

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24560498

研究課題名(和文)脳波計測と数理モデルによる可塑的脳活動の解析

研究課題名(英文)Analysis of plastic brain activities by EEG measurement and mathematical modeling

研究代表者

長篠 博文(NAGASHINO, Hiorofumi)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：40035655

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：脳波計測により得られたデータを用いて脳活動システムの状態推定を行い、可塑的脳活動を明らかにするため、経験的モード分解を用いたHilbert Huang変換の手法を開発した。二周期協調タッピングにおける脳部位間同期度の評価、脳波の周波数解析、周期的聴覚刺激(クリック音)の学習とその想起のシステムこの手法を適用した。さらに可塑的脳活動の数理モデルによる表現として、協調タッピング学習システムの多層パーセプトロンニューラルネットワーク、耳鳴りの音響療法による治療の過程における脳聴覚系神経活動の変化を再現する聴覚系トノトピー構造を基本的に組み込んだモデルを構築し、これらの有効性を確認できた。

研究成果の概要(英文)：In order to clarify plastic brain activities by estimating the states of the brain system using the data acquired by the measurement of electroencephalogram (EEG), we have developed a Hilbert Huang transformation with empirical mode decomposition. We applied it to the estimation of degree of synchrony between the brain locations in two period tapping coordination, the frequency analysis of EEG, and the learning and recall of periodic auditory stimuli (click sound). Additionally, we developed mathematical models for the neural networks with plasticity. We have effectively applied it to multi-layered perceptron neural networks for recall of tapping coordination and tinnitus management process by sound therapy. The latter model incorporates basically the auditory tonotopicity.

研究分野：生物システム工学

キーワード：システム工学 脳波 数理モデル 経験的モード分解 耳鳴り ニューラルネットワーク 可塑性

1. 研究開始当初の背景

脳活動において神経回路の可塑性が重要な役割を果たしていると考えられるが、その関わり方が十分明らかになっていない。脳波は頭皮上で非侵襲的に測定できる生体電気信号の一つである。脳波計測の応用範囲は広く、脳活動システムのメカニズム解明にも応用できる。一方、脳の活動メカニズムを数理モデル化することにより、数理モデルでの活動状態と脳波から解析された脳活動状態とを比較することによって身体の病的変化を検出したり、数理モデルを用いて治療計画を支援したりすることができる。これらのシステムが医療技術の向上に与える効果は大きい。

これまでニューラルネットワークを時系列データの予測に応用する研究は多数行われているが、聴覚刺激想起、周期的協調運動リズムの形成などの生体システムの状態変化推定への応用は見られなかった。

また、耳鳴りは多くの人々を悩ませている疾患で、その発生・消滅には大脳が関与する場合が多いが、その自覚症状の訴えを客観的に確認する手法や根治的治療法は確立していない。その治療法として、音響、電気刺激、磁気刺激といった外部刺激を用いる治療法が効果的であるとの臨床報告があるが、その機序は解明されていない。耳鳴りとその治療過程に関しては脳神経回路の可塑性と関連づけた言及や概念的モデルはあったが、微分方程式で記述した力学的数理モデルにより説明する研究は本研究グループ以外には見られなかった。

本研究代表者・研究分担者らは、本研究開始当初までに以下の研究成果をあげていた。

(1) 多層構造の誤差逆伝播学習ニューラルネットワーク (BPNN) によるいくつかの線形および非線形離散時間システムのパラメータ変化検出の解析を行い、検出特性を明らかにするとともに、ヒトの睡眠・覚醒リズム発生システム (Cisse et al., IEICE Trans., 2002) や脳波データ (Emoto et al., Medical & Biological Eng. & Comput., 2006) に適用して有効性を確認していた。

(2) 脳波からの脳内信号源推定に BPNN を用いる研究を進めており、雑音を含むデータに対する信号源推定が、従来から行われている繰り返し計算による方法よりもはるかに短時間に十分な精度で可能であることを確認している。これは本研究課題の対象とするゆらぎのあるシステムの変化においても本方法が有効であることを示している (Zhang et al., IEICE Trans., 2003; Li et al., Int. Trans. Comput. Sci. & Eng., 2005)。更にアーティファクトの除去に独立成分分析の手法等を用いる手法の開発の予備的な成果をあげていた (Chen et al., Proc. Int. Symp. Biol. & Physiol. Eng., 2008; Chen et

al., Physiol. Measur., 2010)。

(3) 脳神経外科手術中などに使用できる脳波によるリアルタイム脳機能モニタリングシステムの開発を行い、これを臨床データに応用し、脳の状態の経時的・空間的变化の検出を確認し (加治他, 生体医工学, 2004)、その後このシステムの高速度化、解析法の高度化を実現していた (鴻野他, 信学技報MBE, 2011)。

(4) 周期的聴覚刺激想起が可能であることを脳信号源推定により確認している (Zhang et al., IEICE Trans., 2003; Mukai et al., Proc. 13th Int. Conf. Biomed. Eng., 2008) とともに、複雑な両手協調運動リズム形成 (中平他, 信学技報MBE, 2011) の脳活動を脳波の解析により明らかにする研究を進め、予備的成果を上げていた。

(5) 脳活動システム変化の例として、研究協力者のAli A. Danesh, Abhijit S. Pandya (Florida Atlantic University) による、聴覚雑音刺激による耳鳴り治療のデータとその考察の蓄積があった。

(6) 可塑的脳活動システムの神経回路数理モデルについては、耳鳴り治療過程のモデルとして概念的振動子モデル (Nagashino et al., Int. J. Modern Eng., 2010)、神経細胞回路モデル (Nagashino et al., Int. J. Biol. & Biomed. Eng., 2009) の両者において、素子間の結合に可塑性を導入することにより外部刺激による振動抑制が可能であることを報告しており、本手法の適用が有望であるとの見通しを得ていた。

(7) 複数要素の協調運動リズム発生の神経回路モデルについてもこれまでに同一周波数での同相、逆相などのリズム発生についての研究成果 (Nagashino et al., Cybernetics & Systems, 1998; Nagashino et al., Neurocomputing, 2000) を上げていた。

2. 研究の目的

上記の研究成果を踏まえ、本研究期間では、次の3点を達成目標とした。

(1) 脳波解析システムの高度化

すでに、脳波計測により脳機能の状態をモニタするため汎用機器を用いて構成し、リアルタイムで周波数分析などの情報処理が可能なシステムを開発し、更にBPNNを用いた学習システムや独立成分分析などを用いる方法によって、心電図によるアーティファクトを除去するシステムを構築しているが、更に瞬目・眼球運動・筋電図・体動などのアーティファクトに対しても有効なシステムにする。

(2) 脳波計測による聴覚刺激想起、周期的協調運動リズム形成における可塑的脳活動の解析

聴覚系に加えて運動系にも対象を広げた

脳波による診断・評価システムの開発を目指し、脳波に現れた可塑的脳活動の特徴を抽出するための脳波時系列解析手法を開発する。具体的には、(1)のシステムにより周期的聴覚刺激の想起、周期的協調運動リズム形成における可塑的脳活動を脳波計測・解析により明らかにする。

(3) 耳鳴り治療過程及び周期的協調運動リズム発生の可塑的神経回路数理モデルの構築

これまでに構築してきた耳鳴り音響療法治療過程を微分方程式で記述した神経回路数理モデルを発展させ、種々の外部刺激による治療の過程に関して、神経系の可塑性をより詳細に組み込んだ治療過程モデルを構築すると共に、これを複雑な両手周期的協調運動リズム形成のモデルに応用する。

3. 研究の方法

(1) 脳波計測・解析システムの高度化(芥川, 榎本)

すでに、脳波計測により脳機能の状態をモニタするため汎用機器を用いて構成し、リアルタイムで周波数分析などの情報処理が可能なシステムを開発し(Kaji et al., IFMBE Proc., 2009), 更にBPNNを用いた学習システムによって、心電図によるアーティファクトを除去するシステムを構築した(Chen et al., Physiol. Measurement, 2010)。ここではその性能を更に向上させるため、経験的モード分解を用いたHilbert Huang変換の手法を開発し、被験者の脳活動源の位置を推定すると共に、脳活動の解析を行うシステムを構築した。

このシステム構築には既設の計算機を用いた。

(2) 可塑的脳活動の解析(長篠, 芥川, 榎本)

従来の研究により明らかになった周期的聴覚刺激(クリック音)の想起とその脳信号源推定(Zhang et al., Trans. IEICE, Vol. E86-D, 2003 など)を発展させ、(1)のように開発されるシステムを用いて聴覚刺激等を加えた場合の脳波を計測し、ニューラルネットワーク, Wavelet, 独立成分分析, 経験的モード分解を用いたHilbert Huang変換などの手法を適用してその特徴を解析するとともに、脳活動源を推定した。厳密な周期再現を確認するため加算平均データを用いることとし、その同期のために、音刺激の開始時に音刺激と同期した光刺激を被験者に与え、想起時には光刺激のみを与えてタイミングを取る。

また、複雑な周波数比をもつ協調リズムの両手タッピングを行ったときの脳波の計測・解析にも上記の手法を適用して、脳の運動に関係する各領域の間の協調特性を明らかにすることを目指した。

この開発には、既設の計算機と(1)の脳

波計測・解析システムを用いた。

(3) 耳鳴りの各種外部刺激療法治療過程における聴覚系脳活動変化の数理モデルの発展(長篠; 研究協力者Danesh, Pandya)

雑音などの音響, 電気刺激, 磁気刺激など外部刺激を用いる耳鳴り治療法の治療過程における聴覚系脳活動変化を連立微分方程式で記述する数理モデルを構築した。これまでのモデルをもとにして, シナプス結合の可塑性として近年提唱されているSTDP仮説(Markram et al., Science, 1997), Homeostatic Plasticity仮説(Turrigiano & Nelson, Nature Reviews Neurosci., 2004)を採用するとともに, 聴覚系のTonotopic mapping構造(Roberts et al., J. Neurosci., 2010)を組み込んでモデルを発展させた。モデルの構成要素の本質的役割が明白になるように, 脳活動変化の再現が可能で, かつできるだけ簡素な数理モデルの構築を目指した。

この解析には新規購入した計算機を用いた。

4. 研究成果

次の成果を得た。

(1) 脳活動推定システムの性能を向上させるため, 経験的モード分解を用いたHilbert Huang変換の手法を開発した。二つの周期的協調タッピングにおける脳部位間同期度の評価, 脳波の周波数解析にこの手法を適用し, この手法の有効性を確認した(雑誌論文, 学会発表,)。

(2) 周期的聴覚刺激(クリック音)の学習とその想起に関する脳波の解析を行い, 一定の識別特性を得た(学会発表,)。また, 脳波から脳内信号源を推定する場合に電極数とその配置法が推定精度に与える影響を検討し, 体性感覚誘発電位からの信号源推定において, 偏在型電極配置法が国際式10-20電極配置法より推定結果のばらつきが小さいことを明らかにした(雑誌論文, 学会発表,)。

(3) 二つの周期的協調タッピング発生神経回路の数理的モデルを作成するとともに, 協調タッピングの学習システムを多層パーセプトロンニューラルネットワークを用いて構築し, 実験結果をある程度再現できた(学会発表,)。

(4) 耳鳴りの音響療法による治療の過程における脳聴覚系神経活動の変化を再現する数理モデルとして, 従来のモデルを拡張し, 聴覚系におけるトノトピー構造を基本的に組み込んだ図1のような構造のモデルにした。ここで, A_i , B_i は興奮性神経細胞, C_i は抑制性神経細胞, W_{ij} は神経細胞 j から神経

細胞 i への結合荷重, S は回路への外部入力で, 音響刺激に対応したものである。

更に従来モデルでは, 神経回路モデルを構成する神経細胞の結合荷重のうち1つのみに可塑性を導入していたが, 今回のモデルではすべての結合荷重に可塑性を導入した。また, 従来は時間スケールを短縮したシミュレーションを行っていたが, 実際の時間スケールに近いシミュレーションでも音響療法の治療効果を再現することができた(雑誌論文)。

回路を神経振動子として構成したモデル(雑誌論文), 神経細胞のモデルとして簡略化Hodgkin-Huxley方程式を用いた神経細胞回路モデル(雑誌論文), Integrate-and-Fire ニューロンモデルを用いた神経細胞回路モデル(雑誌論文, 学会発表)のいずれにおいても, 耳鳴り音響療法の主要な2つの治療法であるマスカ療法とTRT (Tinnitus Retraining Therapy)のそれぞれに対応する概念的なシミュレーションを行い, 良好な結果を得た。

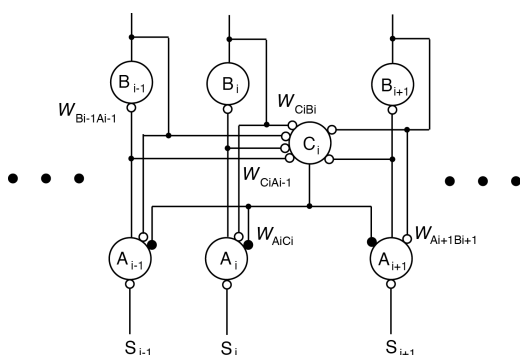


図1 耳鳴り音響療法に関する神経回路のモデル

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13件)

Hirofumi Nagashino, Yohsuke Kinouchi, Ali A. Danesh and Abhijit S. Pandya, A computational framework with simplified tonotopicity and homeostatic plasticity for tinnitus generation and its management by sound therapy, WSEAS Transaction on Biology and Biomedicine, Vol. 12, 2015, pp. 20-30, 査読有。

Hirofumi Nagashino, Yohsuke Kinouchi, Ali A. Danesh and Abhijit S. Pandya, A computational framework with simplified tonotopicity for tinnitus generation and its management by sound therapy, Proceedings of The 6th International Multi-Conference on Complexity, Informatics, and Cybernetics, Orlando, USA, March 10-13, 2015, Vol. 1.,

pp. 96-101, 査読有。

Hirofumi Nagashino, Yohsuke Kinouchi, Ali A. Danesh and Abhijit S. Pandya, A computational model for tinnitus generation and its management by sound therapy, International Journal of Biology and Biomedical Engineering, Vol. 8, 2014, pp. 191-196, 査読有。

<http://www.naun.org/cms.action?id=3041>

近藤詠二, 中平雄哉, 芥川正武, 榎本崇宏, 加治芳雄, 七條文雄, 古川和彦, 長篠博文, 小中信典, 木内陽介, Hilbert-Huang Coherence を用いた同期度解析, 電子情報通信学会技術研究報告, Vol. 114, 2014, MBE2014-29, pp. 7-12, 査読無。

大崎竜輝, 芥川正武, 榎本崇宏, 加治芳雄, 七條文雄, 古川和彦, 長篠博文, 小中信典, 木内陽介, 電極数とその配置法が脳内信号源推定精度に与える影響についての検討 ~国際式10-20電極配置法と偏在型電極配置法の比較~, 電子情報通信学会技術研究報告, Vol. 114, 2014, MBE2014-29, pp. 13-18, 査読無。

Hirofumi Nagashino, Yohsuke Kinouchi, Ali A. Danesh and Abhijit S. Pandya, Homeostatic plasticity and spike-time-dependent plasticity in computational modeling for tinnitus generation and its management by sound therapy, International Journal of Biology and Biomedical Engineering, Vol. 8, 2014, pp. 6-14, 査読有。
<http://www.naun.org/cms.action?id=3041>

Hirofumi Nagashino, Yohsuke Kinouchi, Ali A. Danesh and Abhijit S. Pandya, A neuronal network model with simplified tonotopicity for tinnitus generation and its relief by sound therapy, Proceedings of the 35th Annual International Conference of the IEEE EMBS, Osaka, Japan, July 3-7, 2013, Vol. 1, 2013, pp. 5966-5969, 査読有。

Hirofumi Nagashino, Yohsuke Kinouchi, Ali A. Danesh and Abhijit S. Pandya, Spike-time-dependent plasticity of excitation and inhibition in a neuronal network model for tinnitus relief with sound therapy, International Journal of Biology and Biomedical Engineering, Vol. 6, 2012, pp. 165-173, 査読有。

<http://www.naun.org/cms.action?id=3041>

Hirofumi Nagashino, Ken'ichi Fujimoto, Yohsuke Kinouchi, Ali A. Danesh and Abhijit S. Pandya, Inhibition of oscillation in a neural oscillator model for sound therapy of tinnitus, International Journal of Modelling and Simulation, Vol. 32, 2012, pp. 279-285, 査読有。

DOI: 10.2316/Journal.205.2012.4.205-5767

[学会発表](計17件)

大崎竜輝, 芥川正武, 榎本崇宏, 長篠博

文, 測定電極数および配置法の違いが脳内信号源推定精度に与える影響についての検討, 平成 26 年度電気関係学会四国支部連合大会, 2014 年 9 月 13 日, 徳島大学 (徳島県・徳島市)。

近藤詠二, 芥川正武, 榎本崇宏, 長篠博文, Hilbert Huang Coherence の時間分解能について, 平成 26 年度電気関係学会四国支部連合大会, 2014 年 9 月 13 日, 徳島大学 (徳島県・徳島市)。

木内敬浩, 芥川正武, 榎本崇宏, 長篠博文, ニューラルネットワークを用いた非線形システム解析に統計的手法を取り入れた評価法, 平成 26 年度電気関係学会四国支部連合大会, 2014 年 9 月 13 日, 徳島大学 (徳島県・徳島市)。

Hirofumi Nagashino, Ali A. Danesh, Abhijit S. Pandya, A computational model with simplified tonotopicity for tinnitus generation and its management by sound therapy, XI International Tinnitus Seminars, May 21-24, 2014, Berlin (Germany).

江原清法, 長篠博文, ニューラルネットワークによる複数周波数リズムの学習, 2013 年度計測自動制御学会四国支部学術講演会, 香川大学 (香川県・高松市), 2013 年 11 月 29 日。

Ali A. Danesh, Hirofumi Nagashino, Abhijit S. Pandya, Neural network models of sound therapy for tinnitus: audiologic perspectives, 25th Annual Convention of the American Academy of Audiology, April 25, 2013, Anaheim (USA).

中平雄哉, 芥川正武, 榎本崇宏, 長篠博文, 複雑な両手協調運動時の脳波位相同期, 平成 24 年度電気関係学会四国支部連合大会, 2012 年 9 月 29 日, 四国電力株式会社総合研修所 (香川県・高松市)。

Kyung-Hwa Kim, Masatake Akutagawa, Takahiro Emoto, Hirofumi Nagashino, Modulation of slow wave EEG during the auditory recall, 2012 World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, May 26-31, 2012, Beijing (China).

Masato Katayama, Masatake Akutagawa, Takahiro Emoto, Hirofumi Nagashino, Scaling of brain inert region from EEG using neural networks, 2012 World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, May 26-31, 2012, Beijing (China).

Yukitoshi Yoshisda, Masatake Akutagawa, Takahiro Emoto, Hirofumi Nagashino, Investigation of auditory evoked potentials during attention to the auditory stimulus, 2012 World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, May 26-31, 2012, Beijing (China).

〔その他〕

ホームページ等

<http://cms.db.tokushima-u.ac.jp/DAV/person/S10727/Papers/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長篠 博文 (NAGASHINO, Hirofumi)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
研究者番号: 4 0 0 3 5 6 5 5

(2) 研究分担者

芥川 正武 (AKUTAGAWA, Masatake)
徳島大学・大学院ソシオテクノサイエンス研究部・講師
研究者番号: 9 0 2 9 4 7 2 7

(3) 連携研究者

榎本 崇宏 (EMOTO, Takahiro)
徳島大学・大学院ソシオテクノサイエンス研究部・講師
研究者番号: 9 0 4 1 8 9 8 9

(4) 研究協力者

アビジット・S・パンディア (PANDYA, Abhijit S.)
フロリダアトランティック大学・工学計算機科学部・教授

アリ・A・ダネッシュ (DANESH, Ali A.)
フロリダアトランティック大学・教育学部・教授