

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 2 月 16 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21613002

研究課題名（和文）機能的MRIと拡散テンソル画像を用いた脳領域間連結性についての研究

研究課題名（英文）Functional and anatomical connectivity study using fMRI and DTI

研究代表者

飯高 哲也 (IIDAKA TETSUYA)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：70324366

研究成果の概要（和文）：社会的コミュニケーション機能の低下などを含む自閉性傾向は、健常者と疾患の間で連続性があることが知られている。このようなところの働きの脳機能および脳形態的基盤を研究することは、自閉性障害の理解に貢献するものである。このために機能的磁気共鳴画像（fMRI）と拡散テンソル画像（DTI）を30名の被験者で行い、同時に自閉性尺度である Autism-Spectrum Quotient（AQ）も施行した。顔認知に特異的な扁桃体と上側頭回の領域をfMRIで同定し、それらの領域を結ぶ神経線維をDTIで描出した。この神経線維の体積は被験者のAQ得点と有意な正の相関（Spearman rank order correlation, $\rho = 0.38$, $p < 0.05$ ）があった。この結果は健常者の中でも自閉性傾向の強い者は、顔認知に関わる脳領域間の結合性が高まっている可能性を示唆している。

研究成果の概要（英文）：Functional and structural investigations of neuroanatomical substrates that correlate with autistic tendency in healthy human subjects are critical for understanding autism-spectrum disorder. To accomplish this, we performed functional magnetic resonance imaging (fMRI) in combination with diffusion tensor imaging (DTI) in 30 healthy young subjects. The subjects were evaluated using the Autistic-Spectrum Quotient (AQ), which was designed to measure autistic traits in both healthy and autistic subjects. Face specific brain activation in the superior temporal sulcus (STS) and amygdala (AMG) was identified using fMRI and passive viewing of faces. In addition, probabilistic tractography performed in each subject by using DTI showed a white matter pathway between the STS and AMG regions. The volume of connectivity between these regions correlated positively with the total AQ score (Spearman's rho = 0.38, $p < 0.05$). These results suggest that healthy subjects with high autistic traits may show an increase in the white matter pathway that connects key regions involved in face processing.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：非侵襲的イメージング

キーワード：fMRI DTI 白質 線維連絡 高次脳機能 社会脳 自閉症

1. 研究開始当初の背景

本研究では主に健常な成人被験者を対象として、機能的磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) と拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging, DTI) を用いて脳の機能的および解剖学的な情報を非侵襲的かつ同時に計測することを目的としている。さらにこれらの脳画像データを統合した形で解析することにより、脳賦活の領域間における機能的連結性 (functional connectivity) を明らかにする。この手法を用いて、ヒトにおける社会性、対人コミュニケーション、情動などの脳内機構とその発達に関わる知見を得る。このような脳機能はいわゆる「社会脳 (social brain)」として、最近注目を集めている。本研究では将来的に、社会脳に何らかの機能的障害を持つ個人の診断や治療に役立てるための基礎的知見を得たい。

2. 研究の目的

自閉性障害 (Autism Spectrum Disorder: ASD) では、重篤な社会性にまつわる機能の障害が認められる。このような患者では、言語的および非言語的なコミュニケーションの機能が低下していることが多い。さらに人の姿、顔、声、動きなどに対する一般的な注意も低下していることがある。中でも重要なことは、これらの自閉性傾向の程度は健常範囲から疾患に至るまで連続的につながっているということである。

ミラー・ニューロン・システムは模倣のために、ある行為の目標を認識するように働いている。ASDの症状は、このミラー・ニューロン・システムの障害が関係していると言われている。最近の神経画像研究のメタ解析では、ミラー・ニューロン・システムは上側頭溝、運動前野、頭頂間溝などに分布していると考えられている。中でも上側頭溝の後半部分は、顔認知においてもよく賦活が報告される領域である。一方で、扁桃体も顔認知に関係していることが知られている。

ミラー・ニューロン・システムが ASD の症状に関係していることから、神経画像によってその神経機構を調べることに意味があると考えられる。従来の研究では、ASDは相手の視線を検知する時の上側頭溝の賦活が低下していると報告されている。また MRI による体積計測でも、ASD において上側頭回の体積が減少しているという。扁桃体の活動については、ASD で亢進している、もしくは低下している、という相反した結果が示されている。このような結果の相違は、扁桃体の機能的発達が健常者と患者で異なっている

ことに原因があると考えられる。

本研究では顔認知とミラー・ニューロン・システムの重要な2つの領域である、扁桃体と上側頭溝の神経連結を DTI で計測した。さらにその線維束の性質が、各領域の賦活の程度よりも自閉性傾向に関係しているのではないかという仮説を検討した。このために健常被験者において、顔認知課題と fMRI を用いてこれらの脳領域を同定した。次いで領域間の線維連結を DTI によって調べた。この線維連結の体積は被験者によって個人差が大きいことから、その値と被験者の自閉性尺度得点の相関を検討した。

3. 研究の方法

30名の健常者 (男性14名と女性16名、平均年齢は22.5歳) が実験に参加した。すべての被験者には書面による説明を行い、また書面による同意を得た。fMRIおよびDTIの撮像は3テスラ装置を用い、以下のパラメータで行った。

fMRI: TR/TE = 2000/24 ms; FOV = 192 mm, voxel size = 3 mm × 3 mm × 3.75 mm; 39 slices

DTI: b-value = 3000 s/mm²; TR/TE = 6200/116 ms; FOV = 195 mm; directions = 64; one b = 0 image; voxel size = 2.5 mm × 2.5 mm × 2.5 mm; 42 slices

fMRI実験の後に、各被験者は日本語版の自閉性尺度質問紙 (Autism-Spectrum Quotient: AQ) に回答した。この質問紙は、健常者およびASDの両者に対して行うことのできる質問紙である。50問の質問からなり、その内容はコミュニケーション、社会的スキル、想像、細部への注意、注意の転換の5つの領域からなっている。この質問紙は英国で開発されたものであるが、日本人においてもその妥当性と信頼性は確認されている。

fMRIは顔、単語、抽象図形を、ただ受動的に見ている状態で行った (図1)。SPM5による各被験者のデータ解析の後に、グループ解析を行った。そこでは $p = 0.001$, uncorrected の閾値で、顔条件で文字および図形条件よりも有意に賦活が強い領域を同定した。この時に右半球の後部上側頭回領域における賦活を確認し、同時に扁桃体における賦活も確認した。さらにこれら2つの賦活領域を、MRICroを用いてバイナリーのマスク画像に変換した。DTI解析ではFSLを用い、probabilistic tractographyを行った。最初にeddy current correctionを行い、次いでBEDPOSTXを施行し各ボクセルにおける拡散パラメータを計算した。その後PROBTRACKXにより、上で作成した2つのマスク画像間の連結を各被験者において描出した。この場合はMNI標準脳における座標軸上で、各被験者の神経線維束を計算した。さら

に各被験者で描出された線維束の体積を計算し、被験者から得られたAQ得点との相関係数をSpearman rank order correlationで計算した。その統計閾値は5%未満とした。

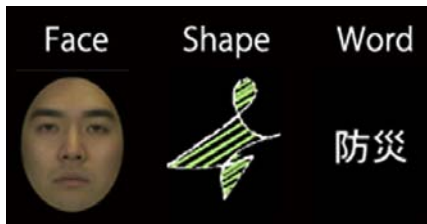


図1

4. 研究成果

30名の被験者における平均AQ得点は21.2 (s.d. = 6.2、範囲は9-34点)であった。男性被験者の得点は女性被験者よりも高かったが、有意差には達しなかった。fMRIデータのグループ解析では、顔認知に関わる右半球の重要な幾つかの領域が賦活されていた(上側頭溝; x, y, z = 52, -54, 16; T = 5.11、扁桃体; x, y, z = 24, 4, -20; T = 6.30)。これらの賦活領域の体積はそれぞれ、2096 mm³と4112 mm³であった。これらの領域を結ぶ神経線維連絡を、DTIとFSL解析によって各被験者で描出した。1例における線維連絡を図2に示す。図2では緑の部分が、fMRIで同定された上側頭溝と扁桃体の領域を示している。その間を結ぶ赤い部分が、DTIで描出された線維連絡である。この上側頭溝と扁桃体を結ぶ線維連絡の体積は、被験者のAQ得点と有意な正の相関を認めた(図3、 $\rho = 0.38$, $p < 0.05$)。AQのサブスコアの中では、想像スコアのみが有意な相関を示した($\rho = 0.37$, $p < 0.05$)。上側頭溝と扁桃体の賦活そのものは、AQスコアとの有意な相関は見られなかった。

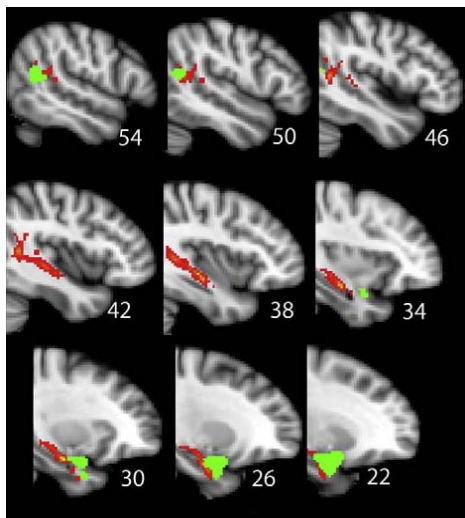


図2

本研究では顔認知に関わる上側頭溝と扁桃体を結ぶ白質線維束の体積が、健常者の自閉性傾向と関係していることが示された。自閉性傾向が高いほど、この領域を結ぶ線維束の体積が大きかった。その解釈の1つは、自閉性の高さと白質線維束の体積が直接関係するということである。もう1つの考えは、自閉性が高い健常者では代償性に白質線維束が大きくなっているということである。一方で上側頭溝と扁桃体の顔に対する賦活自体は、自閉性尺度得点と相関はなかった。

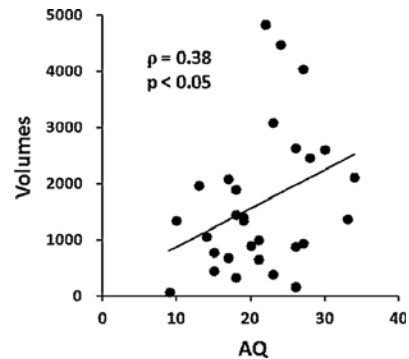


図3

fMRIのグループ解析では、顔に対する反応として側頭葉、後頭葉、辺縁系などの各領域が賦活されていた。この活動パターンは従来から報告されているものと、極めて類似していた。上側頭溝は視線の向きや表情変化に関連しており、扁桃体は情動に関わっていることがさまざまな実験で示されている。DTIデータの解析は白質線維束の走行を描出したが、これには被験者間で違いを認めた。本研究で描出された白質線維束は、後頭葉と側頭葉前端を結ぶ線維束である下縦束の一部を見ているものと考えられる。解剖学的にはこの線維束は、後頭葉の外線条皮質から扁桃体や海馬傍回を含む側頭葉前端に至るものである。

本研究結果は、この線維束がヒトにおいてミラー・ニューロン・ネットワークの一部を形成している可能性を示唆するものである。AQサブスコアの中でも、想像の得点が線維束体積と有意な相関があった。ASDの症状では視覚的イメージ形成能力や物まね遊びの障害が、このサブスケールに含まれる。

上側頭溝の正常な働きが模倣などの行為に関与していることが、従来の研究結果から示唆されている。ASD患者ではこの上側頭溝の賦活が、健常者よりも低下していると報告されている。このような実験では表情の動的変化、視線検知、生物的運動などの課題が用いられている。さらにASDでは上側頭回の体積が、健常者より低下していることも示されている。一方で扁桃体に関しても、ASDでは賦

活が低下しているという。最近のDTIを用いた研究では、ASD患者では複数の線維束において白質体積が増加していると報告されている。しかしこれらの研究結果と本研究結果の関連性については未確定な部分が多く、今後のさらなる研究が必要である。

まとめとして本研究はfMRIとDTIを統合したデータ解析を行い、健常者における自閉性傾向と白質線維束の関連を明らかにした。健常者でも自閉性尺度得点の高い者は、ミラー・ニューロン・ネットワークに関わると考えられる線維束の体積が大きかった。自閉性傾向は、患者から健常者にわたって広く分布する傾向である。今後は患者群において実験を行うことで、この疾患のバイオマーカーを探ることも可能になるかもしれない。

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)

Iidaka T, Miyakoshi M, Harada T, Nakai T. White matter connectivity between superior temporal sulcus and amygdala is associated with autistic trait in healthy humans. *Neuroscience Letters*, 510, 154-158, 2012 査読有

[学会発表] (計 1 件)

T. IIDAKA, T. NAKAI, T. HARADA, M. MIYAKOSHI, White matter connectivity between superior temporal sulcus and amygdala is associated with empathetic ability in normal humans. *Annual Meeting of Society for Neuroscience*, Nov 16, 2011, Washington DC, USA

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 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 0 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://www.med.nagoya-u.ac.jp/seisin/staff/iidaka_hp/MyHP01.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飯高哲也 (IIDAKA TETSUYA)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：70324366

(2) 研究分担者

中井敏晴 (NAKAI TOSHIHARU)
国立長寿医療センター・長寿医療工学研究部・室長
研究者番号：30344170

(3) 連携研究者

定藤規弘 (SADATO NORIHIRO)
生理学研究所・心理生理学研究部門・教授
研究者番号：00273003

二橋尚志 (NIHASHI TAKASHI)
名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：50464144