

機関番号:12102

研究種目:基盤研究(C)

研究期間:2008 ~2010

課題番号:20500251

研究課題名(和文) リスク因子発見のための脳機能推定法の基礎研究

研究課題名(英文) Fundamental Research on Method of Evaluating Brain Function for Finding Risk Factors

研究代表者

金野 秀敏(KONNO HIDETOSHI )

筑波大学・大学院システム情報工学研究科・教授

研究者番号:20134207

研究成果の概要(和文):脳波を用いて脳機能診断などを行い老化や疾病などに対するリスク因子を発見するための新解析法について研究した. 光刺激や聴覚刺激下での非線形応答に注目した解析を行った. 研究成果は(1)光刺激下での脳波の非線形応答モデルの作成;(2)周波数変調の非線形数理モデルの構築とパラメータ推定法の提案;(3)非定常一般化生成死滅モデルの厳密解とフラクタル特性の出現根拠の解明;(4)光刺激脳波の非線形応答の頭部表皮上不均一性の発見;(5)音脈分凝の数理モデルの試作等である.

研究成果の概要(英文): We have studied advanced statistical methods of evaluating brain function for finding risk factors leading malfunctions and diseases with the use of EEG. Our analyses are mainly focused on the nonlinear EEG responses under photo-stimulation and audio-stimulation. The results of our project are summarized as follows: (1) A model of nonlinear responses under the photo-stimulation is constructed; (2) A new nonlinear model of frequency modulation is proposed with the method for parameter estimation; (3) The exact solution of a generalized birth-death master equation is obtained; (4) The heterogeneity of nonlinear response on human scalp is found from photo-stimulated EEG data; (5) A compact nonlinear model of stream-segregation is proposed.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野:総合領域

科研費の分科・細目:情報学・統計科学

キーワード:時系列解析

## 1. 研究開始当初の背景

数学分野では H. Joe (1997)による著書「Multivariate Models and Dependence Concept」などにみられるように「非正規多変量分布」や「確率変数の従属性」についての関心が高まっている。この関心の高まりを受けて、確率論的リスク解析の分野でも「従属故障解析や競合リスク解析」などが盛んに採り上げられている

(例えば:ベッドフォードとクック著「確率論的リスク解析」シュプリンガー・ジャパン, 2006, 金野秀敏訳). この本では, コピュラ(copula)や蔓(バイン, vine)などを用いた新しい多変量従属リスク解析法も紹介されている. しかし, リスク解析のごく一部の領域で「適用が始まったばかり」の状況にあり, 現実のデータ解析への応用やその有効性などの検証が十分行われているとは言えない。

また、信頼性工学、寿命解析、金融工学に関連した数学・社会工学分野などではワイブル分布、ガンベル分布、一般化コーシー分布、対数正規分布などの「裾の長い分布」をモデルとした解析が盛んに応用されてきている。しかし、実データ解析の観点からすると「モデルの物理的な妥当性の根拠が薄弱なため」に結果の解釈が不明確になってしまう場合も数多く見受けられる。ロジスティック回帰分析でも多重リスク因子の情報に従属性があるとき、安易なモデルの適用は誤った結果や解釈を導く。さらに、実用解析では「確率分布の統計情報と相関関数の動力学的情報を矛盾なく統合できるモデルの構築」が重要である。「同一確率密度を与える異なる確率過程」は無限に存在するから、時間変動の様相も再現できるモデルがより正確な結果や物理解釈を与える。申請者は「原子炉出力の発振の臨界点近傍での中性子揺らぎの解析」、ならびに「痴呆患者や健常老人の脳波の揺らぎの解析」を通じて「ハイパーガンマ分布」及び「一般化コーシー分布」と付随した非線形確率微分方程式の確率分布と相関関数の対応関係を物理的に明らかにした(Konno and Lomdahl, 2004 ; Konno and Watanabe, 2007)。現実世界に存在する確率論的リスク解析の諸問題でも、このようなアプローチを採用して、自然な解釈を与えるリスク解析方法を確立する必要があるという考えに到達した。揺らぎの動的なモデルでは線形モデルで相加的雑音源を白色とする理想化が広く使われている。しかし、実在のシステムでは非線形で相加的及び相乗的な有色雑音が印加されている場合が多く、実データ解析にはこの効果を考慮することは極めて重要である。問題は、実データからそれらの情報を引き出す適切な方法が提出されていないため、データの意味付けや解釈が出来ない場合も数多く見受けられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、(1)脳波の光刺激の解析ために考案した一般化久保振動子に相有色雑音(ランダムな周波数変調)と相加性有色雑音の両方が存在し、さらに外部刺激(視覚、体性感覚など)が存在する場合の非線形応答特性を徹底的に調べる;(2)振幅や位相の確率密度にみられる「裾の厚い分布」や「相関関数などの長時間相関」の逐次変化の動的メカニズムを徹底的に解明する;(3)一般化久保振動子のパラメータ(散逸係数、非線形係数、外力強度、雑音強度)の組み合わせが個人差を表現し得るかを徹底解明する;(4)脳波データ(EEG)のみならず、脳磁波データ(MEG)でも検討し、脳機能の定量化とリスク解析諸問題の方法論を構築・発展させることを目的とする。

## 3. 研究の方法

上記のように相乗性雑音と相加性雑音の両方が印加された非線形システムの解析で、基礎

となる非線形確率微分方程式を書き下しても解析定常解を厳密に求めることが非常に困難である。また、相関関数の形式解が書き下せても、時間順序付け指数関数が現れるので厳密な解析的な表現を得るのが不可能と信じられている。実際、非線形確率微分方程式に有色雑音が入った場合の解析的な取り扱い、昔から様々な研究が行われてきた。しかし、1変数1次の非線形確率微分方程式で相乗性雑音が印加されている場合には指数型の相関があり、緩和時間がごく短い場合にのみ近似的な相関関数や確率分布が求まっている(Hanggi, 1985)。久保振動子(Kubo, 1961)と呼ばれる複素変数モデルで周波数変調(相乗性雑音)が印加されているモデルでは、相関関数は解析的に求まり、周波数変調の特性の変化により周波数スペクトルがローレンツ型からガウス型に変形する様子(クロスオーバー現象)が解析的に示せる。このモデルが、解析解が厳密に得られる殆ど唯一のものである。高次非線形システムへの有色相乗性雑音の印加はシステムの単安定・双安定性の交替やスペクトルの先鋭化・鈍化に寄与しており確率分布や相関関数にもたらす影響も確率共鳴が絡んでくるため複雑になる。これらの点に注意しながら、重点的な数値計算を繰り返し、リスク因子発見に有効な情報の抽出をはかる。

## 4. 研究成果

### (1) 光刺激下での巨視的な脳波の現象論的モデルの構築

脳波(EEG)の光刺激下での非線形応答は古くから精力的に研究されてきた。様々な実験結果が報告されているが、そのメカニズムの解明が生理学的観点からにも数理工学的観点からも十分に行われておらず、脳波の光駆動下での応答を矛盾なく説明できるモデルも提案されていない。研究成果としてのモデル方程式決定の鍵となる重要な実験事実3つを列記する。(事実1) 10Hz以下の低周波数応答では、2倍の高調波応答が5Hzに、3倍の高調波応答が3Hzに明確に存在する。(事実2) 5Hzでは引き込みが起こる光強度に明確な閾値が存在する。(事実3) 周期的光刺激の周波数を低いほうから上げてゆくと、高い方から下げてゆくと、引き込みにヒステリシスがある。

このような条件を満たす巨視的非線形モデルとして光刺激をパラメータ励振項とする3次までの非線形項を有する一般化久保振動子を提唱してきた。しかし、これでは上記の(事実1)は説明できるが、(事実2)及び(事実3)は説明できなかった。これを改良するためには、3次の非線形項の係数が負である(柔らかいバネ)になっていること、このことによる光刺激時の発散を押さえるために5次の非線形項の導入が必要であることが明らかになった。この改良によって(事実1)から(事実3)までの全ての実験事実を説明可能な

モデルとなった。図1はモデルから得られた共鳴構造を示す。図2には、モデルから得られたヒステリシスの存在を示す。横軸は規格化された刺激周波数、縦軸は脳波の応答強度をあらわす。また、図3には典型的な非線形高調波応答を示す。

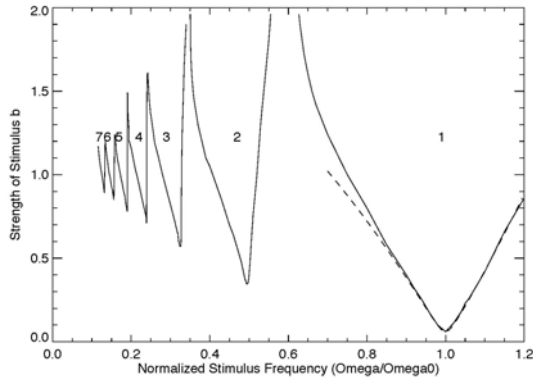


図1 規格化された刺激周波数と刺激強度の関係。刺激強度が実線より大きくなると応答が現れることをしめす。共鳴構造があることがわかる。3 次の分数調波共鳴までは実験と対応する。

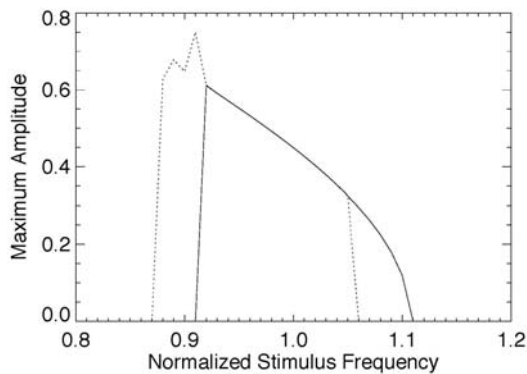


図2 周波数を低い方から上げてゆくときには、実線に従って応答が現れるが、高い方から下げてゆくときには、破線に従って応答が現れる。すなわち、ヒステリシスがあり、実験と対応する。

脳科学の分野では様々なネットワーク構造を有するニューロンのモデルが提唱されているが、上記のような巨視的な観測結果と定性的に対応するような結果は、提出されていない。また、この現象論的なモデルのパラメータ(特性周波数、散逸係数、周波数変調の大きさ、非線形係数の大きさ、外力の周波数とその強度)を調整すれば、個人差による応答の違いも再現可能である。さらに、老化や疾病に伴う応答の変化にも対応可能であると期待される。実際、散逸係数が大きくなり、周波数変調も遅くなると、次第に引き込み強度も下がり、ひいては、高調波応答や引き込み応答も消失する。認知症患者などの患者での観測結果と対応する。【雑誌論文(1),(2),(3)で公表した。】

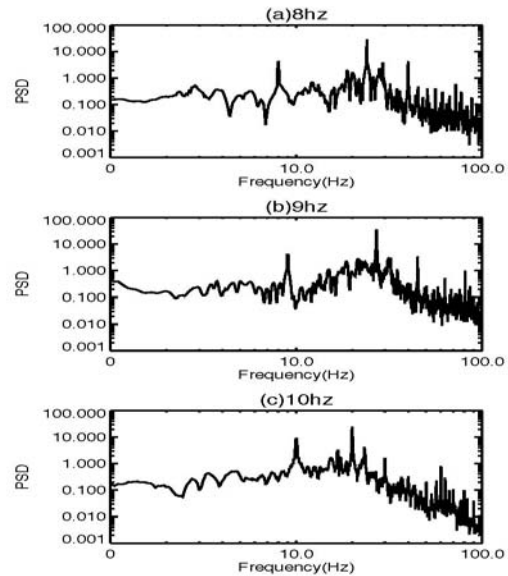


図3 モデルから得られる非線形応答の1例。光刺激下の非線形高次応答とも対応する例を示した。刺激周波数の2倍、3倍の周波数の応答のほうが強いことが確認できる。

## (2) 光刺激下での巨視的な脳波のブラインド分離による頭皮上応答の不均一性の発見

外部からの光刺激下での脳波(EEG)データ  $X(t)$  (被験者9名, 成人健常者)をブラインド信号分離の方法を適用して高調波応答が頭皮上での信号源の同定を試みた。脳波の前処理としてベイズ季節調整法を使って、高調波成分を含む引き込み成分  $S(t)$ , アルファ波及びその高調波成分  $R(t)$ , 及びトレンド成分  $W(t)$ の分離を行ったものを利用した:  $X(t)=S(t)+R(t)+W(t)$ . すなわち、分離された  $S(t)$ ,  $R(t)$ を使ってブラインド信号分離を行った。

表1 周期的光刺激(8Hz)脳波のベイズ季節変動法による分離

被験者 No.	季節成分	ランダム成分	備考
2	10Hz 近傍	8Hz	
3	8, 16, 24	8Hz	
4	8, 16, 24	8Hz	
5	8, 16, 24	12Hz $\alpha$ 波	$\alpha$ 波誘発
6	8, 16, 24	なし	完全
7	8, 16, 24	16Hz	
8	8, 16, 24	16Hz	
9	8, 16, 24	10Hz $\alpha$ 波	$\alpha$ 波誘発
10	8, 16, 24	なし	完全

表1に結果を示すが、ベイズの季節調整法を利用した光刺激下での脳波の前処理はトレンド成分の除去に歪みをもたらすことなく実行でき、スペクトル構造の同定に威力を発揮することが明らかになった。

この前処理データを用い、相関関数の同時対角化によるブラインド信号分離法を行った。その結果、 $\alpha$ 波成分が2個、引き込み成分で基本波成分が強いもの2個、2倍波成分が強いもの2個が出現した。さらに、3倍成分が強いものも分離されるが2個ペアで出現する場合は稀であった。

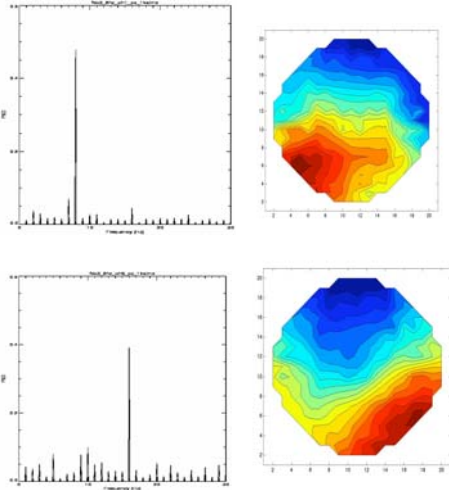


図4 季節成分にブラインド信号分離法を適用して分離した周波数スペクトル(左)と対応する信号の頭皮上分布(右)の例。光刺激で引き込み周波数が異なる成分は、明らかに、頭皮上で異なる場所が発生源となっている。

この結果は、上記 I で述べた一般化久保振動子モデルにおいて、光駆動強度を変化させたとき、光刺激周波数と同じ強度の応答が得られるパラメータ領域と2倍、3倍の周波数応答が得られる領域が存在する事と符号する。

適切な EEG 信号の前処理と適切なブラインド分離の方法の組み合わせによって信号源分離と信号源の局在が、高次の非線形応答が存在する場合でも可能であることを示した。脳機能は脳の特定の部位に局在しているので、様々な脳機能障害のある患者への適用は簡便・安価な EEG による機能診断の道を開くと期待される。[論文(4)で公表した。]

### (3) 脳波の周波数変調の確率分布を用いた脳機能診断法の精緻化

実脳波(EEG)の特徴は揺らぎ成分が大きく、巨視的な数理モデルには相乗性雑音を導入しなければ、脳波から抽出される位相速度(周波数変調)の確率密度関数を再現できないことを示して

きた。この確率密度関数は所謂、「裾の厚い分布」となっており、一般化コーシー分布で同定することができる。この分布を与える数理モデルは相乗性雑音と相加性雑音の両方を含んだ非線形の確率微分方程式(上記、一般化確率久保振動子では位相と振幅の結合方程式となり、振幅の運動の影響を位相の運動に繰り込むと得られる)となる。

一般化コーシー分布のパラメータを決定する方法はこれまでの研究で提唱してきたが、相乗性雑音と相加性雑音の絶対強度を決める方法は与えていなかった。この方法を考案し、認知症患者と健常者の脳波を用いて実行可能性を示した。雑音強度の情報は脳波の特性の生理学的な解釈にとって重要な意味を持つ。(図書、「確率論的リスク解析の数理と方法」で公表した。)

これまでに使ってきた、一般化コーシー分布は位相の非線形確率微分方程式で、非線形項を全て無視したことによって導出されている。しかし、これを無視すると「分布の中心部」と「分布の裾」の様相がかなり変化するので、誤った物理的な解釈に導いてしまう恐れがある。そこで、3次の非線形項を有する一般化コーシー過程を考え、そのパラメータの推定方法を研究した。その結果、分布型は正規分布と一般化コーシー分布の折衷型の分布となった。最尤推定法、モーメント法、ならびに、対数モーメント法によるパラメータ推定法を提案した。このモデルの実体的な検証は脳波の高周波数サンプリングのデータが入手出来なかったので、株の変動率日経 225(1分則、及び2分則データ)、及び乱流データを用いて検証を行った。いずれも、実データの振幅の大きな裾の部分に非線形効果によるカットオフが入ることになり、あてはめも良好であった。EEGの高周波数サンプリングデータでの検証課題となった。(論文(8)で公表した。)

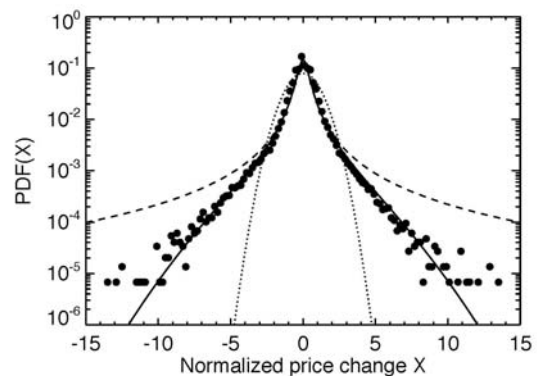


図5 3次の非線形項を有する一般化コーシー分布の実データ(株)変動率での同定

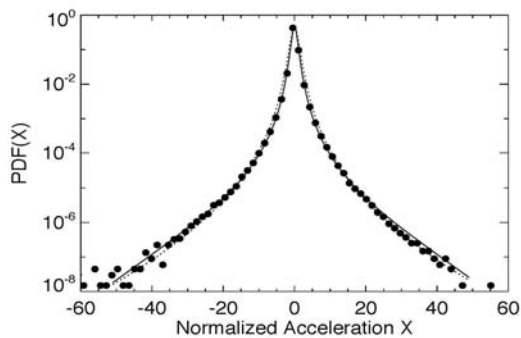


図6 3次の非線形項を有する一般化コーシー分布の乱流実データ(加速度変動)での同定.

(4) 非線形・非定常解析のための一般化生成死滅過程のマスター方程式による定式化と厳密解の導出と利用可能性の検証

(1)では EEG の巨視的なモデル化を報告したが、脳や神経のモデルは様々な階層(巨視レベル、細胞レベル、分子レベル)のモデルが存在する。巨視的なモデルの構築が最も難しい。細胞に電極を付けた微視的な運動や、神経伝達物質の分子レベルの輸送の問題が重要になってきている。そのような解析の基礎となると考えられるのが、マスター方程式である。巨視的レベルでも揺らぎが重要だが、微視的レベルでも揺らぎの存在が本質的である。

マルコフ過程に基礎を置く解析法では神経スパイク列の計数統計や時間間隔などの統計法則を矛盾なく説明することは出来ない。定数係数のマスター方程式を一般化して記憶効果を扱えるようにすることが原理的には可能であるが、パルス事象の生成率が時間だけでなく、その事象がシステム中の生成数に依存する場合などの扱いは特殊な場合以外は難しい。

マスター方程式の一般化の方法としては、記憶関数型のほかに、非定常型が知られている。特に、初期値依存性がある場合などでは、この非定常型のほうが解析に適している。一般化された非定常生成死滅過程をマスター方程式で定式化し、生成率と死滅率が時間の任意の関数である場合で、かつ、生成率と死滅率が事象数の1次関数に比例する場合の厳密解を得た。

特に、感染症の流行や余震の発生などの解析で使われている事象の発生率が時間の逆1次関数で表現されるポリア過程を任意の時間関数に一般化した一般化ポリア過程に拡張し、その場合の厳密解を得た。確率質量は負の2項分布となるが、時間変動しており、定常分布に落ち着くのは、時間に依存する生成率が特殊な場合であることも容易に理解出来る。さらに、平均値や分散の時間的増大則が非整数冪(フラクタル特性)になる場合が現実のシステムでは非常に多いが、生成率の時間関数が時間の逆1次関数になっている場合のみ厳密にこの法則が成立することが数理的に示された。(論文(7)で公表した。)

神経スパイク列データへの適用に関しては検討中で、一般化非定常生成・死滅過程の場合の解や可解なモデルの範囲も得られており、厳密な解析解の実データ解析の場面での有効性も示されている。(論文は投稿中。)

(5) 聴覚刺激下の脳波の非線形応答の数理モデル構築の試み

これまで光による視覚刺激の考察を行ってきた。しかし、五感に関係した神経回路網の特性であるから、視覚と共通項も存在するであろうと考えるのは自然である。聴覚刺激下でのモルモットの脳での応答実験と、ヒトでの聴覚による脳波(EEG)測定を基に、聴覚刺激応答の数理モデルの試作を試みた。

高低2音の交代提示下でのモルモットの脳での応答では絶対音を検出するモデルとしては非線形振動子を考える必要もないが、高低2音に共鳴する振動子を2つ用意する必要がある。これを非線形振動子に入力させ、交代音の周波数応答が実験で観測されたようにする。モルモットの実験結果では応答周波数は交代音の周波数の1/2が主たるピークとして観測されている。この結果が常に起こすためには、非線形振動子に相加的な入力が入る構造では不可能である。現在の情報を総合すると、非線形マシユ方程式型のパラメータ励振構造が存在する必要がある。

また、高音と低音の2入力がそれぞれ独立な振動子にパラメータ励振で影響を与えるだけであると2音が明瞭に聞こえる領域、2音が融合して聞こえる領域、さらに、2音が明瞭に聞こえたり聞こえなかったりする領域の存在(音脈分凝)が発生しない。すなわち、2つの非線形振動子間には結合がなくてはならない。結合があると、逆位相で振動するモードが2音が明瞭に聞こえる相、同位相で振動するモードが2音が融合して聞こえる相、ビート(カオスの振動)をうつモードが混合相に対応する。実際の音脈分凝システムでは、多変量の振動子でシステムを記述必要性があるが、振動子特性を表現するパラメータ群の分布の調整が煩雑となるため、本モデルは音脈分凝の機構の定性解釈やモデルの精緻化定性に有効である。また、聴覚刺激下での意識集中の効果のモデル化や統合失調症患者の診断にも役立つと期待される。(論文(6)で公表)。

5. 主な発表論文等  
[雑誌論文](計8件)

(1) Hidetoshi Konno and Yoshiyasu Tamura, A Generalized Cauchy Process Having Cubic Nonlinearity, Report on Mathematical Physics, 67, 2011, pp.179-195, 査読有。

(2) 金野秀敏, 岸田邦治, 音脈分凝の数理モデル, 統計数理研究所共同研究レポート, Vol. 257, 2011, pp.15-26, 査読無.

(3) 金野秀敏, 一般化非定常生成死滅過程における記憶効果と神経スパイク列のフラクタル特性, 統計数理研究所共同研究レポート, Vol. 257, 2011, pp.75-83, 査読無.

(4) Hidetoshi Konno, On the Exact Solution of a Generalized Polya Process, *Advances in Mathematical Physics*, 2010, ID504267 pp.1-12, 査読有.

(5) 金野秀敏, 飛松省三, 光刺激下の脳波の非線形モデル —実験との対応—, 統計数理研究所共同研究レポート, Vol.242, 2010, pp. 64-76, 査読無.

(6) 金野秀敏, 神戸克仁, 岸田邦治, 飛松省三, ベイズ季節変動調整法で前処理した光駆動脳波の独立成分解析, 統計数理研究所共同研究レポート, Vol.242, 2010, pp.50-63, 査読無.

(7) 金野秀敏, 飛松省三, 脳波の周期的光刺激下での2次高調波応答と確率共鳴の機構, 統計数理研究所共同研究レポート, Vol. 227, 2009, pp. 57-68, 査読無.

(8) Hidetoshi Konno, Nonlinear Response of a Generalized Kubo Oscillator Driven by External Force -A Model of Brain Wave under Periodic Photo-stimulation-, *Pacific Science Review*, 10, 2008, pp. 160-166, 査読有.

[学会発表] (計11件)

(1) 金野秀敏, 神経スパイク列の記憶効果と情報コード, 機会学会非線形力学系, 2011年3月11日, 新潟大学(新潟)

(2) Hidetoshi Konno, Non-stationary Master Equation Approach to Information Codes in Spike Trains, *Computational and Systems Neuroscience*, 2011年2月24日, ソルトレークシテイ(USA)

(3) 金野秀敏, 田村義保, 一般化コーシー過程における非線形項の意義について, 統計数理研究所共同研究集会, 「医学・工学における逆問題とその周辺」, 2010年11月27日, 統計数理研究所(立川)

(4) Hidetoshi Konno and Yoshiyasu Tamura, Significance of Nonlinear Friction in a Generalized Cauchy Process, 中日統計シンポジウム, 2010年10月16日, 成都(中国)

(5) 金野秀敏, 岸田邦治, 音脈分凝の数理モデル, 「医用診断のための応用統計数理の新展開 II」, 2010年9月18日, 統計数理研究所(立川)

(6) 金野秀敏, 一般化非定常生成死滅過程における記憶効果と神経スパイク列のフラクタル特性, 統計数理研究所共同研究集会, 「医用診断のための応用統計数理の新展開 II」, 2010年9月16日, 統計数理研究所(立川)

(7) 金野秀敏, 飛松省三, 光刺激下の脳波の非線形モデル, —実験との対応—, 医用診断のための応用統計数理の新展開, 2009年12月3日, 統計数理研究所(立川)

(8) 金野秀敏, 神戸克仁, 岸田邦治, 飛松省三, ベイズ季節変動調整法で前処理した光駆動脳波の独立成分解析, 医用診断のための応用統計数理の新展開, 2009年12月3日, 統計数理研究所(立川)

(9) 金野秀敏, パラメトリック分数調波共鳴とその周辺—光駆動脳波モデル, 微小電子機械, 光感受性 BZ 反応—, GN ワークショップ, 日本機会学会非線形研究部会, 2008年11月21日, 岐阜大学(岐阜)

(10) 金野秀敏, 脳波の周期的光刺激下での2次高調波応答と確率共鳴の機構, 平成20年度統計数理研究所共同研究集会, 逆問題とその応用, 2008年10月24日, 東京都, 統計数理研究所(立川)

(11) Hidetoshi Konno, Nonlinear Response of a Generalized Kubo Oscillator Driven by External Force - A Model of Brain Wave under Periodic Photo-stimulation -, *Asia-Pacific Conference on Fundamental Problems of Opto- and Microelectronics (APCOM 2008)*, 2008年9月2日, 東京都, 国士舘大学

[図書] (計2件)

金野秀敏, コロナ社, 確率論的リスク解析の数理と方法, 2010, 総ページ数 174.

金野秀敏, コロナ社, リスク工学概論, 3章「確率論的リスク解析の基礎」, 2008, pp.30-45.

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者 金野秀敏 ( KONNO HIDETOSHI)

筑波大学・大学院システム情報工学研究科・  
研究者番号:20134207