

[研究助成 (A)]

精神疾患の診断・早期発見に向けた歩行観察・イメージ・遂行時の
脳ネットワークの解明Cortical networks during gait observation, imagery and execution for diagnosis and
early detection of mental disorders

2231011

研究代表者
(助成金受領者)

共同研究者

東京大学 大学院総合文化研究科

東京大学 大学院総合文化研究科

東京大学 大学院総合文化研究科

助 教

教 授

修士課程
(修了済)

金 子 直 嗣

中 澤 公 孝

鈴 木 雄 也

[研究の目的]

本研究目標は、歩行の観察・イメージ・遂行時における脳ネットワークを解明して、精神疾患の分類モデルを構築することである。精神疾患は脳の神経生理学的な障害に起因しており、それらの脳の障害は精神疾患の深刻な症状が現れる前に発見することができる。したがって、脳活動計測を通じて脳の健康状態を長期的に観察することは、精神疾患の早期発見や管理のために有効な手段となり得る。精神疾患は脳の局所的な障害ではなく全脳的なネットワーク障害が原因となることから (Uddin, 2021)、本研究では各脳部位の機能的な接続を表す脳機能ネットワークに着目した。

機械学習を用いた先行研究では、安静時の脳ネットワークから精神疾患患者と健常者を分類できること、その分類精度は局所的な脳活動を用いた時よりも高いことが報告されている (Kim et al., 2021)。しかし、その精度は77%に留まっており、50%のチャンスレベルを考慮すると、診断技術として応用するためには改善の余地がある。そこで、安静時に加えて、認知・運動課題時の脳機能ネットワークを用いることで精神疾患の分類精度を向上できると考えた。なぜならば、精神疾患患者と健常者

では認知課題（運動観察）時の脳活動が異なり (Basavaraju et al., 2019)、歩容などの運動時の行動指標からうつや不安を予測できるからである (Zhao et al., 2019)。本研究では健常者とうつ病患者を対象として、歩行の観察とイメージ（認知）課題時、歩行（運動）課題時の脳ネットワークを調べる。また、脳ネットワークを解明するために、近年精神疾患のバイオマーカーとして有用視されているマイクロステート解析を用いる (Khanna et al., 2015)。この解析はその新しさ故に、認知・運動課題時の脳活動へ応用された例が少ない。したがって、本研究知見は、歩行の神経制御機構を解明すると共に、脳ネットワークを用いた精神疾患診断の確立につながる。

[研究の内容、成果]

安静時と課題時の脳ネットワークの特徴を用いて精神疾患患者と健常者を分類するモデルを構築するために、まず健常被験者の安静時脳波と歩行の観察とイメージ時における脳波を測定した（実験1 N=12）。次いで、健常被験者の安静時脳波と歩行時の脳波を計測した（実験2 N=22）。また、共同研究先である慶應義塾大学医学部の協力のもと、精神疾患患者の安静時

脳波を測定した（実験 3 N=36）。精神疾患患者の課題遂行時脳波はリクルートの都合で難航したため、代わりに健常者の情動介入中の脳波を測定した（実験 4 N=24）。この情動介入では、様々な種類の画像を見せることで、快や不快な感情を一時的に惹起できる。この介入で起こる神経活動の変調は、精神疾患と関わりの高い脳領域で確認されることが知られている。本成果報告では、実験 1 と実験 4 で得られた結果について報告する。

実験 1：歩行観察・イメージ時の脳機能ネットワーク

健常成人 12 名が実験 1 に参加した。被検者は座位姿勢で、以下 3 つの条件を実施した（図 1）：観察もイメージもせずに開眼で安静にしている条件（安静条件）、歩行イメージを行わずに歩行動作を客観的に観察する条件（観察条件）、歩行動作を客観的に観察しつつ、自身が歩いているイメージをする条件（観察イメージ条件）。観察イメージ条件、観察条件はそれぞれ 1 分間を 6 セット実施して、合計 6 分間の各条件における脳波データを記録した。安静条件は 2 分間を 1 回実施した。64 ch の脳波計（eego sports, ANT Neuro 社）を用いて、各条件の脳波を測定した。

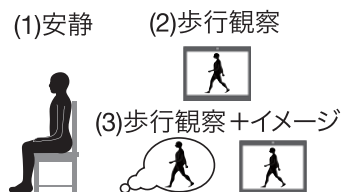
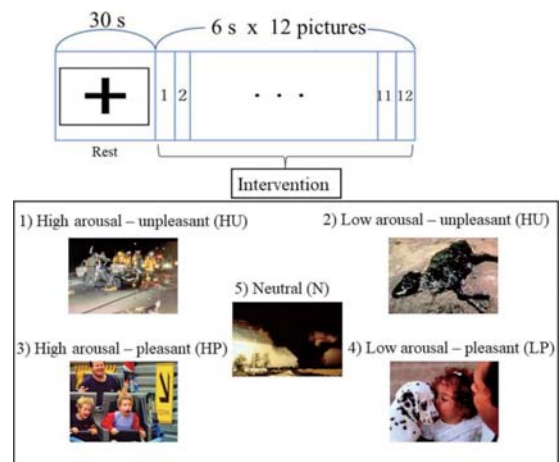


図 1 実験 1 の歩行観察・イメージ条件

実験 4：情動介入時の脳機能ネットワーク

24 人の健常成人男性が実験 2 に参加した。被験者は立位状態でモニターを注視するように指示された。そのモニターには 30 秒間プラスマークが表示された後、International Affective Picture System (IAPS) のデータセットの情動介入画像が 72 秒間（6 秒間×12 枚）表

示された。IAPS の情動介入画像は、Arousal（高・低）－Valence（快・中性・不快）のスコアが付けられており（Lang et al., 1997）、以下 5 つの条件を設定した（図 2）：1）高－不快（HU）、2）低－不快（LU）、3）高－快（HP）、4）低－快（LP）、5）低－中性（N）。64 ch の脳波計（eego sports, ANT Neuro 社）を用いて、各条件の脳波を測定した。



（写真は一例 Lang et al., 2005 より抜粋）

図 2 実験 4 の情動介入条件

データ解析：マイクロステート解析

得られた脳波データに対して、マイクロステート（MS）解析を実施した（図 3）。MS 解析は、Lehmann が 1987 年に発表した脳機能ネットワークの解析手法である。解析には、Microstate EEGlab toolbox (Poulsen et al., 2018) を使用した。測定したデータにバンドパスフィルター（2-20 Hz）をかけた後、全電極（64 ch）の標準偏差として Global Field Power (GFP) を算出（Wang et al., 2021）。GFP は各瞬間の脳の電場の強さを表しており、GFP の極大値における電場のトポグラフィをその瞬間の脳活動として抽出した。得られた電位のトポグラフィにより、限られた数の異なる準安定状態“マイクロステート（MS）”を定義した。これは脳電気活動の中での時間的な微小状態であり、80 ms から 120 ms の間は安定したまま、急速に別の MS に移行する。すなわち、MS は

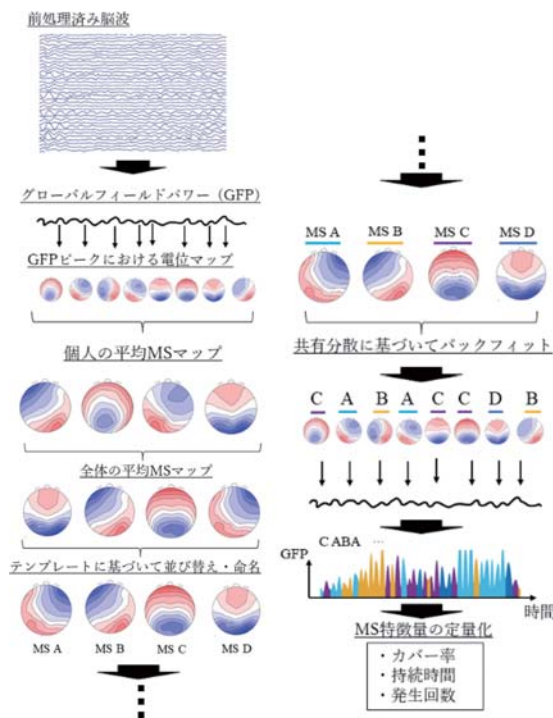


図3 マイクロステート (MS) 解析の実施手順

複数存在しており、常に異なる状態に移行している。その後、複数得られた MS を k-means 法でクラスタリングした (Murray 2008)。その結果、測定で得られた脳波は 4 つの MS で 80% 以上を説明できることが示された。MS は 3~7 個で脳波のほとんどを説明できることから、これらの MS から算出される指標は脳機能ネットワークの基盤を反映すると考えられている (Khanna et al., 2015)。

本研究では、4 つの MS (A~D) に着目して解析を実施した。以下は MS 解析により評価できる代表的な脳機能ネットワークである。

視覚・聴覚ネットワーク：MS-A と関連があり、視覚と聴覚処理に関するネットワーク。

視覚ネットワーク：MS-B と関連があり、視覚処理に関するネットワーク。

認知制御ネットワーク：MS-C と関連があり、認知機能に関するネットワーク。

デフォルトモードネットワーク：MS-C と関連があり、課題の非遂行時に賦活するネットワーク。

実行機能ネットワーク：MS-D と関連があり、

注意に関するネットワーク。

それぞれ 4 つの MS (A~D) に対応する、カバー率 (各 MS が占める割合)、持続時間 (各 MS の 1 回あたりの平均持続時間)、発生回数 (1 秒あたりに各 MS が発生する回数) の 3 つの特徴量を計算して条件間で比較した。

実験 1 の結果と考察

各 MS のカバー率、持続時間、発生回数における、条件間の差を調べるために、一要因分散分析を実施した (要因：安静、歩行観察、歩行観察+イメージ)。その結果、MS-A と MS-C のカバー率で有意な主効果が認められた (Both, $p < 0.05$)。事後検定の結果、MS-A のカバー率は、安静条件と比較して、歩行観察条件、歩行観察+イメージ条件の方が有意に高いことが示された (観察条件, $p = 0.0126$; 観察+イメージ条件, $p = 0.0078$)。また、MS-C のカバー率は、安静条件よりも、観察+イメージ条件で有意に低いことが示された ($p = 0.0031$)。MS-A は視覚と聴覚処理に関するネットワークと関わりがあることが知られている。歩行観察条件と観察+イメージ条件では、被験者は他者の歩行を観察しており、トレッドミル上を歩く足音も聞こえる状況であった。したがって、MS-A のカバー率の違いは、条件間で異なる聴覚と視覚入力に起因すると考えられる。一方、MS-C のカバー率では、安静条件において、観察+イメージ条件よりも高値を示した。MS-C はデフォルトモードネットワークと関わりが深く、このネットワークは課題の非遂行時に賦活することが知られている。したがって、イメージという能動的課題を遂行している観察+イメージ条件ではカバー率が低くなり、安静時には高くなったと考えられる。これまで我々の研究により、歩行観察と観察+イメージにおける運動野の賦活や実歩行時と類似する神経活動が明らかにされてきた (Kaneko et al., 2021)。本研究結果は、局所的な脳活動ではなく全脳的なネットワークを調べる MS 解析を用いたため、

運動観察と運動イメージの神経機構に関する重要な知見となる。

本研究で条件間の差が確認された MS-A や MS-C のパラメータの一部は、うつ病患者と健常被験者で異なることが報告されている (Zhao et al., 2022)。したがって、今回の歩行観察もしくは観察+イメージで確認された MS の変化は、うつ病患者では異なる可能性がある。今後、精神疾患患者での課題遂行時の脳波を測定して、課題間の変化を健常者と比較することで、より明確に精神疾患を分類できる可能性がある。

実験 2 の実歩行時のデータについては現在解析中である。歩行時の脳波解析では、動作の少ない認知課題とは異なり、動作ノイズを低減させる必要がある。MS 解析を使用するときも同様に、事前の脳波処理が結果の影響を及ぼすことが考えられる。動作ノイズをできる限り除去した脳波データに対して、MS 解析を実施し、今後は実験 1 で得られた結果と総合的に議論していく。

実験 2 の結果と考察

各 MS のカバー率、持続時間、発生回数における、条件間の差を調べるために、一要因分散分析を実施した [要因：高-不快 (HU), 低-不快 (LU), 高-快 (HP), 低-快 (LP), 低-中性 (N)]。その結果、MS-A, MS-B, MS-C, MS-D のカバー率で有意な主効果が認められた (All, $p < 0.05$)。精神疾患と関わりの高い、デフォルトモードネットワークと実行機能ネットワークを反映する MS-C と MS-D の結果に着目して報告する。事後検定の結果、Arousal が高い条件の MS-C のカバー率は、Arousal が低い条件よりも低いことが示された ($HU < LU$ and $HP < LP$, $p < 0.05$)。MS-C は、覚醒度 (Arousal) との関係性が報告されている (Hu et al., 2022)。また、MS-C は扁桃体、島、腹側線条体を含むセイリエンスネットワークとの関わりも示唆されていることから (Liu

et al., 2023)、情動介入による覚醒度の変調や、情動に関する情報処理により MS-C のカバー率が変化したと考えられる。MS-D のカバー率は、高-不快 (HU) 条件において、他の条件よりも低くなることが示された (All, $p < 0.05$)。MS-D のカバー率は Valence (快・不快) に関与することが知られている (Shen et al., 2020)。本研究では、情動介入に IAPS を用いて、HU 条件 (不快を伴う高覚醒) では恐怖画像を用いた。恐怖感情は背側注意ネットワークと関連していること (Liu et al., 2014)、このネットワークは MS-D と関連していることから (Britz et al., 2010)、HU 条件で MS-D のカバー率の変化が起きたと考えられる。

MS 解析を用いることで、情動の変化に伴う脳機能ネットワークの変化を捉えることに成功した。情動と精神疾患の間には強い関わりがあることを考慮すると、MS 解析により精神疾患を分類できる可能性がある。今回は健常者を対象に特定の情動を惹起される介入を実施して、その際のネットワークの変化を明らかにした。この結果は、精神疾患を罹患していない状態でも、脳機能ネットワークという観点から、情動の変化を捉えることができることを示唆している。脳波測定とさまざまな解析手法を組み合わせることで、日々のメンタル状態をモニタリングして、管理することが可能になるかもしれない。

実験 3 では、実際に精神疾患患者の脳波データを測定して、現在解析中である。健常者と異なる脳機能ネットワークを発見することで、精神疾患の分類モデルの構築を目指す。実験 4 で得られた結果と合わせて、情動の変化と疾患に関与する脳機能ネットワークの解明を進めていく。

[成果の発表、論文など]

MS 解析を含めた脳波解析における脳内電流源を推定する技術開発につながる手法論文を出版した。

査読付国際誌

1. Kaneko N, Yokoyama M, Nakazawa N, Yokoyama H. "Accurate digitization of EEG electrode locations by electromagnetic tracking system: the proposed head rotation method and comparison against optical system". *MethodsX* 2024: In Press.

[参考文献]

Basavaraju, R., Mehta, U.M., Pascual-Leone, A., Thirhalli, J., 2019. Elevated mirror neuron system activity in bipolar mania: Evidence from a transcranial magnetic stimulation study. *Bipolar Disorders*, 21, 259–269.

Britz, J., Van De Ville, D., & Michel, C. M., 2010. Comments and Controversies BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics. *NeuroImage*, 52, 1162–1170.

Hu, W., Zhang, L., Huang, G., Li, L., Zhang, Z., Liang, Z., 2021. An Efficient EEG Microstate Analysis Method for Emotion Study. *ICBSP*, 29–31.

Kaneko, N., Yokoyama, H., Masugi, Y., Watanabe, K., Nakazawa, K., 2021. Phase dependent modulation of cortical activity during action observation and motor imagery of walking: An EEG study. *NeuroImage*, 225,

117486.

Khanna, A., Pascual-Leone, A., Michel, C. M., Farzan, F., 2015. Microstates in resting-state EEG: Current status and future directions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 49, 105–113.

Kim, K., Duc, N. T., Choi, M., Lee, B., 2021. EEG microstate features for schizophrenia classification. *PLOS ONE*, 16(5), e0251842.

Lang P. J., Bradley M. M., Cuthbert BN, 2005. International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-6. University of Florida, Gainesville, FL.

Liu, J., 2023. The EEG microstate representation of discrete emotions. *International Journal of Psychophysiology*, 186, 33–41.

Shen, X., Hu, X., Liu, S., Song, S., Zhang, D., 2020. Exploring EEG microstates for affective computing: decoding valence and arousal experiences during video watching. 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), 841–846.

Uddin, L. Q., 2021. Cognitive and behavioural flexibility: neural mechanisms and clinical considerations. *Nature Reviews Neuroscience* 22, 167–179.