

平成 30 年 5 月 24 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01499

研究課題名(和文)皮質-視床フィードバック係数の脳波による推定

研究課題名(英文) Estimation of corticothalamus feedback coefficient using electroencephalogram

研究代表者

山口 郁博 (Yamaguchi, Ikuhiro)

東京大学・大学院教育学研究科(教育学部)・特任助教

研究者番号：30735163

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では脳波を用いて皮質-視床フィードバック係数と遅延時間を推定する方法を開発することを目的とした。低周波領域で成り立つ近似を施すことにより、皮質-視床フィードバック係数と遅延時間を頑強にかつ高時間分解能で推定することを可能にした。この方法を睡眠脳波解析に用いたところ、覚醒から睡眠への遷移をフィードバック係数がほとんどゼロへと減少していく過程として理解することが可能になった。また遅延時間については約0.08秒付近に分布する結果となったが、これはその他の方法を用いて推定された結果と整合し、本推定方法の妥当性を確認するものである。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to develop a robust method with high time resolution for estimating the cortico-thalamo-cortical (CTC) loop strength and the delay when using a scalp electroencephalography (EEG). The basic framework for the proposed method is the parallel use of a neural field theory (NFT) of the corticothalamic system and an autoregressive (AR) model. From the relationship between the transfer function of the AR model and the transfer function of the NFT in the low frequency limit, we successfully derived a direct expression of CTC loop strength and the loop delay using AR coefficients. Using this method to analyze sleep-EEG data, we were able to clearly track the wake-to-sleep transition, as the estimated CTC loop strength decreased to almost zero. The estimated loop delay distributed ~ 0.08 s, which agrees well with the previously reported value estimated by other methods, confirming the validity of our method.

研究分野：生体信号解析

キーワード：皮質-視床 脳波 睡眠 生体信号解析 神経場理論 パラメータ推定

1. 研究開始当初の背景

脳波を用いた研究は長い歴史を持つが、アルファ波、ベータ波、シータ波、ガンマ波の強度を調べる周波数分析が主に行われている。多くの知見が蓄積されており、例えば入眠時にはアルファ波が減衰し、その代わりにシータ波が増大することが分かっている。このような経験的事実の蓄積に比べ、脳波を脳の神経回路に基づいて理解する理論的なアプローチは遅れている。有望な理論モデルが提唱されているものの、その複雑さのために脳波解析に容易に取り入れることができないことが主な原因と思われる。本課題はこのような背景から着想された。

2. 研究の目的

本課題の目的は、脳波の理論モデルとして有望視されている皮質-視床モデルを、脳波データ解析に取り入れる手法を開発することである。特に、睡眠研究で重要な役割を果たしていることが示唆されている皮質-視床フィードバック係数を脳波から推定する手法を開発することに重点を置いた。

3. 研究の方法

(1)理論

神経回路に基づいた脳波の数理モデルとしてロビンソンらが提唱している皮質-視床モデル[1]を用いた。このモデルには視床部を視床中継核と視床網様核とに細分した詳細モデル[1]の他に視床部を単純化したコンパクトモデル[2]があるが、本研究では基本的にコンパクトモデルに依拠した。その理由はモデルパラメータ(すなわち脳の状態)の推定において、推定するパラメータをできるだけ絞り込み、頑健な推定を高い時間分解能で行うためには、簡略化したモデルが有利であるからである。図1にモデルの信号流れ図を示す。

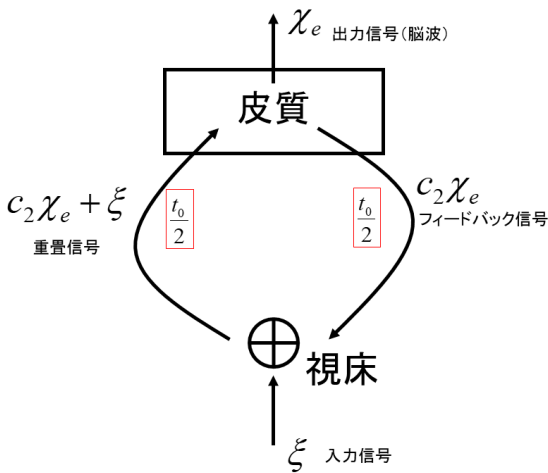


図1: 皮質-視床モデルの信号流れ図。

コンパクトモデルは脳波の低周波領域で詳細モデルを近似することが研究代表者の

先行研究で明らかにされているが[3]、本研究においてはさらにこの観点を掘り下げ、周波数ベキ展開の低次の項を用いるという近似を行った。この近似を行うことで、時系列信号の汎用モデルである自己回帰モデルとの対応が得られる。その対応を利用することが、本研究の数理的な要点になっている。

(2)実験

申請段階では簡易脳波形を試作しデータ収集を行う予定であったが、遂行が困難な状況になったので、先行研究において既に収集された質の高いデータ(脳波を含む睡眠ポリゾムノグラフィー)を活用する方針に改めた。文献[4]に用いたデータ(52人の中年女性、内26人は健康、残り26人は慢性疲労、二晩測定(二晩目))を主に用いたが、他に小児のデータでも解析を試みた。

4. 研究成果

(1) 覚醒から睡眠への遷移過程

図2は覚醒から睡眠への遷移過程に対して、本方法で皮質-視床フィードバック係数の変動を推定した結果である。中央の青い線とその両側の黒線は52名の平均と標準偏差を表している。時間ゼロは各人が最初にノンレム睡眠2の段階に入った時点に揃えている。覚醒時の正の値からゼロ付近に下降し、その後はほぼ一定となる様子が良く分かる。これは機能的核磁気共鳴など脳画像を用いた研究で入眠時に皮質-視床間結合が弱まるという結果が報告されていることと整合する[5]。

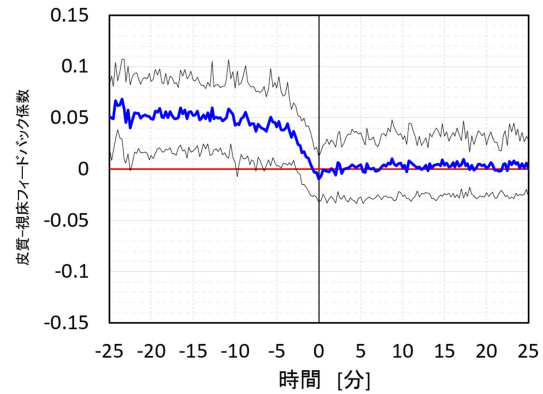


図2: 入眠時の皮質-視床フィードバック係数の変化。52人の平均(青線)と標準偏差(黒線)

(2) 睡眠中の係数の変化

乱雑な成分と周期性を持った成分の共存
図3は夜間睡眠全体に渡るフィードバック係数の変化を示した一例である。太線は32分間の移動平均である。乱雑な変動を示すが、移動平均はおよそ90分の周期で振動的な変化をしていることが良く分かる。

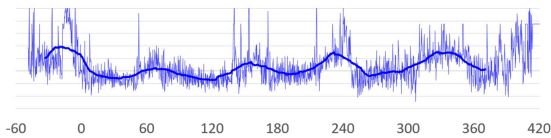


図3：睡眠中の皮質-視床フィードバック係数の変化の一例。太線は32分窓の移動平均。横軸は時間(分)。

ヒプノグラムとの対応(乱雑さ)

図4は図3に例示された乱雑な変動(細線)の乱雑さとヒプノグラム(ポリゾムノグラフィより求めた睡眠段階の時系列)から求めた乱雑さの相関を示すものである。乱雑さの評価にはスペクトラルエントロピーを用いている。両者の強い相関($r=0.79$)は、図2で例示された乱雑な変動が、計算誤差のようなものではなく、生理学的な意味を持つ乱雑さであることを示している。生理学的意味の詳細は不明であるが、新生児の中枢神経系機能不全と関係していることが報告されている[6]。

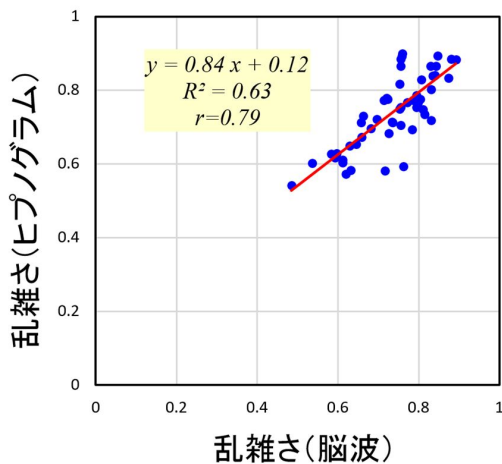


図4：2つの方法で評価された睡眠状態の乱雑さの相関(52人のデータ)。横軸は脳波より本方法で求めたもので、縦軸はヒプノグラムより求めたもの(Walsh Spectral Entropy)。

ヒプノグラムとの対応(周期性成分)

図5は図3に例示された周期性を持った成分(太線)をヒプノグラムから得られる周期成分と比較したものである。絶対値の比較に意味はないが、変動の仕方が良く一致していることが分かる。ここで、ヒプノグラムから周期性成分を抽出する方法は研究代表者が新たに提示したもので、特異値分解(主成分分析)の方法を基盤としているが、その詳細については近日学会や論文で発表する予定である。

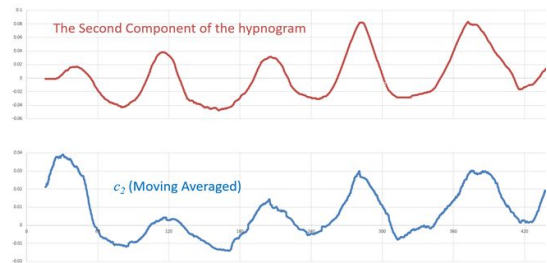


図5：睡眠状態変化における周期性成分の抽出。上段がヒプノグラムから、下段が皮質-視床フィードバック係数から求めたもの。

ヒプノグラムとの対応(睡眠段階毎統計)

図6は健常な26人から得られた解析結果について睡眠段階毎に平均と標準誤差を求めたものである。眠りが深くなるほど値が小さくなるが、覚醒と睡眠(覚醒以外の段階)の間の変動に比べると睡眠間での変動が小さいことが分かる。

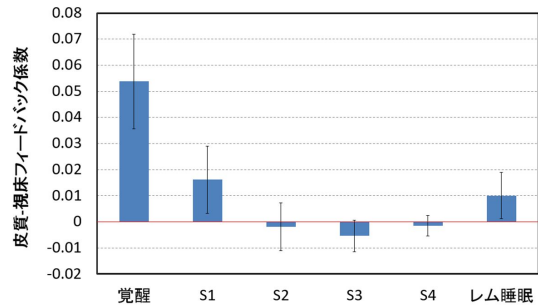


図6：各睡眠段階における皮質-視床フィードバック係数の平均値及び標準誤差(26人)。S1からS4は睡眠段階1から睡眠段階4を表す。

(3) 皮質-視床-皮質ループの信号伝達遅れ

図7は皮質-視床-皮質ループの信号伝達遅れについて評価値のヒストグラム(全26人)である。平均値及び標準偏差は 77 ± 4.5 ms となった。これは別な方法で推定された先行研究の値と整合している。

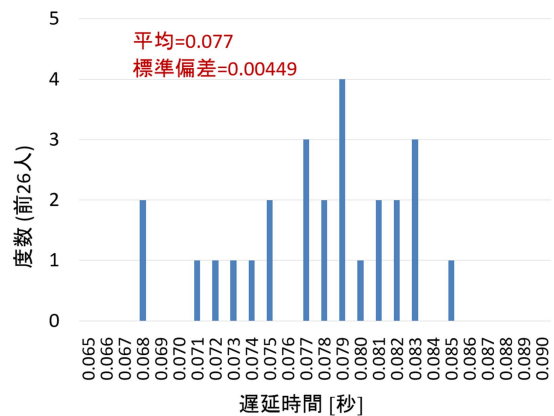


図7：ループ遅延時間推定値の分布(26人)。

<引用文献>

- [1] Robinson PA, Rennie CJ, Wright JJ, Bahramali H, Gordon E, Rowe DL. Prediction of electroencephalographic spectra from neurophysiology. *Physical Review E*. 2001; 63(2): 021903.
- [2] Kim JW, Robinson PA. Compact dynamical model of brain activity. *Physical Review E*. 2007; 75(3): 031907.
- [3] Ikuhiro Yamaguchi, Yutaro Ogawa, Hiroya Nakao, Yasuhiko Jimbo Kiyoshi Kotani. Linear analysis of the corticothalamic model with time delay. *Electronics and Communications in Japan*. 97(8) 2014, 32-44.
- [4] Akifumi Kishi, Benjamin H Natelson, Fumiharu Togo, Zbigniew R Struzik, David M Rapoport, Yoshiharu Yamamoto. Sleep-stage dynamics in patients with chronic fatigue syndrome with or without fibromyalgia, 34(11), 2011, 1551-1560.
- [5] Picchioni D, Pixa ML, Fukunaga M, Carr WS, Horovitz SG, Braun AR, Duyn JH. Decreased connectivity between the thalamus and the neocortex during human non-rapid eye movement sleep. *Sleep* 2014; 37(2): 387-397.
- [6] Shellhaas RA, Burns JW, Barks JDE, Chervin RD. Quantitative sleep stage analyses as a window to neonatal neurologic function. *Neurology* 2014; 82(5): 390-395.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

Ikuhiro Yamaguchi, Akifumi Kishi, Fumiharu Togo, Toru Nakamura, Yoshiharu Yamamoto. A Robust Method with High Time Resolution for Estimating the Cortico-Thalamo-Cortical Loop Strength and the Delay when Using a Scalp Electroencephalography Applied to the Wake-Sleep Transition. *Methods of Information in Medicine* (査読有) 57(03) 2018 pp122-128. DOI: 10.3414/ME17-01-0151

Yutaro Ogawa, Ikuhiro Yamaguchi, Kiyoshi Kotani, Yasuhiko Jimbo. Deriving theoretical phase locking values of a coupled cortico-thalamic neural mass model using center manifold reduction. *Journal of Computational Neuroscience* (査読有) Volume 42, Issue 3, 2017, pp 231-243. DOI: 10.1007/s10827-017-0638-8

Yutaro Ogawa, Ikuhiro Yamaguchi, Kiyoshi Kotani, Yasuhiko Jimbo. Estimating the parameters of neural mass models including time delay and nonlinearity using a particle filter: a preliminary study toward model based EEG analysis. *IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering* 12(6) (査読有), 2017, 899-906 DOI: 10.1002/tee.22481

[学会発表](計8件)

山口郁博、岸哲史、東郷史治、中村亨、山本義春 皮質-視床-皮質ループ強度推定に基づく睡眠状態サイクルのスペクトル解析法 日本生体医工学会 生体信号計測・解釈研究会 2017

Ikuhiro Yamaguchi, Akifumi Kishi, Fumiharu Togo, Toru Nakamura, Yoshiharu Yamamoto. Spectral analysis method for sleep-state cycle based on the cortico-thalamo-cortical loop strength estimation. *International Conference on Noise and Fluctuations (ICNF)*. 2017.

Ikuhiro Yamaguchi, Akifumi Kishi, Fumiharu Togo, Toru Nakamura, Yoshiharu Yamamoto. Wake-Sleep Transition from the Perspective of Cortico-Thalamo-Cortical Loop: Electroencephalogram Data Analysis and Simulation. *International Workshop on Biosignal Interpretation (BSI)* 2016.

Ikuhiro Yamaguchi, Akifumi Kishi, Fumiharu Togo, Toru Nakamura, Yoshiharu Yamamoto. An EEG analysis method to estimate the thalamocortical connectivity. *International Conference on Sleep Spindling*. 2016.

山口郁博、岸哲史、東郷史治、中村亨、山本義春 就寝中覚醒の確率過程モデリング 脳波による皮質-視床間結合強度の解析結果から 日本生体医工学会 2016

山口郁博、岸哲史、東郷史治、中村亨、山本義春 皮質-視床モデルの伝達関数を用いた脳波解析 日本生体医工学会 生体信号計測・解釈研究会 2015

山口郁博、岸哲史、東郷史治、中村亨、
山本義春 皮質-視床ループの開きとし
ての覚醒-睡眠遷移 自動制御学会ライ
フエンジニアリング部門シンポジウム
2015

Ikuhiro Yamaguchi, Akifumi Kishi,
Fumiharu Togo, Toru Nakamura,
Yoshiharu Yamamoto. Wake-Sleep
Transition as an Opening of
Cortico-Thalamo-Cortical Loop.
International Conference of the IEEE
Engineering in Medicine and Biology
Society (EMBC). 2015.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 郁博 (YAMAGUCHI, Ikuhiro)

東京大学・大学院教育学研究科・特任助教
研究者番号：30735163

(2) 研究分担者

岸 哲史 (KISHI, Akifumi)

東京大学・大学院教育学研究科・助教
研究者番号：70748946

東郷 史治 (TOGO, Fumiharu)

東京大学・大学院教育学研究科・准教授
研究者番号：90455486