

# 研究報告書

## 「精神疾患における行動制御系の破綻原理の解明と新規診断技術の開発」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 25 年 10 月～平成 29 年 3 月

研究者: 中村 亨

### 1. 研究のねらい

うつ病をはじめとする精神疾患の早期検知・診断、適切な対処・治療の重要性が強く認識されています。しかしながら、疾患に伴う気分・身体症状などの病態変化を客観的に記述し、臨床の場でも使用可能なバイオマーカが未だ発見されていないことが、それらの大きな障壁となっています。私たちは、多くの精神疾患で行動異常が見られることから、ウェアラブルデバイスを用いて日常生活下の身体活動データを連続的に計測し、そこに行動パターンの生成に関する普遍的な統計則(休息と活動状態の持続性に関する統計法則)が存在すること、様々な精神疾患(大うつ病性障害、不安障害、双極性障害、統合失調症など)において、統計則が疾患特異的に変化することを報告してきました。これらの報告は、従来は全く不可能であった精神疾患の客観的診断、病態の連続モニタリングが可能であることを示唆するものでした。一方、日常行動に潜む統計則とその変化が数理モデルによって説明可能であり、その背後に動力的機序が存在する可能性を示唆してきました。

これらのことから、神経・生理学的機序がほとんど解明されていない精神疾患の発症を生体システムの動的恒常性の破綻という観点から捉えようとした際、一つの切り口として、「身体活動パターン(行動則)の生成に関わる行動制御機構の不安定化や動的平衡からの逸脱・遷移・破綻」と捉えることも可能であるとの考えに至りました。

本研究の目的は、様々な精神疾患における行動制御系の不安定化や動的平衡からの逸脱・遷移・破綻を評価する指標の開発と、その恒常性維持に関わる動力的背景(微分方程式やその力学構造)を解明する数理科学的手法を開発することです。これにより、行動異常を伴う精神疾患の早期検知・予測技術の創出を目指します。

近年、身体活動が記録可能なウェアラブルデバイスの普及が加速化しており、特にヘルスケア分野でのデータの利活用が模索されています。本研究で開発される技術は、活動データの有用な活用手段を提供するとともに、精神疾患の発症予測や予防などの心の健康維持にも貢献することが期待されます。

### 2. 研究成果

#### (1) 概要

精神行動異常の生成に関わる動力学構造を身体活動時系列データからデータ駆動型で推定する手法の確立および、その有用性・妥当性の検証を行いました。本研究では、身体活動時系列の動特性を記述するモデル候補としてランジュバン型確率微分方程式を使用しました。この方程式は、決定論的ダイナミクスを表現するドリフト項と確率論的ダイナミクスを表現する拡散項から成り、両項はシステムの状態(身体活動量)に依存する関数として表現されます。

健常人(n=11)、大うつ病性障害患者(n=15)、統合失調症患者(n=19)の日中覚醒時の身

体活動時系列データ(>1週間)から両項の推定を行いました。推定したシステムは一つの安定な平衡点(活動レベルのセットポイントに相当)を持ち、うつ病患者では健常人および統合失調症患者と比較して、平衡点の位置が低活動の方向へ有意に移動していることを確認しました。一方、気分障害患者の回復過程では、平衡点の位置の正常化が確認されました。さらに、うつ病相から軽躁病相への病相遷移が確認できた双極性障害患者においては、平衡点の位置が低活動レベルから高活動レベルへと主観的気分と共変して移動すること、病相遷移時期には平衡点の安定性が低下し、特徴的なゆらぎ特性を持つ“臨界減速”現象が生じていることを示唆する結果を得ました。これらは、安定点の評価が疾患診断・病態評価に有効であること、さらに病相転移にはシステムの分岐現象が関与していることを意味します。平衡点の安定性評価は、疾患発症・病相変化の予兆検知、その数学的メカニズムの解明に繋がると期待されました。

一方、ランジュバン方程式のドリフト項と拡散項は、それぞれ Chapman-Kolmogorov 方程式の Kramers-Moyal 展開の1次と2次の係数に相当すること、身体活動データでは2次上の係数でも有意な疾患依存性が確認されたことから、1次から4次までの展開係数を多項式回帰によりパラメタ化し、クラスタリングを行うと、高精度(97%程度の判別能力)で健常人と疾患患者(大うつ病性障害、統合失調症)との弁別が可能であることを確認しました。また、推定した力学構造の変化は、先行研究における間欠性の増大や休息・活動の持続性の変化といった行動変化と関連することも明らかにし、行動指標の動力学的意味付けも行いました。

## (2) 詳細

### 研究テーマ1 「行動制御系の逸脱・破綻に関わる動力学構造の違いの定量化」

身体活動量の長期連続計測データに基づき、行動制御系の動力学構造を再構築し、精神疾患の種類・病態による動力学構造の違いを明らかにすることを目的としました。非平衡散逸系における不規則信号のモデルとして、ランジュバン型の確率微分方程式(以下、ランジュバン方程式)が用いられることが多く、本研究でも身体活動時系列データの動特性を記述するモデルとして採用しました。ランジュバン方程式は次の式で記述されます。

$$\frac{dx}{dt} = D^{(1)}(x) + \sqrt{D^{(2)}(x)}\Gamma(t) \quad (1)$$

ここで、 $x$  は状態変数で、本モデルでは身体活動量になります。 $D^{(1)}(x)$ 、 $D^{(2)}(x)$  はそれぞれ、ドリフト係数、拡散係数で状態  $x$  に依存します。 $\Gamma(t)$  は平均0、分散1のガウシアンホワイトノイズです。 $D^{(1)}(x)$  はシステムの決定論的ダイナミクスを表現し、拡散係数が  $D^{(2)}(x)$  の外乱によってシステムは揺動されます。各係数は次式で求められます。

$$D^{(n)}(x) = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{1}{\tau} \int \frac{[x' - x]^n}{n!} p(x', t + \tau | x, t) dx' \quad (2)$$

健常人(n=11)、大うつ病性障害患者(n=15)、統合失調症患者(n=19)を対象に、ローパス

フィルタを通した日中覚醒時の身体活動時系列データ(>1 週間)から(1)式を推定しました。推定システムは健常、疾患群ともに一つの安定な平衡点(活動レベルのセットポイントに相当)を持ち、うつ病患者(平衡点の位置は活動量  $107.5 \pm 26.5$  カウント/分に相当)では健常人( $162.8 \pm 35.5$ )および統合失調症患者( $168.3 \pm 37.3$ )と比較して、平衡点の位置が低活動の方向へ有意( $p < 0.01$ )に移動していることを確認しました。さらに、双極性障害患者において躁病相では平衡点の位置が上昇し、うつ病相では低下、その変化が主観的気分と共変していることを確認しました。また、気分障害患者の回復過程では、平衡点の位置の正常化が確認されました。

ランジュバン方程式のドリフト係数と拡散係数は、それぞれ Chapman-Kolmogorov 方程式の Kramers-Moyal 展開の1次と2次の係数に相当すること、身体活動データでは2次以降の係数でも有意な疾患依存性が確認されたことから、1次から4次までの展開係数を(2)式に従い導出し、それぞれ多項式回帰によりパラメタ化し、クラスタリングを行うと、高精度(97%程度の判別能力)で健常人と疾患患者(大うつ病性障害、統合失調症)との弁別が可能であることを確認しました。

以上の結果は、身体活動時系列生成に関わるシステムの平衡点(1次統計量)および高次統計量の評価が、疾患および病態の客観的評価に有用であることを示唆します。

#### 研究テーマ2 「病相・病態遷移現象の機序解明と予測技術の創出」

双極性障害は、循環的な病相転移(劇的な病態の変化)を呈する疾患です。その動力学的機序を解明することは、疾患の増悪・寛解の早期予兆検知、さらには疾患発症の予測技術の開発にもつながる可能性があると考えられます。

うつ病相から躁病相への病相遷移が確認された双極性障害患者の連続身体活動時系列データ(>3年)を使用し、(1)式における係数を連続的に推定しました(研究テーマ1の記述参照)。システムの平衡点の安定性解析は、システムが呈する挙動の動力学的背景の理解につながります。そこで、平衡点近傍でドリフト項をテーラー展開し、その安定性を評価しました。その結果、病相転移時期において平衡点の安定性が低下する(ヤコビ行列の固有値の実部が0に近づく)ことが確認されました。これは、病相転移にシステムの分岐現象(平衡点の不安定化)が関与していること、さらに、それは臨界減速現象として状態のゆらぎから検知することが可能であることを示唆します。平衡点の安定性の評価は、疾患発症・病相変化の予兆検知、その数学的メカニズムの解明に繋がると期待されます。

### 3. 今後の展開

近年、ヘルスインフォマティクスと呼ばれる情報通信技術(ICT)を活用した新しい健康科学が注目されており、特に、ウェアラブルデバイスを利用した生体信号等の収集と、それらを用いたストレス・生活習慣マネージメントや精神疾患・慢性疾患の管理・予防システムの研究開発が、国際的にも精力的に行われています。本研究で開発した精神疾患の評価・早期検知手法は、このような ICT 健康医療システムを構築する上で最も重要な異常検知や病態評価といった基盤要素技術の開発に貢献すると考えられます。また、このような技術は、個人最適化が可能であり、個人のライフスタイルや特性に基づく変調の検知・介入技術の開発へ発展させることも可能です。これらのことから、開発技術をウェアラブルデバイスに搭載

し、疾患発症の兆候や前駆症状の検知、病態・病相の変化の検知、に基づく介入(生活・運動指導やコンピュータ認知行動療法など)が可能なシステムの開発へと展開を図る予定です。

#### 4. 評価

##### (1) 自己評価

(研究者)

本研究は、神経・生理学的機序が明確でない精神疾患を、行動制御機構の破綻、すなわち身体活動時系列の生成に関わるダイナミカルシステムの力学的特性の変化(動的平衡からの逸脱・遷移・破綻)という観点で捉え、精神行動異常の動力学的背景の解明、精神疾患の診断・早期検知・予測技術の創出を目的としたもので、国際的にも類をみない極めて挑戦的な研究課題であったと考えます。高度な解析に資する長期(1週間から数年)の連続身体活動データを様々な精神疾患患者から計測・蓄積し、その動力学的特性の疾患依存性、病態依存性を明らかにしたことは、精神疾患の客観的診断・病態評価などへの発展を鑑みても大変意義深い成果と考えます。また、病相遷移における特徴的な変動現象の発見は、疾患発症や症状の増悪・寛快の早期兆候である可能性があり、予測医学に新たな知見を与えるものです。昨今のウェアラブルデバイスに代表される ICT/IoT(モノのインターネット)の発展・普及は著しく、本研究での開発技術・知見との融合は、精神疾患の発症予測や予防などの心の健康維持へ貢献することが期待されます。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

本研究の目的は、ウェアラブルデバイスを用いて日常生活下の身体活動データを連続的に計測することにより様々な精神疾患(大うつ病性障害、統合失調症など)において、行動パターンの生成に関する統計則の疾患特異的変化の動力学的背景(微分方程式やその力学構造)を解明する数理科学的手法を開発することであり、これにより、行動異常を伴う精神疾患の早期検知・予測技術の創出を目指している。健常人、大うつ病性障害患者、統合失調症患者を対象に比較したところ、平衡点の位置の違いが確認され、疾患および病態の客観的評価に有用であることが示された。また、平衡点の安定性の評価は、疾患発症・病相変化の予兆検知、その数学的メカニズムの解明に繋がると期待され、これらの成果が論文として報告されている。

近年のウェアラブルデバイスに代表される ICT/IoT(モノのインターネット)の発展とあいまって、今後の活躍が十分に期待される。

## 5. 主な研究成果リスト

### (1)論文(原著論文)発表

1. J. Kim, T. Nakamura, Y. Yamamoto, “A Momentary Biomarker for Depressive Mood”, InSilico Pharmacology, 4:4-1-6, 2016.
2. T. Nakamura, K. Kiyono, H. Wendt, P. Abry, Y. Yamamoto, “Multiscale Analysis of Intensive Longitudinal Biomedical Signals and its Clinical Applications”, Proceedings of the IEEE, 104(2), pp. 242-261, 2016.
3. J. Kim, T. Nakamura, H. Kikuchi, K. Yoshiuchi, T. Sasaki, Y. Yamamoto, “Continuous estimation of depressive mood from spontaneous physical activity in major depressive disorder”, IEEE J Biomed Health Inform.,19(4), pp. 1347-55, 2015.
4. J. Kim, T. Nakamura, H. Kikuchi, Y. Yamamoto, “Psychobehavioral Validity of Self-reported Symptoms Based on Spontaneous Physical Activity”, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2015, pp. 4021-4024.
5. J. Kim, T. Nakamura, H Kikuchi, K. Yoshiuchi, Y. Yamamoto, “Co-variation of Depressive Mood and Spontaneous Physical Activity Evaluated by Ecological Momentary Assessment in Major Depressive Disorder”, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2014, pp. 6635-6638.

### (2)特許出願

研究期間累積件数:0件

### (3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. E. Shimizu, T. Nakamura, J. Kim, K. Yoshiuchi, Y. Yamamoto, “Application of Empirical Mode Decomposition to Mother and Infant Physical Activity: Synchronization of Circadian Rhythms is Associated with Maternal mental health symptoms”, Proceedings of BSI 2016, pp. 136-139 (The 8th International Workshop on Biosignal Interpretation, September 1-3, 2016, Osaka, Japan).
2. Yamaguchi, A. Kishi, F. Togo, T. Nakamura, Y. Yamamoto, “Wake-sleep transition from the perspective of cortico-thalamo-cortical loop: Electroencephalogram data analysis and simulation”, Proceedings of BSI 2016, pp. 112-115 (The 8th International Workshop on Biosignal Interpretation, September 1-3, 2016, Osaka, Japan).
3. Yamaguchi, F. Togo, A. Kishi, T. Nakamura, Y. Yamamoto, “Wake-Sleep Transition as an Opening of Cortico-Thalamo-Cortical Loop”, (The 37rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, August, 25-29, 2015, Milan, Italy).
4. 中村亨, “ICT の活用による日常生活行動のモニタリングと行動変容“, (ヘルスケア IoT コンソーシアム:2016年7月28日, 東京, 招待講演)
5. 中村亨, “強縦断データを用いた動的疾患研究“, (第35回日本医用画像工学会大会:2016年7月21日, 千葉, 招待講演).
6. 中村亨, “IoT の時代の健康リスク科学~精神疾患での取り組み~, ((社)電子情報技術産業協会(JEITA) ヒューマンケアデバイス・システム技術分科会:2016年6月22日, 東京, 招待講演).

7. 中村亨, “自発的身体活動にみるヒト行動原理とその生成機序の解明“, (発達基礎科学研究会:2016年1月22日, 滋賀県, 招待講演).
8. 中村亨, “日常生活行動にみられる行動制御と精神疾患におけるその破綻“, (RIMS研究集会 第12回生物数学の理論とその応用:2015年11月24日~27日, 京都府, 招待講演).
9. 中村亨, 山本義春, “健康情報学の現状と課題 ~ 予測医療による健康リスク制御に向けて ~“, (ヘルスケア・医療情報通信技術研究会:2015年9月3日, 福岡県, 招待講演).
10. 中村亨, “精神疾患における行動制御系の破綻原理の機序解明に向けて“, (第78回形の科学シンポジウム「こころのかたち・こころのゆらぎ」:2014年11月22日~24日, 佐賀, 招待講演).