

令和 3 年 4 月 29 日現在

機関番号：32503

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K18124

研究課題名（和文）神経ネットワークダイナミクスに着目した認知症の早期診断システムの構築

研究課題名（英文）Developing Systems for Early Diagnosis of Dementia by using Neural Network Dynamics

研究代表者

信川 創（Nobukawa, Sou）

千葉工業大学・情報科学部・准教授

研究者番号：70724558

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,600,000円

研究成果の概要（和文）：超高齢社会を迎える現代、老年期精神疾患である認知症に対する予防的介入と、それに続く早期発見と治療の実現は直近の課題である。そのためには、初期の認知症や認知症発症前の軽度認知障害の段階における診断法の構築が必要となる。本研究では、脳波の各部位間における動的位相差の複雑性の変化に着目することで、認知症における神経ネットワーク変質の新たな特性を捉え、初期の認知症や認知症の前段階である軽度認知障害での神経ネットワーク変質を検出する診断システムの構築を目的として研究を行った。その結果、動的位相差による加齢や認知症の神経ネットワーク変質を捉えることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の神経科学においては、神経活動の同期によって機能的結合を評価するだけでなく、より広い概念で各領域での相互作用を機能的結合として捉え直す必要性が指摘されている。本研究では、臨床的な汎用性が高い脳波に対して、各領域での相互作用を動的位相差の複雑性によって評価し、加齢による認知機能の低下や初期の認知症を高い精度で検出したものである。よって、この成果は早期診断や診断精度の向上、更には治療効果の判定が期待できることから、個々の症例に応じたテーラーメイドの治療方針を策定する上で大きく貢献すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In super-aging society, preventive intervention for dementia, which is a mental illness in old age, subsequently, early detection and treatment are the urgent issues. For this purpose, it is necessary to construct a diagnostic method at the stage of early dementia and mild cognitive impairment before the onset of dementia. In this study, we focused on the alternation of the complexity in dynamic phase synchronization (DPS) in electroencephalography (EEG) among brain regions. Moreover, we conducted research with the aim of constructing a diagnostic system that detects neural network alterations in mild cognitive impairment. As a result, we succeeded in capturing the neural network alteration of aging and dementia including mild cognitive impairment by virtue of DPS.

研究分野：ソフトコンピューティング

キーワード：神経ネットワークダイナミクス 認知症 加齢 脳波 早期診断 スパイキングニューラルネットワーク

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎える現代、老年期精神疾患である認知症に対する予防的介入と、それに続く早期発見と治療の実現は直近の課題である。そのためには、初期の認知症や認知症発症前の軽度認知障害の段階における診断法の構築が必要となる。

脳は神経細胞やその集団が複雑に結合した神経ネットワークで構成され、脳波はその活動を非侵襲的で且つ高い時間分解能で捉える脳機能画像法である。これまでに多くの精神疾患において、神経ネットワークの機能的障害が報告されており、この脳波を利用したネットワーク障害を捉える手法が考案されている。これまでに有効とされる手法としては2つの代表的なものが存在する。1つ目は、脳部位間の同期の程度によって定量化した機能的結合のネットワーク構造に着目したものである(C.J.Stam et al. *Human Brain Mapping* 2007)。2つ目は、脳活動におけるゆらぎの存在が脳機能を増進させるという確率共鳴の理論(M.D. McDonnell & L.M. Ward, *Nature Rev. Neurosci.* 2011)に基づき、各部位の脳波のゆらぎのダイナミクスを複雑性指標により分析するものである(T.Takahashi, *Prog. Neuro-Psychoph.* 2013)。

機能的結合に関して我々は、脳活動の位相に着目した同期解析により、複数の精神疾患において特徴的な機能的結合の変質を明らかにしてきた(T.Takahashi, *Clinical Neurophysiology*, 2017, 2018)。更に、各領域での脳活動の相互作用が複雑な時系列パターンを形成し得ることを、動的位相差(DPS)の導入により確認していた。また、モデルベースの研究において我々は、神経発火活動から脳波の生成までを再現するスパイクニューラルネットワークを用いた脳活動のシミュレーションにより、ゆらぎの機能性を明らかにしてきた(S.Nobukawa et al. *Scientific Reports*, 2017)。よって、60Hz程度の高い周波数帯域にまで分布する脳波における動的位相差の複雑性変質のメカニズムをモデルベースで検討できる段階にあると言える。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、脳波の各部位間における動的位相差の複雑性の変化に着目することで、認知症における神経ネットワーク変質の新たな特性を捉え、初期の認知症や認知症の前段階である軽度認知障害での神経ネットワーク変質を検出する診断システムを構築することである。

## 3. 研究の方法

以下に具体的な研究方法について示す。

- (1) 加齢/認知症における横断的脳波データに対する各ノードの位相差系列(DPS)の複雑性解析を実施する。
- (2) 認知症へ至る縦断的脳波データに対するDPSの複雑性解析のプロフィール(複雑性指標の成分)と脳機能との相関分析を実施し、認知症の進行によるDPSの複雑性の変化を明らかにする。
- (3) 脳活動シミュレータを構築する。そして、(1)(2)で得られた複雑性プロフィールを有する神経発火活動を再現するパラメータ領域を探索し、複雑性プロフィールと神経ネットワーク構造の対応を明らかにする。
- (4) (3)で推定された神経ネットワーク構造から、加齢/認知症による神経ネットワーク変質の進行のモデル化を行い、複雑性プロフィールから神経ネットワーク変質の進行と認知症の発症リスクを予測する脳活動シミュレータを構築する。

## 4. 研究成果

以下では研究年度毎の研究成果について説明する。

### 【2018年度】

2018年度は、研究項目(1)に関して、若年者(29名)と高齢者(18名)の脳波データに対して、我々が考案したヒルベルト変換とアンラップ処理によるDPSの作成アルゴリズムに従い脳波電極の各組合せに対する位相差時系列を作成した。次に、この位相差時系列に対して、複雑性解析(マルチスケールエントロピー解析)を行ったところ、前頭を中心としたネットワークにおいて、加齢によるDPSの複雑性の上昇が確認された(S. Nobukawa et al, *NeuroImage*, 2019)。

認知症における神経ネットワークの変質は、脳活動の複雑性に影響を与えることが知られている。我々は、この複雑性の変質を、健常な高齢者(18人)とアルツハイマー型認知症患者(16名)の脳波に対して新たに考案したtemporal-scale-specific fractal dimensionにより評価した。その結果、gamma波帯域の脳波において、顕著な複雑性の低下が観測され、その程度は認知機能の低下と相関することが明らかとなった(S. Nobukawa et al. *Cognitive Neurodynamics*, 2019)。ただし、加齢で観測されたような位相差の複雑性の変質については、2018年度の時点では観測できなかった。

脳活動シミュレータによる研究としては(研究項目(3)), 脳活動の複雑性とネットワークポロジ-/シナプス荷重の対数正規性との関係を明らかにした (S. Nobukawa et al, IEEE ICICI\*CC 2018 他 3 本).

【2019 年度】

研究項目(1)については, 認知症の DPS 解析の準備段階の解析として行った脳波時系列パターンの複雑性解析において, 周波数帯域毎に特徴的な認知症による複雑性変質の検出に成功した. 研究項目(2)については, 準備段階の解析として実施した, 脳波の複雑性の解析において, alpha 帯域の脳波の複雑性と認知機能が高い相関を示すことを確認した. 研究項目(3)については, 大脳皮質などの個別の神経回路のモジュールを実装し, 自発的発火活動などの特性を高い精度で再現した (S. Nobukawa et al., Scientific Reports, 2019).

【2020 年度】

研究項目(1)に関して, 認知症時の DPS では, 複雑性変質が観測されなかったが, より大域的な DPS のネットワーク特性を評価する評価法を考案することで, 認知症時の DPS の複雑性変質を捉えることに成功した(S. Nobukawa et al. in prep.). また研究項目(2)については, alpha 帯域の機能的結合/DPS と認知機能が高い相関を示すことを確認した. さらに認知症の進行に伴う複雑性変質を分析したところ, 進行に応じた変化は小さいことが明らかとなった(S. Nobukawa et al. Frontiers in Psychiatry 2020; S. Nobukawa et al. in prep.). このことから, DPS の複雑性変質は認知症の初期の段階でも診断に利用できる可能性を示唆するものであると考えられる. 研究項目(4)に関する研究としては, 2018, 2019 年度の研究で構築した大脳皮質の神経ネットワークのモジュールを複数組み合わせることで, 大域的な神経ネットワークを構築した(図 1 を参照). そして, そのネットワーク構造を変化させることで, 加齢・認知症にみられる DPS の特性の変質をモデル化することができた(図 2 にモデルシミュレーションの事例を示す)(S. Nobukawa et al. IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems, 2020).

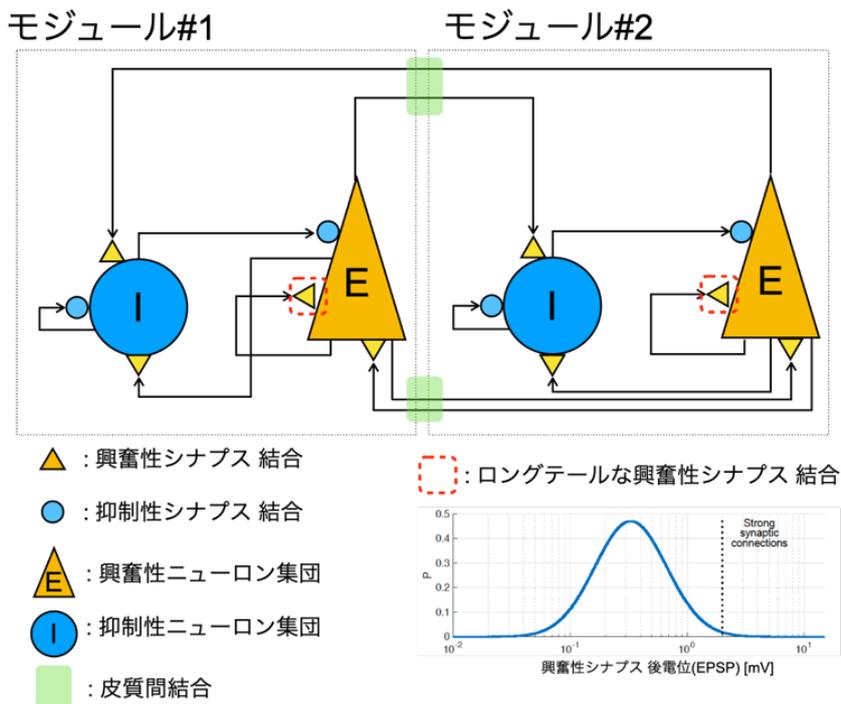


図 1 脳活動シミュレータのネットワーク事例.

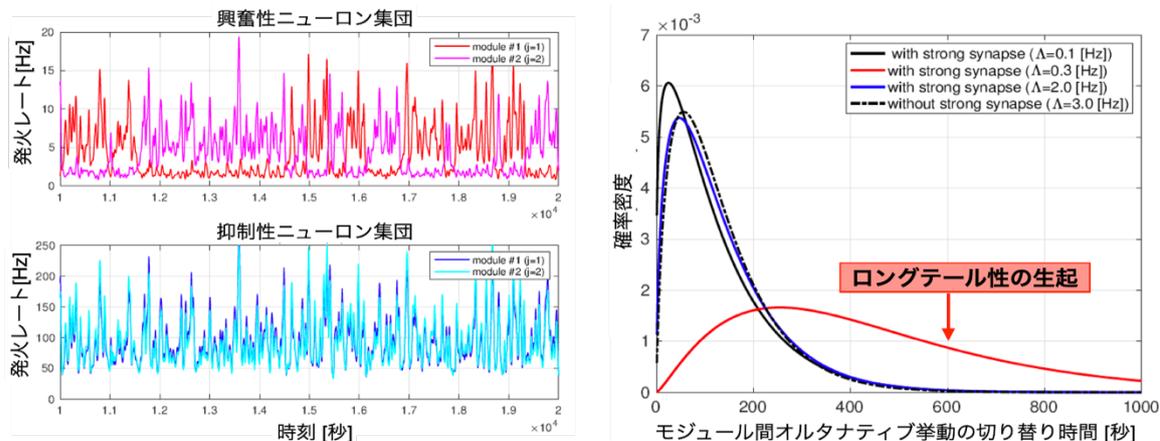


図 2 脳活動シミュレータによる神経活動特性の事例.

以上の取組みから(1), (2), (3)の研究項目については, 当初の予定通り達成された. 研究項目(4)については, 更なる取り組みとして, 大域的な DPS 特性のモデル化により神経ネットワーク変質の進行と認知症の発症リスクを予測する脳活動シミュレータの構築につながるものと考えている.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Sou Nobukawa, Haruhiko Nishimura, Nobuhiko Wagatsuma, Satoshi Ando, Teruya Yamanishi	4. 巻 Early Access
2. 論文標題 Long-Tailed Characteristic of Spiking Pattern Alternation Induced by Log-Normal Excitatory Synaptic Distribution	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/TNNLS.2020.3015208	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 -
1. 著者名 Sou Nobukawa, Haruhiko Nishimura	4. 巻 6.19
2. 論文標題 Synchronization of Chaos in Neural Systems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Applied Mathematics and Statistics	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fams.2020.00019	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 -
1. 著者名 Sou Nobukawa, Teruya Yamanishi, Kanji Ueno, Kimiko Mizukami, Haruhiko Nishimura, Tetsuya Takahashi	4. 巻 14.583049
2. 論文標題 High Phase Synchronization in Alpha Band Activity in Older Subjects with High Creativity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnhum.2020.583049	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 -
1. 著者名 Sou Nobukawa, Teruya Yamanishi, Shinya Kasakawa, Haruhiko Nishimura, Mitsuru Kikuchi, Tetsuya Takahashi	4. 巻 11.255
2. 論文標題 Classification methods based on complexity and synchronization of electroencephalography signals in Alzheimer's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsy.2020.00255	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 -

1. 著者名 Sou Nobukawa, Haruhiko Nishimura, Teruya Yamanishi	4. 巻 9
2. 論文標題 Temporal-specific complexity of spiking patterns in spontaneous activity induced by a dual complex network structure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49286-8	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 -

1. 著者名 Sou Nobukawa, Natsusaku Shibata, Haruhiko Nishimura, Hiroataka Doho, Nobuhiko Wagatsuma, Teruya Yamanishi	4. 巻 9
2. 論文標題 Resonance phenomena controlled by external feedback signals and additive noise in neural systems	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48950-3	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 -

1. 著者名 Sou Nobukawa, Mitsuru Kikuchi, Tetsuya Takahashi	4. 巻 188
2. 論文標題 Changes in functional connectivity dynamics with aging: A dynamical phase synchronization approach	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 357-368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2018.12.008	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 -

1. 著者名 Sou Nobukawa, Teruya Yamanishi, Haruhiko Nishimura, Yuji Wada, Mitsuru Kikuchi, Tetsuya Takahashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Atypical temporal-scale-specific fractal changes in Alzheimer's disease EEG and their relevance to cognitive decline	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cognitive Neurodynamics	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11571-018-9509-x	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 -

1. 著者名 Sou Nobukawa, Haruhiko Nishimura, Teruya Yamanishi	4. 巻 NA
2. 論文標題 Emergent Patterns and Spontaneous Activity in Spiking Neural Networks with Dual Complex Network Structure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of 2018 IEEE 17th International Conference on Cognitive Informatics & Cognitive Computing (ICCI*CC)	6. 最初と最後の頁 159-165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/ICCI-CC.2018.8482070	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 Sou Nobukawa, Haruhiko Nishimura, Teruya Yamanishi	4. 巻 NA
2. 論文標題 Skewed and Long-Tailed Distributions of Spiking Activity in Coupled Network Modules with Log-Normal Synaptic Weight Distribution	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of International Conference on Neural Information Processing	6. 最初と最後の頁 535-544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-04167-0_48	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 Sou Nobukawa, Hiroshi Aiura, Hiroki Yoshida, Haruhiko Nishimura, Teruya Yamanishi	4. 巻 NA
2. 論文標題 Temporal Fluctuation in Spontaneous Activity of a Spiking Neural Network with Long-Tailed Synaptic Weights	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of 2018 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA2018)	6. 最初と最後の頁 375-378
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 Sou Nobukawa, Natsusaku Shibata	4. 巻 9
2. 論文標題 Controlling Chaotic Resonance using External Feedback Signals in Neural Systems	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-41535-0	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11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 安藤桃, 信川創, 菊知充, 高橋哲也
2. 発表標題 複数の複雑性指標を用いたアルツハイマー病における脳波の判別
3. 学会等名 第17回コンピューテーショナル・インテリジェンス研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸部真弓菜, 信川創
2. 発表標題 カオス系における位相同期と移動情報量により評価された機能的結合
3. 学会等名 第17回コンピューテーショナル・インテリジェンス研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸部真弓菜, 信川創
2. 発表標題 位相同期と移動エントロピーにより推定されたカオス結合系における機能的結合の分析
3. 学会等名 2021年電子情報通信学会総合大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴田夏作, 信川創, 西村治彦, 山西輝也, 道法浩孝
2. 発表標題 外部フィードバック信号による興奮性-抑制性結合ニューロンモデルのアトラクター併合制御の検討
3. 学会等名 2019年電子情報通信学会総合大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴田 夏作, 信川 創
2. 発表標題 ニューラルシステムにおける軌道領域減少法によるカオス-カオス間欠性の同期誘導の検討
3. 学会等名 第63回システム制御情報学会研究発表講演会 (SCI '19)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Natsusaku Shibata, Sou Nobukawa
2. 発表標題 Synchronization of Chaos-Chaos Intermittency Controlled by External Feedback and Stochastic Noise
3. 学会等名 The 51st ISCIE International Symposium on Stochastic Systems Theory and Its Applications (SSS '19) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 信川創, 我妻伸彦, 西村治彦
2. 発表標題 軌道領域減少信号と確率的ノイズの印加によるカオス-カオス間欠性同期の制御
3. 学会等名 電子情報通信学会 ニューロコンピューティング研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋誠哉, 信川創, 菊知充, 和田有司, 高橋哲也
2. 発表標題 加齢における脳波の複雑性変質の解析
3. 学会等名 第24回センシングフォーラム 計測部門大会 計測自動制御学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 信川創, 西村治彦, 山西輝也
2. 発表標題 興奮性-抑制性モジュールにより構成されたスパイクニューラルネットワークによる想起パターンの動的遷移特性
3. 学会等名 第13回コンピューショナル・インテリジェンス研究会 計測自動制御学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 信川創, 西村治彦, 山西輝也
2. 発表標題 スパイクニューラルネットワークにおけるノイズ誘起性の記録パターン遷移の検討
3. 学会等名 2018年 電子情報通信学会 NOLTAソサイエティ大会 電子情報通信学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋誠哉, 信川創, 菊知充, 和田有司, 高橋哲也
2. 発表標題 加齢・アルツハイマー病における脳波のマルチフラクタル解析
3. 学会等名 計測自動制御学会 システム・情報部門 学術講演会 2018 計測自動制御学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

教員情報- 信川創 | 千葉工業大学  
<https://www.lib.it-chiba.ac.jp/ci thp/KgApp?resId=S000433>  
 研究者情報 信川創  
<https://www.lib.it-chiba.ac.jp/ci thp/KgApp?kyoinId=y mbegyydgyy>

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
研究協力者	高橋 哲也  (Takahashi Tetsuya)		
研究協力者	西村 治彦  (Nishimura Haruhiko)		
研究協力者	山西 輝也  (Yamanishi Teruya)		

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