

<シンポジウム 09—4> ヒト中枢神経の functional connectivity の新しい解析法

多次元神経イメージングによる脳内ネットワーク解析

花川 隆

(臨床神経 2010;50:901-902)

Key words : 神経回路, 神経機能イメージング, 拡散強調トラクトグラフィー, 神経電気生理, 経頭蓋磁気刺激

神経機能イメージングは、その誕生以来、ことなる機能に特化した脳領域を分離抽出していくことが「こころ」の機能の理解につながる、という原理あるいは信念に基づいて発展してきた。この考えは機能分離 (functional segregation) の原理と呼ばれ、Paul Broca による運動性言語中枢の発見以来、多くの損傷研究により支持されている。機能分離の考え方は statistical parametric mapping 法 (課題要素の変化に相関して生じる脳活動の変化を、画像の撮像単位ごとに統計的に比較し統計値を画像化する手法) と相性が良く、脳機能マッピングと呼ばれる研究領域として神経機能イメージングが普及する上で大きな支えとなった。しかし最近、意識や思考など複雑な機能を担う脳のメカニズムを解明する上で、神経線維連絡で結ばれている遠隔脳領域間がどのように情報のやり取りをおこなっているかを理解することの重要性が再認識されるようになってきている。そのため、脳内神経ネットワークの構造・機能解析を目的としたイメージング手法が多く提案され始めた。そして「多次元神経イメージング」とは、電磁気生理学計測、脳刺激法、磁気共鳴画像 (MRI) をふくむ複数の神経イメージング法を統合し、大量の同時計測情報をシームレスに扱う計測・解析プラットフォームを開発する提案である。個々のイメージング手法が内在する欠点を補い、結果の相互検証ができるため、信頼性の高い結果がえられると期待される¹⁾。

多次元神経イメージングによる神経ネットワークイメージングとして、現時点で解剖連関イメージング (anatomical connectivity imaging)、機能連関イメージング (functional connectivity imaging) と誘発連関イメージング (evoked connectivity imaging) を様々な組み合わせでもちいることができる。解剖連関イメージングは、拡散強調 MRI のトラクトグラフィー解析に基づく。拡散パラメーターを確率分布関数として推定した上でトラクトグラフィーをおこなう手法 (probabilistic tractography)²⁾ や白質構造の新しい標準化法に基づく解析 (tract-based spatial statistics)³⁾ の開発により、精度の高い神経ネットワークの描出が可能になってきた。しかし、トラクトグラフィーをおこなう際には関心領域を設定する必要がある。われわれは、多次元神経イメージング技術の確立に向けた取り組みの一環として、機能的 MRI や MRI 解剖画像の解析による voxel-based morphometry (VBM) の結果に基づい

て客観的かつ機能解剖的に関心領域を設定している。

機能連関イメージング手法のうち、刺激や課題によって生じる脳領域間の活動の相関や因果関係の変化を検出する手法は effective connectivity 法と呼ばれることがある。Psychophysiological interaction (PPI) 法や dynamic causal modeling (DCM) 法など複数の手法が提案されている⁴⁾。これらの手法をもちいることで、大脳皮質間の機能連関だけでなく、小脳と大脳皮質領域間の機能連関なども描出できるようになった⁵⁾⁶⁾。また、安静時に測定した機能的 MRI データの領域間相関解析により、脳ネットワーク内では脳活動の自発的変動が同期 (resting-state connectivity) していることがみいだされ、注目を集めている⁷⁾。ただし、resting-state connectivity には呼吸や脈拍など血管系に生理的に生じている影響の大きさを指摘する報告も出始めていることから、resting-state connectivity 研究を推進する上でも、呼吸や脈拍など生理モニタリングも取り込む多次元イメージング手法が有用であると思われる。

誘発連関イメージングは、経頭蓋磁気刺激 (TMS) や経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) などの非侵襲脳刺激法、電気生理測定と機能的 fMRI を組み合わせ、脳内ネットワークの描出をおこなう手法である。脳を刺激すると、刺激された部位だけでなく、刺激領域とネットワークを構成している遠隔領域にもシナプス結合を介した神経活動が誘発されると考えられている。TMS による脳刺激と脳活動の同時計測により、神経ネットワークに誘発される脳活動を測定することができる。われわれは、TMS、筋電図と機能的 MRI の同時測定系を構築した⁸⁾。一次運動野に様々な強度の TMS を与えると、刺激部位から離れた補足運動野や小脳などにおいても、TMS 強度に対して非線形的に応答する脳活動が誘発される。閾値上 TMS 刺激のばあいには、運動にともなう筋からの固有感覚入力により惹起される脳活動が混在する可能性があるため、正中神経刺激などの種々の対照条件を加えて同時測定をおこなった。その結果、運動にともなう固有感覚入力による脳活動は運動野ネットワーク内に広く観察された。しかしながら TMS により誘発される脳活動と固有感覚入力によると思われる脳活動の割合を比較すると、固有感覚入力の影響は従来考えられていたよりも小さいことを示した (投稿中)。以上を考え合

わせると、一次運動野への閾値上 TMS と脳活動の同時計測系は、運動ネットワークを描出する方法として有用であると考えられる。

機能連関、解剖連関、誘発連関イメージングをシームレスに統合する多次元イメージング法は、将来的には分子イメージングや遺伝学イメージング (imaging genetics) を取り込むことで、さらに大きく発展することが期待される。

文 献

- 1) Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2000;1:73-79.
- 2) Behrens TE, Woolrich MW, Jenkinson M, et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med* 2003;50:1077-1088.
- 3) Smith SM, Johansen-Berg H, Jenkinson M, et al. Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tract-based spatial statistics. *Nat Protoc* 2007;2:499-503.
- 4) Friston KJ, Ashburner J, Kiebel SJ, et al, editors. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press; 2007.
- 5) Abe M, Hanakawa T, Takayama Y, et al. Functional coupling of human prefrontal and premotor areas during cognitive manipulation. *J Neurosci* 2007;27:3429-3438.
- 6) Aso K, Hanakawa T, Aso T, et al. Cerebro-cerebellar interactions underlying temporal information processing. *J Cogn Neurosci* 2010;22:2913-2925.
- 7) Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:700-711.
- 8) Hanakawa T, Mima T, Matsumoto R, et al. Stimulus-response profile during single-pulse transcranial magnetic stimulation to the primary motor cortex. *Cereb Cortex* 2009;19:2605-2615.

Abstract

Multidimensional neuroimaging approach for studying brain network

Takashi Hanakawa, M.D., Ph.D.

National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry
Precursory Research for Embryonic Science and Technology, Japan Science and Technology Agency

Here we propose multidimensional non-invasive imaging to understand the functional anatomy of neural circuits of the human brain. The multidimensional network imaging technique currently employs anatomical, functional and evoked connectivity imaging in various combinations. The anatomical and functional connectivity imaging can be achieved by the analysis of diffusion-weighted and functional magnetic resonance imaging (fMRI), respectively. New analysis techniques such as probabilistic diffusion tractography and tract-based statistics have refined the anatomical connectivity imaging, especially in combination with fMRI for setting up regions-of-interest. For the evoked connectivity imaging, brain stimulation technique such as transcranial magnetic stimulation (TMS) is performed during acquisition of fMRI and electrophysiology monitoring. Despite technical challenges, it is important to put information from these different modalities for network imaging together for fair understanding of human brain functions.

(*Clin Neurol* 2010;50:901-902)

Key words: neural circuits, functional neuroimaging, diffusion-based tractography, neuro-electrophysiology, transcranial magnetic stimulation