. The results indicated that subjects from children to older age exhibited a "small-world" property in that they are characterized by highly connected hubs and modularity. Structural brain networks in three age groups (young, middle, old) changed developed into a more distributed organization from young to middle age and then altered greatly, shifting into a more localized organization in old age. The modular organization of brain network was similar between the young and middle age groups, but quite different from the older groups. In particular, the old group showed a notable decrease in the connector ratio and the inter-module connection. Our findings provide quantitative insights into topological principles of brain networks and changes related to normal aging.

研究分野：画像医学、脳神経科学

キーワード：ヒト脳ネットワーク解析 脳発達・加齢 形態MRI 拡散テンソル画像 機能的MRI グラフ理論 small world

### 1. 研究開始当初の背景

近年急速に発展しつつある脳画像法によるヒト脳の形態と機能に関する研究は、分子生物学的な手段に比べて精密さには欠けるものの、脳のような複雑かつ統合的システムを包括的に理解する上で極めて強力な手段である。このような観点から、大規模脳画像データベースの解析からヒト脳の形態と機能を包括的に理解する試みが欧米を中心に行われ、大型の研究資金が投下されつつあった。

研究代表者は健常な日本人 2,400 人の脳 MRI 画像データベースを構築してきた。本データベースは当時国内では唯一、世界でも有数の規模であった。このデータベースの画像解析から、18 歳から 70 歳代までの健康な日本人の正常脳老化に関する治験を申請時までに集積してきた。すなわち、日本人とドイツ人若年者では、脳の縦横比が異なること、それぞれ発達している脳領域が異なること、加齢に伴って脳灰白質容積は直線的に減少するが白質容積は加齢とともに緩やかに増加して 50 歳代から減少すること、年齢、高血圧、飲酒量、うつ状態、肥満などが灰白質減少を加速する因子であること、7 年間隔の縦断研究により、灰白質の減少は男性では 20 歳代からほぼ直線的に減少するのに対して、女性では 50 歳代まで男性より緩やかに減少しそれ以後は男性と同じ傾きで減少すること、また白質容積は男女とも 40-50 歳台まで緩やかに増加し、その後減少することを明らかにした。

これらの成果は一流紙に掲載され高い評価を得たが、これに以下の点を付加すれば、さらに飛躍的な進展が期待でき、世界的にも優位にたてると考えた。

- (1) 発達段階の子供の脳 MRI データを取得して、データベースを補強すれば小児の脳発達から老化に至る脳の発達・加齢現象を加齢の時間軸に沿って明らかにすることができる。
- (2) 脳局所の灰白質量、拡散情報などの形態情報および機能的 MRI などの機能情報を用いて、グラフ理論に基づくネットワーク解析を行い、ヒト脳の機能分化と機能統合を包括的に理解する。この解析は当時、最もホットな研究領域で、一流紙に関係論文が散見されるようになっていたが、我が国では全く行われていなかった。

### 2. 研究の目的

- (1) 6 歳から 18 歳までの子供の脳 MRI 画像をデータベースに追加して、子供から成人、高齢者を含む大規模脳 MRI データベースを完成させる。
- (2) 脳形態・機能画像の解析により、脳発達から成熟・加齢に伴う脳形態・機能の変化を計測するとともに、背景因子との相関を明らかにする。
- (3) 脳局所の灰白質量などの変数を用いてグラフ理論に基づくネットワーク構造解析

を行う方法論を確立し、情報処理理論から見た脳の包括的ネットワークパターンを明らかにする。また、その性差、加齢変化を明らかにする。

これらの解析を通じて、最終的には、ヒト脳の形態とネットワーク機能統合の発達・加齢変化を包括的に理解することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 脳 MRI データベースの拡充

3 テスラの MR 装置を用いて、5 歳から 18 歳の子供の脳 MRI を撮像し、データベースを拡張する。

#### (2) 脳の発達に伴う脳容積の変化の解析

5~18 歳の脳 MRI (T1 強調画像) を用いて脳組織を灰白質、白質、脳脊髄腔に分画し、それぞれの分画の容積を計測し、その加齢変化および性差を明らかにする。また、既に得られている若年~高齢者の変化と比較することにより、発達期の脳容積変化の特徴を明らかにする。

#### (3) 脳発達に伴う局所脳血流の変化の解析

アルテリアル・スピン・ラベリング法 (ASL) により脳局所血流を MRI で計測し、子供の脳発達に伴う変化を解析する。

#### (4) 脳ネットワーク構造解析

局所脳灰白質容積を指標として、グラフ理論に基づくネットワーク解析を行う。解析の概念図を図 1 に示す。

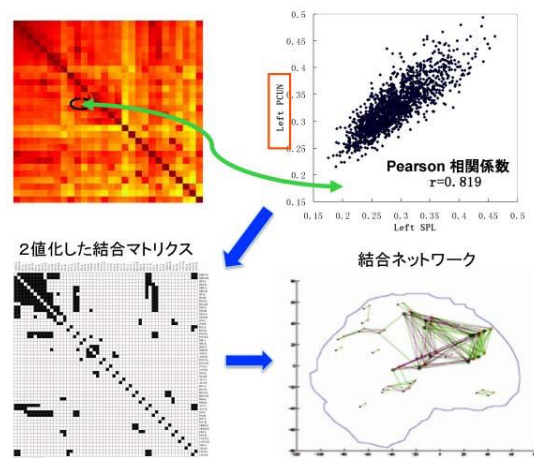


図 1 グラフ理論に基づく脳ネットワーク解析の概念図

まず、左右それぞれ 45 の脳領域に区分し、左右合計 90×90 領域の灰白質量のマトリクスを構築する (図 1 上右)。ついである被験者群 (データ数 = n) について、領域 A と領域 B の間の脳灰白質量との対応をプロットし、領域 A と B の灰白質量との間に一定の相関関係があるかどうか検定を行う (ピアソンの相関テスト) (図 1 上左)。一定の閾値を設定することにより、相関のある部位を 1、ない部位をゼロとして二値化した 90×90 の相関マトリクス (図 1 下左) を作成する。これを用いて脳結合 (connection) ネットワーク (図

1 下右) を作成し、グラフ理論によりネットワーク解析を行い、ネットワークパラメータとして clustering coefficient (クラスター効率) (C), network path length (ネットワーク経路長) (L) を算出する。

ネットワークのパターンには、regular, small-world, random の三種類がある(図2)。Regular network はそれぞれの node(情報結節)が規則正しく結合されており、ネットワーク密度は高いが(high clustering)、反対側の node に連絡しようとする時、数多くのステップを要する(long path length)。一方、random network では node を結合するネットワークの密度は低い(low clustering) が反対側の node に連絡する結合があるため到達するためのステップは少ない(short path length)。Small world は random network を起点として、ネットワーク密度が高く (high clustering) および平均到達距離が短い(short path length) 情報伝達の効率の良いネットワークである。

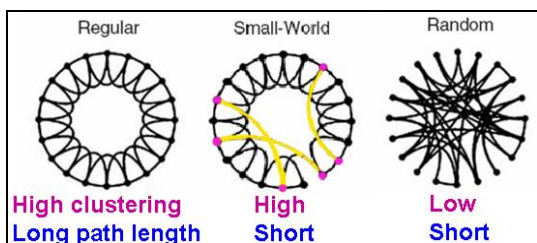


図2 情報伝達ネットワークのパターン

#### 4. 研究成果

##### (1) 脳 MRI データベースの拡張

3 テスラの MRI 装置を用いて、6 歳から 18 歳までの子供 300 例の脳 MRI を収集した。撮像した画像は、T1 強調画像、拡散テンソル画像 (DTI)、ASL 法による脳血流画像および安静時の機能的 MRI (rs-fMRI) である。このデータの追加によって、それまでに集積した 20-70 歳代 2400 例と合わせて 2700 例の大規模データベースが完成した。本データベースは子供、若年者から高齢者まで、各年代・性別のデータを有する国内唯一、世界でも有数のデータベースであり、脳発達・加齢研究のための貴重な資産となった。

##### (2) 脳の発達・加齢に伴う脳容積の変化の解析

脳灰白質の量と年齢・性および被験者の背景因子との相関を解析し、以下のことを明らかにした。

① 平均 7 年間隔の縦断データの解析により、一回目の計測時の特定の領域の脳灰白質量の多寡とその後の全脳灰白質減少率との間に相関があることを明らかにした(論文 15)。この結果は、2 時点間の脳局所灰白質量減少率を指標として、その値が健常者より加速しているかどうかを判定することにより、脳加齢が加速しているかどうか(脳疾患)判定できる可能性を示唆する。

② 290 例の子供の脳灰白質量と睡眠時間と

の相関を解析し、睡眠時間と海馬の灰白質量との間に正の相関があることを明らかにした(論文 7)。この結果は生活習慣と脳発達との関係を示唆する興味深いデータである。③ 5 歳から 18 歳までの 291 例の子供の脳局所灰白質量と年齢との相関を解析した。前頭前皮質、中心前回および小脳の灰白質容積は年齢とともに直線的に増加した。一方、灰白質密度(gray matter density) は減少傾向を示した。これらの変化は脳成熟の過程を示していると考えられる(論文 5)。

④ 246 例の子供の拡散テンソル画像の解析を行い、脳発達に伴う脳白質の fractional anisotropy (FA) との相関を直線あるいは指数関数で回帰した。その結果、直回と連結する脳梁を除く大部分の脳部位で FA 値と年齢は正の指数関数で回帰された。また、白質容積と年齢は大部分の脳部位で正の直線相関を示した(論文 4)。これらの結果は子供の脳白質の発達に関する情報を提供するものである。

(3) 5 歳から 18 歳までの子供 202 人を対象として ASL 法により脳血流を測定した。22 の脳局所関心領域を設定し、年齢と脳血流量との相関を 1 次~3 次の高次多項式で近似した。前頭葉、頭頂葉、側頭葉とも、年齢と脳血流量との相関は、上に凸の 2 次、あるいは 3 次曲線で表された。また、脳血流量が最大となる年齢は、前頭葉で 12 歳前後であったが、側頭葉、頭頂葉では 10 歳前後だった。一方、後頭葉の年齢と脳血流量との相関は、下に凸の 2 次曲線で表された(図 2)。以上の結果から、脳は後頭葉から頭頂葉、側頭葉を経て、前頭葉が最も遅く成熟することが示された(論文 9)。

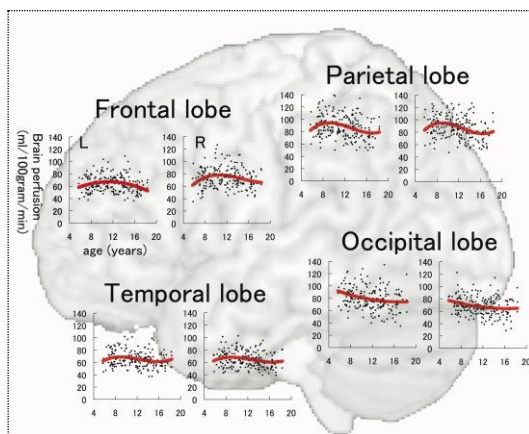


図3 子供の脳発達に伴う脳局所別の脳血流変化パターン

##### (4) グラフ理論による包括的脳ネットワーク構造の解析

それぞれ 350 例の若年群 (18-40 歳)、中年群 (41-60 歳)、老年群 (61-80 歳) の 3 群に分けて、それぞれの群のネットワーク特性の比較を行った。クラスター効率(C), ネットワーク経路長(L) から算出されるパラメータである local economical efficiency ( $E_{loc}$ ) および

global economical efficiency ( $E_{glob}$ )の値は3群とも random ネットワークと regular ネットワークの中間の値を示しており、情報伝達効率の良い small worldness の条件を満たしていた。Cost threshold:0.11-0.25 の範囲で計算した  $E_{loc}$ ,  $E_{glob}$  の値を積分した値を図4に示した。若年、中年、老年の値はUカーブ ( $E_{loc}$ ) および逆Uカーブ ( $E_{glob}$ ) のパターンを示していた。

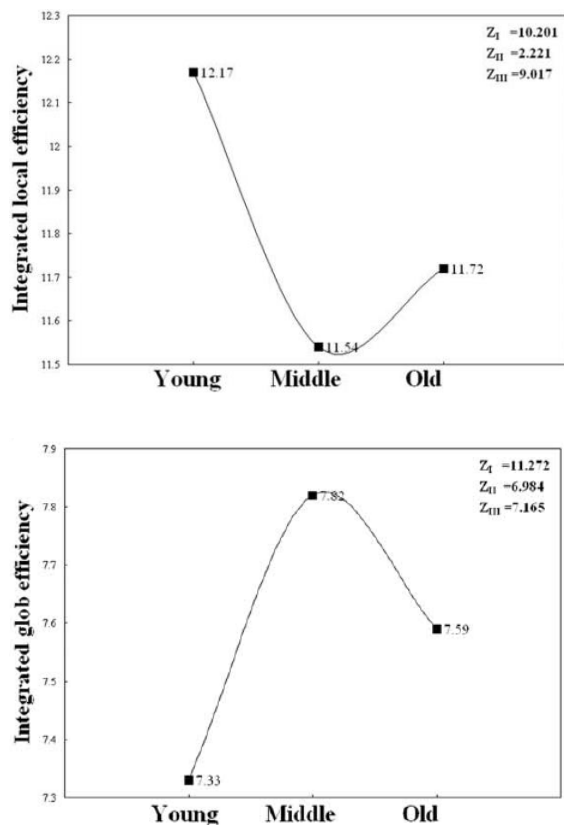


図4 Small worldness のパラメータの加齢変化

Cost threshold ; 0.11-0.25 の範囲で計算した  $E_{loc}$  (上図),  $E_{glob}$  (下図)の積分値。

図5はネットワークのモジュール構造(modularity)解析の結果を示したものである。若年、中年、老年群は、それぞれ5、6、5のモジュール(module)に分割された。この中でモジュール間を結合するモジュール間結節(inter-module connector) (E)の数は若年、中年、老年群でそれぞれ109, 99, 69であった。また、モジュール内結節(connector node) (N)の数はそれぞれ、49, 49, 24であった。

本研究で得られたネットワーク特性パラメータの結果を総合すると、ヒト脳は情報伝達効率の良いsmall worldの特性を示すこと、そのネットワーク構造は、若年から中年にかけて脳全体のバランスのとれたネットワークパターンに変化し、次いで老化によって、より局所に限局したネットワークパターンに変化することが推定される。また、脳のモジュール構造の解析から、モジュール間の情報伝達

を通じて脳全体の情報のハブ機能を果たしているinter-module connector、および脳全体の中で情報伝達の協調を通じて実行に関与するconnector nodeの数が若年と中年ではほぼ同様であるが、老年ではこれらの数が著しく減少することがわかった。このことは、老化によって脳のネットワーク機能が低下することを意味している。

脳画像を用いた、三次元脳空間における脳の包括的ネットワーク解析・理解により、ヒト脳加齢に関する洞察が深まることが期待される。

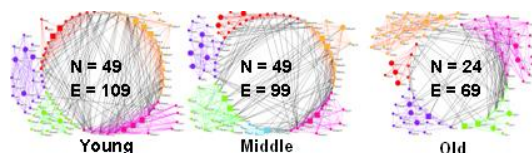


図5 Modularity解析の結果

異なったmoduleをそれぞれ異なった色で表示。N; connector node, E; inter-module connector

6歳から18歳までの安静時の機能的MRIの2秒ごと時系列160のデータを用いてネットワーク解析を行った。グラフ理論を用いて解析を行い、情報伝達の効率を示す以下のパラメータの計算を行った: Clustering coefficient (C), path length (L), economical local efficiency ( $E_{loc}$ ), economical global efficiency ( $E_{glob}$ ), node degree, node efficiency, node betweenness.

全脳レベルでCとLの値を用いて解析した所、子供の脳は大人と同様にsmall-worldの特性を有することがわかった。また、脳局所のパラメータであるnode degree, node efficiency, node betweennessの解析から21の脳領域がハブ(hub)機能を有すること、そのうち14カ所は三つのパラメータに共通なhubであることを示した。これらの多くは、連合野および傍辺縁系に属していた。年齢、性とネットワークパラメータとの相関解析を行ったところ、全脳レベルでは、正規化したC, small-worldnessおよびlocal efficiencyが年齢と正の相関を示した。また、L、正規化したLおよびglobal efficiencyの三つのパラメータに性差が見られた。脳局所レベルでの検討では、前頭葉領域で加齢に伴う増加、後頭葉領域で加齢に伴う減少が見られた。また、いくつかの領域で性差が見られた。これらの結果は脳の発達に伴うネットワークパターンの成熟の理解に貢献すると考えられる(論文6, 12)。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15件)

1. Taki Y, Fukuda H, et al. (8人, 8番目) . A

- longitudinal study of the relationship between personality traits and the annual rate of volume changes in regional gray matter in healthy adults. *Human Brain Mapping* (査読有) 34:3347-3353, 2013. doi: 10.1002/hbm.22145. Epub 2012 July 17
2. Wu K, Taki Y, Fukuda H., (6人, 6番目). A longitudinal study of structural brain network changes with normal aging. *Front Hum Neurosci* (査読有) 7:113. Published online 2013 April 3. doi:10.3389/fnhum.2013.00113.
  3. Wu K, Taki Y, Fukuda H., et al. (12人、12番目). Topological organization of functional brain networks in healthy children: Differences in relation to age, sex, and intelligence. *PLoS ONE* (査読有) 8 (2): e55347, 2013. doi:10.1371/journal.pone.0055347.
  4. Taki Y, Fukuda H., et al. (12人, 11番目), Kawashima R. Linear and curvilinear correlations of brain white matter volume, fractional anisotropy, and mean diffusivity with age using voxel-based and region-of-interest analyses in 246 healthy children. *Human Brain Mapping* (査読有) 34:1842-1856, 2013. doi: 10.1002/hbm.22027
  5. Taki Y, Fukuda H., et al. (12人, 11番目). Linear and curvilinear correlations of brain gray matter volume and density with age using voxel-based morphometry with the Akaike information criterion in 291 healthy children. *Human Brain Mapping* (査読有), 34:1857-1871, 2013. Doi: 10.1002/hbm.22033.
  6. Wu K, Taki Y, Fukuda H., et al. (10人、10番目). Age-related changes in topological organization of structural brain networks in healthy individuals. *Human Brain Mapping* (査読有), 33:552-568, 2012. doi: 10.1002/hbm.21232. Epub 2011 Mar 9.
  7. Taki Y, Fukuda H., et al. (12人, 11番目). Sleep duration during weekdays affects hippocampal gray matter volume in healthy children. *NeuroImage* (査読有), 60:471-475, 2012. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.072. Epub 2011 Dec 14.
  8. Taki Y, Fukuda H., et al. (11人, 10番目). Correlation among body height, intelligence, and brain gray matter volume in healthy children. *NeuroImage* (査読有), 59(2):1023-1027, 2012. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.092. Epub 2011 Sep 10.
  9. Taki Y, Fukuda H., et al. (11人, 10番目). Correlation between gray matter density-adjusted brain perfusion and age using brain MR images of 202 healthy children. *Human Brain Mapping* (査読有), 32: 1973-1985, 2011. doi: 10.1002/hbm.21163. Epub 2011 Jan 21.
  10. Taki Y, Fukuda H., et al. (7人, 7番目) Correlation between degree of white matter hyperintensities and global gray matter volume decline rate. *Neuroradiology* (査読有), 53: 397-403, 2011. doi: 10.1007/s00234-010-0746x.
  11. Taki Y, Fukuda H., et al. (7人, 7番目). Correlations among brain gray matter volumes, age, gender, and hemisphere in healthy Individuals. *PLoS ONE* (査読有), 6(7): 1-13, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0022734. Epub 2011 Jul 27.
  12. Wu K, Taki Y, Fukuda H., et al. (10人, 10番目). The overlapping community structure of structural brain network in young healthy individuals. *PLoS ONE* (査読有), 6(5):e19608, Epub 2011 May 6. doi: 10.1371/journal.pone.0019608.
  13. Taki Y, Fukuda H., et al. (6人, 6番目). A longitudinal study of gray matter volume decline with age and modifying factors. *Neurobiol of Aging* (査読有), 32: 907-915, 2011. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.05.003. Epub 2009 Jun 3.
  14. Taki Y, Fukuda H., et al. (7人, 7番目) Correlation between gray /white matter volume and cognition in healthy elderly people. *Brain and Cognition* (査読有), 75:170-176, 2011. doi: 10.1016/j.bandc.2010.11.008. Epub 2010 Dec 4.
  15. Taki Y, Fukuda H., et al. (7人, 7番目) Correlation between baseline regional gray matter volume and global gray matter volume decline rate. *NeuroImage* (査読有), 54: 743-749, 2011. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.071.
- [学会発表] (計 10件)
1. Wu K, Fukuda H., et al. (10人、9番目). Age-and sex related differences in structural cortical networks in healthy children. *OHBM 2015 Annual Meeting*, June 14-15, 2015, Honolulu, Hawaii (USA).
  2. Wu K, Fukuda H., et al. (8人、8番目). A longitudinal study of normal aging changes of structural brain hubs. *OHBM 2015 Annual Meeting*, June 14-15, 2015, Honolulu, Hawaii (USA).
  3. Fukuda H., Taki Y. Overview of Japanese brain database project. *Sino-Japan International Workshop on Computational Brain Science: Theories and Application*, Oct 17, 2014, 華南理工大学、広州(中国).
  4. Fukuda H., Sato K, Taki Y., Wu K. Development of automatic diagnosis system for age-related brain diseases using normal brain structure model. *5th International Symposium on the Project "Computational*

- Anatomy*”, March 8-9, 2014, University of Tokyo (Tokyo).
5. Fukuda H, Sato K, Taki Y, Wu K. Computation of a standard brain model using anatomical standardization technique for each gender and age groups on the brain MRI database. *Third International Symposium on the Project “Computational Anatomy”*, March 3-4, 2012, Kyusyu University (Fukuoka ).
  6. Wu K, Taki Y, Sato K, Fukuda H. Age-related changes in topological organization of structural brain networks. *17<sup>th</sup> Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (OHBM)*, June 26-30, 2011, Quebec (Canada).
  7. Fukuda H. Development and aging of the human brain studied with brain magnetic resonance image (MRI) of healthy Japanese. *5<sup>th</sup> East Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering*, Dec 12-13, 2011, Singapore (Singapore).
  8. Wu Kai, Taki Y, Sato K, Fukuda H. Graph theoretical analysis of human structural brain network. *5<sup>th</sup> East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering*, Dec 12-13, 2011, Singapore (Singapore).
  9. Wu K, Fukuda H., (8人, 8番目). Overlapping community structure of structural brain network in young healthy individuals. *4<sup>th</sup> East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering*, December 14-15, 2010, Singapore (Singapore).
  10. Wu K, Taki Y, Fukuda H, (8人, 8番目) Sex effects on small-world organization of structural brain networks in young healthy individuals. *16<sup>th</sup> Annual Meeting of OHBM*, June 6-10, 2010, Barcelona (Spain).

[図書] (計 2件)

1. Fukuda H, Taki Y, Wu K. Development and aging of the human brain studied with brain Magnetic resonance image. In: *Nano-Biomedical Engineering 2012*, Proceedings of the Tohoku University Global Centre of Excellence Programme (査読無), ed Takami Yamaguchi, Imperial College Press:179-190, 2012.
2. Wu K, Fukuda H. Graph theoretical analysis of human structural brain networks. In: *Nano-Biomedical Engineering 2012*, Proceedings of the Tohoku University Global Centre of Excellence Programme (査読無), ed Yamaguchi T, Imperial College Press:324-330, 2012.

[産業財産権]

なし。

[その他]

ホームページ等

なし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福田 寛 (FUKUDA HIROSHI)

東北薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30125645

(2) 研究分担者

瀧 靖之 (TAKI YASUYUKI)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号：10375115