

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 11 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350994

研究課題名(和文) グラフ理論に基づく脳内ネットワーク解析による個性の解明

研究課題名(英文) Individual differences revealed by brain network analysis based on graph theory

研究代表者

堂西 倫弘 (Donishi, Tomohiro)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：70326354

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は個性や人格の神経基盤を脳のネットワーク解析によって探求するものである。脳内機能的ネットワークの特徴を表す指標として、この分野では初めて正規化アルファ中心性を導入し、次の2点についてその有用性を示した。【1.男女差の神経基盤】両側の前島皮質、右の下前頭回および楔部に有意な男女差を認めた。結果はこれらの脳領域が男女差の神経基盤に重要な役割を果たすことを示唆する。【2.人格に関わる脳領域】Cloningerの気質・性格モデルとBig-Fiveモデルの各スコアと有意な相関を示す複数の脳領域を認めた。結果は複数の脳領域が各人格特性に関わって脳内機能的ネットワークに埋め込まれていることを示唆する。

研究成果の概要(英文)：We explored the neural basis of individual difference and personality by network analysis of the resting-state brain. We introduced normalized alpha-centrality to characterize the brain functional network for the first time in the field, and applied it successfully to the following: 1) Sex differences of the brain functional network. Significant sex differences were revealed at the bilateral insula, right inferior frontal gyrus, and cuneus, suggesting that these regions play an important role in the neural basis of sex differences. 2) Brain networks related to personality traits. Multiple segregated regions were found to show significant correlations with personality scores defined in Cloninger's Temperament and Character Inventory and Big-Five model. Results suggest that these regions are related to the corresponding personality traits, each of which is carved in the resting-state brain functional network.

研究分野：神経生理学

キーワード：individual difference sex difference fMRI functional network graph theory resting state personality

1. 研究開始当初の背景

脳の神経活動には、脳波で記録される 1Hz 以上の周期 (波など) が存在することは広く知られているが、それらに比して非常に遅い 0.1Hz 以下の長周期変動が存在することがヒトや動物の脳で明らかとなっている。近年、機能的磁気共鳴画像 (fMRI) 撮像においてよく使用される BOLD 信号の時間変動にこの長周期変動が反映されていることが明らかになった。さらにこの変動が脳局所間の機能的結合の強さを示していると考えられ、新たな研究手法として注目を集めている。この機能的結合は単なる解剖学的な神経線維結合に依存するのではなく、複数のシナプスを介した機能的な協調関係に依存すると言われている。この手法によって、安静閉眼時に Default mode と呼ばれる脳活動動態の存在が明らかになった。これは頭頂葉、後部帯状回、内側前頭前野、海馬の活動に高い相関が見られるもので、個人の内省と関連していると考えられている。また、脳活動の長周期変動の神経基盤は不明な点も多いが、ドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリンといった神経伝達物質を介する脳幹部の神経核から大脳への投射が関与していると考えられている。興味深いことにこれらの神経伝達物質はヒトの性格形成に関与していると言われている。われわれはこの点に注目し本研究の着想を得た。

2. 研究の目的

(1) 本研究は、個性や人格の神経基盤を脳のネットワーク解析によって探求するものである。個性とは行動や思考、感情の一定の発現様式とみることができ、このような発現様式は脳のネットワーク活動の中に刻み込まれていると考えられる。安静時の脳活動動態の個人差を明らかにすることによって、最終ゴールである『心の神経基盤』にせまる糸口を探ることにとどまらず、健常者の脳活動との比較が可能となることにより、種々の脳病態 (依存症・強迫性障害などの神経精神疾患) の解明につながることを期待される。

(2) 本研究において特に強調すべき特徴は、安静時の脳活動を解析することにある。安静時にも脳は活動を休止することなく、むしろ活動を活発にする部位が存在する。これは Default mode ネットワークと呼ばれ、fMRI の BOLD 信号の機能的結合によって測定することができる。われわれはこの Default mode の個人差の定量化を目指す。さらにてんかんの焦点推定に有用であった全脳領域 (大脳皮質・大脳基底核・視床・小脳) を対象にネットワーク解析を行い、性格テストの結果との相関を検討する。

(3) 本研究分担者は、てんかんについては名古屋大学脳神経外科と放射線科、統合失調症などの精神疾患は和歌山県立医科大学精

神科、神経変性疾患は和歌山県立医科大学神経内科との共同研究を進行中である。これらの疾患の病態生理の解明、さらに早期診断の可能性について検討するためには、健常成人の脳活動との詳細な比較検討が必要であり、本研究成果を生かすことができる。

3. 研究の方法

(1) 被験者募集

被験者は公募し、平成 25 年度は研究方法の妥当性・問題点を探った。平成 26 年度に基礎データベースに用いる被験者 (男女各 100 名) の募集をすべて完了し、個人レベルの解析も完了した。基礎データベースを用いたネットワーク特性の推定を行うため、さらに男女各 50 名の募集を同年度内に開始し、平成 27 年度前半に完了した。

(2) 安静時 fMRI の撮像

3T の MRI を用い健常成人の安静時 fMRI 画像を撮像した (TR = 3.0 s, TE = 30 ms, FOV = 192 mm, 約 6 分間 × 3 回)。従来よく行われてきた課題関連部位の検索ではなく、安静時の脳活動を観察した理由は、課題を与えると課題に特徴的な脳活動が優勢となり、脳活動の個人差を観察しにくくなると考えられるからである。実際これまでの fMRI 研究では個人差は誤差として解析されてきた。しかし安静時の脳活動は個人の内省を反映し、よってより個人的な活動様式が現れやすいと考えられる。課題がないため再現性に乏しいのではという懸念があるが、少なくとも Default mode に関しては高い再現性が確認されている。さらに安静時の活動を解析する手法は、課題を課すことが困難な幼児や種々の脳疾患患者のデータ解析にも直ちに応用できる大きな利点を有する。

(3) fMRI 画像の解析

fMRI のデータは SPM8 を用いて前処理した後、MATLAB を用いて独自に開発したコンピュータプログラムによって解析した。各個人について、Default mode の動態特性 (機能的結合の強さ等) をネットワークの頂点となる灰白質の各ボクセル (6 × 6 × 6 mm) に割り当てた。さらに、新しい解析手法の開発についても検討した (成果 (1))。この手法も含め、男女差 (成果 (2)) および人格特性 (成果 (3)) との相関を検討した。統計処理はボクセルごとに行い、Permutation テストによる多重比較補正を行った。

(4) 人格 (パーソナリティ) テスト

Cloninger の Temperament and Character Inventory (日本語版) を用いた (240 問、はい/いいえの強制選択)。被験者はカーテンで仕切られた部屋の一角に座り、コンピュータ画面に表示される質問に回答した。

(5) T1 強調 / T2 強調比画像

3T の MRI を用いて撮像した T1 強調および T2 強調画像から、両者の比の画像を算出するコンピュータプログラムを、MATLAB を用いて開発した（成果（4））。

4. 研究成果

(1) 脳内機能的ネットワークの特徴を表す指標として、この分野では初めて正規化アルファ中心性を導入し、その有用性を示した。グラフ理論ではネットワークの頂点の特徴を表すさまざまな中心性が考案されているが、そのうち正規化アルファ中心性は、1つのパラメータを設定するだけで頂点の特性をネットワーク局所から全体まで測れる利点がある。今回われわれはその利点に着目し、安静時の脳内機能的ネットワークの解析のために正規化アルファ中心性を用いたところ、以下に示すように有用な結果を得た。

(2) 脳内機能的ネットワークの男女差を明らかにした。男女差は生殖機能に直接関わらない行動にも広く認められるが、その神経基盤の解明は不十分である。今回、成果（1）で示した正規化アルファ中心性というネットワーク指標を算出して男女を比較したところ、図1のように特定の脳領域（両側の前島皮質、右の下前頭回および楔部）に有意な男女差を認めた。特に前島皮質は Saliency（顕著性）ネットワークに含まれ、認知機能との関連が知られている重要な部位である。他の主要なネットワーク（Default mode ネットワークや Central-Executive ネットワーク）に男女差を認めなかったことも注目し得る。今回の結果は、Saliency ネットワークの違いが男女差の神経基盤に重要な役割を果たすことを示唆する。

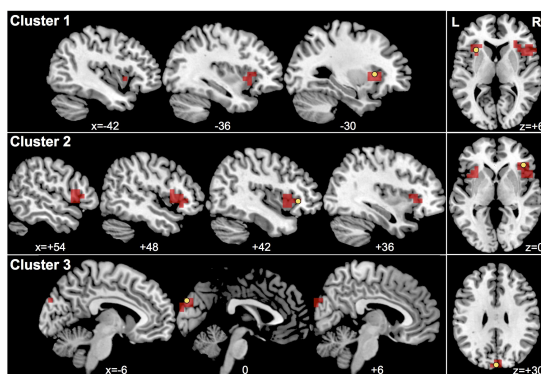


図1 機能的ネットワークの男女差

(3) 人格に関わる脳領域を示した。多くの脳領域について人格との関連が知られているが、その神経基盤はまだ不明である。今回、成果（1）で示した正規化アルファ中心性を用いて人格特性との相関を検討した。人格特性としては Cloninger の気質・性格モデルと Big-Five モデルを用いた。図2に示すように、Cloninger のモデルでは 7 スコア中 4 つ、Big-Five モデルでは 5 スコア中 3 つについて、それぞれ別の脳領域に有意な相関を認めた。

それらの領域は大脳皮質だけではなく、皮質下の領域も含んでいた。今回の結果は、これらの脳領域がそれぞれの人格特性に関わり、脳内機能的ネットワークに埋め込まれていることを示唆する。

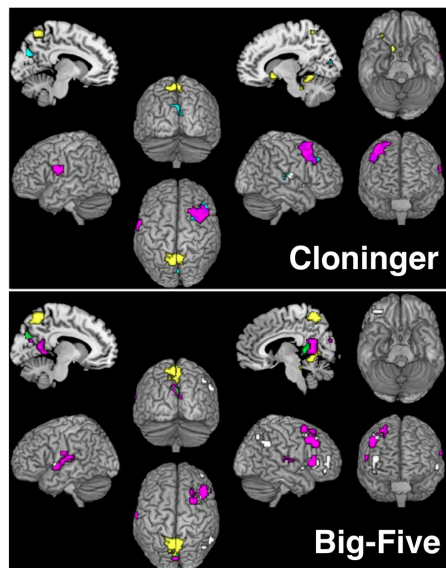


図2 人格に関わる脳領域

(4) T1 強調 / T2 強調比画像を求めるプログラムを開発した。この画像は従来の構造画像と比べて信号 / ノイズ比が高まり、脳内の髄鞘成分の描出に有用であるとされる。この手法を用いて統合失調症患者 29 名と健常者 33 名を比較したところ、右被殻に有意差を認められたが、一方 T1 強調画像だけでは有意差を認めなかった。また画像の信号値と臨床スコアとの相関においても、T1 強調画像単独よりも比画像のほうが高い相関を示した。今回の結果は、比画像が統合失調症の病態解明に有用であることを示すものである。

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1件)

Iwatani J, Ishida T, Donishi T, Ukai S, Shinosaki K, Terada M, Kaneoke Y. Use of T1-weighted/T2-weighted magnetic resonance ratio images to elucidate changes in the schizophrenic brain. Brain and Behavior、査読有、5(10)、2015、1-14、doi:10.1002/brb3.399

〔学会発表〕(計15件)

堂西 倫弘、石田 卓也、寺田 正樹、金桶 吉起、安静時脳内機能的ネットワークの男女差、第 39 回日本神経科学大会、2016 年 7 月 20-22 日、横浜、パシフィコ横浜

堂西 倫弘、石田 卓也、寺田 正樹、金桶 吉起、安静時脳内機能的ネットワークの男女差、第 18 回日本ヒト脳機能マッピング学会、

2016年3月7-8日、京都、京都大学桂キャンパス

石田 卓也、岩谷 潤、篠崎 和弘、堂西 倫弘、寺田 正樹、金桶 吉起、T1/T2 比 MRI 画像による統合失調症者の脳画像解析、第 18 回日本ヒト脳機能マッピング学会、2016年3月7-8日、京都、京都大学桂キャンパス

堂西 倫弘、石田 卓也、寺田 正樹、金桶 吉起、男と女の脳内神経回路の違い、第 4 回ニューロカンファレンスと歌山、2016年1月9日、和歌山、和歌山県民文化会館

堂西 倫弘、石田 卓也、寺田 正樹、金桶 吉起、安静時脳活動の男女差：正規化アルファ中心性によるネットワーク構造の検討、第 108 回近畿生理学談話会、2015年10月24日、大阪、近畿大学

石田 卓也、岩谷 潤、篠崎 和弘、堂西 倫弘、寺田 正樹、金桶 吉起、T1/T2 比 MRI 画像で明らかになった統合失調症者の脳組織異常、第 108 回近畿生理学談話会、2015年10月24日、大阪、近畿大学

堂西 倫弘、石田 卓也、寺田 正樹、金桶 吉起、安静時機能的 MRI による脳内機能的ネットワーク構造の男女差の解明、第 38 回日本神経科学大会、2015年7月28-31日、神戸、神戸コンベンションセンター

Ishida T, Iwatani J, Donishi T, Ukai S, Shinosaki K, Terada M, Kaneoke Y. T1-weighted/T2-weighted magnetic resonance ratio image elucidates schizophrenic brain. 第 38 回日本神経科学大会、2015年7月28-31日、神戸、神戸コンベンションセンター

Donishi T, Ishida T, Terada M, Kaneoke Y. Sex difference of the brain network structure as revealed by normalized alpha-centrality. OHBM2015 (国際学会)、2015年6月14-18日、ホノルル、ハワイコンベンションセンター

Ishida T, Iwatani J, Shinosaki K, Donishi T, Terada M, Kaneoke Y. T1w/T2w ratio image reveals schizophrenia brain abnormality. OHBM2015 (国際学会)、2015年6月14-18日、ホノルル、ハワイコンベンションセンター

堂西 倫弘、石田 卓也、寺田 正樹、金桶 吉起、パーソナリティ特性に関わる脳内ネットワーク、第 92 回日本生理学会大会、2015年3月21-23日、神戸、神戸コンベンションセンター

Donishi T, Terada M, Kaneoke Y. Personality traits are carved in the resting-state brain networks. 第 44 回北米神経科学学会(国際学会)、2014年11月15-19日、ワシントン DC、ワシントンコンベンションセンター

堂西 倫弘、寺田 正樹、金桶 吉起、パーソナリティ形成に関わる脳内ネットワーク：安静時機能的 MRI を用いた検討、第 37 回日本神経科学大会、2014年9月11-13日、横浜、パシフィコ横浜

堂西 倫弘、寺田 正樹、金桶 吉起、パーソナリティ特性の神経相関：安静時機能的 MRI を用いた検討、第 91 回日本生理学会大会、2014年3月16-18日、鹿児島、鹿児島大学

堂西 倫弘、寺田 正樹、金桶 吉起、安静時機能的 MRI を用いた長周期脳活動とパーソナリティの関連、第 106 回近畿生理学談話会、2013年11月2日、橿原市、奈良県立医科大学

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堂西 倫弘 (DONISHI, Tomohiro)
和歌山県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：70326354

(2) 研究分担者

金桶 吉起 (KANEOKI, Yoshiki)
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：20280589