

令和 4 年 10 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16365

研究課題名（和文）機械学習を用いた脳波の解析によるバイオマーカーの開発

研究課題名（英文）Development of novel biomarker from electroencephalography data for by machine learning approach

研究代表者

徳田 慶太 (Tokuda, Keita)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50762176

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、精神疾患患者の脳波を解析することにより、病態を適切に特徴付けることのできるバイオマーカーを開発することを目的とした。そのために、深層学習や非線形時系列解析の手法を組み合わせ、脳波を解析する新規の手法の開発を行い、さらにこれを用いてデータ解析を行った。その結果、医師の診断結果が紐付いた患者および健常者の脳波を教師学習データとして解析し、その違いを弁別するシステムを構築することができた。開発した手法は、脳波に限らず、多くの中枢神経系由来の時系列データへの応用が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高精度の診断・治療効果の評価、病態進行の個別予想、脳波を用いたバイオフィードバックなどによる治療法の開発、疾患動物モデルの開発・評価による創薬の効率化、疾患の基礎的な神経生理学的・病理学的な理解などの実現に貢献し得ると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The aim of the project was to characterize the disease state of psychosis using electroencephalogram recordings (EEG). During this project, we developed a novel mathematical method combining the machine learning techniques such as the deeplearning and the nonlinear time series analysis. We succeeded in developing a system that is able to classify subjects from the EEG recording data, by training the system with the psychiatrists' diagnosis labels as the training data. The developed method should be applicable to various time series data recorded from the central nervous system other than EEG data.

研究分野：計算論的神経科学

キーワード：脳波 バイオマーカー 精神疾患 非線形時系列解析

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

統合失調症や双極性障害といった精神疾患は世界的に患者数が多く、QOLの低下や自殺のリスクから、治療法の開発が強く望まれている。しかし、精神疾患の診断や治療の評価は主に患者自身の主観と医師の観察によって行われているのが現状であり、信頼性の高い物理的なバイオマーカーは確立していない。これにより、正確で客観的な診断が難しく、精神疾患特有の以下のような問題が存在している。

- ・ 個々の患者の病態を客観的に判断し、それぞれにとって最適な治療法を選択することが難しい。例えば、薬物治療を行うべき群とそうでない群を区別したり、どの薬がその患者において治療効果を上げているかを客観的に評価するのが難しいため、治療の過程に人的・時間的な労力がかかる上に、経済的なコストが存在する。
- ・ 微弱な症状を呈しているような、発病危険状態 (At risk mental state: ARMS) にある患者の症状が改善するか悪化するかの予測が難しく、薬物治療開始の判断が難しい。治療が必要ない群に薬物投与を行うのは倫理的な問題をはらんでいる。
- ・ 動物においては、言語による主観の表現ができないため、疾患動物モデルの開発は行動学的な観察を頼りに行われているが、実際には創薬過程において動物モデルにおける研究が臨床試験のいい予測を与えることが少なく、創薬を難しくしている。

このような状況を解決するため、物理的な測定によって病態を特徴付けるバイオマーカーの開発は、精神科領域では重要な課題として捉えられている。

有力なバイオマーカーの候補に、脳波がある。脳波の測定は非侵襲的で患者への負担が少ない上に、測定が簡便である。また、MRI や PET などのイメージング技術と比べて装置導入が安価に済み、クリニックでの導入などがしやすいという、物理的バイオマーカーとしての価値が高い特徴を持っている。

一方、近年、機械学習の技術が大幅に進歩し、データから現象を特徴付ける手法の開発が進展している。このような技術を用いて、脳波を始めとした時系列データの解析を行い、病態の特徴づけに役立てることが期待されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、機械学習を用いて脳波を解析することにより、精神疾患患者の脳波の特徴を抽出することであった。具体的には、医師の診断結果が紐付いた患者および健常者の脳波を学習データとして、深層学習を用いたモデルの学習を行うことにより、被験者と精神疾患患者の脳波の違いを抽出することである。

3. 研究の方法

本研究では、以下の複数の検討を行った。

(1) 脳波データに深層学習を適用する手法の開発

本研究課題開始時においては、脳波データに深層学習を用いた先行研究はなかったため、データ解析のための手法開発から着手した。本研究課題では、非線形時系列解析で用いられる Takens の埋め込み定理に基づいた相空間の再構成と、深層学習による特徴量抽出を組み合わせた手法を開発した。相空間の再構成においては、部分的な観測データから、背後に存在すると想定されるアトラクタの情報を高次元特徴量空間中に回復することを行っており、後者においては、深層学習の持つ表現学習能力により、特徴量の低次元化を目指しているものである。

(2) 力学系モデルによる人工データにおける提案手法有効性の検証

ローレンツ方程式、レスラー方程式、結合振動子系などの力学系モデルを用いて時系列データを生成し、その一部の変数だけを観測量とした人工データを作成した。この人工データに対して、(1)で開発した手法を適用し、元の力学系の相空間中における関数の値や、力学系のパラメータ変化の推定を行なった。

(3) ラットの局所場電位振動データを用いた提案手法有効性の検証

ラット海馬の局所場電位振動の電気生理学的計測データおよび行動データを用いて、開発した手法の有効性を検証した。

(4) 精神疾患患者の脳波データを用いた解析

医師による診断情報が紐づいた脳波データを学習用の教師データとして用いてモデルを訓練し、提案手法の有効性を検証した。

4. 研究成果

上記3で示した(1)において、特に非線形現象に由来する時系列のデータ解析手法として非線形時系列解析で用いられる Takens の埋め込み定理に基づいた相空間の再構成と、深層学習による特徴量抽出を組み合わせた手法を開発した。本研究により、非線形時系列解析の観点と深層学習による解析を組み合わせたことで、今後さらに別の非線形時系列解析の手法やアルゴリズムを機械学習の手法に統合して拡張することが可能になると考えられる。

上記3で示した、(2) 力学系モデルによる人工データにおける提案手法有効性の検証、(3) ラットの局所場電位振動データを用いた提案手法有効性の検証、(4) 精神疾患患者の脳波データを用いた解析のいずれにおいても、提案手法が有意に正しい分類をすることができることが示された。(2)においては、元の力学系の相空間における関数の値を観測データの断片から推定することや、力学系のパラメータの値を推定することが可能であることが示された。(3)においては、ラットの局所場電位振動データから、その後のラットの音刺激に対する行動を予測することができることが示された。また、(4)においては、医師による診断を高い精度で予測することができることがわかった。一方で、研究計画に含まれていた、抽出した特徴量の揺らぎにより、精神疾患の at-risk-mental state を特徴づけるという計画に関しては、検討を重ねており、1回の計測セッション中においてすら、特徴量の揺らぎが at-risk-mental state において大きいという予備的な結果は得ているが、モデルのパラメータ依存性などの検討が必要なため、確固とした結果を得るところには至らなかった。今後の研究で取り組みたい。

本成果は、(1) 高精度の診断・治療効果の評価、(2) 病態進行の個別予想、(3) 脳波を用いたバイオフィードバックなどによる治療法の開発、(4) 疾患動物モデルの開発・評価による創薬の効率化、(5) 明らかになった特徴量から、疾患の基礎的な神経生理学的・病理学的な理解などへつながることが期待できる。また、開発した手法は、脳波だけではなく、中枢神経系由来の様々な時系列データに適用して利用することができると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Tokuda Keita, Katori Yuichi, Aihara Kazuyuki	4. 巻 29
2. 論文標題 Chaotic dynamics as a mechanism of rapid transition of hippocampal local field activity between theta and non-theta states	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science	6. 最初と最後の頁 113115 ~ 113115
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/1.5110327	査読の有無 有
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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Keita Tokuda
2. 発表標題 Decoding subsequent behavioral response to tone stimulus from rat hippocampal local field potential recordings using deep learning
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2017（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Keita Tokuda
2. 発表標題 Transitive Neurodynamics between Periodic and Chaotic Attractors
3. 学会等名 Toyama Forum for Academic Summit on "Dynamic Brain"（国際学会）
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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