

論文の内容の要旨

Frequency-specific functional network of the resting brain

安静時脳における周波数特異的な機能的ネットワーク

笹井俊太郎

背景 脳の作動原理は一般的に、特定の脳機能が特定の脳領域に局在するという、脳の機能局在に注目して研究される。脳の作動原理に対するこの仮説は、「場所」や「顔」といった異なるカテゴリーに属する刺激が異なる脳領域を活性化することにより支持されている。これに対し各脳領域は課題の有無に関わらず特定の他の領域と強く相関して活動することが知られており、各脳領域は異なる役割を担いながら、その一方でそれらが協同し、脳全体が機能的総体として振る舞うと考えられている。この「機能的結合」と呼ばれる相関は多様な脳領域間で観察されており、脳は課題や刺激に応じてのみ活動するのではなく、一定の秩序のもとで自発的に活動することを示している。近年ではこの安静時における脳活動の空間的秩序の特徴を明らかにするため、各脳領域が機能的結合で繋れたネットワークの特徴を、グラフ理論によって解釈する研究が盛んに行われている。一方脳活動は認知行動の時間スケールに応じて様々な周波数帯域で変動し、安静時の脳活動も多様な周波数成分を含んでいることが知られている。しかし脳活動の周波数成分と機能的結合のネットワークとの関係は未解明であった。

機能的結合は、機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) および近赤外分光法 (NIRS) といった、神経活動に伴う血流動態を局所的に測定する手法で得られた信号の領域間相関として定義される。両手法で計測される信号間には、刺激や課題に応じた信号上昇の同時性が存在することが明らかにされている。一方で、安静時において両手法で得られた信号が、機能的結合に関して一貫した情報を有しているか否かは不明である。

本論文では、まず NIRS を用いて安静時に得られた信号に含まれる周波数成分について領域間相関を計算し、周波数依存的な機能的結合を発見した。次に安静時における NIRS および fMRI の同時計測を行い、両手法で一貫した機能的結合が推定されることを明らかにした。さらに fMRI を用いることで、安静時の脳活動の各周波数成分と機能的結合のネットワーク構造との関係を明らかにした。

研究1. NIRS を用いた機能的結合の周波数依存性の検討

機能的結合が脳活動の時間スケールに依存した性質を持つかどうかを検討することを目的とした。神経活動に関連した血流動態は15秒程度の変化であると考えられている。10Hz のサンプリング周波数を持つ NIRS を用いれば、神経活動由来の血流動態について十分な情報量が得られる。そこで NIRS を用いて、機能的結合が周波数帯域に依存した特徴を持つかどうかを検討した。

NIRS を用いて、21人の成人協力者に対し、両半球の前頭部から側頭及び後頭部にかけての16領域について、閉眼安静時の皮質血流動態を20分間計測した。周波数別の相関であるコヒーレンスを計算し、周波数成分と機能的結合との関係性を検討した。その結果、主に0.01-0.10Hz における皮質血流動態が機能的結合に寄与することが示された。

次にこの帯域(0.01-0.10Hz)において周波数成分と機能的結合の関係性を以下の手順で調べた。まず、帯域通過フィルターによって0.01-0.10Hz の NIRS 信号を複数の周波数成分に分解した。次に、測定した16領域間で、皮質血流動態の各周波数成分の時間相関を計算し機能的結合を推定した。その結果、皮質の左右半球の相同部位間の機能的結合が全帯域で観察された。一方0.04-0.10Hz での周波数帯域特異的な機能的結合を、前頭葉と側・後頭葉間で発見した(図1)。

これは血流動態の周波数に依存して
大脳皮質のどの領域間で相互作用が
起こるかが異なることを示している



図1 NIRS 信号の各周波数成分で計算された機能的結合
細線は半球間相同部位間、太線は0.04-0.10Hz で特異的に存在する前頭葉と側・後頭葉間の機能的結合

研究2. NIRS 及び fMRI の同時計測による機能的結合の検討

研究1により機能的結合が血流動態の時間スケールに依存することが示された。一方研究1で用いた NIRS には脳の深部領域等、信号の測定ができない脳領域が存在する。従って、機能的結合の時間スケール依存性を脳全体の領域間で検討するためには fMRI を使用する必要がある。しかしこれらの手法は異なる原理によって信号を得るため、得られた信号はそれぞれ血流動態に関して異なる情報を含むことが知られている。一方で、機能的結合を生み出す情報を共有しているかどうかは未解明であった。そこで安静時において NIRS および fMRI の同時計測を行い、計測手法間で機能的結合の一致の有無を検討した。

28人の成人協力者に対し、閉眼安静時の皮質血流動態を NIRS 及び fMRI を用いることで20分間計測した。NIRS では研究1で測定した領域と重なる14領域の信号を、fMRI では全脳の信号を

計測した。次に各脳領域で計測した NIRS 信号と全脳
の fMRI 信号との相関を計算した結果、各脳領域
の NIRS 信号とその信号を計測した脳領域における
fMRI 信号との高い相関が示された。fMRI を用いた
先行研究により、複数の課題に共通する変化を示す
脳領域群の存在が明らかにされている。例えば、注
意を要する課題を遂行する際には、

fronto-parietal system (FPS) や cingulo-occipital
system (COS) と呼ばれる脳領域群の活動増加と、

default mode system (DMS) と呼ばれる脳領域群の
活動減少が観察される。そのような領域群を構成す
る領域で計測された NIRS 信号は、信号を計測した
領域だけでなく、領域群を構成する他の全ての領域
の fMRI 信号と高い相関を示した。例えば、FPS に含
まれる右背側前頭前皮質で計測された NIRS 信号は、

右背側前頭前皮質だけでなく、左背側前頭前皮質、
全脳の fMRI 信号と相関を示した(図2)。これにより、機能的結合に対して NIRS 及び fMRI
で一致した結果を得ることができることが明らかになった。

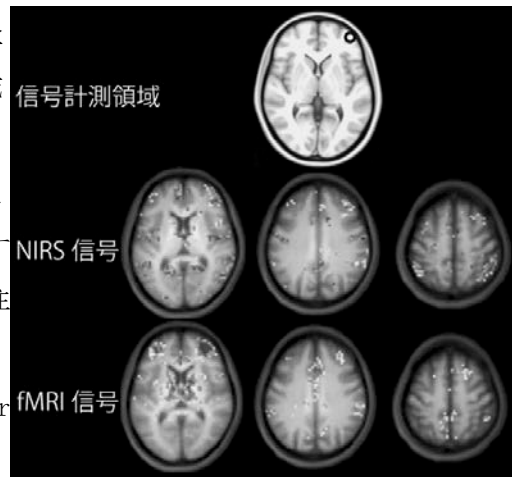


図2 NIRS 信号と fMRI 信号の相関
(上) NIRS 信号の計測領域 (右背側前頭前皮質)
。右背側前頭前皮質は fronto-parietal system
(FPS) に含まれる。(中) 計測された NIRS 信号と
有意な相関を示す fMRI 信号が計測された領域。
右背側前頭前皮質だけでなく、左背側前頭前皮
質、縁上回及び前帯状皮質が含まれる。これらは
全て FPS を構成する領域である。(下) 右背側前
頭前皮質で計測された fMRI 信号と有意な相関を示
す fMRI 信号が計測された領域。

研究3. fMRI を用いた機能的結合のネットワーク構造における周波数依存性の検討

研究2より、NIRS を用いて発見された機能的結合の周波数依存性は、fMRI を使用しても検討
可能であることが確認された。そこで研究2で得られた fMRI データを用い、深部領域を含めた
脳の様々な領域間の機能的結合の周波数依存性を検討することを目的とした。

機能的結合のネットワーク (FCN [functional connectivity network]) には、内部で極めて多
数の機能的結合を持ちながら、その一方で外部との機能的結合をあまり持たないコミュニティ
と呼ばれる頂点(脳領域)群と、極めて多くの脳領域と機能的結合を持つハブと呼ばれる頂点が
存在する(図3A)。現在までに、安静時には FPS、COS、DMS が分離したコミュニティとして存在
する一方で課題の内容に応じてその分離度が変化することや、様々な神経疾患患者の FCN でコ
ミュニティやハブに特異性が認められることが明らかにされている。そのため FCN は、脳の各
領域やコミュニティがハブを介して協同し、脳全体で機能的総体として作動する基盤であると
考えられている。

機能的結合が周波数依存性を持つことは、FCN の構造が周波数に依存して異なることを示唆し
ている。これに応じてコミュニティやハブといった構造も変動する可能性がある。これらの構
造と血流動態の周波数成分との関係を検討するため、脳全体の87の領域間でコヒーレンスを推

定した。その結果、

0.01-0.03Hz (VLF [very low frequency]) および

0.07-0.09Hz (LF [low

frequency]) で高いコヒーレン

スが発見された。これらの2帯

域で FCN を推定し、コミュニ

ティおよびハブを同定したと

ろ、VLF においてコミュニティ

は強く分離して存在する一方

で、LF では分離の程度が非常

に弱いことが明らかになった(図3B)。また VLF においてハブは主に前帯状皮質に局在したが、

LF では後帯状皮質および視床に存在した(図3C)。以上より、脳の FCN において、コミュニ

ティやハブといったネットワーク内部の協同関係を特徴づける構

造が、時間スケールに応じて異なることが示された。

結論 ヒトの行動は本来、刺激や課題の遂行によって顕在的に

制御される側面と、刺激や課題の有無に関わらず存在する潜在的

な側面とを併せ持つ。そのため行動を生み出す脳の作動原理を解

明するためには、外部からの入力によって変化する過程だけでは

なく、入力に依存しない内在的な過程に注目する必要がある。各

脳領域は内在的に特定の他の領域と相関して活動することが報

告されており、その空間構造は FCN の構造を調べることで検討

されてきた。先行研究で FCN には、FPC、COS、DMS 等の異なる

機能を担うと考えられている脳領域群が分離したコミュニ

ティとして、また、前帯状皮質、後帯状皮質、視床といった脳領域

がハブとして、存在することが明らかにされている。本研究では

これらの構造の周波数依存性を検討することで、VLF では、FPS、

COS、DMS がコミュニティとして分離し、前帯状皮質がハブとなる(図4A)一方で、VLF ではコ

ミュニティ間の明確な分離が存在せず、後帯状皮質及び視床がハブとなること(図4B)を発見した。

これらの結果により、本研究では、先行研究では明らかにされてこなかった脳の作動原理、す

なわちコミュニティというメゾスコピックな機能ユニットが前帯状皮質を介して連携し機能を

実現する過程と、各脳領域が後帯状皮質や視床を介して直接協同し合い機能を実現する過程と

が、脳活動の時間スケールに依存して多重に組織されているという、新たな側面が示唆された。

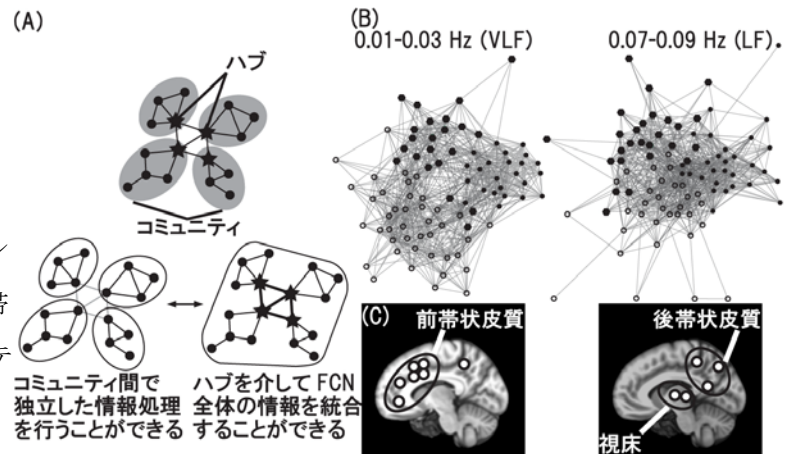


図3 コミュニティおよびハブ (A) コミュニティ及びハブの機能。(B) 異なる周波数帯域におけるコミュニティ。3種類の記号はそれぞれ各脳領域が属するコミュニティを現す。(C) 異なる周波数帯域におけるハブ領域。

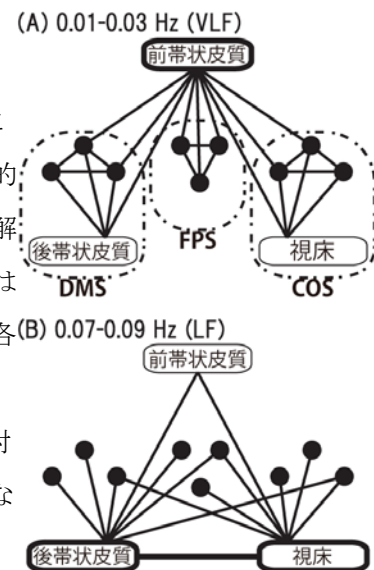


図4 FCN 構造の時間スケール依存性 (A) VLF (0.01-0.03 Hz) における FCN。黒点は大脳皮質の各領域を示す。太線で囲われた領域は FCN におけるハブ領域を示す。破線はコミュニティ (FPC、COS、DMS) の境界を示す。(B) LF (0.07-0.09 Hz) における FCN。