

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17887

研究課題名（和文）皮質-視床モデルに基づく脳波解析法の臨床展開

研究課題名（英文）Clinical development of electroencephalogram analysis method based on the corticothalamic model

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） 2,900,000 円

研究成果の概要（和文）：(1)皮質-視床モデルを用いた焦点性てんかんの物理学的モデルの構築、(2)睡眠段階時系列データからの概日リズム・超概日リズム抽出手法の提案、(3)認知症パーソンセンタードケアへの唾液アミラーゼ測定の有用性提示、を実施した。(1)では、物理学における相転移理論に倣うことで、モデルベース型の立場から焦点性てんかん発作について理論構築を行った。(2)では、睡眠段階を名義尺度として潜在的意味解析を行うことで、データ駆動型の立場から概日リズム・超概日リズムの新しい抽出法を提示した。(3)では、縦断データを個人ごとに解析することが、患者の個性に応じたケアを実施する一助になることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

身体活動あるいは疾患に関するデータの捉え方は、モデルベース型とデータ駆動型といったアプローチの違い、また数理、物理、生理、心理といった分野の違い、さらには大学と医療現場といった組織の違いにより、多様なものになっている。本研究においては、そのような多様な内容について、それらを融合する立場を取った。今後社会的にパーソンセンタードケアを発展させていく基盤構築の一助になった。

研究成果の概要（英文）：(1) Construction of a physical model of focal epilepsy using a cortical thalamic model; a theory of focal epilepsy was constructed from a model-based approach by following the phase transition theory in physics. (2) Proposal of circadian/ultradian rhythm extraction method from sleep stage time series data; a new extraction method of the rhythms was proposed from a data-driven approach by performing latent semantic analysis using the sleep stage as a nominal scale. (3) Measurement of salivary alpha-amylase to support person-centered care for individuals with dementia; it was shown that analyzing longitudinal data for each patient can be a help of person-centered care according to the individuality of person.

研究分野：神経工学

キーワード：モデルベース型 データ駆動型 皮質 視床 相転移 潜在的意味解析 縦断的

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

身体教育学においては生体活動、その中でも脳活動を統合的に捉えることは重要で、生理学に限らず、心理学、あるいはさらに物理学、数学といった、異なる視点からのアプローチが盛んに進められている。しかし、その一方で、各研究領域、特に数理的領域と医療の実践領域は、研究組織が異なることもあり、交流に乏しく、学際的融合に至っていないと思われた。

2. 研究の目的

身体教育学として生体活動、その中でも脳活動、特に皮質-視床系を中心とした活動に着目し、数理、物理、生理、心理の側面から多角的に捉えるとともに、異分野融合を図り、人々が健康に暮らすことに貢献することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究の第一の特徴は、生理学・心理学が対象とする脳活動について、物理学的あるいは数理的な手法で捉えるところにある。その際、生理学的な理論モデルを基礎とする立場(モデルベース型)と、基礎モデルは未知として、多くの実測データから新しい知見を得ることを目指す立場(データ駆動型)があるが、本研究においては、その両者を同時に行うことで、方法論的な融合を図った。その融合は一つの研究組織で行うことは難しい。医療関係者、具体的には認知症患者に対するデイケアサービスを行っているスタッフと共同研究を行った。それが本研究の第二の特徴になっている。以下、詳細を記述する。

(1) 脳の数理モデル化

モデルベース型の立場に立ち脳神経活動を物理学の側面から解析する際に、大きく2つの立場がある。ひとつはホジキン-ハクスレイが示した、神経細胞の電気的な生物物理学モデルを使うもので、一つの神経細胞を単独で考える場合と、多くの神経細胞からなるネットワークを考える場合がある。実際の脳活動においては、当然、多数の神経細胞からなるネットワークを考える必要があるが、何億もの神経細胞をそのまま数式化することは現実不可能で、仮にできたとしても解くことはできない。モデルパラメータが多くなり、有益なシミュレーション、あるいは逆解析(実測値からのモデルパラメータの推定)も困難になる。

それに対して、多くの神経細胞を神経場と捉える数理モデルが提案されてきた。この立場は、神経を電気回路のように扱うものと言える。この立場においても、脳領域(例えば、運動野、感覚野など)を細かく分けて扱うと、多数の素子からなる回路となり、やはり実際に解くことは難しくなる。そこで、考える脳活動を絞る(例えば、てんかん発作、睡眠など)、その脳活動をいくつかの大まかな脳領域(皮質、視床など)をつなぐ単純化された神経回路の作動と考えることで、生体活動、あるいは疾患に関して、数理的に理解することが試みられてきた。本研究でもそのアプローチによる脳神経の数理モデルを用いた。脳活動として、てんかん発作と睡眠に焦点を当て、それを数理的に説明するための脳の領域を大きく2つ、皮質と視床に限った。睡眠については既に成果を報告しており[1]、今回はてんかん発作の理論的な解析に重点を置いた。

(2) 潜在的意味解析

データ駆動型の立場に立ち生体活動を解析する手法は近年盛んに研究されている。その中で、本研究においては、自然言語処理(テキストマイニング)などにも適用されている潜在的意味解析の手法に着目した。端的に述べれば、多くのデータを観測し、その細部ではなくおおまかな特徴を抽出することにより、データの中に潜在する意味を見出すことを試みるもので、数理的には多次元データの低次元化と言える。具体的には特異値分解を中心とした手法を考案し、その妥当性を確認した。この手法を睡眠段階の動的特性解析に適用した。次に述べる医療実践者との共働におけるテキストデータの自然言語処理が、この手法の着想の背景となっている。

(3) 医療実践者との共働

認知症デイサービス提供現場のスタッフとの共働を行った。具体的には、サービス利用者とサービス提供者間のやり取り(「連絡ノート」)のデータ化と、認知症患者に対する唾液アミラーゼ(ストレスマーカー)の測定結果のデータ化を現場スタッフがを行い、本研究代表者はそのデータ解析を主に担当した。その際、ミーティングを毎月行い、単純な作業分担ではなく、共働することを図った。

4. 研究成果

(1) 皮質-視床モデルを用いた焦点性てんかんの物理学的モデルの構築

皮質視床モデルは、数学的には遅延微分方程式になるため取り扱いが難しいが、研究代表者はその扱いを簡易化(縮約)する方法を既に提示している[2]。今回はその結果を発展させることで、

焦点性てんかんの物理学的な基礎理論を構築した。てんかん焦点と健全な部分からなる混合系が示す発作現象を物理学で使われている相転移(個体・液体転移、強磁性・常磁性転移、超伝導・常伝導転移など)の理論に基づいて解析した。数学的には、複素ギンツブルグ-ランダウ方程式の近似解を導出した。神経の数値モデルを用いたてんかん発作の再現については、通常数値計算を必要とする。そのため、再現に成功しても、理論的な理解としては乏しい。今回、提示した数学的近似解析は、てんかん焦点がどのように分布していると発作が起こりやすいのかを簡便な数式で表す。この成果を日本物理学会論文誌(JPSJ)に投稿したところ、受理され[3]、Editor's Choice (JPSJの最近の注目論文から:4月の編集委員会より)に選ばれた[4,5]。

てんかん発作に限らず、パーキンソン病など、神経系の異常な発信と考えられる病理は多い。また、精神疾患の発症や病態遷移を物理学における相転移のように理解することで、縦断的・時系列データから疾病の兆候を捉えたり早期介入を行うことを目指すことが近年盛んに行われている[6]。今回の結果はそのステップアップの一つになると考えている。

(2) 睡眠段階時系列データからの概日リズム・超概日リズム抽出手法の提案[7]

脳神経活動のうち睡眠については、皮質-視床モデルに基づくモデルベース型の立場を一旦離れ、データ駆動型の立場で解析法を検討した。睡眠段階(覚醒、ノンレム睡眠1-3、レム睡眠)は質的・離散的なデータであるが、たとえば、「覚醒」を眠り深度0、「ノンレム睡眠1」を深度1、「ノンレム睡眠2」を深度2、「ノンレム睡眠3」を深度3、「レム睡眠」を深度0.5のように量的データに変換して扱うことが多い。本研究では、このような定量化は用いず、しかも眠り深度の順位も前提としない解析を試みた。すなわち、睡眠段階を(順位を考えた場合には順序尺度になるが)単なる名義尺度とした。

具体的には、先ず前処理として睡眠段階の時系列データを二値化された5次元時系列ベクトルとし、各成分を規格化(時間平均0,標準偏差1)する。次にデータの多次元空間への埋め込みを行う。具体的には、30秒ごとのタイムラグを64個分(32分に相当)考え、 $5 \times 64 = 320$ 次元に多次元化する。そして、以上の準備で整理されたデータ行列に対して特異値分解を行うことで特徴量(潜在的意味)の抽出を行う。この手法を睡眠段階の時系列データの実測値に対して試みた。一日分のデータに対して一日の周期性を仮定した。その結果、特徴量の第一成分(最大特異値に対応する分解成分)は一日周期の矩形波状になり、概日リズムの抽出と解釈できた。さらに、第二成分は、睡眠中におよそ90分周期の振動を表し、超概日リズムと一般的に言われているリズムと解釈できた。

睡眠段階を定量データとしては扱わず、単なる名義尺度として扱っているにも関わらず、概日リズムと超概日リズムが定量的に抽出された。自然言語分析における潜在的意味解析(トピックモデル)に倣って睡眠段階を解析したので、この結果は期待された結果と言えるが、睡眠段階および、そのダイナミクスに対する新たな視点を得たと考えている。

さらに重要と思われることは、皮質-視床モデルに基づく脳波解析法と整合しているということである。研究代表者は、先行課題において皮質-視床モデルを用いた脳波解析の新技术法を提示しているが[1]、その際提示された超概日リズムと本研究で提示した超概日リズムが細部にわたり類似することを確認した。脳波という量的データを用い、皮質-視床モデルを用いたモデルベース型抽出と、睡眠段階という名義尺度からのデータ駆動型抽出が整合することは自明なことではなく、本研究の正当性を主張するものであると理解している。この手法を動的モード分解(DMD)を用いてさらに発展させることを現在進めている。さらに、マルコフモデルを用いた睡眠段階動態解析[8]と比較・融合することで、統合的な理解を得ることが課題となる。

(3) 認知症パーソンセンタードケアへの唾液アミラーゼ測定の有用性提示[9]

皮質-視床モデルに基づく脳波解析法を医療展開することに関して、認知症デイケアサービスを行っている医療法人社団と共同研究を進めているが、その中で、脳波ではなく、唾液アミラーゼ(交感神経活動、あるいはストレスのマーカーとされている)を用いた実践的な研究を行い、成果を得た。およそ3ヶ月におよぶ縦断的な研究を2回に渡って行った。

1回目の研究においては、認知症デイサービスにおける集団音楽療法参加者4名に対して毎週の施術前後の唾液アミラーゼ値を3カ月に渡って測定する縦断的研究を行った。その結果、先ず個人間平均をとると施術前後で有意差はないことが分かった。すなわち、このデータに関して、通例の統計処理では新しい知見が得られず、しかも集団音楽療法に対して、その効果を認定することができないことを意味している。そこで次に、データを個人ごとの時系列として整理した。すると、各個人のデータはそれぞれに顕著なパターン(個性)がいくつか見られた。その一つは測定値時系列の自己相関であり、その原因ははっきりとはしていないが、各個人の体調の周期的な変動の表れと考えている。さらに、施術による測定値の変化に顕著な個性が見られた。施術前の値はどの被験者においても変動があり、それは交感神経の状態、あるいはストレス状態が日によって異なることに対応している。個人差が顕著なのは、その値が施術後にどのように変化するかという変化パターンであった。音楽療法はストレス解消効果があり、したがってストレスマーカーである唾液アミラーゼの測定値は下がるのが予想された。しかし、むしろ上昇する被験者や、ほとんど変わらない被験者がいた。一方、ある被験者においては、施術前に値が低すぎ

る場合は（非活動的な状態と解釈できる）施術により値を上昇させ（活動的になり）逆に、施術前に値が高すぎる場合は（ストレスが溜まっている状態と解釈できる）施術により値を下降させ、施術後の値をほぼ一定にするパターン（ストレスの発散と解釈できる）が見られた。この被験者においては、集団音楽療法が交感神経の活動を整える有効な処方になっていると言える。さらに、驚いたことに、この被験者（以下A氏）の値の減少量と（これはストレス発散の量と解釈できる）先述の施術によって値を上昇させる被験者（以下C氏）の上昇量（これはストレスを受けた量と解釈される）に相関（つまり、施術前後の変化量として負の相関）が見られた。この結果は単なる偶然ではなく、被験者の個性に対応していると考えている。A氏は企業の管理職出身でリーダーシップを得意とし、他方C氏は個人商店経営者出身で集団になじむことにあまり慣れていない。そうした、個性の対立がこの結果に反映されたと解釈している。

2回目の研究は被験者を上述したA氏に限り、施術内容を音楽療法の他、臨床美術、リズム体操、筋トレの4種類に拡大して同様な唾液アミラーゼ測定を行った。その結果、音楽療法においては第1回の研究と同様な結果（施術後値が安定する）が再現されたが、その他の施術では異なった。施術によりあまり変化せず、むしろ若干値を上昇させることが多かった。

本研究により、パーソンセンタードケアを行う際に、唾液アミラーゼの測定が個人差、すなわち個性を定量化する一助になることを確認することができた。第9回日本認知症予防学会学術集会において、共働した看護師の菅谷由紀子氏が看護師の立場から本研究成果を発表したところ[10]、優秀な発表として浦上賞が授与された[11]。今後はより詳細なデータ収集と解析を行い、今回の結果について、その原因を探ることなどが課題となる。また、唾液アミラーゼ分泌は視床下部-交感神経系-副腎髄質からなる生理学的回路が関与しているとされているが、本研究課題でベースにした皮質-視床の回路とその生理学的回路とを連結した回路を考えることは、心身の状態変化、特に睡眠-覚醒遷移や精神的ストレスの蓄積-発散などを理論的に捉えることにつながるかと考えている。今後の課題としたい。

<引用文献>

- [1] 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*. 57(03), 2018, 122-128. DOI: 10.3414/ME17-01-0151
- [2] Ikuhiro Yamaguchi, Yutaro Ogawa, Yasuhiko Jimbo, Hiroya Nakao, Kiyoshi Kotani. Reduction theories elucidate the origins of complex biological rhythms generated by interacting delay-induced oscillations. *PloS one*, 6(11), 2011, e26497. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026497>
- [3] Ikuhiro Yamaguchi, Takuya Isomura, Hiroya Nakao, Yutaro Ogawa, Yasuhiko Jimbo, Kiyoshi Kotani. Suppression of macroscopic oscillations in mixed populations of active and inactive oscillators coupled through lattice Laplacian. *Journal of the Physical Society of Japan*. 88(5), 2019, 054004. <https://doi.org/10.7566/JPSJ.88.054004>
- [4] Hiroshi Kori. Another Role of Neural Communication: Suppression of Undesirable Oscillations. *JPSJ News Comments*, 16(09), 2019. <https://doi.org/10.7566/JPSJNC.16.09>
- [5] 宮下精二. JPSJの最近の注目論文から：4月の編集委員会より. *日本物理学会誌* 74(8), 2019, p. 563-567. https://doi.org/10.11316/butsuri.74.8_563
- [6] 志村広子, 中村亨, 山口郁博, 山本義春. 心理・行動の強縦断データにみられる精神疾患の発症・病態遷移兆候信号と超早期介入への応用可能性. *計測と制御*, 58(2), 2019, p.102-108. <https://doi.org/10.11499/sicej1.58.102>
- [7] Ikuhiro Yamaguchi, Akifumi Kishi, Fumiharu Togo, Yoshiharu Yamamoto. Method to extract latent semantic components from noisy categorical time-series data applied to human sleep stage data. 25th International Conference on Noise and Fluctuations ICNF 2019. <https://doi.org/10.29007/8q7z>
- [8] Akifumi Kishi, Ikuhiro Yamaguchi, Fumiharu Togo, Yoshiharu Yamamoto. Markov modeling of sleep stage transitions and ultradian REM sleep rhythm. *Physiological Measurement*. 39(8), 2018, 084005 (9pp). <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aad900>
- [9] Ikuhiro Yamaguchi, Yukiko Sugaya, Mutsumi Ogata. Measurement of salivary alpha-amylase to support person-centered care for individuals with dementia. *IEEE 1st Global Conference on Life Sciences and Technologies (LifeTech)*, 2019, p.290-291. DOI: [10.1109/LifeTech.2019.8883864](https://doi.org/10.1109/LifeTech.2019.8883864)
- [10] 菅谷由紀子, 尾方睦望, 辻正純, 黒宮寛之, 山口郁博. 認知症の経過を物語としてとらえ、強みを見出すことの試み. 第9回日本認知症予防学会学術集会, 2019. DOI: [10.13140/RG.2.2.32435.17443/1](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.32435.17443/1)
- [11] [prizewinner.pdf \(umin.jp\)](https://www.u-min.jp/prizewinner/pdf/umin.jp)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ikuhiro Yamaguchi, Takuya Isomura, Hiroya Nakao, Yutaro Ogawa, Yasuhiko Jimbo, Kiyoshi Kotani	4. 巻 88
2. 論文標題 Suppression of Macroscopic Oscillations in Mixed Populations of Active and Inactive Oscillators Coupled through Lattice Laplacian	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Physical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 54004
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7566/JPSJ.88.054004	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 Kishi Akifumi, Yamaguchi Ikuhiro, Togo Fumiharu, Yamamoto Yoshiharu	4. 巻 39
2. 論文標題 Markov modeling of sleep stage transitions and ultradian REM sleep rhythm	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiological Measurement	6. 最初と最後の頁 084005 ~ 084005
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1361-6579/aad900	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 志村 広子、中村 亨、山口 郁博、山本 義春	4. 巻 58
2. 論文標題 心理・行動の強縦断データにみられる精神疾患の発症・病態遷移兆候信号と超早期介入への応用可能性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 計測と制御	6. 最初と最後の頁 102 ~ 108
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11499/sicejl.58.102	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Jerome Clifford Foo, Valentina Vengeliene, Hamid Reza Noori, Ikuhiro Yamaguchi, Kenji Morita, Toru Nakamura, Yoshiharu Yamamoto, Rainer Spanagel	4. 巻 10
2. 論文標題 Drinking Levels and Profiles of Alcohol Addicted Rats Predict Response to Nalmefene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 471
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphar.2019.00471	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 該当する

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 管谷由紀子、尾方睦望、辻正純、黒宮寛之、山口郁博
2. 発表標題 認知症の経過を物語としてとらえ、強みを見出すことの試み
3. 学会等名 第9回日本認知症予防学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾方睦望、辻正純、管谷由紀子、山口郁博
2. 発表標題 唾液アミラーゼによる集団音楽療法 での個性の可視化 ~A氏の強みを生かすことができた1例~
3. 学会等名 第9回日本認知症予防学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ikuhiro Yamaguchi, Akifumi Kishi, Fumiharu Togo, Yoshiyuki Yamamoto
2. 発表標題 Method to extract latent semantic components from noisy categorical time-series data applied to human sleep stage data
3. 学会等名 International Conference on Noise and Fluctuation (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口 郁博、岸 哲史、東郷 史治、中村 亨、山本 義春
2. 発表標題 皮質-視床-皮質ループ強度の脳波による推定：医用展開に向けた検討
3. 学会等名 生体医工学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ikuhiro Yamaguchi, Yukiko Sugaya, Mutsumi Ogata
2. 発表標題 Measurements of salivary alpha-amylase to assist in person-centered care for people with dementia
3. 学会等名 IEEE LifeTech (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口郁博、管谷由紀子、尾方睦望
2. 発表標題 唾液アミラーゼ活性測定による個性の抽出
3. 学会等名 情報処理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田栄子、管谷由紀子、小山雅乃 ¹ 及部智子 辻正純 山口郁博
2. 発表標題 認知症者に寄り添うケア技法の開発と形式知化 - 臨床美術士の立場から -
3. 学会等名 認知症予防学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾方睦望、管谷由紀子、辻正純、山口郁博
2. 発表標題 集団音楽療法における「認知的働きかけ」の導入
3. 学会等名 認知症予防学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菅谷由紀子、尾方睦望、山口郁博
2. 発表標題 唾液アミラーゼと計量テキストを量的データとする物語研究 -あるデイサービス利用者を主人公として -
3. 学会等名 混合研究法学会
4. 発表年 2018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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------