

令和元年6月26日現在

機関番号：82644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10236

研究課題名(和文) 精神疾患の神経ネットワーク変化に関する研究：時空間コネクティビティ解析による検討

研究課題名(英文) Alterations of resting-state functional connectivity in psychiatric disorders: analyses based on high-resolution functional connectivity data in time and space.

研究代表者

山田 貴志 (Yamada, Takashi)

公益財団法人神経研究所・研究部・研究員

研究者番号：10721318

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、従来よりも空間精度、時間精度の高い解析手法を用い、安静時脳機能結合MRIデータを解析し、精神疾患特異的な神経ネットワークの変化を捉えることである。一連の研究で、従来は1つの脳領域として扱われることの多かった島皮質が8つの機能的な下位領域に分割できる可能性を示し、その下位領域に自閉スペクトラム症群での変化を見いだした。しかし、従来用いられるよりも短い時間で機能結合を算出する手法では、異なるデータセットに汎化する結果は得られなかった。これらの結果は、安静時脳機能結合のバイオマーカーとしての新たな可能性を見出すものであり、また、さらなる手法の洗練を促すものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

安静時脳機能結合は課題を必要とせず、安静にしているときの神経ネットワークをみるもので、精神疾患当事者、児童・思春期や高齢の方でも比較的容易に撮像できる手法である。したがって、大規模に幅広い層のデータを集めることができる。そして、安静時脳機能結合データに機械学習の手法を用いて解析すると様々なデータセットに汎化するバイオマーカーができることが分かってきている。本研究は従来使用されているよりも空間精度、時間精度を高くし、より疾患特異的な情報を引き出そうとした試みである。これらは安静時脳機能結合のバイオマーカーとしての新たな可能性を見出すものであり、その学術的意義、社会的意義は高いと考える。

研究成果の概要(英文)：This study aims to detect psychiatric disorders specific alterations in resting-state functional connectivity using high-resolution functional magnetic resonance image (fMRI) data in time and space. One of our studies showed that one anatomical area, insula could be divided into eight functional sub-regions and individuals with autism spectrum disorder (ASD) could have significant alterations in these sub-regions not only with their positions and volumes but also with functional roles. However, when we analyzed high resolution fMRI data in time, we cannot find any psychiatric disorder specific alterations that generalized across data-sets. These results demonstrated that our novel method could reveal psychiatric disorder specific alterations which conventional method could not detect and promotes the development of methodology in this field.

研究分野：精神医学

キーワード：安静時脳機能結合 fMRI 自閉スペクトラム症 うつ病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

安静時機能結合 MRI(rsfcMRI; resting-state functional connectivity MRI)研究は、ヒト脳画像研究においてもっとも革新的な進展と評されている(Poldrack et al. 2015 Nature)。rsfcMRIでは意識的に課題を行っていない状態の脳活動を測定しているが、解析によって得られた安静時の脳機能結合パターンが様々な課題を施行した際の活動パターンと類似することから、安静時機能結合はその人固有の基本的な脳機能構造を表していると考えられている(Smith et al. 2009 PNAS)。

rsfcMRIは精神疾患研究にも応用され、統合失調症(Wang et al. 2015 Scientific reports)、うつ病(Kaiser et al. 2015 JAMA psychiatry)、自閉スペクトラム症(Hahamy et al. 2014 Nature neuroscience)など様々な疾患で健常者と異なる疾患特有の機能結合パターンが報告されている。申請者らも自閉スペクトラム症において、安静時の機能結合パターンが健常者と異なることを報告した(Itahashi, Yamada et al. 2014 PLoS One; Itahashi, Yamada et al. 2015 Molecular Autism)。しかし、これらの結果は研究によって一致しないことが多く、実臨床での使用に耐えうるバイオマーカーが存在しないのが現状であり、先行研究では、時間・空間変化の特徴が捉えられていないことが問題点であると考えられている。

まず時間的变化の特徴について述べる。従来の rsfcMRI 研究では、機能結合パターンが時間的に変化しないことを仮定しており、1回の撮像で1人につき1つのパターンが計算されてきた。しかし最新の知見により、安静時機能結合パターンは1回の撮像内でも時間とともに変化することが明らかになっている(Hutchison et al. 2013 Neuroimage)。統合失調症では機能結合パターンの時間変化が健常者と違うことが指摘され(Yu et al. 2015 Neuroimage)、安静時機能結合の時間的变化を考慮した「動的機能結合の手法」が精神疾患の新たな特徴をとらえる可能性が示された。

次に空間的变化の特徴について述べる。従来の研究では、解剖学的知見に基づいて分けられた脳領域あるいは独立成分分析を用いて機能的に分けられた脳領域間の機能結合が用いられてきた。しかし、従来用いられてきた各脳領域は体積が大きく、また健常対照群と精神疾患群についてその分けが共通であることが問題であった。近年、統計的機械学習手法を用いることにより、1つの脳領域をその機能結合のパターンに基づき複数の下位領域に分けることができ、それらの下位領域が異なる機能を持つことが明らかになった。加えて、申請者は自閉スペクトラム症の rsfcMRI を解析することで、島皮質の機能的区分が疾患群と健常対照群で異なる可能性がある。すなわち1つの脳領域が機能的にさらに分割でき、その分けが健常群と疾患群で異なる可能性が示された。

これまでに得られた知見によって、精神疾患はネットワーク統合と脳局所的活動の変化がともに密接に関連していると考えられ、従来方法より時間精度や空間精度の高い手法を適用することによって、それぞれネットワーク変化や脳局所的变化の特徴を、従来の方法では捉えられない水準で抽出できる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は、従来よりも時空間精度が高い手法で、大規模安静時機能結合 MRI データを解析することにより、精緻かつ頑健な脳機能結合に基づく精神疾患バイオマーカーを作成することを目的とする。

3. 研究の方法

従来よりも時空間精度の高い新たな解析手法を開発し、それを自閉スペクトラム症、うつ病の大規模安静時脳機能結合データに適用する。空間精度の高い方法として、自閉スペクトラム症の M1 領域を機能的に分けした方法を参考にする(Nebel et al., 2014)。また、時間精度の高い方法として以下の手法を参考とする。時間窓を短くし、その時間推移をみる手法(Allen et al., 2014)、次にボルツマンマシン分布で状態遷移をモデル化した方法(Ezaki et al., 2017)、相関係数とは違う手法で機能結合を推定する方法(Shine et al., 2015)、時間方向に独立成分分析を行い、時間独立なネットワークパターンを抽出する方法(Smith et al., 2012)、時間方向に主成分分析を行い、時間独立なネットワークパターンを抽出する方法(Leonardi et al., 2013)、ある脳領域がよく活動する際のネットワークパターンのみを時系列に抽出し、その類似度で時系列ネットワークを抽出する方法(Karahanoglu et al., 2015)。

4. 研究成果

本研究の目的は、従来よりも空間精度、時間精度の高い解析手法を用いて、自閉スペクトラム症、うつ病の安静時脳機能結合 MRI データを解析し、疾患特異的な神経ネットワークの変化を捉えるというものである。

1年目は自閉スペクトラム症群の島皮質を空間精度の高い手法で解析した。これにより、1つの解剖学的領域とも言える島皮質が8つの機能的な下位領域に分かれ、かつ、分かれ方が健常群と自閉スペクトラム症群で異なることが判明した。分かれ方が異なる領域の機能を推定する解析を行ったところ、自閉スペクトラム症群では、情動処理に関わる領域が欠如していたり、聴覚処理に関連する領域の体積が大きかったりした。これらは自閉スペクトラム症の症状と矛盾しないものであり、2016年度に科学誌 Molecular Autism に投稿し、

受理、出版された(Yamada et al., 2016)。

2 年目は文献検索と時間精度の高い手法について解析を開始した。初めに時間精度の高い手法を含む、安静時機能結合 MRI データ解析について網羅的に文献検索を行った。そして、文献検索の結果を反映させた総説を科学誌 International Journal of Neuropsychopharmacology に投稿し、受理、出版された(Yamada et al., 2017)。そして、文献検索を元に、時間精度の高い手法について解析を開始した。

最終年度は、時間精度の高い手法の解析を引き続き行った。最初に時間窓を短くし、その時間推移をみる手法 (Allen et al., 2014)、次にボルツマンマシン分布で状態遷移をモデル化した方法(Ezaki et al., 2017)、相関係数とは違う手法で機能結合を推定する方法(Shine et al., 2015)などで解析を行った。しかし、2 つのデータセットに汎化するような結果は得られなかった。

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Yamada T, Itahashi T, Nakamura M, Watanabe H, Kuroda M, Ohta H, Kanai C, Kato N and Hashimoto R. Altered functional organization within the insular cortex in adult males with high-functioning autism spectrum disorder: evidence from connectivity-based parcellation. Molecular Autism. 2016 Oct 5; 7:41.

Yamada T, Hashimoto R, Yahata N, Ichikawa N, Yoshihara Y, Okamoto Y, Kato N, Takahashi H, and Kawato M. Resting-State functional connectivity-based biomarkers and functional MRI-based neurofeedback for psychiatric disorders: a challenge for developing theranostic biomarkers. The international journal of neuropsychopharmacology. 20(10): 769-781, 2017.

〔学会発表〕(計 0 件)

〔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 :

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 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名 :

ローマ字氏名 :

所属研究機関名 :

部局名 :

職名 :

研究者番号（8桁）:

(2)研究協力者

研究協力者氏名：板橋貴史

ローマ字氏名：Itahashi Takashi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。