

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26242069

研究課題名(和文) うつ病の予防へ向けた行動・心理動態の実時間モニタリングの臨床応用に関する研究

研究課題名(英文) Clinical application of real-time psycho-behavioral monitoring toward prevention of depression.

研究代表者

山本 義春 (Yamamoto, Yoshiharu)

東京大学・大学院教育学研究科(教育学部)・教授

研究者番号：60251427

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,800,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病の予防を目指した日常生活下における行動・心理動態のモニタリングシステムを構築するとともに、疾患発症・病態変化に伴う行動・心理動態の変容を評価・予測する客観的・定量的指標の開発を行った。さらに、行動・心理動態の変容とその移現象に関わる背後の生体システムの動力的構造をデータ駆動型で推定することにより、開発指標の動力的意味付けを行った。また、疾患発症・病態遷移の早期検知に資する動力的機序に関する知見を得た。

研究成果の概要(英文)：We developed a real-time monitoring system for behavioral and psychological dynamics in daily life, aiming at prevention of depression. We developed objective and quantitative indicators to evaluate and predict alterations in behavioral and psychological dynamics associated with disease onset / pathological conditions. Furthermore, based on data driven approaches, we reconstructed dynamical structures of psycho-behavioral systems behind the transition phenomena / pathological conditions of behavioral and psychological dynamics, and then found the significant associations of the developed indices with the characteristics of the identified systems. We also gained insight the mechanism that contributes to the early detection of disease onset and pathological state transitions.

研究分野：健康情報学

キーワード：行動リズム 気分障害 報酬機能

## 1. 研究開始当初の背景

うつ病をはじめとする気分障害は重要な健康問題・社会問題であり、その早期発見・診断、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、疾患に伴う気分の変調や病態を客観的に記述する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。近年、我々は、多くの精神疾患で行動異常がみられることから、ヒトの日常生活下での自発的身体活動の連続計測を行い、そこに特徴的な統計法則(行動組織化則:自発的身体活動における「休息」と「活動」のダイナミクスに存在する制御則で、身体活動時系列の間欠性を生み出す)が存在することを発見した[1]。さらに、その統計則を特徴づけるパラメータの変化が、様々な精神疾患(大うつ病性障害[1]、不安障害[2]、双極性障害[3]、統合失調症[4])の行動異常を反映することを示すとともに、報酬系機能異常との関連を示唆した[5]。

さらに、Ecological Momentary Assessment (EMA)(情報端末等を電子日記として用いて、日常生活下での気分や身体症状等の自覚症状を実時間の問診により記録する手法)[6]によって記録された抑うつ気分の日内・日間変動が身体活動の局所的な間欠性の変化と共変することを、健常人[7]およびうつ病患者において確認するとともに、連続的に測定された身体活動から症状の連続推定が可能であることを示した。

これらのことは、精神疾患患者では、自発的身体活動の生成に関わる行動制御システムに変調・破綻が生じていることを意味する。また、行動制御の異常は、その出力系である身体活動時系列の変容やそれに寄与する心理・報酬系の変化として反映されることから、それらの変動特性の定量化は、従来は全く不可能であった精神疾患の病態の連続的・客観的モニタリングの実現に繋がると考えられる。

疾患の発症予測や早期発見を実現するためには、疾患発症へと繋がる変化点を捉えることが重要である。本研究では疾患の発症や再発・増悪・軽快等が生じる時点を「臨床的分岐点」と定義し、その近傍における行動・心理動態の特性を解明する。

## 2. 研究の目的

本研究では、うつ病の発症や再発・悪化・軽快等の病態変化点(臨床的分岐点)における行動・心理動態の不安定性や遷移・破綻現象を評価・予測する客観的・定量的手法の開発と、その背後に存在する動力学の機序の解明を目指す。具体的には、先行研究で得られた自発的身体活動における「行動組織化」と気分障害患者にみられる「間欠性」の増大、および報酬系機能異常との関連性を切り口に、日常生活下の身体活動・気分・自覚症状・報酬系機能の同時連続モニタリングに基づく、精神医学的・数理科学的根拠を伴ったう

つ病の早期発見・予防技術の開発と、そのモバイルヘルスシステムへの実装を目指す。

## 3. 研究の方法

うつ病発症の早期発見・予防技術の開発およびそのモバイルヘルスシステムへの実装を目的に、下記の3項目を行う。

(1) 報酬系EMAシステムの構築とその臨床医学的妥当性の検証: スマートフォンを利用した既存のEMAシステムの改良を行い、報酬系機能の評価課題を加え、その臨床医学的妥当性を検証した上で、実システムへ実装する。自覚症状(身体症状・気分状態等)や行動ログの記録が可能な既存のEMAシステムとの統合化を図ることによって、これらの計測項目が同一システムによって計測可能なように改良する。また、臨床的分岐点を捉えるための最適な報酬・心理課題の開発、課題内容・形式、頻度等についても検討する。

(2) 臨床的分岐点における気分障害の行動・心理動態連続モニタリングと客観指標の開発: 気分障害患者、およびその前駆症状と関連するリズム・睡眠障害患者を対象として、日常生活下での長期連続身体活動を計測(アクチグラフ計測)し、EMA(気分、自覚症状、報酬系・心理課題等)を実施する。被験者は、臨床的分岐点を捉えるに資する患者をできるだけ多くリクルートする。

計測データの変動特性を多角的に検討することにより、行動・心理動態の変容を評価可能な定量化指標を開発し、疾患発症との共変性を明らかにする。先行研究で提案した不活動性に関する行動指標[1]も候補ではあるが、本研究では、临床上より重要である臨床的分岐点を補足するため、疾患の動特性をより精度よく捉えることが可能な、動力学理論に基づく指標の開発を目指す。

(3) 行動・心理動態の変容に関わる動力学構造の解明: 臨床的分岐点近傍において行動・心理動態の変容に関わる背後の生体システムの動力学構造をデータ駆動型で再構築する。同定された数理モデル(システム方程式)のパラメータと気分・自覚症状等の臨床データおよび報酬系機能指標との関連を明らかにすることによって、疾患発症・病態変化に関わる制御パラメータの決定とその臨床医学的意味づけを行う。同定したシステムの動力学構造を数理・数値解析(分岐構造の解析)を用いて詳細に検討することによって、疾患の動力学の機序の解明および臨床的分岐点の予測可能性を明らかにする。これにより、上記(2)の指標の理論的背景を探る。

## 4. 研究成果

既存の EMA アプリの改修を行うとともに、日常生活下における報酬系機能評価が可能な報酬系 EMA ネットワークシステムの開発を行った。最適な報酬・心理課題の検討を行うとともに、日常生活下での課題実行およびネットワークを介したサーバへの結果の蓄積、結果に応じたフィードバックを可能とするシステム基盤を構築した。

先行研究で提案した行動指標 の精神医学的妥当性を検証するため、睡眠相後退症候群を対象に、身体活動の長期連続計測を行った。睡眠相後退症候群では、大うつ病性障害患者と同様に の有意な低下（休息期間の系統的な増加と間欠性の増大）が確認された。また、概日リズムに関しては、アクトフェーズの後退および12時間周期の変動であるセミサーカディアン振幅の低下が確認された。また、アクトフェーズの後退と臨床スコアとの間に有意な正の相関が認められた。これらの結果は、うつ病の前駆症状の一つであるリズム障害の客観的評価が自発的身体活動から可能であることを示唆する。

臨床的分岐点近傍における行動・心理動態の変容に関わる背後の動力学構造を再構築する手法として、身体活動時系列データからそれを生成する確率微分方程式（動力学システム）をデータ駆動型で推定する手法の確立を行い、その有用性・妥当性を検証した。身体活動時系列から推定された動力学システムのモデルパラメータの疾患依存性（大うつ病性障害、統合失調症）と病態依存性（双極性障害の軽躁病相とうつ病相）を確認した。推定された動力学システムの安定点の位置とその力学的安定性について検討した結果、行動指標 とシステムの安定点の位置との間に有意な相関関係が存在することを確認した。さらに、双極性障害患者の病相遷移時期近傍において、安定点の力学的安定性が低下すること（臨界減速が現れること）を支持する結果を得た。これらの結果は、行動指標 の変化は、身体活動時系列の生成システムの安定点の位置変化を反映する指標であったことを示すとともに、動力学システムの安定点の位置が精神疾患の疾患・病態を定量化するのに有用な動力学指標であることを意味する。また、安定点の力学的安定性の評価が病相・病態変化の予測に有用であることを示唆する。

当該研究の発展として、ドイツ・ハイデルベルク大学との共同研究を行った。精神疾患との合併率が高いアルコール依存症のラットモデルの長期連続飲酒行動および自発活動データの解析を行い、依存症の成立過程における行動変化とそれに基づく発症兆候（早期警戒信号）の検知可能性につい

て解析した。具体的には、異なる濃度（5%、10%、20%）のアルコールと水を常時自由に摂取可能な環境に暴露されたラットは、自発的・日常的にアルコールを摂取するようになるが、一定期間後に、断酒期間を設けると、元の環境に戻した際に断酒前よりも高濃度のアルコールを安定的に好んで摂取するようになる（アルコール依存症の成立）。この過程を何度も繰り返すとさらに依存症の安定度が増す。依存が成立するとされる最初の断酒後までのデータを解析したところ、依存成立後に、ヒトうつ病患者と同様に身体活動の行動指標 の低下や概日リズムの変化が確認された。さらに依存症が成立する断酒期間中は、活動データにおける概日リズムの安定性が低下し低周波のゆらぎ（ウルトラディアンリズム）が顕著になることを確認した。これらは、依存という新たな安定状態への遷移において、早期警戒信号としての（臨界）減速現象が存在することを示唆する。

#### <引用文献>

- [1] T. Nakamura, Y. Yamamoto, et al. Phys. Rev. Lett., 99, 138103, 2007.
- [2] 中村 亨, 山本 義春など, 精神科, 18(5), 554-559, 2011.
- [3] T. Nakamura, Y. Yamamoto, et al. Proceedings of ICNF, DOI: 10.1109/ICNF.2013.6578924, 2013.
- [4] W. Sano, T. Nakamura, Y. Yamamoto, et al. PLoS ONE, 7(8), e43539, 2012.
- [5] T. Nakamura, Y. Yamamoto, et al. PLoS ONE, 8(3), e58884, 2013.
- [6] The Science of REAL-TIME Data Capture. Oxford University Press, New York, 2007.
- [7] J. Kim, T. Nakamura, Y. Yamamoto, et al. PLoS ONE, 8(9), e74979, 2013.

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Foo, J. C., K. Nagase, S. Naramura-Ohno, K. Yoshiuchi, Y. Yamamoto, and K. Morita. Rank among peers during game competition affects the tendency to make risky choices in adolescent males. *Frontiers in Psychology* 8, 16-1-14, 2017. 査読有 DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00016

J. Kim, T. Nakamura, Y. Yamamoto, A Momentary Biomarker for Depressive Mood *InSilico Pharmacology*, 4, 4-1-6, 2016. 査読有 DOI: 10.1186/s40203-016-0017-6

T. Nakamura, K. Kiyono, H. Wendt, P. Abry, Y. Yamamoto, Multiscale Analysis of Intensive Longitudinal Biomedical Signals and its Clinical Applications, *Proceedings of the IEEE*, 104, 242-261,

2016. 査読有  
DOI: 10.1109/JPROC.2015.2491979

J. Kim, T. Nakamura, H. Kikuchi, K. Yoshiuchi, T. Sasaki, Y. Yamamoto, Continuous estimation of depressive mood from spontaneous physical activity in major depressive disorder, IEEE J Biomed Health Inform., 19, 1347-1355, 2016. 査読有  
DOI: 10.1109/JBHI.2015.2440764

J. Kim, T. Nakamura, H. Kikuchi, K. Yoshiuchi, Y. Yamamoto, Co-variation of Depressive Mood and Spontaneous Physical Activity Evaluated by Ecological Momentary Assessment in Major Depressive Disorder, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2014, 6635-6638, 2014. 査読有  
DOI: 10.1109/EMBC.2014.6945149

[学会発表](計 13 件)

中村 亨, 強縦断データを用いた動的疾患研究、第 35 回日本医用画像工学会大会、2016 年 7 月 22 日、千葉大学西千葉キャンパスけやき会館(千葉県・千葉市)

中村 亨, 自発的身体活動の強縦断データによる双極性障害の連続病態把握と病相遷移予測、第 55 回日本生体医工学会大会、2016 年 4 月 27 日、富山市民プラザ(富山県・富山市)

Y. Yamamoto, Multiscale analysis for behavioral intermittency and inertia --toward objective and predictive mental health--, Workshop on 'Mathematical Identification of Momentary Biomarkers' by Excellence Initiative of University of Heidelberg, 2016/4/11, Mannheim(Germany)

中村 亨, 自発的身体活動にみるヒト行動原理とその生成機序の解明、発達基礎科学研究会、2016 年 1 月 22 日、同志社びわこリトリートセンター(滋賀県・大津市)

中村 亨, 日常生活行動にみられる行動制御と精神疾患におけるその破綻、RIMS 研究集会 第 12 回生物数学の理論とその応用、2015 年 11 月 25 日、京都大学数理解析研究所(京都府・京都市)

Y. Yamamoto, Multiscale analysis of intensive longitudinal biomedical signals and its clinical applications, GretsI 2015, 2015/9/09, Lyon (France)

中村 亨, 健康情報学の現状と課題 ～予測医療による健康リスク制御に向けて

～、ヘルスケア・医療情報通信技術研究会、2015 年 9 月 3 日、九州工業大学 飯塚キャンパス(福岡県・飯塚市)

J. Kim, Co-variation of Depressive Mood and Spontaneous Physical Activity Evaluated by Ecological Momentary Assessment in Major Depressive Disorder, The 36rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2015/8/30, Chicago(USA)

Y. Yamamoto, Fatigue and mood assessed with the DRM and EMA, Conference on the Day Reconstruction Method (DRM): Review and New Directions, 2015/1/8, California(USA)

中村 亨, 精神疾患における行動制御系の破綻原理の機序解明に向けて、第 78 回形の科学シンポジウム、2014 年 11 月 22 日、佐賀大学(佐賀県・佐賀市)

中村 亨, 連続行動モニタリング情報に基づく精神疾患の早期発見技術の開発、ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2014、2014 年 9 月 19 日、金沢大学(石川県・金沢市)

中村 亨, Health Informatics (健康情報学): 日常生活の健康関連行動の連続モニタリングと計測データの利活用、第 37 回日本神経科学大会、2014 年 9 月 12 日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

金 鎮赫, 大うつ病性障害における自発的身体活動に基づく抑うつ気分の連続評価法の開発、第 53 回日本生体医工学会大会、2014 年 6 月 24 日、仙台国際センター(宮城県・仙台市)

## 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

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

森田 賢治 (MORITA KENJI)  
東京大学・大学院教育学研究科・准教授  
研究者番号：60446531

(3)連携研究者

中村 亨 (NAKAMURA TORU)  
大阪大学・大学院基礎工学研究科・特任教授  
研究者番号：80419473