

## 特集

## 前頭葉機能異常の基盤

## 4. 動的神経ネットワークから探る前頭葉機能異常の神経基盤

高橋 哲也\*

抄録：ヒトの脳機能は無数の神経細胞活動とそれらがシナプスを介して構成する時空間的にダイナミカルな神経ネットワークの下で発現される。中でも前頭葉は多様な精神機能の遂行において重要な役割を果たしている。一方，“神経ネットワーク障害”は種々の精神疾患に共有される神経基盤の有力な候補として注目され、近年さまざまな脳機能研究によってその存在が明らかにされつつある。しかし未だその多くは謎に包まれているのが現状である。このダイナミカルな神経ネットワークの謎を紐解くうえで大きな可能性を秘めているのが“複雑・ネットワーク理論”とその脳波/脳磁図解析への導入である。なぜなら脳波/脳磁図は高い時間分解能で脳機能ダイナミクスをダイレクトに捉え、また各生理機能に応じた神経活動の計測を可能にするからである。本稿では、精神疾患における脳波/脳磁図研究を前頭葉機能との関連性を含めて複雑ネットワークの観点から紹介するとともに、神経ネットワーク解析の位置付けと今後の展開について述べる。開示すべき利益相反は存在しない。

日本生物学的精神医学会誌 31 (4) : 179-184, 2020

**Key words** : neural network, complex-network theory, frontal lobe function, electroencephalography, magnetoencephalography

## はじめに

近年、急速に発展する脳機能画像法とその解析技術を背景に、ヒトの複雑な神経ネットワークの接続状態の解明“ヒト・コネクトーム”<sup>20)</sup>が精力的に進められているが、未だその多くは謎に包まれているのが現状である。脳機能は、局所脳領域内と各脳領域間を結ぶ神経ネットワークにおける非線形的相互作用の下で発現され、複雑な時空間的ダイナミクスを有する<sup>33)</sup>。この複雑な神経ネットワーク活動の謎を紐解くうえで大きな可能性を秘めているのが“複雑ネットワーク理論”である。複雑ネットワークとは、現実世界に存在するさまざまなネットワーク(インターネットやソーシャルネットワーク、交通網、生態系など)の性質について物理学の手法を用いて研究する学問であり、この十余年で急速に前進した新しい学問分野である。ヒト・コネクトームと複雑ネットワーク理論の融合により、神経ネットワーク活動はスケールフリー性<sup>3)</sup>やスモールワールド性<sup>11)</sup>などの特徴によって記述されることが多く

の脳機能研究によって明らかにされつつある。さらに近年の研究では、脳の機能的結合は静的ではなく時空間的に動的であることが示唆されており、神経ネットワークの時空間的ダイナミクスを解析する試みが注目されている<sup>1, 7)</sup>。脳波および脳磁図は脳内の神経活動が生成する電気的信号(発振現象)を無侵襲的に直接計測する脳機能画像法である。脳波/脳磁図は高い時間分解能(1ミリ秒オーダー)を有し、さまざまな帯域( $\delta$ 帯域 $\sim$  $\gamma$ 帯域)における発振現象を捉えることができる。一般的に、各周波数帯域の神経活動はそれぞれ異なる脳機能を反映するため<sup>4)</sup>、脳波/脳磁図は神経ネットワークの機能性を幅広く捉えるうえで極めて有利であると考えられる<sup>34, 43)</sup>。一方、“神経ネットワーク障害”は自閉症スペクトラム障害や統合失調症、気分障害、認知症など、種々の精神疾患に共有される有力な神経基盤仮説であり<sup>35)</sup>、その病態生理を理解するうえで重要な鍵を握る。中でも前頭葉を含む神経ネットワーク機能は精神疾患の病態生理において重要な役割を担っている。

Neural basis of frontal lobe dysfunction : dynamical neural network approach

\* 魚津神経サナトリウム (〒937-0017 富山県魚津市江口1784-1) Tetsuya Takahashi : Uozu-Shinkei Sanatorium. 1784-1, Eguchi, Uozu-city, Toyama 937-0017, Japan)

【高橋 哲也 E-mail : takahash@u-fukui.ac.jp】

本稿では、複雑性解析およびネットワーク解析の脳波/脳磁図解析への適用について概略し、また精神疾患における臨床応用と前頭葉機能との関連性について紹介する。また、脳波/脳磁図解析学における神経ネットワークダイナミクスの位置付けと今後の展開について述べる。

## 1. 複雑性解析およびネットワーク解析

脳活動は、無数の神経細胞がシナプスを介して連絡し合った複雑な神経ネットワークの中で行われる。この脳活動の出力である脳波/脳磁図活動は極めて複雑な非線形的変動を包含する。したがって非線形理論を用いて脳波/脳磁図に包含される複雑性を特徴付ける試みは、神経ネットワーク機構の理解に新たな視点をもたらす<sup>35)</sup>。さまざまな非線形解析が提唱されている中、マルチスケールエントロピー解析は既存の非線形解析法に比べて多時間軸での解析を可能にすることから幅広い神経ネットワーク機構の把握を可能にする。またノイズに強健であることから専ら実践的な生理学的データ解析法として注目されており、実臨床データへの適用が盛んに行われている。

一方、機能的結合情報を捉える手法として脳波/脳磁図の同期性解析がある。同期性解析とは、各脳領域で生じた振動現象が領域間で同期する現象に着目した解析法である。この各脳領域間における同期現象はさまざまな高次脳機能と関連し、その異常は精神疾患の発症と関連することが示されている。さらに近年では、グラフ理論による全脳における大域的な同期現象の空間的パターンの特徴付けが試みられている<sup>11, 30)</sup>。グラフ解析では、脳におけるネットワーク構造を多数のノード(点)とノード間を結ぶエッジ(線)として記述し、つながり方に着目する神経ネットワーク解析法である。効率的なネットワークは機能分離と機能統合が上手く調和した“スモールワールドネットワーク”と呼ばれ<sup>11)</sup>、脳の発達<sup>9, 15, 32)</sup>や精神疾患<sup>23)</sup>と関連することが示唆されている。

## 2. 精神疾患における神経ネットワーク障害

近年の神経画像および神経生理研究から、種々の精神疾患に共有される神経基盤の有力な候補として“神経ネットワーク障害仮説”が提唱されている。アルツハイマー型認知症では、広範な脳部位における神経脱落や老人斑、神経原線維変化が生じる。結

果として神経細胞死や神経伝達物質の障害<sup>14)</sup>、長距離間の脳白質構造異常<sup>21)</sup>をもたらし、これらの変化は“neocortical disconnection syndrome”として理解されている<sup>13)</sup>。また統合失調症における「脳機能の結合障害」の概念は、プロイラーによって命名された schizophrenia (schizo: 分裂した, phrenia: 精神) に端を発し、その病態生理の表現として“disconnection hypothesis”<sup>16, 17)</sup>が提唱され、以降多くの臨床研究によってその存在が明らかにされている。近年では、自閉症スペクトラム障害や注意欠如多動性障害に代表される発達障害においても神経ネットワーク異常を示唆する脳構造/脳機能研究が盛んに行われており<sup>19, 44)</sup>、中でも“local overconnectivity / distal underconnectivity theory”<sup>6)</sup>が注目されている。さらに、報告数は少ないものの、気分障害<sup>46)</sup>や神経性無食欲症<sup>40)</sup>など、他の精神疾患においても神経ネットワーク障害を示唆する研究が増加しつつある。

## 3. 複雑/ネットワーク解析の臨床応用

アルツハイマー型認知症ではその罹患率の高さから、さまざまな手法を用いた多くの複雑・ネットワーク解析研究が行われ<sup>2, 12)</sup>、“neocortical disconnection syndrome”を裏打ちする複雑性の低下や機能的結合の異常を示す研究結果が蓄積されつつある。筆者らが行ったマルチスケールエントロピー解析法を用いた脳波研究においては、アルツハイマー型認知症では健常高齢者に比して高周波数帯域の複雑性低下と低周波数帯域の複雑性上昇が観察されている。また、高周波数帯域での変化は前頭葉においてより顕著であり、さらに低周波数帯域での複雑性上昇は重症度と関連することを明らかにしている<sup>25)</sup>。筆者らはさらに Higuchi のフラクタル次元を用いて各周波数帯域における複雑性の算出を試みた<sup>28)</sup>。結果、アルツハイマー型認知症では幅広い周波数帯域においてフラクタル次元が低下(複雑性の低下)しており、その低下は高周波数帯域においてより顕著であった。さらに高周波数帯域の複雑性は臨床症状と関連することを報告している。また各周波数帯域における複雑性(マルチスケールエントロピー)と機能的結合(Phase lag index)を同時に検討した脳波研究では<sup>27)</sup>、アルツハイマー型認知症における複雑性の低下と機能的結合の低下が確認された。またこれらの結果に対して機械学習を適用したところ、高い診断精度が得られることを明らかにした。さらに複雑性と機能的結合性との間に相関関係を見だし、その

関係性には脳部位 / 周波数特異性があることを報告している。

Friston らによって提唱された統合失調症における計算論的仮説“disconnection hypothesis”<sup>16, 17)</sup>は, Peled (1999) によって臨床的に解釈され<sup>29)</sup>, さらに種々の脳機能 / 構造研究によって検証されている<sup>8, 10)</sup>。脳部位としては前頭葉を巻き込んだ神経ネットワーク異常を示す結果が多数報告されている。筆者らは, 未服薬の統合失調症患者を対象に脳波のマルチスケールエントロピー解析を行った。結果, 統合失調症では前頭 - 中心部 - 側頭部における低周波数帯域の複雑性上昇がみられ, 前頭 - 中心部における複雑性の上昇は抗精神病薬の投与によって健常者のレベルに低下することを明らかにした<sup>36)</sup>。この結果は, 前頭葉を中心とする神経ネットワーク機能が薬物療法の作用機序に関与している可能性を示唆する所見であると考えられる。脳波の機能的結合を検討した脳波研究では, 高周波数帯域における機能的結合異常を報告している<sup>37)</sup>。具体的には, 統合失調症ではガンマ帯域の機能的結合が広範な脳部位において低下し, またベータ帯域では前頭部においてのみ機能的結合が低下していることを明らかにしている。ベータ波およびガンマ波の機能的結合は統合失調症における認知機能や知覚機能において重要な役割を果たしていることに鑑みれば<sup>42)</sup>, 前頭葉で見られたベータ波の機能的結合の低下は統合失調症における認知・知覚異常を反映している可能性がある。

自閉症スペクトラム障害では早くから神経ネットワーク障害仮説が受け入れられ<sup>44)</sup>, 多くの研究によって機能的低結合性が支持されてきた<sup>24)</sup>。しかし近年の脳機能画像研究では, “成長に伴う過剰結合から低結合へのシフト”を示唆する報告が集積されている<sup>41)</sup>。筆者らが行った自閉症スペクトラム障害児 (3 歳 ~ 9 歳) を対象にした脳磁図の複雑性研究では<sup>39)</sup>, 定型発達児では成長に伴う複雑性の上昇が示され, この結果は多くの脳画像研究で支持されている“成長過程に伴う脳活動の複雑性の上昇”<sup>18)</sup>を支持する結果であると考えられる。一方, 自閉症スペクトラム障害児では加齢による複雑性の上昇は観察されず, 低年齢層における過剰な複雑性 (前頭部を除く広範な脳部位) が認められ, “成長に伴う過剰結合から低結合へのシフト”を反映するものと考えられる。機能的結合に着目した脳磁図の神経ネットワーク研究では, 自閉症スペクトラム障害児と定型発達児に間に結合強度の差は見いだせなかった<sup>36)</sup>。一方グラフ解析を用いた機能的結合の空間的パターンの検討では, 自閉症スペクトラム障害児にお

けるガンマ波およびデルタ波でのスモールワールド性 (情報処理の効率性) の上昇と低下がそれぞれ示された。一般的に, 高周波数帯域の発振現象は局所の神経細胞活動を反映し, 低周波数帯域の発振現象は広範な脳部位活動や長距離間のネットワーク活動と関連<sup>31)</sup>することに鑑みれば, 自閉症スペクトラム障害児で見られた周波数帯域に依存した特異なスモールワールド性は“local overconnectivity / distal underconnectivity theory”を支持する所見であると考えられる。

#### 4. まとめと今後の展開

上述の通り, 脳波 / 脳磁図への複雑ネットワーク解析は種々の精神疾患に共有される神経基盤仮説“神経ネットワーク障害”を解明するうえで大きく貢献することができる。中でも前頭葉を巻き込んだ神経ネットワーク機能の評価は, 精神疾患の診断や重症度評価, 治療効果判定において有用な情報を提供してくれることが期待される。

既存の神経ネットワーク研究の多くは脳活動の脳部位間における同期性を静的に捉える手法を採用している。一方, 確率共鳴理論<sup>22)</sup>に基づく脳活動のゆらぎがさまざまな精神疾患の発症機序において重要な役割を果たすことが明らかになりつつある<sup>35)</sup>。更に近年では, 脳部位間の機能的結合に生じるゆらぎをダイナミカルに捉えることが精神疾患の病態生理の理解において重要であることが指摘されており<sup>5, 45)</sup>, この機能的結合のダイナミクスを直接的に定量化しうる手法の考案が望まれている。筆者らは脳部位間における脳波の動的位相差パターンの複雑性 (動的位相変動) に着目することで, 機能的結合のダイナミクスを直接的に捉える手法を開発した<sup>26)</sup>。この脳波の動的位相変動解析によって, 前頭野を中心とした機能的神経ネットワークが加齢に伴って変質する様子を捉えることに成功している。したがって, 動的位相変動に着目した機能的結合ダイナミクスの評価は, 神経ネットワーク障害の新たな一面を浮き彫りにし, 加齢に留まらず多様な精神疾患への適用が期待できる。

本論文に記載した著者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。利益相反: 開示すべき利益相反は存在しない。

#### 文 献

- 1) Allen EA, Damaraju E, Plis SM, et al (2014) Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting

- state. *Cereb Cortex*, 24 : 663–676.
- 2) Babiloni C, Blinowska K, Bonanni L, et al (2020) What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease : a window into the synchronization and connectivity of brain neurons. *Neurobiol Aging*, 85 : 58–73.
  - 3) Barabasi AL (2009) Scale-free networks : a decade and beyond. *Science*, 325 : 412–413.
  - 4) Basar E, Basar-Eroglu C, Karakas S, et al (2001) Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol*, 39 : 241–248.
  - 5) Bassett DS and Sporns O (2017) Network neuroscience. *Nat Neurosci*, 20 : 353–364.
  - 6) Belmonte MK, Allen G, Beckel-Mitchener A, et al (2004) Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci*, 24 : 9228–9231.
  - 7) Betzel RF, Fukushima M, He Y, et al (2016) Dynamic fluctuations coincide with periods of high and low modularity in resting-state functional brain networks. *Neuroimage*, 127 : 287–297.
  - 8) Bob P (2012) Consciousness, schizophrenia and complexity. *Cogn Syst Res*, 13 : 87–94.
  - 9) Boersma M, Smit DJA, de Bie HMA, et al (2011) Network analysis of resting state EEG in the developing young brain : Structure comes with maturation. *Human Brain Mapping*, 32 : 413–425.
  - 10) Breakspear M (2006) The nonlinear theory of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*, 40 : 20–35.
  - 11) Bullmore E and Sporns O (2009) Complex brain networks : graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, 10 : 186–198.
  - 12) Dauwels J, Vialatte F and Cichocki A (2010) Diagnosis of Alzheimer's disease from EEG signals : where are we standing? *Curr Alzheimer Res*, 7 : 487–505.
  - 13) Delbeuck X, Van der Linden M and Collette F (2003) Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychol Rev*, 13 : 79–92.
  - 14) Dringenberg HC (2000) Alzheimer's disease : more than a 'cholinergic disorder'—evidence that cholinergic-monoaminergic interactions contribute to EEG slowing and dementia. *Behav Brain Res*, 115 : 235–249.
  - 15) Fair DA, Dosenbach NUF, Church JA, et al (2007) Development of distinct control networks through segregation and integration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104 : 13507–13512.
  - 16) Friston KJ (1996) Theoretical neurobiology and schizophrenia. *Br Med Bull*, 52 : 644–655.
  - 17) Friston KJ (1998) The disconnection hypothesis. *Schizophr Res*, 30 : 115–125.
  - 18) Garrett DD, Samanez-Larkin GR, MacDonald SW, et al (2013) Moment-to-moment brain signal variability : a next frontier in human brain mapping? *Neurosci Biobehav Rev*, 37 : 610–624.
  - 19) Geschwind DH and Levitt P (2007) Autism spectrum disorders : developmental disconnection syndromes. *Curr Opin Neurobiol*, 17 : 103–111.
  - 20) Glasser MF, Smith SM, Marcus DS, et al (2016) The human connectome project's neuroimaging approach. *Nat Neurosci*, 19 : 1175–1187.
  - 21) Kavcic V, Ni H, Zhu T, et al (2008) White matter integrity linked to functional impairments in aging and early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 4 : 381–389.
  - 22) McDonnell MD and Ward LM (2011) The benefits of noise in neural systems : bridging theory and experiment. *Nat Rev Neurosci*, 12 : 415–426.
  - 23) Mears D and Pollard H (2016) Network science and the human brain : Using graph theory to understand the brain and one of its hubs, the amygdala, in health and disease. *J Neurosci Res*, 94 : 590–605.
  - 24) Minshew NJ and Williams DL (2007) The new neurobiology of autism : cortex, connectivity, and neuronal organization. *Arch Neurol*, 64 : 945–950.
  - 25) Mizuno T, Takahashi T, Cho RY, et al (2010) Assessment of EEG dynamical complexity in Alzheimer's disease using multiscale entropy. *Clin Neurophysiol*, 121 : 1438–1446.
  - 26) Nobukawa S, Kikuchi M and Takahashi T (2019) Changes in functional connectivity dynamics with aging : A dynamical phase synchronization approach. *Neuroimage*, 188 : 357–368.
  - 27) Nobukawa S, Yamanishi T, Kasakawa S, et al (2020) Classification methods based on complexity and synchronization of EEG signals in Alzheimer's disease. *Front Psychiatry*, 11 : 255.
  - 28) Nobukawa S, Yamanishi T, Nishimura H, et al (2019) Atypical temporal-scale-specific fractal changes in Alzheimer's disease EEG and their relevance to cognitive decline. *Cogn Neurodyn*, 13 : 1–11.
  - 29) Peled A (1999) Multiple constraint organization in

- the brain : a theory for schizophrenia. *Brain Res Bull*, 49 : 245-250.
- 30) Rubinov M and Sporns O (2010) Complex network measures of brain connectivity : uses and interpretations. *Neuroimage*, 52 : 1059-1069.
- 31) Schnitzler A and Gross J (2005) Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 6 : 285-296.
- 32) Smit DJA, Boersma M, Schnack HG, et al (2012) The brain matures with stronger functional connectivity and decreased randomness of its network. *PLoS One*, 7 : e36896.
- 33) Sporns O (2011) The human connectome : a complex network. *Ann N Y Acad Sci*, 1224 : 109-25.
- 34) von Stein A and Sarnthein J (2000) Different frequencies for different scales of cortical integration : from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol*, 38 : 301-313.
- 35) Takahashi T (2013) Complexity of spontaneous brain activity in mental disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 45 : 258-266.
- 36) Takahashi T, Cho RY, Mizuno T, et al (2010) Antipsychotics reverse abnormal EEG complexity in drug-naive schizophrenia : A multiscale entropy analysis. *Neuroimage*, 51 : 173-182.
- 37) Takahashi T, Goto T, Nobukawa S, et al (2018) Abnormal functional connectivity of high-frequency rhythms in drug-naive schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 129 : 222-231.
- 38) Takahashi T, Yamanishi T, Nobukawa S, et al (2017) Band-specific atypical functional connectivity pattern in childhood autism spectrum disorder. *Clin Neurophysiol*, 128 : 1457-1465.
- 39) Takahashi T, Yoshimura Y, Hiraishi H, et al (2016) Enhanced brain signal variability in children with autism spectrum disorder during early childhood. *Hum Brain Mapp*, 37 : 1038-1050.
- 40) Toth E, Kondakor I, Tury F, et al (2004) Nonlinear and linear EEG complexity changes caused by gustatory stimuli in anorexia nervosa. *Int J Psychophysiol*, 51 : 253-260.
- 41) Uddin LQ, Supekar K, Menon V, et al (2013) Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective. *Front Hum Neurosci*, 7 : 458.
- 42) Uhlhaas PJ and Singer W (2010) Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 11 : 100-113.
- 43) Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, et al (2001) The brainweb : phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*, 2 : 229-239.
- 44) Wass S (2011) Distortions and disconnections : disrupted brain connectivity in autism. *Brain Cogn*, 75 : 18-28.
- 45) Zhang J, Cheng W, Liu Z, et al (2016) Neural, electrophysiological and anatomical basis of brain-network variability and its characteristic changes in mental disorders. *Brain*, 139 : 2307-2321.
- 46) Zhu H, Xu J, Li J, et al (2017) Decreased functional connectivity and disrupted neural network in the prefrontal cortex of affective disorders : A resting-state fNIRS study. *J Affect Disord*, 221 : 132-144.

■ ABSTRACT

---

**Neural basis of frontal lobe dysfunction : dynamical neural network approach**

Tetsuya Takahashi

*Uozu-Shinkei Sanatorium*

Human brain is a complex system, characterized by its astonishing dynamical neural networks that operate over a wide range of temporal and spatial scales. Particularly, neural networks involving frontal cortex have been believed to play crucial roles in human mental activities. Despite numerous reports describing aberrant neural network on various types of mental disorders, the exact neurophysiological basis remains unclear. On the other hand, a new discipline called “complex network science” is emerging. The complexity and network approaches to neuroimaging data have been provided crucial insights to functional neural networks in pathological conditions. Electroencephalogram and magnetoencephalogram (E/MEG) can directly measure brain electric and magnetic fields of the cortex with excellent temporal resolution, thereby yielding insight into temporal dynamics within physiologically relevant frequency ranges. Therefore, it is well suited to measure whole-brain neural network. In this paper, empirical E/MEG studies of the complexity and network analyses in mental disorders are presented and further discussed their future directions. There are no potential conflicts of interest to disclose.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 31 (4) : 179-184, 2020)

---