

# PubMed(文献データベース)を用いた Brain Mapping による脳機能解析

## Brain function analysis by Brain Mapping that uses PubMed (literature database)

小原健志\*<sup>1</sup>  
Kenshi Obaru

\*<sup>1</sup> 熊本託麻台病院 リハビリテーション科  
Department of Rehabilitation Medicine, Kumamoto Takumadai Hospital

It is difficult to understand the brain function inclusively because the number of the literature is huge, though in the rehabilitation of stroke, the understanding of the brain function of the damaged area is important. The PubMed literature database of United States National Library of Medicine (NLM) was analyzed, and then, the term of the part of the brain and the term of the brain function were retrieved at the same time, and the function was analyzed by the presence of the literature. Furthermore, all abstracts of the prefrontal cortex were downloaded, they were analyzed by the text-mining, and it came to be able to make functional information on the part of the brain visible.

### 1. はじめに

近年、CT、MRI などの脳画像の発展により、脳損傷部位、更に、functional MRI、NIRS、脳磁気図、脳波、SPECT などの脳イメージングにより、脳局所と機能を特定することが可能となっており、大量の文献が発表されている。脳卒中後のリハビリテーションを考える上で障害部位の脳機能を理解することは、症状を理解するために重要な情報を得ることになる。しかし、文献数が膨大(Brain に関する文献数は 2010 年 3 月時点で 820,793 件)であることから目的とする部位の機能を総括的に見ることは困難となっている。そこで、米国国立医学図書館 (NLM) の PubMed 文献データベースを脳局所の用語と脳機能の用語を同時に検索し、文献の有無により機能を解析する試みを行った。さらに、前頭前野については、詳細な解析を行うために、全文献の抄録をダウンロードし、テキストマイニングで解析し、脳局所の機能情報を可視化する試みを行った。

本稿では、文献データベース(DB)を Web マインニング及びテキストマイニングにより解析することで、脳局所の機能を表示するシステム及び脳機能に関与する脳局所部位を表示するシステムを提供する。

### 2. 脳局所機能検索表示システム

脳局所部位名である単語 A(脳局所 A)と脳機能を示す単語 B(脳機能 B)が一文献中に存在するとき、脳局所 A と脳機能 B は少なくとも関連する可能性がある。大量の文献を脳局所 A と脳機能 B で検索し同時に含む文献数が多いならば脳局所 A と脳機能 B は関連する可能性が高くなる。そのことを利用すれば、文献データベースを利用し、脳局所から脳機能、脳機能から脳局所を表示させるシステムが作成可能と思われる。そこで、文献データベースを利用し、脳局所機能 DB を作成し、表示する脳局所機能検索表示システムを構築した。

#### 2.1 PubMed

文献検索としては PubMed を利用した。PubMedは、米国国立医学図書館(NLM)の the National Center for Biotechnology Information (NCBI)によって開発されたデータベースであり、

MEDLINE も NLM により開発され生命科学を中心とするバイオ医療に関する雑誌 1600 万以上を含む医学文献データベースである。PubMed は、この MEDLINE のデータベースを含んでおり、PubMed での文献検索は PubMed home (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)からアクセスし無料で利用可能である。以下、この文献検索システムを利用した。

#### 2.2 MeSH(Medical Subject Headings)

Medical Subject Headings (MeSH、医学見出し)は、NLM により MEDLINE のすべての文献に割り当てられている [NLM 10]。文献の内容を表す適切な用語を 10~15 個程度文献に付与し、この用語により文献を検索・管理を可能としている。MeSH は階層構造であり、下位の語ほど厳密な定義語となる。

```

All MeSH Categories
Anatomy Category
Nervous System
Central Nervous System
Brain
Blood-Brain Barrier
Brain Stem +
Cerebral Ventricles +
Limbic System +
Mesencephalon +
Prosencephalon +
Rhombencephalon +

```

図 1 脳解剖の MeSH 用語

図1に脳局所解剖の MeSH 用語の一部を示している。MeSH 用語は、このように、階層構造をとっている。また、MeSH 用語は、Entry Terms として、同意語が収録されているため、複数ある同意語の代表として利用することができる。脳局所解剖の MeSH 用語は、Anatomy Category の Brain の脳解剖(図 1)の内、Blood Brain Barrier 以外の下位の MeSH 用語を重複を除き、全て抽出すると 2009 年時点で 129 単語となる。脳機能に関する MeSH 用語は、脳疾患 (Brain disease)、神経症状 (Neurologic Manifestation)、精神心理カテゴリー (Psychiatry and Psychology Category)より下位の MeSH 用語を重複を除き、全て抽出すると、それぞれ 198 単語、269 単語、874 単語となり、合計すると 1341 単語となる。

#### 2.3 脳局所機能 DB の作成

脳局所機能検索表示システムは、Web 上の PubMed home にアクセスし、脳局所の MeSH 用語と脳機能の MeSH 用語及び Humans(MeSH 用語)を AND で結合して入力し文献検索を開始し、検索結果である文献数を取得するシステムで、この過程を全て自動的に行うことができる。脳解剖の 129 の MeSH 用語および脳疾患、神経症状、精神心理カテゴリーの 1341MeSH

用語のクロス表を作成し、それぞれの文献数を、このシステムで調べ脳局所機能 DB とした (図 2)。

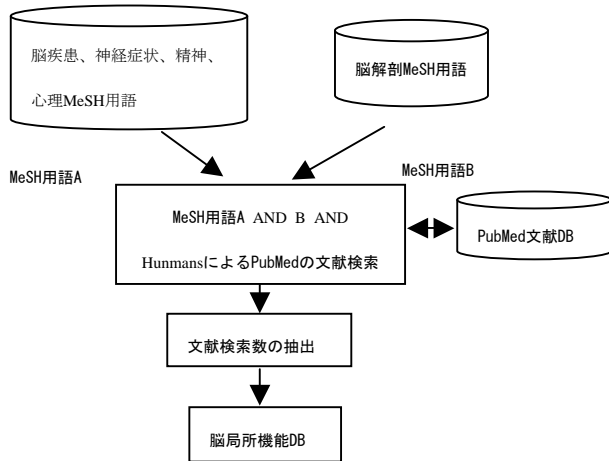


図 2 脳局所機能 DB の作成法

## 2.4 脳局所から脳機能を表示

脳局所機能 DB を用いて脳局所の機能を可視化するために、MeSH 用語の階層構造を利用し、上位の MeSH 用語から下位の MeSH 用語に矢印を引くようにした。図3は縦軸に文献数、横軸は MeSH 用語の上位から下位に表示されるようにした。脳局所機能検索表示システムでの脳局所の解析例を示す。パーキンソン病は、Substantia Nigra 黒質内のドーパミンの枯渇により発症する。脳局所機能検索表示システムに脳局所を「Substantia Nigra」、機能カテゴリーを「Brain Disease」と入力し、文献数が 100 件以上を表示させた(図3)。Brain Disease が 2276 件、Basal Ganglia Disease が 2004 件、Parkinson Disorders が 1792 件、Parkinson Disease が 1513 件である。予想通り黒質では、パーキンソン病が主たる病気であることが確認できた。このように、脳局所から脳機能、この場合、脳疾患を表示させることが可能となった。また、表示している単語に Link 機能を付与することにより、文献検索結果を PubMed にアクセスし見ることができるようにしている。

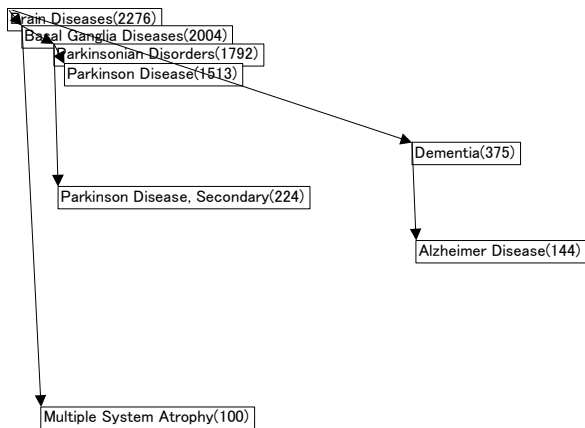


図3 脳局所から脳機能の表示例

## 2.5 脳機能から脳局所を表示

次に、脳機能から脳局所を表示させた。最近、脳の高次脳機能障害の一つとして遂行機能障害が注目されており、2010 年より、MeSH 用語として採用された。この脳局所機能検索表示システムに機能を「Executive function」と入力し、遂行機能に関与する脳局所を表示させた (図 4)。Brain が 88 件、

Prosencephalon(前脳)が 53 件、Telencephalon(終脳)が 51 件、Cerebral Cortex(大脳皮質)が 49 件、Frontal Lobe(前頭葉)が 28 件、Prefrontal Cortex(前頭前野皮質)が 12 件となっている。遂行機能については、2010 年から採用されたため、2009 年の後半からの文献のみが登録されており、まだ件数は少ない。しかし、遂行機能に最も重要と思われる前頭葉、前頭前野、について、確実に捕らえていることが分かる。

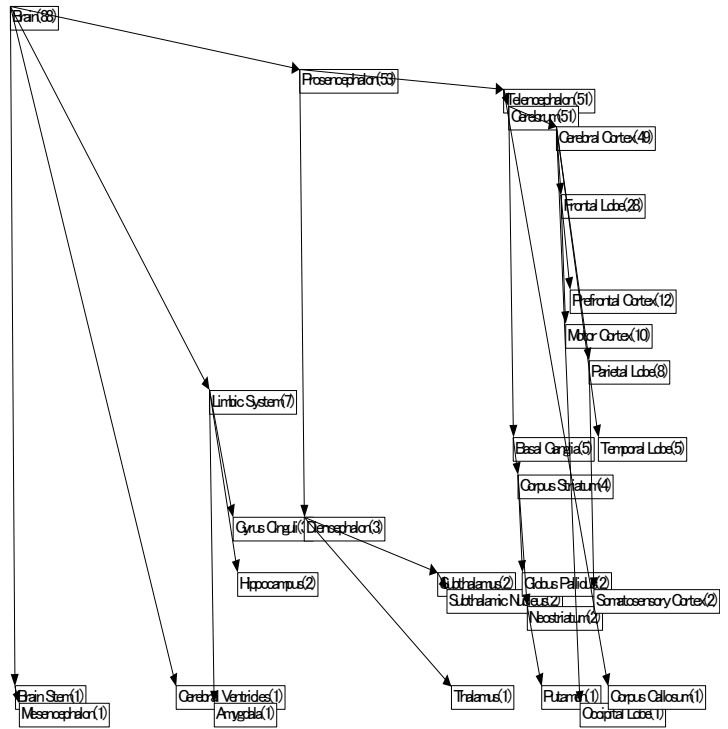


図 4 脳機能から脳局所の表示例

## 3. 前頭前野

前頭前野は、高次の精神活動に重要であり、その障害により人格変化、知能低下、自発性低下、社会道徳性の欠如、無感情、脱抑制、易刺激性などが出現することが知られている。また、概念の転換障害、ステレオタイプの抑制障害、複数情報の組織化障害、流暢性の障害、遂行機能障害などが起こることが知られている。しかし、現実の脳卒中において、前頭前野全体が損傷を受けることは殆んどなく、前頭前野の一部が損傷を受ける場合が多くしかも左右同時のこともあるが片側であることが多く、前頭前野の左右、さらに細かな解剖学的区分について解析する必要があると思われた。前頭前野についての MeSH の定義は、Prefrontal Cortex が最下位に定義されているため、それよりも細かい前頭前野の区分である subdivision については、テキストマイニングを利用し解析を行う必要があった。

### 3.1 前頭前野の Subdivision

前頭前野の Subdivision は、Dorsolateral, Posterior Dorsolateral, Mid-Dorsolateral, Ventrolateral, Orbitofrontal, Ventromedial, Basal, Orbital, Frontopolar 等が知られている。しかし、実際には多くの解剖学的位置関係を Prefrontal Cortex の修飾語として複数記述することにより多数の Subdivision が使用されている。そこで、Prefrontal Cortex の前方に修飾する語を解析した。解剖学的位置関係の記述は、脳解剖学図譜などを利用し位置関係記述を収集し、分類整理を行った(表1)。位置関係記述については表示しやすくするため略語を付している。

表1 前頭前野の位置関係記述と略語

位置関係記述	略語	位置関係記述	略語
anterior(=antero)	A	lateral(=latero)	L
posterior(=postero)	P	basal(=baso)	B
superior(=supero)	S	orbitofrontal(=orbital frontal)	O
middle(=midline,mid)	m	orbital(=orbito)	O
inferior(=infero)	I	rostral(=rostro)	R
dorsal(=dorso)	D	frontopolar	F
ventral(=ventro)	V	subgenual	G
medial(=medio,mesio)	M	prelimbic	p
D+L	DL	V+L	VL
V+M	VM	I+M	IM

抄録中の prefrontal の用語から開始して前方方向に、1 単語ずつ位置関係記述を持つかを解析した。前頭前野を MeSH 用語として持つ全ての文献 73,790 件の抄録をダウンロードし、機能別のファイルとして保存した。その機能別抄録ファイルから抄録毎に、前頭前野の位置関係記述の有無を調べ、1 文献抄録中に位置関係記述があれば 1 件として計算した(図5)。

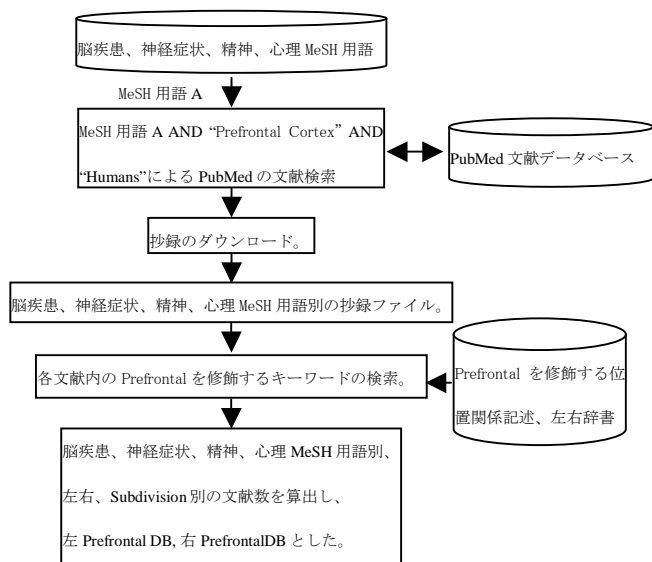


図5 前頭前野の左右 Prefrontal DB の作成法

### 3.2 前頭前野の Subdivision の頻度

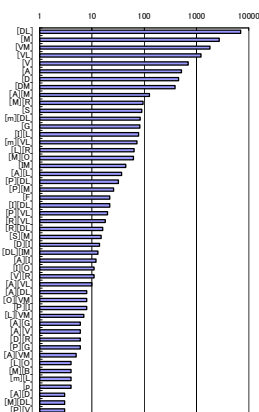


図6は前頭前野の Subdivision の頻度をヒストグラムで表示している。Dorsolateral[DL]が 6957 件、Medial[M]が 2725 件、Ventromedial[VM]が 1812 件、Ventrolateral[VL]が 1214 件であった。1 件もない場合を除くと Subdivision の種類は 49 であった。この 49 の Subdivision について以下の解析を行った。

図6 前頭前野の Subdivision の頻度

### 3.3 前頭前野の Laterality

前頭前野についての Laterality のキーワードは、left(=left-dominant, left-hemisphere left-hemispheric, left-sided, right(=right-dominant, right-hemisphere, right-hemispheric right-sided), unilateral(=lateralized),bilateral(=bilaterally, left/right, right/left), contralateral, ipsilateral, lateralization などであり、Prefrontal Cortex の前方に修飾語として記述されている。位置関係記述の解析と同様に、ダウンロードされた文献抄録中の Prefrontal Cortex の前方に Laterality に関する用語がないかを検索した。抄録中の Prefrontal の用語から開始して前方方向に、1 単語ずつ Laterality のキーワードを持つかを解析し、持つ場合 1 件として計算した(図5)。この結果から、左側の前頭前野の Subdivision 毎の文献数を左 Prefrontal DB、右側の前頭前野の Subdivision 毎の文献数を右 Prefrontal DB とした。

### 3.4 前頭前野の Subdivision の Laterality の機能

以上の解析により、49 各前頭前野の Subdivision の左右それぞれの文献数が計算できた。そこで、先ず各前頭前野における Laterality を調べるために、49Subdivision の合計について、 $\chi^2$  乗検定で有意な左右差のある機能について調べる事にした。前頭前野の左側の合計は、1949 件、右側の合計は、1682 件である。これを利用し各機能の  $\chi^2$  乗検定を計算した。p が 1%未満を表にしたものが表2である。うつ病、気分障害、大うつ病が左前頭前野、社会学、非言語的コミュニケーション、表情表出が右前頭前野に多く報告されていることが分かる。

表2 前頭前野機能の左右差

機能	左	右	左右差	X2乗検定 p 値
Depressive Disorder	60	16	44	0.0000121
Mood Disorders	71	28	43	0.000379
Depressive Disorder, Major	40	11	29	0.000427
Sociology	4	16	-12	0.002602
Nonverbal Communication	3	13	-10	0.005191
Facial Expression	3	12	-9	0.009061

そこで、この中で  $\chi^2$  乗検定の p 値が最も低いうつ病に関与する Subdivision について解析した。Depressive Disorder を機能とする左 Prefrontal DB 及び右 Prefrontal DB から各 Subdivision の文献数を抽出した。左右の合計数が多い Subdivision から表示した(表3)。左 Dorsolateral Prefrontal Cortex が 50 件、右 Dorsolateral Prefrontal Cortex が 11 件と偏りが見られている。それ以外の部位の報告は少ないことが分かる。このことから、うつ病には左 Dorsolateral Prefrontal Cortex が関与すると思われる。

表3 うつ病に関与する前頭前野の Subdivision の左右差

	[DL]	[M]	[D]	[DM]	[VL]	[G]	[L][VM]	[V]	[VM]
左	50	3	2	1	0	1	1	1	1
右	11	2	0	1	2	0	0	0	0
計	61	5	2	2	2	1	1	1	1

### 3.5 前頭前野の Subdivision からの機能表示

図7は、左側の前頭前野の Subdivision の機能表示例を示している。脳局所機能検索表示システムに脳局所を「Left Dorsolateral」、機能カテゴリーを「Mental Disorder」と入力し、表示させた。このように、Mood disorder(気分障害)が 59 件、Depressive Disorder(うつ病)が 50 件、Depressive Disorder, Major(大うつ病)が 36 件報告されており、上位を占めている。

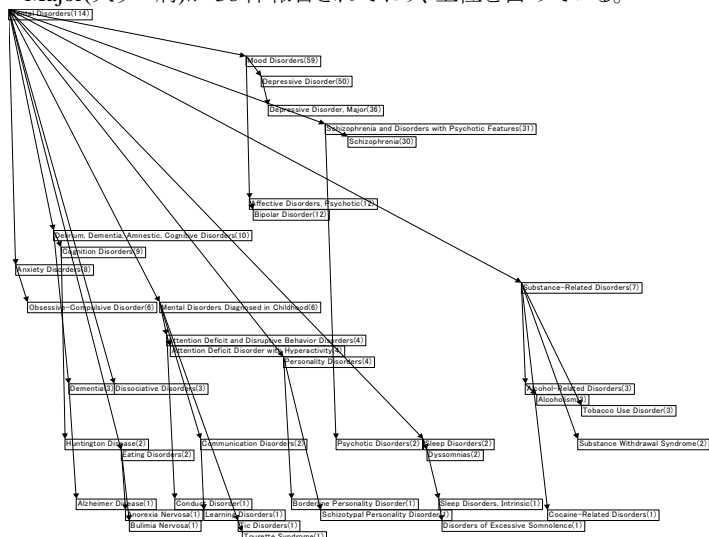


図 7 Left Dorsolateral Prefrontal Cortex の機能表示例

図 8 は、右側の前頭前野の subdivision の機能表示例を示している。脳局所機能検索表示システムに脳局所を「Right Dorsolateral」、機能カテゴリーを「Mental Disorder」と入力し、表示させた。左側と異なり、Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features(統合失調症及び精神障害)が最も多く報告されている。

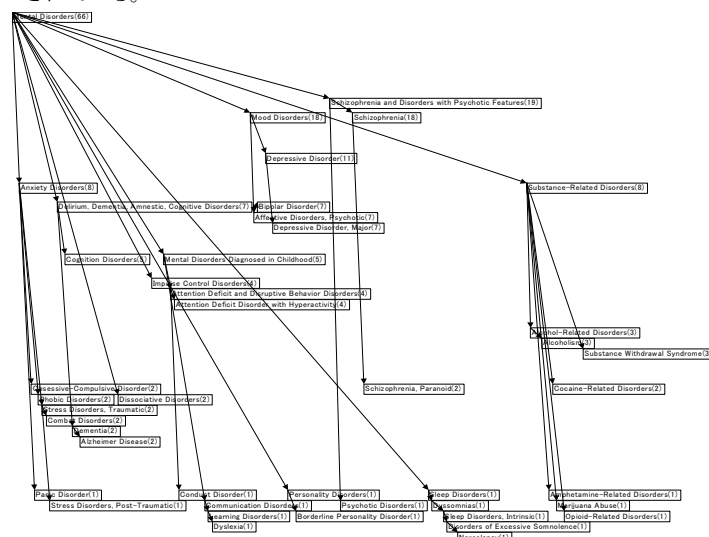


図 8 Right Dorsolateral Prefrontal Cortex の機能表示例

### 4. 考察

脳卒中後のリハビリテーションにおいて、脳局所の機能は極めて重要な情報である。脳卒中後において、神経症状、身体機能障害、精神心理症状、認知機能、高次脳機能障害など、多様な症状が出現する。その症状が関連する脳損傷部位を理解することは重要である。しかし、その症状の関連する部位が明確

でない場合も多く、説明困難となることがある。すなわち、教科書レベルでの知識に加えて、文献からの詳細な情報が必要となる。そのような場合において本システムは、脳損傷部位の網羅的情報あるいは症状からの脳局所部位の表示を可能としているため非常に有用と思われた。また、時系列の問題もある。症状は、損傷部位から予想される症状が一度に出るわけではなく、後で出現する場合がある。例えば、入院時には意識障害があり、精神症状が見られなかったが、意識障害が改善するにつれ精神症状が出現する場合もある。そのため、あらかじめそのような精神症状が出現することを予測する必要がある。本システムにおいては、脳損傷部位から精神心理症状を含む脳機能を表示可能であるため、予後予測という点においても有用と思われる。

文献検索については、単語の表記情報のみを情報として検索するよりも、概念ベースを利用し、言葉の意味理解での検索が有用であることが報告されている[倉田 04]。また、医療支援を行なうための情報基盤となる臨床医療オントロジーの構築及び疾患概念と解剖学的人体構造の記述を中心としたオントロジー構築について報告されている[国府 08]。今回、NLM の MeSH 用語を使用することにより解析を行った。既に、確立されたオントロジーを使用することにより、また、MeSH が階層構造であることを利用することにより、可視化を行うことができた。

脳領域において、詳細な解析が可能となっている現在、Subdivision まで解析可能である。本稿においては、前頭前野の領域において解析を行い、前頭前野の Laterality において、うつ病が最も有意であった。Subdivision では Left Dorsolateral Prefrontal Cortex で左右差が認められた。文献的にも、うつ病に関する Review で、Left Dorsolateral Prefrontal Cortex がうつ病に関与していることが報告されている[Klumpp 10]。また、反復磁気刺激を使用した治療も Left Dorsolateral Prefrontal Cortex に対し行われていることが報告されており[Simons 05]、本システムの結果と同様な見解が得られている。また、右前頭前野に有意であった社会学、非言語的コミュニケーション、表情表出については今後の解析が必要と思われた。

### 5. おわりに

今後、本システムにより、膨大な文献からも脳局所の機能情報取得または機能に関する脳局所の取得が容易になり、脳卒中後のリハビリテーション、及び症状の解析等に有用と思われた。また、脳局所の機能を網羅的に 1 文献も残さず表示可能なため Review の作成などにも有用と思われた。

### 参考文献

[NLM 10] U.S. National Library of Medicine: Fact Sheet Medical Subject Headings (MeSH®), 2010.  
 [倉田 04] 倉田 篤史, 渡部 広一, 河岡 司: 関連度計算を用いた短文と長文の意味的近さの定量化—文献検索への適用—The 18th Annual Conference of the Japanese Society for Artificial Intelligence, 2004.  
 [国府 08] 国府裕子, 周俊, 古崎晃司, 今井健, 大江和彦, 溝口理一郎: 臨床医療オントロジーの構築に関する基礎的な考察, The 22nd Annual Conference of the Japanese Society for Artificial Intelligence, 2008.  
 [Simons 05] Simons W, Dierick M.: Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry. World J Biol Psychiatry. 2005;6(1):6-25.  
 [Klumpp 10] Klumpp H, Deldin P.: Review of brain functioning in depression for semantic processing and verbal fluency., Int. J. Psychophysiol., 75(2):77-85,2010.