

令和元年6月2日現在

機関番号：32620  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2014～2018  
 課題番号：26461757  
 研究課題名(和文) 機能的MRIと脳波の同時計測によるdefault mode networkの検討  
  
 研究課題名(英文) Study of the default mode network by simultaneous measurement of functional MRI and EEG.  
  
 研究代表者  
 桐野 衛二 (Eiji, Kirino)  
  
 順天堂大学・医学部・教授  
  
 研究者番号：90276460  
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症患者におけるfunctional connectivity (FC)をresting-state functional MRI (rs-fMRI)と脳波の同時計測を用いて検討した。rs-fMRIにおいて健常対照群では尾状核をseedとしたFCにおいて負の結合を示したのに対し、患者では負の結合が消滅していた。eLORETAにおいて患者群はlocal over-connectivity/global underconnectivity傾向を認めた。FCの負の結合の消滅という所見は、統合失調症の皮質線条体ネットワーク仮説やネットワーク間分離不全仮説を支持するものである。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症の病態にfunctional connectivity (FC)の異常が大きく関わっていることが報告されているが、依然一定の見解は得られていない。最も研究されている脳内ネットワークの一つであるdefault mode network (DMN)に関しても、統合失調症に関する所見は一定ではない。fMRI・脳波・拡散MRIの同時測定はそれぞれの手法の持つ利点を最大に生かせる組み合わせである。fMRI・脳波によるfunctionalなモデルに拡散MRIによる解剖学的なモデルを融合することが可能となる。これらの同時測定による統合失調症患者FCの検討は国際的にも例を見ない。

研究成果の概要(英文)： This study focused on the functional connectivity (FC) of the cortico-striatal network, which is thought to be disrupted in schizophrenia and to contribute to its clinical manifestations. We used simultaneous resting-state functional MRI (rsfMRI) and electroencephalography (EEG) recordings to investigate FC in patients with schizophrenia.

Compared to HCs, patients with schizophrenia showed enhanced FC between the caudate nucleus and the posterior cingulate cortex, temporal and occipital regions on rsfMRI. It is thus possible that HCs have negative FC between these regions, whereas patients with schizophrenia have non-negative FC. Patients showed trends of local over-connectivity/global underconnectivity in EEG.

Increased FC in the caudate may represent aberrant between-network FC resulting from the disruption of segregation between networks. These findings may reflect aberrant between-network connectivity that results from disruption of segregation between networks.

研究分野：ニューロイメージング 機能的MRI 精神生理

キーワード：rs-fMRI LORETA schizophrenia EEG functional connectivity default mode network 皮質線条体ネットワーク

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

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症の病態に **functional connectivity (FC)** の異常が大きく関わっていることが報告されているが、依然一定の見解は得られていない。最も研究されている脳内ネットワークの一つである **default mode network (DMN)** に関しても、統合失調症に関する所見は一定ではない。統合失調症の **DMN** 異常は病期に依存しており、病態の中核をなすものではないという見解もある。前頭葉による抑制的な **hub** 機能は **salience network (SN)** が主に担っており、統合失調では **SN** の機能が低下した結果 **DMN** と **central executive network (CEN)** の相互関係に異常が生じるとの報告もある。精神病状態においては **SN** の **hub** 機能の低下により、**CEN** を含む出入力フローがノイズに満ちた混乱状態となり、幻覚や妄想を形成するという病態モデルも提唱されている。統合失調症の病態は **DMN・SN・CEN** などの個々のネットワーク単独の異常では説明困難であり、ネットワーク間の相互制御の障害に着目する必要がある。

## 2. 研究の目的

FC の評価には functional MRI (fMRI) または脳波が用いられることが多い。両者の時間・空間解像度の利点と弱点を考慮すれば、fMRI と脳波の組み合わせは FC の抽出において強力と言える。さらに、拡散テンソル画像 (Diffusion tensor imaging: DTI) などの拡散 MRI は、水分子の拡散方向から白質における軸索の方向を画像化し線維連絡を描出する手法であり、FC の評価においても広く用いられている。fMRI・脳波を用いた FC の解析には解剖学的なモデルの裏付けが必須である。fMRI と脳波の同時計測に拡散 MRI を組み合わせることによって、fMRI・脳波による機能的モデルと拡散 MRI による解剖学的モデルを包括することが可能となる。本研究においては、各計測モダリティの空間・時間解像度の利点を生かして双補的に使い、統合失調症の FC の統合的評価を目的とした。

## 3. 研究の方法

FC の評価には functional MRI (fMRI) または脳波が用いられることが多い。両者の時間・空間解像度の利点と弱点を考慮すれば、fMRI と脳波の組み合わせは FC の抽出において強力と言える。さらに、拡散テンソル画像 (Diffusion tensor imaging: DTI) などの拡散 MRI は、水分子の拡散方向から白質における軸索の方向を画像化し線維連絡を描出する手法であり、FC の評価においても広く用いられている。fMRI・脳波を用いた FC の解析には解剖学的なモデルの裏付けが必須である。fMRI と脳波の同時計測に拡散 MRI を組み合わせることによって、fMRI・脳波による機能的モデルと拡散 MRI による解剖学的モデルを包括することが可能となる。本研究においては、各計測モダリティの空間・時間解像度の利点を生かして双補的に使い、統合失調症の FC の統合的評価を目的とした。また複数の計測モダリティを組み合わせる場合、データを統合的に解釈するには同時計測が理想的である。fMRI・脳波・拡散 MRI の同時測定はそれぞれのニューロイメージング手法の持つ利点を最大に生かせる組み合わせと考えられる。

【rs-fMRI 撮像】MRI システムは 3.0T PHILIPS 製 Achieva Quasar Dual システムを使用した。Functional image は a gradient-echo echoplanar sequence (TR = 3000 ms, TE = 35 ms, FOV = 24 × 24 cm, Slice Thickness = 6 mm, Gap = 0 mm, Matrix = 96 × 96, Slice # = 22, Flip angle = 90°, EPI factor = 95, Band Width in EPI = 3037.3 Hz, Voxel size = 2.5 × 2.5 × 6mm) を用いた。総撮像時間は 15 分間であった。

【課題】被験者は目を閉じ、眠らないようにして 900 秒間安静を保つように指示された。

【fMRI off-line データ処理】Off-line データ処理は SPM8 package (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用いた。SPM8 による基礎的なデータ処理に続いて、seed-to-voxel FC (functional connectivity) および ROI-to-ROI FC を Conn toolbox (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012) を用いて群間比較を行った。今回は特に皮質線条体ネットワーク (cortico-striatal network) に焦点を当てたため、尾状核を seed として解析した。

【脳波記録】fMRI と同時の脳波計測は、AgCl 電極と iron free の銅導線を用い、30 部位より記録した。脳波記録は Brain Products 社製 Brain Vision Recorder® を用い記録した。

【脳波 off-line データ処理】波形解析およびアーチファクト除去には Brain Products 社製 Brain Vision Analyzer® を用いた。

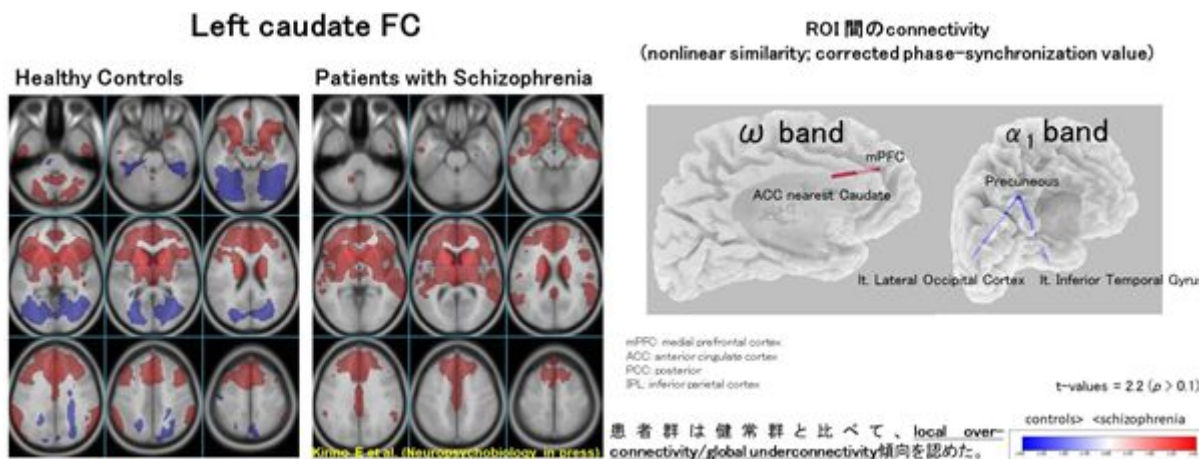
【脳波 connectivity 解析】アーチファクト除去後の波形より、8 帯域 ( : 1.5-6Hz, : 6.5-8 Hz, 1: 8.5-10 Hz, 2: 10.5-12 Hz, 1: 12.5-18 Hz, 2: 18.5-21 Hz, 3: 21.5-30 Hz, : 45.0-125 Hz) において oscillation の localization 解析および 10 の Region of Interest (ROI) 間の connectivity (intracortical lagged coherence) を eLORETA software (LORETA-Key®) を用いて評価した。ROI は DMN の代表的 node (Fig. 1 赤丸) に加えて rs-fMRI で FC 異常が顕著であった部位 (Fig. 1 青丸) を加えた。また eLORETA では尾状核には座標が設定されてないため、帯状回前部で尾状核に最も近い座標で尾状核に代用した。

## 4. 研究成果

本研究の代表的なプロジェクトにおいて、我々は統合失調症患者における functional connectivity (FC)を resting-state functional MRI (rs-fMRI)と脳波の同時計測を用いて検討した。

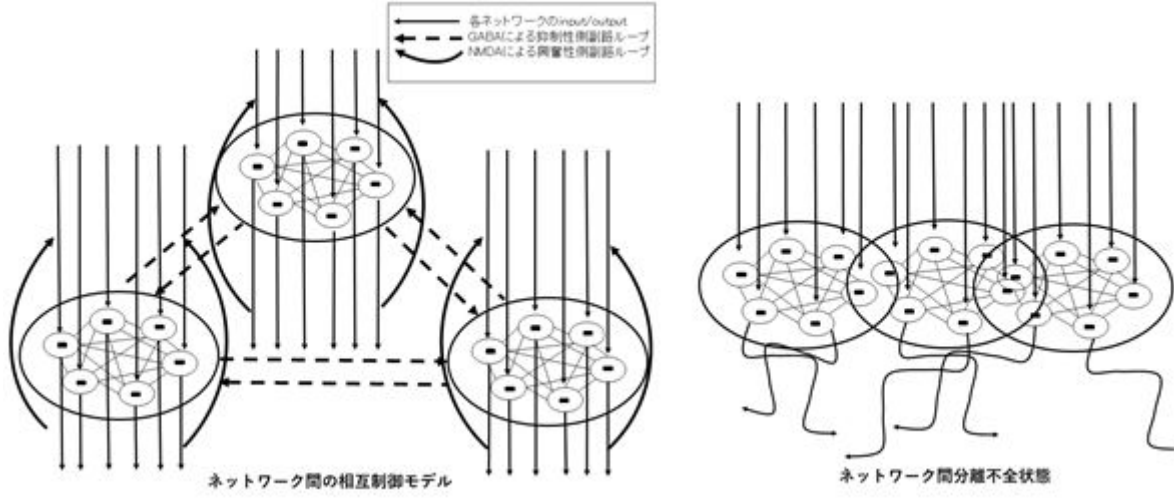
【対象と方法】統合失調症患者 30 名と年齢性別をマッチさせた健常対照群 30 名に対し rs-fMRI および脳波同時記録を行った。Functional image は a gradient-echo echoplanar sequence を用いた。seed-to-voxel FC および ROI (region of interest)-to-ROI FC を the conn toolbox を用いて行った。脳波記録は Vision Recorder を用い、アーチファクト除去後の波形より、oscillation の localization 解析および 10 の ROI 間の connectivity を eLORETA software を用いて評価した。

【結果】rs-fMRI において健常対照群では尾状核を seed とした FC において負の結合を示したのに対し、患者では負の結合が消滅していた。eLORETA において患者群は健常群と比べて、local over-connectivity/global underconnectivity 傾向を認めた。(下図)



【考察】我々の rs-fMRI 所見において、健常対照群では尾状核を seed とした FC において負の結合を示したのに対し、患者では負の結合が消滅していた。Tuらは、rs-fMRI における尾状核と後頭・側頭領域との間の FC 亢進を報告しており、我々の報告と一致する。また彼らは、亢進した FC はネットワーク間の分離不全によるものと推察した 12)。ネットワーク間の connectivity の異常は精神疾患の表現型に大きく関与している。広範なネットワーク間の分離は思春期の発達段階で完成し、ネットワーク間の分離不全が統合失調症患者やその同胞において報告されている。統合失調症患者におけるネットワーク間分離不全は実行機能や認知機能の障害と深い関連があり、ネットワークの発達障害を反映していると考えられている。このようなネットワーク間分離不全仮説(下図)は、統合失調症の病態を発達段階のネットワーク形成不全とする神経発達障害仮説を支持する 12)。統合失調症の病態はネットワーク内の connectivity 不全のみでは説明困難であり、ネットワーク間の connectivity の障害を評価する必要がある。

また eLORETA 所見では群間有意差は認めなかったものの、統合失調症患者群は local over-connectivity/global underconnectivity 傾向を示した。統合失調症においては、global connectivity の統合性消失 17)、Global dysconnectivity の前頭前皮質機能異常への関与 18)、frontoparietal circuit の活性亢進と陰性症状との相関 19)などが報告されており、我々の結果と矛盾しない。これらの所見はネットワーク間分離不全によるネットワーク間の相互制御の



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 16 件)

1. **桐野衛二**, 田中昌司, 福田麻由子, 稲見理絵, 新井平伊, 井上令一: 成人自閉症スペクトラム障害患者におけるfunctional connectivityのrs-fMRIを用いた検討. 日本薬物脳波学会雑誌 18・19 (1): (印刷中)
2. **桐野衛二**, 田中昌司, 福田麻由子, 稲見理絵, 新井平伊, 井上令一: 統合失調症のfunctional connectivityのrs-fMRI・脳波同時計測を用いた検討. 日本薬物脳波学会雑誌 18・19 (1): (印刷中)
3. 桐野衛二, 田中昌司, 福田麻由子, 稲見理絵, 新井平伊, 井上令一, 青木茂樹: 「精神医学のフロンティア」機能的MRIと脳波の安静時同時記録による統合失調症患者の脳内機能的連絡の検討. 精神神経学雑誌 120(11): 990-996, 2018
4. 桐野衛二: 統合失調症とDefault Mode Network.(特集 Default Mode Network—脳を操る陰の主演 Default Mode Networkと疾患・診断・治療) Clinical Neuroscience 37 巻2号: 210-211, 2019
5. Inami R, **Kirino E**: Nicotine Effect on Mismatch Negativity in Smoking and Non-smoking Patients with Schizophrenia. Schizophrenia Research 208:496-497, 2019 PMID:30630703 DOI:[10.1016/j.schres.2019.01.002](https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.002)
6. Tanaka S, **Kirino E**: Increased functional connectivity of the angular gyrus during imagined music performance. Frontiers in Human Neuroscience. 2019 Mar 18;13:92. doi: 10.3389/fnhum.2019.00092. eCollection 2019.
7. **Kirino E**, Hayakawa Y, Inami R, Inoue R, Aoki S: Simultaneous fMRI-EEG-DTI Recording of MMN in patients with schizophrenia. PLoS ONE: 14(5): e0215023. doi: 10.1371/journal.pone.0215023. eCollection 2019
8. Hattori A, Kamagata K, **Kirino E**, Andica C, Tanaka S, Hagiwara A, Fujita S, Maekawa T, Irie R, Kumamaru KK, Suzuki, M, Wada A, Hori M, Aoki S: White Matter Alterations in Adult with Autism Spectrum Disorder Evaluated using Diffusion Kurtosis Imaging. Neuroradiology (in press) <放射線医学 服部亜紀 学位指導論文>
9. **Kirino E**, Tanaka S, Fukuta M, Inami R, Inoue R, Aoki S: Functional connectivity of the caudate in schizophrenia evaluated with simultaneous resting-state fMRI and Electroencephalography Recordings. Neuropsychobiology. 2018 Jul 26:1-11. doi: 10.1159/000490429.
10. Tanaka S, **Kirino E**: Dynamic reconfiguration of the supplementary motor area network during imagined music performance. Frontiers in Human Neuroscience. 2017 Dec 12; 11:606. doi: 10.3389
11. Tanaka S, **Kirino E**: The parietal opercular auditory-sensorimotor network in musicians: a resting-state fMRI study Brain Cogn. 120: 43-7, 2018
12. Tanaka S, **Kirino E**: Reorganization of the thalamocortical network in musicians. Brain Research 1664: 48-54, 2017 doi: 10.1016/j.brainres.2017.03.027
13. **Kirino E**, Tanaka S, Fukuta M, Inami R, Arai H, Inoue R, Aoki S: Simultaneous rsfMRI and EEG Recordings of Functional Connectivity in Patients with Schizophrenia. Psychiatry and Clinical Neurosciences 71(4): 262-270, 2017 doi: 10.1111/pcn.12495.
14. Tanaka S, **Kirino E**: Functional connectivity of the precuneus in female university students with long-term musical training. Frontiers in Human Neuroscience. 10: doi: 10.3389
15. Tanaka S, **Kirino E**: Functional connectivity of the dorsal striatum in female musicians. Frontiers in Human Neuroscience 10: PMID: 27148025. 2016 doi: 10.3389/fnhum.2016.00178
16. Sato K, **Kirino E**, Tanaka S: A voxel-based morphometry study of the brains of university students majoring in music and in other non-music disciplines. Behavioural Neurology 2015: 2015, 274919. doi: 10.1155/2015/274919

〔学会発表〕(計 16 件)

1. 桐野衛二, 田中昌司, 福田麻由子, 稲見理絵, 新井平伊, 井上令一: 統合失調症のfunctional connectivityのrs-fMRI・脳波同時計測を用いた検討. 第20回日本薬物脳波学会学術集会 シンポジウム 「脳波の臨床応用の可能性について」, 福島, 2017年9月22~23日
2. 川田裕次郎, **桐野衛二**, 広沢正孝: fMRIを用いたマインド・リーディングの神経基盤の解明 - EmpathizingとSystemizingの認知スタイルに着目して - . 第17回日本薬物脳波学会学術集会, 静岡, 2014年6月13日.

3. 望月明人, 須藤路子, **桐野衛二**, 伊藤憲治: コーディネーション運動と社会性および脳活性の相互関係. 第 69 回日本体力医学会, 長崎 2014 年 9 月 19 日 ~ 21 日
4. **桐野衛二**, 田中昌司, 福田麻由子, 稲見理絵, 井上令一, 新井平伊: 統合失調症患者における default mode network の fMRI と脳波の同時計測を用いた検討. 第 18 回日本薬物脳波学会学術集会, 和歌山, 2015.年 6 月 26-27 日.
5. Hasegawa K, **Kirino E**, Tanaka S: Networks for the perception of dynamic facial expressions. 第 38 回日本神経科学学会, 神戸, 2015 年 7 月 28 日 ~ 31 日.
6. Sato K, **Kirino E**, Tanaka S: A VBM study of the brains of music-majored students and non-music-majored students. 第 38 回日本神経科学学会, 神戸, 2015 年 7 月 28 日 ~ 31 日.
7. Tanaka S, Sato K, **Kirino E**: Functional connectivity in the brains of music majored students and non-music majored students. 第38回日本神経科学学会, 神戸, 2015年7月28日 ~ 31日.
8. Shoji Tanaka, **Eiji Kirino**: Increased functional connectivity of the precuneus in musicians. The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. July 20, 2016, Yokohama  
田中昌司, **桐野衛二**: 音大生の脳は嗅前部の機能的結合が強化されている. 第39回日本神経科学大会, パシフィコ横浜, 2016年7月20 ~ 22日
9. Hiroaki Takagi, **Eiji Kirino**, Shoji Tanaka: Dynamic reconfiguration of the brain functional network for emotional face perception. The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. July 21, 2016, Yokohama  
高木宏章, **桐野衛二**, 田中昌司: 顔の表情知覚における機能的脳神経ネットワークの動的再構成. 第39回日本神経科学大会, パシフィコ横浜, 2016年7月20日 ~ 22日
10. 望月明人, 須藤路子, 伊藤憲治, **桐野衛二**: コーディネーション能力と社会認知能力および言語能力との関連性. 第71回日本体力医学会大会, 岩手, 2016年9月23日 ~ 25日
11. **桐野衛二**, 田中昌司, 福田麻由子, 稲見理絵, 新井平伊, 井上令一: 成人自閉症スペクトラム障害患者における functional connectivityのrs-fMRIを用いた検討. 第19回日本薬物脳波学会学術集会, 宮古島, 2016年11月11 ~ 12日
12. 服部亜紀, 鎌形康司, **桐野衛二**, 武中祐樹, 倉持麻奈, クリスティーナ・アンディカ, 堀正明, 青木茂樹: 自閉症スペクトラム障害のDiffusional Kurtosis Imagingによる予備的研究 第46回日本磁気共鳴医学会大会, 金沢, 2018年9月7日 ~ 9日
13. 田中昌司, **桐野衛二**: Functional network for the planning of music performance. 第 41回日本神経科学大会 神戸市 (2018年7月26日 ~ 7月29日)
14. **桐野衛二**, 田中昌司, 福田麻由子, 稲見理絵, 新井平伊, 井上令一: 統合失調症の皮質線条体ネットワークのrs-fMRI・脳波同時計測を用いた検討. 第21回日本薬物脳波学会学術集会, 南房総市 2018年9月14 ~ 15日
15. **桐野衛二**, 田中昌司, 福田麻由子, 稲見理絵, 新井平伊, 井上令一: 統合失調症の皮質線条体ネットワークのrs-fMRI・脳波同時計測を用いた検討 第二報. 第22回日本薬物脳波学会学術集会, 東京 2019年7月19-20日(発表予定)
16. 臼井千恵, 稲見理絵, 田中昌司, **桐野衛二**, 井上令一: 安静時 fMRI を用いた線維筋痛症患者に対する音楽効果の検討 第 22 回日本薬物脳波学会学術集会, 東京 2019 年 7 月 19-20 日(発表予定)

〔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：

ローマ字氏名：

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。