

## 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 5 月 16 日現在

機関番号：32206

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21700570

研究課題名（和文） MRI による脳内機能的結合性評価のリハビリテーション科学への応用

研究課題名（英文） Application consideration of resting state functional connectivity for rehabilitation science.

研究代表者

内田 信也（UCHIDA SHINYA）

国際医療福祉大学・保健医療学部・講師

研究者番号：90527011

研究成果の概要（和文）：課題を伴わない安静時の機能的 MRI によって観察される脳内機能的結合性について、その発生メカニズムを神経線維連絡の観点から検討した。左右大脳半球を連絡する神経線維が先天的に欠如している 2 症例において、左右大脳半球間の機能的結合性が観察され、そのパターンは、交連線維を有する健常対照群と同等のものであった。2 症例は、知的低下を有さず、職業を有して社会的生活を営んでおり、先天的な脳構造欠如があっても、発達成熟過程において代償的な機構が働きうることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The present study examined the relationship between functional connectivity during resting state and neural fiber connection using MRI. Two cases with agenesis of the corpus callosum showed patterns of interhemispheric functional connectivity which were similar to those of anatomically normal populations. Those two cases had normal intelligence and have maintained employment as well as social activities. Hence, the present study indicated a possibility that long-term organization during neural maturation would give rise to compensated brain mechanism even in those with agenesis of the corpus callosum..

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,800,000	540,000	2,340,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：リハビリテーション医学

## 1. 研究開始当初の背景

機能的MRI (functional MRI: fMRI) は脳活動を非侵襲的に計測可能であり、主として、健常者を対象に、脳の機能局在に関わる多くの知見を生み出してきている。fMRI を脳損傷者に対して実施し、障害の発現機序やリハビリテーションにおける障害回復の神経基盤を明らかにする試みは多数報告されてきている。しかし、fMRI においては、実験協力者に対し、通常、数分~数十分の間、計測前の教示に対して忠実に課題を遂行することが求められ、この課題も、複数の課題が設定されることが多い。ところが、リハビリテーションの対象となる脳損傷者や高齢者においては、認知機能の低下により、異なる課題にスムーズに移行すること自体が困難であったり、また、MRI 内という非日常的な空間において課題を行うこと自体に困難を有することも少なくない。加えて、MRI 室内に設置可能な非磁性体で構成される刺激提示・反応採取装置は高額であり、本邦においてはMRI は画像診断装置として多くの施設に導入されているものの、刺激提示・反応採取装置が設置されている施設は決して多くはない。これらの問題により、fMRI を用いたリハビリテーション科学研究は、限られた研究協力者、限られた施設からの知見しか生み出されていない状況にある。

一方で、刺激提示や課題を課さない、いわゆる安静状態 (resting state) においても、脳部位間 (特に機能的に関連する脳部位) に同期的な信号変化が観察されることが知られており、これは安静状態における機能的結合性 (functional connectivity) として知られている。この方法は、刺激提示・反応採取装置を用いる必要がなく、研究協力者に対する教示も、「できるだけ何も考えないようにする」というように非常にシンプルである。また、機能的に関連する脳部位間での同期的信号変化は、麻酔下の状態においてさえも観察されることが知られている。こうした特徴から、MRI による安静状態の脳内機能的結合性評価は、脳損傷者や高齢者を対象としての、リハビリテーションにおける障害回復の神経メカニズムを検討するための方法として、様々な可能性を有する方法であると考えられる。

しかし、安静状態における脳内機能的結合性は、どのような神経基盤に基づき、発現する現象であるのかについては、未だ、明らかでない部分が多い。機能的結合性は神経線維連絡を有する脳部位間に観察されるという説が有力であるが、これを否定する知見も得られている。そこで、本研究課題においては、機能的結合性の基盤メカニズムについて神経線維連絡との関連から検討した。その際、

先天的に左右大脳半球を連絡する交連線維が欠如した脳梁欠損者に協力を依頼した。先天性脳梁欠損者の多くは知的発達障害を有することが多いが、中には、知的発達障害を伴わず、健常な認知発達を遂げる者がいる。そうした者は、発達成熟過程において、何らかの代償機構が働いたものと考えられ、リハビリテーションによる機能回復を検討する上で、大きな参考となると考えた。

## 2. 研究の目的

前述の研究背景に基づき、本研究課題においては、脳梁欠損者と健常者を対象として、MRI を用い、安静時脳内機能的結合性と神経線維連絡の両方を評価し、神経線維連絡の有無と脳内機能的結合性との関連を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) [対象] 先天的に脳梁を有しない脳梁欠損者2名に実験協力を依頼した。脳梁欠損者1名 (40歳代、女性、両手利き) は脳梁完全欠損であり、もう1名 (20歳代、男性、両手利き) は脳梁膝部以外の脳梁部分欠損であった。両名とも脳梁欠損以外の脳構造解剖学的異常を認めず、神経・精神疾患の既往を有しておらず、職業を有して自立した社会生活を営んでいた。また、各々の脳梁欠損者に対し、年齢と性別をマッチさせた健常例群を対照群として設けた。脳梁完全欠損者の対照群は全て女性で23名とし、平均年齢は41.7歳であった。脳梁部分欠損者の対照群は全て男性で11名とし、平均年齢は24.3歳であった。

(2) [MRI 撮像] 静磁場強度3テスラのMRI スキャナによりMRI 撮像を行った。安静時脳内機能的結合性評価のためのデータとして、EPI法による全脳MRI 撮像を8分間、連続的に施行し、これを2回繰り返した。その際、協力者に対しては、できるだけ何も考えないように依頼した。神経線維連絡評価のためのデータとして、EPI法による全脳拡散強調画像の撮像を行った。MPG印加軸数は60軸とし、b値は700 $\text{m}^2/\text{mm}^2$ とした。ボクセルサイズは2.2 $\times$ 2.2 $\times$ 2.2 $\text{mm}^2$ とした。さらに、脳形態の評価、および画像解析処理に用いるために、ボクセルサイズ1.0 $\times$ 0.9 $\times$ 0.9 $\text{mm}^2$ の高解像度T1強調画像をMPRAGE法により撮像した。

(3) [MRI データ解析] 脳内安静時機能的結合性評価については、動き補正・撮像タイミング修正、T1強調画像との重ね合わせ、標準脳への空間的正規化、および平滑化を統計前処理として施行し、これらの処理にはSPM2を用いた。非神経活動由来のMRI信号変化を取り除くために、各ボクセル毎のMRI時系列データに対し、0.1Hz以下の低周波成分のみを抽出し、機能的結合性評価のためのデータ

とした。機能的結合性評価は相関法により実施した。関心領域は左中心前回、左下頭頂小葉、右扁桃体とし、それぞれの部位に半径 6mm の球を設置し、球内の MRI 時系列信号変化を同定した。そうして得られた各関心領域毎の MRI 時系列信号変化に対し、全脳各ボクセル毎に相関係数を算出した。これらの画像統計処理は、各研究協力者毎に実施した。さらに、健常対照群に対しては、限られたサンプル数から代表的な機能的結合性パターンを推定するために、ブートストラップ法による再サンプリングを用い、精度を高めるよう工夫した。神経線維連絡評価については、eddy current 効果の補正、動き補正を解析前処理として施行した。

神経線維連絡の推定には probabilistic tractography 法を用い、脳梁部分欠損者に残存していた脳梁膝部を関心領域として、ここを通過して両半球間を連絡する交連線維を推定した。

#### 4. 研究成果

高解像度 T1 強調画像により、脳梁完全欠損者、脳梁部分欠損者とも、前交連、後交連、手綱交連は保持されていることが認められた。

脳梁完全欠損者の脳内機能的結合性の状態を図 1 に示す。図 1-a は関心領域を左中心前回とした場合、図 1-b は左下頭頂小葉とした場合、図 1-c は右扁桃体とした場合である。赤～黄で表された領域は、関心領域の時系列信号変化と正の相関が認められる脳部位である。また、青で表された領域は、負の相関が認められる脳部位である。全ての脳内ボクセルに相関係数を得ているが、無相関検定を行い、危険率 5% (false discovery rate による多重比較の補正あり) として有意な相関が認められた部位のみを表示している (以下、図 2 から 4 についても同様)。

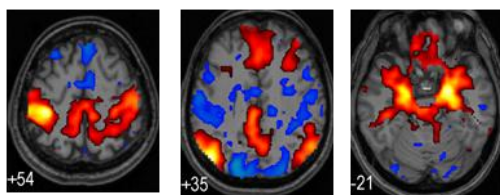


図 1 脳梁完全欠損者の機能的結合性

脳梁完全欠損者と性別、年齢をマッチさせた健常群の脳内機能的結合性の状態を図 2 に示す。関心領域は(a)左中心前回、(b)左下頭頂小葉、(c)右扁桃体である。

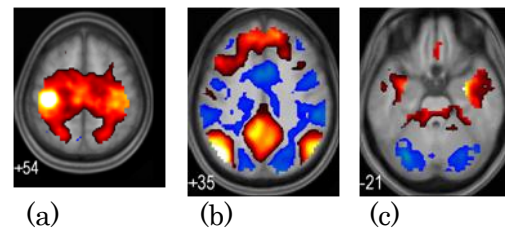


図 2 脳梁完全欠損者対照群の機能的結合性

視覚的評価からは、脳梁完全欠損者と対照群は、ほぼ同一の機能的結合性パターンを示していることが認められる。

脳梁部分欠損者の脳内機能的結合性の状態を図 3 に示す。関心領域は(a)左中心前回、(b)左下頭頂小葉、(c)右扁桃体である。

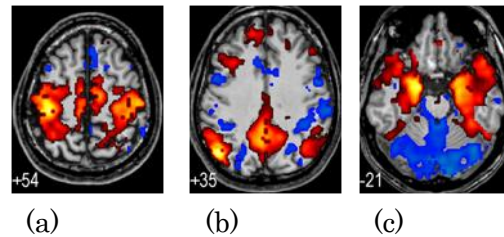


図 3 脳梁部分欠損者の機能的結合性

脳梁部分欠損者と性別、年齢をマッチさせた健常群の脳内機能的結合性の状態を図 4 に示す。関心領域は(a)左中心前回、(b)左下頭頂小葉、(c)右扁桃体である。

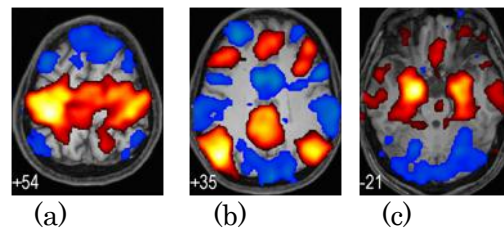


図 4 脳梁部分欠損者対照群の機能的結合性

脳梁部分欠損者と対照群は、ほぼ同一の機能的結合性パターンを示していることが認められる。

脳梁欠損者の交連線維の状態を評価するために神経線維連絡推定を試みたが、前交連、後交連、手綱交連に関心領域を設置することに技術的な制限があり、これらの部位を介した左右両半球の神経線維連絡推定は困難であった。脳梁部分欠損者に対しては、脳梁膝部に関心領域を設置し、この部位を通過する交連線維の推定を行ったところ、両側中心前回は接続する神経線維連絡が認められたが、両側下頭頂小葉間の神経線維連絡は認められなかった。

サルを対象とした神経解剖学的研究からは、両側の中心前回および下頭頂小葉は脳梁を介し、両側の扁桃体は前交連を介した神経線維連絡を有するとされる知見が得られて

いる。Jhonston et al. (2008) は、脳梁離断術を施行された症例に対し、術前後に機能的結合性評価を行い、術後には両側中心前回および両側下頭頂小葉の半球間機能的結合性が欠如し、両側扁桃体の半球間機能的結合性は保たれていたことを示し、脳内機能的結合性の神経基盤として神経線維連絡が重要であることを示唆している。一方で、本研究課題での脳梁欠損者に対する実験結果は、脳梁を介する神経線維連絡を有するとされる両側中心前回、両側下頭頂小葉間にも、脳梁を有しないにも関わらず、機能的結合性が認められることを示している。本研究課題に参加した脳梁欠損者は知的機能低下を有さず、健常例と同等の認知機能発達を遂げたが、その背景には、脳構造は健常例と大きく異なるにも関わらず、脳活動は健常例と同等に機能しうる何らかの代償的機構を獲得した結果であると推察される。

リハビリテーションにおいては、残存した神経基盤を有効に利用し、障害された機能の回復を目指す。リハビリテーション的介入を行うことにより、障害を有する者の機能回復が認められることは経験的知見として明らかであるが、その基盤メカニズムは明らかでない。その点において、本研究課題により得られた結果は、脳構造が健常とは異なる状態にあっても、機能的に健常例と同様の状態に変化する可能性があることを示唆するものであり、今後、脳内機能的結合性という観点から、リハビリテーションの介入効果を生理学的に明らかにするという新たな方法の可能性が示されたと考える。

#### 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0件)

〔学会発表〕(計3件)

- ① 内田信也，中原潔，緑川晶，倉岡康治，齋藤慈子，河村満，中村克樹：先天性脳梁欠損者における機能的結合性、第1回国際医療福祉大学大会、栃木県大田原、2011年9月
- ② 内田信也，中原潔，緑川晶，倉岡康治，齋藤慈子，河村満，中村克樹：脳梁完全欠損者における半球間機能的結合性、第33回日本神経科学大会、兵庫県神戸市、2010年9月
- ③ Uchida S.，Nakahara K.，Midorikawa A.，Kuraoka K.，Saito A.，Kawamura M.，Nakamura K.： Interhemispheric functional connectivity in a subject with complete agenesis of corpus callosum, 16th annual meeting of the

organization for human brain mapping,  
Barcelona, Spain, June, 2010

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

内田 信也 (UCHIDA SHINYA)

国際医療福祉大学・保健医療学部・講師

研究者番号：90527011