

中山人間科学振興財団活動報告書 2017

助成の種類：研究助成

研究テーマ：脳波位相同期を用いたニューロフィードバックシステムによるうつ傾向の軽減

名前：川崎真弘

所属：筑波大学システム情報系知能機能工学域

1. 研究の背景

近年、日本人のうつ病は400万人以上の患者が存在し（厚生労働省2014年統計）、休職や失業等の増加から、早期発見（早期診断）と適切な治療は社会全体のニーズがある。現在の診断は各医師の経験や知識に依存する問診が主であり画一的ではない。そこでうつ病の客観的な診断を可能にする生物学診断マーカーの確立が必要である。従来バイオマーカーとして血液検査等が有用な方法であるが、どのくらい仕事で困難かというようなうつ病の機能異常を直接見ているわけではない。この機能を診断するために脳活動の評価は直接的であり有用である。

近年の研究では、うつ病は、特定の脳部位あるいは化学伝達物質の障害というよりは、脳のネットワークの障害として捉えられている（Leuchter, et al., *Front. Hum. Neurosci.*, 2013）。特に、前頭連合野と視床、視床下部のネットワークのリズム障害として、脳部位間の同期の増加を報告している（Llinas, et al., *PNAS*, 1999）。これらの研究は安静時の脳活動をうつ病患者と健常者と比較し、うつ病のマーカーとしての可能性を提案している（Zeng, et al., *Brain*, 2012）。しかし、安静時の脳活動は、例えばその時に人によって考えていることが異なる等、うつ病以外の要素での個人差が大きいため、その活動がうつ病の多くの患者に適用可能な一般性を持ち得るかという点で課題が残っている。

また、うつ病疾患に特徴的な認知や行動レベルの障害に相関する脳活動の特定も進められている（Fox & Greicius, *Front. Neurosci.*, 2010）。しかし、うつ病自体が認知機能などの変化を引き起こすため、健常者との脳活動の違いの原因が、うつ病か、単なる認知機能の低下かを分離することができない。たとえば、高齢のうつ病患者はうつ病か認知症かどちらが原因で脳活動が変容しているのかの判断が困難である。つまりこれらの事例は従来の観測研究中心のアプローチでは限界があることを示している。

一方で、現在のうつ病の治療では、認知行動療法や抗うつ剤の使用が主流であるが、実際に患者本人が寛解を自覚できない問題がある。うつ病治療の一方で、麻痺などを対象とした治療では、患者本人が脳神経機構の変化を自覚できる治療法として、ニューロフィードバック技術が近年注目されている。これは、患者の脳活動をリアルタイムに本人に提示することによって、現在の脳状態を知り、かつ理想の脳状態になるように訓練し、認知機能を改善させる方法である（図1）。

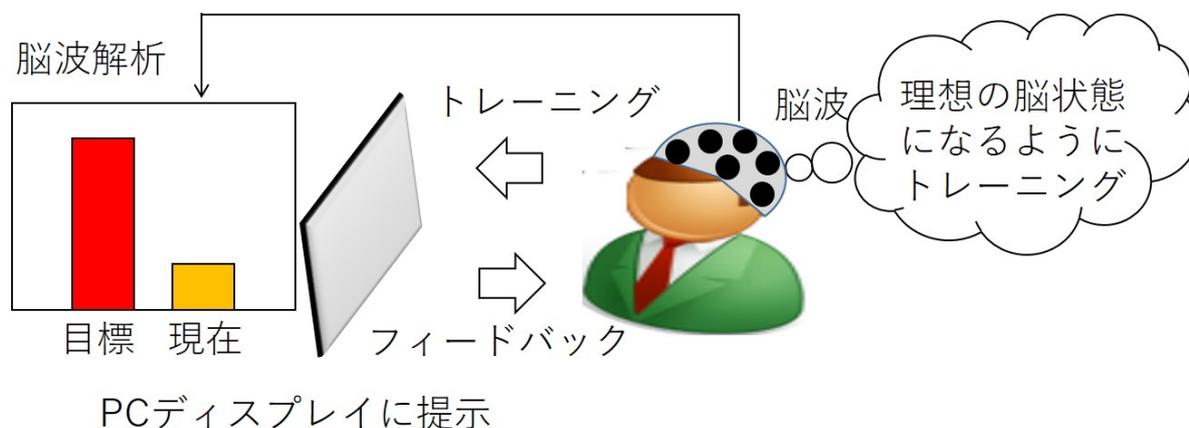


図1：ニューロフィードバックのイメージ図。

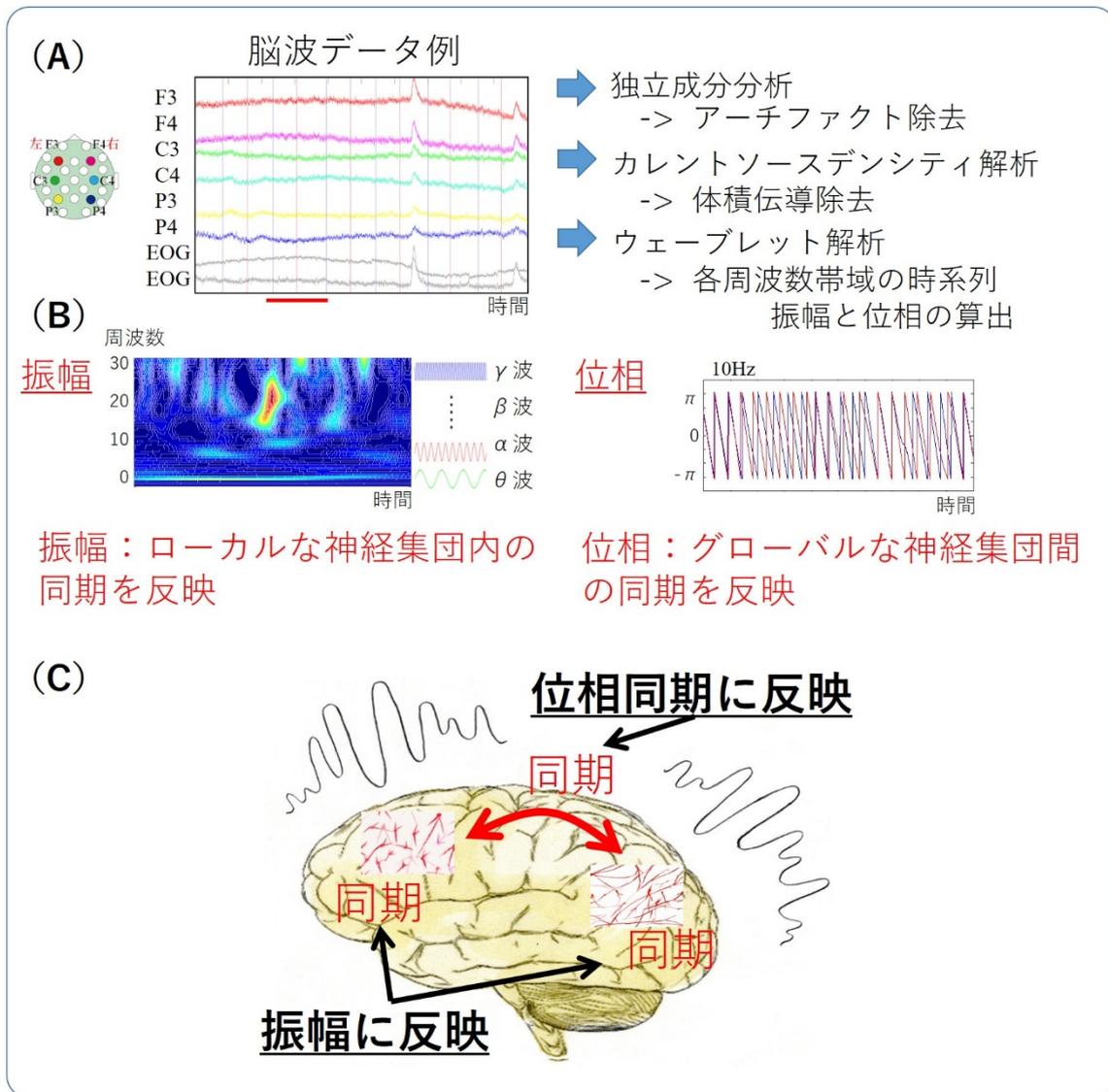


図 2 : (A)脳波解析例、(B) 振幅と位相の意味、(C) 脳波リズム解析のイメージ図。

近年の認知神経科学では、核磁気共鳴脳イメージング法 (fMRI) を用いて、脳血流変化をリアルタイムにフィードバックする方法が、知覚学習 (Shibata, et al., 2011)、連合学習 (Amano, et al., 2016)、痛みの軽減 (Christopher deCharms, et al., 2005)、などの学習に効果がある成果が挙げられている。上記の認知機能については活動中心脳部位を特定した豊富な従来知見が存在する。一方で、うつ病については前頭から感覚野に至る広域の脳部位での関与が報告されており、その脳神経機構が不明瞭であり、フィードバックすべき脳情報が分からないため、この技術の利用には問題がある。

そこで本研究では聴覚刺激や脳磁気刺激による脳波の変化をうつ病のバイオマーカーとしたニューロフィードバックシステム開発を目指した。脳波データについて、時間—周波数解析によって、脳波リズム同期を特定した。ここで各周波数に対して得られた振幅は各脳部位内の神経集団の同期現象を、位相同期は離れた脳部位間の同期現象を反映する (図 2)。ここでうつ傾向に関係する脳波位相同期を特定し、これをニューロフィードバックする技術を開発するためのバイオマーカー特定を目指した。この方法は、使用者が現在の脳状態を自覚でき、簡易的に、神経科学に基づいて、うつ傾向の軽減を期待できる。

2. 聴覚刺激による脳波の変化 (Aiba, Miyauchi, Kawasaki, in preparation)

川崎らはこれまでに、知覚刺激に対する作業記憶課題時の脳波データについて、時間一周波数解析によって脳のネットワークを特定してきた (Kawasaki, Kitajo, Yamaguchi, Eur. J. Neurosci., 2010; Akiyama, Kawasaki, et al., Sci. Rep., 2017)。そこでは、視覚刺激に対するイメージ操作時には前頭連合野と視覚野が、聴覚刺激に対するイメージ操作時には前頭連合野と聴覚野が、シータ波 (6Hz 前後) などの低周波で位相同期をすることを明らかにしてきた。つまり、我々の脳は現在行われている課題について関係ある脳部位同士を脳波リズムの同期という形でつないでネットワークを構成している可能性が示唆された。ここで本研究では、聴覚刺激を用いてうつ病傾向に関係する脳波ネットワークの変化に注目した。

2. 1 実験方法

大学生 16 名 (女性 6 名、男性 10 名; 全員右利き、18 - 22 歳) が、筑波大学倫理委員会の同意書に同意の上、実験に参加した。うつ病傾向は、自己評価式うつ性尺度 (Self-Rating Depression Scale; SDS, Zung, 1965) を用いた。実験は、閉眼安静条件 3 分間と聴覚刺激提示条件 3 分間の 2 条件で行った。聴覚刺激は、一定リズム (1Hz) の音階「ド」を提示し続けるものであった。音刺激は意識しないように教示した。

脳波データは電磁シールドルーム内で 64 電極から計測した (サンプリングレート: 1000Hz; インピーダンス 14.6k Ω 以下)。測定開始 30 秒後からの 2 分半のデータについてウェット変換を行い、1-30Hz の位相を算出した。2 電極間の位相同期量は、Phase synchronization index (PSI) を用いて算出した。

2. 2 解析結果

SDS 得点が 45 点を越えた 4 名をうつ病傾向群、そのほか 12 名を健常群とした。次に脳波データについて、うつ病傾向群と健常群を比較する解析を行った。その結果、安静条件では両群の PSI に差がないという結果を得た。次に聴覚刺激提示条件では、刺激提示後 150-250 ミリ秒の間でうつ病傾向群も健常群も頭頂部デルタ波 (1-4Hz) が安静条件に比べて有意に増加した。さらに、うつ病傾向群のみが、ベータ波 (12-30Hz) において、頭頂-後頭間の PSI が安静条件に比べて有意に増加した。

また各条件の脳波データについて、信号源推定を行った。安静条件では、うつ病傾向群も健常群も default mode network に含まれる楔前部が推定できた。さらに健常群のみが眼窩前頭前野が推定でき、この脳部位も default mode network に含まれた。次に、聴覚刺激提示条件では、うつ病傾向群も健常群も安静時条件と同じ脳部位が推定された。さらに健常群のみが中前頭回が推定できた。

2. 3 考察

本研究の結果より、脳波リズムにみられる脳部位間の位相同期がうつ病傾向に関係することが示唆された。これらは従来観測された default mode network と一致した。さらに、聴覚刺激で脳を刺激した時のみ増加する位相同期を特定することに成功した。これらの脳活動は、簡易的に計測かつ解析できること、従来の安静状態よりも刺激に対する反応であるため余計なノイズが少ないこと、脳を大域的にとらえた脳活動であること、などから従来用いられてきたうつ病バイオマーカーよりも有用になる可能性がある。また本研究で得られた結果

より、うつ病傾向に関係する注目すべき電極が特定されるため、計測および解析に関する速度の向上も期待できる。

3. 今後の展望

本研究で得られたバイオマーカーの妥当性を検証するために、臨床研究としてうつ病患者を対象とした実験を行う計画である。また実際にニューロフィードバックシステムの開発を進め、できる限りリアルタイムに現在の脳波位相同期量を算出し、フィードバックできるシステムの開発を進め、実際にニューロフィードバック訓練法の開発を行う計画である。

4. 謝辞

本研究が中山人間科学振興財団の平成29年度研究助成を得て行われましたことを厚く御礼申し上げます。また、本研究の遂行にあたり、宮内英里氏（筑波大学システム情報系知能機能工学域）と相場邦宏氏（筑波大学大学院システム情報工学研究科知能機能システム専攻）の協力を得ましたので、ここに記して深く御礼申し上げます。

5. 参考文献

- Leuchter, et al., The relationship between brain oscillatory activity and therapeutic effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder. *Front. Hum. Neurosci.*, 7, 37, 2013
- Llinas, et al., Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *PNAS*, 96 (26), 15222-15227, 1999
- Zeng, et al., Identifying major depression using whole-brain functional connectivity: a multivariate pattern analysis. *Brain*, 135, 1498-507, 2012
- Fox & Greicius, Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front. Syst. Neurosci.*, 17; 4, 19, 2010
- Shibata, et al., Perceptual learning incepted by decoded fMRI neurofeedback without stimulus presentation. *Science*, 334,1413-5, 2011
- Amano, et al., Learning to associate orientation with color in early visual areas by associative decoded fMRI neurofeedback. *Curr. Biol.* 26, 1861-1866, 2016
- Christopher deCharms, et al., Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *PNAS*, 102 18626-18631, 2005
- Kawasaki, et al., Dynamic links between theta executive functions and alpha storage buffers in auditory and visual working memory. *Eur. J. Neurosci.* 31, 1683-1689, 2010
- Akiyama, Kawasaki, et al., Theta-alpha EEG phase distributions in the frontal area for dissociation of visual and auditory working memory.” *Sci. Rep.* 7, 42776, 2017