

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07964

研究課題名（和文）動的神経ネットワーク障害に着目した自閉性障害の早期診断/個別化治療システムの構築

研究課題名（英文）Establishment of an early-diagnosis and personalized medicine system in Autism spectrum disorder focusing on aberrant dynamical neural network

研究代表者

高橋 哲也 (Takahashi, Tetsuya)

金沢大学・子どものこころの発達研究センター・協力研究員

研究者番号：00377459

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）：自閉症スペクトラム障害（ASD）では、その臨床的異質性と多様な併存疾患から、個々の臨床特性を踏まえた客観的評価法の開発が診断精度の向上に繋がると考えられる。一方、神経ネットワーク障害はASDの神経基盤の有力な候補であり、病態生理を理解する上で重要な鍵を握る。本研究では、申請者らが開発した動的位相変動解析を脳磁図に適用することで動的神経ネットワーク構造をよりダイナミカルに捉え、自閉症スペクトラム障害における神経ネットワーク障害の新たな一面を浮き彫りにする。さらにクラスタリング分析や脳活シミュレータを用いることで、臨床的異質性や併存する精神疾患に配慮した個別化治療システムの構築を目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳活動シミュレータにおいて、脳生理学的に観測される発火パターンを再現する神経システムを構築し、興奮性/抑制性ニューロン比率や局所的ネットワーク構造、領野間結合に関するパラメータに着目してASD特徴を生成するダイナミカル神経ネットワーク構造の病理パラメータ領域の探索を検討した（Nobukawa et al., 2021）。また、カオス共鳴機構を利用し、注意欠如多動症の乱れを即応的に正常化するアルゴリズムを開発し、モデルシミュレーションでの効果検証を実施した（Nobukawa et al., 2021）。これらの手法の開発は個別化治療を講じる上で重要な役割を果たすと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Due to its clinical heterogeneity and comorbidity, clinical evaluation based on individual clinical characteristics may improve diagnostic accuracy. On the other hand, aberrant neural network hypothesis reportedly plays a crucial role in neural basis of autism spectrum disorder (ASD). This study aimed to explore a new aspect of network dysfunction of ASD using a dynamical phase synchronization approach applied to MEG. We additionally applied clustering analysis and brain activity simulator aiming to establish a personalized treatment system.

研究分野：神経生理学

キーワード：自閉症スペクトラム障害 神経ネットワーク障害 脳磁図 動的位相変動解析 クラスタリング解析 脳活動シミュレータ

1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害 (ASD) は幼児期に発症する遺伝負因の強い神経発達障害であり、社会的相互交渉の質的障害、コミュニケーションの質的障害、常同的・反復的な行動、関心、活動の3大特徴によって定義される。しかしチック症状や強迫症状、さらに幻覚・妄想や気分障害、不安障害などの精神症状を高率に合併するなど、極めて多彩な臨床症状を呈し、その診断の確定や治療に難渋するのが現状である。そのため、従来の問診を主体とする診断に加え、早期診断を実現する生体情報に基づく客観的で定量的な診断法の考案が望まれている。

脳神経系は、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、脳磁図はその活動をダイレクトに捉える脳機能画像法である。申請者らは、この脳磁図を用いたネットワーク解析によって ASD に特徴的な神経ネットワーク構造と臨床症状との関連を明らかにし、脳磁図を用いたネットワーク解析が ASD の診断/評価における有力なバイオマーカーと成り得ることを示した。既存の神経ネットワーク研究の多くは脳活動の脳部位間における同期性を静的に捉える手法を採用している。一方、確率共鳴理論に基づく脳活動のゆらぎが様々な精神疾患の発症機序において重要な役割を果たすことが明らかになりつつあり、ASD においても同様の知見が得られている。更に近年では、脳部位間の機能的結合に生じるゆらぎをダイナミカルに捉えることが精神疾患の病態生理の理解において重要であることが指摘されており、この機能的結合のダイナミクスを直接的に定量化しうる手法の考案が望まれている。脳部位間における脳波/脳磁図の動的位相差 (DPS: Dynamical Phase Synchronization) パターンの複雑性に注目することで、機能的結合のダイナミクスを直接的に捉える手法を提案した (Nobukawa & Takahashi et al., NeuroImage, 2019)。

2. 研究の目的

本研究では、5~6歳の ASD 児群と年齢/性別を一致させた定型発達児 (TD: typical development) 群を対象に小児用脳磁図を用いて脳機能を計測し、以下の2項目を解明する。

DPS を用いて動的神経ネットワーク構造をダイナミカルに捉え、ASD に特徴的な神経ネットワークダイナミクスを明らかにする。

クラスタリング分析や脳活動シミュレータを用い、臨床的異質性や併存する精神疾患との関連性を検討し、早期診断/個別化治療システムの構築を目指す。

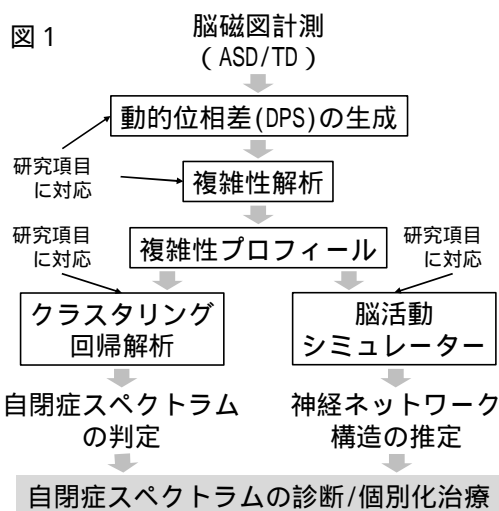
3. 研究の方法

ASD の診断/個別化治療システムを以下の内容に従って構築する (図1 参照)。

ASD と TD の脳磁図データに対して DPS の複雑性解析を実施する。両者の複雑性プロフィールに対してクラスタリング解析を行い、ASD の複雑性プロフィールの成分を明らかにする。

ASD の複雑性プロフィールに対して臨床特性や併存疾患との回帰分析を行い、複雑性プロフィールに関連するパラメータを明らかにする。

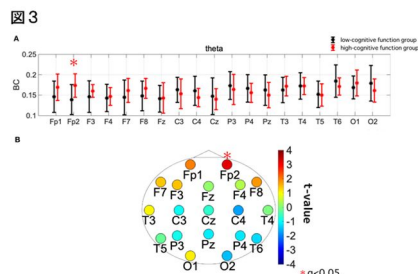
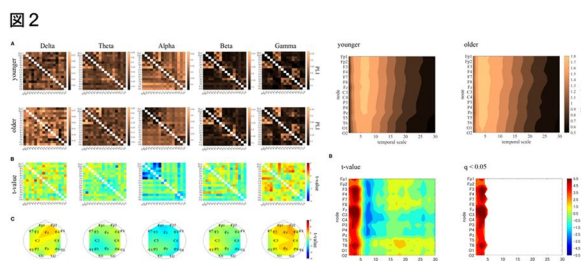
脳活動シミュレータを構築し、得られた複雑性プロフィールを有する神経発火活動を再現するネットワークパラメータ領域を探索し、ASD の神経ネットワークの構造を明らかにする。



4. 研究成果

ASD 児および定型発達児の脳磁図：現在 DPS 解析中である。

新規ネットワーク解析法の提案：脳波の複雑性解析 (Front Neurosci, 2022) (図2) および媒介中心性解析 (Front Aging Neurosci, 2022) (図3) の臨床的妥当性の検証を行い、それらの解析が加齢や加齢に伴う認知機能低下を的確に捉えることを明らかにした。さら



に動的位相変動解析を全脳ネットワークダイナミクスに発展させた解析手法を開発し (Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2022), その臨床的有用性の論文を作成中 .  
脳活動シミュレータを用いて定型発達/自閉症スペクトラム障害のパターン特徴を生成する  
ダイナミカル神経ネットワーク構造の病理パラメータ領域を探索し (Cogn Neurodyn, 2021),  
カオス共鳴機構を利用した注意欠如多動症の乱れを即応的に正常化するアルゴリズム  
の開発とモデルシミュレーションでの効果検証を実施 (Front Comput Neurosci, 2021).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Nobukawa Sou, Wagatsuma Nobuhiko, Nishimura Haruhiko, Doho Hiroataka, Takahashi Tetsuya	4. 巻 15
2. 論文標題 An Approach for Stabilizing Abnormal Neural Activity in ADHD Using Chaotic Resonance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Computational Neuroscience	6. 最初と最後の頁 726641
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fncom.2021.726641	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 Nobukawa Sou, Wagatsuma Nobuhiko, Ikeda Takashi, Hasegawa Chiaki, Kikuchi Mitsuru, Takahashi Tetsuya	4. 巻 16
2. 論文標題 Effect of steady-state response versus excitatory/inhibitory balance on spiking synchronization in neural networks with log-normal synaptic weight distribution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cognitive Neurodynamics	6. 最初と最後の頁 871～885
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11571-021-09757-z	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 Tobe Mayuna, Nobukawa Sou, Mizukami Kimiko, Kawaguchi Megumi, Higashima Masato, Tanaka Yuji, Yamanishi Teruya, Takahashi Tetsuya	4. 巻 15
2. 論文標題 Hub structure in functional network of EEG signals supporting high cognitive functions in older individuals	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1130428
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnagi.2023.1130428	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 Ando Momo, Nobukawa Sou, Kikuchi Mitsuru, Takahashi Tetsuya	4. 巻 14
2. 論文標題 Alteration of Neural Network Activity With Aging Focusing on Temporal Complexity and Functional Connectivity Within Electroencephalography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 793298
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnagi.2022.793298	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 Iinuma Yuta, Nobukawa Sou, Mizukami Kimiko, Kawaguchi Megumi, Higashima Masato, Tanaka Yuji, Yamanishi Teruya, Takahashi Tetsuya	4. 巻 16
2. 論文標題 Enhanced temporal complexity of EEG signals in older individuals with high cognitive functions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 878495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2022.878495	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0件

〔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	信川 創  (Nobukawa Sou)  (70724558)	千葉工業大学・情報科学部・教授    (32503)	
研究分担者	池田 尊司  (Ikeda Takashi)  (80552687)	金沢大学・子どものこころの発達研究センター・准教授    (13301)	

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