

令和6年1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

脳波の瞬時周波数によって特徴付けられるマイクロステートを新たに開発することによりアルツハイマー病における神経ネットワークの活動異常を捉えることに成功

[概要]

学校法人 千葉工業大学 情報科学部 情報工学科 (教授)/同大学 数理工学研究センター(非常勤主席研究員)/国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 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、金沢大学 子どものこころの発達研究センター/大阪大学 大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究科 池田尊司 (准教授)、金沢大学 医薬保健研究域 医学系 菊知充 (教授)、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)/国立大学法人 福井大学 医学部 精神医学 (客員准教授)/魚津神経サナトリウム (副院長) 高橋哲也は、脳の領野間で活動が先行または後退する現象を定量化することで、神経ネットワークにおける情報の発信および受信状態を数種類のパターン(瞬時周波数に基づくマイクロステート(IF マイクロステート))に分類できることを発見しました。そして、この IF マイクロステートの時間的変遷を解析することで、代表的な認知症であるアルツハイマー病における脳の神経ネットワーク変質とその認知機能低下が密接に関連していることを明らかにしました。この成果は、2024年1月2日に英科学雑誌「Scientific Reports」にて発表されました。

■研究の背景

機能的な脳のネットワーク: 脳の認知機能は、大規模な神経活動の統合によって生成される「創発現象」(*1)の最たるものです^{[1][2][3]}。脳の神経ネットワークに関する最新の研究は、この認知機能の創発に不可欠な広範な時空間的神経活動の統合メカニズムに多くの知見をもたらしました^{[4][5]}。中でも、一対の領野間の脳活動に着目することで定義される情報流や同期の程度によって捉えられた機能的結合(functional connectivity: FC)によるアプローチは、成長や加齢による脳の神経ネットワークの変化の過程や、統合失調症やアルツハイマー病といった認知機能の機能不全を伴う精神疾患における神経ネットワーク変質を捉えることに大きな成功を収めています。さらにこの10年ほどの研究の進展により、FC は時間変化しない静的なものではなく、たとえ外からの刺激(視覚・聴覚などの感覚入力や認知課題)がない場合でも、時間的に変動することが明らかとなり、動的機能的結合(dynamical functional connectivity: dFC)と呼ばれています。この dFC の動的特性は、脳機能や加齢・疾患を反映することが報告されています。

脳における瞬間-瞬間の神経活動: 脳の神経活動はミリ秒単位の瞬間-瞬間のダイナミクスを含有します。このような速い時間スケールのダイナミクスにより駆動される dFC を捉えるには、脳波(electroencephalography: EEG)や脳磁図(magnetoencephalography: MEG)に代表される高い時間分解能を有するニューロイメージングが適しています。しかし、従来の dFC を評価する手法は短時間窓の中で同期の程度を算出し、その短時間窓を時間的にずらすことで、同期の変動性を捉えています(sliding-time-window アプローチ)。そのため同手法は高い時間分解能を持つニューロイメージングの優位性を損なわせる可能性があります。そこで我々は神経活

動間の一定の時間窓を設定した同期の程度ではなく、瞬間-瞬間の神経活動の相互作用が生成する瞬時位相差のパターンに着目するアプローチ(dynamical phase synchronization: DPS)^[6](*2)を提案し、さらに従来の FC 解析の手法では捉えきれない加齢における前頭野の神経ネットワーク変質を高い精度で捉えることに成功しました。この試みは、本研究で提案した瞬時周波数(instantaneous frequency: IF)に基づくマイクロステート(IF マイクロステート)の開発の出発点になりました。

大域的な神経活動に基づいた神経ネットワークの状態: dFC のアプローチでは、我々の提案した DPS も含めて、複雑なネットワークダイナミクスを一对の神経活動の相互作用として捉えています。一方、「創発」現象を生起する複雑系を分析するには、より全体の神経活動の挙動を統合的に捉える必要があると考えられます。このような分析手法の1つとして、古くからマイクロステートと呼ばれる分析手法が存在します。同手法によって脳波は 4、5 種類の準安定な空間的なパワーの分布(各領野における神経活動の振幅の空間的な分布)に特徴付けられ、それが時間的に遷移することが知られています。そしてこの遷移の動的特徴は、認知機能に関連した神経ネットワークのダイナミクスを反映していることが報告されています。よって、このようなマイクロステートのアプローチを瞬時周波数の成分に適用することができれば、瞬間-瞬間の神経活動に基づく大域的な神経活動を反映した新たなマイクロステートが開発できるという着想に至りました。

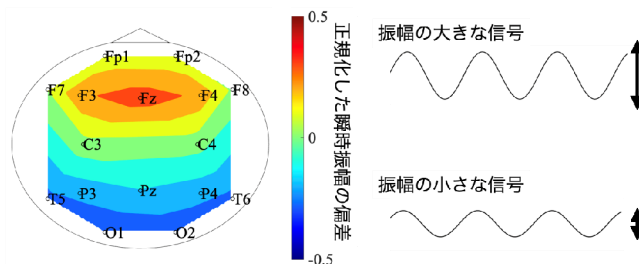
高齢社会における認知症と脳波を利用したバイオマーカ開発: 神経活動の統合不全は認知機能の低下を伴う多くの精神疾患を引き起こします。中でも、日本をはじめとする超高齢社会を迎えた国々では、認知症の代表的な形態であるアルツハイマー病の罹患率が上昇しています。アルツハイマー病の効果的な治療法は現在でもいまだ確立されていませんが、早期診断とそれに続く介入により、病気の進行を遅らせられるとされています。脳波は多くの医療機関に設置されており、安価で簡単に計測が可能な高い臨床的汎用性を持ち、脳波を利用したバイオマーカの確立が望まれています。これまでに、瞬時位相成分に着目した位相同期の解析による FC の推定・sliding-time-window を用いた dFC の推定・パワー分布に基づくマイクロステートなど、脳波を利用したアルツハイマーのバイオマーカ開発が世界的に進められています。

■研究内容

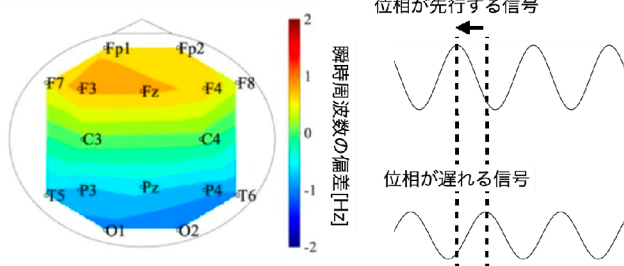
我々が提案した DPS による瞬時的な dFC の特性抽出を応用し、脳波の瞬時周波数の成分をマイクロステート解析に適用する(右図)ことで、アルツハイマー病の神経ネットワークのダイナミクスの新たな側面を捉えることができるという仮説の下、研究を遂行しました。

瞬時周波数の空間分布の時間遷移: 脳波の瞬時周波数の空間分布は、1. 内在する神経活動を反映した動的特性を反映すること、2. 従来のパワー成分の空間分布に基づくマイクロステートと類似した空間分布特性(4 つの IF マイクロステートとして、右側頭先行状態、後頭先行状態、左側頭状態、前頭先行状態)を持つこと、3. 各状態は準安定な動的な遷移特性を示すことを明らかにしました。

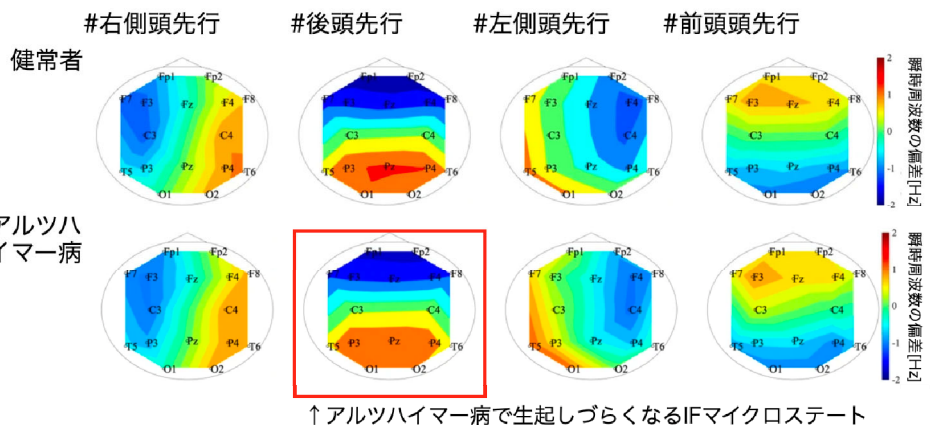
従来の振幅成分に着目したマイクロステート



新たに提案した瞬時周波数成分に着目したマイクロステート (IF マイクロステート)

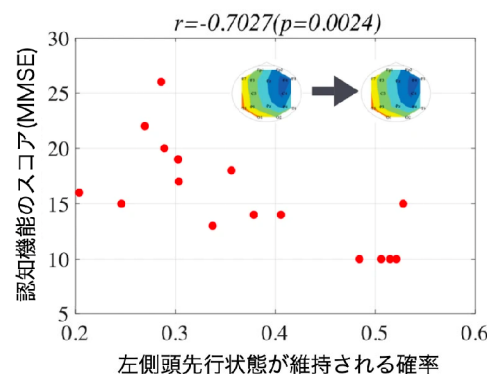


アルツハイマー病の脳波における瞬時周波数に基づくマイクロステートの動的特性: この新たに我々が提案した IF マイクロステート解析をアルツハイマー病16名・健常者18名の脳波データに対して適用し、その動的特性を評価しました。その結果、アルツハイマー病では後



頭先行状態の出現頻度が有意に少ないことが明らかになりました(右図)(アルツハイマー病の被験者では他の IF マイクロステートから後頭先行状態に移りづらく、また一度後頭先行状態に移りしても即座に他の状態に移りてしまいます)。この神経病理学的背景として、アルツハイマー病における後部帯状回(脳の後方に位置する)での神経細胞の死滅が関与している可能性が挙げられます。この後部帯状回は、全脳の神経ネットワークの情報を中継するハブの役割を担っています。よって、アルツハイマー病の進行によって、後部帯状回を含めたハブ構造が弱体化することで、後部帯状回的位置する後頭を中心とした領野からの情報発信が困難となり、後頭からの情報発信の状態に対応すると考えられる後頭先行状態が生起する頻度が低下していった可能性が考えられます。

さらに、アルツハイマー病の被験者の認知機能を測定した精神状態短時間検査(minimal mental score: MMSE)と、IF マイクロステートの動的特性との比較を実施しました。その結果、左側頭先行状態から他の状態への遷移が低下するほど、認知機能が低下していることが明らかとなりました(右図)。これは、MMSE が言語記憶に関連する認知機能を計測していることから、言語記憶をつかさどる左側頭(特にアルツハイマー病では左海馬の萎縮が生じる)と他の領野との連携が困難になることを反映していると考えられます。しかし、このMMSE はあくまで簡易的な認知機能検査であり、更なる検証には今後より包括的な認知機能検査と IF マイクロステートとの比較が必要です。



■今後の展望

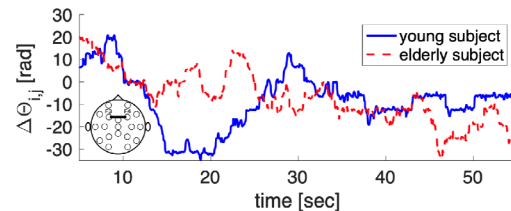
まず第1に、本研究では脳波の電極数(16電極)の制限から、IF マイクロステートの数を4つに限定して研究を実施しました。このような低密度脳波計で捉えられたということは、臨床での汎用性を持つので本手法の利点であると言えます。しかし一方で、もっと空間的に詳細な分布を持つ IF マイクロステートも存在している可能性もあり、今後より高密度な脳波計を用いた分析が必要であると考えます。第2に、今回の研究では比較的小規模で、アルツハイマー病の重症度も中程度から重症の被験者を含む不均一な構成でした。本指標を臨床応用に耐え得るバイオマーカーに発展させていくには、より大規模な脳波データで重症度ごとの IF マイクロステートの動的特性の分析が必要です。さらには、他の老齢性精神疾患や加齢における IF マイクロステートとの差異を明らかにすることも重要な課題です。これらの課題を解決していくことで、従来の問診を主体とする診断に加え、簡便な脳波を利用した早期診断および必要とされるケアの同定を補助するバイオマーカーが実現できると考えています。

■用語の説明

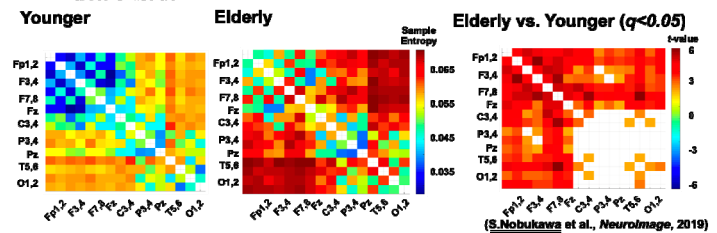
*1: 複雑系とは、多くの要素が自律的に動作し、かつ要素間の相互作用によって、単一の要素では保持し得ない全体として新しいレベルでの機能が出現するシステム(系)のことで、この機能が生まれる現象ことを創発現象と呼びます。特に、脳は単一の要素であるニューロン(神経細胞)が 1000 億個以上相互に結合した複雑系の最たるシステムと言えます。

*2: DPS は我々の研究グループが提案した瞬間-瞬間の領野間の神経活動の相互作用によって形成される瞬時位相差^[6](右図上段)の時系列パターンをそのパターンの複雑度(複雑性と呼ばれる)で定量化することで、dFC を新たに定義しました。この手法は、従来の dFC の解析で用いられる sliding-time-window アプローチを用いないため、ニューロイメージングの高い時間分解能を犠牲にすることなく、瞬間-瞬間の神経相互作用を捉えることができます。この DPS は非常に高い精度で加齢による前頭野の神経ネットワークの変質を捉えることができます(右図下段)。

脳波の動的位相差(DPS)



DPSの複雑性解析



■引用文献

- [1] Sporns, O. & Betzel, R. F. Modular brain networks. *Annu. Rev. Psychol.* 67, 613–640 (2016).
- [2] Battiston, F. et al. Networks beyond pairwise interactions: Structure and dynamics. *Phys. Rep.* 874, 1–92 (2020).
- [3] Schotten, M. & Forkel, S. J. The emergent properties of the connected brain. *Science* 378(6619), 505–510 (2022).
- [4] Sporns, O. Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. *Nat. Neurosci.* 17(5), 652–660 (2014).
- [5] Bassett, D. S. & Sporns, O. Network neuroscience. *Nat. Neurosci.* 20(3), 353–364 (2017).
- [6] Nobukawa, S., Kikuchi, M. & Takahashi, T. Changes in functional connectivity dynamics with aging: A dynamical phase synchronization approach. *Neuroimage* 188, 357–368 (2019).

■著者らの研究グループの関わった解説記事/WEB

- 公益社団法人 計測自動制御学会 計測と制御 VOL.62. No.10 2023 「特集: 脳・神経系における機能創発の解明を目指した数理モデリングとデータ駆動分析—局所神経回路から大域的全脳レベルまで—」 (<https://www.sice.jp/pub/journal/mokuji/sice62-10.html>)
- 健達ネット コラム 【専門家インタビュー】神経ネットワークダイナミクスに関する研究 (<https://www.mcsg.co.jp/kentatsu/interview/35623>)

■原著論文情報

雑誌名: Scientific Reports (公開日: 2024 年 1 月 2 日)

論文題目: Atypical instantaneous spatio-temporal patterns of neural dynamics in Alzheimer's disease

著者: Sou Nobukawa, Takashi Ikeda, Mitsuru Kikuchi & Tetsuya Takahashi

URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50265-3> (オープンアクセスのためこのサイトから閲覧できます)

■研究費情報

本研究は、科研費 基盤研究C (JP22K12183)、科研費 学術変革領域研究(A)(JP20H05921) 戦略的創造研究推進事業(CREST)(JPMJCR17A4)の支援を受けたものです。

【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

信川 創(ノブカワ ソウ)

WEB ページ: <https://sites.google.com/view/nobukawalab/>

TEL:047-478-0538

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

(Zoom/対面での取材対応も致しますので、メールにてお問い合わせください)

金沢大学 子どものこころの発達研究センター

池田 尊司(イケダ タカシ)

TEL:076-265-2856

E-mail: tikeda@med.kanazawa-u.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 FAX:047-478-3344

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

藤橋 真紀(フジハシ マキ)

TEL:076-265-2109

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