

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461817

研究課題名(和文) スピンエコーBOLD法による脳のコネクティビティ計測に基づく認知機能測定法の開発

研究課題名(英文) Development of biomarker for cognitive impairment based on a novel fMRI method for brain connectivity mapping

研究代表者

麻生 俊彦 (Aso, Toshihiko)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：50397543

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：侵襲の少ない検査法である機能的MRIを用いた認知機能の定量手法を確立するために「治る認知症」と呼ばれる正常圧水頭症を対象とし、診断に使える手法の確立を目指した。我々の研究は必然的に、MRIに含まれる情報を神経活動と血流現象に分離することが中心となった。健常者において個体内の情報の再現性を手がかりに、神経活動と血流がつまみ分離でき、またこの血流情報がラグマッピング法として血流評価に使えることを脳血管障害例において確かめた。特発性正常圧水頭症では静脈還流の異常があることが想像されてきたが、その部位を初めて同定した。本疾患のみならず認知症を起こす多彩な疾患の早期診断法として応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Non-invasive measurement of brain function has been highly dependent on neurovascular coupling, a mechanism which itself suffer contamination of blood flow variation. To probe both neural activity and blood circulation, we aimed to combine an optimized acquisition method with a novel data analysis technique that can separate perfusion from neuro-vascular coupling. For extracting the former, we established a new algorithm to BOLD-based blood tracking (lag mapping). There is practical advantage in finding such components when one observes or removes the blood circulation information in the data. We chose idiopathic normal pressure hydrocephalus, which is known as "treatable dementia", because we can test the capability of the method to detect changes due to spinal tap test, a diagnostic and treatment procedure known to reverse the condition. Using lag mapping, we report the first observation of the precise location of abnormal venous drainage in this disease.

研究分野：神経内科

キーワード：機能的脳画像法 機能的MRI 核磁気共鳴画像法 正常圧水頭症 認知症 脳血流

1. 研究開始当初の背景

侵襲性が低く、かつ脳全体を一望できる検査法である機能的 MRI (fMRI) は、潜在的にさまざまな神経/精神疾患のバイオマーカーを提供すると思われ、世界的にも膨大な予算がつけ込まれ、多大な努力が続けられている。しかし現状は、たとえばデフォルト・ネットワークといった概念に代表される脳の部位間のコネクティビティ(結合性)が認知症疾患のバイオマーカーとなるかどうか、結果に一貫性がなく手探りの状態である。

現行の fMRI の脳機能を「見る」ツールとしての限界は主として、fMRI 信号に含まれる神経活動由来でない成分に由来する。脳の活動は、神経血管連関 Neurovascular coupling によって血流の変化を起こし、fMRI 信号を変化させるが、すべての fMRI 信号の変動が神経血管連関によるわけではない。全身の循環系や呼吸変動に由来するノイズや、脳組織から離れた静脈血が遅れて応答することはよく知られている。こうした成分は脳の働きと完全に独立ではないため、組織だってデータに混入する。認知症の発症年齢を考えれば、循環器系の加齢変化もまた、組織的に混入すると考えられる。

この問題に対して、我々はより直接的に脳組織の活動を検出する拡散強調機能的 MRI の研究開発を行い、信号が神経活動の変化に対して即座に反応し部位による違いも少ないということを経験した。これは神経血管連関からの決別を目指したものであるが、一方では全く逆の発想で神経血管連関から離れる動きがあった。すなわち従来の fMRI を、脳血管障害の評価に利用しようとする試みである。血行に異常があると fMRI 信号が正しく機能を反映しないことは理論的にも予想され、また確かめられてきた。さらに、安静時のデータを調べてみると、脳の部位によって少しずつ時間的にずれていく信号成分があることがわかり、そのタイムラグをマッピングした画像が血管狭窄などの異常を鋭敏かつ特異的に検出することが知られるようになった。

本計画では、正常圧水頭症を研究対象とすることが主眼のひとつであった。特発性正常圧水頭症は意欲低下を主体とする認知症とともにパーキンソン病を呈する高齢者疾患で、有病率はパーキンソン病よりも高いといわれる。臨床的に変性疾患と誤診されやすいが、脳脊髄液の除去や髄液シャント手術に反応する。病因論的には不明な点が多く、髄液が脳室に貯留する原因も、特定の症状が出る仕組みもわかっていないが、微視的には排水に問題があるため脳に浮腫が生じていると考えられている。イメージングを用いた研究では、治療前後で脳血流が改善するという報告もあれば、変わらないとの報告もあり一定しない。

2. 研究の目的

このように fMRI の信号には、本来的に脳とそれ以外に由来する成分が含まれる。これらを分離し、神経活動だけ、あるいは血流現象だけを取り出すことが、実用なバイオマーカーを確立するために必須であると考えられる。

我々は(1)機能的 MRI 法の開発の経験を生かしてパルスシーケンスの最適化を用い、なおかつ(2)単純な進行性でなく「治る認知症」と呼ばれ、病状が多相性に変動する正常圧水頭症を対象にする、という二つの工夫によってこの問題を克服する研究を行った。さらに頻用されている安静時での測定よりも、意識状態のばらつきが少ない心理課題下での変動を用いることで、統計上の差だけでなく、診断に使える手法の確立を目指した。

3. 研究の方法

健康成人 10 名に対し、1 週間以上を空けて二度の安静時 fMRI 撮像を行った。3 テスラ全身用装置(シーメンス社製)を用い、TR=0.5s のサンプリング間隔で6分間 x 2 回、全脳の信号を得た。神経活動と全身由来の「ノイズ」がどのように混ざり合っているのかを知るために、ノイズ除去によって脳マップがどのように変化するかを調べた。またこれに際し、同じ被験者を異なる日に検査し、再現性をみることで情報が保持されている指標とした。安静時 fMRI ではランダムな変動を利用するため加算平均ができない。ためにノイズの寄与が大きく、これを除去するには独立成分分析 (Independent component analysis; ICA) を用いた手法が提案されている。我々も、まず ICA で元のデータを分解し、高周波成分の量や脳実質への寄与などを特徴量として、神経活動を反映しているような成分とノイズ成分を仕分けした。それらのデータセットから別々に、脳の結合性をみるネットワーク解析と、血流現象をみるラグマッピングの作成を行った。再現性は級内相関係数を用いて評価した。

特発性正常圧水頭症の疑いの症例に対し、市立長浜病院にて fMRI データの取得を縦断的に行った。2 年間で 13 例(一例は 2 回参加したので 14 セット)のタップテスト前後のデータが得られた。そのうち 2 名は撮像中の体動が大きく、ラグマップの作成ができなかったため使用しなかった。

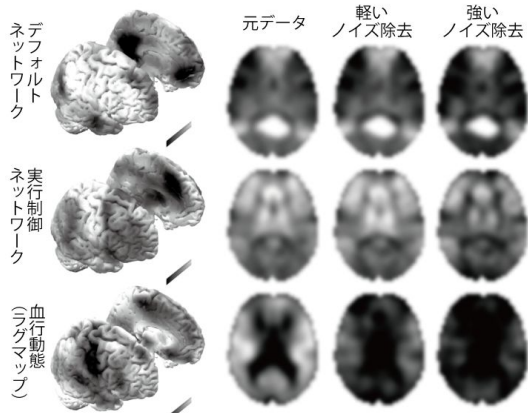
機能的結合性(神経活動): 各被験者から、後部帯状回(デフォルト)およびそれより背側の小領野(実行制御ネットワーク)の関心領域の信号を抽出し、それとの相関をマッピングした。関心のない変数として白質の信号、脳脊髄液(脳室内)の信号もデザインに取り入れた。

血液動態 MRI (ラグマップ): まず全脳の平均信号を取得し、それを 0.5 秒だけずらした

時系列との相関を、全てのピクセルで計算する。ずらした場合に相関がピークとなったものは、その時間のラグ情報を持つと考え、今度はそれらピクセルの信号の平均値を新しいリファレンスとする（再帰的ラグマップ法）。これを繰り返して、±4秒間のラグマップを作成した。

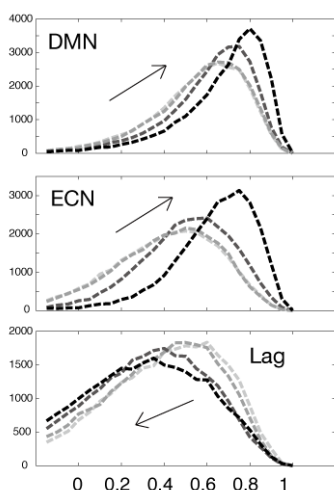
4. 研究成果

10名の被験者での平均マップを図に示す。上2段が機能的結合性（デフォルトおよび実行制御ネットワーク Executive control network）下が同じデータから作成したラグマップで、左から元のデータ、中程度にノイズ除去したデータ、協力的なノイズ除去を行ったデータから計算したものである。右へ行くほどノイズ成分が少ないことになる。ノイズ除去をすると機能的結合性は特異性が上がり負の相関も出現する。一方、ラグマップはノイズを取ると情報が減っていき、神経活動とは異なる成分に依存していることがわかる。

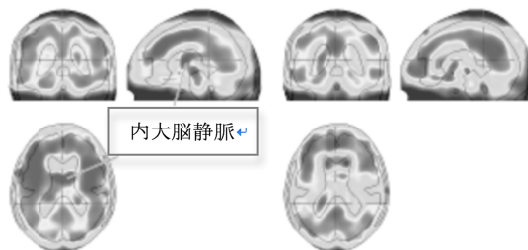


再現性の結果を次に示す。脳の全画素で二日間の再現性（級内相関係数）を計算し、ヒストグラム表示したもので、色の濃い線が強いノイズ除去をしたデータを表す。ネットワークはノイズ除去で再現性が上がり、ラグマップは低下する。ラグ情報は神経活動の成分と分離可能であると思われる。

ボクセル内再現性の分布 (ICC)



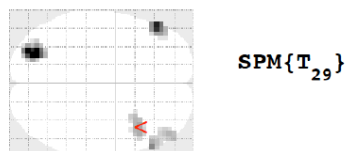
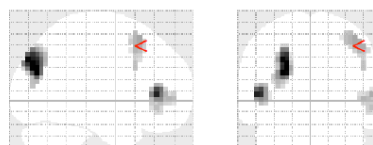
水頭症10例で、髄液を抜くタップテストの前後で安静時 fMRI を行った結果を示す。患者のラグマップは、タップテスト前に深部静脈系が異常なラグを呈した。



タップテストによってそれが正常化するとともに、広い範囲で変化があった。この差を前後で比較検定すると、深部静脈系の流れに沿った領域が変動していた。これまでこうした報告はないが、正常時には並列である深部静脈系と浅い静脈系（上矢状静脈洞など）の関係、つまり血液の大きな動態が質的な変化をしたと考えられる。

このデータから神経活動の成分を取り出すため、強いノイズ除去を行ってから機能的結合性を計算すると、デフォルトネットワークの広がりやタップテストによって変化していた。

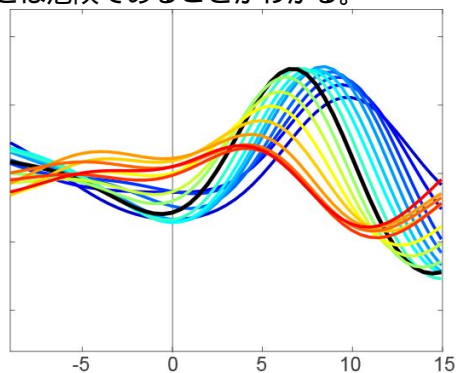
post vs pre



このネットワークは最も安定して検出される大規模皮質ネットワークであり、内側前頭前野や海馬といった意識・記憶に関連した部位を含むことからアルツハイマー病との関連が以前から指摘されている。この結果は、ラグマップが正常圧水頭症の診断やフォローアップに利用できる可能性とともに、この手法で疾患の原因に迫ることができる可能性を示唆する。

最後に、皮質ネットワークおよびラグマップの元になる各々の情報は、どのように混ざり合っているのかを調べた。下図は、ラグ情報を共用する各グループの部位から信号を抽出し、ボタン押し課題のタイミングで時間を揃えて平均したものである（横軸は秒）。上流の血液は、この方法ではキャンセルアウトされて振幅が下がる。すなわち、神経活動は血流に影響するが、その逆はあまり影響がないということになる。健常者のデータにおいて、最適なノイズ除去によって皮質ネットワーク

の再現性が向上したことから、素の fMRI データではこれらの信号成分がランダムに混ざり合い、信頼性を下げていると考えられる。ノイズを取らずにただ相関をみたり、独立成分分析にかけた結果をネットワークと称することは危険であることがわかる。



機能的結合性とラグマップはノイズ除去の結果からみて異なる信号成分に由来していると考えられる。したがって血流に注目したラグマップは神経活動を反映しないと思われ、もはや"機能的"MRI ではない。血液の移動速度の分布は健常被験者内で安定しており、縦断研究に有用と期待される。

また、この成分を除去する工夫によって、安静時 fMRI の品質改善ができる。ICA を用いたノイズ除去は、まだ広く活用されていない。80%におよぶ十分なノイズ除去が推奨されるとともに、適切な処理がされていない従来の結果を見直す必要がある。

特発性正常圧水頭症での結果は完全に新しい知見である。ラグマップが血流の情報を持っていることから、この結果は水頭症での血液灌流の異常を反映すると思われる。脳の静脈は弁を持たないため、血液は豊富な側副路のなかで水圧が低い方へ流れると考えられる。これまで、脳脊髄液を抜くことで機能が改善する理由は未解明であったが、実質内の灌流ルートが変化し、水のドレナージが改善されることが関与している可能性がある。タップテストによってラグマップに起こった変動は、特に内大脳静脈で顕著であり、タップテスト前の静脈周辺のラグは健常者と比較して異常であった。脳室拡大に加えて、この所見を追加することで正常圧水頭症の早期診断が可能になることも期待される。

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 16 件)

Aso, T. (2013). [MRI in epilepsy and migraine]. *Rinshō Shinkeigaku = Clinical Neurology*, 53(11), 1097–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24291890>

Ban, H., Yamamoto, H., Hanakawa, T., Urayama, S.-I., Aso, T., Fukuyama, H.,

& Ejima, Y. (2013). Topographic representation of an occluded object and the effects of spatiotemporal context in human early visual areas. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(43), 16992–7007.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24155304>

Tanaka, T., Nishida, S., Aso, T., & Ogawa, T. (2013). Visual response of neurons in the lateral intraparietal area and saccadic reaction time during a visual detection task. *The European Journal of Neuroscience*, 37(6), 942–56. <http://doi.org/10.1111/ejn.12100>

Votinov, M., Aso, T., Koganemaru, S., Fukuyama, H., & Mima, T. (2013). Transcranial direct current stimulation changes human endowment effect. *Neuroscience Research*, 76(4), 251–256.

Fujino, J., Takahashi, H., Miyata, J., Sugihara, G., Kubota, M., Sasamoto, A., Aso, T.... Murai, T. (2014). Impaired empathic abilities and reduced white matter integrity in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48, 117–123.

Nishida, S., Tanaka, T., Shibata, T., Ikeda, K., Aso, T., & Ogawa, T. (2014). Discharge-rate persistence of baseline activity during fixation reflects maintenance of memory-period activity in the macaque posterior parietal cortex. *Cerebral Cortex*, 24(6), 1671–1685.

Ashizuka, A., Mima, T., Sawamoto, N., Aso, T., Oishi, N., Sugihara, G., ... Fukuyama, H. (2015). Functional relevance of the precuneus in verbal politeness. *Neuroscience Research*, 91, 48–56. article.

Aso, T., & Fukuyama, H. (2015). Functional heterogeneity in the default mode network edges. *Brain Connectivity*, 5(4), 203–13. <http://doi.org/10.1089/brain.2014.0256>

Fujino, J., Yamasaki, N., Miyata, J., Sasaki, H., Matsukawa, N., Takemura, A., Aso, T.... others. (2015). Anterior cingulate volume predicts response to cognitive behavioral therapy in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 174, 397–399. article.

Koganemaru, S., Sawamoto, N., Aso, T., Sagara, A., Ikkaku, T., Shimada, K., ... Mima, T. (2015). Task-specific brain reorganization in motor recovery induced by a hybrid-rehabilitation combining training with brain stimulation after stroke. *Neuroscience*

Research, 92, 29-38.
<http://doi.org/10.1016/j.neures.2014.10.004>

Son, S., Kubota, M., Miyata, J., Fukuyama, H., Aso, T., Urayama, S., ... Takahashi, H. (2015). Creativity and positive symptoms in schizophrenia revisited: Structural connectivity analysis with diffusion tensor imaging. *Schizophrenia Research*, 164(1), 221-226. article.

Tabu, H., Aso, T., Matsuhashi, M., Ueki, Y., Takahashi, R., Fukuyama, H., ... Mima, T. (2015). Parkinson's disease patients showed delayed awareness of motor intention. *Neuroscience Research*, 95, 74-77.
<http://doi.org/10.1016/j.neures.2015.01.012>

Khoo, H. M., Kishima, H., Tani, N., Oshino, S., Maruo, T., Hosomi, K., Aso, T., ... Yoshimine, T. (2016). Default mode network connectivity in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*, 124(2), 350-358. Journal Article.
<http://doi.org/10.3171/2015.1.JNS141633>

Pas, M., Nakamura, K., Sawamoto, N., Aso, T., & Fukuyama, H. (2016). Stimulus-driven changes in the direction of neural priming during visual word recognition. *NeuroImage*, 125, 428-436. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't.
<http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.063>

Votinov, M., Aso, T., Fukuyama, H., & Mima, T. (2016). A Neural Mechanism of Preference Shifting Under Zero Price Condition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10.
<http://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00177>
以上査読あり

麻生 俊彦、機能的 MRI 信号に隠れた神経活動と血流の分、*BIO Clinica*、査読なし、31(4)、2016、82 - 86

[学会発表](計 8 件)

Toshihiko Aso, Shin-ichi Urayama, Hidenao Fukuyama、Comparison of Spin-echo and Gradient-echo BOLD Signals in The Default Network、The 19th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Seattle, USA、2013 年 06 月 16 日~20 日
麻生 俊彦、浦山 慎一、福山 秀直、機能的 MRI による皮質ネットワークの実在性の検証、第 16 回日本ヒト脳機能マッピング学会、仙台市、2014 年 03 月 06 日~07

日

Aso T, Fukuyama H、Brain imaging techniques in CNS disorders - Toward in vivo observation of neuron-glia interaction dynamics、DFG- JSPS シンポジウム(招待講演)、2014 年 06 月 29 日~30 日、ドイツ、ミュンヘン

麻生俊彦、fMRI による NIRS 信号源の検証、臨床神経生理学会、2014 年 11 月 19 日、福岡

Kiyonaka T, Aso, T.、A functional MRI study on thought suppression.、The 18th Association for the Scientific Study of Consciousness、2014 年 07 月 16 日~2014 年 07 月 18 日、オーストラリア、ブリスベン

麻生 俊彦、Venodynamic MRI による脳血流の評価、第 27 回日本循環代謝学会総会、2015 年 10 月 30 日、富山市

Toshihiko Aso, Sei Nishida, Shin-ichi Urayama, Hidenao Fukuyama、Assessment of the Reproducibility of BOLD signal-based Hemodynamic MRI、International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)、2015 年 06 月 02 日~05 日、トロント、カナダ

麻生 俊彦、安静時機能的 MRI 画像による脳循環の評価、第 26 回日本老年医学会近畿地方会、2015 年 11 月 14 日、京都市

[図書](計 1 件)

飛松省三 他、中外医学社、ここが知りたい! 臨床神経生理、機能的 MRI、2016、192-195

[産業財産権]

出願状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

<http://hbrc.kuhp.kyoto-u.ac.jp/AnnualBulletin.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

麻生 俊彦 (ASO, Toshihiko)

京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号： 5 0 3 9 7 5 4 3

(2)研究分担者

浦山 慎一 (URAYAMA, Shin-ichi)

京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号： 1 0 2 7 0 7 2 9

(3)連携研究者