

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K04184

研究課題名（和文）非線形相関性に着目した多次元生体信号のネットワーク解析

研究課題名（英文）Network Analysis of multidimensional biosignals focused on non-linear correlation

研究代表者

吉田 久 (Yoshida, Hisashi)

近畿大学・生物理工学部・教授

研究者番号：50278735

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：多次元生体信号のネットワーク解析は、その信号発生の機序を知るうえで非常に有用なツールとなる。脳機能解析においては盛んにネットワーク解析が行われているが、そのほとんどがピアソン積率相関係数を用いた線形相関解析に終始している。本研究では難治性てんかんのネットワーク解析を試金石として、多次元ネットワーク解析法に関する研究を実施した。多変数間のコネクティビティ解析にネットワーク構造を的確に捉えるために偏相関関数を導入したこと、時間遅れを考慮した方向グラフの導入、さらに「平均コネクティビティ強度追跡法」と呼ぶマクロな視点に基づくネットワーク解析法などを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

てんかんは脳内で発生する異常興奮脳波の伝播によって意識障害や痙攣などを引き起こす慢性的な脳神経疾患である。有病率は約1%に上り、最も多い慢性疾患の一つである。一般にてんかんの治療では抗てんかん薬を用いた投薬治療が行われるが、投薬によって発作を抑制できない場合、外科治療が考慮される。外科治療を行う際にはてんかん焦点や異常興奮脳波伝播経路を正確に同定することが重要である。本研究ではこのてんかん患者の皮質脳波を用いて、多次元生体信号のネットワーク解析法の開発を行ったものである。てんかんの病態解明（異常興奮脳波の伝播経路や焦点の特定など）につながる成果は臨床上も極めて重要である。

研究成果の概要（英文）：Network analysis of multidimensional biological signals is a very useful tool to understand the mechanism of signal generation. Although network analysis has been widely used in brain function analysis, most of them are based on linear correlation analysis using the Pearson product-moment correlation coefficients. In this study, we conducted a research on multidimensional network analysis methods using network analysis of intractable epilepsy as a touchstone. We introduced a partial correlation function to accurately capture the network structure in multivariate connectivity analysis, introduced a directional graph that takes into account time delays. We have also developed a macroscopic network analysis method called "average connectivity strength tracking".

研究分野：生体信号解析

キーワード：ネットワーク解析 コネクティビティ強度 相互相関関数 偏相関関数 平均コネクティビティ強度追跡法 皮質脳波解析 てんかん

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

近年、機能的磁気共鳴画像(fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging)を用いた脳機能解析が盛んに行われるようになってきている。これら fMRI 解析には SPM, FSL などが用いられることが多く、機能的ネットワーク解析によく使われる起点相関解析(seed-based correlation analysis)では、起点となる関心領域(ROI: Region Of Interest)に含まれる各ボクセルの平均 fMRI 信号系列と全脳の各ボクセル間のピアソン積率相関係数を求めることによって行われる。fMRI 画像は、脳内の神経活動を局所血流の変化として BOLD 信号から推定するものであり、実際の神経活動に比べ非常に遅く、時定数にして 5 秒程度の変化を捉えるものであるため、ピアソン積率相関係数を用いた機能的ネットワーク解析は妥当であると考えられる。一方で、脳波(EEG: Electroencephalogram)や皮質脳波(ECoG: Electrocorticogram)は、頭皮上あるいは皮質上で、脳神経活動による電位変化を集団的ではあるものの直接的に計測したものである。脳神経細胞の情報伝達様式を生理学的に鑑みれば、各チャンネル間には生理的・物理的距離を反映した時間遅れや、線形相関では計測できない非線形な関連性も存在していると考えるのが妥当である。しかし、従来から行われているピアソン積率相関係数は、単なる線形な相関性を評価するだけであり、観測信号が持つ豊富な情報量を十分に活用できているとは言えない。そこで本研究課題では、複雑な結合様式を呈する脳神経細胞のネットワーク構造を、観測される生体信号、特に EEG / ECoG を用いて明らかにする解析法の確立を目指したものである。具体的には 2 チャンネル間から、異なる他のチャンネルの影響を取り除き、時間遅れも考慮した偏相関関数の導入、さらには情報の方向性を考慮した因果性、および線形相関では測定できない非線形相関性を測定するための測度を導入した新たなネットワーク解析方法確立を目的として実施された。

2. 研究の目的

てんかんは有病率が人口の約 1% に達する脳神経疾患であり、投薬治療により約 75% の患者の発作を抑制することが可能となる[1]。残りの約 25% は難治性てんかんと呼ばれ、これに対しては外科的治療が有効であるとされる[1][2]。外科的治療を行う際には、手術結果の向上やてんかん焦点を切除することによる神経障害を防ぐために、てんかん焦点を正確に同定する必要がある[3]。また、てんかん焦点と繊維連絡を持つ脳皮質にも焦点を持つケースも存在し、この場合には、異常興奮脳波伝播経路を正確に同定する必要がある。現在、てんかん焦点及び異常興奮脳波伝播経路の同定は、術前モニタリングの際に記録された皮質脳波を中心に、様々なデータを用いて医師の目視によって行われる[4]。しかし、目視による診断は医師の技量に依存するという問題を孕んでいることは否めないため、コネクティビティ解析などから定量的に異常興奮脳波伝播経路を知ることが重要となる。近年脳機能研究においては、脳の各領域間のネットワーク解析やコネクティビティ解析が盛んに行われているが[5]、てんかんに対しては焦点同定に関する研究が主であり[6]、てんかん発作に対するコネクティビティ解析を行った例は少ない。特に、難治性てんかん患者の皮質脳波に対してコネクティビティ解析を行った例はほとんど報告されていない。そこで本研究では、定量的かつ視覚的にチャンネル間のコネクティビティ形態を示すことができる解析手法として、コネクティビティを可視化することができるコネクティビティ解析の提案を行った。

3. 研究の方法

3.1. 使用データ

皮質脳波の計測は、近畿大学医学部脳神経外科において術前モニタリングのために、難治性てんかん患者の頭蓋を開頭し硬膜下に電極を留置して行われた。計測は各電極の双極誘導にて行われており、計測時の患者 A のチャンネル位置を図 1 に示す。患者 A において、前頭葉に 0 から 15 チャンネル、側頭葉内側に 16 から 23 及び 40 から 44 チャンネル、24 チャンネルから 39 チャンネルは側頭葉外側に位置している。

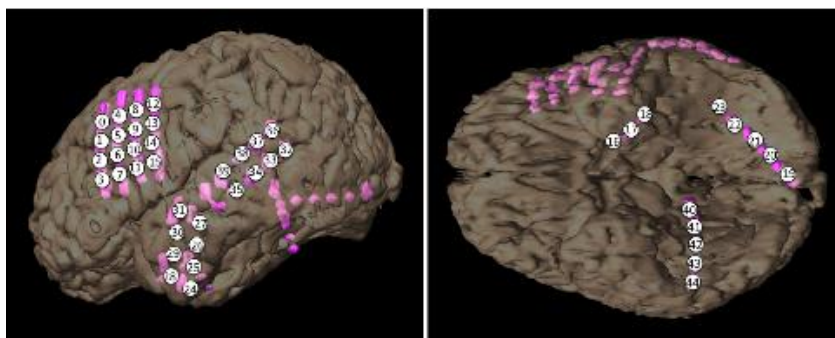


図 1 皮質脳波チャンネル位置

3.2. 解析手法

3.2.1. 相互相関関数を用いたコネクティビティ解析

まず以下の式を用いて、皮質脳波を記録した全チャンネル間の相互相関関数 $\rho_{ij}(\tau)$ を計算する。

$$\rho_{ij}(\tau_{ij}) = \frac{\text{Cov}\{x_i(t), x_j(t + \tau)\}}{\sqrt{\text{Var}\{x_i\} \cdot \text{Var}\{x_j\}}} \quad (1)$$

ここで、 $x_i(t)$ 、 $x_j(t)$ はチャンネル*i*及び*j*の皮質脳波を表している。ただし、 $\text{Cov}\{\cdot\}$ 、 $\text{Var}\{\cdot\}$ はそれぞれ共分散関数および分散を表している。このとき統計的に無相関と考えられる相関関数値を0とし、最大となる相互相関関数値 $\max\{|\rho_{ij}(\tau_{ij})|\}$ とそのときの遅れ時間 τ_{ij} を用いて、チャンネル*i*及び*j*間のコネクティビティ強度 d_{ij} を定義する。なお本研究における最も大きな遅れ時間 $\max\{\tau_{ij}\} = 0.1$ 秒に設定した。

$$d_{ij} = \alpha(1 - \max\{|\rho_{ij}(\tau_{ij})|\}) + (1 - \alpha) \frac{|\arg \max\{|\rho_{ij}(\tau_{ij})|\}|}{\max\{\tau_{ij}\}} \quad (2)$$

ここで、 α はコネクティビティ強度を構成する最大相関値と遅れ時間の重みを決定する任意の係数であり、本報告では両者の重みを均等に扱い、 $\alpha = 0.5$ とした。なお、 d_{ij} はグラフの辺長として使用するため、チャンネル間のコネクティビティ強度が強いほど小さな値を持つように定義されている。最後に求めたコネクティビティ強度 d_{ij} を辺長とする最小木を構成することで、チャンネル間のコネクティビティを可視化する。

3. 2. 2. 偏相関係数を用いたコネクティビティ解析

各チャンネル間のコネクティビティ強度を求める際に、相互相関関数に代えて、偏相関係数 r_{ij}^* による新たなコネクティビティ強度 d_{ij}^* を定義する。 r_{ij}^* は

$$r_{ij}^* = -\frac{r^{ij}}{\sqrt{r^{ii}}\sqrt{r^{jj}}} \quad (3)$$

ここで、 r^{ij} は相互相関行列 $R = (r_{ij})$ の逆行列 $R^{-1} = (r^{ij})$ の*i j*要素である。相関関数と同様に統計的に無相関と考えられる偏相関係数 r_{ij}^* を0とする。このように求めた最大の偏相関関数値と遅れ時間を用いて、コネクティビティ強度 d_{ij}^* を

$$d_{ij} = \alpha(1 - \max\{|r_{ij}^*|\}) + (1 - \alpha) \frac{|\arg \max\{|r_{ij}^*(\tau_{ij})|\}|}{\max\{\tau_{ij}\}} \quad (4)$$

と定義する。なお $|\arg \max\{|r_{ij}^*(\tau_{ij})|\}|$ はチャンネル*i j*間における偏相関関数が最大となる遅れ時間であるが、本報告においては遅れ時間を考慮せずに、 $|\tau_{ij}| = 0$ における偏相関係数を用いているため、第二項は0となり $\alpha = 0$ と同義となる。最後に求めたコネクティビティ強度 d_{ij}^* を辺長とする最小木を構成することでチャンネル間のコネクティビティの可視化する。

3. 2. 3. 平均コネクティビティ強度による解析

皮質脳波を1秒の窓を使って切り出し、式(1)を用いて最大相関値とその遅れ時間を計算し、これらを用いて $\alpha = 1$ の時のコネクティビティ強度を式(2)より求める。次に求めたコネクティビティ強度 d_{ij} の上位1%の平均を計算する。これをてんかん発作時の全区間に渡り窓を異動させることによって平均コネクティビティ強度の追跡を行う。

4. 研究成果

4. 1. 相互相関関数を用いたコネクティビティ解析結果

解析区間を異常興奮脳波が脳全体に伝播する1秒として解析を行った結果の一例(患者A)を図2に示す。○は節点、節点内の数字は計測チャンネル番号を表している。また、節点を結ぶ各辺はチャンネル間のコネクティビティ強度が強い程太く表現されている。最小木は最もチャンネル間のコネクティビティが高いものが最上位になるように表示した。患者Aにおいては、側頭葉外側のチャンネル同士が強いコネクティビティを持つことが示された。また、側頭葉内側、前頭葉チャンネルも同様に隣接するチャンネル同士でコネクティビティを持つことが示された。患者Aにおける他のモダリティであるPET解析の結果を図3に示す。PET解析では、側頭葉外側及び側頭葉内側にて糖代謝の低下がみられ、側頭葉内側の海馬付近が焦点であるという診断がなされている。この診断結果に基づいて外科的治療が実施され、術後の経過は良好であったことがわかっている。この結果から、提案手法によって得られた結果は医師の所見が矛盾しないことがわかり、提案手法の有効性が示唆されたといえる。

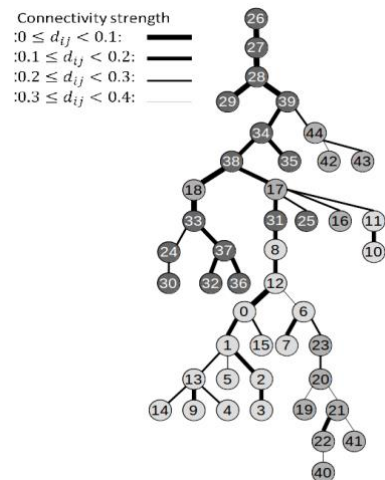


図2 コネクティビティ形態 (相互相関関数による)

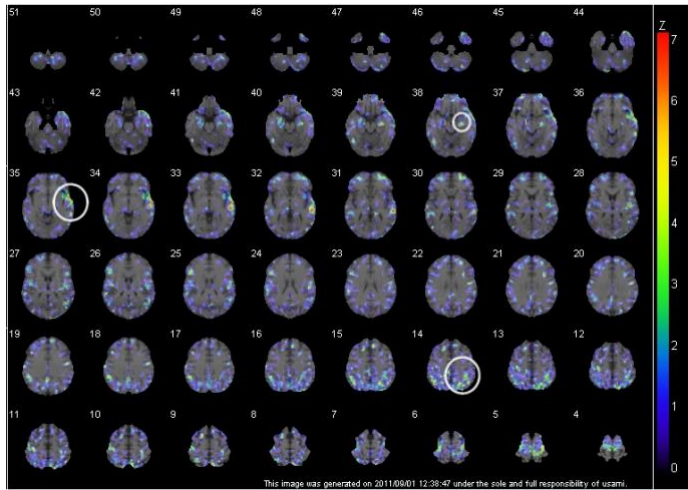


図3 PET解析の結果

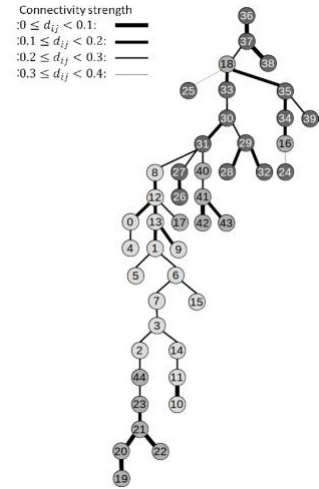


図4 コネクティビティ形態 (偏相関関数による)

4.2. 偏相関関数を用いたコネクティビティ解析結果

患者Aの皮質脳波に対して偏相関係数を用いた手法により解析を行った結果を図3に示す。側頭葉外側のチャンネルが強いコネクティビティを持った後、側頭葉内側の一部のチャンネルと結合する。その後、側頭葉外側のチャンネルから前頭葉のチャンネルへと連結することが示された。患者Aにおいて、相互相関関数を用いた手法、偏相関係数を用いた手法、両者においてコネクティビティ形態に大きく違いがみられなかった理由としては、患者Aにおいては異常興奮脳波が皮質上に並んだ電極間を伝播することが比較的少ないためと考えられる。すなわち、患者Aにおいては異常興奮脳波が海馬から側頭葉に向かって放射状に伝播していることが推察される。このように偏相関関数と相関関数を併用して使用することにより、てんかん脳波の伝播形態がより詳しく考察できるようになった。

4.3. 平均コネクティビティ強度による解析結果

患者Aの発作時の平均コネクティビティ強度を追跡したものを図5に示す。平均コネクティビティ強度が上昇する30秒付近は異常興奮脳波が脳全体に伝播している区間にあたる。その後、平均コネクティビティ強度が減少しているため、異常興奮脳波が伝播した後は脳の各部位が独立して活動すると考えられる。また、平均コネクティビティ強度は異常興奮脳波が収束する際に再び上昇するという新たな知見が示された。

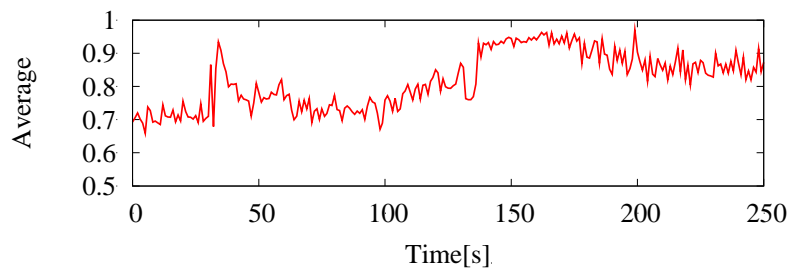


図5 平均コネクティビティ強度の追跡例

異常興奮脳波収束区間も異常興奮脳波伝播区間と同様に高い平均コネクティビティ強度を持つことから、異常興奮脳波収束期に対して異常興奮脳波伝播期と同様にコネクティビティ解析を行った結果を図6に示した。比較及び検討を行った結果、隣接するチャンネル同士コネクティビティを持つ事は両区間に共通している。しかしながら、異常興奮脳波伝播区間と比較し、異常興奮脳波収束区間におけるコネクティビティ形態は、前頭葉のチャンネル同士のコネクティビティが強くなること示された。この結果から異常興奮収束区間では異常興奮抑制性脳波が伝播することで異常興奮が収束すること、また異常興奮抑制性脳波は前頭葉より伝播しており、そのため前頭葉のチャンネル同士のコネクティビティが上昇したことが考えられる。

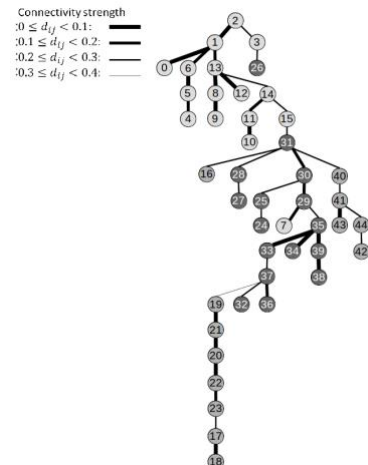


図6 収束期のコネクティビティ形態

参考文献

- [1] G. D. Cascino. "Commentary: How has neuroimaging improved patient care?" *Epilepsia*, Vol. 35, no. 6, pp. S103-S107, 1994.
- [2] S. Wiebe. et. al. "A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy" *N. Engl. J. Med.*, Vol. 345, no. 5, pp. 311-318, 2001.
- [3] E. Niedermeyer and F. et. al. *Electroencephalography*, Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1993.
- [4] Jenssen S. et. al. "Focal seizure propagation in the intracranial EEG" *Epilepsy Res.*, Vol. 93, pp. 25-32, 2011.
- [5] Meilan Sua. et. al. "Alterations in the limbic/paralimbic cortices of Parkinson's disease patients with hyposmia under resting-state functional MRI by regional homogeneity and functional connectivity analysis" *Parkinsonism and Related Disorders*, Vol. 21, pp. 698-703, 2015.
- [6] Yuko Mizuno-Matsumoto. et. al. "Visualization of Epileptogenic Phenomena Using Cross-Correlation Analysis: Localization of Epileptic Foci and Propagation of Epileptiform Discharges" *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. Vol 46, no. 3, MARCH 1999.

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 1件）

1. 著者名 富永滋, 吉田久, 中迫昇, 岩城達也	4. 巻 J102-D
2. 論文標題 感情画像刺激提示下の脳波アルファ帯域実効電圧のスケーリング係数の応答	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 電子情報通信学会論文誌 D	6. 最初と最後の頁 399, 410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 富永 滋、吉田 久、中迫 昇、岩城 達也	4. 巻 J102-D
2. 論文標題 感情画像刺激提示下の脳波アルファ帯域実効電圧のスケーリング係数の応答	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 電子情報通信学会論文誌D 情報・システム	6. 最初と最後の頁 399 ~ 410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14923/transinfj.2018JDP7050	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 Hisashi Yoshida, Kazuhiro Ishida, Sho Kikkawa	4. 巻 2102
2. 論文標題 Application of Time-Frequency Analysis in Biomedical Signals and The Challenges	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 数理解析研究所講究録	6. 最初と最後の頁 32 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 田中 綜一郎、吉田 久、宮内 正晴、中野 直樹、加藤 天美	4. 巻 Annual56
2. 論文標題 てんかん発作初期・中期・収束期における皮質脳波コネクティビティ解析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生体医工学	6. 最初と最後の頁 S236 ~ S236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11239/jsmbe.Annual56.S236	査読の有無 無
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12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 吉田久, 小濱剛
2. 発表標題 状態空間モデルを用いたマイクロサッカー検出
3. 学会等名 システム制御情報学会研究発表講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 篠原雅岳, 吉田久, 松下千枝, 鳥本一匡, 坂宗久, 平尾佳彦, 藤本清秀
2. 発表標題 携帯式尿流量計(p flowdiary)による日本人男性の尿流率の検討と尿流ノモグラムの作成
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田久, 鈴木佑実, 成瀬勝彦, 佐道俊幸, 小林浩
2. 発表標題 母胎腹壁上で観測される微少な胎児心電位抽出とその分布推定
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hisashi Yoshida, Kaito Nagano, Yoshitaka Kitaoka, Takeshi Kohama
2. 発表標題 Modeling of Fixational Eye Movement Using a non-Gaussian State-Sapce Mode
3. 学会等名 Life Engineering Symposium 2019 & ECTI BME (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masatake Shinohara, Kazumasa Torimoto, Atsushi Yamada, Chie Matsushita, Hisashi Yoshida, Toshihisa Saka, Yoshihiko Hirao
2. 発表標題 Study on urinary flow rate and volume based on multiple measurements per healthy adult Japanese men using a portable uroflowmeter (P-Flowdiary)
3. 学会等名 Life Engineering Symposium 2019 & ECTI BME (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hisashi Yoshida, Kaito Nagano, Takeshi Kohama
2. 発表標題 Microsaccade Detection Method Using a non-Gaussian State-Space Model
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北岡由圭, 永野海斗, 小濱剛, 吉田久
2. 発表標題 状態空間モデルによる固視微動追跡を用いた マイクロサカード検出
3. 学会等名 2020年 電子情報通信学会 総合大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hisashi Yoshida, Toshiki Sugino, Masaharu Miyauchi, Naoki Nakano, Amami Kato
2. 発表標題 A corpus callosotomy affects the functional network around hippocampus of epilepsy patients
3. 学会等名 World Congreera on Medical Physics & Biomedical Engineering
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田 久
2. 発表標題 Copula正値時間 - 周波数分布と等価帯域幅
3. 学会等名 2018年度統計数理研究所共同研究集会「生体信号・イメージングデータ解析に基づく医療・健康データ科学の展開」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉野寿樹, 吉田久, 宮内正晴, 露口尚弘, 中野直樹, 加藤天美
2. 発表標題 脳梁離断手術によるDefault mode networkの変化について
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会専門別研究会生体信号計測・解釈研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高木智弘, 小濱剛, 楠正暢, 岡田莊市, 藤田英二, 竹島伸生, 吉田久
2. 発表標題 深層学習を用いた虚弱高齢者の判定
3. 学会等名 2019電子情報通信学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 篠原雅岳, 松下千枝, 鳥本一匡, 坂宗久, 吉田久, 平尾佳彦, 藤本清秀
2. 発表標題 携帯式尿流量計(P-Flowdiary)を用いた排尿量と尿流量に関する検討
3. 学会等名 日本泌尿器科学会総会
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
研究 分担 者	小濱 剛 (Kohama Takeshi) (90295577)	近畿大学・生物理工学部・准教授 (34419)	

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