

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2018～2020

課題番号：18KT0069

研究課題名(和文) 強縦断行動時系列による依存症発症の動力的機序の解明とその早期検知技術の開発

研究課題名(英文) Understanding a dynamical mechanism of alcoholism onset using intensive longitudinal behavioral data and the development of its early detection method

研究代表者

中村 亨 (Nakamura, Toru)

大阪大学・基礎工学研究科・特任教授(常勤)

研究者番号：80419473

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、1) 疾患発症や病態遷移を行動ダイナミクスの変化から捉え、その背後にある数理的機序を解明すること、2) さらに解明原理に基づく遷移現象の早期検知技術を開発することであった。データ駆動型の行動時系列データ生成システムの推定方法を開発し、ヒト精神疾患とアルコール依存症モデルラットの強縦断行動時系列データから、疾患発症や病態遷移に伴うシステムの動的変化の同定を試みた。ヒト精神疾患では、疾患・病態に伴う推定システムの変化、また病態遷移に付随する安定性の低下を確認した。一方、機械学習を援用した観測時系列データに基づく時系列生成モデルの分岐構造の推定手法の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

強縦断データに基づき疾患発症・病態遷移等の疾患動態の動力学構造を数理的に理解し、その早期検知に活かすことは、臨床医学分野における動力学理論の新たな活用方法を開拓するものである。

研究成果の概要(英文)：This study aimed: 1) to understand the mathematical mechanisms behind disease onset or pathological transitions in terms of changes in behavioral dynamics, and then 2) to develop an early detection method for transition phenomena based on revealed mechanisms. We developed a data-driven method to infer a dynamical system from obtained time series, and further applied it to intensive longitudinal behavioral data obtained from patients with psychiatric disorders and alcoholic model rats. In patients, we found that parameter values of estimated systems were significantly different among diseases or pathological states. Furthermore, the decrease of stability of the estimated system was confirmed around pathological transitions. On the other hand, as an alternative approach to reveal dynamical mechanism of disease onset or pathological transitions, we newly developed a novel method for estimating the bifurcation structure only from time series using deep neural networks.

研究分野：健康情報工学

キーワード：アルコール依存症 行動解析 早期検知 強縦断データ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) ウェアラブルデバイスの発展・普及や日常生活環境へのセンサーの浸透[モノのインターネット (IoT) の時代の到来]は、日常生活下における生体情報の高品質で多次元かつ超長期にわたる連続データの計測を可能とし、莫大な生体・生活情報(運動、食事、睡眠記録など)へのアクセスを可能にしつつある。とりわけ、これまでは容易に得られなかった長期間(月~年単位)の連続あるいは高頻度の繰り返し計測データ(時間的な意味でのビッグデータ)は、Intensive Longitudinal Data (ILD: 強縦断データ)とよばれ、疾患発症過程のダイナミクス(疾患動態)の評価や発症の早期検知への利活用が期待されている。

(2) 疾患発症の機序を数理科学的に解き明かす手段として、Dynamical Disease (動的疾患)の概念がある。動的疾患は、疾患発症に伴う生体機能・状態の著しい動的変化を数理モデル(微分方程式等)により記述し、モデルの固定点の安定性やアトラクターの分岐といった複雑系・非線形動力学理論に基づき理解しようとする試みである。これまで、様々な生体現象の数式化により、このアプローチの有用性が示されてきたが、理論面での目覚ましい発展と比較して、その実用性(実際の疾患への適用や発症予測等)との間には大きなギャップが存在している。一方、動的疾患の今後の展開として、ウェアラブルデバイス等で計測される個人の強縦断データの活用や分岐点(疾患発症等)近傍における生体信号のゆらぎ解析による予測技術の開発が期待されている。

(3) 日常生活下における自発的身体活動時系列データは複雑なダイナミクスを呈するとともに、心身の状態(体調や気分、疾患等)に関する豊富な情報を含む。我々はこれまで、強縦断データと数理モデリングとの融合的アプローチとして、精神疾患における行動異常の数理科学的理解と発症・病態変化の早期検知を目的とした研究を行ってきた。

(4) 我々は、アルコール依存症モデルラットの依存症発症過程における飲酒行動および自発行動の強縦断データの解析行ってきた実績を有する。ラットにアルコール依存を成立させる実験は以下である。異なる濃度のアルコール(5%、10%、20%)と水が常時自由に摂取可能な環境で飼育したのち、一定期間、アルコールを排除し強制的に断酒させる。元の環境に戻した際、断酒前よりも高濃度のアルコールを摂取するようになる。この過程を何度も繰り返すと依存性が増す。我々は、既に行動時系列の解析により依存症発症の兆候と考えられる特徴的な変化(ゆらぎ特性の変化)を確認している。

(5) 以上のような学術的動向・研究背景から、アルコール依存症発症ラットの強縦断かつ高精度・高品質データに適用することで、疾患発症や病態遷移などの遷移現象の数理学的原理の解明、さらには解明原理に基づく疾患発症の早期検知技術の開発が可能ではないかと考えた。

2. 研究の目的

アルコール依存症ラットを対象に、強縦断データと数理モデリングとの融合的アプローチにより、依存症発症過程や病態遷移を行動ダイナミクスの変化という側面から捉え、その背後にある数理学的機序を動力学理論を用いて解明する。さらに解明原理に基づく遷移現象の早期検知技術の開発とその検証・実証を行う。

3. 研究の方法

アルコール依存症モデルラットを対象に、依存症発症の数理学的原理(動力学特性と分岐構造)の解明と、それに基づく疾患発症の早期検知技術の開発およびその検証・実証を行う。具体的には以下を実施する。

(1) 断酒期間前後(依存症が発症した時点)を対象に、行動時系列データからその生成システムを推定する。疾患発症に伴う行動ダイナミクスの変化の数理学的機序を、推定システムの固定点の安定性解析等を通じて解明する。さらに疾患発症時に固定点の不安定化に伴う臨界減速現象が存在するのかについて検証を行う。

(2) 観測時系列データに基づく時系列生成モデルの分岐構造の再構築技術を開発する。アルコール依存症モデルラットの行動データに適用し、依存症発症に係る動力学構造の検知が可能であるか検討し、その数理学的原理を解明する。

4. 研究成果

(1) 病態により行動ダイナミクスの変化が顕著なヒト精神疾患の行動データを用いて、行動時系列データに基づくその生成システムの推定方法の検証を行った。高感度な腕時計型身体活動量計を用いて日常生活下での身体活動の強縦断データ計測を行い、データ駆動型でそれらが従うシステム方程式(ランジュバン型確率微分方程式)を推定する手法を開発・検証。推定システムの安定固定点の位置やシステムノイズ成分(拡散項)、高次統計量(Kramers-Moyal 係数)等の疾患依存性(大うつ病性障害、統合失調症)と病態依存性(双極性障害の躁病相、うつ病相等)を確認し、これらの動力学特性の評価により疾患が高精度で弁別可能であることを確認した。

(2) さらに、躁うつ病患者でうつ病相から躁病相へと遷移する際に、行動生成システムの固定

点の安定性が低下することを確認した。この現象は、遷移現象の転換点において普遍的に観測される臨界減速現象 (Critical slowing down) に相当し、それを早期警戒信号として捉えることがヒト精神疾患の発症や病態遷移の検知に有用であることを示唆した (論文準備中)。

(3) アルコール依存症モデルラットの発症前後のデータへの適用を試みた。拡散項の増加傾向が確認された。ヒトと比較しラットの行動パターンの時間解像度が高いことから、開発手法では十分にその微細な変化が検出できなかった可能性が考えられた。

(4) 一方、深層学習を援用した観測時系列データに戻づく時系列生成モデルの分岐構造の推定手法の開発を行った。開発手法の概要は、以下である。時系列生成モデルとして様々な基底をあらかじめ仮定し、モデルはそれら基底の部分集合の線形和で表現できるものと仮定。入力の時系列データで、出力はモデル係数。推定モデルから生成される推定値と実測値との誤差を小さくするよう学習を行う。各入力データ毎に導出されるモデル係数からなる高次元空間において、分岐パラメタを導出、時系列生成モデルの分岐構造を再構築する。様々な離散力学系へ適用し、ノイズの影響や基底選択の影響と検証した (論文準備中)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 H. Oshigashi, T. Nomura, T. Nakamura	4. 巻 -
2. 論文標題 A data-driven approach for reconstructing bifurcation diagrams of discrete dynamical systems	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Conf Proc 2019 IEEE 1st Global Conference on Life Sciences and Technologies	6. 最初と最後の頁 294-295
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 中村亨, 山本義春	4. 巻 58
2. 論文標題 ヘルスケアIoT センシングと健康リスクの予測と制御	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 計測と制御	6. 最初と最後の頁 82-83
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 志村広子, 中村亨, 山口郁博, 山本義春	4. 巻 58
2. 論文標題 心理・行動の強縦断データにみられる精神疾患の発症・病態遷移兆候信号と超早期介入への応用可能性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 計測と制御	6. 最初と最後の頁 102-108
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 K. Ogino, H. Takahashi, T. Nakamura, J. Kim, H. Kikuchi, T. Nakahachi, K. Ebishima, K. Yoshiuchi, T. Ando, T. Sumiyoshi, A. Stickley, Y. Yamamoto, Y. Kamio	4. 巻 12
2. 論文標題 Negatively skewed locomotor activity is related to autistic traits and behavioral problems in typically developing children and those with autism spectrum disorders	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front. Hum. Neurosci.	6. 最初と最後の頁 518-1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnhum.2018.00518	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 H. Takahashi, T. Nakamura, J. Kim, H. Kikuchi, T. Nakahachi, M. Ishitobi, K. Yoshiuchi, T. Ando, A. Stickley, Y. Yamamoto, Y. Kamio	4. 巻 9
2. 論文標題 Acoustic hyper-reactivity and negatively skewed locomotor activity in children with autism spectrum disorders: an exploratory study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front. Psychiatry	6. 最初と最後の頁 355-1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2018.00355	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 J. C. Foo, V. Vengeliene, H. R. Noori, I. Yamaguchi, K. Morita, T. Nakamura, Y. Yamamoto, R. Spanagel	4. 巻 10
2. 論文標題 Drinking levels and profiles of alcohol addicted rats predict response to nalmefene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 471-1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2019.00471	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 該当する

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 中村亨
2. 発表標題 日常生活IoTモニタリングと心身の健康リスクの予測と制御
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村亨
2. 発表標題 日常生活下における身体加速度データの健康・医療分野への利活用
3. 学会等名 日本生理人類学会第80回大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大東寛典, 野村泰伸, 中村亨
2. 発表標題 観測データに基づく信号生成システムの分岐構造再構築手法の提案
3. 学会等名 第59回 生体信号計測・解釈研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Oshigashi, T. Nomura, T. Nakamura
2. 発表標題 A data-driven approach for reconstructing bifurcation diagrams of discrete dynamical systems
3. 学会等名 2019 IEEE 1st Global Conference on Life Sciences and Technologies (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
研究 分担者	山本 義春 (yamamoto yoshiharu) (60251427)	東京大学・大学院教育学研究科(教育学部)・教授 (12601)	

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