

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月1日現在

機関番号：22604

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2011

課題番号：20500394

研究課題名（和文） 脳電磁界計測を用いた脳神経活動の5次元イメージング

研究課題名（英文） Fifth-dimensional bio-electromagnetic brain imaging

研究代表者

関原 謙介（SEKIHARA KENSUKE）

首都大学東京・システムデザイン研究科・教授

研究者番号：40326020

研究成果の概要（和文）：

本研究においてはまず、ブレインノイズと呼ばれる、背景脳活動の影響除去に取り組んだ。このため、プリホワイトニング・アダプティブ空間フィルターと変分ベイズ推定法を基にしたアプローチを提案しこれらの優劣を評価した。さらに、再構成された信号源波形からコヒーレンスを計算し脳活動の連関を調べる方法について研究を行い、コヒーレンスの虚部を用いる事により、再構成アルゴリズムのリークによって生じるシードブラーとよばれるアーチファクトを除去できることを理論的な解析と、それを裏付ける実験データによって示した。また、脳活動間の情報の流れや因果的関連を計測・推定する方法についても研究を進め、多変数自己回帰モデルを用いてグランジャー因果因子を計算することで因果的関連を推定する基本的な検討を行った。この際、多変数自己回帰行列の推定にスパースな解を制約する手法を用いることで計測時に重畳する背景自発脳磁界の影響を低減できることを見出した。さらに本研究では推定された因果因子の統計的な優位性を決める方法についても、代理データを用いたブートストラップ法、パーミュテーションテストを用いる方法の2種類を開発しコンピュータシミュレーションにより評価を行い、パーミュテーションテストを用いる方法がより信頼性が高いことを見出した。

研究成果の概要（英文）：

The spatiotemporal dynamics of cortical oscillations across human brain regions remain poorly understood because of a lack of adequately validated methods for reconstructing such activity from noninvasive electrophysiological data. In this research project, we have proposed a novel algorithms optimized for robust source time-frequency reconstruction from magnetoencephalography (MEG) data. The efficacy of the method is demonstrated with simulated sources and is also applied to real MEG data. Source-space coherence analysis involves solving the inverse problem, estimating the time courses of specific brain regions, and then examining the coherence between activities at different brain regions. However, such an analysis is confounded by spurious coherence caused due to the leakage properties of the inverse algorithm employed. Such spurious coherence is typically manifested as an artifactual large peak around the seed voxel, called seed blur, in the resulting coherence images. This seed blur often obscures important details of brain interactions. We propose the use of the imaginary part of the coherence to remove the spurious coherence caused by the leakage of an imaging algorithm. We have performed a theoretical analysis that explains how the use of imaginary part can remove this spurious coherence, and this analysis has been validated by both computer simulations and experiments using resting-state MEG data. We investigate the possibility of estimating causal influences among brain activities. One promising measures are Granger-causality-based measures. However, the MVAR modeling used for estimating Granger-causality-based measures does not take interferences into account, and the background interferences may cause significant amount of errors in the estimated MVAR coefficients, leading to completely wrong causality relationships. In this research we

have tested the effectiveness of imposing the sparsity on AR solutions for reducing the influence of the background brain noise in the source-space causality analysis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：

生体情報・計測，脳機能計測，脳画像イメージング

1. 研究開始当初の背景

近年，画像診断機器の急速な発展により健康な被検者の脳活動を無侵襲で観測・可視化することが可能となり，脳科学が飛躍的な発展をとげつつあると言われている．脳活動を可視化する手法の代表的なものとして脳機能磁気共鳴画像法(脳機能 MRI)が挙げられる．この方法は脳活動の盛んな部位には血流が集中することを利用して，神経活動による血流量の変化を測定する．脳機能 MRI は高い空間解像度を持つが，脳神経の活動によって生じる血流変化を観測するため時間解像度は秒の単位となってしまふ．これに対して，神経活動をほぼ直接，無侵襲で観測する技術として脳磁界計測と脳電位計測の2つが知られている．これらは脳神経の活動によって生じる極めて微弱な磁場あるいは電位を頭部周囲に設置した多数個のセンサーで同時計測する．脳電磁界計測は神経活動をほぼ直接観測するため時間解像度に優れ，その時間解像度はサブミリ秒に達する．従って頭部周囲で測定された計測結果から脳神経活動を再構成すれば，ある入力に対する脳神経活動のダイナミックイメージング(高い時間分解能を持った動画として可視化すること)を実現できると考えられた．

脳神経活動の計測は外部から聴覚，触覚，視覚などに関連した刺激を被検者に与え測定ターゲットとなる脳活動を誘発しこれによって生じる電磁場を計測する．しかし，脳自体はこの誘発脳活動以外にも同時に自発的な活動をしており，これら背景自発脳活動による電磁場は誘発脳活動による電磁場に重畳し強度も1桁程度大きいため，誘発脳活動計測時に大きな妨害要因となる．この背景脳活動は外部から与えた刺激とは無関係に

活動し，刺激には同期していないため，通常の脳電磁界計測では多数回の刺激印可によって誘発された多数個の波形を同期して加算することにより，この背景脳活動の影響を除去する．しかし本研究において対象とする事象関連脳律動は通常の誘発脳活動と異なり刺激に同期していないためこの同期加算を用いることができず，同期加算に代わる背景脳活動の影響除去法を考案し，これを組み込んだ形で脳活動を再構成する必要があった．

2. 研究の目的

本研究提案では脳電磁界計測データを用いて，背景脳活動にうずもれた事象関連脳律動を選択的に再構成・可視化する手法を開発することを目標とする．事象関連脳律動は脳の高次機能との関連も指摘されており，言語や認知などの脳の高次機能の研究に大きな進展をもたらすと期待できる．さらに臨床医学の面ではてんかん患者特有のスパイク波形はベータおよびガンマ帯の脳律動を伴うことが知られている．また，脳梗塞や脳血管障害の患者に置いてもシータ派帯の周波数による脳律動を示すことが知られており，従って脳律動の再構成とイメージングはこれらの病気に対する新しい診断法をもたらすことも期待できる．運動に関連した脳活動はベータ帯域(15-25Hz)あるいはガンマ帯域(40-100Hz)の脳律動を伴っておりこの帯域の脳活動を再構成することにより，被検者の運動意図を脳信号から判断することも可能であると考えられる．さらに本研究提案ではハイガンマ帯域と呼ばれる90-200Hzの周波数帯における事象関連脳律動の信号源脳活動のイメージングを試みる．このような高い周波数成分のみによる無侵襲イメージング

の研究例は研究開始時点では研究例がなく、ヒト脳の高次機能に関して新しい計測法を提供することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、刺激によって誘発される事象関連脳律動を再構成する方法を開発する。そのために解決すべき技術課題として、データに混入する背景脳活動の影響を除去しターゲットとなる事象関連脳律動を選択的に再構成・画像化できる手法の開発をおこなう。本研究ではこのために以下の2つのアプローチを採用した。(A) プリホワイトニング・アダプティブ空間フィルターを基にしてこれを発展させる、(B) 変分ベイズ推定法を基にした方法によりまず事象関連脳律動成分を背景脳活動が混入データから推定し、これを用いて脳活動の再構成を行う。本研究では、まず、これら2つの方法を、事象関連脳律動のイメージングに応用すべく改良し、その評価を主に計算機発生データを用いて行い、次に実際の脳磁界データを用いた評価を行った。

本研究においては、研究代表者関原謙介と以下の海外共同研究者、Dr. Srikantan S. Nagarajan、(カリフォルニア大学サンフランシスコ校教授、同校放射線科生体磁気イメージング研究所、研究所長) および Dr. Hagai Attias (カリフォルニア大学サンフランシスコ校放射線科生体磁気イメージング研究所、リサーチフェロー) のチームで研究を行なった。

4. 研究成果

本研究においては、次の研究成果を得た。

(1) **ブレインノイズと呼ばれる、背景脳活動の影響除去。** 事象関連脳律動を再構成しようとする場合、事象関連脳律動は背景脳活動より通常1桁小さいため背景脳活動の影響を何らかの方法で除去する必要がある。この除去の方法として (A) プリホワイトニング・アダプティブ空間フィルターを基にしたアプローチおよび (B) 変分ベイズ推定法を基にしたアプローチを提案し、これらの優劣を評価した。(A) のプリホワイトニング空間フィルターではコントロール時間窓から求めたデータ共分散行列により、ターゲット時間窓から求めた共分散行列を白色化することにより背景脳活動の影響を除去して関心対象の脳活動を選択的に再構成する方法である。また、(B) の方法は脳活動が比較的少数の因子とノイズの和に分解できると仮定し、コントロールデータから背景脳活動を表す因子と混合行列を求め、これを用いてターゲットデータから関心対象脳活動を表す因子と混合行列を求めることにより背景脳活動を除去し信号成分のみを抽出する。これらの方法はコントロール時間窓は背景脳活動のみを含み、ターゲット時間窓は背景脳活動と関心対

象信号を含むとの前提が必要である。しかし、実際には事象関連脳律動はコントロールとターゲット時間窓の間では強度が変化するのみで両方に存在する。このような方式が仮定する前提条件と実際のデータ計測時の条件のズレに対して (A) および (B) のアプローチが頑強であり実用上問題がないとの結論を得た。

(2) **コヒーレンスの虚部を用いることによる偽の脳活動連関除去。** 再構成された信号源波形からコヒーレンスを計算し、脳活動の連関を調べる方法について研究を行い、コヒーレンスの虚部を用いる事の有効性を見出した。更にあるボクセルとその他の全てのボクセルとのコヒーレンス虚部の平均を計算する事によりそのボクセル位置での脳神経活動の活性度を評価できることを見出した。コヒーレンスの虚部を用いることにより、再構成アルゴリズムのリークによって生じるシードブラーとよばれるアーチファクトを除去できることを理論的な解析と、それを裏付ける実験データによって示した。

(3) **脳活動間の情報の流れや因果的関連を計測・推定する方法の提案と評価。** 脳活動間の情報の流れや因果的関連を計測・推定する方法についても研究を進め、多変数自己回帰モデルを用いてグランジャー因果因子を計算することで因果的関連を推定する基本的な検討を行った。この際、多変数自己回帰行列の推定にスパースな解を制約する手法を用いることで計測時に重畳する背景自発脳磁界の影響を低減できることを見出した。さらに、脳活動を状態空間モデルで表現し、カルマンスムージングを用いる事を提案し、この方法によっても背景自発脳磁界の影響を低減できることを見出した。スパースアルゴリズムを用いる方法と状態空間モデルを用いる方法との優劣比較は今後の研究課題である。さらに本研究では推定された因果因子の統計的な優位性を決める方法についても、① 代理データを用いたブートストラップ法、② パーミュテーションテストを用いる方法の2種類を開発しコンピュータシミュレーションにより評価を行い、パーミュテーションテストを用いる方法がより信頼性が高いことを見出した。

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 11 件)

- ① Ishii S, Kawabata S, Tomizawa S, Tomori M, Sakaki K, Shinomiya K, Sekihara K, Sato T, Adachi Y, Okawa A., "Conductive neuromagnetic fields in the lumbar spinal canal", Clin Neurophysiol. 2012 (受理済み), 査読有.

- ② Owen JP, Wipf DP, Attias HT, Sekihara K, Nagarajan SS. "Performance evaluation of the Champagne source reconstruction algorithm on simulated and real M/EEG data", Neuroimage. 2012 Mar;60(1):305-23.
- ③ Sekihara K, Owen JP, Trisno S, Nagarajan SS, "Removal of spurious coherence in MEG source-space coherence analysis", IEEE Trans Biomed Eng. 58(11), 3121-9, 2011 査読有
- ④ Dalal S.S., Zumer J.M., Guggisberg A.G., Trumpis M., Wong D.D., Sekihara K, Nagarajan S.S., "MEG/EEG source reconstruction, statistical evaluation, and visualization with NUTMEG", Comput Intell Neurosci(電子ジャーナル), 2011; 758973, 2011. 査読有
- ⑤ Ogata K, Kandori A, Miyashita T, Sekihara K, Tsukada K., "A comparison of two-dimensional techniques for converting magnetocardiogram maps into effective current source distributions", Rev Sci Instrum. 82(1), 014302, 2011. 査読有
- ⑥ Kumihashi I, Sekihara K, "Array-gain constraint minimum-norm spatial filter with recursively updated gram matrix for biomagnetic source imaging" IEEE Trans Biomed Eng, 57, 1358-65, 2010. 査読有
- ⑦ Wipf DP, Owen JP, Attias HT, Sekihara K, Nagarajan SS., "Robust Bayesian estimation of the location, orientation, and time course of multiple correlated neural sources using MEG", Neuroimage. 49(1), 641-55, 2010. 査読有
- ⑧ Tomoya S., Adachi Y, Tomori M., Ishii S., Kawabata S., Sekihara K, "Functional imaging of spinal cord electrical activity from its evoked magnetic field", IEEE Trans Biomed Eng. 56(10), 2452-60, 2009. 査読有
- ⑨ Zumer JM, Attias HT, Sekihara K, Nagarajan SS, "A probabilistic algorithm for MEG source reconstruction using temporal basis functions learned from the data", NeuroImage, 41, 924-940, 2008. 査読有
- ⑩ Dalal SS, Guggisberg AG, Edwards E, Sekihara K, Findlay AM, Canolty RT, Berger MS, Knight RT, Barbaro NM, Kirsch HE, Nagarajan SS, "Five-dimensional neuroimaging:

Localization of the time-frequency dynamics of cortical activity", NeuroImage, 40, 1686-1700, 2008. 査読有

- ⑪ Sekihara K, Hild KE, Dalal SS, Nagarajan SS, "Performance of Prewhitening Beamforming in MEG Dual Experimental Conditions.", IEEE Trans Biomed Eng, 55(3), 1112-21, 2008. 査読有

[学会発表] (国際学会発表のみ計 14 件)

- ① (招待講演)Sekihara K, Attias H., Owen J.P., Nagarajan S.S., "Estimation and visualization of brain Networks using MEG source imaging", Asia-Pacific Signal and Information Processing Annual Conference, Xian, China, Oct., 2011.
- ② (招待講演)Sekihara K, "Functional source imaging of spinal cord activity from its evoked magnetic field", (Plenary talk) 8th International Symposium on Noninvasive Functional Source Imaging of the Brain and Heart & 8th International Conference on Bioelectromagnetism, Banff, Canada, May, 2011.
- ③ K. Sekihara, H. Attias, J.P. Owen, D. Wipf, SS Nagarajan, "Effectiveness of sparse Bayesian algorithm for MVAR coefficient estimation in MEG/EEG source-space causality analysis", 8th International Symposium on Noninvasive Functional Source Imaging of the Brain and Heart & 8th International Conference on Bioelectromagnetism, Banff, Canada, May, 2011.
- ④ K. Sekihara, J.P. Owen, H. Attias, S.S. Nagarajan, "Estimating causality measures among cortical source activities when large background interference exists", 17th International Conference on Biomagnetism, Dobrovnik, Croatia, April, 2010.
- ⑤ K. Sekihara, J.P. Owen, H. Attias, D. Wipf, S.S. Nagarajan, "Estimating directions of information flow between cortical activities using phase-slope index", 17th International Conference on Biomagnetism, Dobrovnik, Croatia, April, 2010.
- ⑥ J.P. Owen, H. Attias, D. Wipf, K. Sekihara, S.S. Nagarajan, "Robust Estimates of Functional Connectivity

- with MEG Data”, 17th International Conference on Biomagnetism, Dobrovnik, Croatia, April, 2010.
- ⑦ (招待講演) K. Sekihara, “Estimating Functional Connectivity in MEG Source Imaging”, 7th International Symposium on Noninvasive Functional Source Imaging of the Brain and Heart & 7th International Conference on Bioelectromagnetism, Rome, Italy, May 2009.
- ⑧ I. Kumihashi, K. Ogata, A. Kandori, B. Tilg, B. Pfeifer, M. Seger, K. Sekihara, “Recursive minimum-leakage (REML) spatial filter for MCG source imaging”, 7th International Symposium on Noninvasive Functional Source Imaging of the Brain and Heart & 7th International Conference on Bioelectromagnetism, Rome, Italy, 29-31 May 2009.
- ⑨ J.P. Owen, D.P. Wipf, H.T. Attias, K. Sekihara, S.S. Nagarajan, “Robust Methods for Reconstructing Brain Activity and Functional Connectivity from MEG Data”, 7th International Symposium on Noninvasive Functional Source Imaging of the Brain and Heart & 7th International Conference on Bioelectromagnetism, Rome, Italy, 29-31 May 2009.
- ⑩ T. Sato, Y. Adachi, M. Tomori, K. Sakaki, S. Ishii, S. Kawabata, K. Sekihara, “Functional source imaging of human spinal cord electrical activity from its evoked magnetic field”, th International Symposium on Noninvasive Functional Source Imaging of the Brain and Heart & 7th International Conference on Bioelectromagnetism, Rome, Italy, 29-31 May 2009.
- ⑪ (招待講演) K. Sekihara, “Adaptive Spatial Filter and Adaptive Inverse Modeling”, MEG Analysis Workshop, New York University Symposium, New York, January 2009.
- ⑫ (招待講演) K. Sekihara, “Principles of Adaptive Spatial filters”, International Summer School in Biomedical Engineering “Reconstruction of Sources of Electrophysiological Signals”, Weimar, Germany, September, 2008.
- ⑬ (招待講演) K. Sekihara, “Adaptive spatial filter technique: Recent advances and future directions”,

International Summer School in Biomedical Engineering “Reconstruction of Sources of Electrophysiological Signals”, Weimar, Germany, September, 2008.

- ⑭ (招待講演) K. Sekihara, “Adaptive spatial filter and adaptive inverse modeling for bioelectromagnetic source imaging”, (keynote lecture) 16th International Conference on Biomagnetism 2008, Sapporo, Japan, August, 2008.

[図書] (計2件)

- ① 関原謙介, 「統計的信号処理」共立出版, 2011.
- ② K. Sekihara and S. S. Nagarajan, “Adaptive Spatial Filters for Electromagnetic Brain Imaging”, SpringerVerlag, 2008

[Book Chapter 執筆] (計1件)

- ① R. D. Pascual-Marqui, K. Sekihara D. Brandeis, C. M. Michel, “Imaging the electrical neuronal generators of EEG/MEG”, Electrical Neuroimaging, edited by C. M. Michel et al., Cambridge University Press, 2009, Pages:49-77.

[その他]

ホームページ等

<http://www.sd.tmu.ac.jp/~sekihara/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

首都大学東京 システムデザイン研究科
教授

関原 謙介 (SEKIHARA KENSUKE)

研究者番号: 40326020

(2) 研究分担者

なし.

(3) 連携研究者

なし.