

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870738

研究課題名(和文) ネットワーク解析による高機能自閉症の機能障害メカニズムの研究

研究課題名(英文) A study of altered neural mechanisms in high-functioning autism using network analysis

研究代表者

板橋 貴史 (Itahashi, Takashi)

昭和大学・大学共同利用機関等の部局等・講師

研究者番号：70636943

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：磁気共鳴画像法(MRI)を用いて、自閉症スペクトラム障害(ASD)の社会相互性の障害を中心とした脳内メカニズムを明らかにすることを目標とした。ASD当事者を対象とした安静時機能的MRIのネットワーク解析によって、社会性に関わる脳領域のハブとしての機能の損失だけでなく、全体的なネットワーク構造がランダム化していることを明らかにした。加えて、拡散テンソル画像と構造MRIのマルチモーダルの画像解析によって、顔認知などに関わる脳領域とそれらを繋ぐ神経線維の異常の共起を明らかにした。これらの観察から、社会相互性の障害は、ネットワークレベルで機能的だけでなく形態的にも異常があることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Using magnetic resonance imaging (MRI), I conducted a series of analyses on resting-state functional MRI (rsfMRI), diffusion tensor imaging (DTI), and structural MRI (sMRI), to identify neural mechanisms that underlie social and communicative deficits in autism spectrum disorder (ASD). For rsfMRI analyses, the ASD group showed loss of hubness in several brain regions that are critical for social functions. Furthermore, their functional brain networks tended to show a randomized organization. For analyses of DTI and sMRI, the ASD group showed decreased gray matter (GM) volumes in multiple regions, including the bilateral fusiform gyri and bilateral orbitofrontal cortices. These GM changes were linked with a pattern of decreased fractional anisotropy in several tracts, such as the bilateral inferior longitudinal fasciculi and inferior fronto-occipital fasciculi. These findings help to identify abnormal neural mechanism, which may be characterized social and communicative deficits in ASD.

研究分野：信号処理

キーワード：自閉症スペクトラム障害 安静時脳機能結合 ネットワーク解析 マルチモーダル画像解析

1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害(Autism Spectrum Disorder;以下 ASD)は、社会相互性の障害が中核症状の一つとして知られている。近年の機能イメージング研究によって、脳領域間の機能的結合異常と ASD の様々な臨床症状が密接に関連している事が示唆されているが、その全容は明らかになっておらず、客観的な生物学的指標の同定が期待されている。

2. 研究の目的

(1) 機能的磁気共鳴画像法(functional magnetic resonance imaging;以下 fMRI)を用いて、成人 ASD 当事者の安静時脳活動を非侵襲的に測定し、測定されたデータをネットワーク解析と呼ばれる枠組みで解析を行い、健常成人と比較をすることによって、ASD 特有のネットワークレベルでの異常を定量的に評価する。

(2) 拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging; 以下 DTI)や高解像度 T1 強調画像(structural MRI;以下 sMRI)を用いて、ASD の中核症状である社会相互性の障害に関わる灰白質・白質の形態的異常を明らかにする。

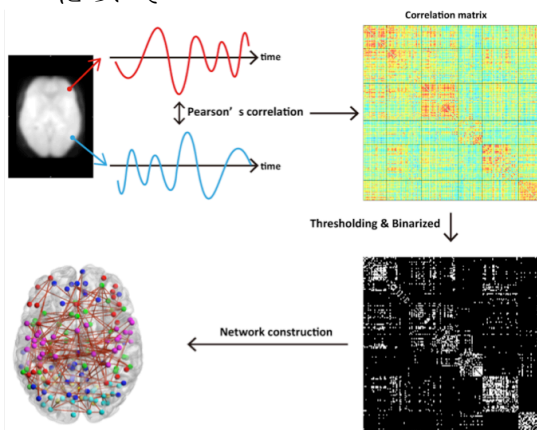
3. 研究の方法

(1) fMRI を用いて、成人 ASD 当事者と健常成人の安静にしているときの脳活動を測定した。

(2) MRI を用いて、成人 ASD 当事者と健常成人から sMRI および DTI データを取得した。

4. 研究成果

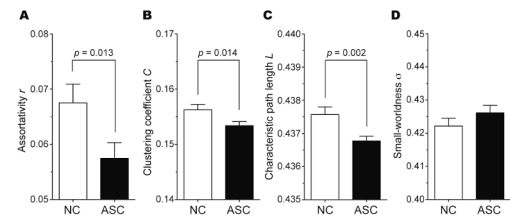
(1) ASD の安静時脳機能ネットワークの異常について



(図 1) 安静時 fMRI データのネットワーク解析の流れ

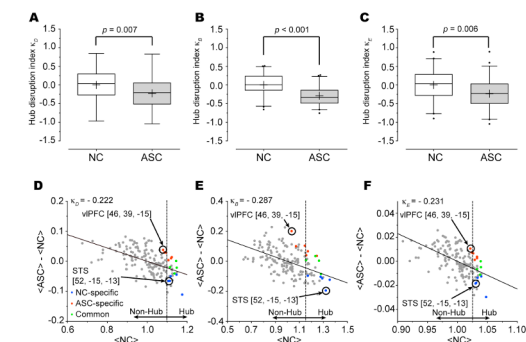
成人 ASD 当事者 46 名 (女性 : 7 名、男性 39 名) と健常成人 46 名 (女性 : 7 名、男性 39 名) から撮像された安静時 fMRI データから、脳領域をノード、機能的結合をエッジと見なした脳機能ネットワークを構築し(図 1)、そのネットワークの性質をグラフ理論の指標

を用いて定量的な解析を行った (Itahashi et al., 2014)。



(図 2) ネットワーク全体の性質を表現するグラフ理論に基づく指標による群間比較 (A: 次数相関、B: クラスタ係数、C: 平均最短距離、D: スモールワールド性)

健常成人にくらべて、ASD 当事者は次数相関 (assortativity)、クラスタ係数 (clustering coefficient)、および平均最短距離 (characteristic path length) の値が著しく低いことが明らかになった (図 2)。この結果から、健常成人は、局所的な機能的結合と全体的な結合が適度なバランスを保っているが、ASD 当事者はこのバランスが崩れており、ランダムネットワークに近い性質を持っていることが示唆された。

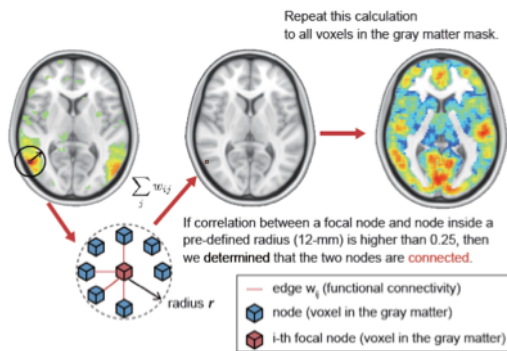


(図 3) ハブの定量的な指標 (Hub disruption index) の群間比較

ネットワークには、情報集約・伝播において中心的な役割を果たすハブとよばれるノード (脳領域) が存在する。本研究では、Achard et al. (2012) が提案した「Hub disruption index」と呼ばれる指標を用いて、ASD 当事者のハブについても検証を行った。健常成人では、社会相互性に関連のある脳領域 (上側頭溝等) がハブとしての役割を果たしているのに対して、ASD 当事者の脳機能ネットワークでは、それらの脳領域がハブとして機能していないことを明らかにした (図 3)。これらの結果から、ASD 当事者の脳機能ネットワークのランダムネットワーク化および社会相互性に関連のある脳領域のハブとしての機能欠損が、成人 ASD 当事者が持つ社会相互性の障害に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

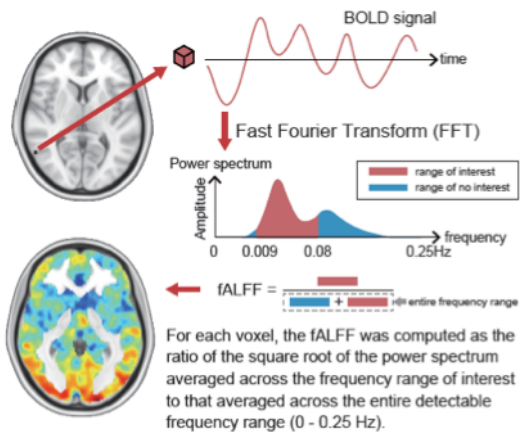
(2) 局所的脳機能結合異常と脳活動異常の共起

ASD の機能的結合異常は、局所的な機能結合が亢進し、遠距離の機能結合は減弱しているという仮説が知られている。しかしながら、成人 ASD 当事者における局所的機能結合の性質は明らかになっていない。本研究では、Sepulcre et al. (2010) が提案したグラフ理論に基づく局所的な次数 (local degree or local connectivity; 図 4) を用いて、成人 ASD 当事者 50 名 (男性: 43 名、女性: 7 名) と健康成人 50 名 (男性: 43 名、女性: 7 名) の安静時 fMRI データの解析を行い、成人 ASD 当事者の局所的機能結合の異常を検証した (Itahashi et al., 2015 in press)。



(図 4) 局所的機能結合の計算方法

一方、安静時脳活動レベルを定量化する fractional amplitude of low-frequency fluctuation (fALFF) という指標があり (図 5)、この指標が様々な疾患と関連があることが知られている。しかしながら、この指標を用いて、ASD 特有の安静時脳活動レベルの異常は調べられておらず、局所的機能結合との関連性も明らかになっていない。



(図 5) fALFF の計算方法

健康成人に比べて、成人 ASD 当事者は、紡錘状回や右中側頭回などの脳領域において、局所的機能結合の減弱が認められた。加えて、成人 ASD 当事者は、健康成人に比べて、右上前頭回での局所的機能結合の亢進を認めた (図 6)。

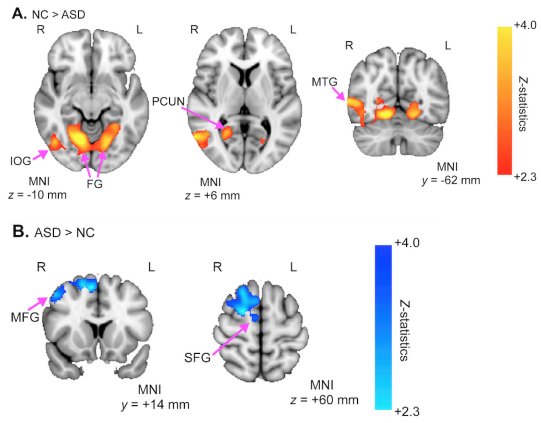
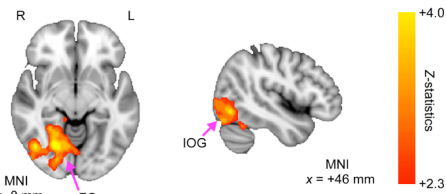
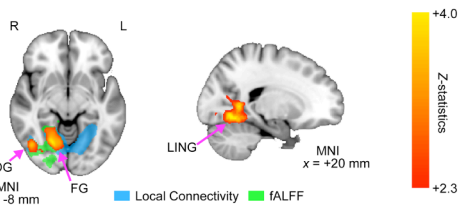


図 6) 局所的機能結合の群間比較 (A: NC>ASD、B: ASD>NC)

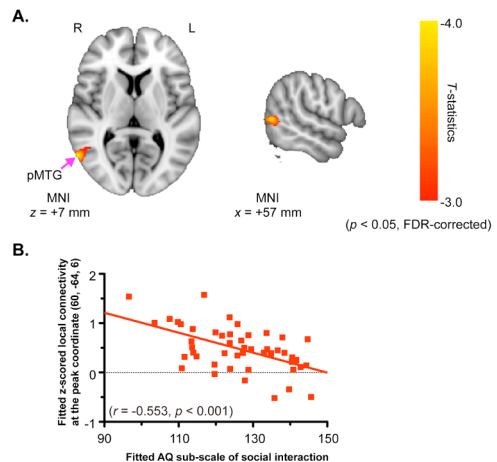


(図 7) fALFF の群間比較 (NC>ASD)

また、成人 ASD 当事者は、健康成人に比べて、紡錘状回などの脳領域において、fALFF の減弱を認めた (図 7)。更に、成人 ASD 当事者における局所的機能結合の減弱と fALFF の減弱が、右紡錘状回などの脳領域において、共起していることを明らかにした (図 8)。



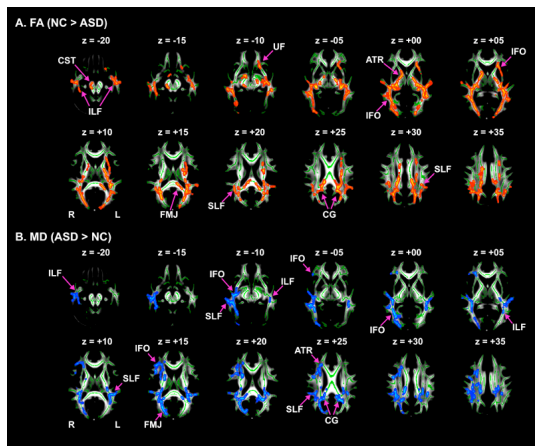
(図 8) 成人 ASD 当事者における局所的機能結合と fALFF の減弱の共起



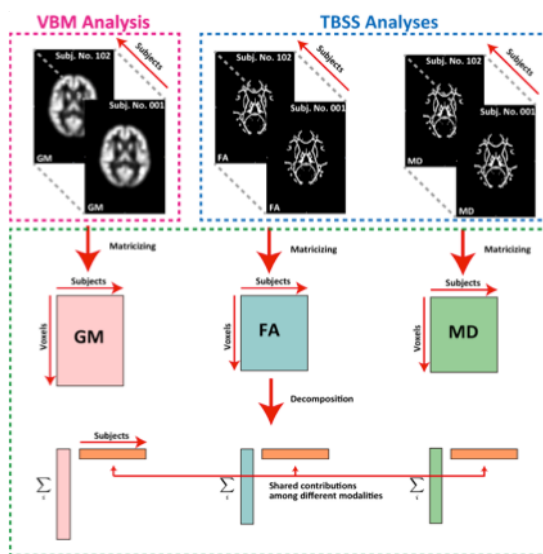
(図 9) 成人 ASD 当事者内における、自閉症スペクトラム指数の下位項目 (social interaction) と局所的機能結合の減弱の関連性

成人 ASD 当事者内で、右中側頭回後部の局所的機能結合の減弱度合いが、自閉症スペクトラム指数 (Autism-Spectrum Quotient; 以下 AQ) の下位項目 (social interaction) と有意に負の相関をしていることを明らかにした (図 9)。これらの結果から、側頭・後頭領域の機能的障害と成人 ASD 当事者の社会・コミュニケーション機能障害が関係していることが示唆された。

(3) 灰白質・白質の形態的異常の共起
 これまで ASD の灰白質および白質の形態的異常は各々のモダリティで独立に調べられており、それらの異常が互いにどのように関連しているのか明らかになっていなかった。成人 ASD 男性 46 名と健康成人男性 46 名から収集した DTI および sMRI データの解析を行った (Itahashi et al., 2015)。



(図 10) TBSS による ASD 当事者と健康成人の群間比較 (A: fractional anisotropy、B: mean diffusivity)

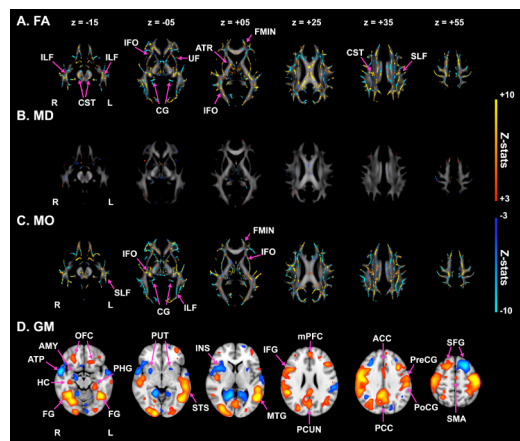


(図 11) Linked ICA の概略図

TBSS (Tract-based spatial statistics) を用いた DTI の解析で、健康成人に比べて、成人 ASD 当事者の下縦束、下前頭後頭束において、

異方性比率 (FA; fractional anisotropy) が低下し、平均拡散能 (MD; mean diffusivity) が増加していることが認められた (図 10)。一方、VBM (voxel-based morphometry) による sMRI データの解析では有意な群間差は認められなかった。

更に、異なるモダリティ間の関連性を明らかにするため、Groves et al. (2012) が提案した Linked independent component analysis (linked ICA) と呼ばれるデータ駆動的な解析手法を用いて解析を行った (図 11)。Linked ICA は、sMRI から GMD (gray matter density)、DTI から FA、MD、および MO (mode of tensor) のマップを入力として解析を行った。



(図 12) Linked ICA の解析において群間差のあった独立成分

成人 ASD 当事者では、紡錘状回、上側頭溝および前頭眼窩野などの社会相互性に関わる脳領域の体積が減少し、同時にそれらを繋ぐ神経線維束 (下縦束、下前頭後頭束、鉤状束) の結合が低下していることを明らかにした (図 12)。これらの結果は、ASD 当事者の灰白質・白質の形態的異常はネットワークレベルで生じている可能性が示唆された。

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 3 件)

- ① Itahashi T., Yamada T., Watanabe H., Nakamura M., Ohta H., Kanai C., Iwanami A., Kato N., Hashimoto R.: Alterations of local spontaneous brain activity and connectivity in adults with high-functioning autism spectrum disorder. *Molecular Autism* (2015) in press. 査読あり
- ② Itahashi T., Yamada T., Nakamura M., Watanabe H., Jimbo D., Shioda S., Kuroda M., Toriizuka K., Kato N., Hashimoto R.: Linked alterations in gray and white matter morphology in

adults with high-functioning autism spectrum disorder: A multimodal brain imaging study. *NeuroImage Clinical* (2015). 査読あり

- ③ Itahashi T., Yamada T., Watanabe H., Nakamura M., Jimbo D., Shioda S., Toriizuka K., Kato N., Hashimoto R.: Altered network topologies and hub organization in adults with autism: A resting-state fMRI study. *PLoS One* 9(4):e94115 (2014). 査読あり

〔学会発表〕(計3件)

- ① 板橋貴史:成人自閉症スペクトラム障害の安静時脳機能ネットワークにおける重複コミュニティを用いた検討、第38回日本神経科学大会(兵庫県)(2015年7月29日)
- ② 板橋貴史、山田貴志、渡部洋実、中村元昭、金井智恵子、太田晴久、加藤進昌、橋本龍一郎:成人高機能自閉症の脳活動異常と局所的機能結合異常:安静時fMRIを用いた検討、第37回日本神経科学大会(横浜)(2014年9月12日)
- ③ 板橋貴史、山田貴志、神保太樹、塩田清二、渡部洋実、中村元昭、山縣文、金井智恵子、鳥居塚和生、加藤進昌、橋本龍一郎:成人高機能自閉症の脳機能的ネットワークの変化、第36回日本神経科学大会(京都)(2013年6月22日)

〔図書〕(計0件)

該当なし

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

該当なし

○取得状況(計0件)

該当なし

〔その他〕

ホームページ等

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

板橋貴史 (ITAHASHI TAKASHI)

昭和大学・発達障害医療研究所・講師

研究者番号: 70636943

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし