

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：33401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25330293

研究課題名(和文) デフォルトモードネットワークにおけるBMIの応用に向けた脳波特性の研究

研究課題名(英文) Studies of brain signal characteristics on the default mode network for applications of BMI

研究代表者

山西 輝也 (YAMANISHI, TERUYA)

福井工業大学・環境情報学部・教授

研究者番号：50298387

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ヒト脳のデフォルトモードネットワーク(DMN)を時間分解能が優れているMEGで観測しデータ収集、解析からMEGのDMN状態の同定を目指した。15名の健常者におけるまどろんだ状態でのMEGデータを収集し、その内、8名はEEGとの同時計測をすることができ、解析を進めている。また、デフォルトモード状態の脳波の特徴量抽出のための信号解析として同期性と複雑性を用いたハイブリッドな解析手法を提案した。そして、健常者とアルツハイマー病患者にその解析法を適用し有効性を確かめた。

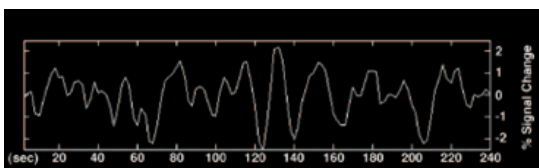
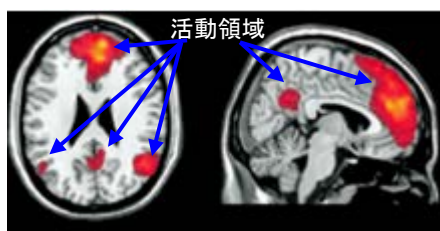
研究成果の概要(英文)：The purpose of this research is to collect and analyze on data of a default mode network (DMN) measured by a magnetoencephalography (MEG) with higher spatial and temporal resolution on brain activities rather than a functional magnetic resonance imaging (fMRI). In order to identify DMN conditions from MEG data, we carried out measuring 7 healthy participants (5 males; 2 females) by MEG, and 8 healthy other ones (8 males) by simultaneously a electroencephalogram (EEG) and MEG. Now it proceeds with analyzing the data. In addition, we have suggested a new way of estimation on brain signals by using two indexes of synchronization and complexity, and have confirmed the effectiveness of this way by application on a healthy control and Alzheimer's disease groups.

研究分野：知能情報学

キーワード：デフォルトモードネットワーク Synchronization Complexity MEG EEG

1. 研究開始当初の背景

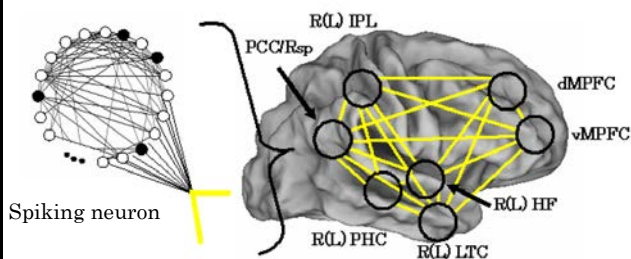
従来、何もせずぼんやりしている状態では脳もまた休んでいると考えられていた。しかし、長い観測時間による機能的 MRI (fMRI) のヒト脳の計測は、安静状態の脳でも複数の領域がそれぞれ同調しながら活動しており、その活動に費やされるエネルギーは、意識的な反応に使われるエネルギーの約 20 倍にも達していることが観測より得られた (D.-Y. Zhang et al., Nature Reviews Neurology, 2010) (下の 2 つの図を参照)。ただ、同期は 0.1 Hz 程度の非常にゆっくりした振動である。この脳活動の中心となっているのが、「デフォルトモードネットワーク (DMN)」と呼ばれる複数脳領域で構成されるネットワークで、さまざまな神経活動を同調させ、これから起こりうる出来事に備えるため、脳領域の活動を統括する上で重要な役割を果たしていると考えられている (M.D.Fox et al., Nature Reviews of Neuroscience 2007; R. L. Buckner et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008)。それゆえ、この状態が「脳の基底状態」と言われ、当時の知見では、DMN の活動の観察から、被験者がミスをするかどうかを 30 分前に予測できたという報告や、DMN の異常がアルツハイマー病やうつ病などの神経疾患とも関係する報告がある (K. D. Singh et al., NeuroImage 2008; M. D. Greicius et al., PNAS 2004)。例えば、アルツハイマー病患者で顕著な萎縮が見られる脳領域は、DMN を構成する主要な脳領域とほとんど重なっている。従って、安静時の脳活動、すなわち DMN を研究することにより、脳機能や神経疾患を理解するための新たな手がかりが期待できる。最近では、DMN に関する fMRI の実験結果やその現象についての報告が多数されているが、時間分解能が fMRI より格段優れている脳磁計 (MEG) による DMN の計測と解析は多くなく、また DMN のメカニズムについての理論的説明はまだ確立されていない。



まどろんだ状態での fMRI 画像(上図)。このような状態でも複数の脳領域が活動(色が濃い部分)している。ただ、BOLD 変化はゆっくりした周期を示す(下図) (B.J.Harrison et.al., PNAS, 2008)

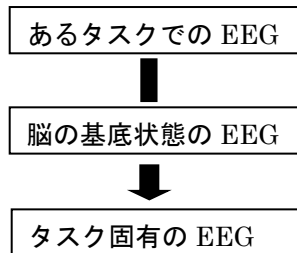
2. 研究の目的

Deco らのグループは、DMN に関する脳領域の 1 領域を 1 対の Wilson-Cowan のニューロンモデルによって表し、DMN の特徴的な振る舞いである 0.1 Hz 辺りにピークを持つゆっくりした同期を再現した (G. Deco et al., PNAS 2009)。他方、我々は、DMN の脳領域を Fox(2007)らや Burkner(2008)らが提示した 11 領域を考え、1 領域に 200 個のスパイクングニューロンモデル (興奮性と抑制性を 4:1 でランダムに配置) を用いて、刺激の強さに応じたニューロンの発火パターンをシミュレーションできるモデルを提案した (下図参照, T. Yamanishi et al., International Journal of Neural Systems, 22, 1250016 2012)。この我々の DMN モデルから、弱い刺激の下で 0.1 Hz 以下にピークを持つゆっくりした同期が再現でき、安静時に見られる α -リズムの 8-12 Hz 周辺にも周波数スペクトルのピークが発現した。



DMN のモデル

そこで、我々は DMN の同期は、それぞれの脳領域で発現している α -リズムによる「うなり」の可能性を考えた。この考えを実証するため、fMRI に比べ時間分解能が優位な MEG と脳波 (EEG) の計測と解析を行う。また、DMN では脳がデフォルトモードであるため、脳の基底状態と仮定すると、



から、タスク固有の EEG の算出が期待できる。それゆえ、ブレインマシンインターフェース (BMI) などへの発展につながるだろう。

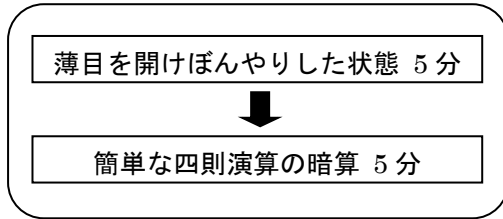
3. 研究の方法

最近、DMN に関する実験結果や現象についての報告が多数されているが、その多くが fMRI による解析であり、時間分解能が fMRI (1~3 秒程度) より非常に優れている MEG (ミリ秒単位) による DMN 状態の観測はほとんど行われてなく、解析手法は確立されていない。また、EEG についても MEG と同様で

ある。そこで、

- (1) MEG によるヒト脳の自発活動のデータ収集
- (2) MEG と EEG の同時観測によるヒト脳の自発活動のデータ収集
- (3) 活動領野の同定や電極間の相関、同期性や複雑性を用いた機能的結合状態などの解析

を行う。(1) と (2) の実験は、健常な被験者として大学生のボランティアで、



を1セットとする。これを被験者一人につき2セットで連続して行う。その後、磁場信号源の画像化を想定し、MRIで脳画像一人につき一回の撮影を実施する。被験者には薬物投与がなく、物理的な侵襲および精神的、心理的負担をさせない状態での観測で、MEGルーム内の滞在時間として、一人当たり2時間を越えない。1セットのMEG測定は、10分程度である。MRIは脳画像を得るだけなので一人当たり30分ほどである。

データ解析では、sensorベースの信号解析とsourceベースの信号解析の2種類を行い、MEGやEEGの脳信号の解析法の提案とMEGデータにおけるDMNの解析法の確立を試みる。

4. 研究成果

2015年から2017年に掛けてMEGとEEGによるDMN状態の測定を予備実験も入れて3回行い、7名の健常者によるMEG観測と、8名の健常者によるMEGとEEGの同時計測を行った。MEGは4D Neuroimaging社製のMAGNES2500WHで148ch、サンプリング周波数は678.17Hzである。同時計測のEEGは電極数6(F3 F4 C3 C4 P3 P4)とした。

データ解析には、Matlab上で動作する脳信号の解析ツールであるBrainstorm3を用いて行った。データの前処理をNotch filter (60, 120, 180, 240, 300 Hz)で行い、High-pass filter (0.3Hz, 60dB), Power spectrum density (Welch)とした。Artifactsはheartbeatsを除去し、信号源推定はMinimum norm imagingで行った。ただ、まどろんだ状態での自発活動の解析は一般的な刺激を与えた入力関数を参照できないためfMRIでは独立成分分析やSeed based analysisなどが行われており、BOLD強度を空間的に捉えたときにネットワークが形成されていたのがDMNである。しかしながら、MEGでは、空間的に加え時間的な脳活動を

磁場変動として観測し、MEGによる時間分解能における空間的な独立成分分析の処理は計算量が膨大な数になる。また、個人の独立成分をグループとして見たとき、成分の意味するところがグループで同じかどうかの問題が残った。従って、まだMEGにおけるsourceベースのDMNの明確な自発活動の領野を同定できてないが、解析を続けている。

sensorベースの脳信号解析としてはsensor間で観測される信号の同期性とsensor単体での信号の複雑性の2つを取り入れたハイブリッドな手法を提案した。そもそもDMNは複数脳領野で構成されるネットワーク間の同調であるため、同期を定量的に調べることは、神経ネットワークを知る上で有効な手段である。

他方、脳波解析に非線形理論からの複雑性を適用することによって、精神疾患における病態メカニズムの解明も試みる事ができる。

そこで、同期の指標と複雑性の指標を用いて、健常者とアルツハイマー病患者の脳情報におけるネットワークの違いについて調べ、提案手法の有効性を議論した。

同期の指標としては、異なる脳領野における脳波の同期の観測において、Volume Conductionの影響を受けにくいPhase Lag Index (PLI)を用いる。PLIは、異なる2点 x と y で同時刻 t のとき観測された信号の位相をそれぞれ $\phi_x(t)$ と $\phi_y(t)$ とすると、位相差 $\Delta\phi_{xy}(t)$ は

$$\Delta\phi_{xy}(t) = \phi_x(t) - \phi_y(t), \quad (1)$$

で定義され、

$$\Delta\phi_{mod}(t) = \Delta\phi_{xy}(t) \bmod 2\pi, \quad (2)$$

から、観測した2点間 $x-y$ の PLI_{xy} は

$$PLI_{xy}(t) = \left[\frac{1}{n} \sum_{t=1}^n \text{sign}(\Delta\phi_{mod}(t)) \right], \quad (3)$$

で得られる。この同期指標PLIは、式(2)より2点で観測された信号の発信源が同じ場合、位相差 $\Delta\phi_{xy}(t) = 0$ となり、同じ発信源からの信号は棄却される。また、発信源を双極子モデルと仮定すると、観測点が偶然その双極子の対極に位置した2点間では、 $\Delta\phi_{xy}(t) = \pi$ となり、この場合も除かれる。そのため、信号源が同一とする観測信号の同期は排除できる利点がある。

複雑性の解析は、多時間軸を用いて複数の周波数帯域における脳信号の複雑性を定量化できるMultiscale Entropy (MSE)を考える。MSEは連続する N 個の脳信号データ $\{x_1, x_2, \dots, x_N\}$ から、パターン長を m 、許容値を r とした時のサンプルエントロピー

$$h_{\text{samp}}(r, m, N) = -\log_e \left[\frac{c_{m+1}(r)}{c_m(r)} \right], \quad (4)$$

を求め、各Scale Factor (SF) τ で式(4)を

プロットすることで MSE の値が得られる。このとき、脳信号データは粗視化され

$$y_{j(i)} = \left(\frac{1}{r}\right) \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i, \quad 1 \leq j \leq N/\tau \quad (5)$$

とすると、式(4)の C_m は

$$C_m = \sum_{i,j \in \mathcal{M}, i \neq j} \frac{\|y_i^m - y_j^m\|_\infty}{(N-m+1)(N-m)} \quad (6)$$

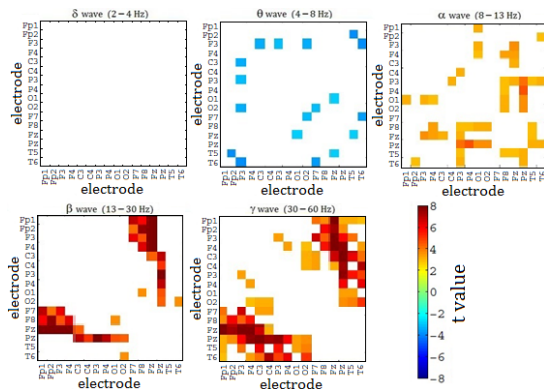
で与えられる。ここで、式 (6) の $\|y_i^m - y_j^m\|_\infty$ は最大値ノルムが r 以下、 $\|y(i+l-1) - y(j+l-1)\|_{l=1, \dots, m} \leq r$ の回数を数え上げることを示す。これらの式より、サンプルエントロピー値の増加は、複雑性の増加を意味する。

健常者(HC) 18 名とアルツハイマー病患者(AD) 16 名で脳波の観測をし、脳波データから PLI 値と MSE 値を求め、健常者グループとアルツハイマー病患者のグループとの差異を調べた。このとき、アルツハイマー病の診断には DSM-IV による検査で認定を行い、認知機能の評価は認知機能検査 MMSE (Mini-Mental State Examination) を実施したところ、MMSE のスコアが 10 から 26 となった (スコアが低いほど認知機能が低下している)。下表に詳細を示す。

被験者情報

グループ	健常者	アルツハイマー病			
		全体	MMSE>15	MMSE≤15	
被験者	18	16	7	9	
男性/女性	7/11	5/11	2/5	3/6	
年齢	57.5(51-67)	59.3(43-66)	57.7(43-64)	60.4(55-66)	
MMSE	-	15.5(10-26)	19.7(16-26)	12.3(10-15)	

PLI は、計測した 60 秒の脳波から 5 秒 (1000 data points) ずつ区切り、解析した。ここで、代表的な脳波の周波数帯域である、 δ 波 (2-4Hz)、 θ 波 (4-8Hz)、 α 波 (8-13Hz)、 β 波 (13-30Hz)、 γ 波 (30-60Hz) の 5 つの帯域に分けた。そして、算出した PLI 値からグラフ理論を用いて、周波数帯域ごとのネットワークの特性について評価した。MSE は、計測した 60 秒の脳波から、パターン長 m を 2、許容値 r を 0.2 とし、1 から 20 までの SF で算出した。



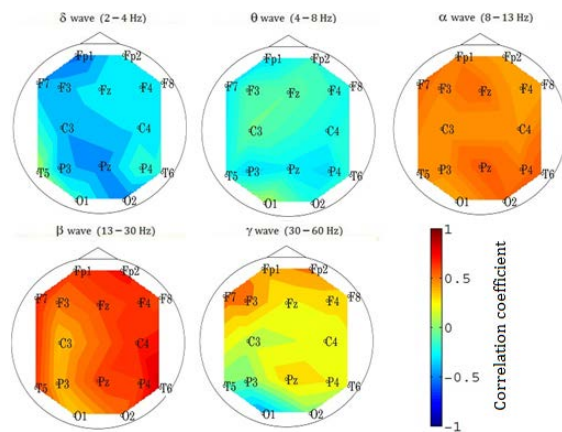
PLI 群間比較。FDR($q < 0.05$, $p < 0.00784$) で棄却された電極間を示す (HC vs. AD)

有意差検定は、t 検定を実施し p 値を評価し、多重検定では、False Discovery Rate (FDR) の方法から帰無仮説に対して評価した。左段最下図に結果を示す。マトリックスの色が赤色 (青色) ほど、健常者の同期が強い (アルツハイマー病患者の同期が強い) ことを意味する。故に、 δ 波では有意差がないのに対し、 θ 波はアルツハイマー病患者が高い同期を持っていることが定量的に示された。一方、 β 波や γ 波においては健常者に高い同期が見て取れる。従って、 β 波や γ 波における同期性の低下がアルツハイマー病に関連していると考えられる。

次に各電極における同期の強さ (Node Strength) と MMSE の相関について考えた。電極 i における Node Strength (NS) を、

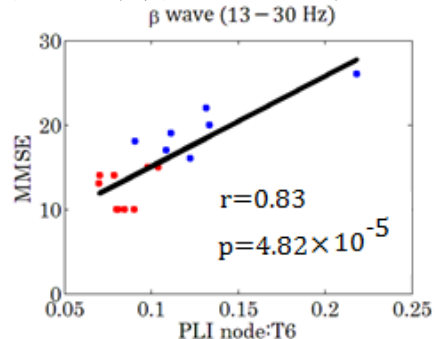
$$NS_i = \frac{1}{N} \sum_{j \in N, j \neq i} w_{ij}, \quad (7)$$

とすると、周波数帯域別に各電極における NS と MMSE スコアとの相関係数からトポグラフィを作成した図を下に示す。



各電極における NS と MMSE の相関

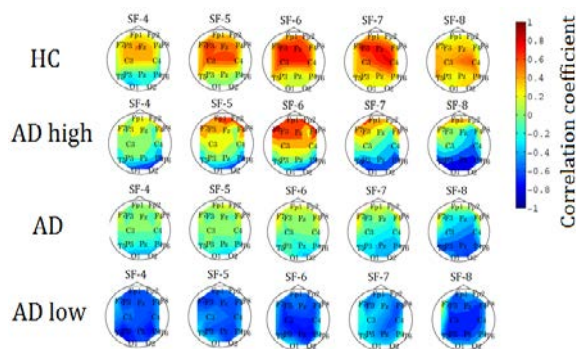
また、上図で β 波の電極 T6 における相関図を示すと、 β 波の右後頭部を中心に同期と認知機能に強い相関があることが認められた。



赤色は重症アルツハイマー病グループ (MMSE low) で、青色は軽症アルツハイマー病グループ (MMSE high)

最後に、PLI と MSE を用いたハイブリッド解析を行った。なお、MSE の SF に対応させるため、1 から 20 までの Down Sampling

による PLI (DS-PLI) を用いた。DS-PLI と MSE の相関を求め、健常者とアルツハイマー病患者、軽症アルツハイマー病グループ、重症アルツハイマー病グループの各電極における結果を下に示す。相関の結果から認知機能の低下に伴って、脳全体の同期性と複雑性の相関が正から負に変化しているのが分かった。健常者の特徴としては、前頭部を中心として高い正の相関を示した。また、認知機能の低下によって、初期段階では後頭部を中心として脳波の同期性と複雑性の相関の低下が始まり、症状の進行に伴って、脳全体の同期性と複雑性の相関が負の値に移行した。これは、病初期には、複雑性とネットワークの変化が後頭部を中心に生じ、病状の進行と共に前頭部に波及していることを示唆する。つまり、同期性と複雑性の2つの指標を用いることで、病状の進行度を測る上で有用な手段になる可能性が示唆された。



SF 4-8におけるDS-PLIとMSEの相関

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 1 件)

1. Approaches of Phase Lag Index to EEG Signals in Alzheimer's Disease from Complex Network Analysis, S. Kasakawa, T. Yamanishi, T. Takahashi, K. Ueno, M. Kikuchi, H. Nishimura, 3rd International Conference on Innovation in Medicine and Healthcare 2015, (査読有) 459-468 (2015)

[学会発表] (計 2 件)

1. 笠川慎矢, 山西輝也, 高橋哲也, 上野幹二, 菊知充, 西村治彦, 「律動周波数帯域別の位同期による脳波ネットワーク解析」, 電子情報通信学会 ニューロコンピューティング研究会-MR とバイオサイバネティクス研究会共催, 東京, 2015年3月16日-17日
2. 笠川慎矢, 山西輝也, 高橋哲也, 上野幹二, 西村治彦, 「Phase Lag Index による周波数帯別の脳波解析」, 情報処理学会 第77回全国大会, 京都, 2015年3月17日-19日

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 脳疾患診断装置, 信号解析方法及び脳解析プログラム

発明者: 山西輝也, 信川創, 高橋哲也, 笠川慎矢

権利者: 山西輝也, 信川創, 高橋哲也

種類: 特許

番号: 特願 2016-152769

出願年月日: 2016年8月3日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山西 輝也 (YAMANISHI TERUYA)

福井工業大学・環境情報学部・教授

研究者番号: 50298387

(2) 研究分担者

劉 健勤 (LIU JIANQIN)

独立行政法人情報通信研究機構・未来 ICT 研究所・主任研究員

研究者番号: 00395112

(3) 研究分担者

西村 治彦 (NISHIMURA HARUHIKO)

兵庫県立大学・応用情報科学研究科・教授

研究者番号: 40218201

(4) 研究分担者

高橋 哲也 (TAKAHASHI TETSUYA)

福井大学・保健管理センター・准教授

研究者番号: 00377459