

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2013

課題番号：23680024

研究課題名(和文) マルチスケール脳神経モデルを用いた脳波・近赤外光計測信号からの脳内動態の解読

研究課題名(英文) Decoding internal brain dynamics by multi-scale brain model

研究代表者

小谷 潔 (Kiyoshi, Kotani)

東京大学・新領域創成科学研究科・准教授

研究者番号：00372409

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 21,900,000円、(間接経費) 6,570,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、マルチスケールでの脳神経系数理モデルを構築し、その理論解析を行った。さらに脳計測信号から脳内動態を読み解く技術を開発した。細胞レベルでは、神経細胞集団の数理モデルを構築し、Fokker-Planck方程式を導出することで集団レベルのダイナミクスとの関係を数理的に明らかにした。マクロレベルでは時間遅れ系の中心多様体縮約および位相縮約法を開発し、縮約方程式を用いて視床-皮質間相互作用による集団リズムの形成条件を理論的に導出した。さらに、非侵襲脳計測から脳神経系モデルのパラメータを推定する手法を開発した。そして提案手法が脳内の状態識別、特に睡眠状態の評価に有効であることを示した。

研究成果の概要(英文)：In this study we proposed multi-scale brain model and developed its analytical treatments.

We analyzed a model of neuronal population and derived the corresponding Fokker-Planck equation. Analytical considerations by this equation linked microscopic neuronal properties and their macroscopic behavior. We further developed reduction methods for delay differential equations and derived analytical representation of macroscopic brain rhythms due to cortico-thalamic interactions. We also developed a model-based method that evaluated internal cortico-thalamic dynamics from noninvasive brain measurements. Then we showed that the proposed method is effective for sleep stage identification.

研究分野：情報学

科研費の分科・細目：感性情報学・ソフトコンピューティング

キーワード：脳波 ニューロン 視床-皮質モデル

## 1. 研究開始当初の背景

脳は疾患や情動、思考などに応じてそのダイナミクスを変えるため、脳活動について知る事は臨床医学や心理学はもとより、ブレイン・マシン・インタフェース (BMI: Brain Machine Interface) などにおいても必要とされている。しかしながら、現状で非侵襲かつ簡便な脳計測が可能な装置である脳波計や近赤外分光法 (NIRS: Near Infrared Spectroscopy) は皮質表面の離散的な計測しかできず、視床などの脳内部の状態および個々の神経細胞の特性を知る事ができない。そのため、大脳皮質の電気活動・血流動態から内部状態を推定する数理的な基盤の構築が必要とされていた。

## 2. 研究の目的

本研究では、神経細胞の数理モデルと、個々の神経細胞が集団を形成し生み出されるマクロな電気活動や血流動態がどのような関係性も持つのかを明らかにするために、脳の数理モデルを構築する。さらに構築したマクロな脳の数理モデルの挙動を明らかにするために、マクロな脳数理モデルの理論的解析手法を進展させることを目的としている。それらによって、非侵襲的に取得した脳波・NIRS 信号計測から脳内動態を読み解く技術を開発する。

## 3. 研究の方法

(1) 個々の神経細胞と神経細胞集団ダイナミクスの関係を解析的に明らかにする手法を開発する。具体的には、Ermentrout らの考案した神経細胞単体の数理モデルである Theta モデルに対してシナプス結合を数理的に妥当な修正で組み込んだ新しい神経細胞モデル (Modified Theta モデル) を提案する。神経細胞モデルはそれぞれ生体内のノイズを受けており、この神経細胞が多数集まって集団を形成したときに、マクロにどのような電位変化が生まれるのかを明らかにする。そのためにまず神経細胞モデル集団を表す確率微分方程式について、Fokker-Planck 方程式を導出する。この Fokker-Planck 方程式の定常解の安定性を解析することで、集団の平均発火率の挙動を明らかにし、元の Modified Theta モデルに含まれる各パラメータと、集団のマクロな電位変化の関係を示す分岐構造を明らかにする。さらに、膜電位の確率分布を表す偏微分方程式とシナプス後電位の常微分方程式の連立方程式に対して随伴方程式および随伴固有関数を導出し、外部から神経細胞集団に与えられる摂動や内部の細胞特性の微小な変化が集団でのマクロなリズムに与える影響を明らかにする位相応答関数を導出する。

(2) 視床皮質間のインタラクションを読み解くための視床-皮質モデルを構築する。視床-皮質間の伝達には約 40 ms と、神経細胞のダイナミクスと比較して無視できないほどの遅延が生じる。そのため視床-皮質モデルは時間遅れ微分方程式で記述される数理モデルとなる。時間遅れ系は無次元次元を有するシステムとなるため、このような系が相互に作用し合う数理モデルの構造をこのまま理論的に解析することは困難である。そこで、無次元次元力学系の中でも特にマクロなダイナミクスの変化の原因となる成分 (最大固有値の固有関数) のみを抜き出し、その相互作用を含めた形で低次元の数理モデルへと変換する中心多様体縮約法を構築する。一方で、一般に中心多様体縮約ではダイナミクスの縮約が困難となる大振幅の振動状態に対して、簡易な位相モデルへと変換できる時間遅れ系の位相縮約手法を開発する。これら縮約方程式から、数理モデルのパラメータの変化がマクロな電位変化に与える影響を解析する。

(3) 脳波計や NIRS を用いた皮質での電位活動や血流動態の実験データから視床-皮質モデルのパラメータ同定を行う。得られた計測データの周波数空間における特徴 (パワー) と、視床-皮質モデルを周波数領域に変換したモデルを用いて、マクロな時系列データの周波数空間における特徴を最も一致させるモデルパラメータを最小二乗法により推定する手法を構築する。これらを利用して、リアルタイムに脳内の内部状態を推定するシステムを構築する。

## 4. 研究成果

(1) 提案した神経細胞モデル (Modified Theta モデル) の集団ダイナミクスを Fokker-Planck 方程式によって記述し、平均発火確率の定常解を求めることおよび定常解の安定性を解析することを可能とした。さらに、シナプス後電位の時定数や Gap Junction の特性を変化させた際にマクロなガンマ波が生成・消失する現象を解析的に扱う理論を構築した (図 1)。図 1(a) から抑制性シナプス結合の特性を変化させるとある値以下ではマクロな振動が生まれることが予想された。図 1(b) および (c) はそれぞれ (a) の  $\Delta$  と  $\square$  の点でのマクロな振動の様子を示しており、(a) から予測されるように (c) ではマクロな振動 (ガンマ波) が生成されている。以上より、抑制性シナプス結合の特性を変化させると細胞集団が持つガンマ波が消失するなどの非自明な現象を予測・確認し、マクロな集団リズム形成に抑制性シナプス結合が重要な寄与をしている可能性を数理解析から示した。

また、安定したガンマ波が観測される状態において、集団のリズム現象が外部からの摂動によって位相変調する現象について、随伴

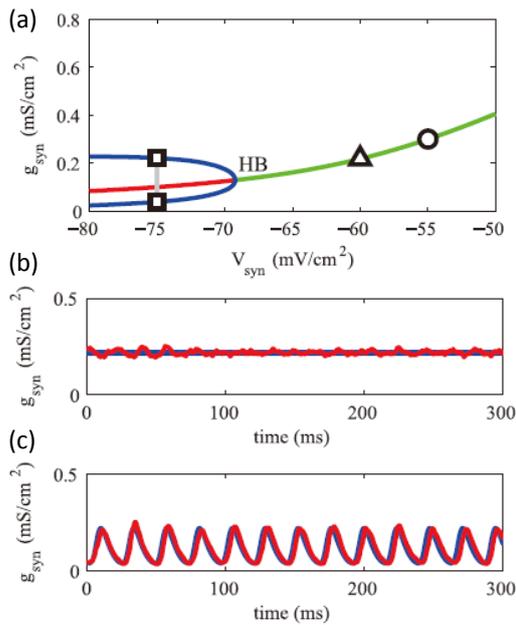


図 1 神経細胞モデルの Fokker-Planck 方程式から求めたマクロな振動生成の予測・解析. (b)(c)では赤線が 1000 個の細胞集団の数値計算によるもの. 赤線が Fokker-Planck 方程式の数値計算によるもの.

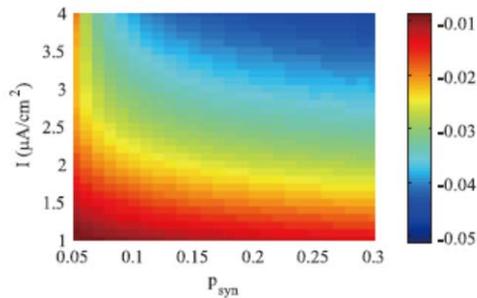


図 2 随伴方程式から求めたシナプス特性がマクロなリズムに与える影響

方程式を用いた解析理論を構築した. そして構築した理論が正しく細胞集団の状態変化を記述できていることを細胞集団モデルの数値計算によって示すことができた (図 2). 図 2 はシナプスの結合確率と神経細胞集団に定常的に入力される電流の大きさを変えた際に, シナプス後電位の立上がりの時定数を増やすと細胞集団のマクロな振動の周波数がどのように変化するかを示している. カラープロットにおいて色が青いほど立上がりの時定数が大きくなると振動が遅くなる影響が大きいことを示す.

(2) 視床 - 皮質モデルが生み出すマクロなリズム現象に対して, 中心多様体縮約および位相縮約を行った. 図 3 は視床-皮質モデルの視床-皮質間の神経伝達を示すパラメータと皮質内での伝達を示すパラメータをそれぞれ

変化させたときに, どのようなマクロなリズムが生まれるかを示す図である. 図 3(a)はその挙動を予測する分岐図であり, (b)において A, B, C の各点で予想通りのマクロなリズムが生成されていることが確認できた. この A, B 点のような分岐点近傍で中心多様体縮約をおこない, 時間遅れ微分方程式で表されていた視床 - 皮質モデルを時間遅れのない複素ギンツブルグ-ランダウ方程式の形で表わした. さらに, 位相応答関数を解析的に導出し, 位相方程式へと変換した. また図 3 の C 点のような分岐点から離れたパラメータにおいて, 位相方程式を導出するための, 数値解法的手法と adjoint 法を拡張した半数値解法的手法の 2 つを確立した. これらの手法により求められた縮約方程式を用いて, 集団リズムの特性を理論的に導出し, 得られた解析解が視床-皮質モデルにおいて妥当であることをシミュレーションによって確認した (図 4). 図 4 は 2 つの部位が結合してんかん様のマクロな振動が生まれているのを停止させるために, 2 部位の結合をどの程度変化させるべきかを明らかにした図である. 図 4(c)において振動が停止する値を黄色で示している. 図 4(a)に示すようにてんかん様に振動していた 2 部位が(c)で予測された値より小さな結合になると(b)に示すように振動を停止していることが分かる.

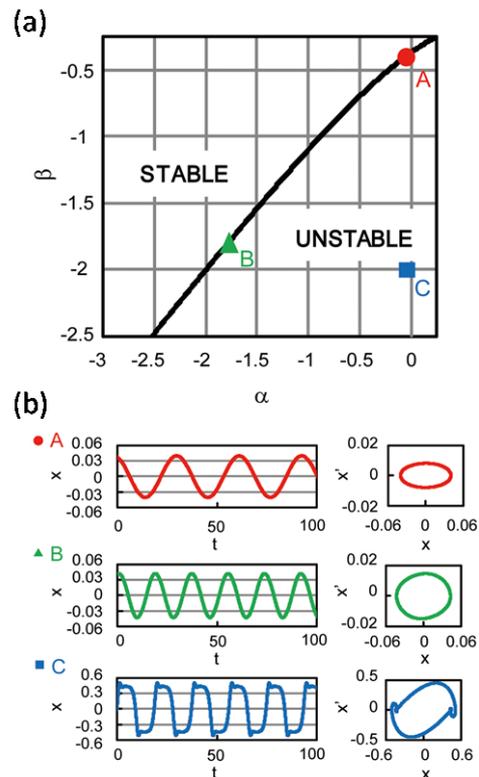


図 3 視床-皮質モデルの分岐解析とそれぞれの点における振動状態の変化

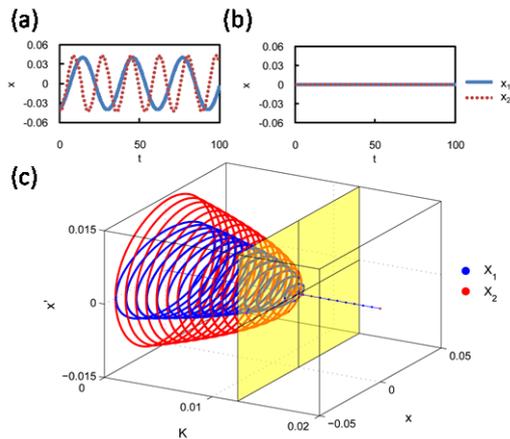


図4 周波数が大きく異なる脳部位間の相互作用による振動停止

(3) 実験から得られた脳波・NIRS 信号についてモデルのパラメータを推定する手法の提案を行った。一定時間の時系列データをフーリエ変換による周波数パワーへと変換し、視床-皮質モデルを周波数領域へと変換したモデルのパラメータを最小二乗法により変化させて、最も誤差が小さくなるモデルパラメータを推定した。はじめにシミュレーションによって生成した疑似的な脳波信号に対して手法を適応し、正しくパラメータが推定できること、微小な推定パラメータ変化を適切に評価するにはモデルのパラメータ間の比を推定する手法が有効であることを確かめた。さらに、周波数パワーを求める時系列の長さを変化させ最適な値を求めた。その後、本手法を実際の脳波信号に適用し、特に睡眠ステージ判別 (図5)、およびワーキングメモリアスク評価における有効性が示された。

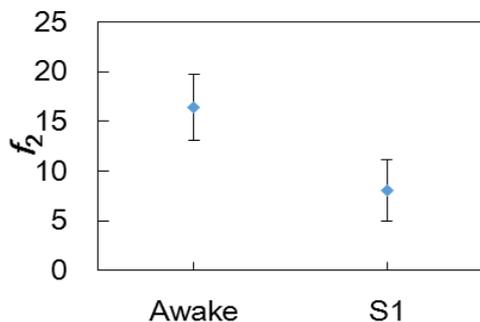


図5 規格化された時間遅れ相互作用のパラメータを用いた覚醒時と睡眠ステージ1の評価。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5件)

①Kiyoshi Kotani, Ikuhiro Yamaguchi, Lui Yoshida, Yasuhiko Jimbo, G.Bard Ermentrout: "Population dynamics of the modified theta model: macroscopic phase reduction and bifurcation analysis link microscopic neuronal interactions to macroscopic gamma oscillation", The Journal of Royal Society of Interface, 査読有,11, 20140058 (2014)

②山口郁博, 小川雄太郎, 中尾裕也, 神保泰彦, 小谷潔: "時間遅れを持つ視床-皮質モデルの線形解析" 電気学会論文誌 C, 査読有, 132, 1787-1797 (2012)

③山口郁博, 小川雄太郎, 中尾裕也, 神保泰彦, 小谷潔: "時間遅れを含む視床-皮質モデルの実 Ginzburg-Landau 方程式への縮約" 電気学会論文誌 C, 査読有, 132, 1563-1574 (2012)

④Kiyoshi Kotani, Ikuhiro Yamaguchi, Yutaro Ogawa, Yasuhiko Jimbo, Hiroya Nakao, G. Bard Ermentrout: "Adjoint Method Provides Phase Response Functions for Delay-Induced Oscillations" Phys. Rev. Lett , 査読有,109, 044101, 044-101 (2012)

⑤Ikuhiro Yamaguchi, Yutaro Ogawa, Hiroya Nakao, Yasuhiko Jimbo, Kiyoshi Kotani: "Reduction theories elucidate the origins of complex biological rhythms generated by interacting delay-induced oscillations", PLoS One, 査読有, 6, e26497(2011)

[学会発表] (計 13件)

①宇野宏祐, 小川雄太郎, 沼田崇志, 小谷潔, 神保泰彦: "Brain-Computer Interface の誤り訂正へ向けた自律神経活動の評価", ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2013, 慶応義塾大学 日吉キャンパス, 2013/9/13

②岸田悠志, 沼田崇志, 小川雄太郎, 小谷潔, 神保泰彦: "ニオイ刺激に対する脳・自律神経活動および作業パフォーマンスの評価" ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2013, 慶応義塾大学 日吉キャンパス, 2013/9/13

③山口郁博, 小川雄太郎, 中尾裕也, 神保泰彦, 小谷潔: "脳波の自由エネルギーに関する基礎的検討", 平成 25 年電気学会電子・情報・システム部門大会, 北見工業大学(北海道), 2013/9/5

④牧野類, 小川雄太郎, 沼田崇志, 赤尾旭彦, 小谷潔, 神保泰彦: "一般線形モデルを用いた NIRS 信号及び皮膚血流信号に含まれる循環器変動成分の評価", 平成 25 年電気学会電

子・情報・システム部門大会, 北見工業大学 (北海道), 2013/9/5

⑤ Yutaro Ogawa, Kiyoshi Kotani, Yasuhiko Jimbo: "An Analysis of Neural Activations Measured with the Near Infrared Spectroscopy during Working Memory Tasks", SCIS-ISIS 2012, Kobe Convention Center, 2012/11/20

⑥ Ikuhiro Yamaguchi, Yutaro Ogawa, Hiroya Nakao, Yasuhiko Jimbo, Kiyoshi Kotani: "Ginzburg – Landau Equations Reduced From Coupled Delay Differential Equations", NOLTA2012, Palma, Majorca, Spain, 2012/10/22

⑦ Ikuhiro Yamaguchi, Yutaro Ogawa, Yohei Tobisa, Kiyoshi Kotani, Yasuhiko Jimbo: "Weakly nonlinear analysis of the corticothalamic model for understanding epilepsy", 第27回 生体生理工学シンポジウム, 北海道大学 学術交流会館, 2012/9/19

⑧ 飛佐洋平, 山口郁博, 小川雄太郎, 内藤玄造, 小谷潔, 神保泰彦: "脳波のリアルタイム評価に向けた皮質-視床モデルの解析", 第27回 生体・生理工学シンポジウム, 北海道大学 学術交流会館, 2012/9/19

⑨ 小川雄太郎, 小谷潔, 神保泰彦: "アルツハイマー病患者の脳波研究に向けた時間遅れを含む視床-皮質モデルの構築", 平成24年電気学会 電子・情報・システム部門大会, 弘前大学 文京町キャンパス, 2012/9/5

⑩ 竹野翔兵, 小川雄太郎, 小谷潔, 神保泰彦: "Delay-induced oscillations における強振幅ノイズに対する応答の評価", 平成24年電気学会 電子・情報・システム部門大会, 弘前大学 文京町キャンパス, 2012/9/5

⑪ 飛佐洋平, 山口郁博, 小川雄太郎, 小谷潔, 神保泰彦: "中心多様体縮約を用いた時間遅れを持つ皮質-視床モデルの解析", 第51回日本生体医工学会, 福岡国際会議場, 2012/5/10

⑫ 小川雄太郎, 飛佐洋平, 小谷潔, 神保泰彦: "Cortical Activation Associated with Working Memory Task: a Near-Infrared Spectroscopy Study", 第26回 生体・生理工学シンポジウム, 立命館大学 (滋賀), 2011/9/20

⑬ 竹野翔兵, 小川雄太郎, 小谷潔, 神保泰彦: "Delay-induced oscillations のノイズに対する数理的な特徴評価", 平成23年電気学会 電子・情報・システム部門大会, 富山大学 (富山), 2011/9/7

[図書] (計 0件)

[産業財産権]  
○出願状況 (計 0件)

○取得状況 (計 0件)

[その他]

ホームページ等  
<http://neuron.t.u-tokyo.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

小谷 潔 (KOTANI KIYOSHI)  
東京大学・大学院新領域創成科学研究科・  
准教授  
研究者番号: 00372409

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

なし