

論文要旨

はじめに

本論文では、脳内情報処理機能を解析するための脳機能マッピングに関する手法について述べ、時間的分解能に優れる脳波(EEG, Electroencephalogram)や脳磁界(MEG, Magnetoencephalogram)データに高い空間分解能を与える脳内等価電流双極子推定法による脳機能マッピングの高速化手法と生理学的知見を利用した複数双極子解析手法を提案した。これらの提案手法を実際に観測した事象関連電位のP300成分の脳内活動源解析に適用し、有用性を検証した。さらに、この手法の工学的な応用として、脳波を用いてユーザの意図を検出するためのBrain-Computer Interface(BCI)システムを仮定し、動作イメージ事象関連電位の双極子推定を通じて、その実現可能性について考察を行った。

脳機能マッピング手法

「脳機能マッピング手法」とは、脳の電気的な活動である機能的情報と構造を表す解剖学的情報を有機的に結びつけることであり、脳のどの位置で、どのような処理(機能)が、どのようなタイミングで行われているのかを調べるために必要不可欠な技術と言える。代表的な神経活動イメージング手法である機能的MRI(functional MRI, fMRI)やポジトロンCT(Positron Emission Tomography, PET)は、脳内の位置関係と神経活動代謝との関係を明らかにする優れた方法で、空間分解能が高い。しかしながら、時間的分解能が低い(秒程度)、神経活動の直接的な活動を計測していないなどの欠点がある。一方、脳波(EEG, Electroencephalogram)や脳磁界(MEG, Magnetoencephalogram)は、時間分解能も高く(ミリ秒程度)、脳内神経活動を直接反映する指標であるという優位な特徴がある。近年では、30チャネルから100チャネルを超えるEEGやMEGを観測することが可能となり、頭皮上の電磁場分布を詳細に観測できるようになっている。ただし、これらの分布はあくまでも頭皮上の分布に過ぎず、この分布を見ただけで脳内の活動源を知ることは困難である。

脳機能マッピングの手法として、これらのEEGやMEGデータから脳内の活動部位を高精度に推定することができれば、短い時間に生じる脳内の様々な活動を観測することが可能となる。脳内等価電流双極子推定法は、脳内の主な活動源を微小な等価電流双極子(ECD, Equivalent Current Dipole)と見做し、導電体としての頭部モデルを用いて、双極子の位置・向き・強さを推定する方法である。この方法をEEGやMEGに適用することにより、脳機能マッピングとしての空間分解能を高められると期待されている。

本論文で解決する課題

数値解析を用いた従来の双極子推定法は、繰り返し計算が多かったり、局所解を回避するために数多く初期値をランダムに発生させたりしているので、計算時間が膨大であるという課題がある。また、主に活動している活動部位が複数である場合、異なる双極子の組み合わせが似たような頭皮上の電位分布を生じさせことがある(non-uniqueness)。このため、どの組み合わせの解が

妥当であるかを選ぶことが困難であるという課題がある。

本論文では、これらの課題を解決するために、次のような手法を提案する。

- ニューラルネットワークを利用した高速な最適化手法
- 生理学的知見を制約とした複数双極子推定法

さらに、動作イメージを脳波で検出する BCI システムの実現可能性について、提案した双極子推定手法と開発したシステムを用いて、検討を行う。

ニューラルネットワークを利用した最適化手法の提案

等価電流双極子推定法を高速にかつ精度良く実施するために、ニューラルネットワークを利用することを提案した。等価電流双極子推定法は、(a) 活動源となる双極子モデル、(b) 導電体としての頭部モデル、(c) 双極子と頭部モデルから電位を計算する順問題、(d) 観測データから双極子のパラメータを推定する逆問題から構成される。双極子は、脳内の神経活動の集団の電気的な活動を記述するための物理的なモデルで、発生する電流の向きや大きさを持つ電流源の「点」である。数学的には、発生する位置におけるベクトル(電流の流れる方向と大きさ、モーメント)として表現される。双極子モデルには、推定するパラメータの種類に応じて、

1. Unconstrained dipole: 位置とモーメントの全てを推定する
2. Stagnant dipole (Dipole with a fixed location): 位置を神経生理学的知見などから既知として、モーメントを推定し、時間的変化を考察する
3. Regional dipole (Dipole with a fixed location and a fixed orientation): 位置と方向を神経生理学的知見などから既知として、双極子のモーメントの大きさをのみ推定し、時間的変化を考察する

などを用いることができる。

順問題は、脳内の双極子モデルと導電体としての頭部モデルを設定することにより、頭皮上で観測されるであろう電場や磁場の理論値を計算する。逆問題では、観測された電位分布(EEG)データから、順問題を利用して、双極子のパラメータである位置やモーメントなど求める。一般に、順問題で用いる方程式が非線形であったり、頭部の構造的な制約から、データの観測位置が頭部上方に偏っていることなどが原因で、逆問題において、観測データから双極子パラメータを一意に決める方程式を求ることは困難となっている。このため、数値解析的に解く非線形最適化では、妥当な解を得るまでに多数の初期値を用意したり、繰り返し計算が必要となり、推定時間が長くなるという課題がある。

本論文では、まず、この逆問題にニューラルネットワークを利用することを提案し、提案した手法を用いてパソコン上でデータ解析を行うことができる脳機能解析システムの開発について報告する。

(1) NNN(Neural Network and Numerical Analysis) アプローチの提案

双極子モデルとして、unconstrained dipole を選んだ場合、階層型ニューラルネットワークを用いて EEG や MEG データからその活動源の位置などを推定する実験の結果、推定には非常に高速に行える反面、位置の精度についてはそれほど高くはならなかった。一方、従来の数値解析手法

では、初期値に依存した局所解に陥ってしまうことや最適化のための繰り返し計算が多く、解を得るのに時間がかかるといった課題があった。そこで、階層型ニューラルネットワークと数値解析による方法を組み合わせる NNN(Neural Network and Numerical Analysis) アプローチを提案した。ニューラルネットワークの出力値を数値解析の初期値として与えて逆問題を解くことにより、高速かつ高精度に双極子推定を行えることが期待される。

従来の数値解析方法（実験では Levenberg-Marquardt 法による最適化手法を用いた）、ニューラルネットワークによる最適化、NNN アプローチのそれぞれについて、ランダムに選んだ 100 箇所の双極子から計算された未学習データの電位データに対する推定を行い、GOF(Goodness of fit, モデルへのフィットの良さ)、収束率、収束までの時間を計測した。Levenberg-Marquardt 法では、局所解への収束を避けるためにランダムに生成した 100 個の初期値を用い、GOF が高いものを最終的に選択した。

実験の結果、数値計算では局所解にトラップされやすく、計算時間も要するが、精度高く推定できることができた。また、ニューラルネットワークでは高速で、ほぼ妥当な解を出力することが確認された。これらを組合せた本提案の NNN アプローチは、数値計算とほぼ同じ精度を得ながら、大まかに 100 倍速く推定することができた。

(2) PDM デジタルニューラルネットワークによる解法

双極子モデルとして regional dipole を選んだ場合について、Hopfield 型ニューラルネットワークの枠組みで逆問題を解く方法を提案した。さらに、PDM(Pulse Density Modulating) デジタルニューラルネットワークシステムのハードウェアを利用することにより、リアルタイム解析の可能性を示すことができた。

(3) 脳機能解析システムの開発

実際の適用範囲が広いと思われる unconstrained dipole モデルを用いて、数値解析や NNN アプローチによって、複数等価電流双極子推定法を簡便に行えるパソコンベースのシステムを開発した。このシステムにより、多チャネル脳波計測、電極位置計測、双極子推定をパソコン上で行うことができる。さらに、被験者毎の MRI 画像のボリュームデータを取り込み、双極子推定結果をその位置に応じた MRI 画像上に投影表示することにより、解剖学的な考察を容易に行うことができる。

生理学的知見を制約とした複数双極子推定法の提案

妥当な複数双極子の解を選択するために、生理学的知見を制約とした等価電流双極子推定法を提案し、多チャネル事象関連電位の解析に応用した。

事象関連電位 (event-related potentials, ERPs) には P300 成分と呼ばれる波形が含まれており、目的とする刺激が低頻度で出現すると、提示後約 300 ミリ秒で頭頂部を中心とした正の電位分布が観測されることが知られている。この電位は比較的大きいため、数回から 10 回程度の加算回数で認識することができる。P300 は注意などの高次脳内情報処理に関連していると考えられ、脳機能検査の指標として注目されている。

P300 成分は、低頻度刺激 (rare stimulus) や新規刺激 (novel stimulus) を与えたときにも現れる

ことが報告されているが、このように低頻度刺激を与えるような課題は「oddball 課題」と呼ばれている。課題中では、頻繁に現れる刺激 (frequent stimulus) の中に低頻度刺激 (rare stimulus) が「oddball(風変わりな)」として、提示されることになり、P300 成分が観測される。一般に、oddball 課題において、被験者は特定の刺激に対して何らかの反応を行うように教示されており、その刺激を target 刺激と呼び、それ以外の反応しなくとも良い刺激を non-target 刺激と呼ぶ。通常は、低頻度 (rare) 刺激に反応するように教示するので、その刺激は rare target 刺激となる。

本研究では、oddball 課題を用いた P300 成分の脳内情報処理過程の解明を通じて、複数等価電流双極子推定法の工学的な応用方法について述べる。本実験で用いた oddball 課題の刺激は、rare target, rare non-target, frequent non-target の 3 種類を用い、それぞれの出現確率は 0.2, 0.2, 0.6 とした。

(1) ボタン押しタスク

ボタン押しタスクでは、被験者に、target 刺激が提示されたときに利き手でボタンを押すように教示した。本タスクにおける事象関連電位では、rare non-target 刺激時に生じる P300 成分である P3a 成分と rare target 刺激に発生する P3b 成分が観測された。P3b 成分の解析では、生理学的知見による制約として、ボタン押しの反応時間を考慮し、一次運動野か感覚運動野の双極子が含まれる 4 双極子解析の解を選んだ。実験の結果、得られた 4 双極子解析の解から、生理学的知見の制約に用いた双極子を除いた残りの双極子は、主に、前頭領野 (frontal region)、帯状回 (cingulate region)、海馬領域 (hippocampal region)、皮質下領域 (subcortical region) (視床 (thalamus)) に推定された。

(2) サイレントカウンティングタスク

サイレントカウンティングタスクでは、被験者に rare target 刺激の数を声を出さずに数えるよう教示を与えた。つまり、刺激が提示される度に、心の中で今まで提示された target 刺激の数を反復している必要がある。このような課題では、音韻的な作業記憶が関わっていると報告されている。このため、本タスクの事象関連電位の P3b 成分の解析では、生理学的知見による制約として、左前頭部の双極子が含まれている複数双極子解析の解を選択した。解析の結果、残りの双極子は、縁上回 (supramarginal gyrus) もしくは角回 (angular gyrus) と、海馬体 (hippocampal formation) と 皮質下領域 (subcortical region) に推定された。

(3) 考察

これらの実験結果から、ボタン押しタスクとサイレントカウンティングタスクの両方に共通する target P3b の双極子は、大まかに、前頭 (frontal cortex) と、海馬体 (hippocampal formation) と 皮質下領域 (subcortical region) に推定され、これらの脳領域が、oddball 課題における target P3b 成分の主な神経活動源であることを示していると思われる。

動作イメージを脳波で検出する BCI システムの可能性検討

工学的な応用可能性の検討として、動作イメージを脳波で検出する BCI(Brain-Computer Interface) システムを仮定し、その実現可能性を検討するために、動作イメージの多チャネル事象関連電位に等価電流双極子推定法を適用した。また、これらの結果を神経活動イメージング手法

(functional MRI, 機能的 MRI) の結果と比較した。

例えば、ALS(amyotrophic lateral sclerosis, 筋萎縮性側索硬化症) は次第に自由に動かせる筋肉が失われるが、脳活動にダメージは与えないという難病であり、有力な治療法は確立していない。このような患者にとっては、運動以外の手段で彼らの意図を検出するインターフェースが必要となっている。本節では、ユーザの意図を反映する生体情報として脳波に注目し、脳波を用いたコミュニケーションシステム (Brain-Computer Interface, BCI) の実現性を検討する。直接的な動作を必要としないこのようなシステムは、重度の患者や身体障害者の QOL (Quality of Life) を向上させる一助になったり、健常者でも四肢が拘束された作業環境下での意図伝達手段になると思われる。直接的な意図を検出するには、その意図に対応する脳内機能との関連が高い脳波を検出する必要がある。例えば、右手の動作イメージ活動や左手の動作イメージ活動を脳波により検出し、それらを区別することができれば、BCI 実現に向けた一歩となり得る。本節では、身体動作を想像することによって生じる事象関連電位、すなわち動作イメージ関連電位 (Motion-Imaging-Related Potentials, MIRPs) を観測し、意図の検出可能性について検討を行う。運動に関わる脳内機能マップはある程度知られているので、MIRPs の脳内活動源を調べることにより、直接的な意図と見なせると思われる。これらを検証するために、本論文で提案した生理学的知見を制約とした等価電流双極子推定法を取り入れ、本研究で開発した脳機能解析システムを用いてデータ解析を行った。

動作イメージ課題における rare target の事象関連電位では、運動時に生じる RAP(reafferent positivity) に類似した early P300(P3e) と前頭中央部に正の分布がある late P300(P3l) 成分が観測された。4 双極子解析では、rare target の P3e と P3l に共通して、皮質下領域 (subcortical regions) と、小脳 (cerebellum)、帯状回 (cingulate cortex) に推定された。

P3e の双極子解の別の一つは頭頂領域 (parietal regions) に推定され、一方、P3l の解の一つは、主に、対側の運動前野 (premotor cortex) に推定された。この P3e と P3l の双極子の違いは、視覚的な座標から、身体の運動空間座標への変換に関する異なった神経的な構造を反映していると考えられる。本実験で得られた、イメージする手の左右に関して、運動前野 (premotor cortex) に推定された双極子の対側性は、高時間分解能を持つ事象関連電位によって厳密に、可能であれば、直接的な皮質電極による計測で調べられるべきであると考えられる。しかしながら、時間分解能に優れた脳波を使ったコミュニケーションシステムの実現に向けては、P3l 成分の双極子解析により、対側の運動前野 (premotor cortex) を観測すれば、動作イメージの内容 (右か左か) を判別できる可能性を示すことができた。

さらに、動作イメージに対するより詳細な双極子表現を得るために、手を握る動作をイメージした時の事象関連 fMRI (functional magnetic resonance imaging) を計測した。その結果、前頭前野背側部 (dorsolateral prefrontal lobe, Brodmann's area 9, 10, 46)、補足運動野 (SMA)、運動前野 (premotor cortex)、後頭葉 (occipital lobe)、帯状回 (cingulate gyrus)、小脳 (cerebellum) の活動が、事象関連 fMRI によって観測された。今後、対応する事象関連電位の計測では更に電極数を増やし、等価電流双極子の数も多く仮定した解析が必要であると思われる。また、イメージ戦略が被験者によって異なることも指摘され、被験者によっては、動作イメージの困難さを示唆している可能性も課題として残った。

まとめ

以上の結果から、時間分解能の高い事象関連電位データと空間分解能を高めることができる複数双極子解析により、分散神経回路の時空間的な様相を明らかにすることが可能であることが分かった。また、これらの解析には、提案した高速化手法と生理学的な知見の利用による解析が有効であることが分かった。

さらに、脳波を用いてユーザの意図を検出するための BCI システムに向けては、動作イメージ事象関連電位の双極子推定を行うことにより、BCI システムの実現可能性を示すことができた。