

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461769

研究課題名(和文)コネクティビティ解析による自閉症スペクトラム障害患者の脳内ネットワーク病態の解明

研究課題名(英文)Brain network analysis of autistic spectrum disorder using EEG LORETA analysis

研究代表者

石井 良平 (ISHII, RYOUHEI)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40372619

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究に不可欠である脳波・脳磁図を用いた部位間の相関を算出するコネクティビティ解析として、eLORETA法によるコネクティビティ解析、独立成分分析解析をもちいて、種々の脳波データの解析を進め、まずは第一段階として、健常被験者の安静時の脳内ネットワークや、認知症患者の病的なコネクティビティ異常を描出し、研究成果として報告した。

研究成果の概要(英文)：We've developed the new methods to analyse the brain connectivity using EEG and MEG signals by using eLORETA analysis. As our first step, we analysed the resting state network of the normal controls and abnormal connectivity among dementia patients.

研究分野：精神医学

キーワード：脳波 脳磁図 コネクティビティ 発達障害 認知症 独立成分分析 LORETA

1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorders: ASD) は、社会的相互作用の質的障害、コミュニケーション障害、反復的・常同的行動を伴う想像力の障害の3主徴を様々な程度に伴うことを特徴とする発達障害の一群である。3歳以前に発症し、上記の3主徴が社会生活上の障害として顕在化しながら、その生活上の困難さは生涯にわたり持続する。ASDの症状の生物学的な原因として、知覚や情動などの低次の情報処理機構と、対人認知や言語、意思決定などの高次の情報処理機構との間の連絡性の異常が、様々な方法論を用いた研究で指摘されている。

ASDの遺伝子研究では、関連性を指摘されている遺伝子多型のうち、多くがニューロリジンやカドヘリンなど細胞の伸長、接着、シナプス形成に関わるタンパク質の遺伝子であることが指摘されており、神経細胞間の接続の異常を引き起こしていることが示唆されている。また、ASD患者の拡散テンソル画像 (Diffusion Tensor Imaging; DTI) 法を使った研究では、脳梁や上・下縦束、帯状束、下前頭後頭束、皮質脊髄路など脳内の様々な長距離線維束において、異方性比率 (Fractional Anisotropy; FA) が有意に減少し、長軸と直交する方向の放射状の拡散 (Radial Diffusion; RD) が有意に増加していることが報告されており、ASD群での長距離線維束の髄鞘化の不足、すなわち脳領域間の伝導時間が健常群よりも長くかかっている可能性が示唆されている。また、機能的核磁気共鳴画像 (functional Magnetic Resonance Imaging; fMRI) を用いた研究では、実行機能課題やワーキングメモリ課題、心理状態の推定を伴う課題などの様々な課題で、ASDにおいてMRI信号の相関の低下、すなわち機能的接続の低下が報告されている(7-9)。これらの知見から、ASDの病態生理の脳の領域間の接続の異常、すなわち脳の複数の領域が構造的あるいは機能的に「離断」されて生じる離断症候群 (disconnection syndrome) あるいは接続の低下 (underconnectivity) としてとらえる考え方があり、近年急速に支持を集めている。

脳磁図は、脳波と同様に、放射能や強磁場などの侵襲を全く伴わない極めて安全な脳機能検査法である。脳内神経細胞の電気的活動を直接捉えることができるため、脳磁図は高い時間分解能を有している。また脳磁図は脳波と異なり、脳細胞と電極間に存在する頭皮、頭蓋骨、硬膜、脳脊髄液などの解剖学的構造物の影響を受けないため、頭皮上でも磁場分布に歪みがなく、より高い空間分解能を持つ。とくに、脳磁図には基準電極が無いため、脳波に比して脳部位間の相関解析に適しているという利点を持つ。そのため、近年、精神医学領域におけるトランスレーショナル・リサーチにおいて有用な中間表現型の候補と

して考えられており、例えば 帯域活動 (gamma band activity: BA) のように、統合失調症患者をはじめとする精神疾患を対象に、遺伝子解析や動物実験など基礎的研究、臨床研究が、国内外で活発に行われている。しかしながら研究開始時点で、成人のASD患者群に対して脳波・脳磁図測定を行い、脳部位間の相関解析を行い、脳の複数の領域の機能的な離断あるいは接続の低下の病態を明らかにした研究はなかった。

2. 研究の目的

自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorders: ASD) の病態生理として、脳の領域間の接続の異常を示す知見が近年急速に集積している。本研究では、成人のASD群および健常者群を対象に、社会性障害の神経基盤を、脳内の複数の領域が関わる神経ネットワークの障害として捉え、本障害の病態を明らかにする。安静閉眼状態に加えて、社会性認知に関する課題を用いて脳波・脳磁図を測定し、部位間の相関を算出するコネクティビティ解析や、グラフ理論に基づく Synchronization Likelihood 法を用いて機能的なネットワーク解析を行い、解剖学的画像結果と比較する。情報処理時の脳内神経ネットワークの動きをリアルタイムで可視化し、ASD群の脳内神経ネットワーク全体の障害を時間・空間的に検討する。

3. 研究の方法

本研究では、成人のASD患者群ならびに健常者群を対象に、症状評価、認知機能検査、ルーチンの神経画像検査に加えて、脳波、脳磁図、DTIを施行する。安静閉眼時と社会性認知課題施行時の脳波、脳磁図データに対して、部位間の相関を算出するコネクティビティ解析や、グラフ理論に基づく Synchronization Likelihood 法を用いて機能的なネットワーク解析を行い、DTIによる解剖学的画像結果と比較する。脳波・脳磁図の解析結果からは、情報処理時の脳内神経ネットワークの動きをリアルタイムで可視化し、ASD群の脳内神経ネットワーク全体の障害を時間・空間的に検討する。

4. 研究成果

本研究に不可欠である脳波・脳磁図を用いた部位間の相関を算出するコネクティビティ解析として、eLORETA法によるコネクティビティ解析、独立成分分析解析をもちいて、種々の脳波データの解析を進め、まずは第一段階として、健常被験者の安静時の脳内ネットワークや、認知症患者の病的なコネクティビティ異常を描出し、研究成果として報告した。

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6件)

1. Implied functional crossed cerebello-cerebral diaschisis and interhemispheric compensation during hand grasping more than 20 years after unilateral cerebellar injury in early childhood. Nakahachi T, Ishii R, Canuet L, Iwase M. *Cerebellum Ataxias* 2:15, 2015.
2. Dissociative experiences in epilepsy: effects of epilepsy-related factors on pathological dissociation. Hara K, Adachi N, Akanuma N, Ito M, Okazaki M, Matsubara R, Adachi T, Ishii R, Kanemoto K, Matsuura M, Hara E, Kato M, Onuma T. *Epilepsy Behav.*, 44:185-91, 2015.
3. Detection of EEG-resting state independent networks by eLORETA-ICA method. Aoki Y, Ishii R, Pascual-Marqui RD, Canuet L, Ikeda S, Hata M, Imajo K, Matsuzaki H, Musha T, Asada T, Iwase M, Takeda M. *Front Hum Neurosci.* 10;9:31, 2015.
4. Emotion Regulation of Neuroticism: Emotional Information Processing Related to Psychosomatic State Evaluated by Electroencephalography and Exact Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography. Ikeda S, Mizuno-Matsumoto Y, Canuet L, Ishii R, Aoki Y, Hata M, Katsimichas T, Pascual-Marqui RD, Hayashi T, Okamoto E, Asakawa T, Iwase M, Takeda M. *Neuropsychobiology* 71(1):34-41, 2015.
5. Association of cerebrospinal fluid tap-related oscillatory activity and shunt outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Ikeda S, Kazui H, Tanaka T, Ishii R, Aoki Y, Hata M, Canuet L, Yoshiyama K, Iwase M, Pascual-Marqui R, Takeda M. *Psychogeriatrics*.15(3):191-7, 2015.
6. Noninvasive prediction of shunt operation outcome in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Aoki Y, Kazui H, Tanaka T, Ishii R, Wada T, Ikeda S, Hata M, Canuet L, Katsimichas T, Musha T, Matsuzaki H, Imajo K, Kanemoto H, Yoshida T, Nomura K, Yoshiyama K, Iwase M, Takeda M. *Sci Rep.* 5:7775, 2015.

〔学会発表〕(計14件)

1. eLORETA-ICA resting state network activities of Dementia with Lewy bodies and their association with symptoms. Yasunori Aoki, Hiroaki

Kazui, Roberto D. Pascual-Marqui, Ryouhei Ishii, Masao Iwase, Kenji Yoshiyama, Hata Masahiro, Kaoru Imajo, Haruyasu Matsuzaki, Toshimitsu Musha. Annual Conference on Clinical Neurophysiology and Neuroimaging 2015-Joint Meeting of ECNS, ISNIP and ISBET, Munich, 2015.9.9-13

2. EEG biomarker for shunt operation outcome in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Ryouhei Ishii, Yasunori Aoki, Hiroaki Kazui, Toshihisa Tanaka, Hata Masahiro, Leonides Canuet, Toshimitsu Musha, Haruyasu Matsuzaki, Kaoru Imajo, Kenji Yoshiyama, Masao Iwase. Annual Conference on Clinical Neurophysiology and Neuroimaging 2015-Joint Meeting of ECNS, ISNIP and ISBET, Munich, 2015.9.9-13
3. レビー小体型認知症における eLORETA-ICA による安静時皮質回路活動量の検出とその脳機能との関連. 青木保典, 數井裕光, Roberto D. Pascual-Marqui, 石井良平, 岩瀬真生, 畑真弘, 池田俊一郎, 鐘本英輝, 佐藤俊介, 鈴木由希子, 吉山顕次. 第45回日本臨床神経生理学学会, 大阪国際会議場, 2015.11.5-7
4. 脳波 NPV 解析を用いた 特発性正常圧水頭症における 非侵襲的髄液シャント手術の効果予測. 青木保典, 數井裕光, 田中稔久, 石井良平, 武者利光, 松崎晴康, 今城郁, 畑真弘, 鐘本英輝, 吉山顕次, 岩瀬真生. 第45回日本臨床神経生理学学会, 大阪国際会議場, 2015.11.5-7
5. 瞑想活動に伴う Fm について 畑真弘, 林紀行, 石井良平, 青木保典, 池田俊一郎, 岩瀬真生. 第45回日本臨床神経生理学学会, 大阪国際会議場, 2015.11.5-7
6. 特発性正常圧水頭症におけるシャント術結果と髄液排除試験前後の律動活動の関連について. 池田俊一郎, 數井裕光, 田中稔久, 石井良平, 青木保典, 畑真弘, Leonides Canuet, 吉山賢次, 岩瀬真生, Roberto D. Pascual-Marqui. 第45回日本臨床神経生理学学会, 大阪国際会議場, 2015.11.5-7
7. 前額部脳波の定量解析による健常者の加齢性脳波変化検出の試み. 石井良平, 青木保典, 畑真弘, 池田俊一郎, 今城郁, 松崎晴康, 武者利光, 朝田隆, 岩瀬真生. 第45回日本臨床神経生理学学会, 大阪国際会議場, 2015.11.5-7
8. 危険ドラッグの乱用が起因と思われる光過敏性が惹起されたてんかんの一例と危険ドラッグの危険性. 池田俊一郎, 石井良平, 青木保典, 畑真弘, 岩瀬真

生、藤田 治、籠本 孝雄. 第 45 回日本臨床神経生理学会, 大阪国際会議場, 2015.11.5-7

9. 意識障害が遷延し診断に難渋した難治性てんかん. 岩瀬 真生、畑 真弘、池田 俊一郎、青木 保典、石井 良平、武田 雅俊. 第 45 回日本臨床神経生理学会, 大阪国際会議場, 2015.11.5-7
10. Cephalic aura を呈する難治性てんかん症例において検討した脳波 LORETA 解析の有用性. 畑 真弘、石井 良平、青木 保典、池田 俊一郎、岩瀬 真生. 第 45 回日本臨床神経生理学会, 大阪国際会議場, 2015.11.5-7
11. 脳波 NAT 解析を用いた特発性正常圧水頭症における髄液シャント手術の効果予測. 青木 保典、数井裕光、田中稔久、石井良平、武者利光、松崎晴康、今城郁、池田俊一郎、畑真弘、鐘本英輝、吉山顕次、岩瀬真生. 第 18 回日本薬物脳波学会, 白浜, 2015.6.26-2
12. 抗認知症薬内服によるアルツハイマー病患者の脳波変化及び髄液成分と脳波律動の関連" 畑 真弘、田中 稔久、数井 裕光、石井 良平、青木 保典、池田 俊一郎、鐘本 英輝、吉山 顕次、岩瀬 真生. 第 18 回日本薬物脳波学会, 白浜, 2015.6.26-2
13. 危険ドラッグの蔓延の現状、健康被害と脳波検査の重要性. 池田 俊一郎、石井 良平、青木 保典、畑 真弘、岩瀬 真生、藤田 治、籠本 孝雄. 第 18 回日本薬物脳波学会, 白浜, 2015.6.26-2
14. 臨床脳波検査を正しく報告するための判読術. 石井 良平. 第 52 回日本臨床神経生理学会、大阪国際会議場、2015.11.5-7

〔図書〕(計 1 件)

The Role of Functional Networks in Neuropsychiatric Disorders, In book: Multimodal Oscillation-based Connectivity Theory, pp.123-147,2016, Leonides Canuet, Yasunori Aoki, Ryouhei Ishii, Fernando Maestú.

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

石井 良平 (ISHII Ryouhei)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：40372619

(2)研究分担者

岩瀬 真生 (IWASE Masao)

大阪大学・医学系研究科・講師
研究者番号：60362711