

階層型クラスタリングを用いた s-BOLD 解析による REM/NREM 睡眠ネットワークの解明 Spontaneous BOLD fluctuation analysis based on hierarchical clustering technique identifies REM/NREM neural network

小池耕彦 (PY)*, 寒重之*, 三崎将也†‡*, 宮内哲*

Takahiko Koike(PY), Shigeyuki Kan, Masaya Misaki, and Satoru Miyauchi

*(独) 情報通信研究機構 第一研究部門 神戸研究所 未来 ICT 研究センター

†LBC/SFIM, NIH/NIMH

‡(独) 日本学術振興会

takahikoike@po.nict.go.jp

Abstract— Using spontaneous BOLD fluctuation analysis based on hierarchical clustering technique, we tried to identify neural networks corresponding to REM/NREM sleep. We found 2 sub-networks during REM and 3 networks during NREM. Our results may suggest different functional roles of REM/NREM.

Keywords— REM/NREM sleep, spontaneous BOLD fluctuation, hierarchical clustering

1 はじめに

REM 睡眠と NREM 睡眠と呼ばれる 2 つの睡眠状態間では、脳波パターンの変化、知覚入力の遮断の有無、脳活動を支配する神経伝達物質の変化、さらには夢見の有無など大きな違いがあり、二つの睡眠段階は異なる機能を担っている可能性も示唆されている。この事を考えると、REM/NREM 睡眠では異なる神経回路網が形成されていると考えるのが自然だろう。

しかしそれぞれの睡眠段階の背後にどのような回路網が存在しているかについては、殆ど明らかになっていない。一般的な神経科学研究や fMRI 研究では、課題に関連した脳活動を解析することにより特定の機能を担う脳領域や回路網を同定する。だが睡眠中は覚醒レベルが大幅に低下しているため実験課題を遂行することが非常に困難であり、睡眠に関連した機能や回路網の同定は困難である。一方で近年の脳機能イメージング研究では、低周波数帯 (< 0.1Hz) での自発的な BOLD 信号の揺らぎ (s-BOLD: spontaneous BOLD fluctuation) に注目する解析手法により、実験課題をおこなっていない状態 (覚醒-閉眼-休息) で脳内に形成されている回路網を推定できる可能性が示唆されている [1]。筆者らはこの s-BOLD 解析の一手法である SEED 法と呼ばれる方法を睡眠研究に応用した。その結果、睡眠状態に対応した視床-一次系ループの切り替わりを検出できることを示し、睡眠中の神経回路網構造を実験課題無しでも議論できる可能性を示した。しかし筆者らが用いてき

た SEED 法は、脳全体としてどのような回路網が形成されているかを推定できないという欠点を持つ。

本研究では、脳全体でどのような回路網が形成されているかを s-BOLD を用いて解析する新たな手法として、階層型クラスタリングを用いた方法を新たに提案する。s-BOLD 解析では一般的に、二つの脳領域の間で情報がやり取りされている場合、すなわち二つの領域が機能的に結合している場合には、領域間での s-BOLD 信号の相関が高くなると仮定する。この仮定の上に立てば、全ての脳領域の s-BOLD 信号をその類似性 (相関) において分類しクラス分けすることにより、機能的に結合した領域は同一のクラスタにまとめることができる。このクラスタを「情報のやりとりをおこなっている回路網」とみなせば、脳全体でどのような神経回路網が形成されているかを推定することが可能となる。

本研究ではこの手法を REM/NREM 睡眠中のヒトに対して応用することにより、ある睡眠状態において脳全体がどのような回路網を構成しているか、またその回路網が睡眠状態の遷移にともなってどのように変化するかを検討した。さらに発見された回路網について検討することにより、各睡眠状態がどのような機能を担っているかについて議論する。

2 実験方法

13名の協力者が本実験に参加した。参加者には特定の課題は与えられず、fMRI スキャナ (1.5T, Vision plus, Siemens) 内で fMRI, polysomnogram, 眼球運動のビデオを同時記録されながら睡眠した。EEG, EMG, ビデオは睡眠段階判定に用いた。NREM 睡眠は睡眠の深さに応じて 1~4 に分類されるが、本研究では徐波睡眠 (SWS) と呼ばれる睡眠段階 3/4 を NREM 睡眠として解析に用いた。

3 s-BOLD 解析

各実験参加者の BOLD 画像の撮像タイミング補正、体動パラメータ推定、標準脳への正規化、スムージン

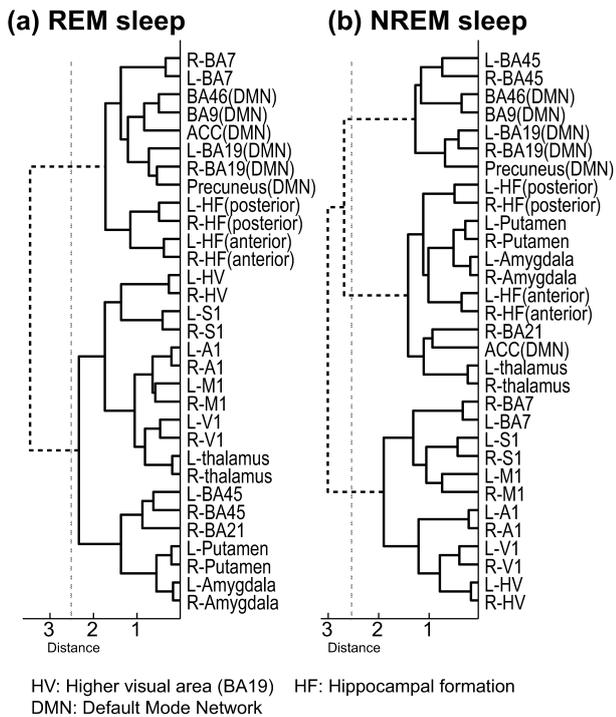


図 1: (a)REM 睡眠時のクラスタ構造. (b)NREM 睡眠時のクラスタ構造.

グなどの前処理は、SPM5 を利用しておこなった。その後、被験者ごとに、全ボクセルで共通した BOLD 変動成分および体動に伴う成分を各ボクセルの BOLD 時系列データから線形回帰を用いて除去した。最後に睡眠段階判定の結果に基づいて REM/NREM 睡眠に対応する時間の s-BOLD 信号をそれぞれ 100 スキャン分抽出し、この BOLD 信号をクラスタリング解析に用いた。

本研究では、REM/NREM 睡眠中の実験参加者から得られた s-BOLD 信号のうち、31 点の ROI(関心領域)の s-BOLD 信号を階層型クラスタリング手法を用いクラス分けした。クラス分けの基礎となる ROI 間の距離(非類似度) d は、一般的な s-BOLD 解析と同様に各 ROI の s-BOLD 信号間の相関係数 r を利用して $d = (1-r)/(1+r)$ により計算した。また d に基づいてクラスタ構造を計算をするアルゴリズムとしては群平均法を用いた。

4 結果

階層型クラスタリング解析の結果を図 1 に示す。REM 睡眠中には、ROI は 2 つのクラスタに分類された(図 1(a) 参照)。第一のクラスタは、おもに視床-一次処理系から構成されており、第二のクラスタは海馬-高次連合野から構成されていた。NREM 睡眠中には 3 つのクラスタが確認されたが、その構造は REM 睡眠中のそれとは大きく異なる(図 1(b) 参照)。3 つのクラスタとは、一次処理系からなるクラスタ、皮質下領域からなるクラスタ、高次連合野からなるクラスタであった。

5 考察とまとめ

本研究で用いた階層型クラスタリングを用いた s-BOLD 解析は、睡眠段階に対応した神経回路網の構造を、課題を用いることなく推定することを可能にした。

我々は先行研究 [2] と同様、REM 睡眠中のみ視床-一次系で構成される回路網が存在することを明らかにした。この結果は、REM 睡眠中には知覚入力や運動生成はほぼ遮断されているにもかかわらず視床-一次系のループで情報処理がおこなわれ、一次知覚系の内因的な賦活や運動信号の内部的な生成がおこなわれており、ある種のリハーサルがおこなわれている可能性を示している。これは夢見に伴って運動が実行される REM 睡眠時行動障害の知見と一致しているように思われる。

また REM 睡眠中のみ、高次連合野と海馬が回路網を形成することも明らかにした。先行研究によればこの回路網は記憶の再構成と関連する可能性 [3] が示唆されており、本研究の結果は REM 睡眠が記憶の再構成に関して何らかの機能を担っているとする考えを支持する。

また覚醒休息状態での s-BOLD 解析から、Precuneus, ACC(Anterior Cingulate Cortex), BA9/46 などを含む「デフォルトネットワーク (DMN; Default Mode Network)」と呼ばれる領域が意識や覚醒レベルに関連している可能性が示唆されている [1]。本研究の結果によれば、ACC を除いた DMN に関連する領域はすべて、睡眠段階の変化すなわち覚醒レベルの変化にかかわらず同一の回路網(クラスタ)に属する傾向が見られた。このことは DMN 全体が意識/覚醒レベルに関連しているというよりも、特に ACC が意識/覚醒レベルと強く関連をしている可能性を示唆する。

謝辞

本研究は CREST における研究領域「次世代無侵襲・定量的脳機能イメージング法の開発」のサポートを受けておこなわれた。

参考文献

- [1] M. D. Fox and M. E. Raichle (2007) "Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging." *Nature Reviews Neuroscience*, **8(9)**, 700-711.
- [2] T. Koike, S. Kan, M. Misaki, and S. Miyauchi (2008) "Dynamic switching of thalamocortical network with transition of human states between NREM and REM sleep." *14th Annual Meeting of the Organization for HBM, Melbourne, Australia.*
- [3] J. L. Vincent et al. (2006) "Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network." *Journal of Neurophysiology*, **96(6)**, 3517-3531.