

ヒト脳の正常発達・加齢に伴う脳形態および全脳ネットワーク構造の変化— 健康日本人脳 MRI データベースを用いた画像医学的研究

福田 寛,^a 瀧 靖之^b

^a 東北薬科大学放射線核医学教室, ^b 東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野

Development and Aging of the Human Brain Structure and Global Network Pattern— Image Analyses of Brain MRI Database of Healthy Japanese

Hiroshi FUKUDA ^a and Yasuyuki TAKI ^b

(Received November 20, 2013)

1. はじめに

ヒト脳機能のしくみを解明することは脳科学の最終目標である。しかし、構造的にも機能的にも極めて複雑なヒト脳のシステムを明らかにすることは必ずしも容易ではない。現在の学問の主流となっている分子生物学的手法では、脳を構成する様々な分子の挙動とその制御メカニズムを明らかにすることはできるが、脳の全体像を捉えることは極めて困難である。一方、脳画像法は精密さには欠けるものの、脳のような複雑かつ統合的システムを包括的に理解する上で、極めて強力な手段である。このような観点から、大規模脳画像データベースの解析からヒト脳の形態と機能を包括的に理解する試みが世界的に行われている。これまで我々は健康な日本人の脳磁気断層画像 (MRI) データベースを構築して、脳の発達と加齢に関する画像医学的研究を行ってきた。このデータベースの脳 MRI 画像数は約 2700 例である (Table 1)。内訳は、このデータベースの起点となった青葉脳画像リサーチセンタープロジェクトの 1591 名 (青葉 1)、¹⁾ 青葉 1 の対象者のうち平均 7 年後に行った縦断研究 (青葉 2) 442 名、仙台市鶴ヶ谷地区を対象として行った悉皆研究「仙台市鶴ヶ谷プロジェクト—寝たきり予防検診」(鶴ヶ谷 1, 2) 419 名。さらに平成 20 年度からは、子供の脳発達を明らかにするために、6 歳から 18 歳までの被験者を対象とする脳 MRI データの収集を行い、約 250 名のデータを追加した。本データベースは国内では唯一、世界的にも有数の規模である。また、本データベースの被験者は小児から 70 歳代まで各年代、男女別に十分なデータ数を有しており、脳加

齢研究を行うには最適である。このデータベースを用いて、発達と加齢に伴う脳形態の変化および全脳レベルのネットワークパターンの変化について解析を行った。

Table 1. Number of subjects in Japanese brain MRI database

Sub database	Number of subject		
	male	female	total
Aoba-1	805	786	1591
Aoba-2	184	258	442
Tsurugaya-1	92	104	196
Tsurugaya-1	118	105	223
Children	123	123	246
Total	1322	1376	2698

2. MRI 画像撮像と画像処理

本研究で扱った大部分のデータは 0.5 テスラ (T) の MR 装置 (Signa contour; GE-YM) を用いて撮像を行ったものである。用いた 0.5 T 用の撮像パルスシーケンスは以下のとおりである。124 連続、1.5 mm スライス厚、軸断面の 3D T1-強調画像 (spoiled gradient recalled acquisition in steady state), 繰り返し時間 (TR) = 40 ms, エコータイム (TE) = 7 ms, フリップ角 = 30 度; 画素サイズ = 1.02 × 1.02 × 1.5 mm。小児脳血流研究では 3T の MR 装置を用いた。撮像パラメータは以下のとおりである。162 スライス連続、1.0 mm スライス厚、高分解能 3D-T1 強調画像 (a magnetization-prepared rapid gradient-echo—MPRAGE), 繰り返し

し時間 (TR) = 6.5 ms, エコータイム (TE) = 3 ms, TI = 711 ms, FOV = 24 cm.

大量の脳画像の特徴抽出を自動的に行うために, 撮像した画像を MATLAB 上で動作する解析ソフトウェア SPM2 を用いて, 全自動で個々の脳 MRI を参照画像に解剖学的標準化 (anatomical standardization) し, 次に脳組織を灰白質 (gray matter), 白質 (white matter), 脳脊髄液腔 (cerebrospinal fluid space), 脳外の組織に分別する組織分画 (tissue segmentation) を行った (Fig. 1). 各脳組織の体積は, 各組織に所属する画素の値をすべて積算し, これに画素の体積を積算することにより求めた.

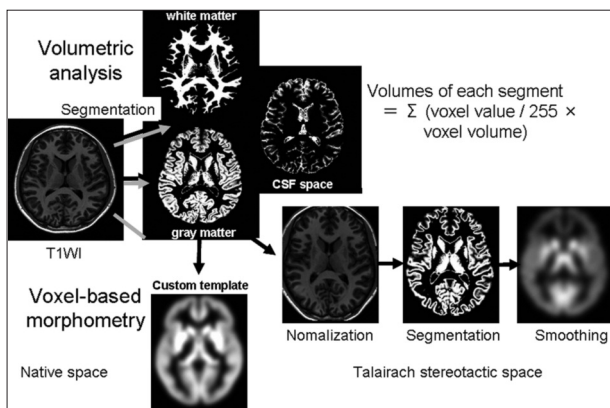


Fig. 1. Image processing and data analyses (anatomical standardization and tissue segmentation of the brain MRI)

3. 全脳灰白質および白質容積の加齢変化

3.1 20歳以降の成人の脳の加齢変化

データベース青葉1の20歳以上70歳までの成人男女を対象として脳灰白質 (gray matter), 脳白質 (white matter) および脳脊髄液腔 (cerebrospinal fluid space-CSF) の容積を計測して加齢に伴う変化の解析を行った. それぞれの脳組織の容積は全脳容積に対する割合で示し, それぞれ gray matter ratio (GMR), white matter ratio (WMR), CSF ratio (CSFR) とした.

計測結果を Fig. 2 に示した. Gray matter ratio は, 男性では加齢とともに直線的に減少していた (Fig. 2A). 一方, 女性の Gray matter ratio は男性と比べて緩やかに減少し, 50歳代以降は男性とほぼ同じ傾きで減少する傾向を示した (Fig. 2B). White matter ratio は男女とも20歳代から徐々に上昇して, およそ50歳代でピークを示して, その

後ゆるやかに減少していた. CSF ratio は男女とも加齢に伴って上昇していた. この結果から, 主として神経細胞が分布する灰白質は, 男女差はあるものの加齢とともにほぼ直線的に減少することが示された.^{2,3)}

しかし, このMRIの信号強度の減少は必ずしも神経細胞の減少だけを表すわけではない. 脳の発達に伴って樹状突起の枝はり, 刈り込み, 髄鞘化等が起こり, MRI信号強度が変化することが知られている. 若年期のGMRの減少は, むしろ脳の発達に伴うMRI信号低下と解釈される. 50歳以降の減少は神経細胞の減少を反映していると考えられる.

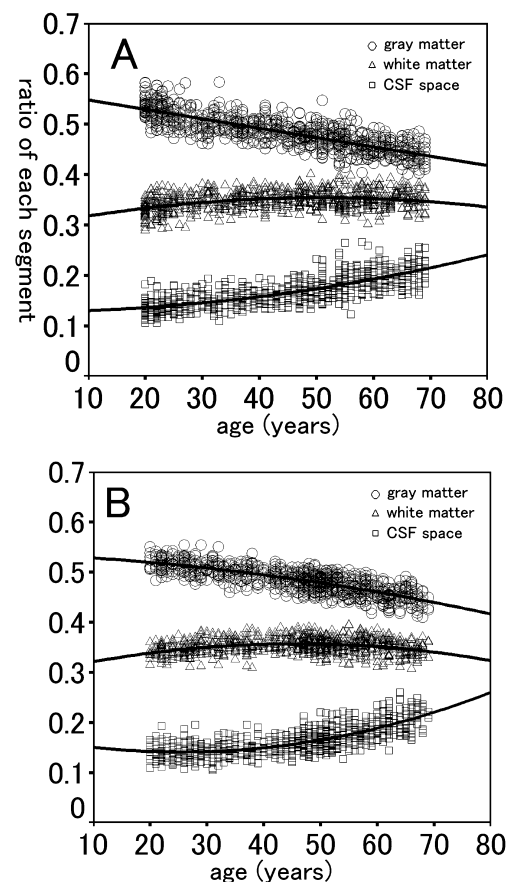


Fig. 2. Age-related changes of brain tissues

Vertical axis indicated ratio of each brain tissue

A: male, B: female, ○: gray matter, △: white matter, □: CSF (Taki Y, et al. Neurobiol Aging 2004; 25: 455)

3.2 子供の脳発達

脳は生後も樹状突起の枝はり, 刈り込み, 髄鞘化等により, ダイナミックに成熟することが明らかになっている. 年齢幅が6歳~18歳の123人の男子と123人の女子を対象に, 脳MRIを撮像した. その際, てんかん, 発達障害, 頭部外傷の既往, 慢性疾患を有する被験者はあらかじめ除外した. 撮像し

た脳 MRI は、同様の手法で解析し、灰白質、白質、脳脊髄液腔体積を算出した。また、gray matter ratio および white matter ratio を計算した。

Fig. 3 は男子の脳灰白質体積および gray matter ratio と年齢との相関を示したものである。脳灰白質体積 (ml) は、男子では 13~14 歳をプラトーとする増加傾向が見られた。一方、女子では増加傾向はなくほぼ一定値を示した (Fig. 4)。GMR は男女ともやや減少傾向を示した。以上の結果は、灰白質体積は 6 歳時点ではほぼ成人のレベルに達していること、女子の脳発達は男子よりも早期に完了していることが推測された。

白質体積は男女とも増加傾向を示した。また、white matter ratio はわずかな増加傾向を示した。20 歳代以降のデータ (Fig. 2) を参照すると、白質体積は 40~50 歳代まで一貫して男女とも増加することが示された。

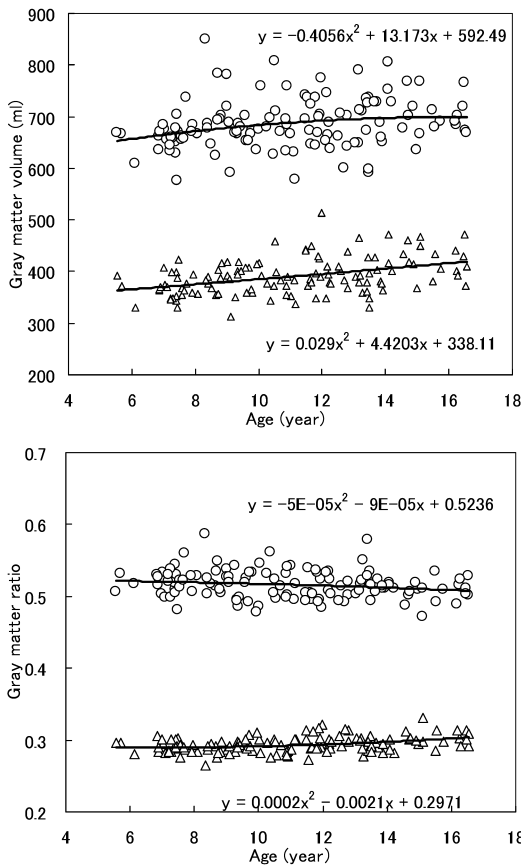


Fig. 3. Brain volume change with age in male children
Upper panel: gray matter volume (○), white matter volume (△). Lower panel: gray matter ratio (○), white matter ratio (△).

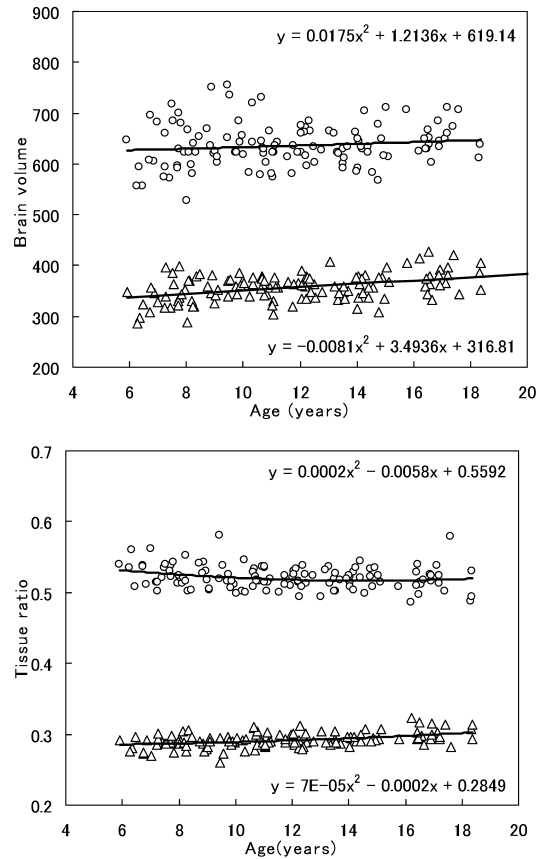


Fig. 4. Brain volume change in female children
Upper panel: gray matter volume (○), white matter volume (△). Lower panel: gray matter ratio (○), white matter ratio (△).

3. 3 縦断研究

上記の結果は横断研究の結果であり、正確に言えば脳容積の世代差を反映していることになる。そこで、同一人の脳容積の加齢変化を知るために、縦断研究を行った。対象とした被験者は、青葉 1 データベースに登録されている 1604 人である。この中で一定地域に在住し、葉書による研究の案内に対して同意を得た 469 人のうち、悪性腫瘍、頭部外傷、てんかん、精神神経疾患等の既往がない 442 人を対象に撮像を行った。さらに、MRI で梗塞、出血、腫瘍などの異常所見がなく、かつ MMSE (認知症スクリーニングテスト) が 26 点以上の被験者を対象とした。その結果、被験者は男性 158 人、女性 223 人、計 381 人であった。平均撮像間隔は 7 年である。

頭蓋内腔に占める灰白質分画の割合を gray matter ratio (GMR) として算出した。各被験者の 1 回目の撮像と約 7 年後の 2 回目の撮像時における GMR を算出し、撮像期間で割ることで、1 年あた

りの GMR の減少速度を算出し、これを GMR 減少率とした。

Fig. 5 は平均 7 年間の間隔で 2 回測定した縦断解析の結果を示したものである。同一被験者の 2 点における測定データを直線で結んである。ほぼすべての被験者で加齢とともに GMR は減少している。全体の傾向を見ると男性 (左) では、横断研究と同様に加齢とともに直線的に減少している。一方、女性 (右) では、男性に比べて緩やかに減少しており、50 歳以降は男性とほぼ同じ傾きを示す二相性のパターンを示した。⁴⁾ 横断研究ではわずかな差であった男女差が明解に示されている。女性の 50 歳代で GMR 減少の変曲点がある点についての考察であるが、この時期は日本人女性の閉経期とほぼ一致している。女性ホルモンは神経細胞の保護作用があることが動物実験で知られており、興味深い結果である。

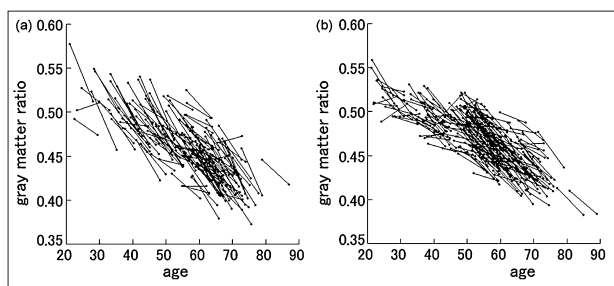


Fig. 5. Longitudinal change of the gray matter ratio between 7 years interval

Left: male, Right: female (Taki Y, et al. Neurobiol Aging 2011; 32: 907).

4. 子供の発達に伴う脳血流の変化 (横断研究)

先に示した我々の脳発達に伴う脳容積の変化データ以外にも健常小児の発達に伴う脳形態から見た変化に関して複数の報告がある。しかし、より代謝を反映している脳血流からみた、健常小児の脳発達はいまだ明らかでない点が多い。

近年、灌流 MRI のプロトコルの一つである Arterial spin labeling (ASL) の手法を用いることで、非侵襲的に、脳血流量を定量的に測定することが可能になっている。そのため我々は、多数の幅広い年齢層の健常小児を対象に、脳血流量と年齢との相関を、ASL を用いて明らかにすることを本研究の目的とした。

年齢幅が 5.7 歳～18.4 歳の健常小児 202 人 (男子 95 人、女子 107 人) を対象に、3T の MR 装置を

用いて脳 MRI を撮像した。その際、てんかん、発達障害、頭部外傷の既往、慢性疾患を有する被験者はあらかじめ除外した。これらの小児から、脳の形態 MRI と灌流 MRI を撮像した。形態 MRI は、SPM2 を用いて線形変換による解剖学的標準化、組織分画を行い、灰白質分画を作成した。このときに得られた標準化のパラメータを用いて灌流 MRI を標準化した。次に、灌流 MRI に対して、灰白質体積で補正するために、灌流 MRI を灰白質 MRI 分画で除した。画像解析方法の概略を Fig. 6 に示した。このようにして得られた、灰白質体積で補正した灌流 MRI を用いて、22 の関心領域において、年齢と脳血流量との相関を解析した。その際、赤池情報量基準を用いて、これらの相関に対し、1 次～3 次の高次多項式近似を行った。

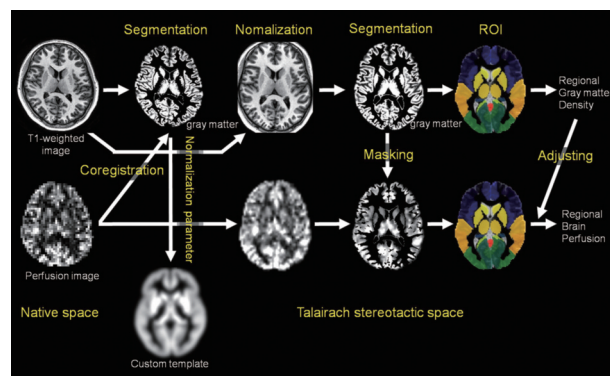


Fig. 6. Schematic diagram of the image analysis for brain perfusion analysis

解析の結果、前頭葉、頭頂葉、側頭葉とも、年齢と脳血流量との相関は、上に凸の 2 次、あるいは 3 次曲線で表された。また、脳血流量が最大となる年齢は、前頭葉で 12 歳前後であったが、側頭葉、頭頂葉では 10 歳前後だった。一方、後頭葉の年齢と脳血流量との相関は、下に凸の 2 次曲線で表された (Fig. 7, 8)。これらの曲線から、脳血流量の最大となる年齢を推定することで、それぞれの領域における、脳成熟のタイミングを明らかにすることが可能になると考えられるが、我々の結果からは、脳は後頭葉から頭頂葉、側頭葉を経て、前頭葉が最も遅く成熟することが示された。さらに、各葉内で検討したところ、一次野はより早く脳血流量が最大になり、高次野は遅くに脳血流量が最大になることも明らかになった。つまり、一次野は成熟性変化が早く、高次野は一次野に比べ、遅れて成熟することが示された (Fig. 7, 8)。⁵⁾

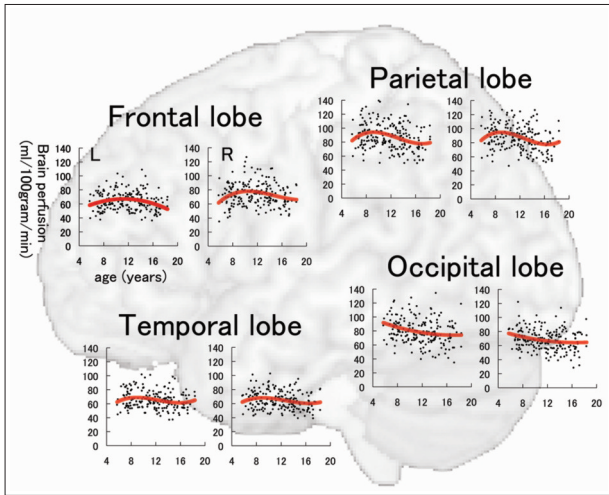


Fig. 7. Correlation between regional brain perfusion and age in each hemisphere: the frontal lobe, temporal lobe, parietal lobe, occipital lobe.

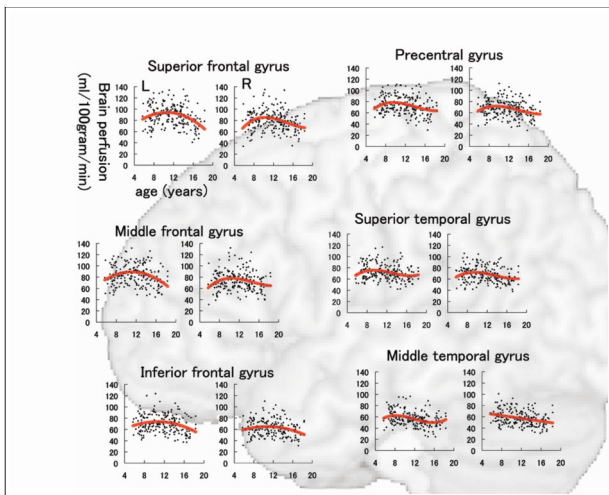


Fig. 8. Correlation between regional brain perfusion and age in each hemisphere: the precentral gyrus, superior frontal gyrus, middle frontal gyrus, inferior frontal gyrus, superior temporal gyrus, and middle temporal gyrus (Taki Y et al. Human Brain Mapping 2011; 32: 1973).

本研究から、脳の各領域における、発達に伴う年齢と脳血流量の変化が明らかになった。これまでの先行研究からは、発達による脳形態の変化に関しては複数報告があったものの、我々は初めて、脳血流量と年齢との相関を種々の領域で明らかにした。

脳血流量は脳代謝を反映していると考えられるが、脳代謝は、樹状突起の枝はり、刈り込み、及び髄鞘化等の脳の成熟性変化を反映していると考えられる。従って、本研究から、脳の発達のタイミングを詳細に検討することが可能になる。これまで、脳は一般に後方から前方へ、腹側から背側へ、一次野から高次野にかけて成熟性変化が進むと報告されて

いるが、我々は、脳血流量と年齢との相関から、そのような脳成熟性変化を明らかにした。

これらの結果からは、健常発達における脳の発達のタイミングが明らかになることで、例えば種々の能力の獲得時期が明らかになる可能性があり、また脳の成熟異常が指摘されている自閉症スペクトラム疾患の機序や鑑別を行う上で重要な知見と考えられる。

5. 脳灰白質減少（脳萎縮）の危険因子

次に脳灰白質減少と相関のある因子について検討した。解析は男性702名、女性758名、合計1460名を対象として行った（青葉1データベース）。被験者の背景因子と脳局所灰白質容積の減少とが負の相関を示す部位、すなわち灰白質減少の危険因子を検討した。具体的には、局所灰白質容積を従属変数として、年齢、性、血圧、肥満度、アルコール摂取量、喫煙指数などを独立変数とする一般線型モデル（general linear model）を用いた解析を行った。この解析はVBM（voxel based morphometry）と呼ばれ、三次元画像空間に展開した画素ごとの t 検定である。

解析の結果、収縮期血圧が高い程（Fig. 9）²⁾ 脳局所の灰白質量が減少していた。高血圧と灰白質量に負の相関のあった部位は、おおむね脳内主要血管の支配領域の分水嶺に相当する部位であるが、そうでない部分も見られた。

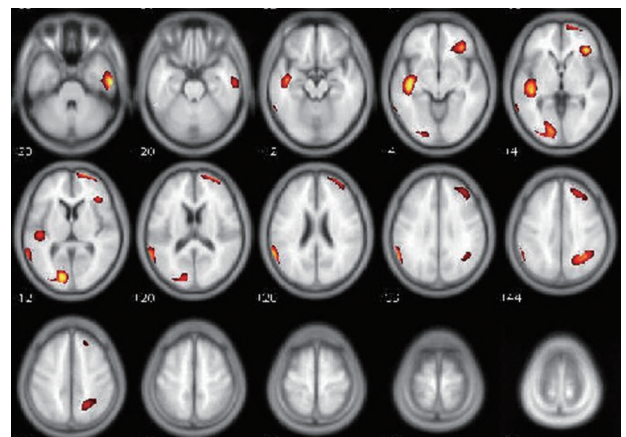


Fig. 9. Brain regions that showed negative correlation between gray matter volume and systolic blood pressure (Taki Y, et al. Neurobiology of Aging. 25, 455-63, 2004).

生涯アルコール摂取量と脳局所灰白質量とが負の相関を示したのは右前頭葉であった（Fig. 10）⁶⁾ アルコール中毒患者では、両側の前頭葉が萎縮す

ることが知られているが、中毒に至っていないくともアルコール摂取量が多いほど、右前頭葉が萎縮することが示された。一方、喫煙については有意な相関は見られなかった。

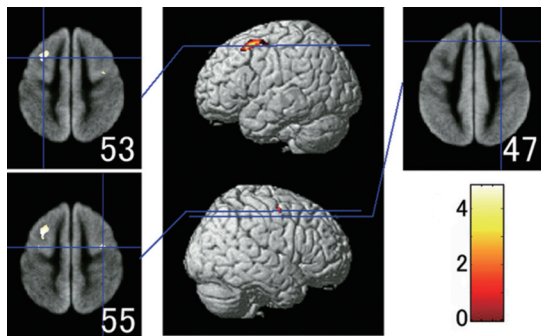


Fig. 10. Brain regions showing negative correlation between gray matter volume and amount of life time alcohol intake (Taki Y et al. Alcoholism: Clin Exp Res 2006; 30: 1045).

肥満と負の相関を示した部位は海馬周辺である (Fig. 11 赤色)。肥満あるいはストレスはコルチゾール分泌を促進し、その作用で海馬の細胞数が減少することが知られており、興味深い結果である。しかし、正の相関を示す部位 (青色部) も検出されており、その解釈は不明である。

また、結果は示さないが、うつ準備状態にある70歳以上の閾値下うつ病の被験者は健常者と比べて、前頭葉内側面の灰白質が減少していた。⁸⁾

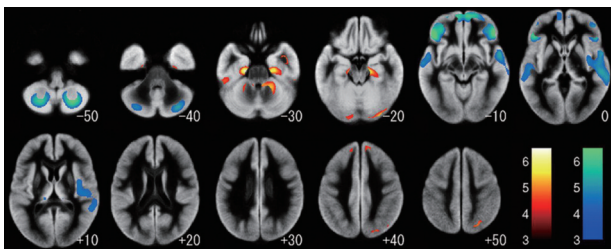


Fig. 11. Brain regions that showed negative or positive correlation between Body Mass Index (BMI) and gray matter volume (Taki Y et al. Obesity 2008; 16: 119).

6. 解剖学的標準化の手法を用いる正常脳構造モデルの計算

多数の脳から計算解剖学的手法によって、年齢・性別の標準的な正常脳モデルを作成することを試みた。この正常脳モデルは、計算に用いた多数の脳の平均的形態を反映する。従って、集団としての脳の加齢の解析に有用であるばかりではなく、正常脳と

の差を検定することにより認知症などの加齢脳疾患の自動診断システムの開発にも有用である。

青葉1および鶴ヶ谷1データベースの被験者のうち (Table 1), 脳血管障害, 脳腫瘍, 高度白質病変を有する者を除いた者を対象とした。これを男女別および年代別の群に分けた (20, 30, 40, 50, 60, 70歳代)。

既に報告した方法¹⁾によって、各群のそれぞれの脳をある一つの脳へ直線変換で変形して形態を合わせるときの移動量 (ベクトル) を計算し、その総和が最小となるような脳の一つを選び、これを「参照脳 (R)」と定義した。次に、それぞれの脳 **T** を6パラメータ affine 変換によって参照脳 **R** に変形し、画像 **T'** を計算した。画像 **R** を **T'** に変形するときの deformation マトリックスは以下の計算によって求めた。1) 画像 **R** を12パラメータ affine 変換を用いて画像 **R'** を計算する。⁹⁾ 次いでこの affine 変換パラメータを deformation マトリックス **A** に変換する。2) 精密な非線形変換を行う elastic transformation アルゴリズム¹⁰⁾ を用いて、画像 **R'** を画像 **T'** に変形する deformation マトリックス **B** を計算する。3) Deformation マトリックス **A** と **B** の積 **C** を計算する ($C=BA$)。このマトリックス **C** は12パラメータの affine 変換と非線形の elastic transformation の両方を含んでいる。¹¹⁾ 年齢・性のグループに属するそれぞれの脳についてマトリックス **C** を計算した (n =群に含まれる脳画像の数)。ついで、群に属するすべての **C** について、 (x, y, z) の成分ごとに平均値を取ることににより平均値 **M** を求めた。各群ごとの **M** を参照脳 (R) に適用することにより、年代・性別の平均脳 (=標準脳) を計算した。

Fig. 12 は各年代の男性の平均脳画像を示したものである。脳室の形態を比較すると、20歳代では側脳室のサイズが小さいが、加齢とともに増大していることがわかる。また、脳溝、特にシルビウス裂が加齢とともに開大して脳の萎縮が進行していることがわかる。女性の脳についても計算を行ったが、同様の結果が得られた。^{12,13)} このように、解剖学的標準化の変形マトリックスを用いることにより、各年代、性別の平均脳 (=標準脳モデル) を計算した。得られた脳は平均化によるボケを生じることなく集団の平均的脳形態を示すことができる。また、平均変形マトリックスは平均値以外に x, y, z 方向の標準偏差を有しているので、これを利用することにより、検定の対象となる一

つの脳が平均脳の形態のバラツキの範囲内にあるかどうかを統計検定することができる。従って、このことを利用すれば病的加齢脳疾患の自動診断システムを開発できることになる。

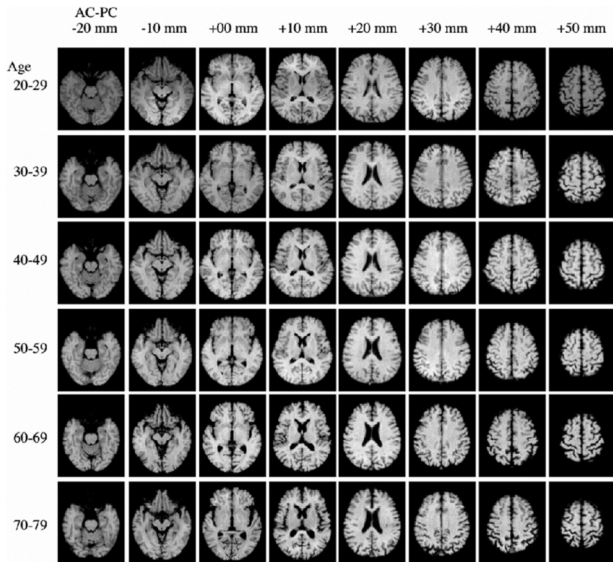


Fig. 12. A standard brain for each age group in men computed by averaging transformation matrices that transform individual brain into a template brain

The images are shown parallel to AC-PC line from -30 mm to +50 mm.

Fig. 12 に示した平均脳画像を計算する過程で、個人の脳を標準的な形態の脳画像（見本脳形態脳モデル）に変形するベクトルを画素ごとに計算し、3次元空間における変形マトリクスを生成した。この変形マトリクスは平均形態脳モデルと個々の被験者の脳の形態差を表していると考えられる。そこで、平均変形マトリクスを利用して脳形態の個人差を検出する方法の開発を試みた。

本研究では、それぞれの画素における変形ベクトルの分布を調べるため、Euclidean distance (EUD) と cosine similarity (COS) を指標として用いた (Fig. 13)。EUD は2つのベクトルの終点の距離、COS は2つのベクトルの成す角の余弦で、いずれも2つのベクトルの類似度の指標である。

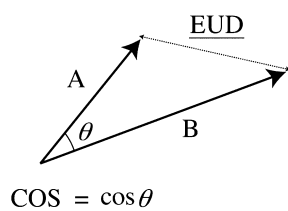


Fig. 13. Concept of Euclidean distance (EUD) and cosine similarity

Fig. 14 は、ベクトルの分布パターンと、それぞれに相当する EUD と COS の大きさを示した概念図で、ここではベクトルの数は5である。COS は、個々のベクトルと平均ベクトルとの成す角の余弦を求め、5つのベクトルについて平均した (mean COS)。EUD も同様であるが、ベクトルの大きさによる効果を避けるため、平均ベクトルの大きさ (Lmv) で除した値 (平均標準化 EUD = mean EUD/Lmv) を用いる。

Fig. 14A はベクトルの方向がよく揃っている場合の例で、COS の平均は1に近く、平均標準化 EUD は小さい。Fig. 14C はベクトルの方向が揃っていない場合の例で、COS の平均は小さく、平均標準化 EUD は大きくなる。変形マトリクスの COS と EUD を計算することで、各画素における変形ベクトルの分布状態、すなわち脳形態の個人差の状況が脳内でどのように分布しているかをマッピングできることが期待される。本研究では、実際のヒトの脳画像を用いて EUD と COS を画像化し、脳形態の個人差の検出を試みた。

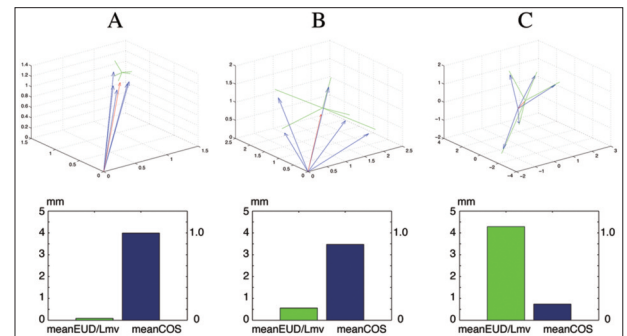


Fig. 14. Behavior of EUD and COS under different distribution pattern of vector

平均形態脳モデルを次の手順により作成した。作成手順の概念図を Fig. 15 に示す。1) 先の研究で、20代男性の脳画像のうち、affine 変換で他の脳画像に変形するとき最もよく一致する脳画像を標準脳として計算したものを、以下の処理における出発点（シード画像）R0として用いた。最初に、シード画像 R0 を非線形の脳画像変形アルゴリズム (elast2)¹⁰⁾ で108例の被験者の脳 (T) に変形し、変形マトリクス (108個) を得た (a)。次に、得られた変形マトリクス (108個) を画素ごとに平均し、1個の平均マトリクス (M) を得た (b)。この平均マトリクス M で画像 R0 を変形し、平均的な形態の脳画像 R1 を得た (c)。

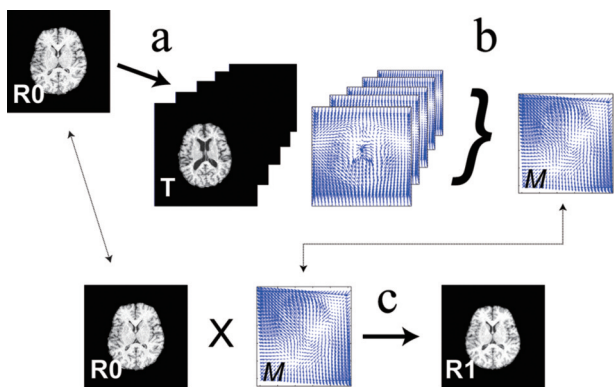


Fig. 15. Computation of aberrated brain RI

得られた R1 をシード画像として上述の過程を繰り返し、R2 を得た。さらに、R2 をシード画像として上述の過程を繰り返し、得られた画像を平均形態脳モデル (R3) とした。

2) R3 を非線形の脳画像変形アルゴリズム elast2 で被験者の脳 (T) に変形し、変形マトリクスを得た。それぞれの画素ごとに平均ベクトルを計算し、この平均ベクトルと個々の変形ベクトルについて、EUD と COS を計算した。

Fig. 16 に平均ベクトルの長さ、EUD の平均、平均標準化 EUD、COS の平均の脳内分布を示す。COS の平均は全脳で 0.63 以下であった。後頭葉では COS の平均が小さく、平均標準化 EUD が大きかった。この結果を利用すれば、ある特定の個人の脳を標準脳に変形したときの変形マトリクスが、標準脳の EUD、COS の分散の範囲にあるかどうか検定することにより、脳形態を自動的に診断するアルゴリズムを開発できる可能性を示した。

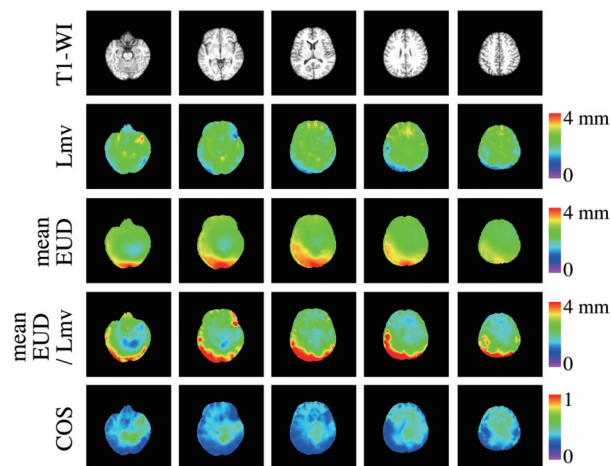


Fig. 16. Distribution of EUD and COS in the averaged brain

COS の平均が小さく平均標準化 EUD が大きかった後頭葉は、個人間の形態差が大きい領域と考えられる。EUD の平均を脳表面にマップしたものを Fig. 17 に示す。我々の先行研究¹⁴⁾では、脳表面の形態には人種による差があり、日本人の脳は後頭葉において個人差が大きく、ドイツ人 (コーカソイド) は側頭葉において個人差が大きいたことが報告されており、今回の結果とよく一致した。この先行研究¹⁴⁾は脳の表面だけについて論じているが、本研究の手法は、脳の内部についても形態差を検出できる可能性がある。

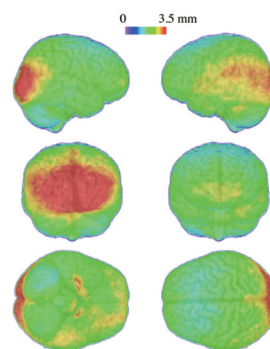


Fig. 17. Distribution of mean EUD on the brain surface

Mean EUD was larger in the occipital lobe compared to other part of the brain.

7. グラフ理論に基づく全脳の包括的脳ネットワーク解析

脳は構造的にも機能的にも複雑なネットワークを形成して情報交換を行っている。また、何らかの機構によって脳全体がネットワークを通じて統御されている。従って、ヒト脳機能のメカニズムを解明するためにはネットワーク機能を明らかにすることが不可欠である。しかし、従来の細胞、組織レベルの生理学や分子生物学的方法論では、複雑で膨大なヒト脳のネットワーク機能を解明することは不可能である。最近、グラフ理論 (情報理論) に基づいたネットワーク解析により、ヒト脳の包括的ネットワーク解析が可能であること報告されている。この解析により、ヒト脳は情報伝達効率の良い small world の特性を示すこと、特定の脳部位は情報が密に集中する hub 特性を持つこと、また、脳全体がいくつかのまとまった複数の module 構造を示すことが明らかになりつつある。^{14,15)}そこで、脳データベースを用いて、グラフ理論に基づくネットワーク解析を行い加齢に伴うネットワークパターンの変化を明らかにしようとした。

青葉 1 データベースから若年群 (18–40 歳), 中年群 (41–60 歳) および老年群 (61–80 歳) をそれぞれ 350 名ずつランダムに選択した (Table 2).

Table 2. Subjects used for network analyses

Group ID	Age range	No. of subjects (F/M)	Age (year)
Young(Y)	18–40	551 (231/320)	27.4±6.8
		350 (158/192)	27.3±6.7
Middle(M)	41–60	560 (331/229)	50.9±5.2
		350 (196/154)	51.1±5.3
Old(O)	61–80	560 (331/229)	68.3±4.6
		350 (196/154)	68.2±4.0

*Bald and Italic characters represent number of subjects and male/female ratio in 350 randomly selected subjects.

T1-強調脳 MRI 画像を灰白質, 白質, 脳脊髄液腔に組織分画し, WFU_PickAtlas (SPM2) を用いて脳灰白質を左右それぞれ 45 領域, 左右合計 90 領域に分割してそれぞれの局所脳灰白質量 (RGMV) を計算した. 次いで, Fig. 18 (中) に示すように, 脳領域 A と脳領域 B の RGMV との関係性を 350 人すべてについてプロットして散布図を作成する. 両者の関係について Pearson の相関係数を求め, それが一定閾値以上であれば, 相関あり, すなわちネットワーク連絡ありと仮定する. 90×90 のすべてのマトリックスについて同様の操作を行って作成したのが結合マトリックス (Fig. 18 左, 黒部分) である. Fig. 18 右はこの結合マトリックスを脳三次元空間に表示したものである.

この結果を用いてグラフ理論に基づいてネットワーク解析を行った.¹⁶⁾ 求めるパラメータは以下のとおりである.

- 1) Small worldness の指標: 情報伝達効率の良いネットワークシステムである small world の特性を表す基本的パラメータである Clustering coefficient と path length を計算し, さらに, これらの値から global efficiency, local efficiency を求める.
- 2) ハブ (hub) 機能: Node degree, Node efficiency, Node betweenness を計算. 高い node degree を持つ node は多数の node と結合を持つ global hub の性質を持つ.
- 3) 脳のモジュール構造 (modularity): 複数の node が互いに密に結合しているモジュール構造を解析する.

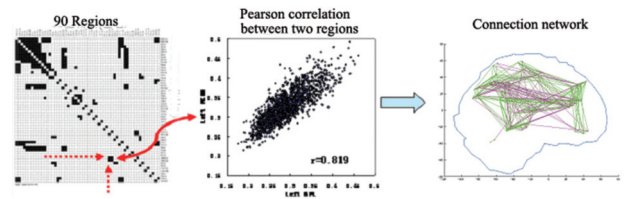


Fig. 18. Correlation matrix between brain regions using regional gray matter volume across subjects

Center: Pearson correlation coefficient between two regions.
Left: binarized correlation matrix between brain regions (black area = correlated)
Right: connection network expressed in the anatomical space.

Fig. 19 は economical local efficiency, economical global efficiency の計算結果を示したものである.¹⁷⁾ 値は cost threshold を 0.11 から 0.25 まで変化させたときの計算値をすべて積分した値 (ΣE_{loc} , ΣE_{glob}) で示してある. ΣE_{loc} は加齢に伴って下に凸な U 曲線を示しており, 若年 (Young) から中年 (middle) にかけて値が低下していた (Fig. 19 左). また, ΣE_{glob} は (Fig. 19 右) 逆に上に凸な U 曲線を示した. この結果はいずれも若年から中年にかけて全脳のネットワークは効率的な分散型のネットワークパターンに変化 (成熟) することを示している. 中年から老年にかけて ΣE_{loc} 値は上

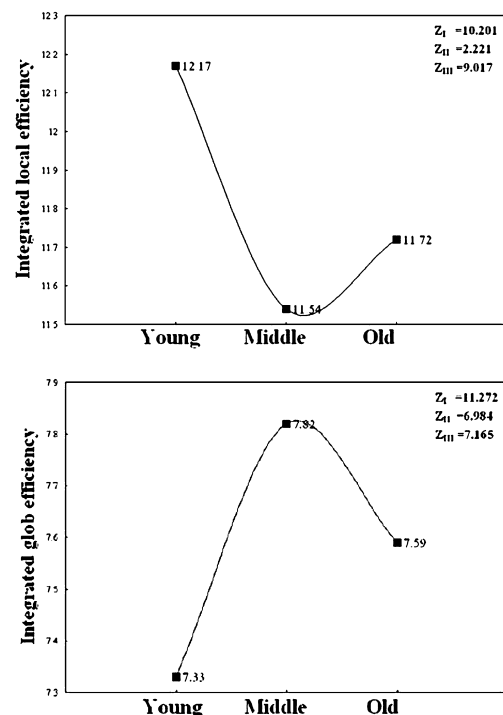


Fig. 19. Age-related changes of network pattern (small worldness)

Upper panel: integrated economical local efficiency (ΣE_{loc}) calculated with cost threshold range of 0.11–0.25.

Lower panel: integrated economical global efficiency (ΣE_{glob}) (Wu K, et al. Human Brain Mapping 33: 552, 2012)

昇, ΣE_{glob} 値は低下していた. この結果は, ネットワークが再び孤立型のパターンに変化することを示している. 後者は老化に伴う変化と考えられる.

Fig. 20 は modularity 解析の結果を示したものである. 若年, 中年, 老年群は, それぞれ 5, 6, 5 の module に分割された. この中で module 間を結合する inter-module connector (E) の数は若年, 中年, 老年群でそれぞれ, 109, 99, 69 であった. また, connector node の数はそれぞれ, 49, 49, 24 であった. 脳の modular 構造の解析から, module 間の情報伝達を通じて脳全体の情報のハブ機能を果たしている inter-module connector, および脳全体の中で情報伝達の協調を通じて実行に関与する connector node の数が若年と中年でほぼ同様であるが, 老年ではこれらの数が著しく減少することがわかった. このことは, 老化によって脳のネットワーク機能が低下することを意味している.¹⁷⁾

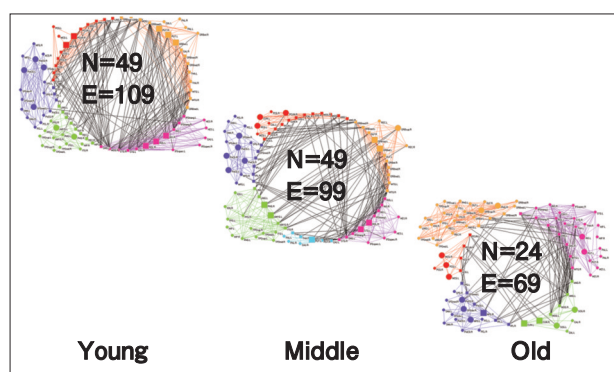


Fig. 20. Modular organization of human brain network
Different color indicates different module.
N; connector node, E; inter-module connector
(Wu K, et al. *Human Brain Mapping* 33: 552, 2012)

ネットワーク解析のまとめ

RGMV を指標としてグラフ理論に基づいてヒト脳のネットワーク解析を行った. 得られた結果は, これまでの生理学的知識に基づく脳機能ネットワーク機能とおおむね一致しており, この解析法の妥当性を示すことができた. 本総説で結果は示さないが, 世界で初めて複数の module にまたがって含まれる node を想定した overlapping community の解析に成功した.¹⁸⁾ また, 子供の脳発達に伴うネットワークパターンの変化および性差, 知能との関係についても明らかにしている.¹⁹⁾

今後, この手法による解析を進めれば, ヒト脳機能のネットワーク構築に関する理解に新たな洞察を与えることができると考えている.

脳画像を用いた, 三次元脳空間における脳の包括的ネットワーク解析・理解により, ヒト脳加齢に関する洞察が深まることが期待される.

謝辞 本研究を遂行するにあたって共同研究を行った呉 凱, 佐藤和則, 後藤了以, 木之村重男, 井上健太郎, 岡田 賢, 川島隆太博士に感謝の意を表します. 本研究は文部科学省科学研究費補助金 No 20659183, No 22103501, No 23240056 および No 24103701 の援助を受けた.

REFERENCES

- 1) Sato K., Taki Y., Fukuda H., Kawashima R. Neuroanatomical database of normal Japanese brains. *Neural Networks* **16**: 1301–1310 (2003).
- 2) Taki Y., Goto R., Evans A., Zijdenbos A., Neelin P., Lerch J., Sato K., Ono S., Kinomura S., Nakagawa M., Sugiura M., Watanabe J., Kawashima R., Fukuda H. Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. *Neurobiol Aging* **25**, 455–463 (2004).
- 3) Taki Y., Thyeau B., Kinomura S., Sato K., Goto R., Kawashima R., Fukuda H. Correlations among brain gray matter volumes, age, gender, and hemisphere in healthy individuals. *PLoS ONE* **6**(7): 1–13 (2011).
- 4) Taki Y., Kinomura S., Sato K., Goto R., Kawashima R., Fukuda H. A longitudinal study of gray matter volume decline with age and modifying factors. *Neurobiol Aging* **32**: 907–915 (2011).
- 5) Taki Y., Hashizume H., Sassa Y., Takeuchi H., Wu K., Asano M., Asano K., Fukuda H., Kawashima R. Correlation between gray matter density-adjusted brain perfusion and age using brain MR images of 202 healthy children. *Human Brain Mapping* **32**: 1973–1985 (2011).
- 6) Taki Y., Kinomura S., Sato K., Goto R., Inoue K., Okada K., Ono S., Kawashima R., Fukuda H. Both global gray matter volume and regional gray matter volume negatively correlate with lifetime alcohol intake in non-alcohol-dependent Japanese men: A volumetric analysis and a voxel-based morphometry. *Alcohol Clin Exp Res* **30**, 1045–1050 (2006).
- 7) Taki Y., Kinomura S., Sato K., Inoue K., Goto R.,

- Okada K., Uchida S., Kawashima R., Fukuda H. Relationship between body mass index and gray matter volume in 1,428 healthy individuals. *Obesity* **16**: 119–124 (2008).
- 8) Taki Y., Kinomura S., Awata S., Inoue K., Sato K., Ito H., Goto R., Uchida S., Tsuji I., Arai H., Kawashima R., Fukuda H. Male elderly subthreshold depression patients have smaller volume of medial part of prefrontal cortex and precentral gyrus compared with age-matched normal subjects: A voxel-based morphometry. *J Affective Disorders* **88**: 313–320 (2005).
- 9) Woods R. P., Grafton S. T., Holmes C. J., Cherry S. R., Mazziotta J. C. Automated image registration: I. General methods and intrasubject, intra-modality validation. *J Comput Assist Tomogr* **22**(1): 139–152 (1998).
- 10) Schormann T., Henn S., Zilles K. A new approach to fast elastic alignment with application to human brain, *Lecture Notes in Computer Science*, vol. **1131**, pp.337–342 (1996).
- 11) Sato K., Kinomura S., Taki Y., Kawashima R., Fukuda H. Inclusion of affine transformation into non-linear deformation matrix in brain image analysis. *NeuroImage* **47**, Supplement 1, S59 (2009).
- 12) Fukuda H., Taki Y., Inoue K., Kinomura S., Sato K., Goto R., Okada K., Kawashima R. Structural change of the human brain with aging in the healthy subjects—a brain magnetic resonance image (MRI) study. In: *Nano-Biomedical Engineering 2009*: 117–128, edited by Yamaguchi T., Imperial College Press (2009).
- 13) Fukuda H., Taki Y., Wu K., et al. Development and aging of the human brain studied with brain Magnetic resonance image. In: *Nano-Biomedical Engineering 2012*: 179–190, edited by Yamaguchi T., Imperial College Press (2012).
- 14) Zilles K., Kawashima R., Dabringhaus A., Fukuda H., Schormann T. Hemispheric Shape of European and Japanese Brains: 3-D MRI Analysis of Intersubject Variability, Ethnical, and Gender Differences. *NeuroImage* **13**: 262–271 (2001).
- 15) Achard S., Bullmore E. Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol* **3**(2): e17 (2007).
- 16) Bullmore E., Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* **10**(3): 186–198 (2009).
- 17) He Y., Chen Z., Evans A. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci* **28**(18): 4756–4766 (2008).
- 18) Wu K., Taki Y., Sato K., Kinomura S., Goto R., Okada K., Kawashima R., He Y., Evans A. C., Fukuda H. Age-related changes in topological organization of structural brain networks in healthy individuals. *Human Brain Mapping* **33**: 552–568 (2012).
- 19) Wu K., Taki Y., Sato K., Kinomura S., Goto R., Okada K., Kawashima R., He Y., Evans A. C., Fukuda H. The overlapping community structure of structural brain network in young healthy individuals. *PLoS ONE* **6**(5): e19608 (2011).
- 20) Wu K., Taki Y., Sato K., Hashizume H., Sassa Y., Takeuchi H., Thyreau B., He Y., Evans A. C., Li X., Kawashima R., Fukuda H. Topological organization of functional brain networks in healthy children: Differences in relation to age, sex, and intelligence. *PLoS ONE* **8**(2): e55347 (2013).