

令和4年2月15日

報道機関 各位

学校法人 千葉工業大学
国立大学法人 金沢大学
国立大学法人 福井大学

脳波から神経活動の加齢効果を推定する解析アルゴリズムを開発

－脳波の時間的複雑性と同期性から加齢による神経ネットワーク変質を推定－

[概要]

学校法人 千葉工業大学 大学院 情報科学研究科 修士課程 2年 安藤 桃, 同 情報科学部 情報工学科 (准教授) / 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部 (客員研究員) 信川 創, 国立大学法人 金沢大学 医薬保健研究域 医学系/子どものこころの発達研究センター 菊知 充 教授, 同大学 子どものこころの発達研究センター (協力研究員) / 国立大学法人 福井大学 学術研究院 医学系部門 (客員准教授) / 魚津神経サナトリウム (副院長) 高橋 哲也は, 加齢に特異的な脳波の時系列パターンを複数の複雑性指標と機能的結合と呼ばれる神経活動の同期性指標を組み合わせて特定し, さらに機械学習を講じることで, 高い精度で加齢に伴う神経ネットワーク変質を推定するアルゴリズムを開発しました. この解析アルゴリズムの開発は, 脳活動の加齢の効果をつめるための生物学的指標の確立に寄与できると期待されます. なお, この成果は, スイスに本部を置く科学, 工学, 医学についての出版社である Frontiers Media SA の査読付き学術雑誌である Frontiers in Aging Neuroscience にて 2月4日に掲載されました.

■研究の背景

注意・記憶・認知機能といった多くの脳機能は, 加齢の過程において減衰していきます. このような高齢者の脳機能低下は, 高齢者自身の QOL を低下させ, さらに医療介護といった社会的負担の増加に繋がります. 超高齢社会においては, このような脳機能低下を防ぐ予防的介入が必要であると考えられています. この介入の策定には高齢者毎の脳機能の推定が効果的であると考えられます. しかし, 脳機能の検査は現在のところ問診を主体としたものがほとんどであり, 連続的な認知機能の計測は検査者・被検査者にとって大きな負担となります.

このような負担を軽減するには, 生体情報から脳機能における加齢の程度を推定する生物学的指標の考案が必要となります. その生物学的指標を実現する有力な候補として脳波があります. 脳波は安価で, 非侵襲的なニューロイメージングであり, 高い臨床的汎用性を持ちます. 現在までに, 脳波に見られる時間スケール依存性を持った複雑な神経活動の時系列パターンは, 知覚や思考といった脳の情報処理過程を反映しており, 認知機能に異常の見られる精神疾患においては, その複雑性に変質が見られることが報告されています[1]. この時系列パターンの複雑性の評価では, マルチスケールエントロピー(用語説明 1)やマルチフラクタル(用語説明 2)といった非線形時系列解析の手法が用いられます. また複雑性に加え, 脳の領野間の神経活動の同期の程度である機能結合(用語説明 3)も認知機能の程度を反映することが知られています[2]. しかし, 複雑性や機能的結合を個別に評価する解析法のみでは, 加齢に伴う神経活動変質を高い精度で捉えることができないことが大きな問題でした. したがって, 加齢に伴う脳活動の時系列パターン (複雑性) と領野間の機能的結合(同期性)に着目した新たな脳波解析アルゴリズムの開発が望まれていました.

■研究内容

このような現状の中で、安藤と信川らの研究グループは、脳波の時系列データに対して、時間スケールの異なる複雑性を定量化するマルチフラクタル解析とマルチスケールエントロピー解析を実施しました。さらに、脳波の電極間の時系列に対して、delta (2-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz), beta (13-30 Hz), gamma (30-60 Hz)波帯域毎の位相同期性を **phase lag index** で評価しました。具体的には、まず 32名の健常な若年者と 18名の健常な高齢者を対象に 1分間の脳波に対して、マルチフラクタル解析とマルチスケールエントロピー解析、**phase lag index** 解析で評価しました。その結果、高齢者の脳波では、速い時間スケールでの複雑性の上昇が見られ、さらにマルチフラクタル性(時間スケール毎での複雑性の広がり)が減少する特徴が観察されました。また機能的結合の評価結果では、alpha 波帯域を中心とした機能的ネットワークの変質が確認されました。さらに、得られた複雑性と機能的結合の解析結果を機械学習により統合することで、単独で判定する場合と比較して判定精度が顕著に向上することが明らかになりました(判定精度を示す尺度である AUC で、alpha 帯域での **phase lag index** とマルチフラクタル性の組み合わせで最大 0.887 を達成)。

■用語の説明

1) マルチスケールエントロピー解析

脳波等の複数の時間スケールにまたがる複雑な振る舞いをする生体時系列データにおける複雑性を定量化するために考案された非線形時系列解析手法です。本研究では各時間スケールでの時間的複雑性を定量化するのに使われました。

2) マルチフラクタル解析

時系列パターンの一部が全体の時系列パターンと自己相似的な関係を持つことをフラクタル時系列と呼びます。そして、その時系列の複雑さの程度はフラクタル次元で表されます。さらに脳波等の非定常性の強い生体時系列データは、単一のフラクタル次元ではなく、複数のフラクタル次元を持つマルチフラクタル性を示します。本研究では、全体の主要なフラクタル性とマルチフラクタル性の 2つの尺度で脳波の時間的複雑性を定量化しました。

3) 機能的結合解析

脳における神経ネットワークは、各領野がシナプスや白質でお互いに複雑に繋がっています。このネットワークのことを構造的な神経ネットワークと呼びます。一方、各領野がどの程度同期して活動しているかで機能的な領野間の繋がりがわかります。この機能的な繋がりを機能的結合、そして機能的結合で構成されたネットワークのことを機能的な神経ネットワークと呼びます。機能的結合の評価には、同期を評価するものや情報流を評価するものまで多くの評価手法が存在しますが、今回は時空間的に高い分解能を有するとされる **phase lag index** を用いました。

■今後の展望

神経ネットワークの変質は、加齢だけでなく、アルツハイマー病をはじめとする老齢性精神疾患においても広く観測されます[1,3,4]。よって、本研究で提案した“複数の複雑性指標/機能的結合と機械学習の融合”を駆逐することで、将来的には、超高齢社会の到来に向けた認知機能低下の診断補助となる生物学的指標の確立に寄与できるものと考えています。

■参考文献

- [1] Takahashi, T. (2013). Complexity of spontaneous brain activity in mental disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 45, 258-266.
- [2] Nobukawa, S., Yamanishi, T., Ueno, K., Mizukami, K., Nishimura, H., & Takahashi, T. (2020). High phase synchronization in alpha band activity in older subjects with high creativity. *Frontiers in human neuroscience*, 14, 420.
- [3] Nobukawa, S., Yamanishi, T., Kasakawa, S., Nishimura, H., Kikuchi, M., & Takahashi, T. (2020). Classification methods based on complexity and synchronization of electroencephalography signals in Alzheimer's disease. *Frontiers in psychiatry*, 11, 255.
- [4] Ando, M., Nobukawa, S., Kikuchi, M., & Takahashi, T. (2021). Identification of Electroencephalogram signals in Alzheimer's disease by multifractal and multiscale entropy analysis. *Frontiers in Neuroscience*, 772.

■原著論文情報

雑誌名: Frontiers in Aging Neuroscience (公開日: 中央ヨーロッパ時間 2月4日6時 (日本時間 2月4日14時))

論文題目: Alteration of Neural Network Activity with Aging Focusing on Temporal Complexity and Functional Connectivity within Electroencephalography

著者: Momo Ando, Sou Nobukawa, Mitsuru Kikuchi, Tetsuya Takahashi

URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.793298/full> (オープンアクセスのためこのサイトから閲覧できます)

■研究経費

本研究は、日本学術振興会 科研費 若手研究 (研究課題/領域番号 18K18124) (信川創)/基盤研究 C (研究課題/領域番号 20K07964)(高橋哲也)と公益財団法人 大川情報通信基金 研究助成 (助成番号20-20) (信川創)の助成を受けて行われました。

【研究に関するお問い合わせ】

千葉工業大学 情報科学部 情報工学科 准教授

信川 創 (ノブカワ ソウ)

TEL : 047-478-0538

E-mail : nobukawa@cs.it-chiba.ac.jp

(Zoom での対応も致しますので、メールにてお問い合わせください。)

福井大学 医学部 精神医学 客員准教授

高橋 哲也 (タカハシ テツヤ)

E-mail : takahash@u-fukui.ac.jp

【報道に関するお問い合わせ】

千葉工業大学 入試広報部

大橋 慶子 (オオハシ ケイコ)

TEL : 047-478-0222

E-mail : ohhashi.keiko@it-chiba.ac.jp

金沢大学 医薬保健系事務部 総務課 総務係

堺 淳 (サカイ アツシ)

TEL : 076-265-2109

E-mail : t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp

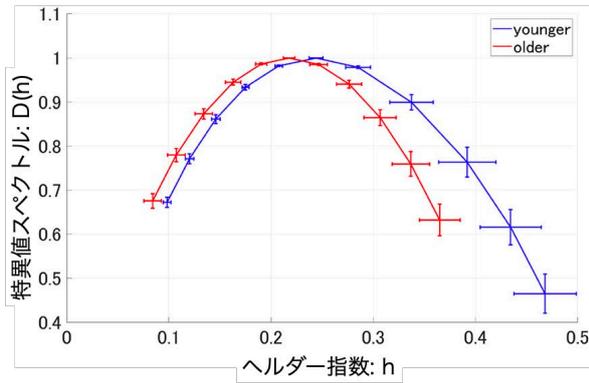
福井大学 広報センター

林 美果 (ハヤシ ミカ)

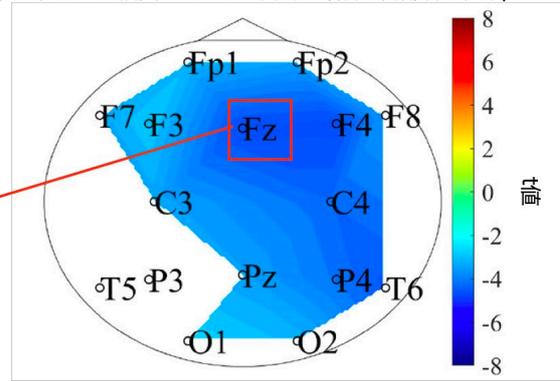
TEL : 0776-27-9733

E-mail : sskoho-k@ad.u-fukui.ac.jp

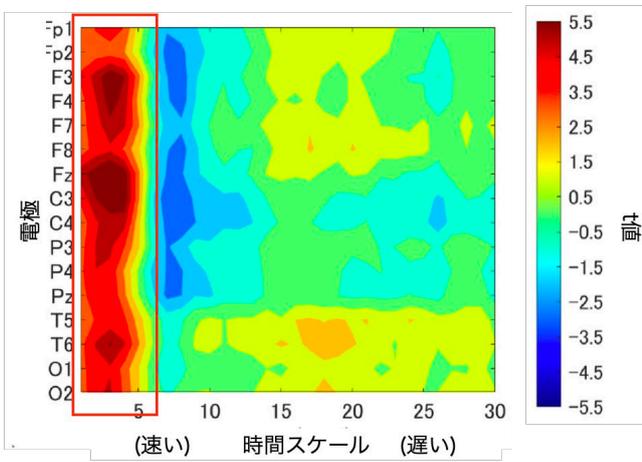
マルチフラクタル性の評価(Fz電極の脳波の特異値スペクトル).



特異値スペクトルの広がりにより定量化したマルチフラクタル性の評価 (寒色が濃いほど高齢者のマルチフラクタル性が低い色が描画されている箇所が顕著に高齢者で低下).



マルチスケールエントロピー解析の評価(暖色が濃いほど高齢者の複雑性が高い、赤四角で囲われている箇所が高齢者で顕著に上昇).



Alpha波帯域でのphase lag indexの評価(寒色が濃いほど高齢者の機能的結合が小さい).

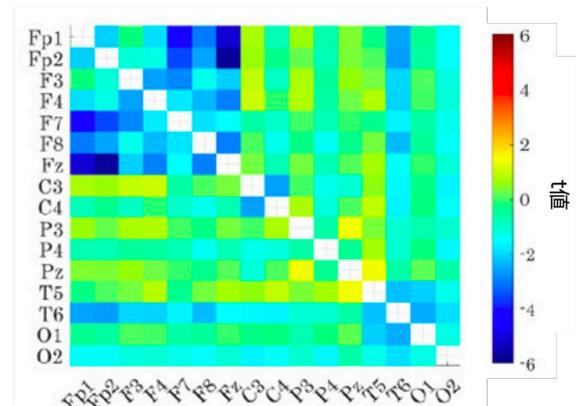


図1 加齢の脳波に対するマルチフラクタルとマルチスケールエントロピー、機能的結合解析の結果.