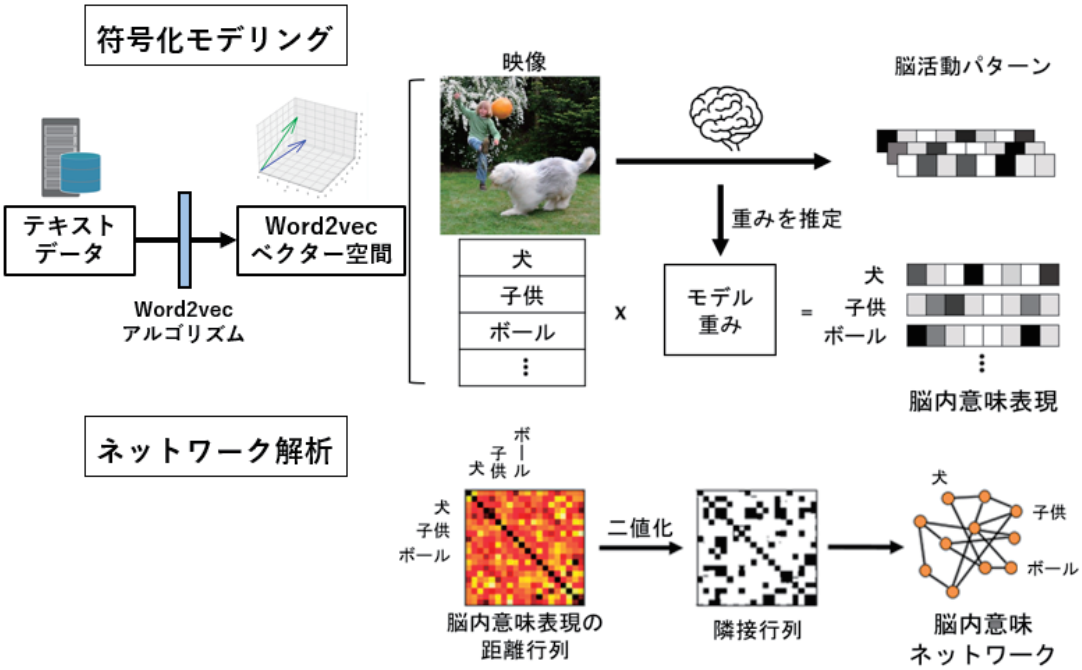
212　自然言語処理による統合失調症の思考障害の脳基盤解明	高橋　英彦

【目的】統合失調症は妄想などの思考障害を呈する精神疾患であり、なかでも発話内容のまとまりのなさは「連合弛緩」と呼ばれ、重要視されてきた。連合弛緩は意味関係の異常であることがこれまで心理実験により示唆されてきたが、その神経病理は不明であった。本研究では統合失調症における意味関係の異常を脳活動に基づき検討するために、機能的磁気共鳴画像法（fMRI）を用いて脳内意味表象を定量化し、そのネットワーク構造を評価した。

【方法】統合失調症患者と健常者を対象として、自然動画提示下 fMRI を撮像した。動画情報と脳活動データに自然言語処理アルゴリズム Word2vec とエンコーディング・モデリングを適用し、脳におけるさまざまな意味表象を脳活動パターンとして定量化した。続いて、意味表象間の類似度に基づき構築した脳内意味ネットワークの構造特性を評価した。

【結果】健常者の脳内意味ネットワークは自然言語と同様に高いスモールワールドネスを示したことから、スモールワールドネスは意味知識に関するネットワークの普遍的性質であることが示唆された。一方、統合失調症の脳内意味ネットワークではスモールワールドネスは減少し、妄想の重症度と負相関していた。また、患者の脳内意味ネットワークは健常者よりも明瞭にカテゴリに区分されていたが、カテゴリ内のネットワーク構造はランダム化していた。本研究により統合失調症の連合弛緩は、脳内において意味ネットワークのランダム化として表れていることが明らかになった。また、本研究の手法は精神疾患患者の主観的体験を患者の発話に依ることなく脳活動から直接評価できる点で、診断、治療の新たな可能性をひらくものと期待される。

脳内意味ネットワーク解析



212. 自然言語処理による統合失調症の思考障害の脳基盤解明

高橋　英彦

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 精神行動医科学

Key words：統合失調症，思考障害，意味ネットワーク，スモールワールドネス，fMRI

緒　言

統合失調症は、妄想、幻覚、支離滅裂な言動などの症状を特徴とする精神疾患である。統合失調症患者における発話内容のまとまりのなさは「連合弛緩」と呼ばれ、1 世紀以上にわたり基本症状として重要視されてきた[1]。連合弛緩はこれまでプライミングをはじめとする心理実験により検証され、意味連関の異常が報告されてきたが[2]、その脳内メカニズムは不明であった。

連合弛緩の病態を脳活動に基づき明らかにするためには、脳における意味表象間の関係性、すなわち「脳内意味ネットワーク」の大規模構造を検討する必要がある。このようなネットワーク構造を評価する手法として、ノードとエッジで構成されるグラフの数理特性を扱うネットワーク解析が挙げられる［3〜5］。局所クラスタが形成されやすく平均経路長が短いネットワークは「スモールワールド」と呼ばれる特徴的構造を持ち、自然界や人工システムにおいて観察されている［6］。スモールワールド構造は言語の意味ネットワークにおいても報告され、効率的な意味処理に寄与すると考えられている［4，7］。このアナロジーとして、健常者の脳における意味ネットワークもスモールワールドネスを持つことが予想される。一方、統合失調症患者では連合弛緩のような意味的解体があることから、脳内意味ネットワークが無秩序化していると考えられる。

近年 Huth ら［8］が自然言語処理を用いて機能的磁気共鳴画像（fMRI）の脳活動をモデル化し脳内の単語意味表象を定量化する方法を開発しており、本研究ではこの手法を応用して統合失調症患者と健常者の脳内意味表象を定量化した。その後、意味表象間の類似度に基づきネットワークを構築し、脳内意味ネットワーク構造を評価した（図 1）。

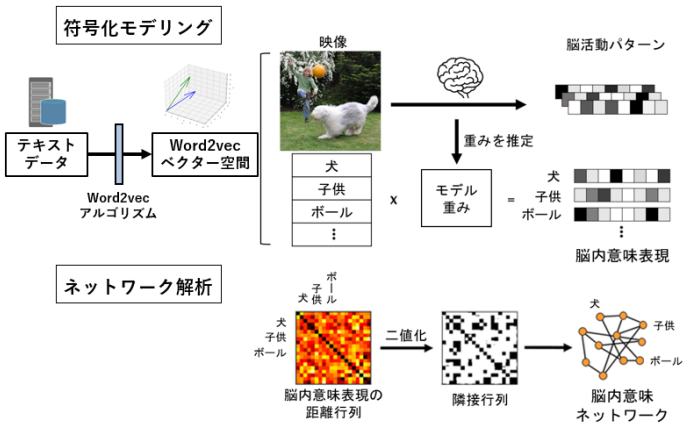


図 1. 実験手続き

統合失調症患者と健常者において自然動画提示下 fMRI を計測し、動画に出現するものの単語リストと脳活動データから Word2vec アルゴリズムを用いて脳内意味表象を推定した（エンコーディング・モデリング）。次に、脳内意味表象の類似性に基づき脳内意味ネットワークを構築し、その構造特性を評価した（ネットワーク解析）。

方　法

1. データ取得

DSM-IV 構造化臨床面接（SCID）により診断された統合失調症患者 14 名と、年齢、性別、予測 IQ を適合させた健常者 17 名を被験者とした。京都大学医学倫理委員会の承認を受けた研究プロトコルに準じ、被験者にインフォームドコンセントを行った。MRI データは、動物、自然、映画などを含む自然動画提示下の脳活動を、3T シーメンス社製 TIM Trio スキャナを用いて撮像した。得られた脳画像を Statistical Parametric Mapping toolbox（SPM8）を用いて前処理した。

2. エンコーディング・モデリングによる脳内意味表象の定量化

Wikipedia コーパスに基づく Word2vec ベクトル空間において、動画をアノテーションした文章からシーンベクトルを計算した。シーンベクトルと脳活動データから、エンコーディング・モデルの重みを L2 正則化線形回帰により推定した。データはトレーニングデータとテストデータに分割し、それぞれモデル適合と検証に用いた。各ボクセルのモデル適合度は BOLD 信号の予測値と実測値の相関として求めた予測精度で評価し、群間差がないことを確認した（$p=0.53$、Mann-Whitney U test）。

動画において出現頻度の高かった 1,000 単語について、Word2vec ベクトル空間における意味表象にモデル重みを乗じ、脳内意味表象を求めた。続いて、1,000 単語の中から WordNet（語彙データベース）に基づく主要な 7 カテゴリに分類可能な具象名詞 257 単語を選定し、ネットワーク解析の対象とした。

3. ネットワーク解析

脳内意味表象のペアワイズ距離行列を閾値処理（エッジ密度 0.05～0.55）により二値化して隣接行列を求め、各脳内意味表象をノードとするグラフを構築した。本研究ではこのグラフを「脳内意味ネットワーク」と定義する。MATLAB において Brain Connectivity Toolbox を用いて、257 単語の脳内意味ネットワーク及びカテゴリ内サブネットワークの解析を行った。クラスタ係数（C）はネットワークの機能的分離の指標であり、局所クラスタの形成されやすさを示す。特徴的経路長（L）はネットワークの機能的統合の指標であり、隔たりのあるノード間の情報伝播能力を示す。スモールワールドネス（σ）は、C、L をランダムネットワークの C、L によって標準化した値 γ、λ の比によって得られる指標（$\sigma=\gamma/\lambda$）であり、ネットワークの情報伝達効率やロバスト性を反映する。モジュール性（Q）は、グラフをモジュールに分割する際の精度を表す指標である［9］。本研究では大まかな意味カテゴリを予めモジュールとして定義し、モジュール性を計算した。

各被験者においてネットワーク指標の Area Under the Curve（AUC）を求め、統合失調症群と健常群を比較した。また、ネットワーク指標と精神病症状の関連性を評価するために、陽性・陰性症状評価尺度（PANSS-5）及び Peters 妄想質問紙（PDI）の得点と各ネットワーク指標（C、L、σ）の AUC において順位相関検定を行った。

結　果

1. 脳内意味ネットワーク解析

統合失調症群の脳内意味ネットワークのクラスタ係数（C）、特徴的経路長（L）、スモールワールドネス（σ）の AUC は、健常群よりも有意に低下していた（$p=0.005$、0.011、0.003）（図 2a）。テキストコーパスの単語意味表象との比較において、疾患群では C と L が有意に低かったが（$p<0.0001$、0.007）、健常群では有意差はみられなかった（$p=0.477$、0.169）。σ は両群ともにコーパスの意味表象よりも有意に低かった（$p<0.001$、0.001）。統合失調症において脳内意味ネットワークの C、L、σ が健常者やテキストコーパスよりも低値であったことは、患者のネットワーク構造が健常者よりもランダムグラフに近似し、無秩序化していたことを示唆する。

2. 心理尺度とネットワーク指標の相関

陽性・陰性症状評価尺度（PANSS-5）及び Peters 妄想質問紙（PDI）の得点と各ネットワーク指標（C、L、σ）の順位相関検定において、PANSS-5 の各項目はいずれのネットワーク指標とも相関しなかったが、PDI はすべてのネットワーク指標（C、L、σ）と負相関を示した（r＝−0.548、−0.586、−0.547、p＝0.003、0.001、0.003、FDR＜0.05）（図 2b）。

3. 脳内意味ネットワークのモジュール性とカテゴリ内サブネットワーク解析

WordNet に基づく主要な 7 カテゴリを予めモジュールとして定義し、脳内意味ネットワークがカテゴリ区分される精度によりモジュール性（Q）を計算した。Q の AUC は統合失調症群において健常群よりも有意に高かった（p＝0.006）。さらに、各カテゴリ内のサブネットワークにおいてネットワーク解析を行ったところ、疾患群のσは健常群に比べ「生物」、「自然環境」、「ヒト」カテゴリで有意に低く（p＜0.005、0.02、0.02）、「身体部位」「道具」「人工環境」カテゴリで低下傾向を認めた（p＝0.04、0.06、0.08）。したがって、統合失調症患者の脳内意味ネットワークは健常者よりもモジュール性が高いが、カテゴリ内ではランダム化していることが明らかになった。

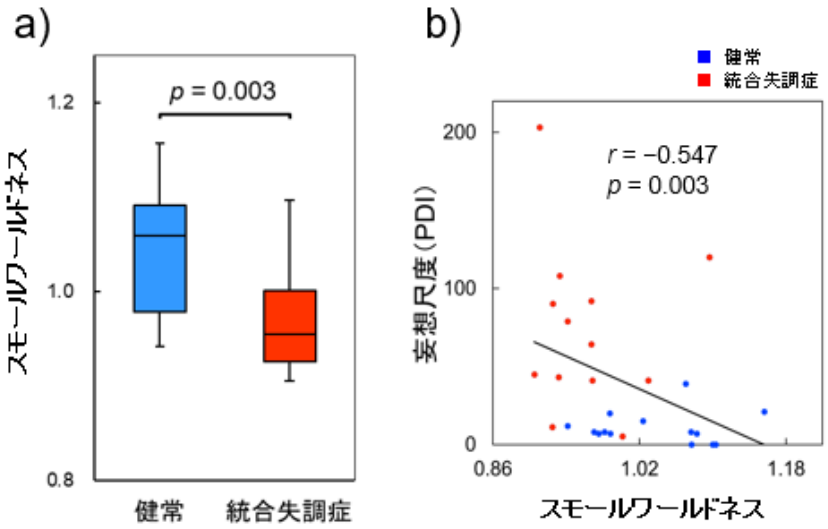


図 2. 脳内意味ネットワークのスモールワールドネス

a）スモールワールドネスの群間比較。

b）スモールワールドネスと妄想の関連性（*r*：相関係数、*p*：p 値）。

考　察

本研究では、自然動画提示下 fMRI で計測された脳活動からエンコーディング・モデリングにより脳内意味表象を定量化し、そのネットワーク構造を評価した。

健常者の意味ネットワークでは自然言語と同様に高いスモールワールドネスが観察され、スモールワールドは意味ネットワークの普遍的性質であることが示唆された。健常脳における概念構造は自然言語と同様に、局所的な意味クラスタを形成する一方、意味的隔たりのある概念同士が適度に接続されており、人間の一貫した思考や発話を可能にしていることが示唆された。

他方、統合失調症患者の脳内意味ネットワークではクラスタ係数、特徴的経路長、スモールワールドネスが低下しており、ネットワーク構造がランダム化していた。クラスタ係数の減少は概念が局所的意味クラスタを形成

し難いことを、経路長の減少は隔たりのある概念同士が関連付けられやすいことを示す。また、これらのネットワーク指標は妄想の重症度と負相関していたことから、意味連関の低い概念同士が不適切かつ侵入的に共起されることで文脈理解に混乱をきたし、妄想的信念につながる可能性が示唆された。

ネットワークがどの程度明瞭にカテゴリに区分されるかを示すモジュール性は、統合失調症群において健常群よりも高値であった。したがって、患者の脳内意味表象は完全にランダムではなく、大まかなカテゴリレベルではその構造が保持されていた。一方、カテゴリごとのサブネットワーク解析では、患者におけるカテゴリ内構造はランダム化しており、このことがネットワーク全体のランダム化に寄与していると考えられた。これらの結果は、統合失調症において脳内意味表象のカテゴリ内構造が無秩序化していたという西田ら［10］の報告とも合致する。他方、健常者の脳内意味表象は患者よりもカテゴリ区分が不明瞭で、典型的なカテゴリ構造を逸脱し個性化していることが示唆された。

以上の知見から、統合失調症の連合弛緩は、脳内において意味ネットワークのランダム化という病理として表れていることが明らかになった。健常者の脳内意味ネットワークは自然言語ネットワークと同様に高いスモールワールドネスを示したが、統合失調症患者の脳内意味ネットワークはランダム化していた。さらに、統合失調症患者の脳内意味表象はカテゴリに明瞭に区分されていたが、その内部構造はランダム化していた。本研究のアプローチは精神疾患患者の主観的体験を患者の発話に依らず評価できる点で新規的であり、診断、治療への応用が期待される。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、東京医科歯科大学医歯学総合研究科精神行動医科学の松本有紀子、情報通信研究機構未来 ICT 研究所脳情報通信融合研究センターの西田知史、産業技術総合研究所情報・人間工学領域の林隆介、京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座（精神医学）の孫樹洛、京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座（精神医学）の村上晶郎、大阪大学大学院医学系研究科の吉川長伸、産業技術総合研究所情報・人間工学領域の伊藤寛祥、京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンターの大石直哉、ニューヨーク州立大学バッファロー校の増田直紀、京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座（精神医学）の村井俊哉、Wellcome Centre for Human Neuroimaging、UCL Queen Square Institute of Neurology の Karl Friston、大阪大学大学院生命機能研究科の西本伸志である。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）・戦略的国際脳科学研究推進プログラム「脳科学と AI 技術に基づく精神神経疾患の診断と治療技術開発とその応用」（JP21dm0307008）ならびに独立行政法人科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業（JPMJCR18A5、JPMJPR20C6）、Moonshot 型研究開発事業（JPMJMS2012、JPMJMS2295-11）、日本学術振興会科学研究費助成事業（20K21567）、上原記念生命科学財団の支援のもとで行われた。

文　献

1） Bleuler E. Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig: Deuticke; 1911.

2） Spitzer M, Braun U, Hermle L, Maier S. Associative semantic network dysfunction in thought-disordered schizophrenic patients: Direct evidence from indirect semantic priming. Biol Psychiatry. 1993 Dec 15;34(12):864–77. PMID: 8110913 DOI: 10.1016/0006-3223(93)90054-H

3） Cancho RFI, Solé R V. The small world of human language. Proc R Soc B Biol Sci. 2001 Nov 7;268(1482):2261–5. DOI: 10.1098/rspb.2001.1800

4) Steyvers M, Tenenbaum JB. The Large-Scale Structure of Semantic Networks: Statistical Analyses and a Model of Semantic Growth. Cogn Sci. 2005 Jan;29(1):41–78. PMID: 21702767 DOI: 10.1207/S15516709COG2901_3
5) Albert R, Barabasi A-L. Statistical mechanics of complex networks. Rev Mod Phys. 2001 Jun 6;74(1):47–97. DOI: 10.1103/RevModPhys.74.47
6) Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of "small-world" networks. Nature. 1998 Jun 4;393(6684):440–2. PMID: 9623998 DOI: 10.1038/30918
7) Borge-Holthoefer J, Arenas A. Semantic networks: Structure and dynamics. Entropy. 2010 May 14;12(5):1264–302. DOI: 10.3390/E12051264
8) Huth AG, Nishimoto S, Vu AT, Gallant JL. A Continuous Semantic Space Describes the Representation of Thousands of Object and Action Categories across the Human Brain. Neuron. 2012 Dec 20;76(6):1210–24. PMID: 23259955 DOI: 10.1016/j.neuron.2012.10.014
9) Newman MEJ, Girvan M. Finding and evaluating community structure in networks. Phys Rev E - Stat Nonlinear, Soft Matter Phys. 2004 Feb;69(2 2). PMID: 14995526 DOI: 10.1103/PHYSREVE.69.026113
10) Nishida S, Matsumoto Y, Yoshikawa N, Son S, Murakami A, Hayashi R, et al. Reduced intra- and inter-individual diversity of semantic representations in the brains of schizophrenia patients. bioRxiv. 2020 Jun 4;2020.06.03.132928. DOI: 10.1101/2020.06.03.132928