

令和 5 年 5 月 20 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21567

研究課題名（和文）グラフ理論と自然言語処理技術を用いた統合失調症の脳内単語ネットワーク解析

研究課題名（英文）Analysis of brain word networks in schizophrenia using graph theory and natural language processing techniques

研究代表者

高橋 英彦（Takahashi, Hidehiko）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：60415429

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症患者と健常者を対象として、自然動画提示下fMRIを撮像した。動画情報と脳活動データに自然言語処理アルゴリズムWord2vecとエンコーディング・モデリングを適用し、脳におけるさまざまな意味表象を脳活動パターンとして定量化した。続いて、意味表象間の類似度に基づき構築した脳内意味ネットワークの構造特性を評価した。健常者の脳内意味ネットワークは自然言語と同様に高いスモールワールドネスを示したことから、スモールワールドは意味知識に関するネットワークの普遍的性質であることが示唆された。一方、統合失調症の脳内意味ネットワークではスモールワールドネスは減少し、妄想の重症度と負相関していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究により統合失調症の連合弛緩は、脳内において意味ネットワークのランダム化として表れていることが明らかになった。また、本研究の手法は精神疾患患者の主観的体験を患者の発話に依ることなく脳活動から直接評価できる点で、診断、治療の新たな可能性をひらくものと期待される。

研究成果の概要（英文）：We applied the natural language processing algorithm Word2vec and encoding modeling to the video information and brain activity data, and quantified various semantic representations in the brain as brain activity patterns. We evaluated the structural characteristics of the semantic network in the brain, which was constructed based on the similarity between semantic representations. The semantic networks in the brains of healthy subjects showed high small-worldness as in natural language, suggesting that small-worldness is a universal property of networks related to semantic knowledge. On the other hand, small-worldness was decreased in the brain semantic network of schizophrenia patients and was negatively correlated with the severity of delusions.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 自然言語処理技術 グラフ理論

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

統合失調症は、妄想、幻覚、支離滅裂な言動などの症状を特徴とする精神疾患である。統合失調症患者における発話内容のまとまりのなさは「連合弛緩」と呼ばれ、1世紀以上にわたり基本症状として重要視されてきた。連合弛緩はこれまでプライミングをはじめとする心理実験により検証され、意味連関の異常が報告されてきたが、その脳内メカニズムは不明であった。

連合弛緩の病態を脳活動に基づき明らかにするためには、脳における意味表象間の関係性、すなわち「脳内意味ネットワーク」の大規模構造を検討する必要がある。このようなネットワーク構造を評価する手法として、ノードとエッジで構成されるグラフの数理特性を扱うネットワーク解析が挙げられる[3-5]。局所クラスタが形成されやすく平均経路長が短いネットワークは「スモールワールド」と呼ばれる特徴的構造を持ち、自然界や人工システムにおいて観察されている。スモールワールド構造は言語の意味ネットワークにおいても報告され、効率的な意味処理に寄与すると考えられている。このアナロジーとして、健常者の脳における意味ネットワークもスモールワールドネスを持つことが予想される。一方、統合失調症患者では連合弛緩のような意味的解体があることから、脳内意味ネットワークが無秩序化していると考えられる。

近年 Huth らが自然言語処理を用いて機能的磁気共鳴画像 (fMRI) の脳活動をモデル化し脳内の単語意味表象を定量化する方法を開発しており、本研究ではこの手法を応用して統合失調症患者と健常者の脳内意味表象を定量化した。その後、意味表象間の類似度に基づきネットワークを構築し、脳内意味ネットワーク構造を評価した。

2. 研究の目的

統合失調症患者と健常者を対象として、自然動画提示下 fMRI を撮像した上で、動画情報と脳活動データに自然言語処理アルゴリズム Word2vec とエンコーディング・モデリングを適用し、脳におけるさまざまな意味表象を脳活動パターンとして定量化することを目指した。さらに、意味表象間の類似度に基づき構築した脳内意味ネットワークの構造特性を評価し、統合失調症の思考障害の神経基盤を明らかにすることを目的にした。

3. 研究の方法

a. データ取得

DSM-IV 構造化臨床面接 (SCID) により診断された統合失調症患者 14 名と、年齢、性別、予測 IQ を適合させた健常者 17 名を被験者とした。京都大学と東京医科歯科大学の医学倫理委員会の承認を受けた研究プロトコルに準じ、被験者にインフォームドコンセントを行った。MRI データは、動物、自然、映画などを含む自然動画提示下の脳活動を、3T シーメンス社製 TIM Trio スキャナを用いて撮像した。得られた脳画像を Statistical Parametric Mapping toolbox (SPM8) を用いて前処理した。

b. エンコーディング・モデリングによる脳内意味表象の定量化

Wikipedia コーパスに基づく Word2vec ベクトル空間において、動画をアノテーションした文章からシーンベクトルを計算した。シーンベクトルと脳活動データから、エンコーディング・モデルの重みを L2 正則化線形回帰により推定した。データはトレーニングデータとテストデータに分割し、それぞれモデル適合と検証に用いた。各ボクセルのモデル適合度は BOLD 信号の予測値と実測値の相関として求めた予測精度で評価し、群間差がないことを確認した ($p = 0.53$, Mann-Whitney U test)。

動画において出現頻度の高かった 1000 単語について、Word2vec ベクトル空間における意味表象にモデル重みを乗じ、脳内意味表象を求めた。続いて、1000 単語の中から WordNet (語彙データベース) に基づく主要な 7 カテゴリに分類可能な具象名詞 257 単語を選定し、ネットワーク解析の対象とした。

c. ネットワーク解析

脳内意味表象のペアワイズ距離行列を閾値処理 (エッジ密度 0.05 ~ 0.55) により二値化して隣接行列を求め、各脳内意味表象をノードとするグラフを構築した。本研究ではこのグラフを「脳内意味ネットワーク」と定義する。MATLAB において Brain Connectivity Toolbox を用いて、257 単語の脳内意味ネットワーク及びカテゴリ内サブネットワークの解析を行った。クラスタ係数 (C) はネットワークの機能的分離の指標であり、局所クラスタの形成されやすさを示す。特徴的経路長 (L) はネットワークの機能的統合の指標であり、隔たりのあるノード間の情報伝播能力を示す。スモールワールドネス (σ) は、 C 、 L をランダムネットワークの C 、 L によって標準化した値、 $\sigma = \frac{C_{obs} - C_{rand}}{C_{obs} - C_{rand}}$ の比によって得られる指標 ($\sigma = \frac{C_{obs} - C_{rand}}{C_{obs} - C_{rand}}$) であり、ネットワークの情報伝達効率やロバスト性を反映する。モジュール性 (Q) は、グラフをモジュールに分割する際の精度を表す指標である [9]。本研究では大まかな意味カテゴリを予めモジュールとして定義し、モジュール性を計算した。

各被験者においてネットワーク指標の Area Under the Curve (AUC) を求め、統合失調症群と健常群を比較した。また、ネットワーク指標と精神病症状の関連性を評価するために、陽性・陰性

症状評価尺度 (PANSS-5) 及び Peters 妄想質問紙 (PDI) の得点と各ネットワーク指標 (C、L、) の AUC において順位相関検定を行った。

4. 研究成果

a. 脳内意味ネットワーク解析

統合失調症群の脳内意味ネットワークのクラスタ係数 (C)、特徴的経路長 (L)、スモールワールドネス () の AUC は、健常群よりも有意に低下していた ($p=0.005, 0.011, 0.003$) (図 1a)。テキストコーパスの単語意味表象との比較において、疾患群では C と L が有意に低かったが ($p < 0.0001, 0.007$)、健常群では有意差はみられなかった ($p = 0.477, 0.169$)。 は両群ともにコーパスの意味表象よりも有意に低かった ($p < 0.001, 0.001$)。統合失調症において脳内意味ネットワークの C、L、 が健常者やテキストコーパスよりも低値であったことは、患者のネットワーク構造が健常者よりもランダムグラフに近似し、無秩序化していたことを示唆する。

b. 心理尺度とネットワーク指標の相関

陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS-5) 及び Peters 妄想質問紙 (PDI) の得点と各ネットワーク指標 (C、L、) の順位相関検定において、PANSS-5 の各項目はいずれのネットワーク指標とも相関しなかったが、PDI はすべてのネットワーク指標 (C、L、) と負相関を示した ($r = -0.548, -0.586, -0.547, p = 0.003, 0.001, 0.003, FDR < 0.05$) (図 1b)。

c. 脳内意味ネットワークのモジュール性とカテゴリ内サブネットワーク解析

WordNet に基づく主要な 7 カテゴリを予めモジュールとして定義し、脳内意味ネットワークがカテゴリ区分される精度によりモジュール性 (Q) を計算した。Q の AUC は統合失調症群において健常群よりも有意に高かった ($p = 0.006$)。さらに、各カテゴリ内のサブネットワークにおいてネットワーク解析を行ったところ、疾患群の は健常群に比べ「生物」、「自然環境」、「ヒト」カテゴリで有意に低く ($p < 0.005, 0.02, 0.02$)、「身体部位」、「道具」、「人工環境」カテゴリで低下傾向を認めた ($p = 0.04, 0.06, 0.08$)。したがって、統合失調症患者の脳内意味ネットワークは健常者よりもモジュール性が高いが、カテゴリ内ではランダム化していることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Matsumoto Yukiko, Nishida Satoshi, Hayashi Ryusuke, Son Shuraku, Murakami Akio, Yoshikawa Naganobu, Ito Hiroyoshi, Oishi Naoya, Masuda Naoki, Murai Toshiya, Friston Karl, Nishimoto Shinji, Takahashi Hidehiko	4. 巻 49
2. 論文標題 Disorganization of Semantic Brain Networks in Schizophrenia Revealed by fMRI	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin	6. 最初と最後の頁 498 ~ 506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schbul/sbac157	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 該当する

1. 著者名 Tanaka Saori C., et al Seymour Ben, Shimizu Takeshi, Hosomi Koichi, Saitoh Youichi, Kasai Kiyoto, Kato Nobumasa, Takahashi Hidehiko, Okamoto Yasumasa, Yamashita Okito, Kawato Mitsuo, Imamizu Hiroshi	4. 巻 8
2. 論文標題 A multi-site, multi-disorder resting-state magnetic resonance image database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Data	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41597-021-01004-8	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 該当する

1. 著者名 Macpherson Tom, Churchland Anne, Sejnowski Terry, DiCarlo James, Kamitani Yukiyasu, Takahashi Hidehiko, Hikida Takatoshi	4. 巻 144
2. 論文標題 Natural and Artificial Intelligence: A brief introduction to the interplay between AI and neuroscience research	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neural Networks	6. 最初と最後の頁 603 ~ 613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neunet.2021.09.018	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

1. 著者名 Yamaguchi Hiroyuki, Hashimoto Yuki, Sugihara Genichi, Miyata Jun, Murai Toshiya, Takahashi Hidehiko, Honda Manabu, Hishimoto Akitoyo, Yamashita Yuichi	4. 巻 15
2. 論文標題 Three-Dimensional Convolutional Autoencoder Extracts Features of Structural Brain Images With a "Diagnostic Label-Free" Approach: Application to Schizophrenia Datasets	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2021.652987	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 Yamashita Ayumu, et al、Itahashi Takashi, Hashimoto Ryuichiro, Mizuta Hiroto, Ichikawa Naho, Takamura Masahiro, Okada Go, Yamagata Hirotaka, Harada Kenichiro, Matsuo Koji, Tanaka Saori C., Kawato Mitsu, Kasai Kiyoto, Kato Nobumasa, Takahashi Hidehiko, Okamoto Yasumasa, Yamashita Okito, Imamizu Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Common Brain Networks Between Major Depressive-Disorder Diagnosis and Symptoms of Depression That Are Validated for Independent Cohorts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2021.667881	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 Fujii Keisuke, Yoshihara Yujiro, Matsumoto Yukiko, Tose Keima, Takeuchi Hideaki, Isobe Masanori, Mizuta Hiroto, Maniwa Daisuke, Okamura Takehiko, Murai Toshiya, Kawahara Yoshinobu, Takahashi Hidehiko	4. 巻 15
2. 論文標題 Cognition and interpersonal coordination of patients with schizophrenia who have sports habits	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0241863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0241863	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 Koizumi Ai, Hori Tomoki, Maniscalco Brian, Hayase Makoto, Mishima Ryou, Kawashima Takahiko, Miyata Jun, Aso Toshihiko, Lau Hakwan, Takahashi Hidehiko, Amano Kaoru	4. 巻 27
2. 論文標題 Atypical spatial frequency dependence of visual metacognition among schizophrenia patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 102296 ~ 102296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2020.102296	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 該当する

1. 著者名 Yoshihara Yujiro, et al, Takahashi Hidehiko	4. 巻 46
2. 論文標題 Overlapping but Asymmetrical Relationships Between Schizophrenia and Autism Revealed by Brain Connectivity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin	6. 最初と最後の頁 1210 ~ 1218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schbul/sbaa021	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6件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 高橋英彦
2. 発表標題 脳画像と人工知能技術を統合失調症研究に活かす
3. 学会等名 第48回神経内分泌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋英彦
2. 発表標題 統合失調症の中核症状を可視化する
3. 学会等名 第12回社会神経科学研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋 英彦
2. 発表標題 脳画像から統合失調症の早期死亡を考える
3. 学会等名 第43回 日本生物学的精神医学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 英彦
2. 発表標題 AI技術を用いたニューロフィードバックの精神疾患への応用
3. 学会等名 第6回 CEPD研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hidehiko Takahashi
2. 発表標題 Interface between AI and schizophrenia research
3. 学会等名 日本神経科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hidehiko Takahashi
2. 発表標題 Interface between AI and schizophrenia research
3. 学会等名 International Symposium on Artificial Intelligence and Brain Science（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020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			
英国	University College London			
英国	Oxford大学			
米国	Johns Hopkins University	UCLA		
オランダ	University Medical Center Utrecht			
中国	University of Hong Kong			