

平成 30 年 9 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13106

研究課題名(和文)統合失調症における脳内意味表象ネットワーク異常の定量

研究課題名(英文)Evaluation of abnormalities of brain semantic network in schizophrenia

研究代表者

高橋 英彦(Takahashi, Hidehiko)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：60415429

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症患者、対照健常者に対して1時間程度の動画刺激を提示し、動画視聴中の全脳活動を3TのfMRIによって連続記録した。動画に含まれていた名詞のラベル時系列と脳活動データから、脳内のどの位置の活動がどのような名詞の組み合わせによって応答するかを示す係数行列(脳内単語ベクトル)を求めた。この脳内単語ベクトルに対して、グラフ理論を用いたネットワーク解析を適応した。その結果、統合失調症の脳内意味ネットワークにおいて、整然としたカテゴリ構造が構築されておらず、上位概念と下位概念の関係も不自然になっていることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The whole brain activity during movie watching was continuously recorded from schizophrenia patients and healthy controls by 3T fMRI. A coefficient matrix (word vector in the brain) was obtained from time series of nouns included in the movie and brain activity data. The matrix illustrates the relationship between regional brain activity and combination of nouns. For this brain word vector, network analysis using graph theory was applied. Compared with healthy subjects, a categorical structure was disorganized in the brain semantic network, and the relationship between the superordinate concept and the subordinate concept was also unnatural in schizophrenia.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 fMRI

1. 研究開始当初の背景

創造性には離れた概念間を結びつける重要なプロセスがある。一方で、一般的な概念を結びつけることに障害があると統合失調症で思考障害(言動がまとまらない)と呼ばれる状態になる。統合失調症と創造性との関係を論じた報告は申請者の研究(Son et al Schizophr Res 2015)も含めて多いが、統合失調症で創造性が亢進・低下と両方の報告がある。混在した結果の一因として、多様な背景を有する患者を対象に特定の言語や概念に的を絞っていることが考えられる。思考障害は統合失調症の中核的な症状と考えられてきた。統合失調症においては過度に具象的で刺激拘束的、即物的な思考形式(concreteness)が認められる一方、過度に抽象的、包括的な思考形式(over-inclusion)も指摘されている。このことより、統合失調症の思考障害には脳内意味表象ネットワークに異常があることが示唆される。しかし、今までは特定の概念や脳部位を検討するのが限界であり、網羅的に概念・意味表象ネットワークを客観視する方法はなかった。

研究分担者の西本は、網羅的な自然動画見ている最中の脳活動を fMRI で記録して、そこから脳情報を解釈し、ヒトの意味受容を定量・可視化する手法に発展させ、全脳に渡る網羅的な意味空間の可視化(Huth, Nishimoto, et al, Neuron 2012, Cukur, Nishimoto, et al, Nat Neurosci 2013)に成功した。しかし、脳データの上で可視化したことが本当に、ヒトの思考・行動の機能(異常)と対応しているのかという疑問は西本らが論文を発表した当時から未解決であった。

2. 研究の目的

までの方法では、特定の概念や脳部位を検討するのが限界であり、全脳にわたり網羅的に意味表象ネットワークを客観視する方法はなかった。研究分担者の西本は、網羅的な動画を見ている際の脳活動を fMRI にて記録して、それを解釈してヒトの脳内意味表象ネットワークを可視化する手法を開発した。しかし、脳データが本当に、ヒトの思考・行動と対応しているのかは不明であった。本手法を統合失調症に応用し、患者ごとに脳データから思考・行動(異常)を検討する独自の課題を作成する。このことにより、脳データが精神や行動(異常)を予測することを実証し、全脳に渡る網羅的な概念の脳内意味表象ネットワーク異常として思考障害を可視化、定量することを目的とする。さらに、脳内意味表象ネットワーク異常が臨床症状や社会機能と関連するかを検討する。

3. 研究の方法

京都大学医学部附属病院にて、高橋の所属する京都大学大学院医学研究科精神医学の

大学院生数名の協力を得て、統合失調症患者をリクルートした。対照健常者からも同様なデータを取り、比較した。統合失調症患者は基本的な demographic data に加え、IQ, Positive and Negative Syndrome Scale、Life Assessment Scale for the Mentally Ill などの一般的な評価尺度を取得した。

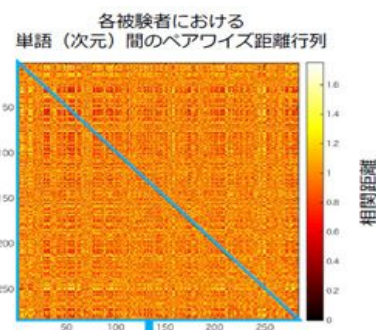
統合失調症患者 14 名、対照健常者 17 名に対して 1 時間程度の動画視聴中の全脳活動を京都大学に設置されているシーメンス社製の 3T の fMRI によって連続記録した。

動画をアノテーションして得られた文章を Bag-of-Words モデルによりベクトル化し、fMRI データを出力として正規化線形回帰によりモデルを推定し、各単語の脳内意味表象ベクトルを計算した。

具体的には動画に含まれていた名詞のラベル時系列と脳活動データから、脳内のどの位置の活動がどのような名詞の組み合わせによって応答するかを示す係数行列(脳内単語ベクトル)を求めた。これにより、統合失調症患者群および健常対照群の被験者それぞれについての脳内意味空間の定量を行った。さらに、この脳内意味ネットワークに対して、グラフ理論を用いたネットワーク解析を適用した。ネットワークの指標を健常群と統合失調症患者群の両群で比較し、統合失調症患者群では各種臨床症状、社会機能尺度との関係を検討した(図 1)

図 1

脳内ベクトルに対してグラフ理論を適用した。



ネットワーク分析



Modular & Assortative

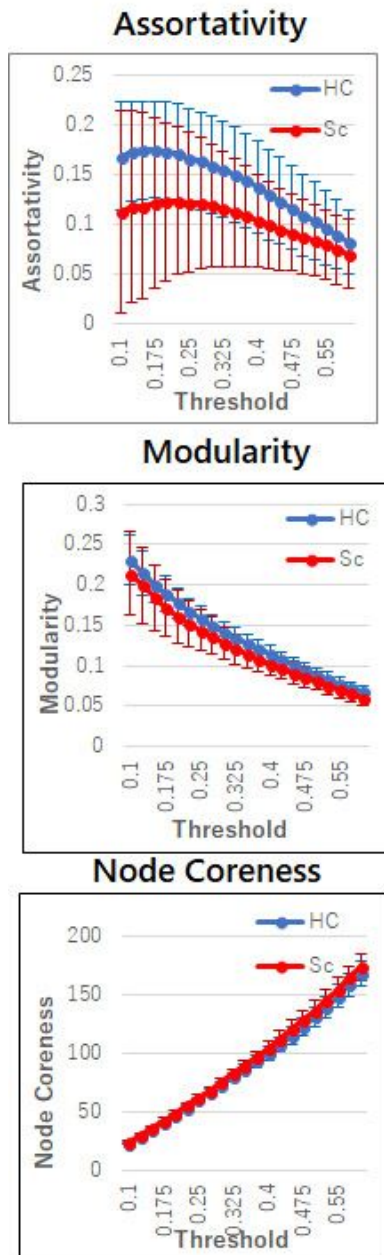


Core-periphery

4. 研究結果

その結果、健常群の脳内意味空間で対照的表現を持つ意味カテゴリのペアについて、患者群では対照性に減弱が見られ、患者の脳内意味空間における構造の崩れが示唆された。また、健常者と比べて、統合失調症患者では、メゾレベルのネットワーク指標である Assortativity (同類度) や Modularity (モジュール構造の指標) が低く、Node Coreness が高いという結果となった(図2)。

図2
横軸は隣接行列に組み込む閾値



Modularity が低い患者ほど、social functioning scale、Life Assessment Scale for the Mentally Ill が重症で、社会機能が悪いことが示された(図3)。

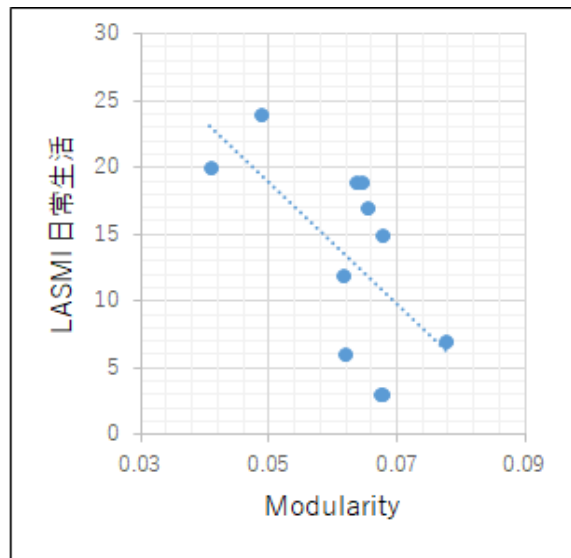
また、Node Coreness が高い患者ほど陰性症状が重症であることも示された。これらは、

IQ とは相関がなく、全般的な知能では説明しきれない、患者の脳内意味ネットワークの乱れが社会機能や陰性症状に寄与している可能性を示している。

図3

統合失調症患者の脳内意味ネットワークにおける Modularity (モジュール構造の指標) と社会生活障害との関係

* Life Assessment Scale for the Mentally Ill (LAMSII) は点数が高いほど障害が重い。



つまり、統合失調症の脳内意味ネットワークにおいて、整然としたカテゴリ構造が構築されておらず、上位概念と下位概念の関係も不自然になっていることが示唆された。このことが、陰性症状や社会機能の低下に参与していることが示唆された。

統合失調症の思考障害を脳内意味ネットワークの乱れを客観的な指標で世界で初めて定量化した結果であり、統合失調症の病態解明に寄与する意義深い結果と考える。学会発表でも反響が大きく、研究代表者の高橋や分担研究者の西本だけでなく、筆頭著者である若手の松本も招待講演を行い、総説の依頼も受け、総説論文も出版した。現在、論文作成中であり、近日中に投稿予定である。

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 6 件)

Yokoyama N, Sasaki H, Mori Y, Ono M, Tsurumi K, Kawada R, Matsumoto Y, Yoshihara Y, Sugihara G, Miyata J, Murai T, Takahashi H. Additive Effect of Cigarette Smoking on Gray Matter Abnormalities in Schizophrenia. Schizophr Bull. 2017

Matsumoto Y, Takahashi H, Miyata J, Sugihara G, Murai T, Takahashi H. Neural basis of altered earlier attention and higher order biological

motion processing in schizophrenia. Soc Neurosci. 2017

Fujino J, Hirose K, Tei S, Kawada R, Tsurumi K, Matsukawa N, Miyata J, Sugihara G, Yoshihara Y, Ideno T, Aso T, Takemura K, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. Ambiguity aversion in schizophrenia: An fMRI study of decision-making under risk and ambiguity. Schizophr Res. 2016 Dec;178(1-3):94-101

Nishida S, Nishimoto S Decoding naturalistic experiences from human brain activity via distributed representations of words NeuroImage. 2017 epub ahead of print

松本 有紀子, 高橋 英彦. 統合失調症の思考障害と脳内意味表象異常. Medical Science Digest. 2018 44, 70-72

西田知史, 西本伸志, 意味認知と脳内情報表現, 人工知能,2017, 32, 857-862

〔学会発表〕(計 8 件)

Yukiko Matsumoto, Shuraku Son, Akio Murakami, Satoshi Nishida, Shinji Nishimoto, Hidehiko Takahashi. Abnormal semantic representation in the brains of schizophrenia patients. 第 19 回日本ヒト脳機能マッピング学会. 2017、京都

松本有紀子、孫樹洛、村上晶郎、西田知史、西本伸志、高橋英彦. 高次視覚野応答のエンコーディングによる統合失調症の脳内意味表象異常の評価. 第 1 回ヒト脳イメージング研究会. 2017、町田

松本有紀子. 統合失調症における脳内意味表象異常の可視化と定量. 次世代脳 4 領域合同若手シンポジウム (招待講演). 2017、東京

高橋英彦. 人工知能と統合失調症研究の接点. 山陰精神神経学会 (招待講演). 2017、米子

Hidehiko Takahashi. Altered decision-making as endophenotypes to bridge the gap between phenomenology and neurobiology. 44th Naito Conference (招待講演)(国際学会) 2017, Sapporo

Hidehiko Takahashi. Interface between AI and psychiatric research. Gatsby-Kaken Joint Workshop on AI and Neuroscience (招待講演)(国際学会) 2017, London

Shinji Nishimoto. Linking neuroscience and machine learning via latent features of natural stimuli. Gatsby-Kakenhi Joint Workshop on AI and Neuroscience(招待講演)(国際学会).2017,

London

Shinji Nishimoto. Connecting natural experiences and the brain. RIKEN BSI Summer Program (招待講演)(国際学会) 2017, Wako

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等
特になし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

高橋 英彦 (TAKAHASI HIDEHIKO)
国立大学法人京都大学大学院医学研究科、脳病態生理学講座 精神医学教室 准教授

研究者番号 : 60415429

(2)研究分担者

西本 伸志 (NISHIMOTO SHINJI)
国立研究開発法人情報通信研究機構、脳情報通信融合研究室 主任研究員

研究者番号 : 00713455