

安静時 fMRI の臨床応用のための基礎と展望

Basis and perspective for clinical application of resting-state functional MRI

小野田慶一 山口 修平

要約

近年、課題や刺激を用いず安静状態で機能的 MRI を測定する手法 (resting-state functional MRI : rsfMRI) が注目されている。この検査において、被験者は開眼または閉眼で安静にしていることだけが求められ、測定時間も 5~10 分程度と短く、疾患患者においてもその負担は少ない。rsfMRI では、神経活動に伴う血流の変化を反映した信号を測定しており、主に空間的に離れた脳領域間の内的な機能結合や、脳全体のネットワークとしての性質を評価することができる。こうした指標が、多くの神経・精神疾患で異常を示すことが報告され、あらたな生物学的指標になりうると期待されている。しかし、rsfMRI の測定は簡単であっても、その解析や解釈には注意を要する場面が少なくない。本稿では、rsfMRI の臨床応用に関して必要となる基礎知識と展望について概説する。

Key words 安静時 fMRI, 臨床応用, ガイドライン

(日老医誌 2015 ; 52 : 12-17)

機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) は、BOLD (blood oxygenation level dependent) コントラストに依存して変化する信号を元に、神経活動の増減を推定する技術である。fMRI は、多様な刺激や課題に関連した脳領域の同定において強力な手法である。神経・精神疾患におけるそれらの活動パターンの異常も数多く報告されている。それにも関わらず、実際の臨床応用は進んでいない。

近年では安静時における BOLD 信号の自発的変動に注目が集まっている。従来の課題型のアプローチと異なり、安静時の fMRI (resting state fMRI : rsfMRI) を対象とした研究では、刺激や課題のない状態で脳活動が測定される。このような研究では、被験者に閉眼もしくは固視点を注視して安静にしているように教示する。多くの場合、測定された BOLD 信号の自発的

変動は、離れた領域間の神経活動の相関の程度を評価するのに用いられる。この脳領域間の同調を機能的結合と呼ぶ。機能的結合やそれを元に作られたネットワーク指標が、新たな生物学的指標として提案されている。本稿では、安静時 fMRI 研究の臨床応用について、その背景に関して概説し、今後の展望を述べる。

安静時ネットワークの発見

初期の課題ベースの fMRI 研究は、興味のある課題と安静時を交互に行うブロックデザインを用いて行われていた。ブロックデザインにおいて課題時に BOLD 信号が増大し、安静時に減少する領域を検出することで、その課題に関連した脳領域を同定する。一方で、課題時に BOLD 信号が逆に減少し、安静時に増大する領域が存在することが 1990 年台後半に示された。

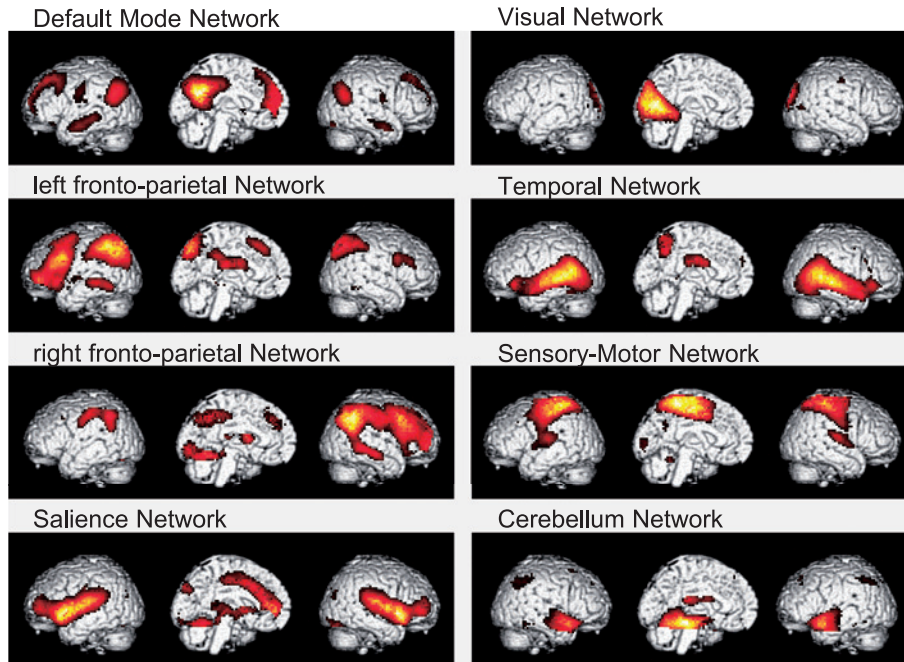


図1 多様な安静時ネットワーク

それらの領域ではエネルギー消費量が安静時にむしろ増加することから、課題時に神経活動が低下しているのではなく、安静時に神経活動が上昇していることが明らかとなった。この安静時における神経活動の増加は、課題の種類に依存せず、内側前頭前野と後部帯状回で共通して認められた。さらに、これらの領域は安静時に BOLD 信号が上昇するだけでなく、高い相関を持って変動していることが rsfMRI 研究により示された。このように互いに同調した活動を示すことから、内側前頭前野と後部帯状回はネットワークを形成していると考えられ、安静時に活動が上昇するという性質からデフォルトモードネットワーク (default mode network: DMN) と呼ばれるようになった。この DMN 発見の経緯に関しては、発見者及び命名者である Marcus Raichle のレビュー¹⁾に詳しいので参照されたい。2004 年にアルツハイマー病において DMN の機能的結合が顕著に低下していることが報告され²⁾、これを契機として神経・精神疾患を対象にした rsfMRI 研究が急速に増えている。その後、DMN 以外にも安静時において同調した活動を示す複数のネットワークが確認されている。解析手法に依らず、運動、視覚、聴覚、

言語、実行制御、顕著性、皮質下ネットワークなどが共通して検出されている (図1)。

臨床応用における利点

最初に、エネルギー代謝が挙げられる。脳の重さは体重の 2% 程度にすぎないにも関わらず、脳のエネルギー消費量は全消費量の 20% にも達する。神経活動における代謝の課題や刺激による特異的变化は安静時の消費に比べて非常に小さい (5% 以下)³⁾。健常者と疾患患者における課題に関連した差異はさらに僅かとなり、全体的な脳活動からすると非常に小さな断片に注目することになる。一方で自発的活動は、主要なエネルギー消費要因であり、疾患に関連した潜在的变化が多く含まれると考えられる。

次に、従来の課題ベースのアプローチに比較し、rsfMRI はシグナルノイズ比がよくなっている。例えば、単純なボタン押し課題において、その反応において説明できる BOLD 変動は 20% にも達しない⁴⁾。これは課題中の BOLD 変動の 80% 以上はノイズとして処理されていることを意味する。課題関連の BOLD

表1 rsfMRI 研究で用いられる主な手法

Method	Description
グラフ理論解析 (Graph theory analysis)	脳をノード (node, 解剖学的領域やボクセル) とエッジ (edge, ノード間の結合: 閾値を超える相関) の集まり (ネットワーク) と捉え, その位相幾何学的性質の定量化を可能にする.
シードに基づく解析 (Seed-based analysis)	単一もしくは複数の関心領域 (Region of interest: ROI) を設定し, その BOLD 変動を抽出する. その ROI と全脳のボクセル (ROI-to-Voxel) またはその他の ROI (ROI-to-ROI) との相関を算出し, 比較する.
独立成分分析 (Independent Component Analysis)	事前仮説なしに (データ駆動により), 位相の揃ったボクセルから空間的に独立したネットワーク (成分) を同定する. そのネットワークの多くは, 既知の機能的ネットワーク (例えば視覚や聴覚など) に一致する.
局所均一性 (Regional Homogeneity)	個々のボクセルが近傍のボクセルとどの程度同調した活動を行っているかを評価する.
低周波摂動振幅 (Amplitude of Low-Frequency Fluctuation)	BOLD 信号において, 神経活動を反映するとされる低周波 (<0.1 Hz) の振幅を評価する.

信号を扱う研究が多数の試行数を必要とする理由がここにある。ノイズとして扱われていた自発的変動であるが、rsfMRI 研究により、複数の離れた領域間で高い相関を持って活動していることが明らかとなってきた。その相関は脳のサブネットワーク内において 0.7~0.9 と非常に高く、50~80% もの説明率をもつ⁴⁾。このおよそ 3 倍前後にまで達するシグナルノイズ比は疾患の異常パターンを検出する際に強力な利点となる。

さらに、rsfMRI は複数の脳内ネットワークの検討に用いることができる。課題ベースの研究の場合、特定の課題や刺激に対するネットワークの活動の変化のみが検討される。例えば、言語関連領域と運動関連領域の双方を検討するには、少なくとも二つの課題を負荷しなければならない。一方で、rsfMRI では、機能的結合の程度を問題とするため、双方を同じデータセットから検討可能である。

もっとも重要な利点は、対象となる患者集団の拡大である。認知障害や身体的障害による課題が遂行できない患者であっても、MRI スキャナー内で安静にしていることができれば測定が可能である。仮に寝てしまっても、鎮静状態であっても自発的活動は継続している。ただし rsfMRI で観察された機能的結合の変化が、疾患特定のなものか、こうした覚醒状態に依存したものは慎重に検討する必要がある。

また、単純に MRI 装置さえあれば rsfMRI の測定は可能で、付加的な装置を必要としない点も臨床現場での応用を考えると利点となる。

解析の多様性

RsfMRI の解析では、大量の BOLD 信号からいかに時空間的なパターンを検出するかが問題となる。表 1 に rsfMRI で用いられる基礎的な解析手法をまとめた。基本的には局所的な機能異常ではなく、領域間または領域内の相互作用にフォーカスが当てられる。解析法は多岐にわたり、かならずしも機能的結合を基礎にしたものだけではない。

シードに基づく解析 (Seed-based analysis) は、rsfMRI データに対する基本的なアプローチの一つである⁵⁾。まず関心領域 (Region Of Interest: ROI) を決め、その BOLD 変動を抽出し、他のボクセルや ROI との相関行列を作成する。機能的結合を定量化する際に、その意味が明確である点が利点となる。一方で事前にシードとなる ROI の選択、サイズ、形状をどう決定するかにより結果は影響を受ける。この問題に対する解決策の一つとして独立成分分析 (Independent Component Analysis: ICA) が挙げられる⁶⁾。ICA はデータ駆動型の手法で、事前の領域設定を必要としない点において優れる。ICA により複数のお互いに独立した空間パターンが分離され、これらが安静時ネットワークとなる。しかし、いくつの独立成分に分離させるかに関しては事前設定が必要で、これは多くの場合経験的に決定される。また得られた独立成分が神経活動を反映したネットワークなのかノイズなのか、さらにノイズでなければどの安静時ネットワークに対応するのかの成分同定が重要な問題となる。視察判定に

よるネットワーク選択はエラーを起こしうることに留意しなければならない。

グラフ理論 (Graph Theory) は、機能的ネットワークの組織的特徴を定量化する手法である⁷⁾。ROI やボクセルをノード、ノード間の有意な結合をエッジとして、脳全体を一つのネットワークとして捉える。ネットワーク全体の効率性であるスモールワールド性やハブとして機能する領域の検出のようなトポロジカルな解析が可能となる。計算論的な複雑さにより、ノード数が大きいと計算量が膨大になるため、測定時のボクセルサイズを保持したままグラフ理論解析を行うことは困難である。そのため、全脳を ROI に分割することになるが、これは ROI 選択と同様の問題を抱えることとなる。また、ノードの設定においてどのように基準を設定するか (例えば領域間の相関が 0.5 以上など) も重要となる。この恣意性を回避するため、特定の閾値のみで構成されたネットワークではなく、閾値をスライドさせて作られた階層的ネットワークを解析対象とすることがほとんどである。

局所均一性 (Regional Homogeneity : ReHo) や低周波摂動振幅 (Amplitude of Low Frequency Fluctuation : ALFF) など、局所的指標も提案されている。

ReHo は機能的に同一の役割を果たす領域内のボクセルは同調した活動を示すという前提の元に、隣接したボクセルとの同調の程度を定量化する手法である⁸⁾。

シードに基づく解析における ROI を ReHo により機能的側面から決定することもできる。ALFF は神経活動を反映するとされる 0.01~0.1 Hz の低周波帯域の合計パワを意味する⁹⁾。ALFF は機能的結合の指標ではないが、rsfMRI の解析としてはしばしば用いられる。また、この指標は必ずしも神経活動の量を反映しているわけではないため、機能的意義が曖昧である。

ここで紹介した主要なアプローチ以外にも様々な解析が提案されている。RsfMRI の解析手法をまとめたレビューとして Margulie らの論文¹⁰⁾が参考になる。解析の多様性は、臨床応用において利点でも欠点でもある。疾患特有的な変化をより反映した指標の探索が重要である一方で、汎用性が高く解釈が容易な標準的手法の確立が必要となってくる。

ガイドライン

RsfMRI では研究者ごとに用いる手法は多岐に渡るが、再現性を担保するためにはある種の標準的な手法やガイドラインが必要である。2010 年に Fox と Graiculus によって示された、rsfMRI を用いた臨床研究におけるガイドラインを以下に示す¹¹⁾。下記ガイドラインの幾つかは一般的で明らかであるが、rsfMRI は独特な解析を含むのでこれらを念頭に置いて研究を進めることは質向上に利する。

(1) 異常な機能的結合を示す領域あるいはネットワークに関する事前仮説とその領域あるいはネットワークを選択する明確な基準をもつ

事前仮説を rsfMRI や課題ベースの画像データ、病理、関連する機能障害の局在を示唆する臨床的所見に基づき立てる。明確な事前仮説があれば、ネガティブなデータも有意な知見となる。多くの領域やネットワークを対象とした探索的検討は仮説生成には有用であるが、偽陽性でないことを確認するため、その後の仮説検証型の実験が必要となる。

(2) 統制として機能する正常な機能的結合をもつ領域あるいはネットワークの事前仮説をもち、実証を行う

疾患と健常な状態で変化しないと予測される領域やネットワークに関する事前仮説も (1) と同様に重要である。多くの疾患において、視覚や聴覚、体性感覚のような一次感覚系がよい指標となるかもしれない。すべての系が影響を受けている可能性を否定できない場合は、すくなくともアーチファクトでないことを示さなければならない。

(3) 可能であれば必ず臨床変数との相関を検討する

重症度のような臨床変数と機能的結合異常の程度が有意な関連を示せば、その知見の信頼性は増す。

(4) 多重比較に対する厳格な補正を行う

これは多くの領域やネットワークで群間差異を探す場合や、多くの臨床変数との相関を算出する場合に問

題となる。有意な関連が見つかる確率は、統計検定の数が増えれば増えるほど大きくなる。そのため、多重比較補正を行う必要がある。

(5) 患者及び健常者における頭部微動の解析を行う

患者集団では、スキャナー内での無動安静が困難な場合がある。rsfMRIにおける信号は課題ベースのfMRIデータよりも頭部の動きの影響を受けやすい。運動パラメータはアーチファクトによる相関を最小化するため共変量として用いられるが、運動そのものに大きな群間差がある場合には、それでもなお交絡する可能性がある。群間で差が認められないネットワークに言及することで、運動依存の差異でないことを示すことができる((2)を参照)。

(6) 患者及び健常者において前処理の影響が異なるかを解析する

rsfMRIの解析では、集団比較を可能にするため、頭部微動補正や空間的標準化、機能的結合の算出など様々な前処理を行う。前処理は解剖学的結合と対応づけるのに有用であるが、その影響が群ごとに異なることを確認しなければならない。例えば、ICAにおいて、交絡要因により患者集団の分散が健常者と異なることで、ある成分が患者と健常者で異なる分離の仕方をする可能性がある。こうした場合は、抽出する成分数を初期値の25%程度の範囲で増減させてくり返し解析を行い、安定して結果が出てくるか確認する必要がある。

(7) 得られた結果が先行する機能的結合研究の知見とどのように関連するか議論する

RsfMRIに限ったことではないが、非常に重要である。得られた結果が先行する知見と矛盾するとき、その矛盾の潜在的な原因を検討することは必須である。先行研究が異なる結論を導いていることに言及するだけでは不十分である。不一致を解消するため、方法論における差異を検討する必要があるかもしれないが、こうした解析は臨床応用への合意を形成するには不可欠である。

データベースの確立

近年のrsfMRIへの注目は、機能結合が個人個人の脳機能を反映する信頼性の高い指標であり、測定が容易で、臨床への有用可能性が高いがためである。臨床応用を確実なものにするためには、質の高いデータベースが必須となるが、現在多くのデータベースプロジェクトが進行している。下記のそのプロジェクトをまとめた。

- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (US) <http://adni.loni.usc.edu/>
- Brain Genomics Superstruct project (US) <http://s.fari.org/>
- Brainnetome (China)¹²⁾
- Developing Human Connectome Project (European Union) <http://www.developingconnectome.org/>
- Human Connectome Project (US)¹³⁾
- International Neuroimaging Data-sharing Initiative (Global) http://fcon_1000.projects.nitrc.org/
- 1000 Brains (German)¹⁴⁾
- 1000 Functional Connectomes Project (Global)¹⁵⁾

これらのデータベースの多くはrsfMRIだけではなく、他の神経画像や年齢・性別等の基礎情報、遺伝情報、認知機能などが、そのプロジェクトの目的に応じてセットになって公開されている。ほとんどのプロジェクトのデータは外部研究者でも利用が可能である。一方で、上記リストを一覧すると本邦のデータベースが含まれていないことがわかる。

我々のグループでは脳ドックの検査のルーチンにrsfMRIを組み込み、全例検査を行っている。これにより、rsfMRIを含むMRI検査、神経心理検査、ラボデータ、既往歴などの健康情報がセットになったデータを約500例蓄積している。このデータを利用して我々は加齢により脳機能ネットワークの効率性が低下すること¹⁶⁾、及び前帯状回と島で構成される顕著性ネットワークの内的結合性が高齢者における認知機能の低下と関連していること¹⁷⁾を報告してきた。現在では、神経疾患の早期検出へこうしたデータが利用できないか検討を進めている。

こうしたデータベースを利用することにより、疾患

リスクや予後予測, 治療反応性などに基づく個人の分類を行うツールを実現できるかもしれない。このような階層化は, 単純な診断よりも有益であるかもしれない。

まとめ

本稿では, rsfMRI の臨床応用に関して, その歴史的背景と有用性, 解析の多様性, 研究ガイドライン, 及びデータベースに関してまとめた。rsfMRI は MRI 装置さえあれば簡易に測定できる指標であるが, 一方で解析は多様で非専門家には困難である。解析の標準化とともに, 非専門家でも解析を可能にするソフトウェアの開発も必要である。本稿が rsfMRI に興味をもつ研究者の参考になれば幸いである。

文献

- 1) Raichle ME, Snyder AZ: A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 2007; 37: 1083-1090; discussion 1097-1099.
- 2) Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V: Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *PNAS* 2004; 101: 4637-4642.
- 3) Raichle ME, Mintun MA: Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29: 449-476.
- 4) Fox MD, Snyder AZ, Zacks JM, Raichle ME: Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses. *Nat Neurosci* 2006; 9: 23-25.
- 5) Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS: Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995; 34: 537-541.
- 6) Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al: Consistent resting-state networks across healthy subjects. *PNAS* 2006; 103: 13848-13853.
- 7) Bassett DS, Bullmore E: Small-world brain networks. *Neuroscientist* 2006; 12: 512-523.
- 8) Zang Y, Jiang T, Lu Y, He Y, Tian L: Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage* 2004; 22: 394-400.
- 9) Zou Q-H, Zhu C-Z, Yang Y, Zuo X-N, Long X-Y, Cao Q-J, et al: An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *J Neurosci Methods* 2008; 172: 137-141.
- 10) Margulies DS, Böttger J, Long X, Lv Y, Kelly C, Schäfer A, et al: Resting developments: a review of fMRI post-processing methodologies for spontaneous brain activity. *MAGMA* 2010; 23: 289-307.
- 11) Fox MD, Greicius M: Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front Syst Neurosci* 2010; 4: 19.
- 12) Jiang T: Brainnetome: a new-ome to understand the brain and its disorders. *Neuroimage* 2013; 80: 263-272.
- 13) Herrick R, McKay M, Olsen T, Horton W, Florida M, Moore CJ, et al: Data dictionary services in XNAT and the Human Connectome Project. *Front Neuroinform* 2014; 8: 65.
- 14) Caspers S, Moebus S, Lux S, Pundt N, Schütz H, Mühleisen TW, et al: Studying variability in human brain aging in a population-based German cohort: rationale and design of 1000 BRAINS. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 149.
- 15) Biswal BB, Mennes M, Zuo X-N, Gohel S, Kelly C, Smith SM, et al: Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 4734-4739.
- 16) Onoda K, Yamaguchi S: Small-worldness and modularity of the resting-state functional brain network decrease with aging. *Neurosci Lett* 2013; 556: 104-108.
- 17) Onoda K, Ishihara M, Yamaguchi S: Decreased functional connectivity by aging is associated with cognitive decline. *J Cogn Neurosci* 2012; 24: 2186-2198.