

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 9 月 2 日現在

機関番号：33401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K11450

研究課題名(和文) デフォルトモードからの散逸に基づいた課題処理における脳領野間ネットワークの解明

研究課題名(英文) Investigation on brain networks in task processing based on dissipation from default modes

研究代表者

山西 輝也 (Yamanishi, Teruya)

福井工業大学・環境情報学部・教授

研究者番号：50298387

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：脳波解析において機械分類することを目指した。まず事象関連電位の脳波で1から9までの数字視認のオープンデータ(3電極)を複雑性の指標であるMultiscale Entropyで解析しガウス過程回帰を実行、回帰損失を計算したところ、どの被験者もどれか1つの電極で視認の判別の可能性があることが分かった。しかし、全被験者共通な一つの電極で分類はできなかった。次にアルツハイマー型認知症の脳波から認知軽度の分類を行った。同期性の指標であるPhase Lag Indexを計算し電極別算術平均とt-SNE法を組み合わせると分類損失値が大幅に改善された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

事象関連電位の3電極脳波で1から9までの数字視認では、どの被験者も複雑性指標のMultiscale Entropy値と機械学習のガウス過程回帰によって、3電極のうちどれか1つの電極で視認の判別の可能性があることが分かった。これは脳波からブレインマシンインターフェースの可能性を示した。

アルツハイマー型認知症の脳波からの認知軽度の分類では、同期性の指標であるPhase Lag Index値を求め電極別算術平均と機械学習のt-SNE法を組み合わせることで、機械分類の損失値が大幅に改善された。この解析手法は認知機能の状態を脳波から定量的に評価する上で有効な手段になり得ることを示した。

研究成果の概要(英文)：This study is to classify the machine in EEG analysis. At first, open data (3 electrodes) of event-related potential EEG with numbers from 1 to 9 were analyzed using Multiscale Entropy as a measure of complexity, and Gaussian process regression was performed for each subject to calculate the regression loss. Then, all subjects were found to have the potential to discriminate visibility at any one electrode. Next, we classified cognitive severity and mildness based on EEG of Alzheimer's disease. The Phase Lag Index as a measure of synchrony was calculated from 16-electrode measurements, and a combination of electrode-specific arithmetic mean and the t-SNE method was found to significantly improve the classification loss value.

研究分野：知能情報学

キーワード：脳波 デフォルトモード 同期の逸脱 数字想起 アルツハイマー型認知症 機械学習

### 1. 研究開始当初の背景

健常被験者に課題を与えていないまどろんでいる状態でのヒトの脳の fMRI による脳内血液の酸素化(BOLD 効果)の変化率(脳細胞の活動変化)を見ると、長い観測時間で、安静状態の脳でも複数の領域がそれぞれ同調しながら活動しており、その活動に費やされるエネルギーは、意識的な反応に使われるエネルギーの約 20 倍にも達していることが観測より得られた(D.-Y. Zhang et al., Nature Reviews Neurology, 2010)。ただ、同期は 0.1 Hz 程度の非常にゆっくりした振動である。この脳活動の中心となっているのが、「デフォルトモードネットワーク(DMN)」と呼ばれる複数脳領域で構成されるネットワークで、さまざまな神経活動を同調させ、これから起こりうる出来事に備えるため、脳領域の活動を統括する上で重要な役割を果たしていると考えられている(M.D.Fox et al., Nature Reviews of Neuroscience 2007; R. L. Buckner et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008)。それゆえ、この状態が「脳の基底状態」と言われ、最近の知見では、DMN の活動の観察から、被験者がミスをするかどうかを 30 分前に予測できたという報告や、DMN の異常がアルツハイマー病や自閉症スペクトラムなどの神経疾患とも関係する報告がある(G. Joshi et al., Brain Connectivity 2017; V. Menon, Trends in Cogn. Sci. 2011; K. D. Singh et al., NeuroImage 2008)。

今日、DMN に関する医学的観点からの報告は多数あるが、情報科学から数理モデルの構築や定量的な説明はまだなされてなく、安静時の脳活動、すなわち DMN の情報科学からのアプローチは脳機能や神経疾患を理解するための新たな手掛かりとして期待されている。

### 2. 研究の目的

DMN 状態における fMRI と EEG の同時観測はこれまでもいくつかの先行報告があるが、MEG と EEG の同時観測はほとんどない。fMRI に比べ MEG は時間分解能が優れ EEG との親和性もよいため MEG から DMN 状態を同定し、DMN 状態での EEG の特徴成分量の抽出を世界に先駆けて行い、脳の基底状態での脳波の振る舞いについて知見を得る。脳の基底状態と考えられている DMN の MEG と EEG のデータ解析は、今後の脳研究において、医学分野だけでなく情報分野でも重要になることは自明である。そこで、ヒト脳の基底状態と課題で賦活した領域との差分からの脳活動を解明するため、当初、パッチ式脳波センサーによる計測を考えた。しかし、本センサーは前頭前野の領域に限定されているため全頭にわたる DMN との比較を考えると最適でないことが分かった。そこで、他の脳波センサーでドライ式のワイアレス型を採用することにした。ドライ式のため被験者にとってはストレスがほぼフリーと考えられる。従って、雑念なしに課題の下で EEG 計測が行え、脳領域の振る舞いの同定が行えることが期待できる。従来の脳波計を使った計測に比べ、被験者に負担を掛けず高い精度で課題に依存したデータの取得が可能であることは、本研究の学術的独自性を保持できると考えた。

加えて、アルツハイマー型認知症の認知軽重度を脳波から分類することを試みた。2018 年の国際アルツハイマーレポートでは、全世界で 5,000 万人が認知症を患っており、その内の約 2/3 がアルツハイマー病である。このことは、2050 年には認知症患者はさらに急増し、約 1 億 5,000 万人になると推計される。このように発症者は年々増加傾向ではあるが、軽度認知障害の段階から早期介入を行うことで、その進行を遅らすことが期待されている。例えば、アルツハイマー病を神経基盤から考えると、脳内ネットワークの障害として捉えることで脳波の同期から判別可能性が示唆される。これまで健常者と軽度のアルツハイマー病との機械分類は種々なされてきたが、アルツハイマー病による認知機能低下の軽重度の分類は多くはない。

### 3. 研究の方法

任意の課題下での EEG の特徴成分量の同定と賦活領域間ネットワークの解明では、

ある課題の下での EEG

DMN(脳の基底)状態の EEG

とする。これらの観測から DMN 状態の EEG と課題による EEG との差異を計算することで、

課題に固有の EEG の同定

の導出を試みた。

健常な被験者を対象として脳波センサーによる課題として数字を見せながら 1 分間の思考とし、得られたデータから、EEG の複雑性、ここでは Multiscale Entropy (MSE) を算出する。MSE は、多時間軸を用いて複数の周波数帯域における脳信号の複雑性を定量化でき、連続する

N個の脳信号データ $\{x_1, x_2, \dots, x_N\}$  から , パターン長を $m$  , 許容値を $r$ とした時のサンプルエントロピー

$$h_{samp}(r, m, N) = -\log_e \left[ \frac{C_{m+1}(r)}{C_m(r)} \right], \quad (1)$$

を求め , 各 Scale Factor (SF) で式 (1) をプロットすることで MSE の値が得られる。このとき , 脳信号データは粗視化され

$$y_{j,(\tau)} = \left( \frac{1}{\tau} \right) \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i, \quad 1 \leq j \leq N/\tau \quad (2)$$

とすると , 式(1) の  $C_m$  は

$$C_m = \sum_{i,j \in \tau, i \neq j} \frac{\|y_i^m - y_j^m\|_\infty}{(N-m+1)(N-m)}, \quad (3)$$

で与えられる。ここで , 式 (6) の  $\|y_i^m - y_j^m\|_\infty$  は最大値ノルムが  $r$  以下 ,  $|y(i+l-1) - y(j+l-1)|_{l=1, \dots, m} \leq r$  の回数を数え上げることを示す。これらの式より , サンプルエントロピー値の増加は , 複雑性の増加を意味する。

他方 , アルツハイマー型認知症の認知重軽度の分類では , 全頭での脳内ネットワークの障害として捉えるために脳波の同期性を調べる。用いた指標は , 異なる脳領域における脳波の同期の観測において , Volume Conduction の影響を受けにくい Phase Lag Index (PLI) である。PLI は , 異なる 2 点  $x$  と  $y$  で同時刻  $t$  のとき観測された信号の位相をそれぞれ  $\phi_x(t)$  と  $\phi_y(t)$  としたとき , 位相差  $\Delta\phi_{xy}(t)$  は ,

$$\Delta\phi_{xy}(t) = \phi_x(t) - \phi_y(t) , \quad (4)$$

で定義され ,

$$\Delta\phi_{mod}(t) = \Delta\phi_{xy}(t) \bmod 2\pi , \quad (5)$$

から , 観測した 2 点間  $x-y$  の PLI $_{xy}$  は

$$PLI_{xy}(t) = \left| \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \text{sign}(\Delta\phi_{mod}(t)) \right|, \quad (6)$$

で得られる。この同期指標 PLI は , 式 (4) より 2 点で観測された信号の発信源が同じ場合 , 位相差  $\Delta\phi_{xy}(t) = 0$  となり , 同じ発信源からの信号は棄却される。また , 発信源を双極子モデルと仮定すると , 観測点が偶然その双極子の対極に位置した 2 点間では ,  $\Delta\phi_{xy}(t) = \pi$  となり , この場合も除かれる。そのため , 信号源が同一とする観測信号の同期は排除できる利点がある。

#### 4 . 研究成果

( 1 ) EEG の特徴成分量の同定からの賦活領域ネットワークの解明では , 当初 , 健常な被験者十数名で実験を予定していたが , 新型コロナウイルス感染症のため , 安全を考慮して残念ながら実施できなかった。そこで , 7 歳から 17 歳の就学生 250 名 (男子 138 名 , 女子 112 名) を被験者にした数字 (1 から 9) の視認のオープンデータ (R. Mouček, et al., "Event-related potential data from a guess the number brain-computer interface experiment on school children," Scientific data, 4, 160121 (2017)) を用いた。脳波計測の電極位置は , Fz と Cz , Pz の 3 点である。

SF 値を 1 から 20 で式(1)の MSE 値をそれぞれ電極 Fz と Cz , Pz に対して解析したところ , 視認の判別ではどの被験者も MSE 値だけで 3 つの電極から判別することはできなかった。そこで , 被験者ごとにガウス過程回帰を実行し回帰損失を計算したところ , どの被験者も 3 電極のうち , どれか 1 つの電極で視認の判別の可能性があることが分かった。ただ , 全被験者で共通な一つの電極に特化させることはできなかった。

( 2 ) アルツハイマー型認知症の認知重軽度の分類においては , インフォームドコンセプトを受けた , あるいはその家族が了承したアルツハイマー病患者 16 名 (43 歳から 66 歳まで) を被験者とした。16 名は , 全て FAST (アルツハイマー型認知症の病状ステージを生活機能の面から分類した観察式の評価尺度で , Functional Assessment Staging) と日本語版認知症スクリーニング検査 (Mini- Mental State Examination , MMSE) を受検した。ここで , MMSE のスコアが 15 より大きければ認知機能の低下が軽度 , 15 以下であれば重度とした。表 1 に詳細を示す。

国際 10-20 法で 16 電極 ( Fp1 , Fp2 , F3 , F4 , C3 , C4 , P3 , P4 , O1 , O2 , F7 , F8 , Fz , Pz , T5 , T6 ) から両耳朶結合を reference として脳波活動を計測した。測定には日本光電社の

EEG-4518 を用い、脳波信号 ( サンプリグ周波数 200Hz ) は時定数を 0.3 秒とし、1.5-60 Hz の bandpass filter を施行した。

アーチファクトを含まない安静閉眼時脳波 60 秒を選択し ( 200 Hz × 60 秒 = 12000 data points ), 周波数帯域 ( 波 ( 2-4Hz ), 波 ( 4-8Hz ), 波 ( 8-13Hz ), 波 ( 13-30Hz ), 波 ( 30-60Hz ) ) における信号同期の指標 PLI 値を算出した。

表 1 の MMSE スコアで認知機能の低下が軽度のグループ ( MMSE > 15 ) と重度のグループ ( MMSE ≤ 15 ) で、式 ( 6 ) の PLI 値を、さらに、ある電極と他の電極全てとの PLI の平均 ( Node Degree と表し、ND とする )、

$$ND_x = \frac{1}{K-1} \sum_{y=1, y \neq x}^K PLI_{xy} \quad (7)$$

として評価し、t 検定を行った。ここで、式 ( 7 ) の K は電極数を表し、K=16 である。両グループの差がないとする帰無仮説から有意水準 5 % の両側検定とし、多重検定のため、Bonferroni の方法により familywise error rate ( FDR ) を制御した。図 1 と図 2 に、例えば、波の帯域での各被験者の ND 値を示す。波の帯域のスペクトラムは、アルツハイマー病の原因物質と考えられる アミロイドが前頭前野に蓄積状態との相関が指摘されているため、特にこの帯域に注目した。しかし、残念ながら制御された FDR の下では、すべての周波数帯域の電極で有意差を見ることはできなかった。

表 1: アルツハイマー病患者 ( AD ) における認知度の軽度グループ ( MMSE > 15 ) と重度グループ ( MMSE ≤ 15 ) の被験者情報. ( ) 内は標準偏差と範囲。

グループ	軽度	重度	p 値
男性/女性	2/5	3/6	0.84
年齢	58.0 (7.0, 43 – 64)	60.0 (3.5, 55 – 66)	0.37
FAST	4.14 (0.69, 3 – 5)	4.22 (0.83, 3 – 5)	0.84
MMSE	19.7 (3.4, 16 – 26)	12.3 (2.3, 10 – 15)	
罹病期間 (月)	41.6 (34.5, 4 – 110)	25.0 (12.8, 10 – 46)	

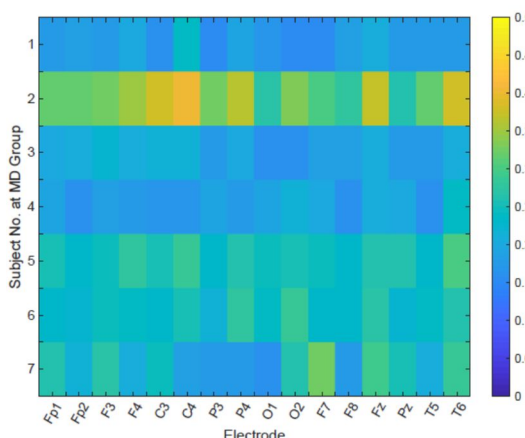


図 1 MMSE スコアが 15 より大きい認知機能低下が軽度のグループの被験者 7 名の 波の帯域での ND 値

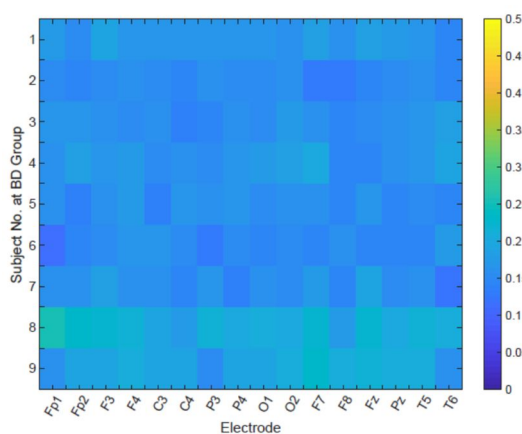


図 2 MMSE スコアが 15 以下の認知機能低下が重度のグループの被験者 9 名の α 波の帯域での ND 値

そこで、機械学習によるクラス分類を試みた。各被験者から得られた 16 電極の ND 値からアルツハイマー病からの認知機能低下の軽重度分類に適用した。分類器には中程度の k 最近傍と、線形判別、サポートベクターマシン ( SVM )、決定木を選び、各分類器における評価は、データ数が少ないことから 7 分割で交差検証を 10 回行い、学習で使用しない観測の分類損失 ( 分類誤差 ) の算術平均とした。表 2 に結果を示す。

表 2 でさらにそれぞれの分類損失値を低減させるため、16 電極全ての ND 値を説明変数とした 16 次元での機械分類をするのではなく、例えば、2 次元に説明変数を次元縮約してからの機械分類を試みた。次元縮約では、線形変換として主成分分析や多次元尺度構成法などがある。

一方、非線形変換としては t 分布型確率的近傍埋め込み法 ( t-SNE ) などがある。線形変換では有名なスイスロール問題などの問題点を含んでいるため、ここでは、非線形変換の t-SNE 法を採用した。

図 3 に 16 次元から 2 次元に縮約した結果を示す。見て分かるように、認知機能低下が軽いグループと重いグループがある領域にほぼ集約されているのが分かった。この結果を用いて機械分類したところ、表 3 のようになった。表 2 と比較して分類損失値がかなり低減した。

表 2: 分類器別 10 回の 7 分割交差検証による分類損失値。値が小さい程、分類器のモデルが良い。

	決定木	線形判別	SVM	中程度の k 最近傍
α 帯域	0.30	0.14	0.29	0.21

アルツハイマー病による認知機能の低下が軽度の被験者 7 名と、認知機能の低下が重度の被験者 9 名に対して 16 電極で計測された脳波データを使い、2 電極間の同期性を算出した。算出には、Phase Lag Index (PLI) 法を用い、Node degree (ND) に平均化したところ、機械分類による ND 値からの認知機能低下の度合い (軽度と重度の 2 分類) では 16 個の ND 値 (説明変数として 16 次元) においては、分類損失の値が良くても 0.14 ほどにしかならなかった。しかしながら、t-SNE 法による 16 次元から 2 次元への次元縮約では、説明変数を 2 変数で機械分類をすることで、分類損失値が大幅に改善されることが分かった。これは、認知機能の状態を脳波から定量的に評価する上で有用な手段になる可能性を示せた。

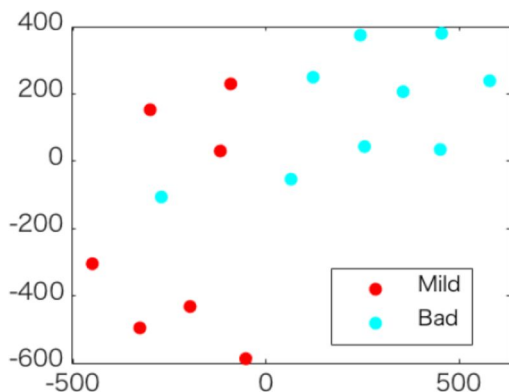


図3 t-SNE 法による 16 次元から 2 次元への説明変数の次元縮約の結果。赤 (青) 色は認知機能の低下が軽度 (重度) のグループに属する被験者を表す

表 3: t-SNE 法で 2 次元に説明変数を次元縮約後の分類器別 10 回の 7 分割交差検証による分類損失値。値が小さい程、分類器のモデルが良い。

	決定木	線形判別	SVM	中程度の $k$ 最近傍
$\alpha$ 帯域	0.069	0.11	0.21	0.14



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 S. Nobukawa, T. Yamanishi, S. Kasakawa, H. Nishimura, M. Kikuchi, T. Takahashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Classification Methods Based on Complexity and Synchronization of Electroencephalography Signals in Alzheimer's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1 - 12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsyt.2020.00255	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 S. Nobukawa, T. Yamanishi, K. Ueno, K. Mizukami, H. Nishimura, T. Takahashi	4. 巻 14
2. 論文標題 High Phase Synchronization in Alpha Band Activity in Older Subjects with High Creativity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1 - 11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnhum.2020.583049	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山西輝也
2. 発表標題 脳波解析 - アルツハイマー病患者と健常者の脳波の機械学習 -
3. 学会等名 イノベーション・リサーチ交流会「AI/IoTで変わる医療, 変わる社会」ふくいオープンイノベーション推進機構実施事業（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山西輝也
2. 発表標題 脳波の同期解析とt-SNEの融合によるアルツハイマー病の診断精度と重軽度分類の向上
3. 学会等名 第29回インテリジェント・システム・シンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高橋 哲也  (Takahashi Tetsuya)  (00377459)	福井大学・学術研究院医学系部門・客員准教授   (13401)	
研究分担者	信川 創  (Nobukawa Sou)  (70724558)	千葉工業大学・情報科学部・准教授   (32503)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------