

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K12646

研究課題名（和文）睡眠時における大脳皮質領域間の相互作用を定量する指標の提案

研究課題名（英文）Finding measures of interaction among cortical regions from time series in sleep studies

研究代表者

安部 武志（Abe, Takeshi）

山口大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：10819402

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：睡眠試験で得られる時系列データには、相互作用して情報処理する大脳皮質領域の活動が現れる。グレンジャー因果性といった相互作用の客観的な指標が存在するが、ノイズの多い環境での相互作用の検出には限界があり、その臨床上的有用性は定かでない。本研究では、非線形な相互作用の指標である cross-bicoherence を調査した。結果として、擾乱された周期信号に適用した場合、周波数領域グレンジャー因果性と比べ cross-bicoherence は非線形相互作用の特徴である quadratic phase coupling の検出力に優れていることを明らかにした。この結果は高次スペクトル統計量の臨床応用につながる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果として、(1) 擾乱された非線形な相互作用を再現可能な数理モデルを提案したこと、(2) 高次スペクトル統計量の1つ cross-bicoherence によって、サンプルされた多変量時系列データから非線形な相互作用の特徴を効率的に検出できることを示したこと、そして(3) 実施したシミュレーション研究に用いた関数を実装したRプログラミング言語のパッケージを一般に公開し再利用可能にしたことが挙げられる。これらの成果により、高次スペクトル時系列解析の臨床応用を先導し継続的な研究開発を可能にしたという意義がある。

研究成果の概要（英文）：Multivariate time series data from sleep studies reflect brain activities with cortical regions interacting to process information. While objective measures of linear interactions like Granger-causality exist, their clinical utility remains uncertain due to limitations in detecting nonlinear interactions in noisy settings. In this study, we investigated cross-bicoherence -- a higher-order spectral statistic -- as a promising indicator of nonlinear interaction. Our results of simulation studies demonstrate that cross-bicoherence provides greater power for detecting quadratic phase coupling, a hallmark of nonlinear interaction, than bivariate spectral Granger-causality does, when applied to sample time series of perturbed periodic signals. These findings encourage the clinical application of the higher-order spectral measure.

研究分野：生体医工学

キーワード：高次スペクトル解析 cross-bicoherence グレンジャー因果性

1. 研究開始当初の背景

ヒトの睡眠は、記憶形成を始めとする脳の認知機能にとって重要な役割を担っている。睡眠の慢性的な欠乏はさまざまな神経障害と関連していることが知られている。現代的な生活環境における多様なストレスが睡眠不足を招くとされ、広い意味での睡眠障害の有病率は 10%以上とされる。しかし、多数の神経細胞が関わる脳の活動に依存している睡眠の質を客観的に評価することは未だ困難である。睡眠の質を客観的に評価する指標がないことには、睡眠障害の正確な診断や治療効果の測定に限界がある。

一方、計測技術の進歩により、睡眠中の生体シグナルを記録した多変量の時系列データが得られる。例えば、EEG で計測される脳波や、fNIRS で計測される脳内血中ヘモグロビン濃度である。これらのシグナルには、大脳皮質領域がどのように相互に影響し合っているかについての情報が含まれる。

しかし、睡眠時の大脳皮質の神経ネットワークの活動から生じるシグナルから皮質領域間の相互作用を定量する指標があるか、また計測された時系列データから十分な精度でその値が推定できるかは未だ明らかにされていない。そのような指標が精度良く推定できれば、睡眠の動態や睡眠障害の病態を神経ネットワークの活動の変化に基づいて理解することにつながる。本研究の背景として、上の問いに答えようとする既存の取り組みでは、時系列間の相互相関関数や coherence などの周波数解析が用いられてきた。しかし、相関によって明らかになる時系列間の同期性だけでは大脳皮質での神経活動による結果かどうかは不明である。また、グレンジャー因果性解析によってある時系列から別の時系列への線形な影響を検出できるが、非線形な影響を検出するには適していない。そのため、3 次以上のモーメントに対応する高次スペクトルに非線形な影響が反映されることが注目されてきた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、上記の問いを肯定的に満たすような指標を見出すことである。すなわち、睡眠時に皮質領域での神経活動で生じる生体シグナル同士の非線形な相互作用を高次スペクトルによって定量できること示し、時系列データから推定する手法を提案することを目指した。ここでの生体シグナルとは、EEG による脳波、fNIRS による脳内血中ヘモグロビン濃度、およびポリソノグラフィによる循環や呼吸シグナルを指す。

3. 研究の方法

本研究では、睡眠時の脳波のように特定の周波数が顕著に現れるような定常的な波形を持つ確率過程を対象に、時系列間の相互作用を模した状態において多変量時系列データのサンプルを取得し、高次スペクトル解析を通じて相互作用の特徴を検出できるかどうかを調べた。具体的には、次の 2 つのシミュレーション研究を行った。

(1) 第 1 の研究では、高次スペクトルの代表的な統計量である cross-bicoherence が擾乱された周期シグナル間の非線形な相互作用を効率的に検出できるかどうかを調べた。その際に線形な相互作用の指標であるグレンジャー因果性と検出力を比較した。そのために、2 つの周期的なシグナルを持つチャンネルの非線形な相互作用が別のチャンネルに現れるような確率過程のモデルを構築した(図 1)。このモデルは単純であると同時に、quadratic phase coupling (QPC) という

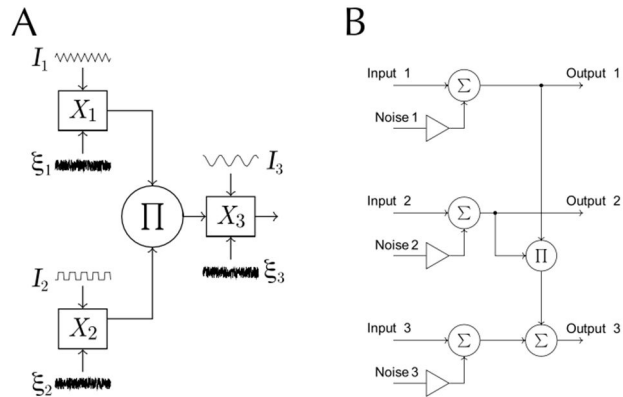


図 1. three-channel model の概念図(A)とブロック図(B)

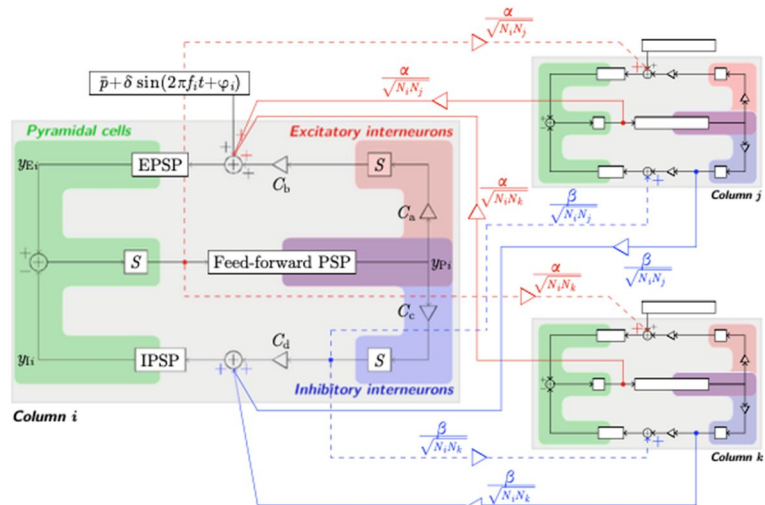


図 2. cortical column 間の結合の概念図

非線形な相互作用に特徴的なパターンを示す。また、各チャンネルのノイズの影響、および相互作用が与える振幅への影響をパラメータ化し、これらを変化させることで多様な臨床的な計測環境を模倣することができる。

(2) 第2の研究では、周波数特性が異なる皮質領域の構成要素(cortical column)が互いに興奮・抑制し合う状況をシミュレーションし、cross-bicoherenceの指標が各周波数成分にどのように反応するかを調べた。

そのために、cortical columnの活動を模したJansen-Rit neural massモデルを双方向に50個結合したモデルを構築し(図2)、その確率微分方程式を数値的に解くことで時系列サンプルを得た。

#### 4. 研究成果

(1) 第1の研究の結果として、多くのパラメータ設定において一貫して、2変量周波数領域グレンジャー因果性よりもcross-bicoherenceの方がQPCの検出力が高いということを示した(図3)。この成果をSci Rep 2024[1]で報告した。

(2) また第2の研究の結果として、多数の振動子が存在する状況でも、cross-bicoherenceが特定の周波数での相互作用を頑健に検出するというを示した(図4)。

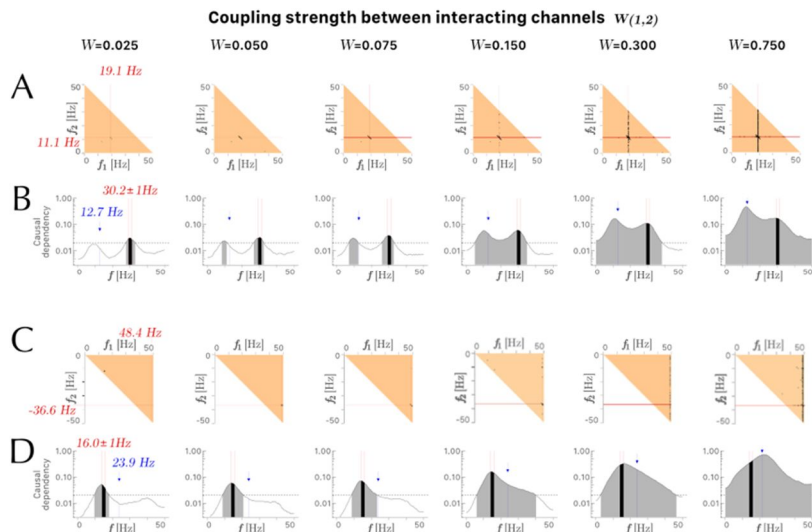


図3. 異なるパラメータ設定下での cross-bicoherence (A, C) および周波数領域グレンジャー因果性 (B, D) のプロット

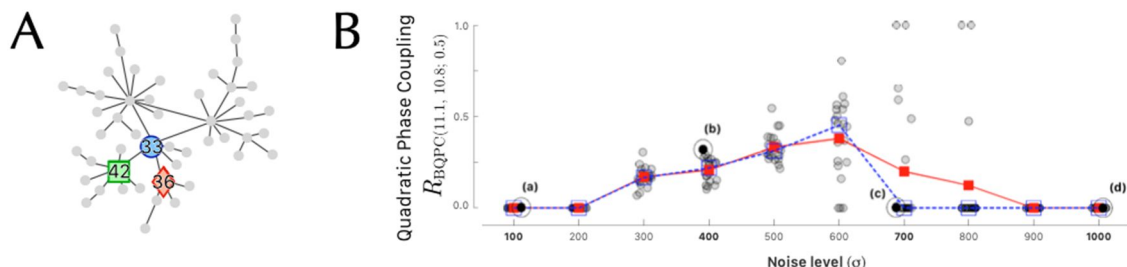


図4. A. cross-bicoherence 解析の対象とした3つの cortical columns. B. cross-bicoherence に基づく QPC 指標の散布図 (赤: 平均、青: 中央値)

加えて、本研究の計画当初に予期していなかった結果として、cross-bicoherence に基づく指標が確率共鳴様の振舞いをするを見出した。すなわち、入力チャンネルのノイズが一定の水準に達した方がより検出力が高くなった。この現象の背後にあるメカニズムを明らかにすることは今後の課題として残されているが、内在的なノイズに対して現れることと、相互作用の振幅に対する影響と関係があることが分かっている。

これらの結果を総合すると、睡眠時の脳波等を計測した臨床時系列データから、複数のチャンネルが非線形に相互作用している状態を精度良く検出する手法として、cross-bicoherence を始めとする高次スペクトルに基づく指標が有用であることが示された。さらに、この手法を実装した R プログラミング言語の関数を Comprehensive R Archive Network (CRAN) 上でオープンソースの R パッケージ rhosa[2] として公開することで、広く一般に研究成果を共有し、今後の継続的な研究開発に展開できるようにした。展望として、実計測データに対して上記の手法を適用し、睡眠における皮質領域活動動態のパターンを明らかにすることが期待される。

#### < 引用文献 >

Abe, T., Asai, Y., Lintas, A. & Villa, A. E. P. Detection of quadratic phase coupling by cross-bicoherence and spectral Granger causality in bifrequencies interactions. Sci Rep 14, 8521 (2024).

Abe T (2024). rhosa: Higher-Order Spectral Analysis. R package version 0.3.0.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Abe Takeshi, Asai Yoshiyuki, Lintas Alessandra, Villa Alessandro E. P.	4. 巻 14
2. 論文標題 Detection of quadratic phase coupling by cross-bicoherence and spectral Granger causality in bifrequencies interactions	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8521
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-024-59004-8	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 浅井義之, 早野崇英, 安部武志, 中津井雅彦	4. 巻 5
2. 論文標題 システム医学による疾患機序解明と予測	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 1100-1103
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 無
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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takeshi Abe, Yoshiyuki Asai, Alessandro E.P. Villa
2. 発表標題 Phase coupling in interaction networks of neural mass models of cortical columns.
3. 学会等名 14th International Neural Coding Workshop (NC2021)（国際学会）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 タイムラプス画像判別器とタイムラプス画像判別器の学習方法と胚判別装置と胚判別方法	発明者 杉野法広、前川亮、 浅井義之、中津井雅彦、 安部武志、桐谷	権利者 国立大学法人 山口大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-105764	出願年 2022年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 副作用の被疑薬推定支援装置と被疑薬推定支援プログラムと被疑薬推定支援方法	発明者 浅井義之、濱田和希、 安部武志、幸田恭治	権利者 国立大学法人 山口大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-151548	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 妊娠高血圧症候群の発症予測支援システムと発症予測支援プログラムと発症予測支援方法	発明者 前川亮、安部武志、 浅井義之、杉野法 広、品川征大	権利者 国立大学法人 山 口大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-190763	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>rhosa: Higher-Order Spectral Analysis  <a href="https://cran.r-project.org/package=rhosa">https://cran.r-project.org/package=rhosa</a>          Detection of phase coupling in interacting networks of cortical columns  <a href="https://doi.org/10.36227/techrxiv.19606189">https://doi.org/10.36227/techrxiv.19606189</a></p>
---

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	浅井 義之  (Asai Yoshiyuki)  (00415639)	山口大学・大学院医学系研究科・教授    (15501)	

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		
スイス	University of Lausanne		