

機関番号：12601

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20300201

研究課題名 (和文) 身体活動時系列の生成機序に関する研究

研究課題名 (英文) Behavioral organization: on the mechanism of generation of physical activity time series

研究代表者

山本 義春 (YAMAMOTO YOSHIHARU)

東京大学・大学院教育学研究科・教授

研究者番号：60251427

研究成果の概要 (和文)：身体活動時系列における活動と休息の持続時間にみられる普遍的な統計的特性を「行動組織化 (Behavioral Organization)」と呼ぶ。行動・運動異常をきたす精神疾患・神経疾患を行動組織化を切り口に分類し、その分類と病態との関連性を検討した。さらに、行動組織化の数理モデルの構築・解析を通じて、ヒトの行動様式の制御と破綻のメカニズムを検討し、気分障害および不安障害での行動変調が、行動組織化の数理モデルによって統一的に記述できることを示した。

研究成果の概要 (英文)：The behavioral organization is defined as the universal statistical laws of active and resting period durations in locomotor activity. In this study, we studied the behavioral organization of patients with psychiatric and neurological disorders, known to be associated with behavioral or motor abnormalities, aiming at their classification based on the behavioral laws. Furthermore, we discussed a possible explanation for emergence of behavioral organization and its breakdown through its mathematical modeling, and found a possibility to describe behavioral and motor abnormalities in a unified framework.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2009 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2010 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：生体情報論・教育生理学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・身体教育学

キーワード：精神疾患、脳神経疾患、身体活動時系列、行動変調、統計力学、生体生命情報学

1. 研究開始当初の背景

ヒトの行動の組織化に関わる原理の追求は困難な課題である。ここで「組織化」と呼ぶのは、長期にわたり計測した微細身体活動時系列において、活動と休息がいかなるタイミング・持続時間で織り交っているかということである。近年、我々は、ヒトの活動期間と休息期間の持続時間分布に個体によらな

い普遍的な統計則が存在し、さらに、その統計分布を特徴づけるパラメータの変化が、うつ病における寡動兆候のような行動異常を反映する可能性を明らかにしてきた。本研究は、行動・運動異常をきたす精神疾患・神経疾患を、活動および休息期間の組織化に関わるこの統計則を切り口として分類し、その分類と病態との関連を検討することによって、

ヒトの行動制御系とその異常のメカニズムについて考察するとともに、同様の普遍統計則を持つモデル系の解析を通じて身体活動時系列の生成機序を明らかにしようとするものである。特に前者は、従来、客観的かつ定量的な評価が困難であった精神疾患の評価（病名診断、重症度診断）への可能性を切り拓くものと考えられる。

(1) 近年、自然界の多岐にわたる事象（地震の発生、ヒトのコミュニケーション行動、神経雪崩現象など）において、その事象の待ち時間の統計分布に普遍性が存在することが示されてきている。このことから、我々は、ヒトの日常生活の行動においても同様の統計則が見出せるかを検討してきた。連続的に計測された身体加速度時系列を用いて活動期間と休息期間を定義し、その持続時間の累積分布を検討した結果、個体間に共通して休息期間の累積分布がべき乗則 $P(x>a) \sim a^{-\gamma}$ に従うこと、活動期間の累積分布が伸張型指数分布 $P(x>a) \sim \exp(-\alpha a^\beta)$ に従うことを報告した (Nakamura, et al., Physical Review Letters, 2007)。さらに同様の解析を大うつ病性障害患者を対象として行い、休息時間分布のべき指数が健常人と有意に異なることを示した。この結果は、大うつ病性障害の兆候を簡便にかつ「客観的」に捉えることが可能であることを示した点で臨床的にも極めて意義深く、国内外のメディアで取り上げられるなど注目を集めた。

(2) さらに、マウスの微細身体活動についても活動期間および休息期間の持続時間がヒトと同一な統計則に従い、健常人および健常（野生）マウスにおいてこれらの分布のパラメータも一致することを示した (Nakamura, et al., Plos One, 2008)。行動の統計則が種を超えて保存されていることから、行動様式に関わる基本的な制御メカニズムの存在を示唆した。

(3) 一方、神経雪崩現象やヒトのコミュニケーション行動の待ち時間（休息期間）についても同様の統計則が観察されており、神経細胞の活動というミクロな現象とヒトの社会行動というマクロな現象における共通の統計則の存在もまた、行動様式の背後に共通原理が存在している可能性を示唆する。また、これらの現象は、それぞれ臨界分岐過程に基づくモデル、行動の優先性に基づく待ち行列モデルなどによる解釈が試みられおり、(ヒト・マウスの) 行動の休息時間分布についてもこれらのモデルによる理解が可能であると考えられる。

(4) 大うつ病性障害などの精神疾患では、

精神運動制止のような行動面の症状がしばしば存在するが、その評価は自覚的に行われるか、あるいは客観的に行われても定量的に行うことは困難であった。また、パーキンソン病などの運動の異常をきたす神経疾患においても、重症度の評価として他者の観察による評価スケールなどが用いられてきたが、評価者の主観の影響が否めず、その点で、やはり客観的定量的評価は困難であった。しかしながら、疾患の診断や治療効果の判定などに必要な重症度の評価には、客観的かつ定量的に評価を行うことが必要であると考えられる。そのためこれまでに、行動・運動の異常について日常生活下での状態を客観的定量的に評価する目的で、身体活動時系列（アクチグラムによる計測データ）を用いた解析が試みられてきている。

2. 研究の目的

(1) 活動期間・休息期間の持続時間の累積分布の形状パラメータによる疾患の分類

種々の疾患で身体加速度時系列から活動・休息期間の持続時間の累積分布を得て、それぞれべき乗分布および伸張型指数分布にフィッティングし、分布形状の特徴を表すパラメータを算出する。それらのパラメータの健常人での値からの乖離度によって疾患を分類する。各パラメータの乖離と診断や臨床上・病態生理上の特徴の関連から、各パラメータが反映する病態、病態生理を考察し、行動制御系の解明を試みる。

(2) 行動組織化の原理および身体活動時系列の生成機序に関わる数理モデルの構築

各疾患の病態や薬物有効性などの知見と分布パラメータの偏位との関連性を検討し、各パラメータが反映すると推察される神経系異常（特に、モノアミン系を中心とする脳内神経系異常）を同定し、また各パラメータの物理的意義に基づき、臨界分岐過程モデル、もしくは、待ち行列モデルなどを改良し、ヒトの行動がいかに組織化（休息・活動の連なり）されているかを統一的に記述するモデルを構築する。

3. 研究の方法

ヒトの行動の組織化を特徴づける普遍統計則のパラメータを、精神疾患・神経疾患の病態・薬物有効性により分類し、そこから想定される脳内モノアミン神経系異常と各パラメータ乖離度、およびその物理的意義に基づき、これを統一的に説明するモデルを構築する、との方略を採る。

(1) 身体活動時系列および臨床情報データの収集

東京大学医学部附属病院神経内科、同心療内科、島根大学医学部精神科を中心として、以下の行動・運動の異常を特徴とする精神疾患・神経疾患を対象として身体活動時系列の収集を行う。

① **精神疾患**：気分障害（大うつ病性障害、季節性感情障害、双極性障害）、不安障害（パニック障害、全般性不安障害など）、摂食障害（神経性食欲不振症、神経性大食症）、小児期を中心とした疾患群（自閉性障害、注意欠陥/多動性障害）、精神病性障害（統合失調症）、認知症

② **神経疾患**：パーキンソン病、脊髄小脳変性症、一次性頭痛（片頭痛、緊張型頭痛）

症例毎に各種臨床検査結果、既存の重症度指標、病型などの詳細情報、投薬状況、治療介入状況などの臨床情報を付す。

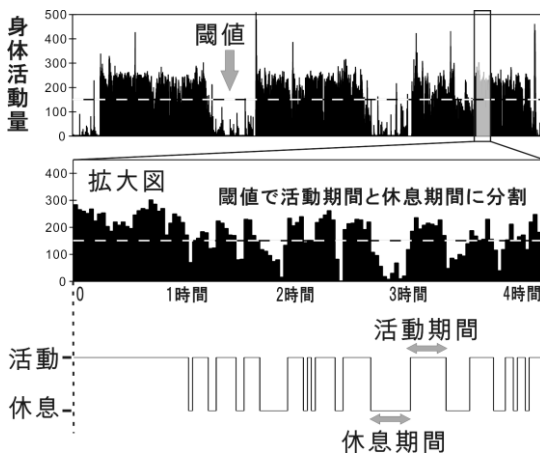


図1：休息期間と活動期間の定義。活動量が閾値（平均活動量など）より連続して上回っている期間を活動期間、下回っている期間を休息期間と定義する。

(2) データ解析・疾患分類

活動/休息期間の持続時間分布を解析し（図1）、分布のパラメータの健常群からの乖離度による疾患の分類、また、診断名を含む臨床情報からパラメータの乖離度と病態との関連付けを検討し、行動調節系のメカニズムについて考察する。さらに、同一疾患内で分布のパラメータと既存の疾患重症度の関連を検討するとともに、同一患者内での自覚症状の変動と分布のパラメータの変動との関連性を検討する。

(3) 行動組織化の数理モデルの構築

休息期間（待ち時間もしくは行動開始のタイミング）分布の生成に関わるメカニズムの候補として、優先性確率待ち行列モデルと臨界分岐過程モデルがあげられる。（2）での知見に基づき、両モデルの妥当性を評価し、その数理的特性を検討することによって、普遍統計則の生成機序を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 以下に、行動組織化の機序の解明に関わる主な解析結果のみを記載する。

パニック障害、神経性無食欲症、緊張型頭痛、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、季節性感情障害患者の連続身体活動時系列より、活動期間、休息期間の持続時間の累積分布を求め、それぞれべき乗分布 $P(x>a) \sim a^{-\gamma}$ および伸張型指数分布 $P(x>a) \sim \exp(-\alpha a^\beta)$ でフィッティングし、べき指数 γ 、 α および β を算出し、健常群と比較した。

① パーキンソン病（PA）群では α と β に、それぞれ、有意な増加と減少が確認され、活動期間の持続時間分布の偏位がパーキンソン病の運動異常を反映する可能性を示した。

② 筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の身体活動時系列の縦断的データと臨床情報との比較を行い、病態進行度が定量的に評価することが可能な行動指標について検討した結果、活動継続期間（ α 、 β に関連する指標）が発症期間の最も有用な共変量であり、発症経過に伴い指数関数的に減少することが明らかになった。

③ パニック障害、神経性無食欲症、緊張型頭痛患者では有意なパラメータ変化は認められなかった。しかし、パラメータと臨床情報との関連を検討した結果、パニック障害群および緊張型頭痛群において、不安（日本語版 POMS 緊張不安得点）と γ の間に有意な正の相関を認め、不安や緊張を伴う疾患では、抑うつ気分を伴う気分障害とは逆の方向に偏位することを確認した。

④ 季節性感情障害患者では、大うつ病性障害患者と同様に、 γ に有意な減少が確認された。

(2) 以上の知見などから、行動統計則（ γ 、 β ）に基づく精神・神経疾患の分類と各パラメータの精神医学的・生理学的な意義付けを行った。

① 休息期間分布での γ の低下は、抑うつ気分を伴う気分障害（大うつ病性障害、季節性感情障害）に特異的であり、不安・緊張を主症状とする疾患（パニック障害、緊張性頭痛）や運動機能障害を伴う脳神経疾患（ALS、PA）では確認されない。このことから、気分障害は休息期間分布（ γ ）で客観的に定量評価することが可能であり、その変化は、抑うつ気分による行動変調（休息状態から活動状態への移行が生じ難いという側面）を反映していると考えられた（図2(a)）。

② さらに、不安障害では不安・緊張の高まりに伴い、 γ が増加することから、 γ は不安障害の客観的評価にも有用であり、その変化は、不安や緊張に伴う落ち着きのなさ等の行動の変容（休息状態であっても容易に活動状態へと切り換わるといった側面）を反映していると考えられた（図2(b)）。

③ 一方、活動期間の変化は、神経疾患のみで確認されたことから（PAで増加、ALSで減少）、神経疾患における運動機能障害を定量化することに有用であると考えられた。

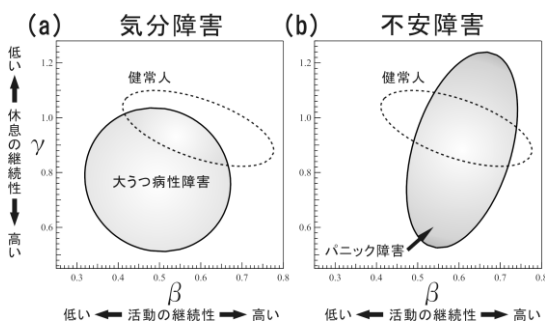


図2：行動組織化則パラメータによる気分障害と不安障害の分類。

(3) さらに、行動組織化の数理モデルとして、優先性待ち行列モデルに、生理学的欲求や要求等の重要度に基づく行動生起性という概念を導入することによって（モデル内の優先性決定機序、すなわち行動生起の確率は、脳内モノアミン神経系の伝達物質・神経活動を反映）、気分障害および不安障害における行動組織化の変調を統一的に説明できることを示した（図3）。

精神疾患の客観的評価指標の確立は、それらの客観的診断や薬理効果の評価等に重要な情報を提供すると考えられる。身体活動における行動組織化則の存在と気分障害・不安障害に伴う偏位、また、数理モデルを用いたその生成機序の解明は、精神疾患への新たな客観的かつ定量的な生体指標としての利用可

能性を切り拓くものと考えられる。



図3：優先性待ち行列モデルによる休息期間データ列の再現。

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4件）

- ① 中村亨、内匠透、吉内一浩、山本義春、身体活動時系列にみる動物行動の組織化とその生成機序、計測と制御、第49巻、第12号、844—849、2010、査読無
- ② T. Nakamura, M. Sone, N. Aoyagi, Z. R. Struzik and Y. Yamamoto, Association of Local Statistics of Locomotor Activity with Momentary Depressive Mood, International Journal of Bioelectromagnetism, 12(3), 121-126, 2010, 査読有
- ③ T. Nakamura, T. Takumi, A. Takano, N. Aoyagi, K. Yoshiuchi, Z. R. Struzik, Y. Yamamoto, Of Mice and Men - Universality and Breakdown of Behavioral Organization, Plos One, 3(4), e2050, 2008, 査読有
- ④ N. Sakamoto, K. Yoshiuchi, H. Kikuchi, Y. Takimoto, H. Kaiya, H. Kumano, Y. Yamamoto, and A. Akabayashi, Panic disorder and locomotor activity, BioPsychoSocial Medicine, 2, 23-1-6, 2008, 査読有

〔学会発表〕（計7件）

- ① Y. Yamamoto, Universal laws of behavioral organization in mice and humans and the breakdown in depression, The 3rd International Symposium on Mobiligence, 2009/11/20, Awaji, Japan

- ② Y. Yamamoto, Universality of dynamical properties of locomotor activity in mice and humans and its breakdown in depression, EMBL Workshop on Translating Behavior : Bridging Clinical and Animal Model Research, 2009/11/15, Heidelberg, Germany
- ③ T. Nakamura, Alterations of locomotor activity dynamics in circadian-clock mutant mice, EMBL Workshop on Translating Behavior : Bridging Clinical and Animal Model Research, 2009/11/15, Heidelberg, Germany
- ④ H. Kikuchi, Change in behavioral organization and ultradian rhythm of locomotor activity commonly seen in non-seasonal and seasonal depression, EMBL Workshop on Translating Behavior : Bridging Clinical and Animal Model Research, 2009/11/15, Heidelberg, Germany

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称：ストレス状態推定装置、ストレス状態推定方法、プログラム、および記録媒体

発明者：蔭地謙作、山本義春

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2010-223957

出願年月日：22 年 10 月 1 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 義春 (YAMAMOTO YOSHIHARU)

東京大学・大学院教育学研究科・教授

研究者番号：60251427

(2) 研究分担者

郭 伸 (KWAK SHIN)

東京大学・医学部付属病院・准教授

研究者番号：40160981

吉内 一浩 (YOSHIUCHI KAZUHIRO)

東京大学・医学部付属病院・准教授

研究者番号：70313153

(3) 連携研究者

宮岡 剛 (MIYAOKA TSUYOSHI)

島根大学・医学部付属病院・准教授

研究者番号：50284047

(4) 研究協力者

菊地 裕絵 (KIKUCHI HIROE)

国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所・室長

研究者番号：10581788

Zbigniew R Struzik

東京大学・教育学研究科・特任准教授

研究者番号：10422388