

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2011～2013

課題番号：23240094

研究課題名(和文)うつ病の予兆検知へ向けた身体活動時系列の臨床応用基盤に関する研究

研究課題名(英文)Clinical application of physical activity time series: toward detection of early warning of depression

研究代表者

山本 義春 (Yamamoto, Yoshiharu)

東京大学・教育学研究科(研究院)・教授

研究者番号：60251427

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 37,500,000円、(間接経費) 11,250,000円

研究成果の概要(和文)：気分障害を対象とした個人適合型の予兆検知システム(sign-based Ecological Momentary Assessment)を構築する。身体活動における「行動組織化」と「間欠性」を最適に記述する行動異常指標を、治療過程や臨床的分岐点(再発、増悪・軽快過程)の計測データ解析を通じて開発・改良するとともに、その精神医学的妥当性を検証した。また、精神行動異常の数理モデリングによる行動組織化の理論背景の検討を行った。これらにより、身体活動の変調をトリガーに問診を行う個人適合型予兆検知システムの実現に繋がる基盤技術を確立した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed at establishing a personalized early-warning-detection-system (sign-based Ecological Momentary Assessment) for mood disorders. We measured locomotor activity around clinical bifurcation points (e.g. relapse, exacerbation, and remission) and treatment, and then developed a behavioral biomarker for the diseases, characterizing motor abnormalities, specifically, alterations in behavioral organization and/or an increased intermittency of locomotor activity. In addition, we examined the underlying theoretical background of the behavioral organization by the mathematical modeling. Through these clinical and mathematical validations of our behavioral biomarker, we could obtain a firm basis for realization of early warning detection of the mood disorders, triggered by alteration in locomotor activity.

研究分野：生体情報論・教育生理学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：気分障害 行動リズム 身体活動時系列 行動異常

## 1. 研究開始当初の背景

- (1) 気分障害は重要な健康問題・社会問題であり、早期診断を含め、適切な対処・治療の重要性が強く認識されつつある。しかしながら、疾患に伴う抑うつ気分や病態を記述する客観的バイオマーカーの欠如が、それらの大きな障壁となっている。
- (2) 近年、我々は、ヒトの日常生活下での自発的身体活動時系列に特徴的な統計法則(行動組織化則)を発見し、さらにそのパラメータの変化が、うつ病における寡動性の精神行動異常を反映する可能性を示した。具体的には、身体活動時系列より高活動期間と低活動(休息)期間をそれぞれ定義し、それらの継続時間の累積密度分布を評価した。休息継続期間は広範囲(約1分から約40分)にわたり、両対数表示で直線性を持つべき乗分布に従うが、大うつ病性障害患者では、分布を特徴付けるパラメータ(べき指数)の値に高度に有意な低下が見られることを示した(Nakamura et al., PRL, 2007)。これは、長期にわたる低活動期間頻度の系統的増加を意味し、活動開始という行動面の変化が起こりにくくなったことを意味している。以上のことは、身体活動の客観的指標により、従来は全く不可能であった気分変動兆候の連続的・客観的把握が可能であることを示しており、本研究の着想の根幹を成している。
- (3) さらに、野生型マウスの微細身体活動から求めた休息/活動期間分布がヒト健常人と全く同一の分布に従うことを発見し、行動制御様式に関連する休息/活動パターンの統計的特性が種を超えて保存されていることを示した。この種を超えた普遍的統計則を「行動組織化」則と定義するとともに、べき指数が行動異常の客観的評価指標であり、その背後に生物学的基盤が存在することを示唆した。加えて、概日リズムの生成に参与する時計遺伝子(Period 2 遺伝子)に変異を有するマウスではうつ病患者と同様なパラメータ変化が見られることを確認した(Nakamura et al., PLoS ONE, 2008)。
- (4) うつ病における行動組織化則の変化は身体活動の間欠性(不規則な時間間隔で発生するバースト状パターン)の増大を反映したものと考えられる。うつ病患者では長期休息期間の頻度が増加し、健常人と比較して、非一様性がより強い(patchyな)非ポアソン過程となり、この特徴が統計分布の値の変化と対応していると考えられる。以上から、非ポアソン性もしくは間欠性を記述する指標も気分障害の有用な指標となり得る。実際、間欠性を反映する身体活動の局所統

計量の評価により、うつ病に伴う変化や健常人での主観的な抑うつ度との相関を確認している。これらのことは、比較的短い期間の身体活動時系列から気分変動の連続的な兆候把握が可能であることを示唆する。

- (5) 気分障害につながる抑うつ気分は自覚的にも気づきにくいことが、早期診断や症状への早期対処の妨げとなっている。このような「気づき」の困難さを補うのには Ecological Momentary Assessment (EMA: 情報端末等を電子日記として用いて、日常生活下での自覚症状を実時間の問診により記録する手法)(Stone A.A. & Shiffman S., Ann Behav Med, 1994)が有用であり、我々も、精神疾患・心身症での臨床応用に実績を上げてきた(Saito et al., Psychosomatic Medicine, 2005)。
- (6) 一般的な EMA は、疾病兆候の有無に関係なく予め決められた時間に繰り返し問診が行われるが、被験者の負担や兆候の予測可能性を考えた場合、現実的に有用であるとは言えない。それに対して、何らかの重要な兆候が現れた場合にのみ効果的に問診を行うような EMA が、概念的には提唱されている。しかし、気分変動等の兆候の客観的測度がこれまでに存在しなかったため、このタイプの EMA の成功例は未だ存在しない。

## 2. 研究の目的

- (1) 気分障害を対象とした個人適合型の予兆検知システムを実現するため、身体活動における行動組織化則と間欠性を最適に記述する行動異常指標を、治療過程や「臨床的分岐点」(再発、増悪・軽快過程)の計測データ解析を通じて開発・改良し、その精神医学的妥当性を検証する。
- (2) うつ病モデルマウスによる電気・神経生理学実験と精神行動異常の数理モデルリングにより、行動組織化の行動学的・神経科学的機序の解明を進め、指標の理論背景の検討に基づく改良を行う。開発指標を用いた兆候検出モデル、およびそれに基づく問診(sign-based EMA)システムを構築する。

## 3. 研究の方法

- (1) ~ (3)の研究テーマを設定する。
- (1) **精神疾患患者を対象とした身体活動時系列と臨床情報の収集**: 治療過程や再発、増悪、軽快といった「臨床的分岐点」における身体活動の特徴と臨床評価スコアとの共変性の検討、および先行研究で得られた行動異常指標の精神医学的妥当性を検証するため、以下に記載する気分障害を対象とした日常生活下での長期連続身体活動(アクチグラフ計測)

とEMAの計測を行う。

**修正型電気痙攣療法**：難治性うつ病患者への修正型電気痙攣療法(mECT)の施行過程での身体活動と抑うつ気分の変容を経時的に評価する。mECTは症状の改善に高い有効性と即効性を持つ。それゆえ、気分障害と精神行動異常との直接的関連性の理想的な検証系であり、開発・改良される指標の病態特異性の評価が可能である。

**再発・増悪・軽快過程**：気分の変調と共変する定量的指標の開発・検証系として気分障害(大うつ病性障害、気分変調性障害など)における薬剤治療効果、症状の軽快過程を計測する。また、躁状態とうつ状態を繰り返す双極性障害は高い再発率を示すが、双極性障害患者においても、再発や増悪・軽快といった臨床的分岐点に視点を当てたデータの計測を行う。

### (2) 身体活動の変調に基づく sign-based EMA システムの構築

**指標の決定**：身体活動時系列の行動組織化則・間欠性を記述する指標の精神医学的妥当性の評価を行う。先行研究で提案した行動指標 および間欠性を反映する局所統計量等を検討する。加えて、(3)での理論的アプローチの結果を検討し、行動異常指標として最適な指標を開発、同定する。

**兆候検知モデルの構築**：開発指標を用いて、統計的検知モデルを構築する。モデル構築では、指標とEMAによる抑うつ気分の得点間の関係を統計的回帰モデル・機械学習等を用いて記述し、推定精度の高いものを選択する。気分変調である可能性を提示する信号処理システムを構築する。その上で、連続的に提示される兆候の度合いに応じて問診を行う sign-based EMA システムを構築する。また、構築システムの臨床的妥当性を検証するとともに個人適合化を行う。

(3) 行動組織化の機序の解明：神経科学のおよび数理科学的側面から行動組織化の機序解明を目指す。

**神経科学的アプローチ**：マウスの身体活動データおよび概日リズム等の生体リズムを司る視交叉上核とその出力神経核等の神経活動の同時計測、また、脳微小透析法による神経伝達物質の測定を通じて、行動組織化機序の神経レベルでの解明を目指す。野生型に加え、種々の時計遺伝子変異マウスおよびうつモデル動物や薬理効果についても検討を行う。

**数理科学的アプローチ**：行動組織化則の数学的・物理学的機序の理論背景の解明を目的に、行動則の現象論的モデリングを行う。我々は休息期間でのべき分布とそのパラメータ変化は、活動開始のタ

イミングについての優先性に基づく確率的待ち行列モデルを拡張することによって説明できることを示しており、上記での神経活動や脳内伝達物質がどのようにモデルパラメータである優先度変数に関連しているかなどの観点から、行動組織化の機序に迫る。

**統計モデルに基づく指標開発**：(2)での兆候検知モデルを構築する際、局所時系列データの統計量である間欠性指標が予測子として有用になる場合も考えられる。待ち時間がべき分布に従うような非ポアソン過程生成モデル等を検討し、 の変化と局所変動パターンとの関連を検討し、モデル構築に利用する。

## 4. 研究成果

各テーマの主な研究成果をまとめる。

(1) 精神疾患患者を対象とした身体活動時系列と臨床情報の収集：本研究課題を遂行するのに資するデータの収集を行った。

大うつ病性障害患者を対象に修正型電気痙攣療法施行過程(n=6、約4週間)および薬物治療過程(n=19、治療前後の約1週間)における身体活動の連続計測および臨床情報の記録を行った。

躁・うつ状態を高頻度で繰り返す急速交代型の双極性障害患者(延べ12人)を対象に、長期連続身体活動計測(1か月~2年半)を行い、病相転移時期を含む身体活動と主観的気分の同時連続記録を得ることに成功した。

行動指標の臨床的妥当性・疾患特異性を検討する目的で、双極性障害と遺伝的・病態的にも共通する部分が多い統合失調症患者の身体活動を計測した(n=19、約1週間)。

### (2) 身体活動の変調に基づく sign-based EMA システムの構築

統合失調症患者データの行動組織化指標について検討した。その結果、大うつ病性障害患者と同様に、健常対照群に対して休息期間の系統的な増加がみられ、その分布パラメータに有意な減少を確認した。一方、活動期間分布(伸張型指数分布)の裾野の形状を特徴づけるパラメータ(伸張指数)は、うつ病患者とは異なり有意に減少した。このことは、統合失調症患者では、休息期間の持続性が増大する(間欠性の増大)とともに活動期間についても持続性が増す、すなわち、行動生起頻度は低下する(休息状態から活動状態への移行が生じ難い)が、一度活動を始めると終了しづらい(休息へ移行しづらい)ことを意味する。このような行動変調は、統合失調症における解離行動や反復・緊張病性などの行動異常を反映していると考えられた。また、行動組織化に関する行動異常指標は

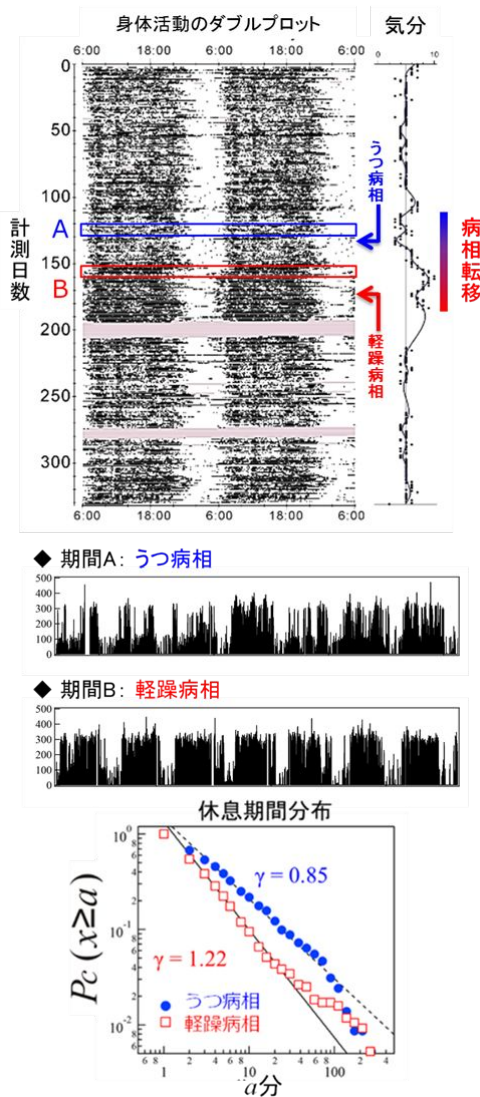


図1: うつ病患者の超長期連続計測と病相における行動指標の変化

うつ病などの気分障害の評価のみならず、統合失調症の行動異常の定量化にも有用であることが示唆された。

双極性障害患者のうつ病相では、大うつ病性障害患者と同様、身体活動時系列における休息期間の系統的な増加（すなわち、間欠性の増加）がみられ、べき指数の値が顕著に低下することを確認した。一方、軽躁病相では、そのような間欠性の増加が抑えられ、うつ病相と比較して、べき指数の値が増加（もしくは正常化）することを確認した。さらに、主観的気分と行動指標との間に、有意な正の相関（ $r=0.61$ ,  $p<0.05$ ）が存在することを確認し、開発指標が双極性障害における病相の客観的評価のみならず、病相転移の評価にも有用であることを示した（図1）。

また、「病相転移」前の抑うつ気分の変動にその前兆とも考えられる質的変化（変動の振幅および自己相関の増大）が存在することを確認し、病相転移の予測につながる重要な予備的解析結果を

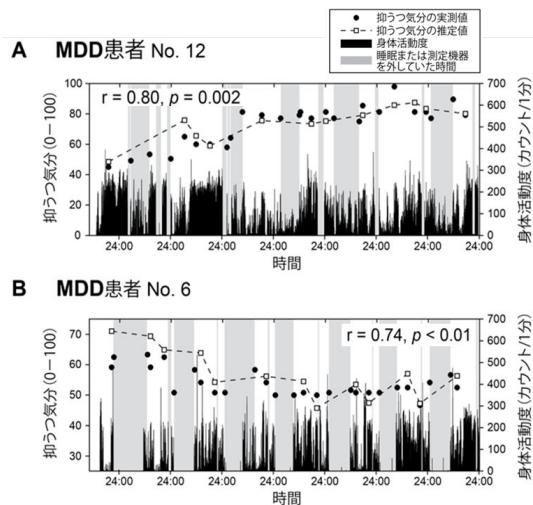


図2: 局所身体活動量による抑うつ気分の推定。

得た。

時間解像度の高い評価手法の確立を目的に、EMA で計測した健常人（ $n=43$ ）および大うつ病性障害患者（ $n=14$ ）の日内の抑うつ気分と身体活動の間欠性を反映する局所統計量（平均値と歪度）との共変関係をマルチレベルモデルにより解析した。両群ともに身体活動の間欠性の増大と日内の抑うつ気分の上昇とに有意な共変関係が存在することを確認した。さらに、疾患群と健常群間で局所統計量（すなわち、活動パターンの間欠性）および抑うつ気分スコアの記述統計量は有意に異なるにも関わらず、両者の関係性（統計モデルの係数）には群間の違いが認められない（ただし、統計モデルの切片が疾患群で有意に異なる）ことを示した。

うつ病患者において個人適合化モデルを構築したところ、モデル構築に使用していない評価データにおいて、身体活動の統計指標のみから有意に抑うつ気分が推定可能であることを確認した（図2）。これらのことは、客観的かつ連続計測可能な身体活動から、日常生活下の抑うつ気分を連続的に評価することが可能であることを意味し、気分障害の客観的かつ定量的な病態変化のモニタリング、さらには疾患の早期発見・発症予測に寄与すると考えられる。

### (3) 行動組織化の機序の解明

概日リズムの主要な生成要素である Bmal1 遺伝子および Clock 遺伝子のノックアウトマウスの連続身体活動を計測し、行動則への影響を検討した。これらの遺伝子は行動組織化則で記述されるヒト精神疾患様行動異常とは独立であり、ヒトうつ病患者と同様な行動変化は先行研究で報告した Per2 遺伝子変異マウスに特有であることを報告した。

Per2 遺伝子変異マウスと脳報酬系機

能異常との関係に関する報告が存在すること、また、我々が提案した優先度に基づき行動選択を行う意思決定過程を組み込んだ待ち行列モデル(脳内意思決定システム、もしくは、脳内の情動・報酬系のパラメータ値の変化)により、身体活動における統計則とその変化を再現できることから、行動則の変化に報酬系機能異常が関連することを示唆した。

#### 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10件)

J. Kim, T. Nakamura, H. Kikuchi, T. Sasaki, Y. Yamamoto, Co-variation of depressive mood and locomotor dynamics evaluated by ecological momentary assessment in healthy humans, PLoS ONE, 8(9), e74979, 2013, 査読有

DOI:10.1371/journal.pone.0074979

中村亨、山本義春、自発的身体活動の生成機序と精神疾患における破綻原理の解明、日本神経回路学会誌、20(3)、123-134、2013、査読無

DOI: 10.3902/jnns.20.123

中村亨、武井邦夫、種市撰子、金鎮赫、佐々木司、山本義春、潜在する双極性障害を見つけるために 行動解析の観点から、精神科、22(6)、599-604、2013、査読無

T. Nakamura, K. Takei, S. Taneichi, J. Kim, T. Sasaki, Y. Yamamoto, Intermittent locomotor dynamics and its transitions in bipolar disorder, Proceedings of ICNF 2013, 1-4, 2013, 査読無

DOI: 10.1109/ICNF.2013.6578924

T. Nakamura, T. Takumi, A. Takano, F. Hatanaka, Y. Yamamoto, Characterization and modeling of intermittent locomotor dynamics in clock gene-deficient mice, PLoS ONE, 8(3), e58884, 2013, 査読有

DOI:10.1371/journal.pone.0058884

W. Sano, T. Nakamura, K. Yoshiuchi, T. Kitajima, A. Tsuchiya, Y. Esaki, Y. Yamamoto, N. Iwata, Enhanced persistency of resting and active periods of locomotor activity in schizophrenia, PLoS ONE, 7(8), e43539, 2012, 査読有

DOI:10.1371/journal.pone.0043539

T. Nakamura, Y. Yamamoto, Behavioral organization of locomotor activity and its modeling, Proceedings of SCIS&ISIS2012, 1013-1016, 2012,

査読有

T. Nakamura, T. Takumi, A. Takano, Y. Yamamoto, Characterization of intermittent locomotor dynamics in circadian clock gene mutant mice, Proceedings of BSI'12, 9-12, 2012, 査読有

中村亨、菊地裕絵、吉内一浩、山本義春、数理科学モデルから精神行動異常を解く、精神科、第18巻、第5号、554-559、2011、査読無

山本義春、生体のマルチスケールゆらぎ~心拍変動と身体活動時系列の長期相関と病態~、診断と新薬、第48巻、261-263、2011、査読無

[学会発表](計16件)

中村亨、自発的身体活動に基づく双極性障害の病相変化の客観的評価とその予測、第6回日本不安障害学会学術大会、2014/02/01、東京

金鎮赫、大うつ病性障害患者における不安・抑うつ気分と身体活動度の実時間モニタリングとその関係、第6回日本不安障害学会学術大会、2014/02/01、東京

張娜、EMAによる自覚症状、睡眠、身体活動量の関係に関する探索的研究、第6回日本不安障害学会学術大会、2014/02/01、東京

中村亨、精神疾患における行動制御系のゆらぎ、続日本ゆらぎ現象研究会、2014/01/12、東京

T. Nakamura, Intermittent Locomotor Dynamics and Its Transitions in Bipolar Disorder, The 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2013/07/07, Osaka

T. Nakamura, Intermittent locomotor dynamics and its transitions in bipolar disorder, The 22nd Int. Conf. on Noise and Fluctuations, 2013/06/25, Montpellier, France

T. Nakamura, Behavioral organization of locomotor activity and its modeling, The 6th International Conference on Soft Computing and Intelligent Systems & The 13th International Symposium on Advanced Intelligent Systems, 2012/11/22, Kobe

中村亨、身体活動時系列による精神疾患の客観的診断技術の開発、第55回自動制御連合講演会、2012/11/18、京都

中村亨、Continuous and quantitative evaluation of

locomotor dynamics in bipolar disorder、第14回八ヶ岳シンポジウム、2012/11/03、東京

Y. Yamamoto, Of mice and men - Universality in behavioral organization, The 16th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism, 2012/09/09, Sapporo

T. Nakamura, Characterization of intermittent locomotor dynamics in circadian clock gene mutant mice, The 7th International Workshop on Biosignal Interpretation, 2012/07/03, Como, Italy

中村亨、身体活動における行動組織化とその数理モデル、第56回システム制御情報学会研究発表講演会、2012/5/21、京都

中村亨、身体活動時系列にみる行動組織化とその生成機序-精神行動異常の統一的理解に向けて、第26回生体・生理工学シンポジウム、2011/09/20、滋賀

T. Nakamura, Depressed Human Dynamics: Behavioral Organization of Locomotor Activity and its Modeling, The 33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2011/08/30, Boston, USA

Y. Yamamoto, Noise and fluctuations in human physiology: anomalous statistics in health and diseases, The 21st International Conference on Noise and Fluctuations, 2011/06/13, Toronto, Canada

中村亨、身体活動時系列にみる行動組織化とその生成機序、第50回生体医工学会大会、2011/04/30、東京

#### 〔図書〕(計1件)

中村亨、武井邦夫、種市摂子、金鎮赫、佐々木司、山本義春、日本評論社、不安障害と双極性障害:身体活動時系列に基づく双極性障害の病相転移予測、179-195、2013

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

山本 義春 (YAMAMOTO, Yoshiharu)  
東京大学・大学院教育学研究科・教授  
研究者番号: 60251427

##### (2)研究分担者

佐々木 司 (SASAKI, Tsukasa)  
東京大学・大学院教育学研究科・教授

研究者番号: 50235256

内匠 透 (TAKUMI, Toru)  
理化学研究所・脳科学総合研究センター・シニアチームリーダー  
研究者番号: 00222092

吉内 一浩 (YOSHIUCHI, Kazuhiro)  
東京大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号: 70313153

北島 剛司 (KITAJIMA, Tsuyoshi)  
藤田保健衛生大学・医学部・准教授  
研究者番号: 40360234

##### (3)連携研究者

大島 紀人 (OSIMA, Norihito)  
東京大学・学生相談ネットワーク本部・講師  
研究者番号: 70401106

中村 亨 (NAKAMURA, Toru)  
東京大学・大学院教育学研究科・特任助教  
研究者番号: 80419473