

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16891

研究課題名（和文）機械学習を用いたニューラルオシレーションの非正弦性機能メカニズムの解明

研究課題名（英文）A novel approach to EEG focusing on non-sinusoidal properties of neural oscillations

研究代表者

大城 武史（Ohki, Takefumi）

東京大学・ニューロインテリジェンス国際研究機構・特任研究員

研究者番号：70807875

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ニューラルオシレーションの非正弦性に着目し、非正弦性による解析結果への影響やその機能的意義について、検討および検証を行った。本研究による最大の成果は、第1に脳データ定量化における非正弦性の影響を明らかにした点。第2に、非正弦性の影響を克服する新たな定量化方法（Wasserstein Modulation Index）を開発した点。第3に、非正弦性と脳病態の関りを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ニューラルオシレーションの「非正弦性」という脳が作り出す波の「いびつな形状」に着目することで、脳の新たな特徴を明らかにしました。例えば、非正弦性に着目することによって、思春期の脳特徴や脳病態との新たな関りが明らかになりました。また、この非正弦性からより詳細な特徴を抽出する新しい方法も独自に開発しました。これらの成果により、これまで明らかになっていなかった脳の特性が明らかになることが期待されます。

研究成果の概要（英文）：In this study, I focused on the non-sinusoidal nature of neural oscillation and examined the effects on the brain data analysis results and its functional significance. The most significant results of this study are the followings: first, the clarification of the influence of non-sinusoidality on the brain data quantification. Second, a novel quantification method (Wasserstein Modulation Index) was developed. Third, I clarified the relationship between non-sinusoidality and brain pathology.

研究分野：神経科学

キーワード：非正弦性 phase-amplitude coupling ニューラル オシレーション 最適輸送理論 パーキンソン病

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。

## 1. 研究開始当初の背景

Richard Caton(1875)や Hans Berger(1929)が生体脳の電気現象を報告して以来、脳の電気生理学的な活動を反映する脳波は、脳・神経科学において中心的な指標となっている。その中でも、脳波に含まれる律動成分「ニューラル・オシレーション」は脳状態や機能性を反映する重要な特性の1つである。本研究では新たな方向性として、ニューラル・オシレーションの「非正弦性」に着目する。本来、ニューラル・オシレーションは非正弦性を強く有しているが、近年ニューラル・オシレーションの非正弦的な特徴が従来の解析手法を用いた計算結果、発達の生理学的特徴、様々な脳病態特徴に大きな影響を与える可能性が指摘されていた。

## 2. 研究の目的

そこで、本研究では新たに、非正弦を考慮にいたれた新たな解析手法の開発と非正弦性に着目した様々な生理学的特徴の定量化を通して、ニューラル・オシレーションの非正弦性特徴による影響を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究では、非正弦性を模した様々なシミュレーションデータや、げっ歯類の LFP データ、ヒトの MEG データ (思春期、健常成人、双極性障害、統合失調症) を用いて調査を行った。

## 4. 研究成果

本研究の成果は、大きく4つ挙げられる。第1に、phase-amplitude coupling(PAC)を定量化する既存手法は、脳波が持つ非正弦的な特徴からの影響を強く受けてしまうことを明らかにした(Ohki, 2022)。より具体的には、既存手法では明らかなアーチファクトに鋭敏に反応し、coupling の位相に応じて定量値の挙動が大きく変化してしまうことが明らかになった。そこで、本研究ではこれらの影響を回避し、より生理学的に妥当なデータに対してのみ適切な応答を示す新手法、Wasserstein Modulation Index を単著で開発した(図1)。

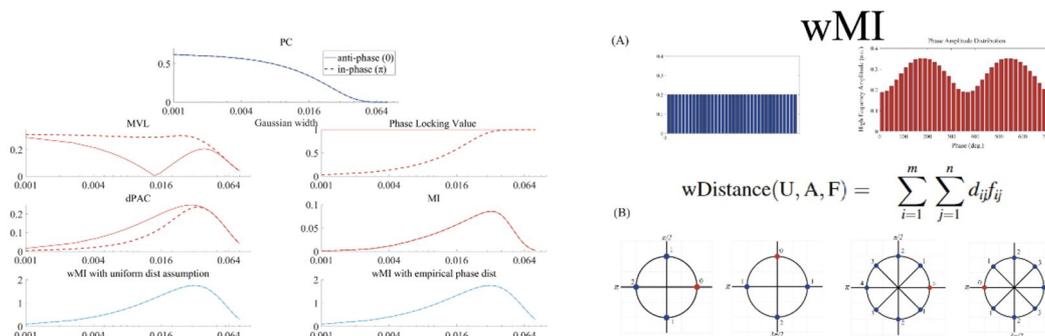


図1 非正弦波による既存手法への影響と Wasserstein Modulation Index(wMI). (Left) 位相が非一様となるシミュレーションデータを用いて、既存手法への影響を明らかにした。とりわけ、オイラーの等式(例 MVL)を用いた手法は非正弦性に大きな影響を受けることが明らかになった。一方、wMI (水色)では非正弦的な特徴には影響されないことが明らかになった。(Right) wMI の計算方法。この手法では、位相平面における位相角度を「距離」と定義することで、帰無仮説分布から実際のデータ分布を作成する為の輸送コストの最適化計算を行う。

第2に、既存のフィルタリング手法を用いずに、特定の周波数に応じた時空間的な特徴を抽出する generalized eigendecompositon MEG(gedMEG)という手法を考案し、これまで困難とされてきたリップル波の非侵襲的な計測および定量化を可能とする新たな手法を考案した(図2, Ohki et al. under prep).

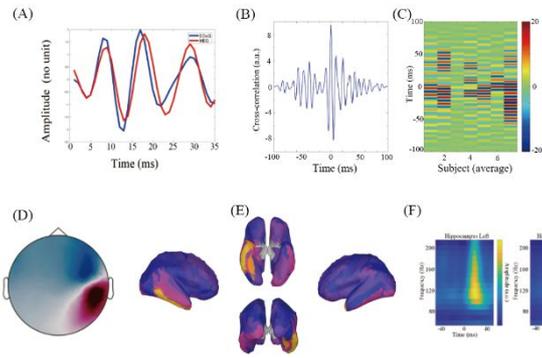


図2. SEEG と MEG による同時計測. (A)同時に検出されたリップル波の重ね合わせ. 青が SEEG, 赤が MEG で検出されたリップル波の1例 (B)検出された全リップル波の cross-correlation. 両計測機器で検出されたリップル波は極めて高い相似性を示した. (C)被験者毎の cross-correlation のカラーマップ. (D) GED によって作成された Spatial filter. (E) 脳信号源推定法によるリップル波のソース推定. (F) 信号源推定した海馬のリップル波を Wavelet 変換によって周波数パワーを定量化.

第3に、双極性障害の脳オシレーションに見られる特異的な脳活動を、グラフ理論を用いて定量化した。これらの特徴は既存の診断指標とも相関することが明らかになった(Suto et al. 2020, 図3,4)。

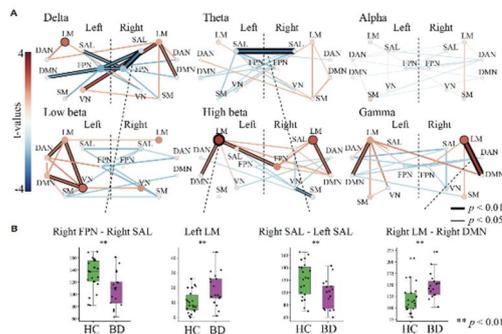


図3 Inter-及び intra-community edge の計算結果と群間比較. (A) この図では inter- 及び intra-community edge における群間差を t 値として、カラースケールで表している。線の太さと色が inter-community edge の t 値を表しており、円の色と大きさが intra-community edge の t 値を反映している。この両指標は delta から gamma までの各周波数帯それぞれにおいて計算している。(B) Inter- 及び Intra community edge で群間差が見られた脳機能ネットワーク値の box plot. 双極性障害に見られるいくつかのネットワーク機能異常 (例 Left Limbic 領域) が明らかになった(Suto et al. 2020)

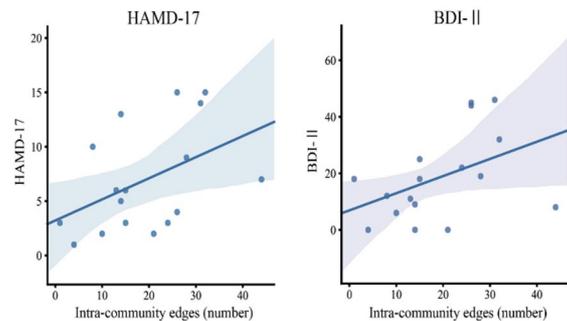


図4 Intra community edge の値と双極性障害診断に用いられる2つの指標との相関図. 左図では Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17)、左図では Beck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II) との相関を表す。両指標共に、正の相関が見られた(Suto et al. 2020)。

同様の手法を用いて、統合失調症患者の病態生理の解明を行った(Tagawa et al. 2020, 図5)。

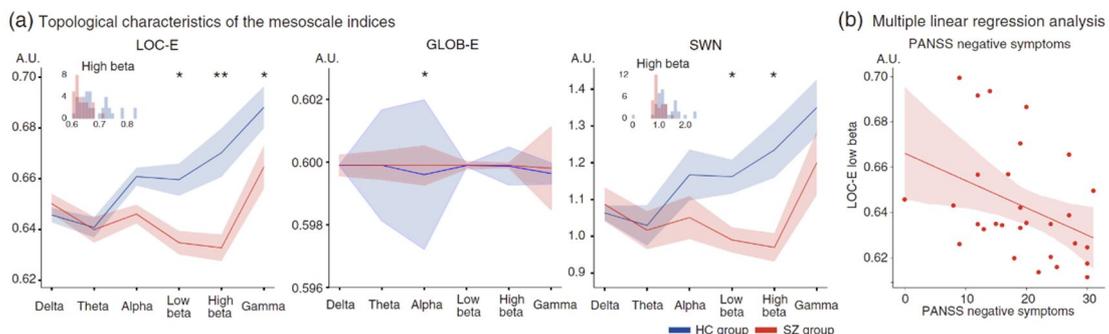


図5 群間差が見られたグラフ指標と PANSS negative symptoms との相関. 群間差は local efficiency と Global efficiency においてみられたが、PANSS との相関は beta 帯域の local efficiency においてのみ見られた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ohki Takefumi, Matsuda Takeru, Gunji Atsuko, Takei Yuichi, Sakuma Ryusuke, Kaneko Yuu, Inagaki Masumi, Hanakawa Takashi, Ueda Kazuhiro, Fukuda Masato, Hiraki Kazuo	4. 巻 10
2. 論文標題 Timing of phase amplitude coupling is essential for neuronal and functional maturation of audiovisual integration in adolescents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 e-pub
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/brb3.1635	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 Sunaga Masakazu, Takei Yuichi, Kato Yutaka, Tagawa Minami, Suto Tomohiro, Hironaga Naruhito, Ohki Takefumi, Takahashi Yumiko, Fujihara Kazuyuki, Sakurai Noriko, Ujita Koichi, Tsushima Yoshito, Fukuda Masato	4. 巻 11
2. 論文標題 Frequency-Specific Resting Connectome in Bipolar Disorder: An MEG Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 e-pub
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsyt.2020.00597	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 Tagawa Minami, Takei Yuichi, Kato Yutaka, Suto Tomohiro, Hironaga Naruhito, Ohki Takefumi, Takahashi Yumiko, Fujihara Kazuyuki, Sakurai Noriko, Ujita Koichi, Tsushima Yoshito, Fukuda Masato	4. 巻 --
2. 論文標題 Disrupted local beta band networks in schizophrenia revealed through graph analysis: A magnetoencephalography study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 --
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pcn.13362	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 Ohki Takefumi	4. 巻 374
2. 論文標題 Measuring phase-amplitude coupling between neural oscillations of different frequencies via the Wasserstein distance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Methods	6. 最初と最後の頁 109578 ~ 109578
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jneumeth.2022.109578	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 大城武史 マイケル・コーエン ニコール・スワン 松田孟留
2. 発表標題 ニューラル・オシレーションの非正弦性に着目した新たなアプローチ
3. 学会等名 第43回日本神経科学学会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大城武史
2. 発表標題 一般化固有値分解を用いたヒトにおけるリップル波定量化手法の提案
3. 学会等名 第43回日本神経科学学会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大城武史
2. 発表標題 MEGニューロフィードバック法を用いた高齢者の顔認知機能改善の試み
3. 学会等名 国際電気通信基礎技術研究所(ATR)研究会 「最新のEEG/MEG研究と電流源推定法の現在地」（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大城武史
2. 発表標題 ニューラル・オシレーションの正弦性に着目した新たな研究アプローチ
3. 学会等名 日本神経科学学会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takefumi Ohki, Takufumi Yangaisawa, Hui Ming Khoo, Shota Yamamoto, Yuya Fujita and Haruhiko Kishima.
2. 発表標題 Detection of the sharp wave ripples in human via generalized eigendecomposition using concurrent measurements with ECoG and MEG
3. 学会等名 日本神経科学学会 (国際学会)
4. 発表年 2020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
---------	---------