

fMRI研究 ブレインマッピング・ 脳情報デコーディング・コネクトーム

ATR脳情報解析研究所 計算脳イメージング研究室 室長
理研革新知能統合研究センター チームリーダー
CINET 客員研究員
大阪大学院 生命機能研究科 客員準教授

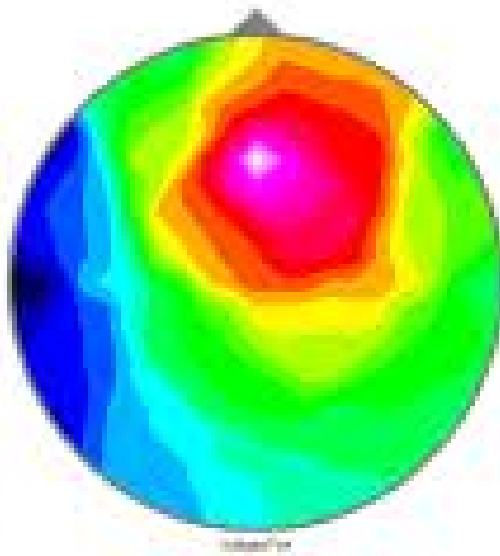
山下 宙人

講義内容

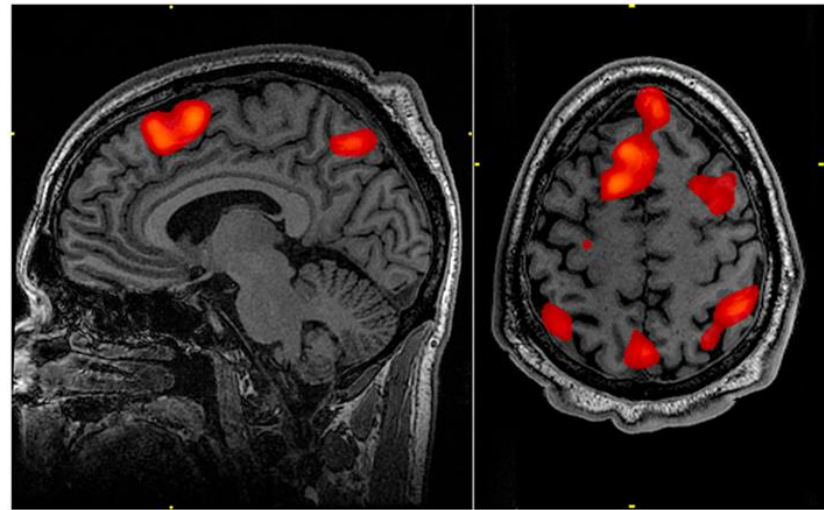
1. fMRIとは
2. ブレインマッピング
3. 脳情報デコーディング
4. マクロコネクトーム研究
5. まとめ

ヒト脳機能研究のゴールドスタンダード fMRI

fMRI 以前
(脳波)



fMRI 以降
(Ogawa et al. 1990)



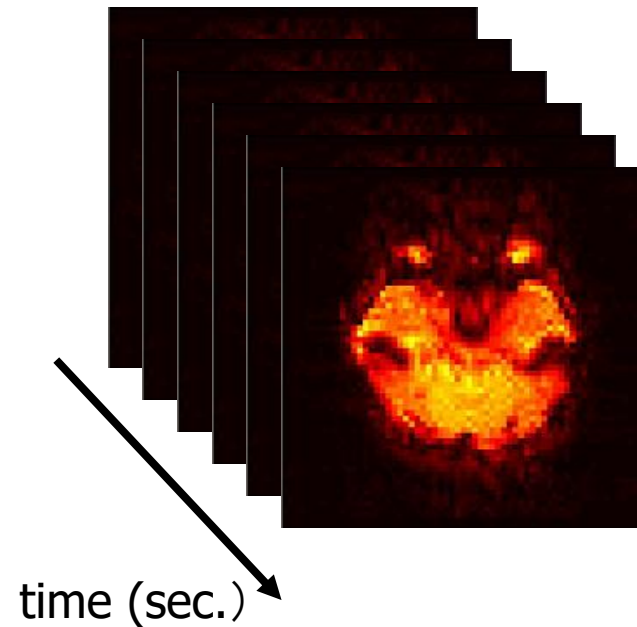
核磁気共鳴機能画像法 (functional MRI)

MRI装置を使って脳活動を画像化する方法。
常磁性体である血流中の脱酸素化ヘモグロビン濃度に
感度をもつBOLD信号を検出する (Ogawa et al. 1990, PNAS)。

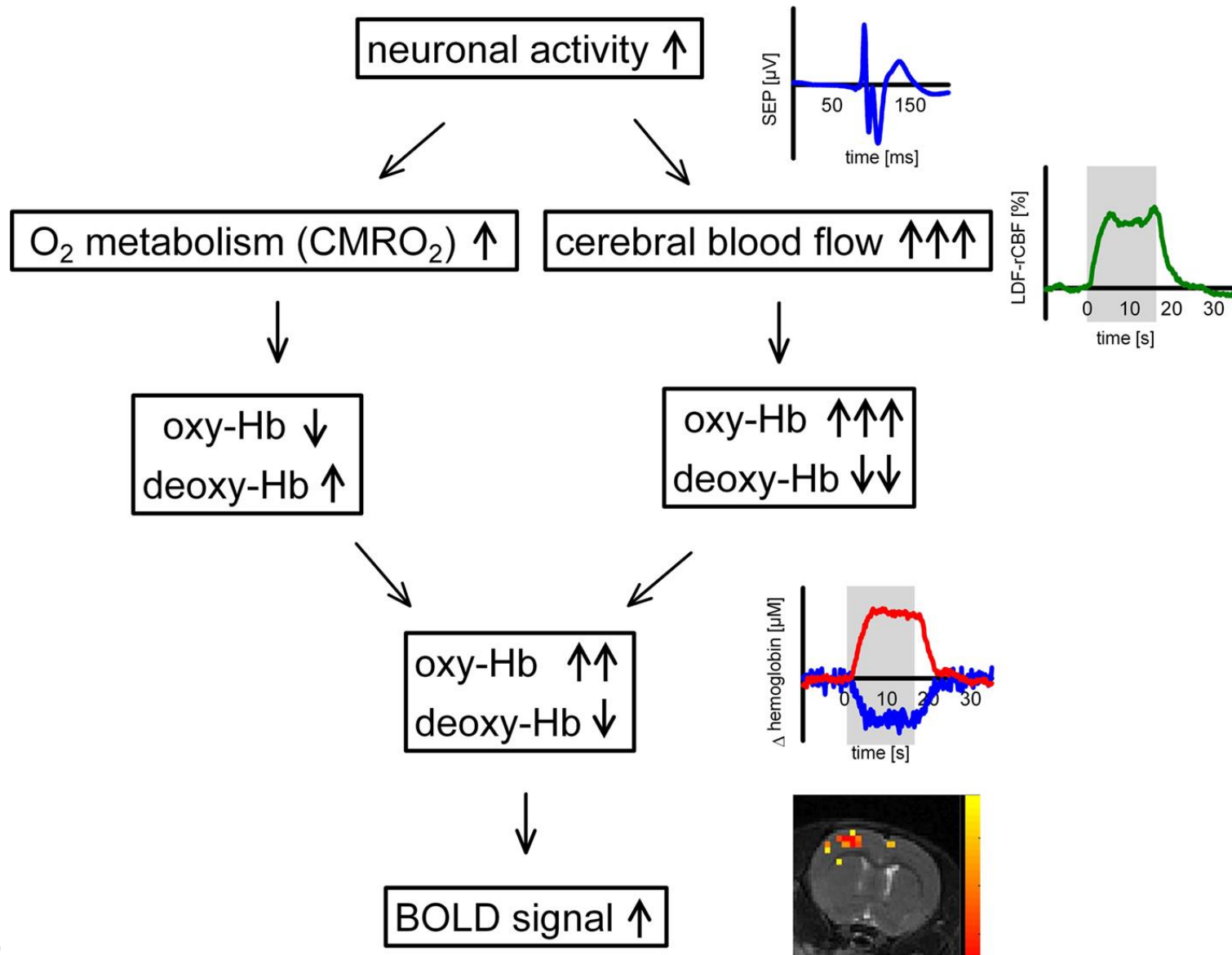
MRI装置



局所脳血流の変化



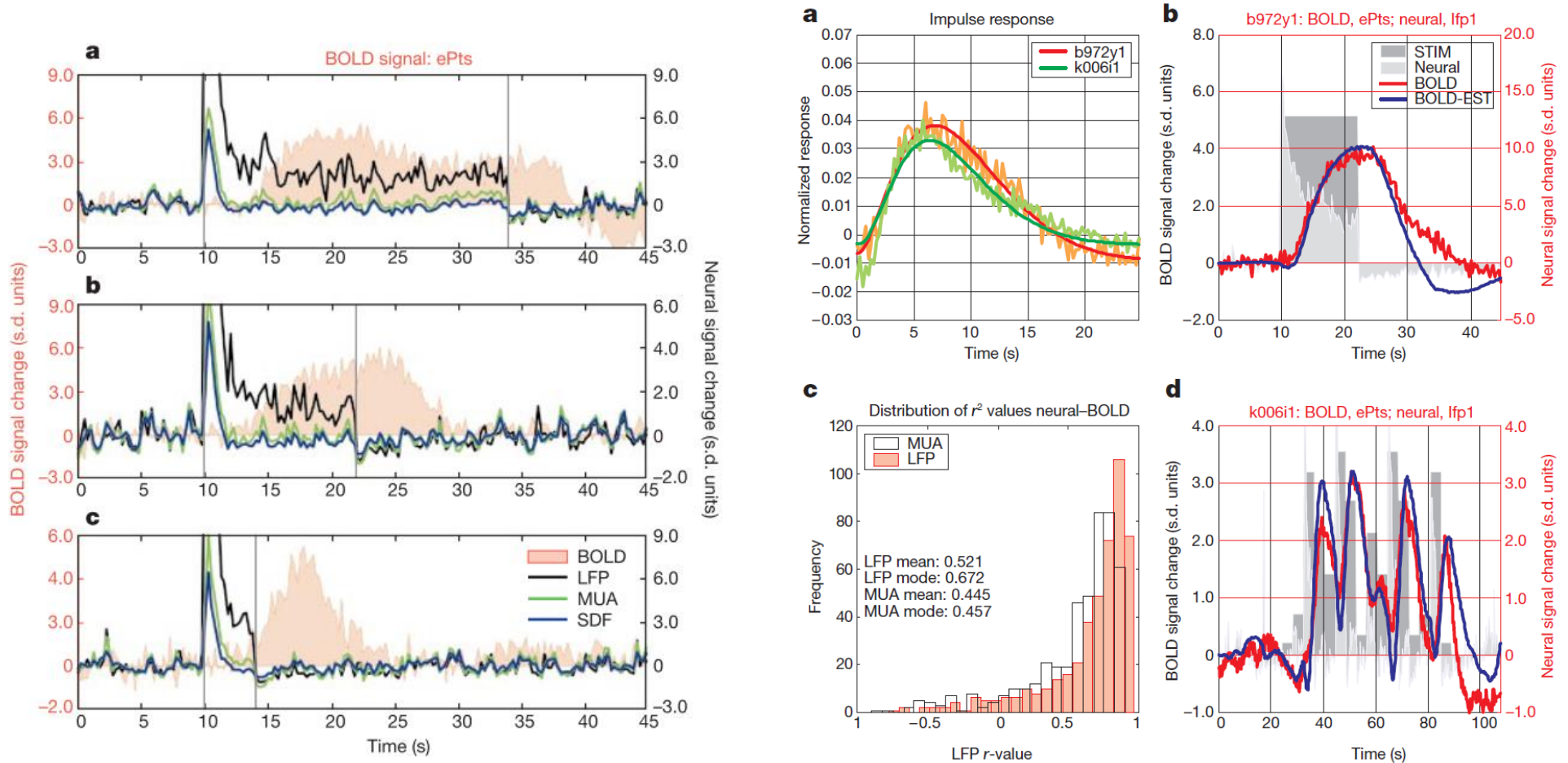
fMRI原理 : Blood Oxygen Level Dependent signals (BOLD signals)



fMRI原理：BOLD信号と神経活動の関係性

課題時のBOLD信号は、活動電位よりもLocal Field Potentialsとよく相関する。

LFP = postsynaptic potentials (+voltage-dependent membrane oscillations, after-potentials)



fMRIの長所・短所

- 非侵襲脳計測
- 高い空間分解能 (mm)
- 脳全体をカバー
- 構造と活動が同一実験時にMRI装置で計測可能
- × 低い時間分解能 (秒.)
- × 神経活動に起因する2次的な応答
- × 高い計測コスト
- × 頭の固定が必要 (数ミリの動きでアウト)

標準脳 (template brain) を用いた結果報告の標準化

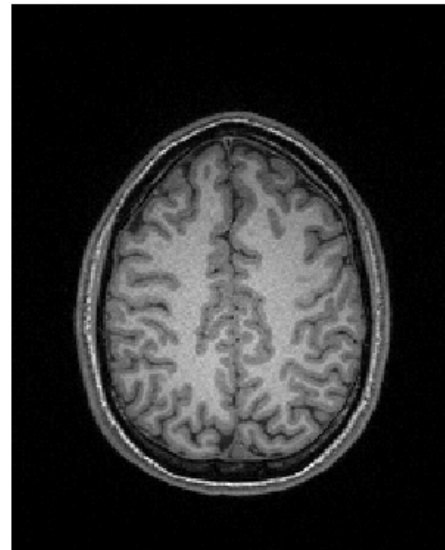
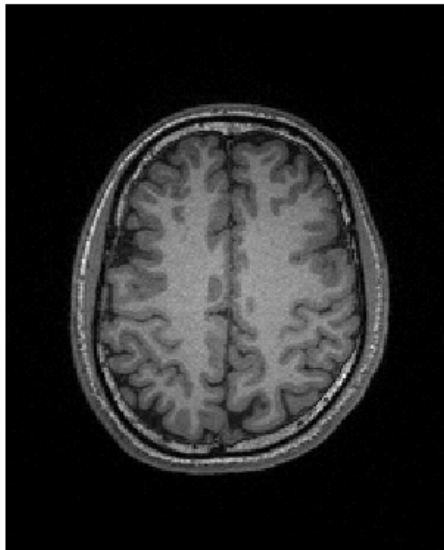
International Consortium for Brain Mapping (ICBM)が定めた
脳構造の平均的なモデル“標準脳”に合わせて、活動位置を報告することにより
研究間での比較が可能になった。

subject01

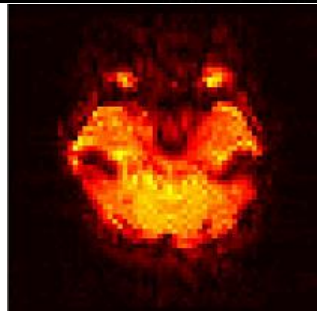
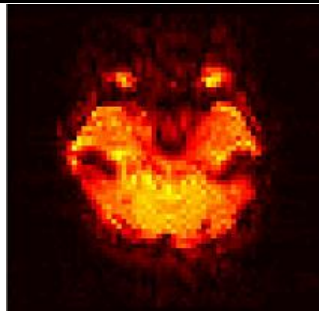
subject02

standard brain ICBM152

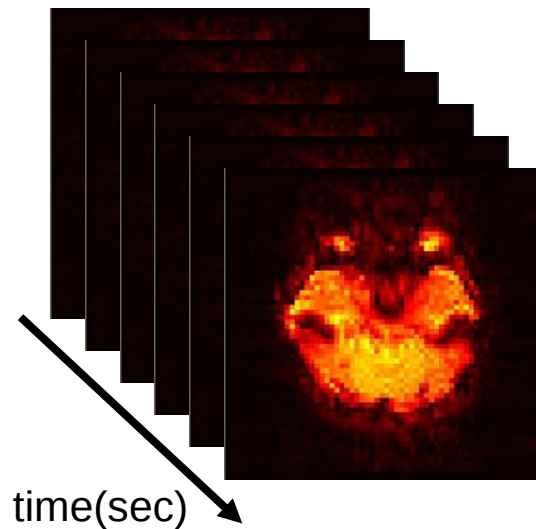
T1-MRI



fMRI

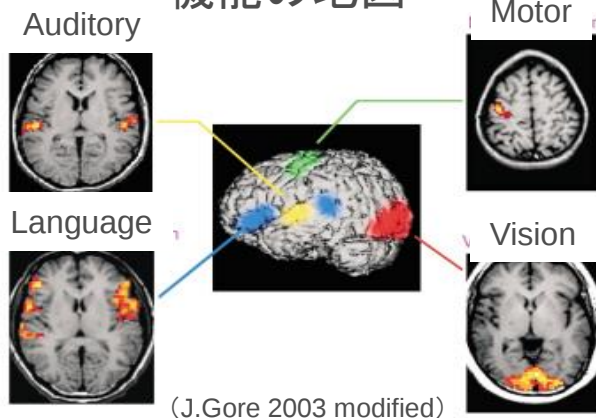


fMRI研究の大きな流れ

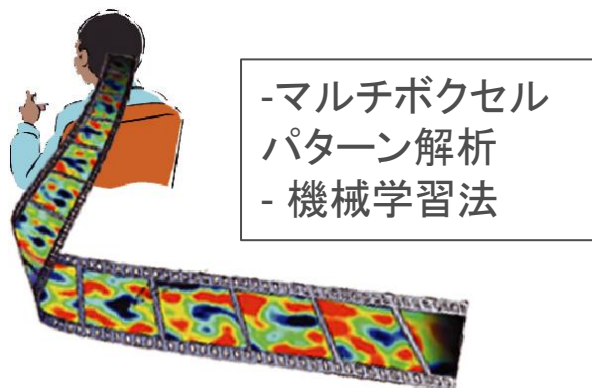


空間情報がリッチな時空間データから
どんな情報を取り出すか？

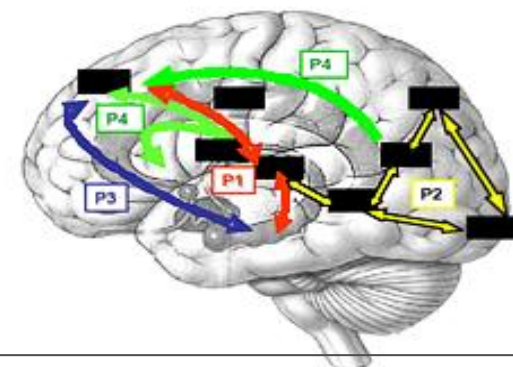
Brain Mapping 1990~ 機能の地図



Decoding 2001~ 精細な情報表現



Macro Connectome 2005~ 機能ネットワーク



- レスティングfMRI機能結合法
- グラフ理論

講義内容

1. fMRIとは

2. ブ레인マッピング

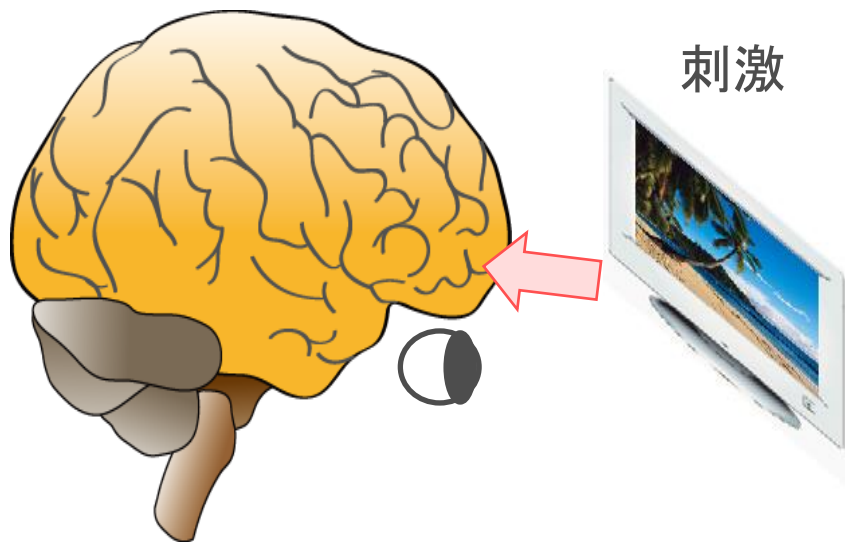
3. 脳情報デコーディング

4. マクロコネクトーム研究

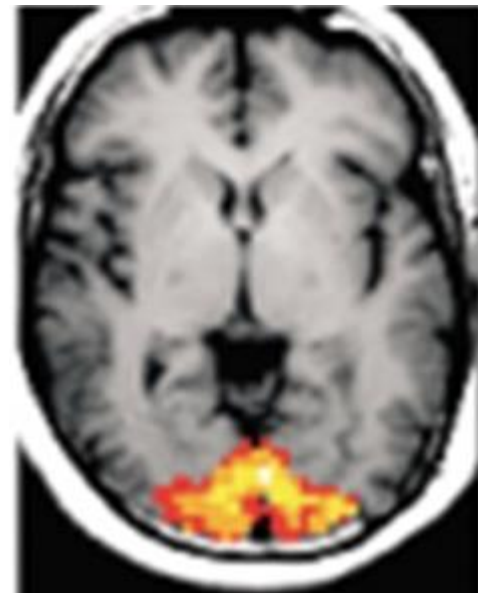
5. まとめ

脳構造上に機能のマップを作る

刺激等を用いた実験

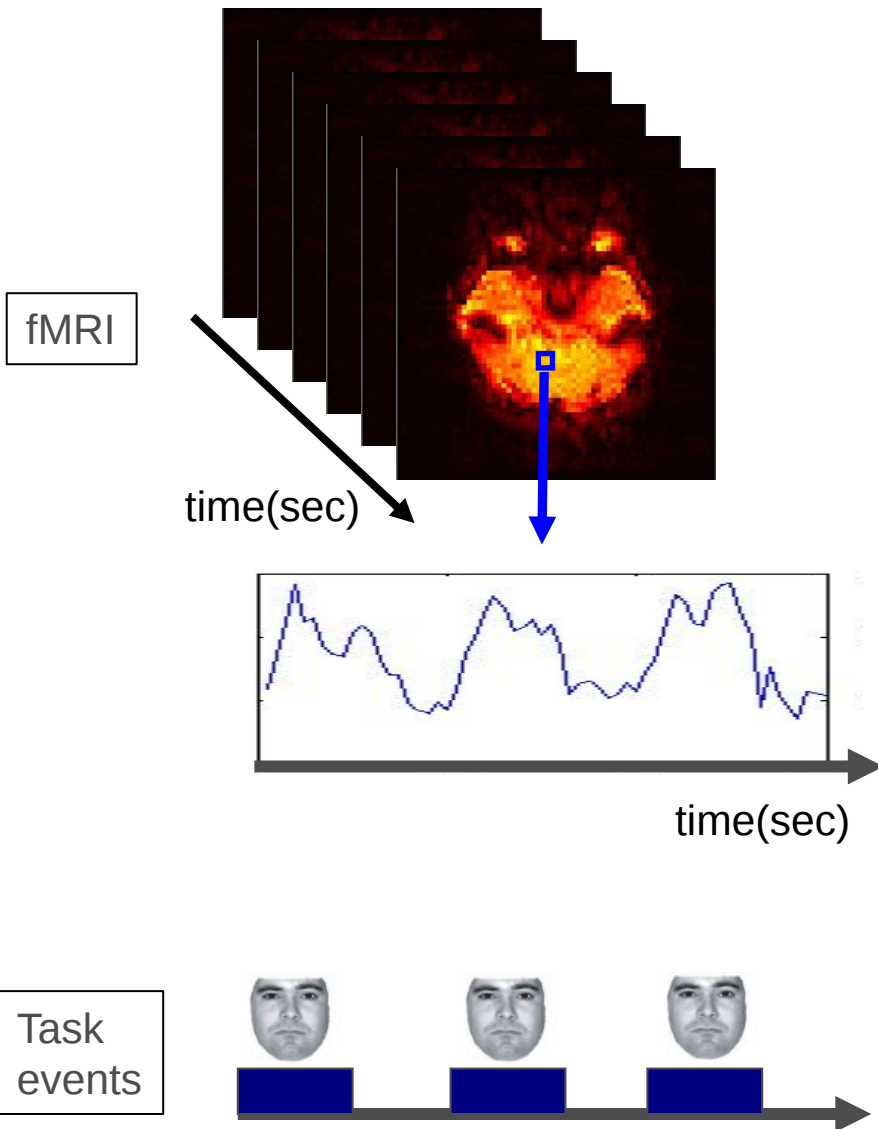


一般線形モデルと統計的仮説検定
による活動部位の同定

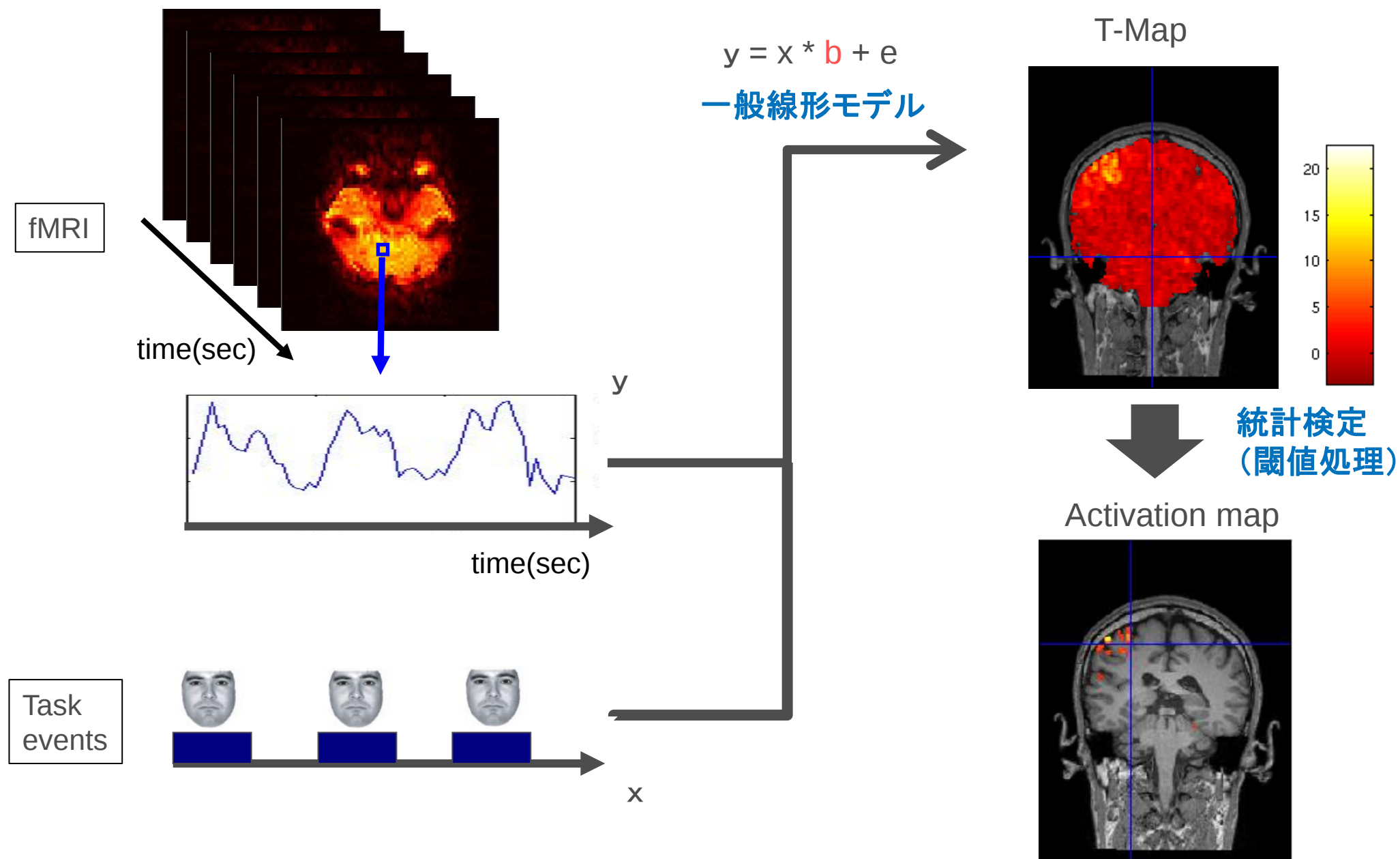


視覚刺激に対する応答

マッピングの方法：課題関連BOLD信号の計測

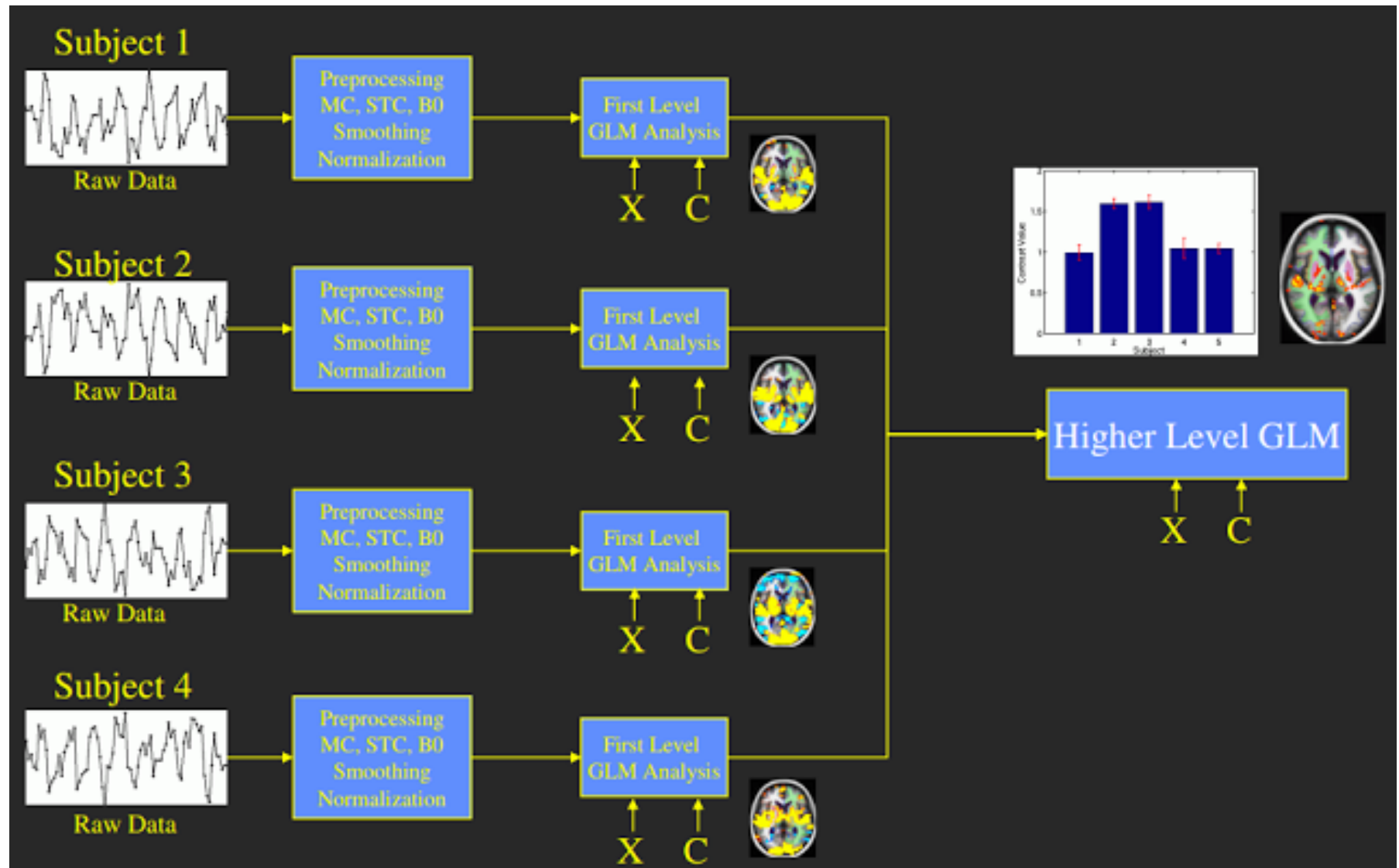


マッピングの方法：一般線形モデルによる課題関連部位の同定



マッピングの方法：グループ解析 ～ 複数被験者の結果統合

複数の被験者の結果を統合して、被験者間で汎化する脳内メカニズムについて推論する

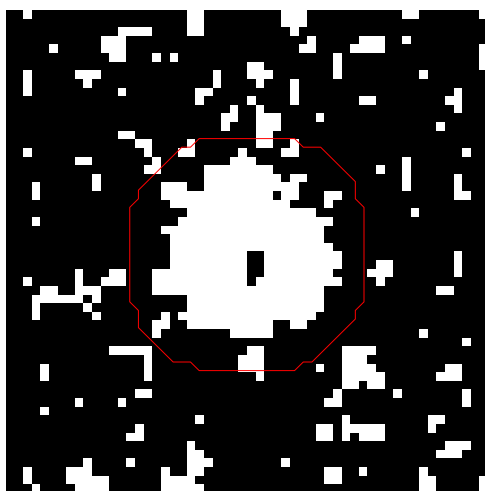


マッピングの注意点：統計検定における多重比較補正の必要性

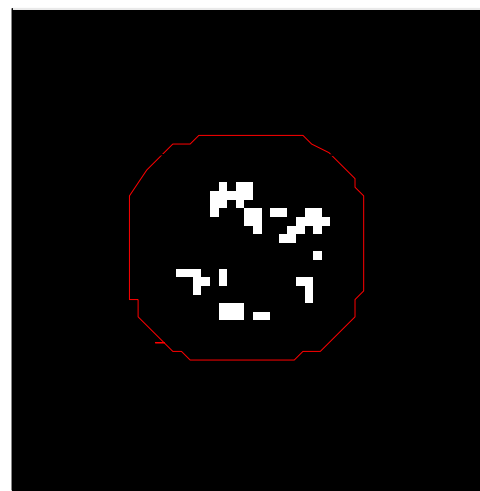
個々のボクセルごとに擬陽性を(ある水準に)コントロールしても、イメージ全体では擬陽性だらけ。

→ イメージ全体で擬陽性の量をコントロールしなければならない

個別のボクセルごとに $\alpha=0.1$



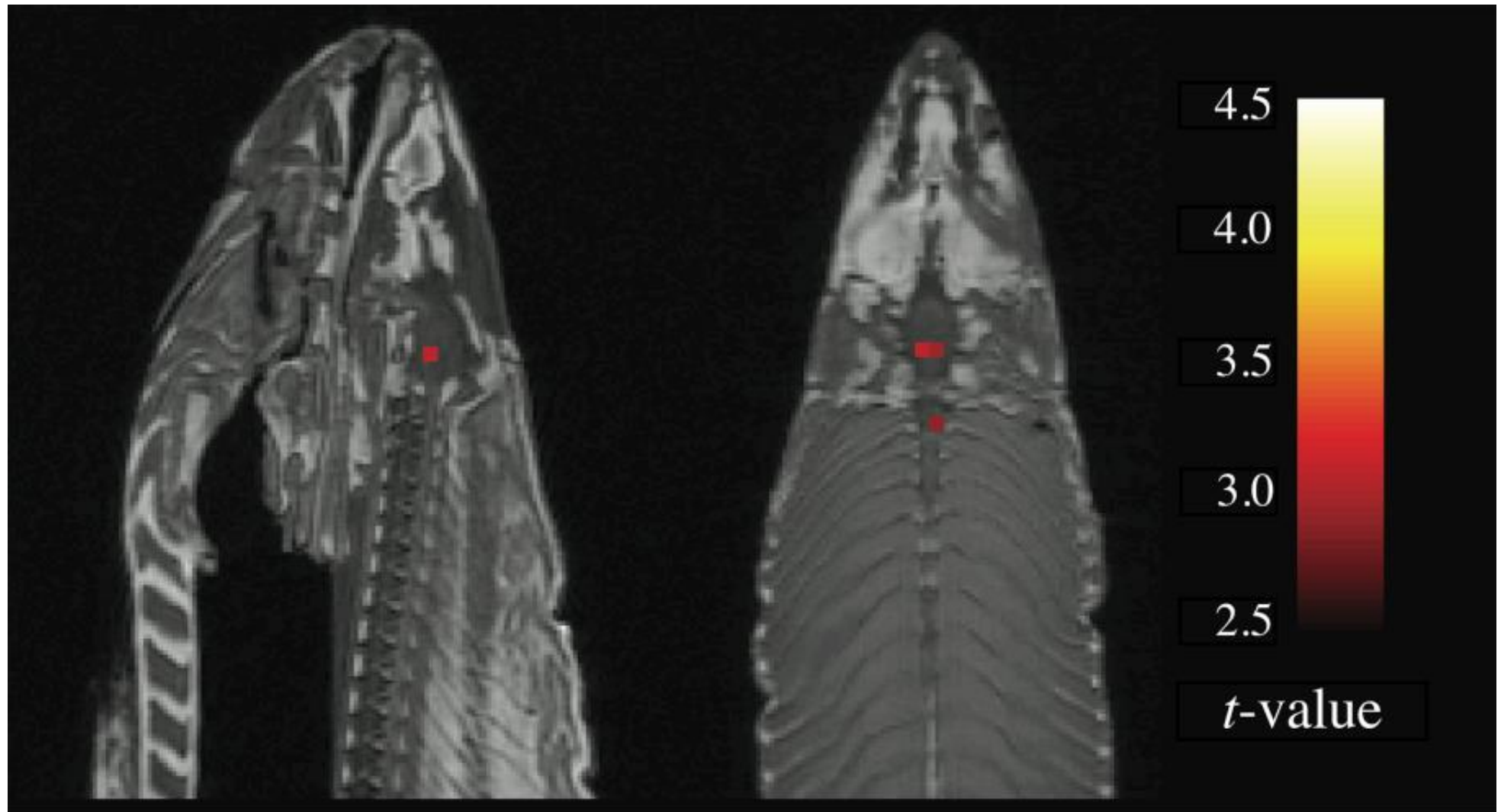
画像全体で $\alpha=0.1$



不適切な統計検定による活動検出 (Bennett et al. 2009)

死んだサケの脳活動

イグノーベル賞



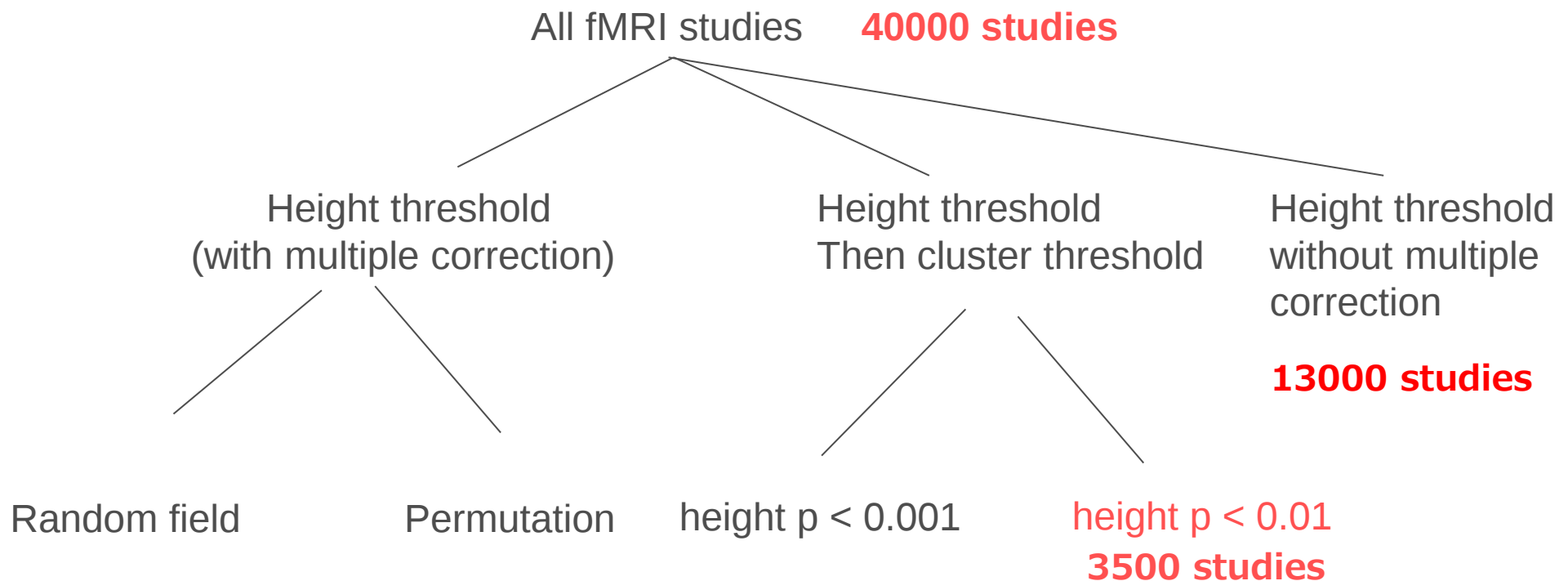
$p < 0.001$ (uncorrected), cluster size = 3

Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates

Anders Eklund^{a,b,c,1}, Thomas E. Nichols^{d,e}, and Hans Knutsson^{a,c}

^aDivision of Medical Informatics, Department of Biomedical Engineering, Linköping University, S-581 85 Linköping, Sweden; ^bDivision of Statistics and Machine Learning, Department of Computer and Information Science, Linköping University, S-581 83 Linköping, Sweden; ^cCenter for Medical Image Science and Visualization, Linköping University, S-581 83 Linköping, Sweden; ^dDepartment of Statistics, University of Warwick, Coventry CV4 7AL, United Kingdom; and ^eWMG, University of Warwick, Coventry CV4 7AL, United Kingdom

Edited by Emery N. Brown, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, and approved May 17, 2016 (received for review February 12, 2016)

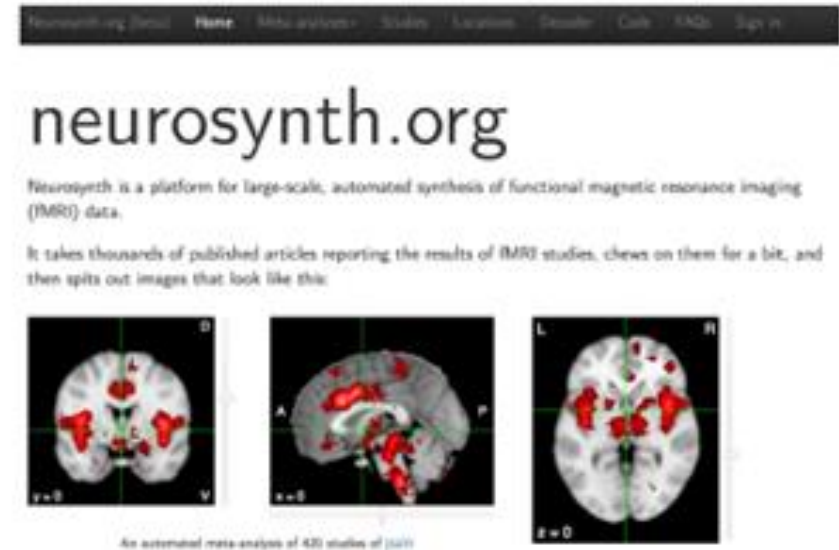


メタ解析

複数論文の結果を統合する解析。定量的レビュー。

複数の研究論文の共通した知見を抽出することにより頑健な知見を得る。

- **BrainMap**
<http://www.brainmap.org>
- **Neurosynth**
<https://neurosynth.org/>
- **Neuroquery**
<https://neuroquery.org/>

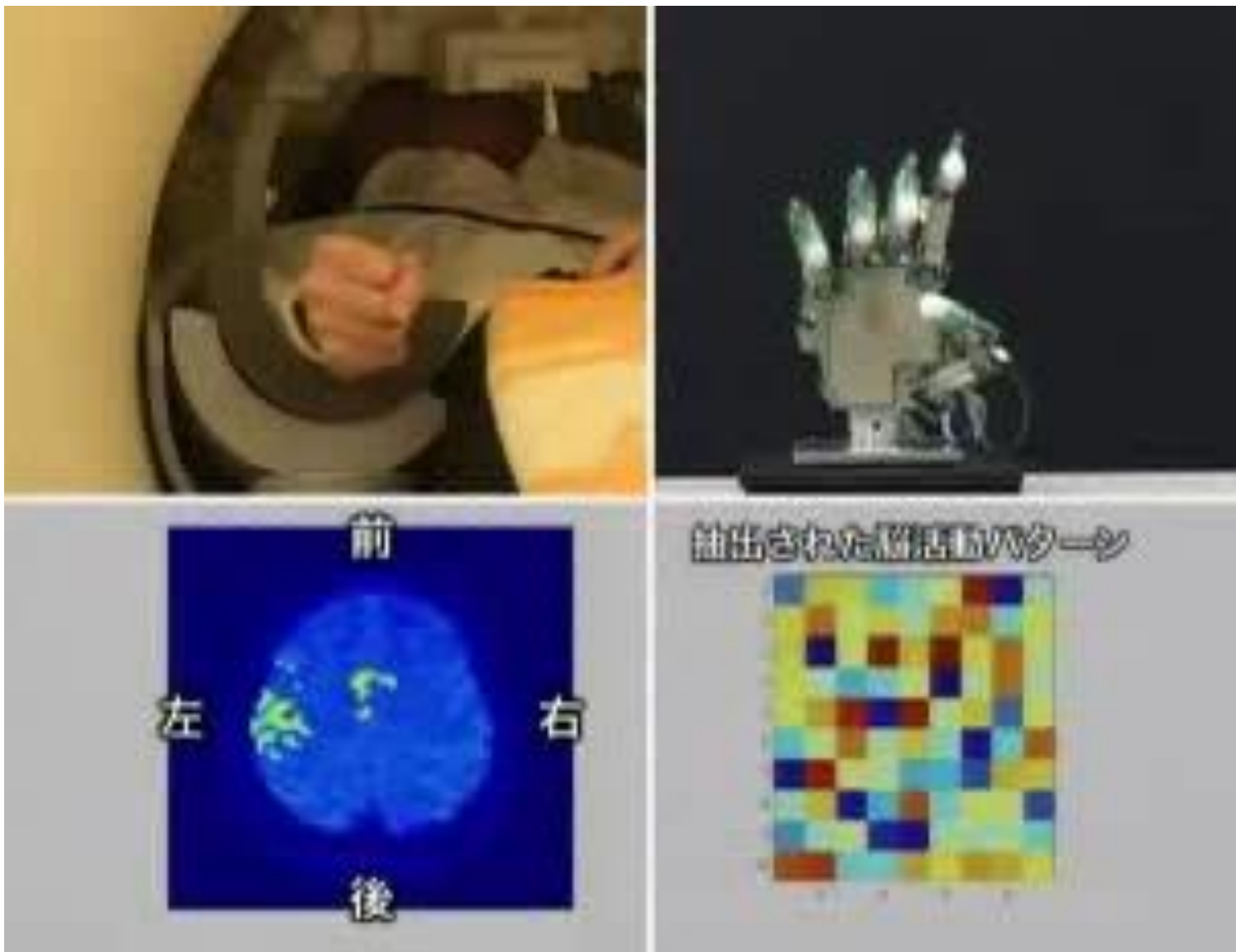


課題に関するキーワードを入力すると
キーワードを含む文献群を取得し、その結果を
統合して活動マップとして表示するWEBアプリ

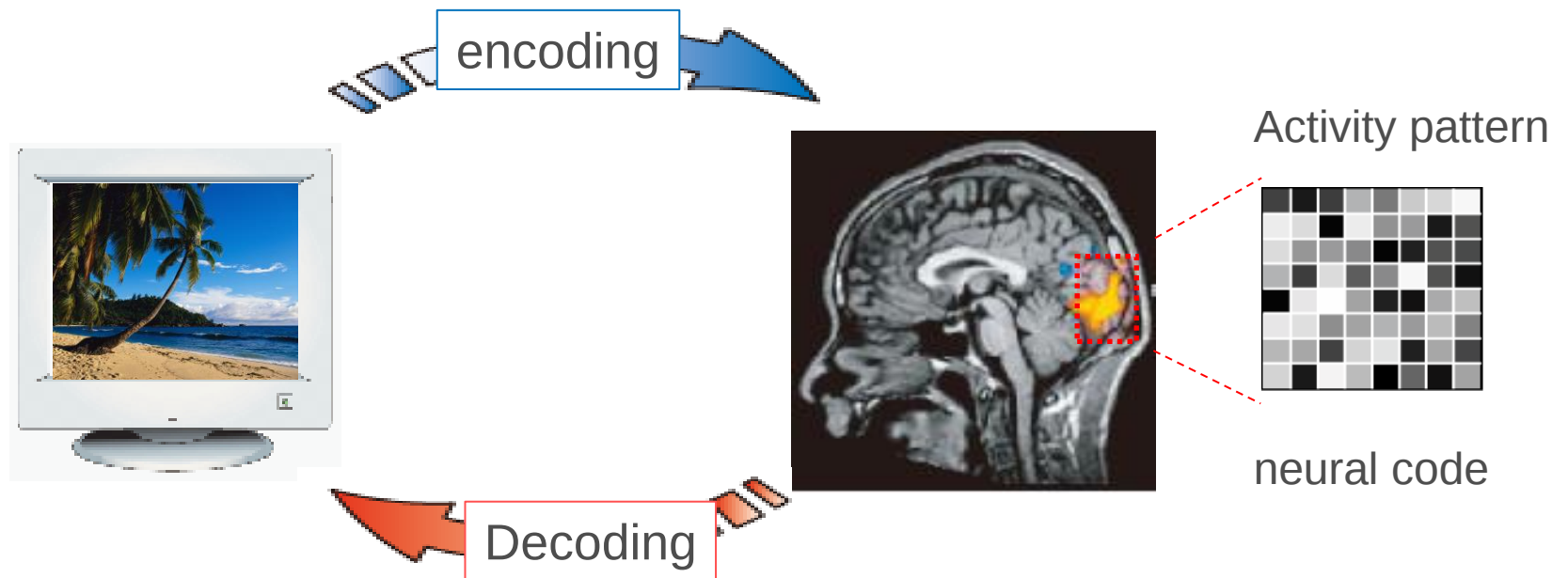
講義内容

1. fMRIとは
2. ブレインマッピング
- 3. 脳情報デコーディング**
4. マクロコネクトーム研究
5. まとめ

じゃんけんロボットハンド



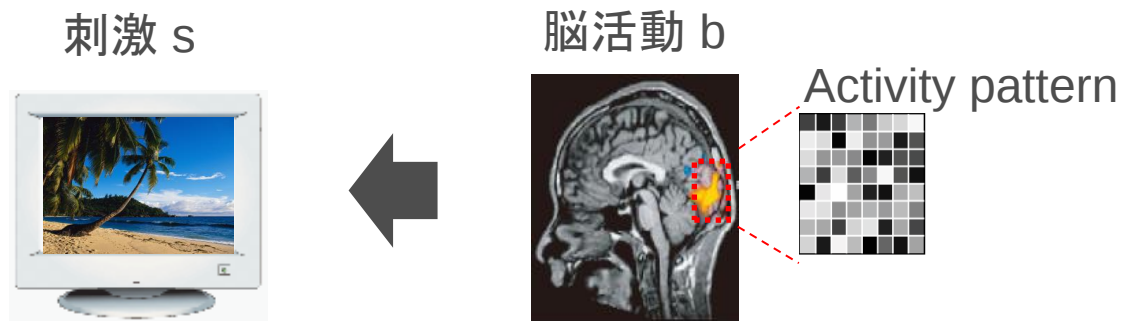
刺激・課題に関する精細な脳情報を
複数ボクセルからなる脳活動パターンから読み出す。



What information is represented ?

脳情報デコーディング：2つのアプローチ

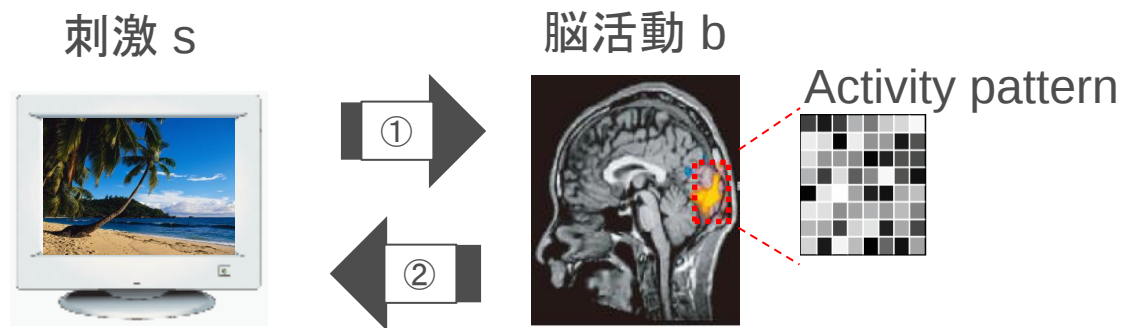
デコーディングモデリング



脳活動から刺激への関数
 $s = f(b)$ を学習する

教師あり機械学習法

エンコーディングモデリング



① 刺激から脳活動への関数
 $b = g(s)$ を学習する

② ①で学習した g の逆変換を行って、 s を推測する。

脳情報デコーディング研究 (方法論的に重要なもの)

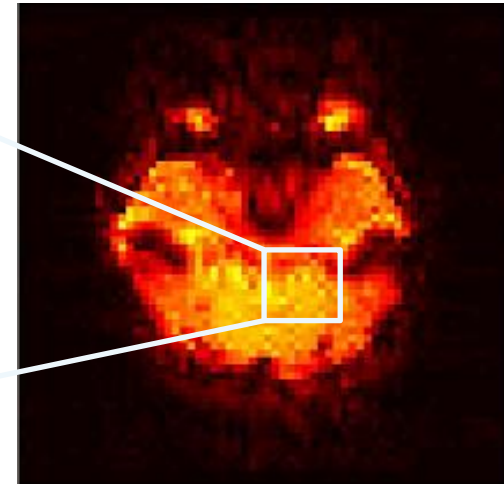
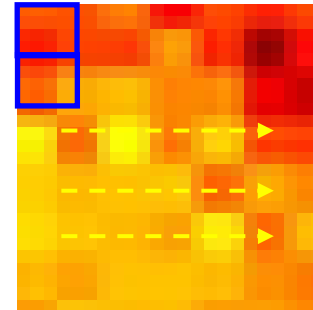
- 
- 2001 Multi-voxel pattern analysis (Haxby et al.)
 - 2003 First machine learning-based decoding (Cox and Savoy)
 - 2005 Read out subjective experience (Kamitani and Tong)
 - 2006 Search-light method (Kriegeskorte et al.)
 - 2008 Sparse classifier (Yamashita et al.)
Visual image reconstruction (Miyawaki et al.)
Natural image identification (Kay et al.)
 - 2011 Between-subject classifier (Haxby et al.)
Decoded neurofeedback (Shibata et al.)
 - 2013 Decode visual dream contents (Horikawa et al.)

マルチボクセルパターンは刺激に関するより詳細な情報を有する

刺激

fMRIデータ

(マス)シングル
ボクセル解析

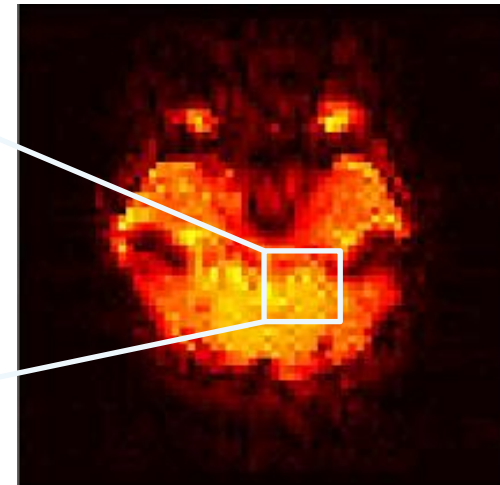
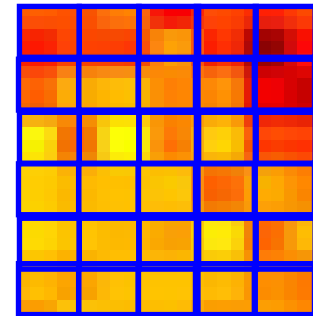


マルチボクセルパターンは刺激に関するより詳細な情報を有する

刺激

fMRIデータ

(マス)シングル
ボクセル解析

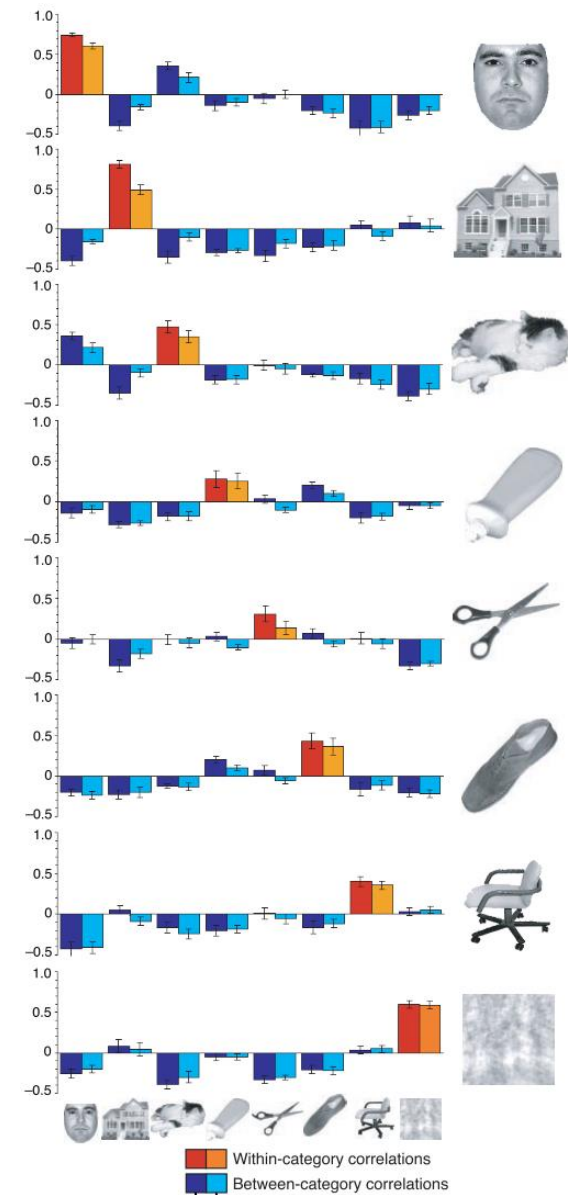
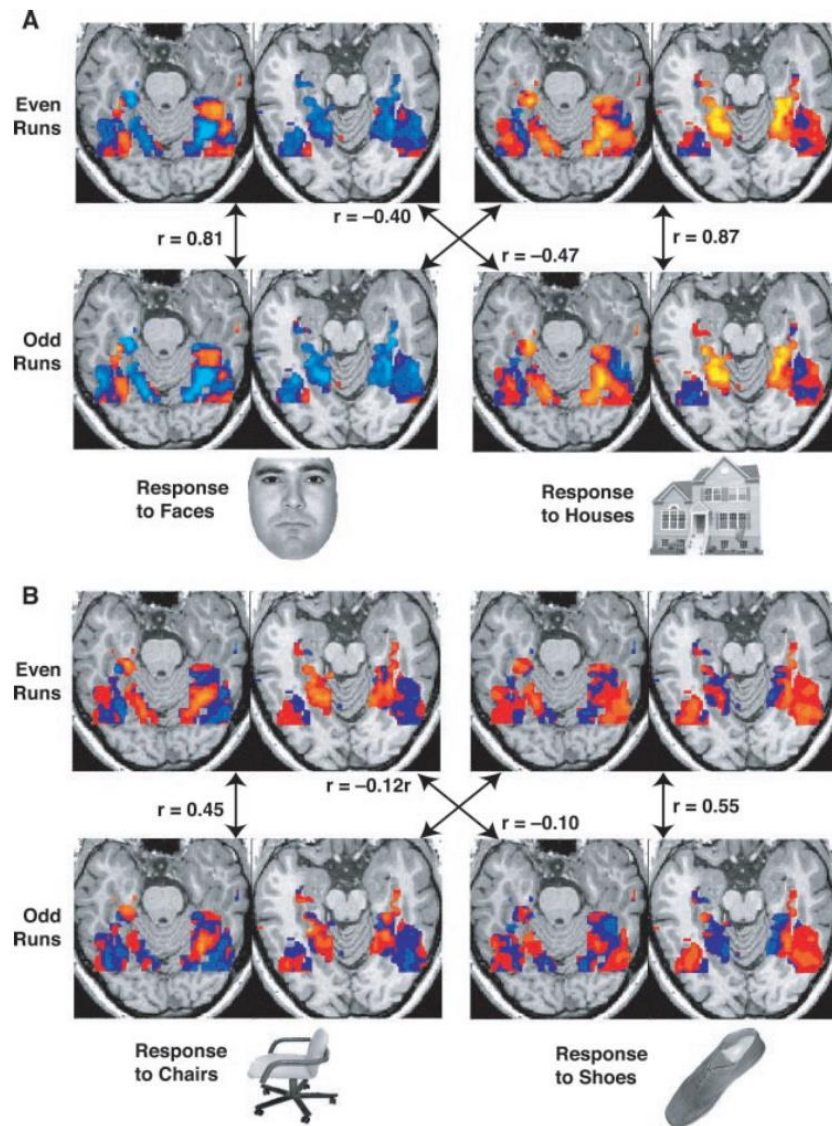


マルチボクセル
パターン解析



刺激に対する感度の向上
細かい情報の読み出しが可能に

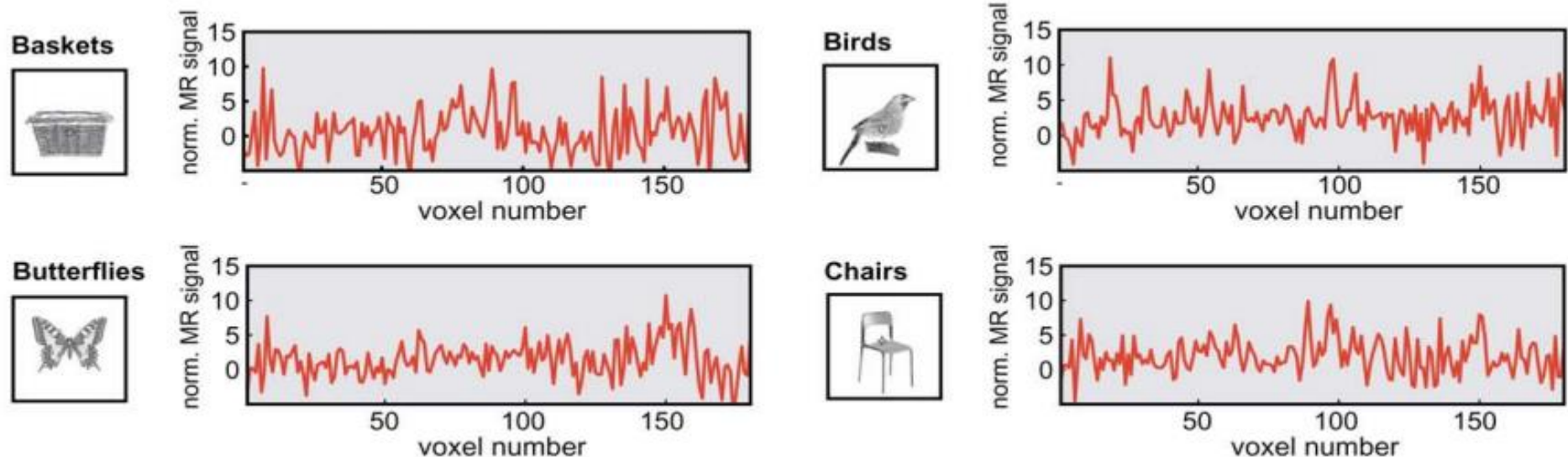
マルチボクセルパターンは刺激に関するより詳細な情報を有する



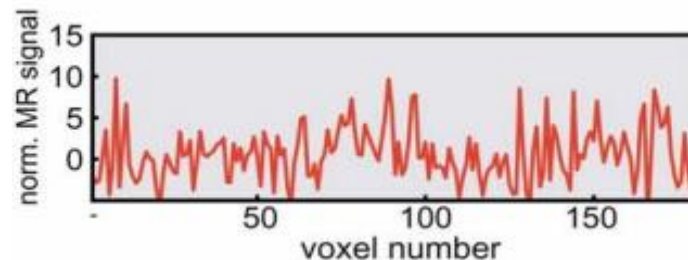
機械学習法によるシングルトライルデコーディング

- サポートベクタマシンなど機械学習法を脳情報解読に初めて適用
- 1試行ごとの情報読み出し → リアルタイムアプリケーションの可能性

学習



テスト

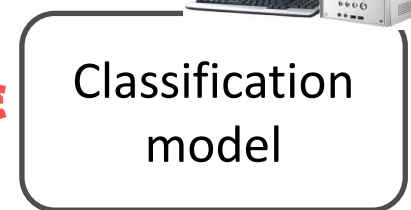
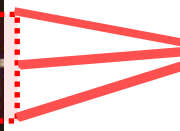
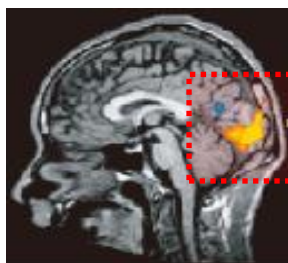
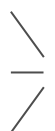
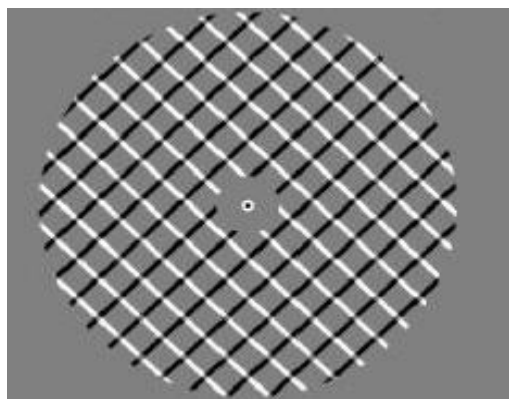


主観体験の読み出し ~ 注意の読み出し

類似した知覚体験は類似した脳活動パターンによって表現されている。

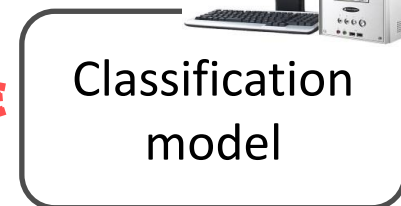
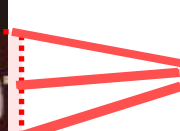
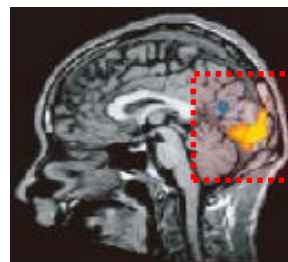
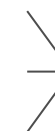
→ 実際に刺激を見ている時のデータで学習した判別器を用いて、注視している方位を解読。

Attend to either
45° or 135° grating



刺激デコーダで
主観体験を読み出す

Viewing task

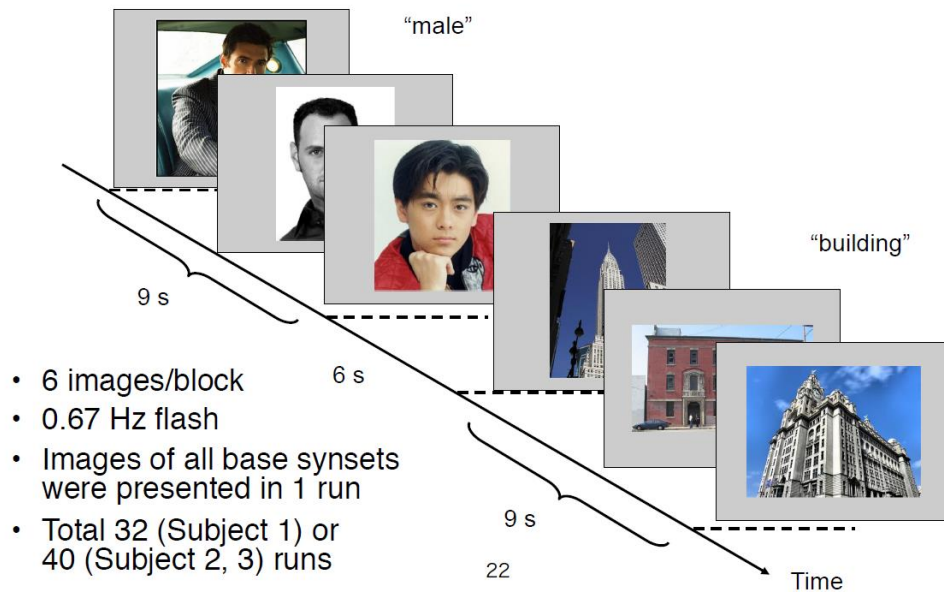


実際の刺激で
デコーダを学習

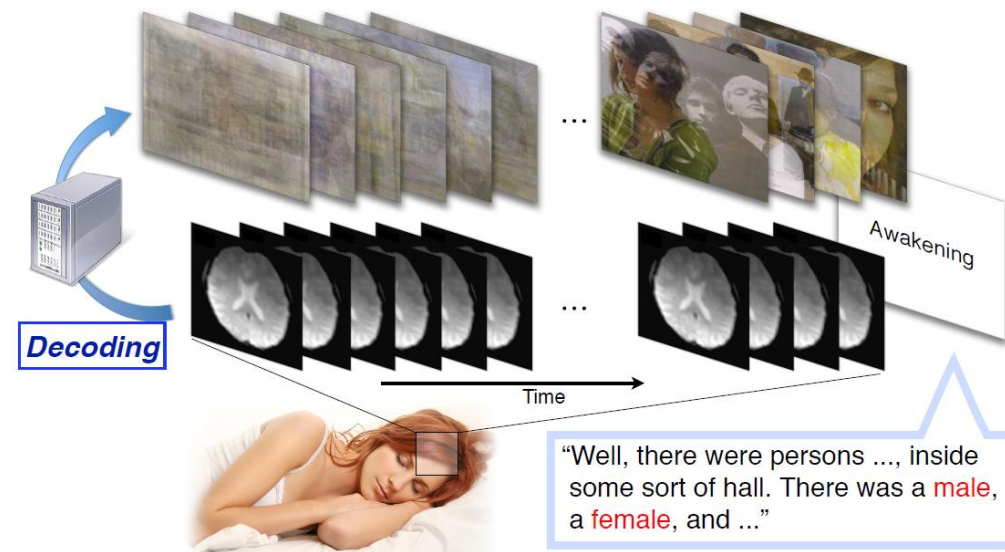
主観体験の読み出し～夢デコーディング

夢を見ているときの視覚体験と実物を見ている時の視覚体験の類似性

デコーダ学習用実験



夢内容取得用実験



主観体験の読み出し～夢デコーディング

Time to awakening=37 sec

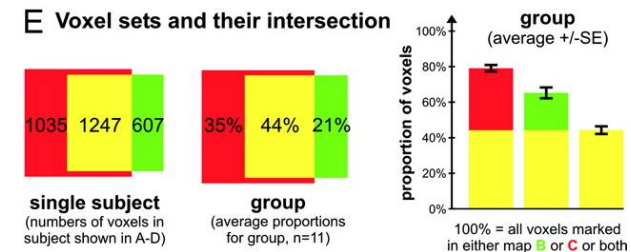
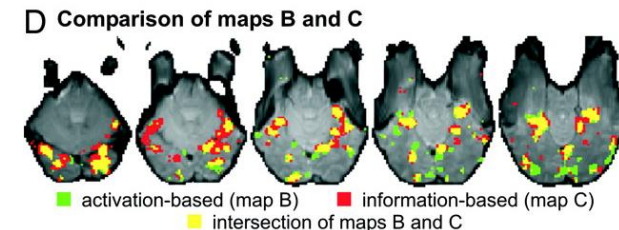
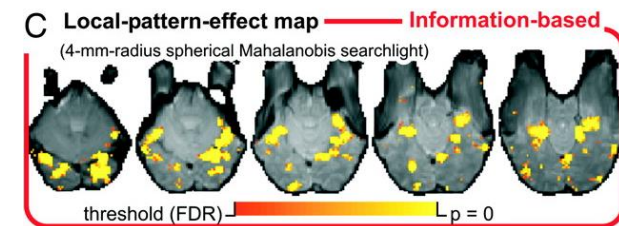
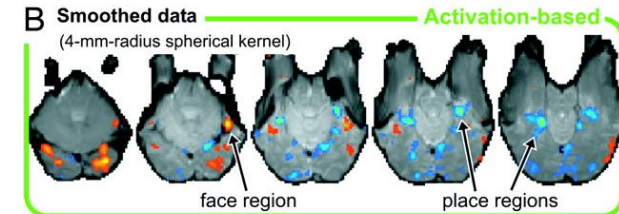
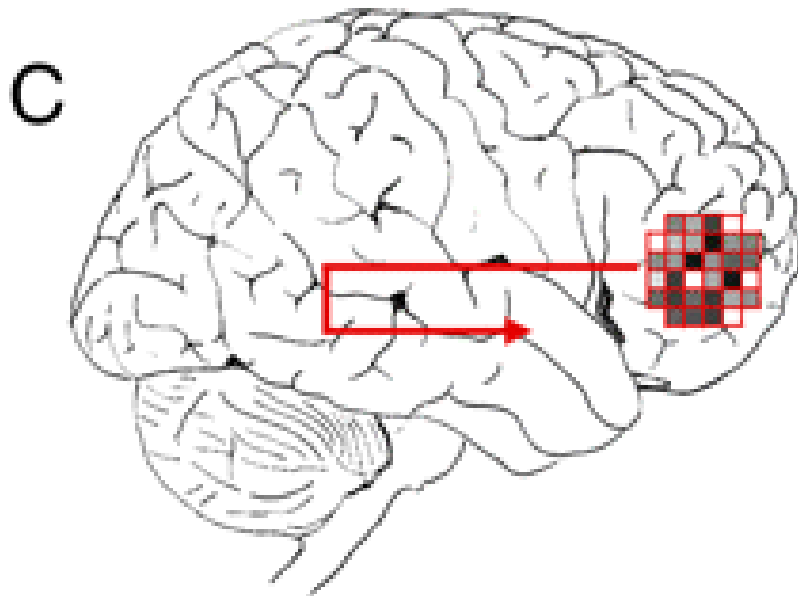


book building car character
commodity computer-screen covering
dwelling electronic-equipment
female food furniture male
mercantile-establishment point
region representation street

サーチライトデコーディング 機能マッピングから情報マッピングへ

局所的なマルチボクセルパターンに基づいて、刺激に関する情報を持つ領野を網羅的に調べる方法。ブレインマッピングの拡張版。

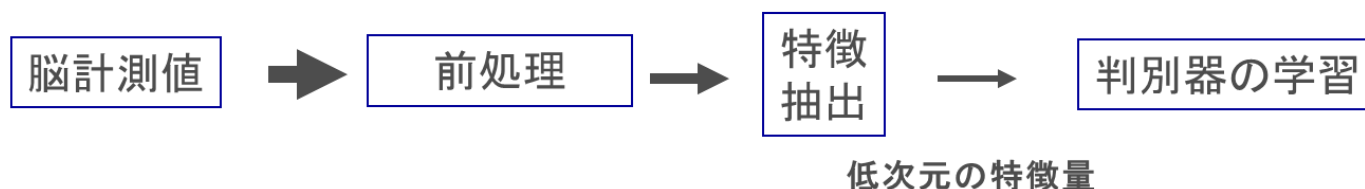
ブレインマッピングに比べて高い検出力を持つ。



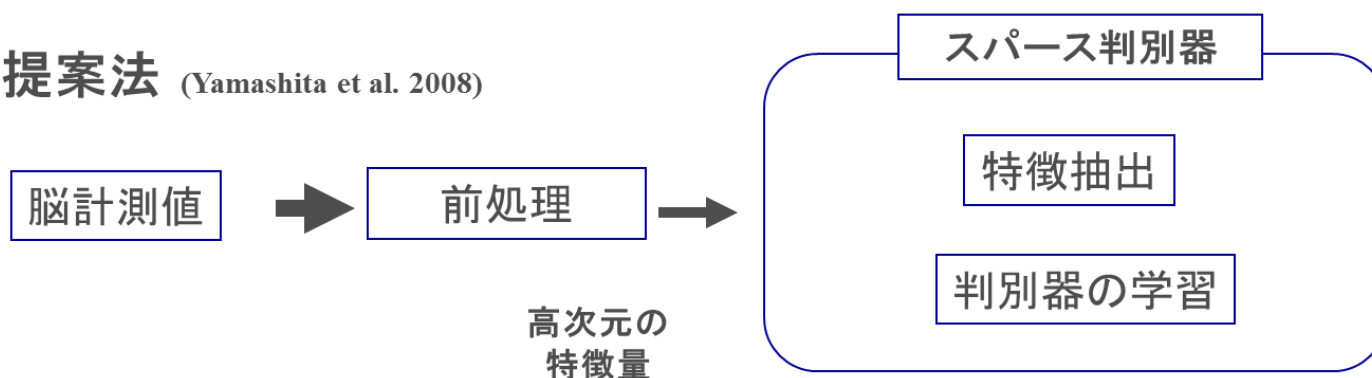
スパース推定による特徴選択を全自動化した判別器

スパース化の制約を課すことにより特徴選択と重みパラメータの学習の2つ同時に行う機械学習法。特徴選択を自動化。

従来法



提案法 (Yamashita et al. 2008)

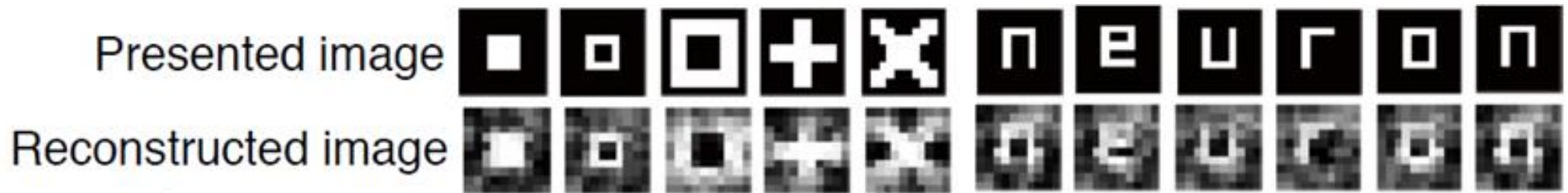
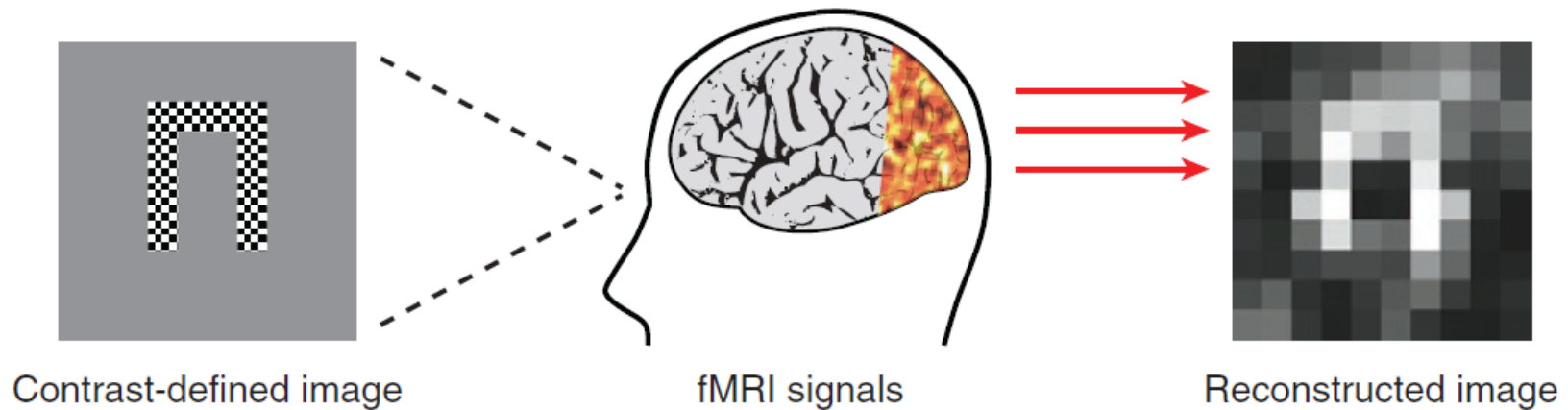


- **Automatic Relevance Determination (ARD)** 事前分布を使った (Mackay 1994, Neal 1996) 多項ロジスティック回帰モデル
- パラメータチューニング不要

視覚野の脳活動から画像再構成

初期視覚野の脳活動から、被験者が見ていた10x10のバイナリイメージを再構成

各画素を予測するデコーディングモデル、各画素の予測結果を統合するモデルを組み合わせることによって達成。



虚構新聞



No image

SFを科学する—どこまで真実?どこま...
石原 藤夫, 福江 純

No image

アーリアンと
津田 元一郎
新品 ¥1,890
ポイント 18pt

科学

社会

スポーツ

政治

経済

国際

科学

文化・芸能

▼科学記事

home > 科学

Kyoko Shimbun 2008.12.16

News

脳内画像読み取り成功 「脳内彼女」も再現

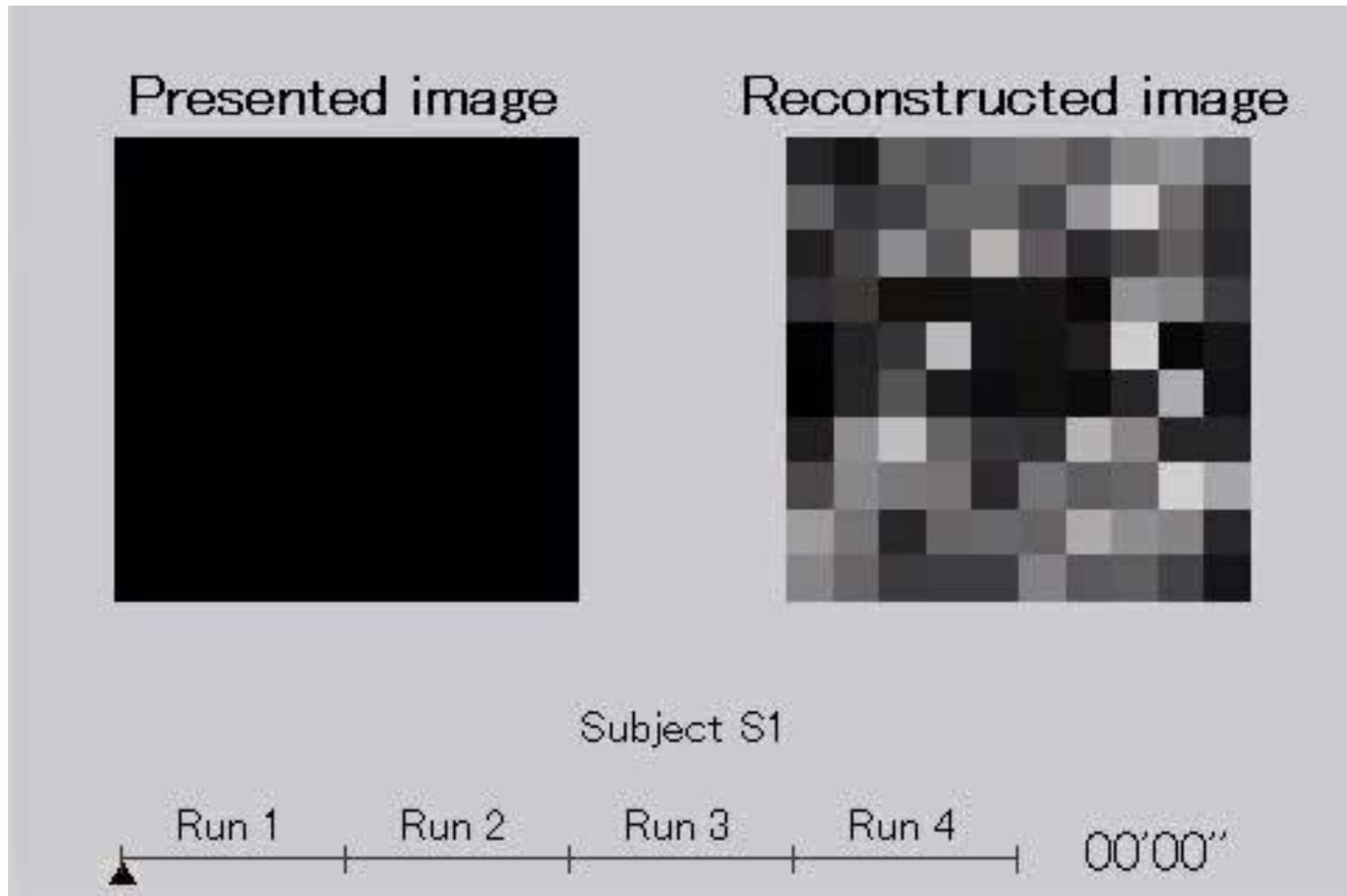
大脳にある視覚野の活動信号をコンピュータで読み取り、再び画像として出力する実験に京都古都大学理学部の研究チームがはじめて成功した。先日、国際電気通信基礎技術研究所(ATR)の研究チームが図形や文字の画像化に成功したばかりだが、今回はそれをさらに発展させ、より複雑な画像をカラーで再現している。

人がものを見るとき、大脳後部にある視覚野という領域で処理される。ATRの実験では被験者に白黒の単純な画像を見せ、視覚野の血流の変化を計測。その活動のパターンから画像を解読するプログラムを開発した。この研究成果を踏まえ、京都古都大はさらにプログラムを改良。ATR



<http://kyoko-np.net/2008121601.html>

視覚野の脳活動から画像再構成



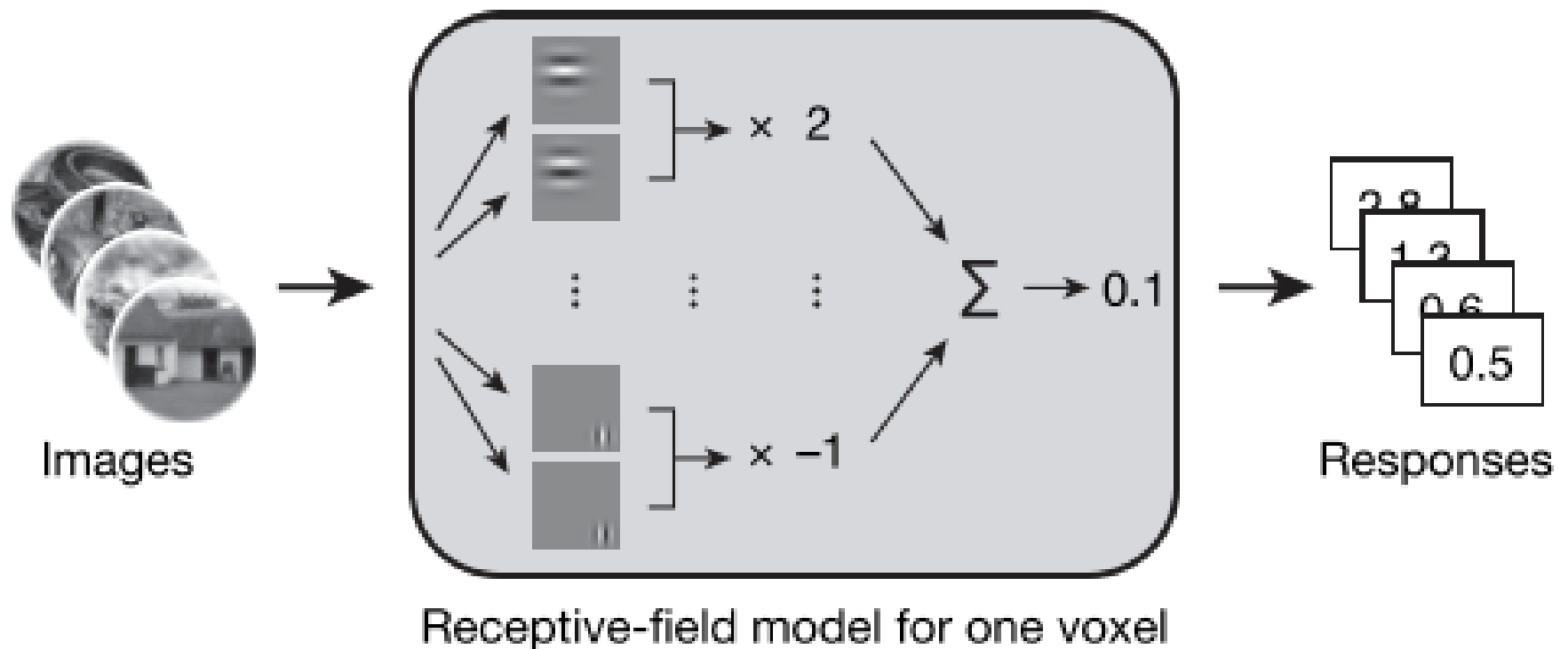
エンコーディングモデルによる100以上の自然画像の同定

エンコーディングモデルによる自然画像の同定。自然画像の基底表現。
120個の候補から高い正答率 (70%以上) で同定可能に。

エンコーディングモデル：脳活動 = $f(\text{刺激画像})$

Stage 1: model estimation

Estimate a receptive-field model for each voxel

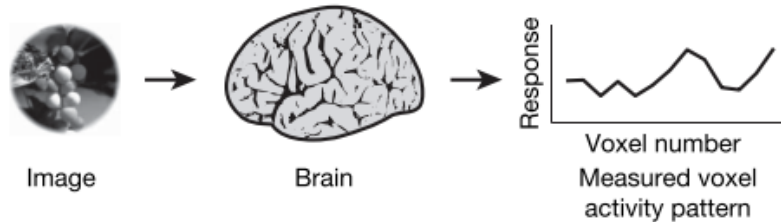


エンコーディングモデルによる100以上の自然画像の同定

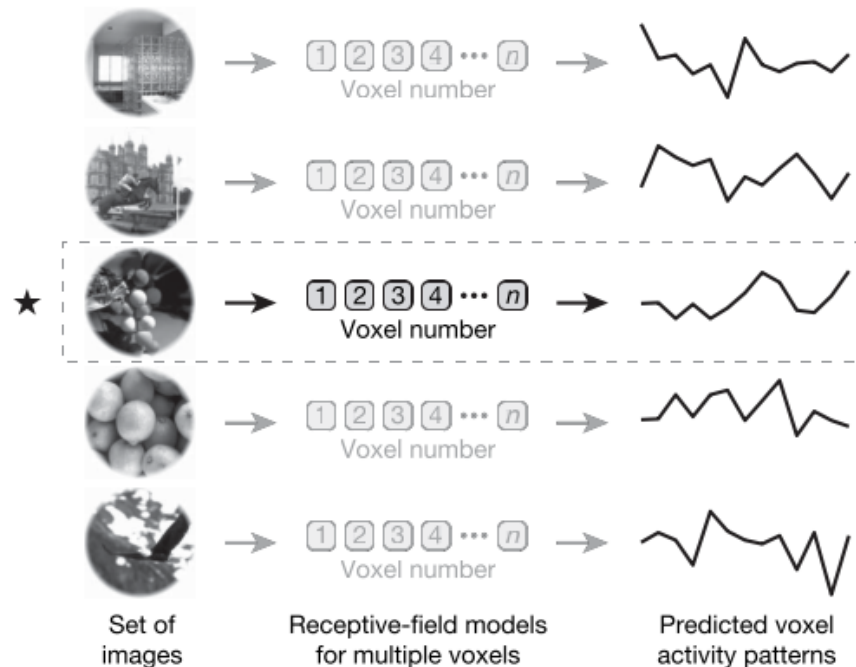
エンコーディングモデルによる自然画像の同定。自然画像の基底表現。
120個の候補から高い正答率 (70%以上) で同定可能に。

Stage 2: image identification

(1) Measure brain activity for an image



(2) Predict brain activity for a set of images using receptive-field models

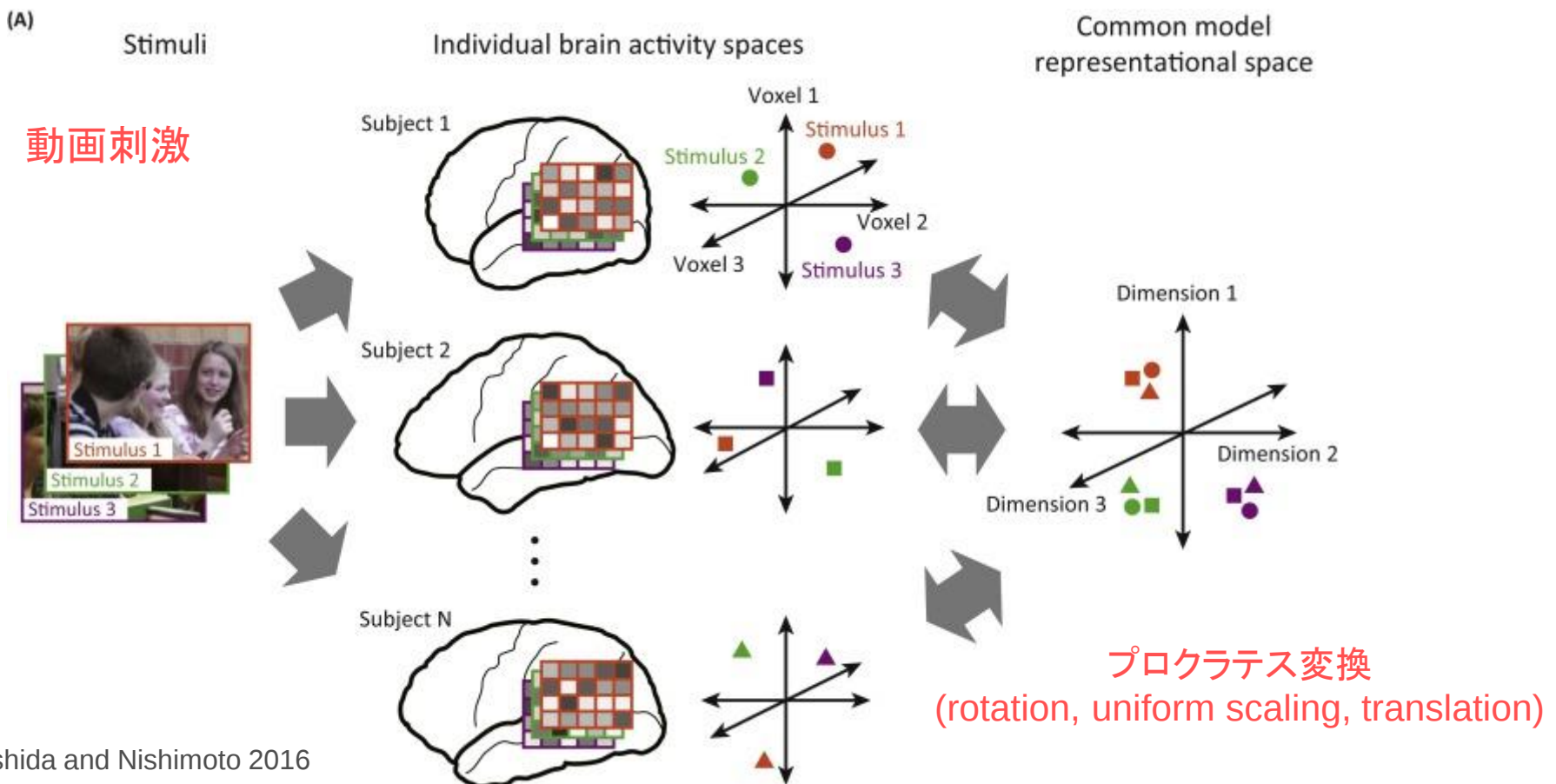


- 1750 images for training
- 120 images for testing
- The best predictable image is chosen from 120 test images.
- High performance 92% and 72% correct

(3) Select the image (★) whose predicted brain activity is most similar to the measured brain activity

被験者間で汎化するデコーダ

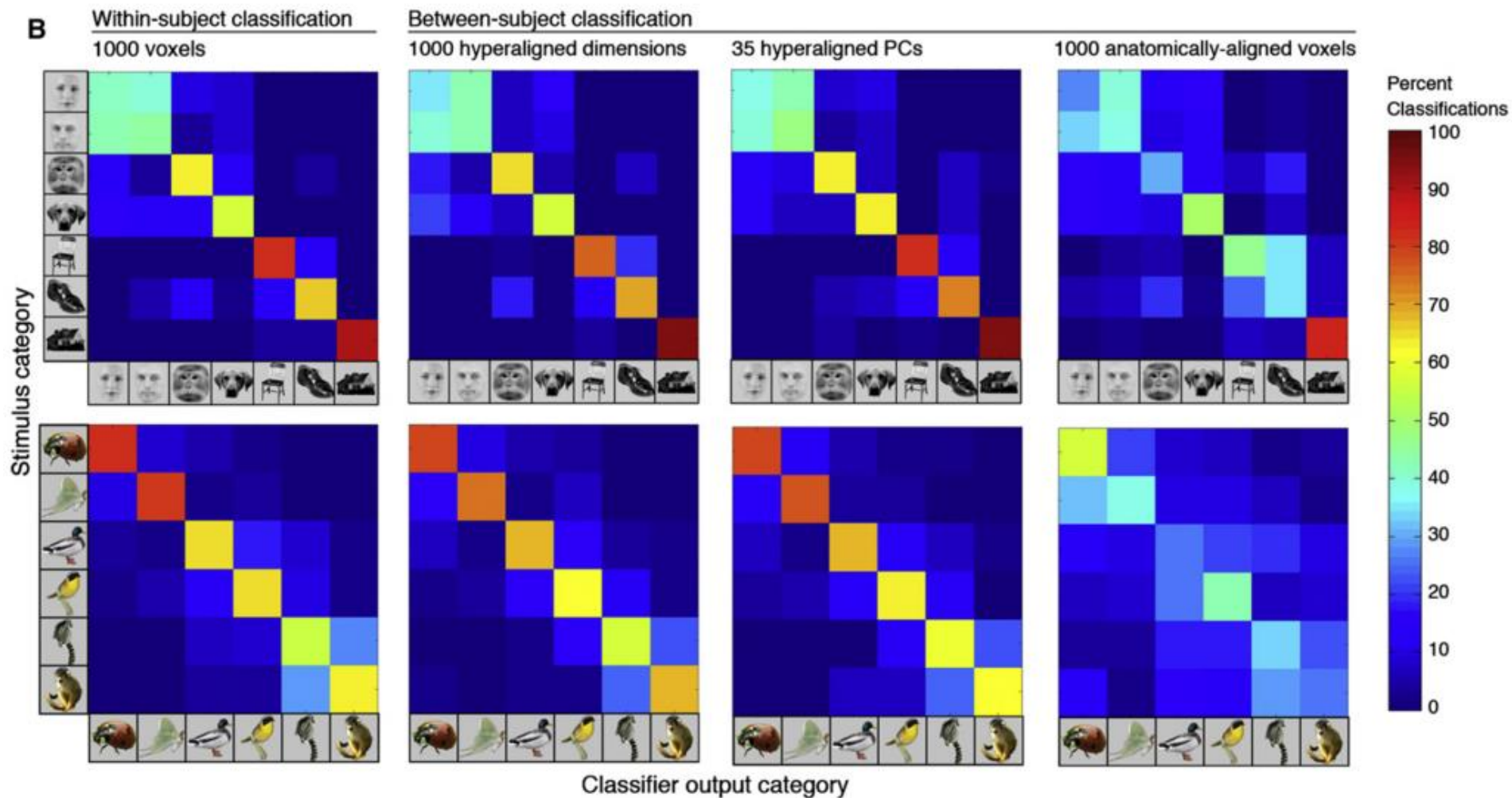
被験者間共通の脳活動空間に変換する**ハイパーアラインメント法**を提案。
個人にカスタマイズした判別器を学習するためのデータ取得が不要に。



Nishida and Nishimoto 2016

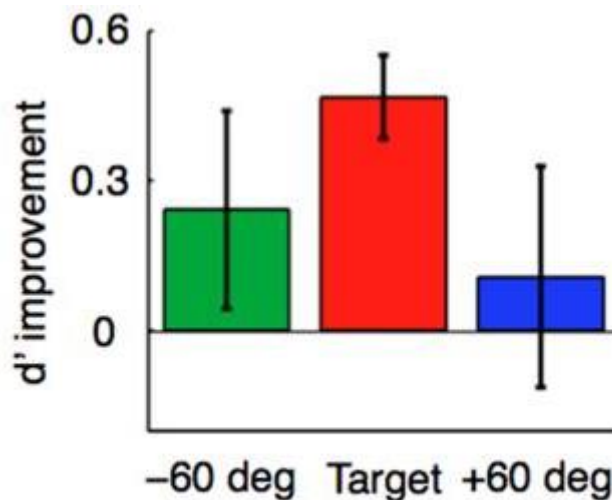
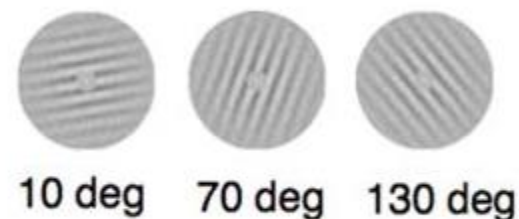
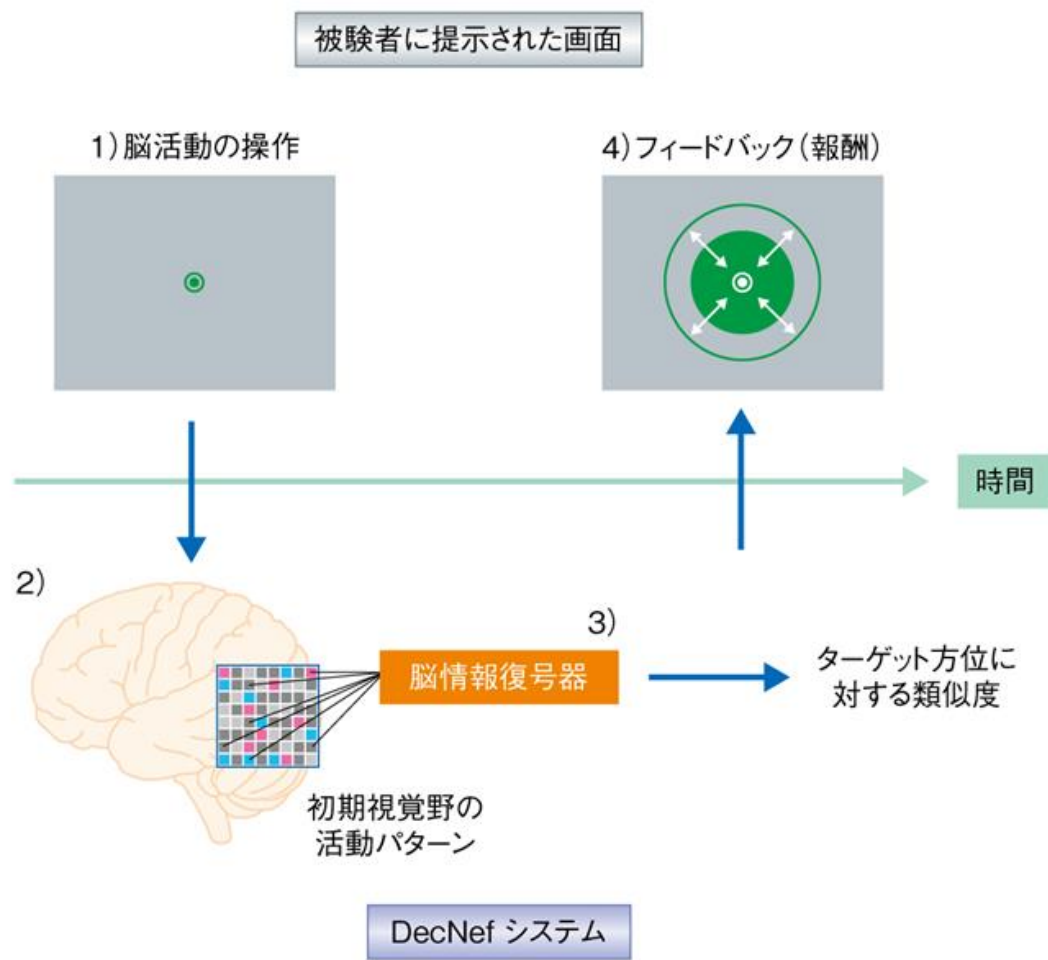
Haxby et al. Neuron, 2011

被験者間で汎化するデコード



Decoded ニューロフィードバックによる知覚学習

ニューロフィードバックにより、無意識に特定の刺激への視覚感度を向上させることができる



植物状態の患者とのコミュニケーション

Willful Modulation of Brain Activity in Disorders of Consciousness

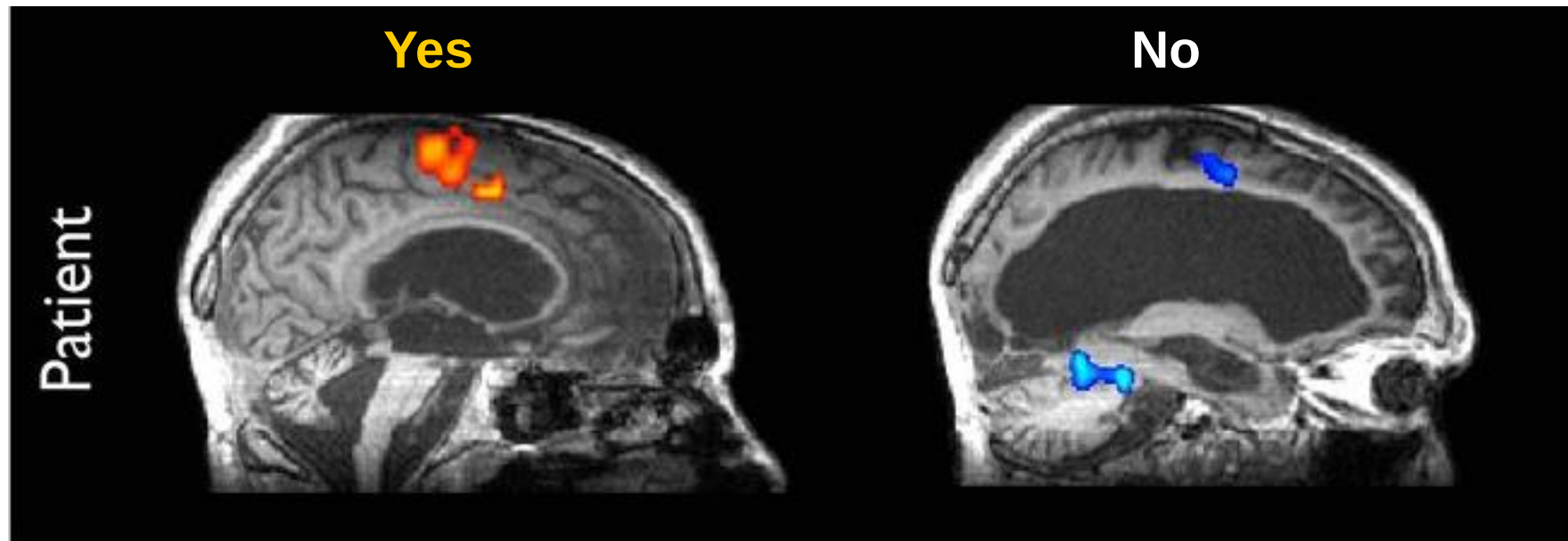
Martin M. Monti, Ph.D., Audrey Vanhaudenhuyse, M.Sc., Martin R. Coleman, Ph.D., Melanie Boly, M.D., John D. Pickard, F.R.C.S., F.Med.Sci., Luaba Tshibanda, M.D., Adrian M. Owen, Ph.D., and Steven Laureys, M.D., Ph.D.

テニスのプレイを想像 (運動想像) = yes

自宅に居ることを想像 (空間想像) = no

Is your father's name Alexander ?

Is your father's name Thomas ?



マルチボクセルの脳活動パターンから刺激の細かい情報を表現

- デコーディング技術の深化
 - 1試行ごとに読み出せる
 - モジューラデコーディングやエンコーディングモデルによる読み出せる情報の高次元化
 - ハイパーアライメント法による被験者間汎化するデコーダ
- デコーディング技術の応用
 - 刺激デコーダの賢い使い方によって、心的状態や夢内容を読み出せる。
 - ニューロフィードバックと組み合わせて、無意識に知覚学習や関連学習を引き起こす。
- 深層学習との組み合わせ

脳情報解読を利用する際の注意点

- 解読成績を計算する時は、必ず評価用のデータを独立に用意しましょう。
- 前処理を含めてモデルを学習するまでのいかなる過程にも、**評価用の教師データ**が混入しないように注意しましょう。

For further study

“Circular analysis in systems neuroscience – the dangers of double dipping”

Nikolaus Kriegeskorte, W Kyle Simmons, Patrick SF Bellgowan, and Chris I Baker, Nat Neurosci. May 2009; 12(5): 535–540. doi: 10.1038/nn.2303

講義内容

1. fMRIとは
2. ブレインマッピング
3. 脳情報デコーディング
- 4. マクロコネクトーム研究**
5. まとめ

ヒトの脳を形成する“構造的結合/ネットワーク” の包括的な記述

Sporns O, Tononi G, Kotter R (2005) , PLoS Comput Biol 1(4): e42.

“A comprehensive structural description of the network of elements and connections forming the human brain.”

ヒトの脳のマクロスケールレベルにおける 脳結合の包括的な記述

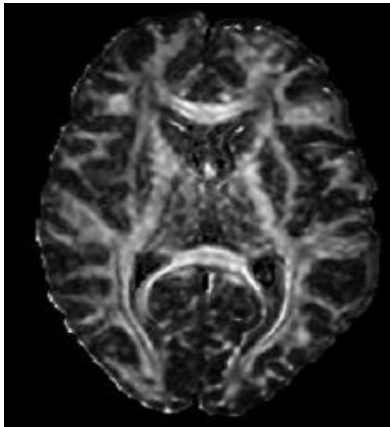
Van Essen, D.C. et al. (2013), NeuroImage, 80, 62-79.

“To generate maps of brain connectivity that are comprehensive down to the spatial resolution of the imaging methods available.”

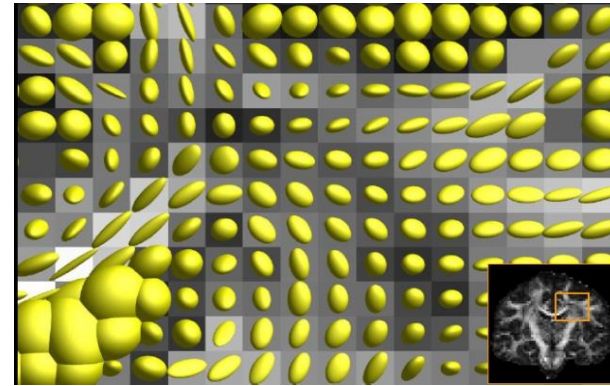
マクロコネクトームの方法：拡散MRIによる構造的結合の同定

水分子の拡散を計測・モデル化し、トラクトグラフィアルゴリズムを用いることにより、**脳全体**の“**構造的結合**”を非侵襲に可視化。

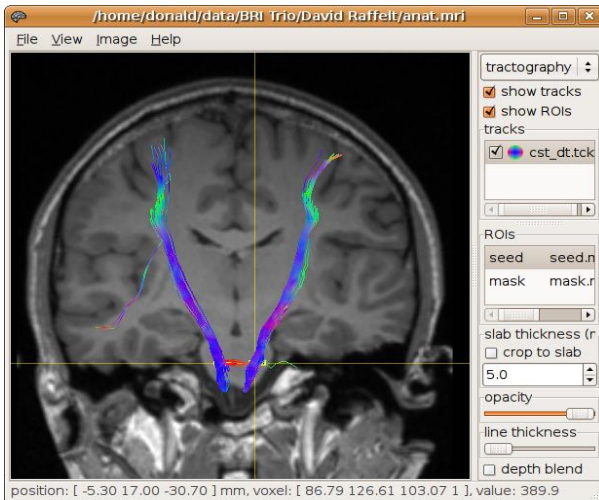
1. 拡散強調MRI画像の計測



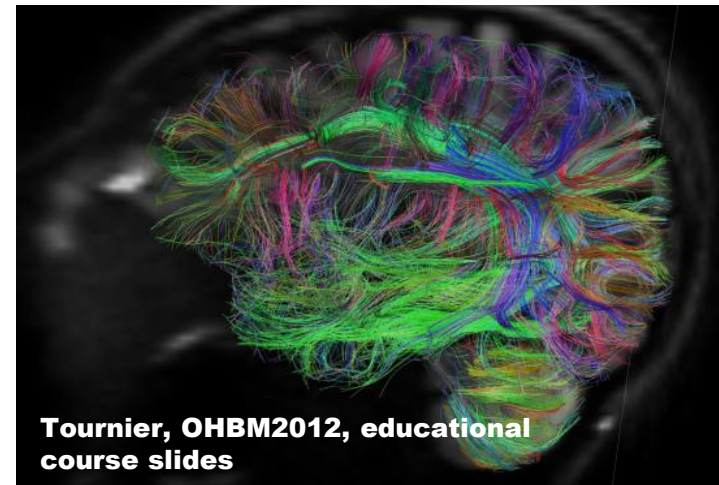
2. 局所的な水分子の拡散のモデル化



3. ファイバトラッキング

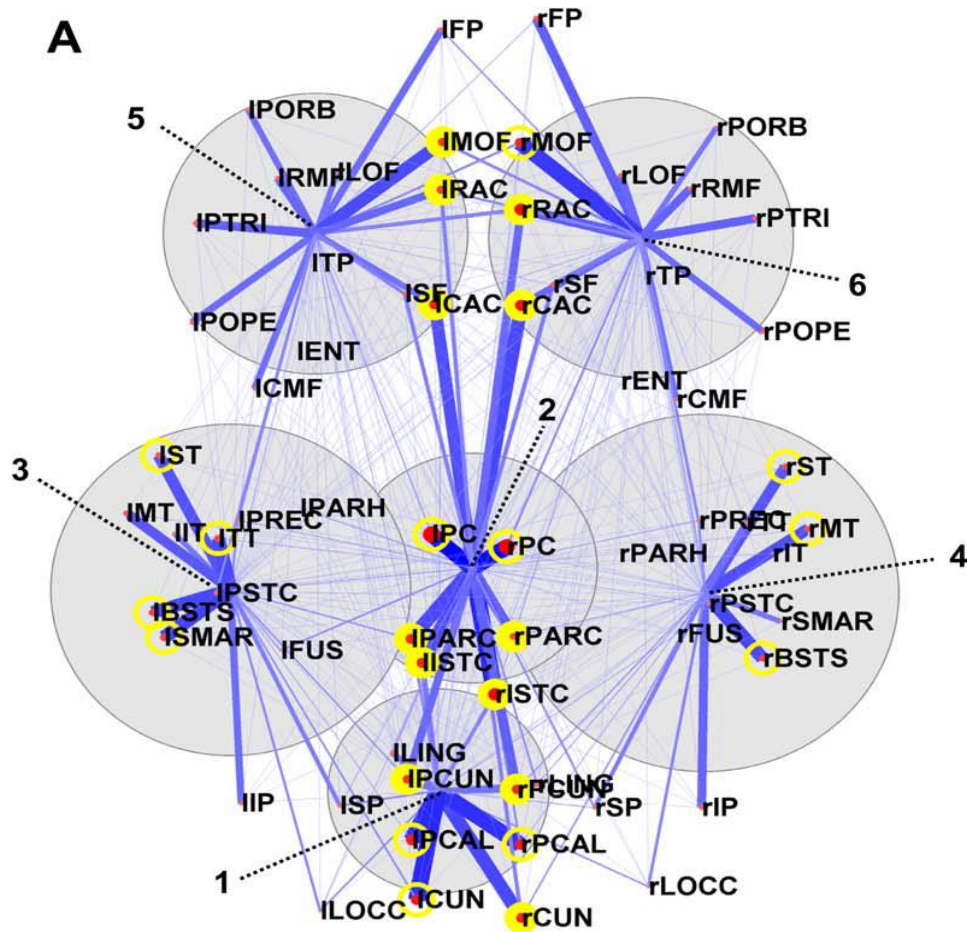


4. 全脳構造的結合



拡散MRIを使った構造結合研究

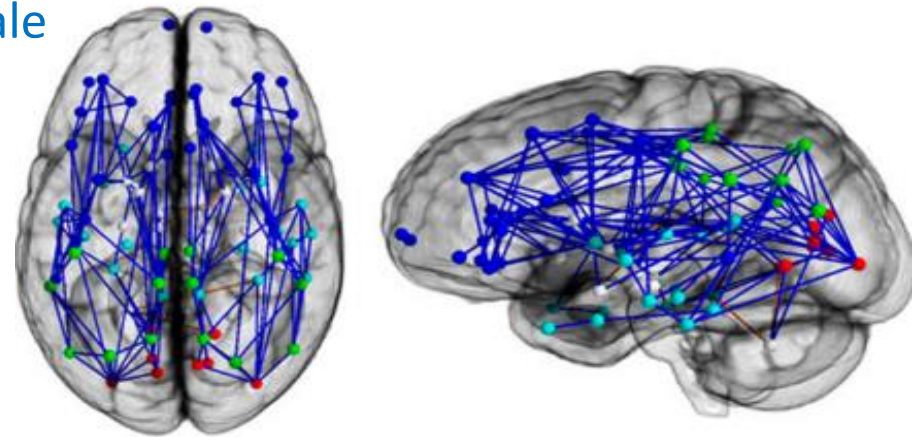
ハブ構造をもつSmall world network



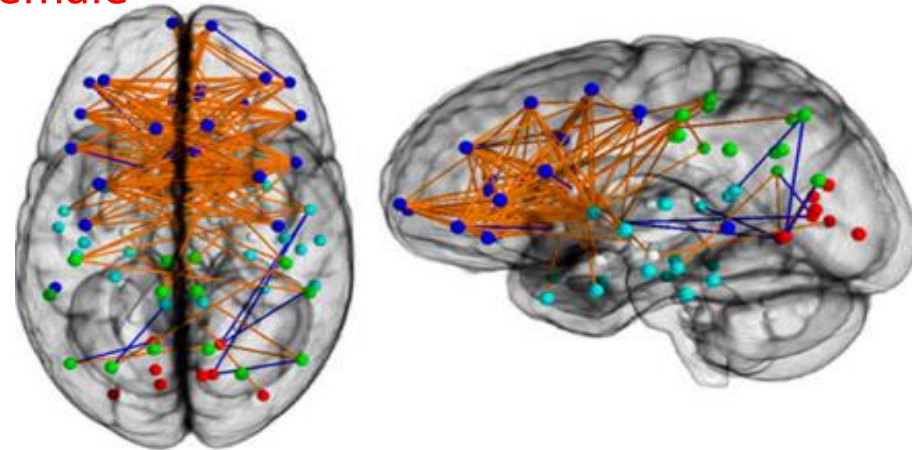
Hagmann et al. Plos Biol., 2008

結合の男女差 (949 subjects, 8-22age)

Male



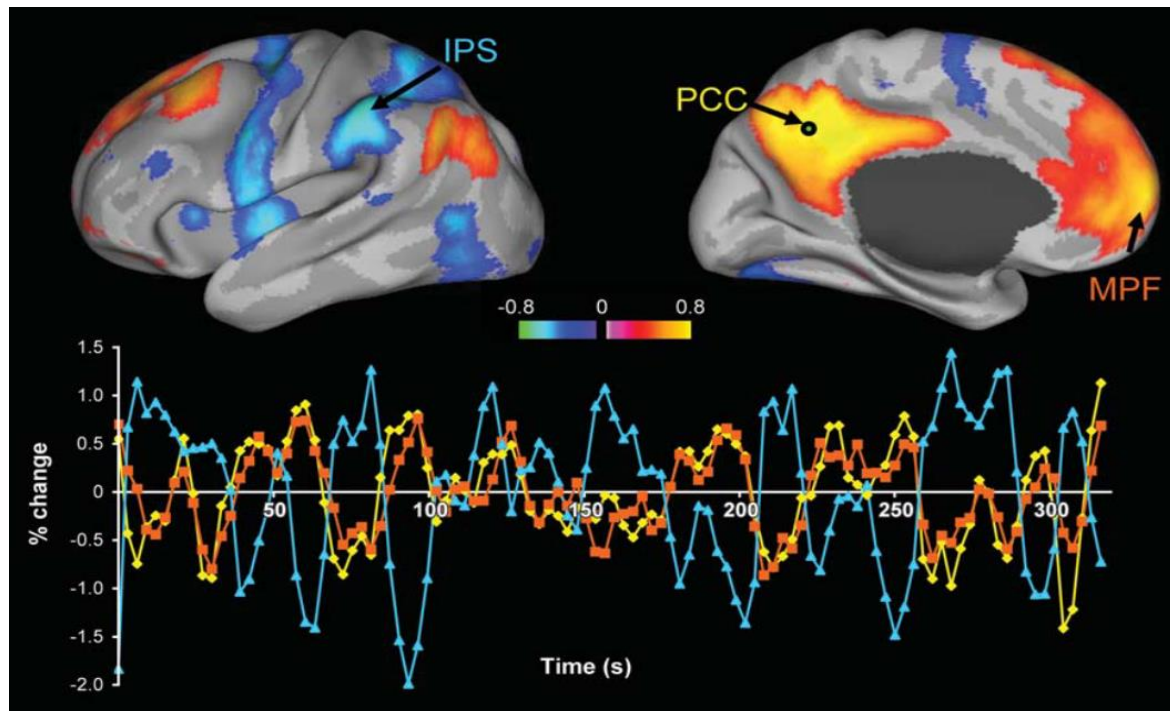
Female



Ingalhalikar et.al, PNAS, 2013

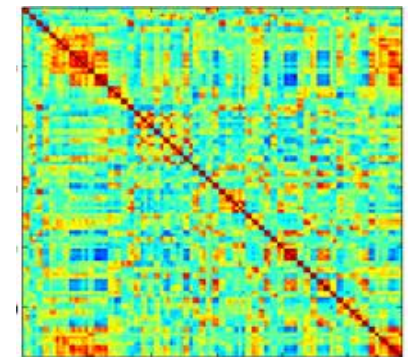
マクロコネクトームの方法：安静時fMRI機能結合法

安静時(レスト時)の脳活動をfMRIで計測し、2つの領域間のBOLD信号の同期した変化を相関値や独立成分分析によって“**機能的結合(ネットワーク)**”として調べる。

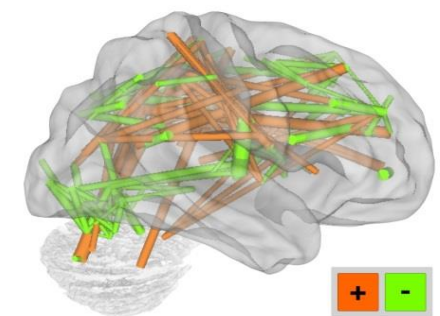


- 安静時脳活動はランダムではない。
- 0.01Hzオーダーの遅い時間スケールの活動変化
- 長時間平均(5分以上)すると安定したパターン

機能的結合行列



機能的ネットワーク



- レスト時の脳機能結合の発見 (Biswal et al,1995,1997)
- デフォルトモードネットワーク (Raichle et al. 2001, Vincent et al.2007)
- 構造結合と機能結合の関係性 (Honey et al. 2009, …)
- 個人の特性予測
 - 精神疾患のバイオマーカー (Yahata et al. 2016, Grecius et.al. 2004, Anderson et al. 2011, Drysdale et al. 2016)
 - 年齢予測 (Dosenbach et.al. 2010)
 - 個人認証、Fingerprint (Finn et al. 2015)
- タスク時に活性化するサブネットワークとの関係
 - タスクメタ解析との比較 (Smith et al. 2009)
 - ある個人の課題時の脳活動をレストデータから予測するモデル (Tavor et al. 2016)

「何も考えていない」ときの脳活動

Idle Minds

KERRI SMITH 2012年9月20日号 Vol. 489 (356-358)

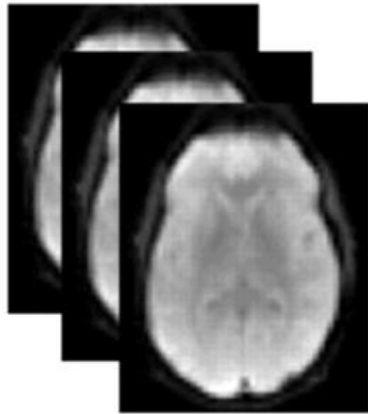
何も考えていないときでも、脳は盛んに活動していることがわかってきた。
なぜなのか、その理由を解き明かすべく研究が始まったが、そこには本質的な難しさが横たわっている。



https://www.nature.com/ndigest/journal/v9/n12/pdf/ndigest.2012.121210.pdf?WT.ec_id=NDIGEST-201212

安静時fMRI解析の方法1：シードベース相関解析

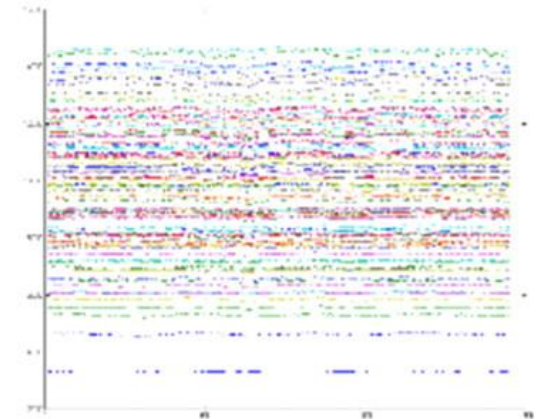
fMRI time series



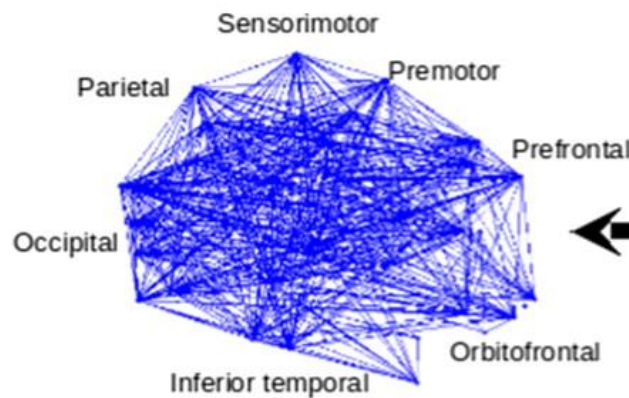
Anatomical parcellation



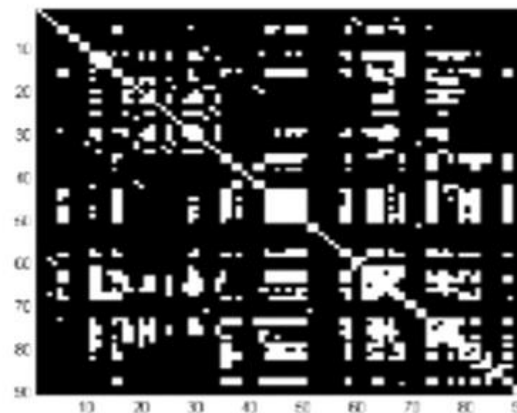
Time-course extraction



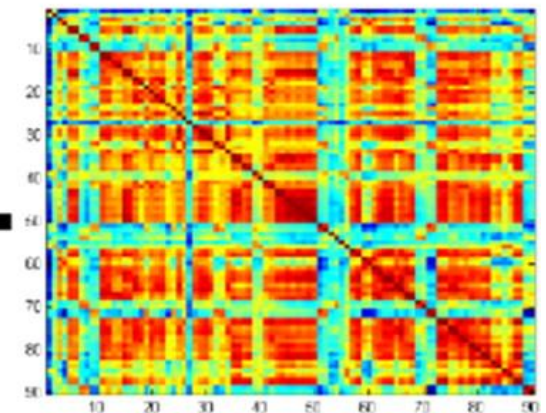
Graph-theory analysis



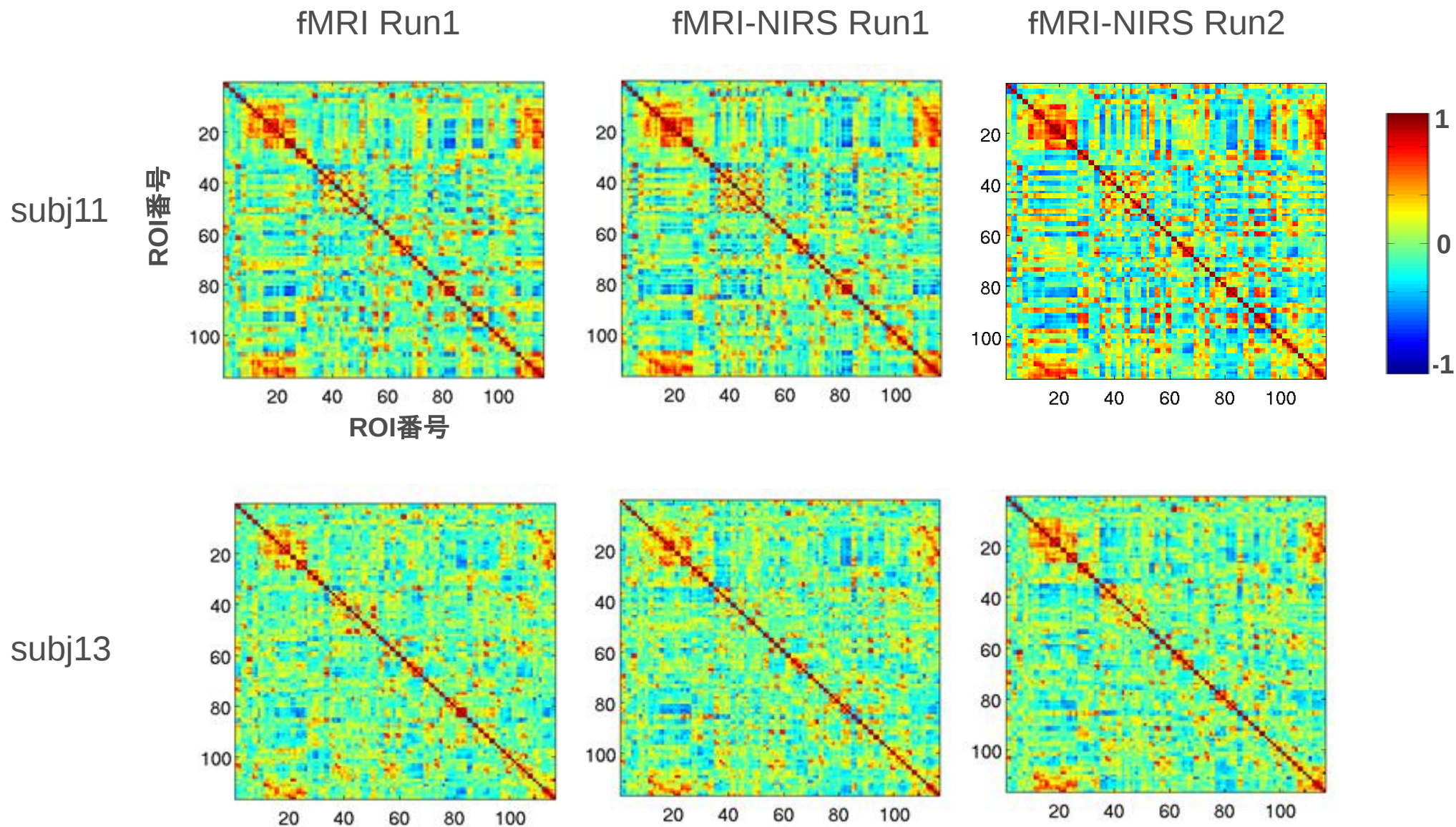
Connection matrix



Correlation matrix



安静時機能結合行列の再現性



sub13

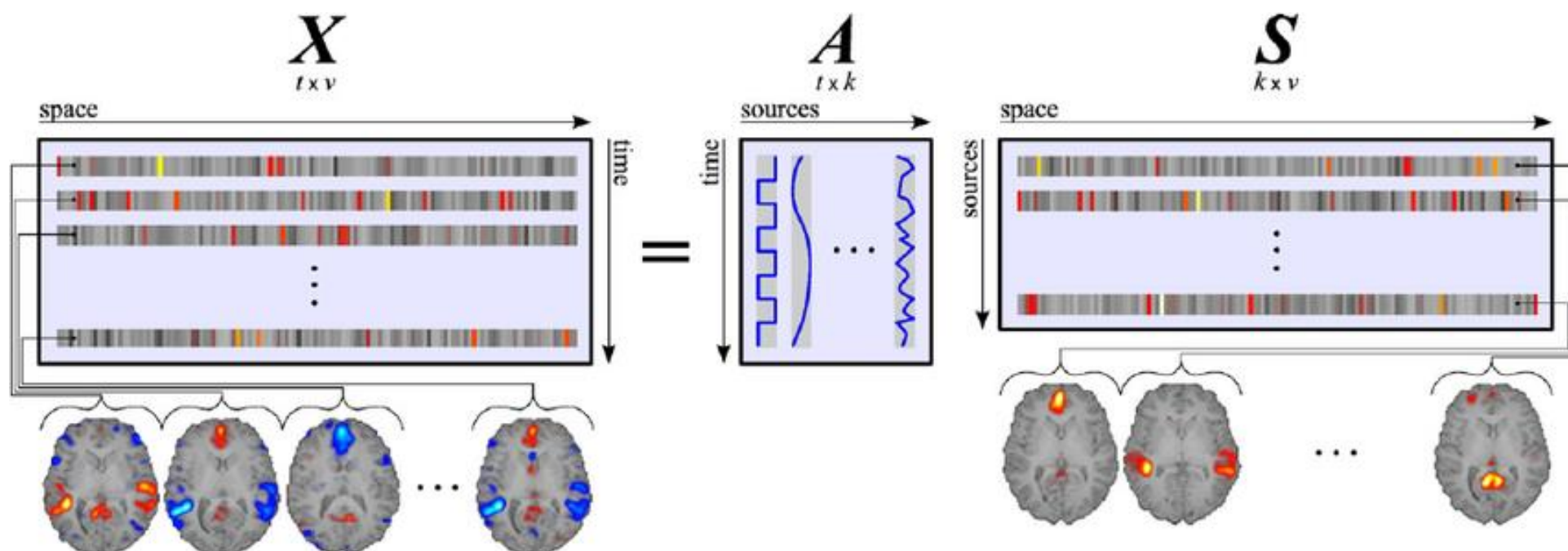
Eye open, 10分
Parcellation : AAL

Unpublished data

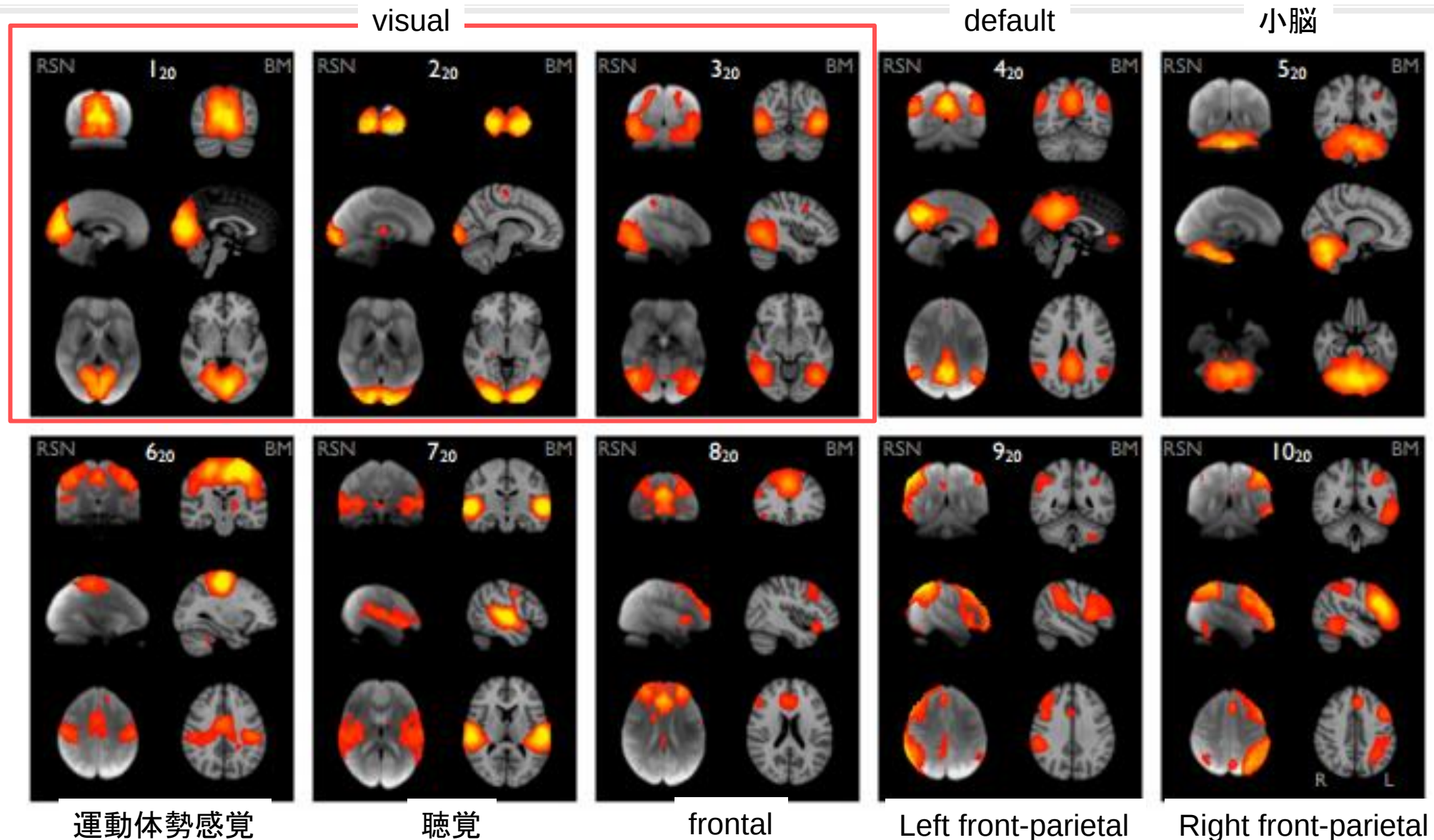
安静時fMRI解析の方法 2 : 空間独立成分分析

空間方向サンプルと仮定し独立成分分析
(Independent component analysis, ICA)を適用。

同期変化する空間モードを同定



研究例 1 : タスク時脳活動とレスト時同期活動の共通性

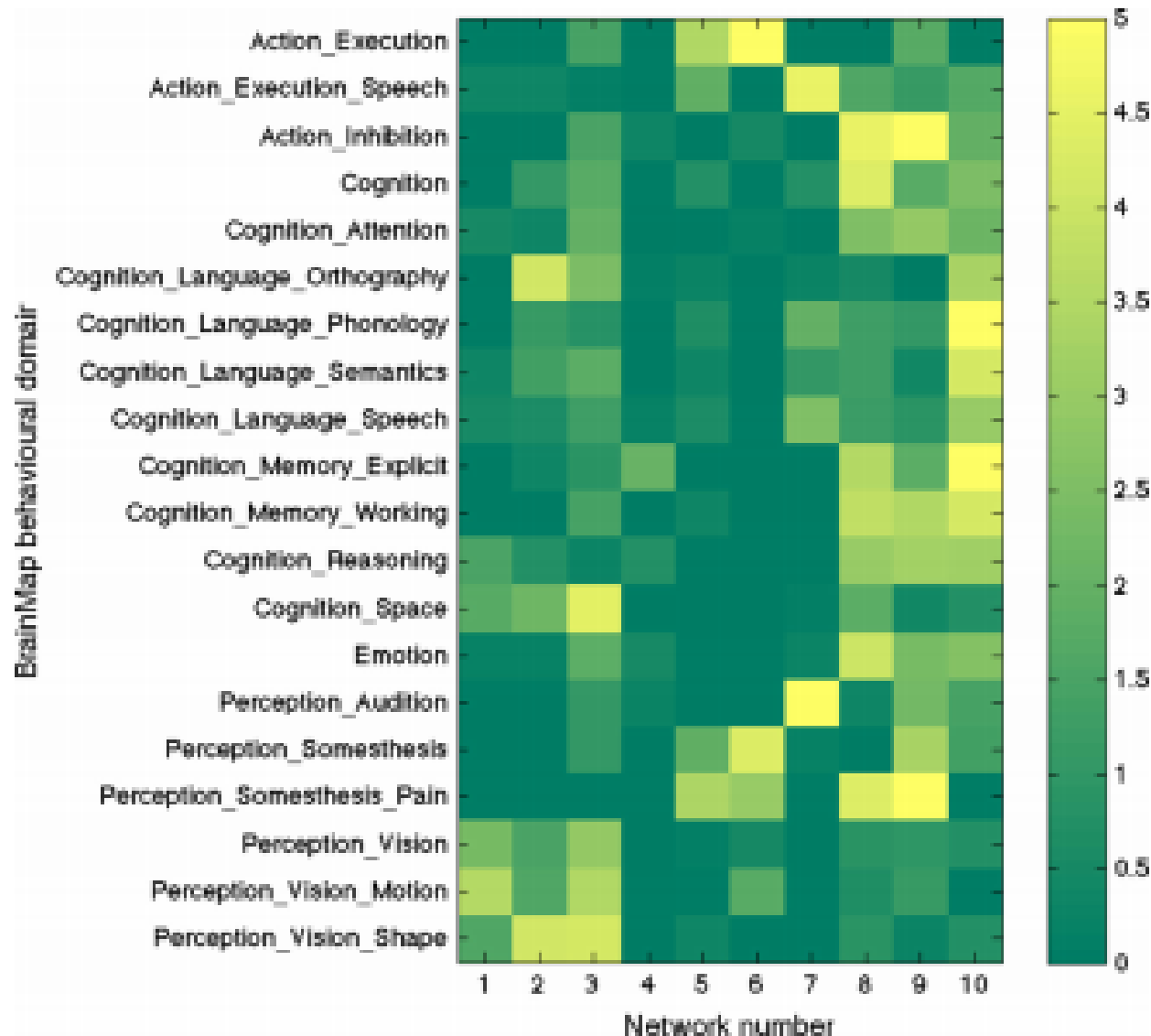


BM : BrainMap タスクメタ解析の結果にICAを適用 (30000 subjects)

RSN : 6分のレストデータにICAを適用 (36 subjects)

Smith et al, PNAS, 2009 67

研究例 1 : タスク時と安静時の同期活動の共通性



ネットワーク1~3 は
視覚機能

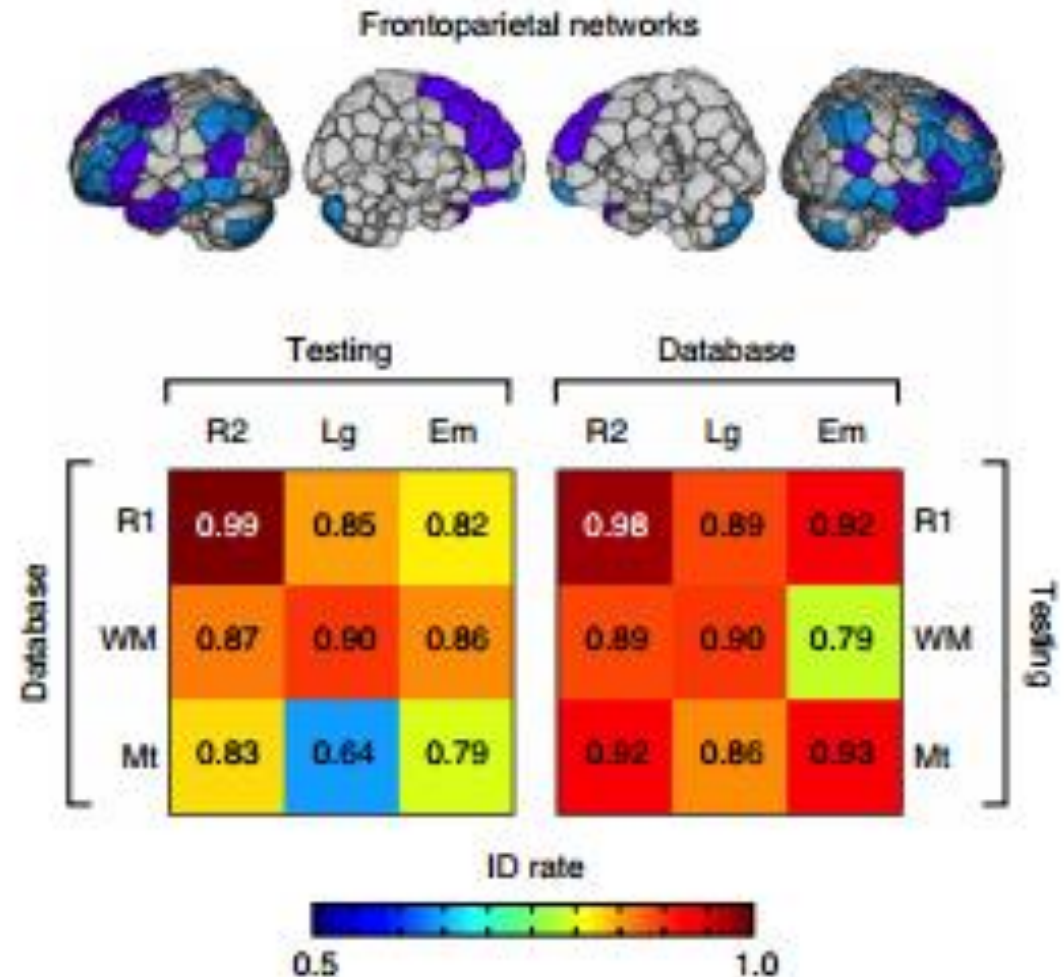
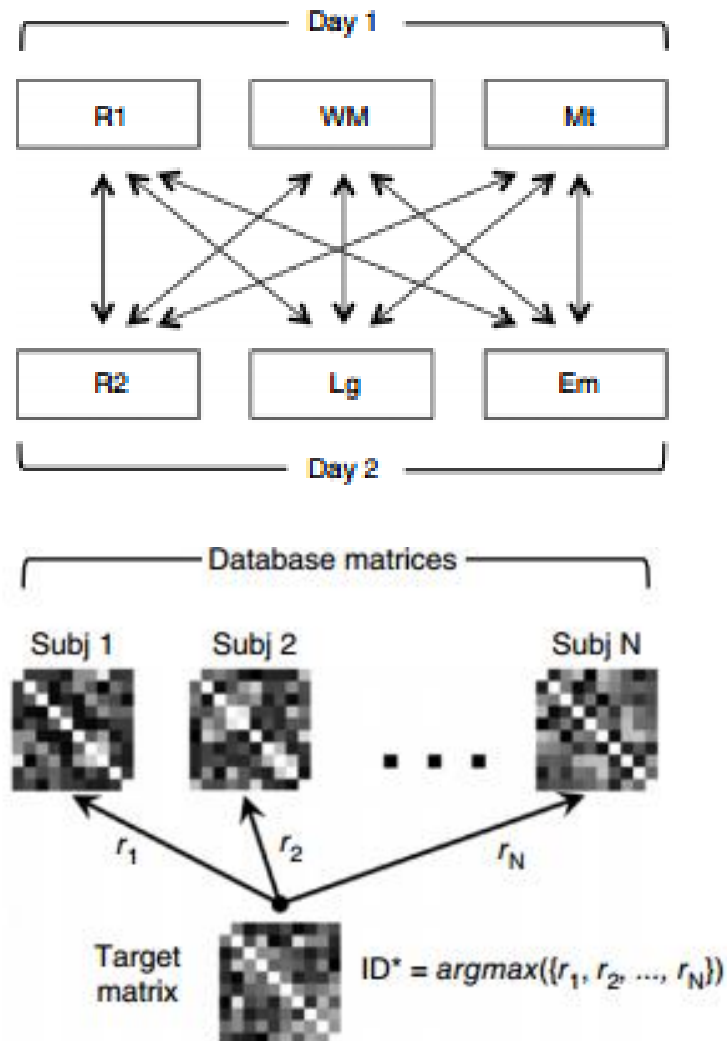
ネットワーク5,6は
運動体性感覚

ネットワーク7は
聴覚機能

ネットワーク8~10は
言語・メモリ・抑制等の
認知機能

研究例 2 : レスト時の機能結合行列から個人を同定できる

126人の集団から特定の被験者を98~99%の正答率で同定できる。



研究例 3 : 脳機能結合による自閉症バイオマーカー

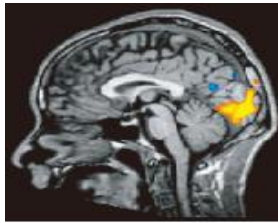
安静時機能結合を特徴量として、機械学習法を用いることにより疾患患者と健常者を見分けるバイオマーカーを作成。

0. 計測・診断

被験者1

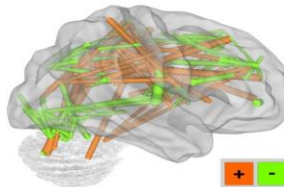
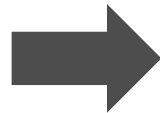


病態ラベル



イメージングデータ

L1-CCA

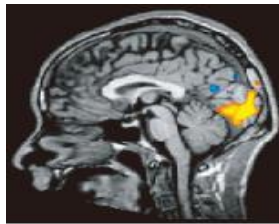


機能結合

被験者2

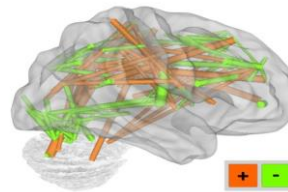


病態ラベル



イメージングデータ

L1-CCA



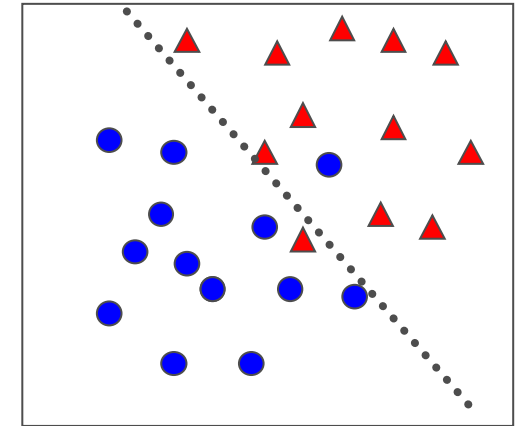
機能結合

⋮

1. 特徴量計算

2. 判別分析

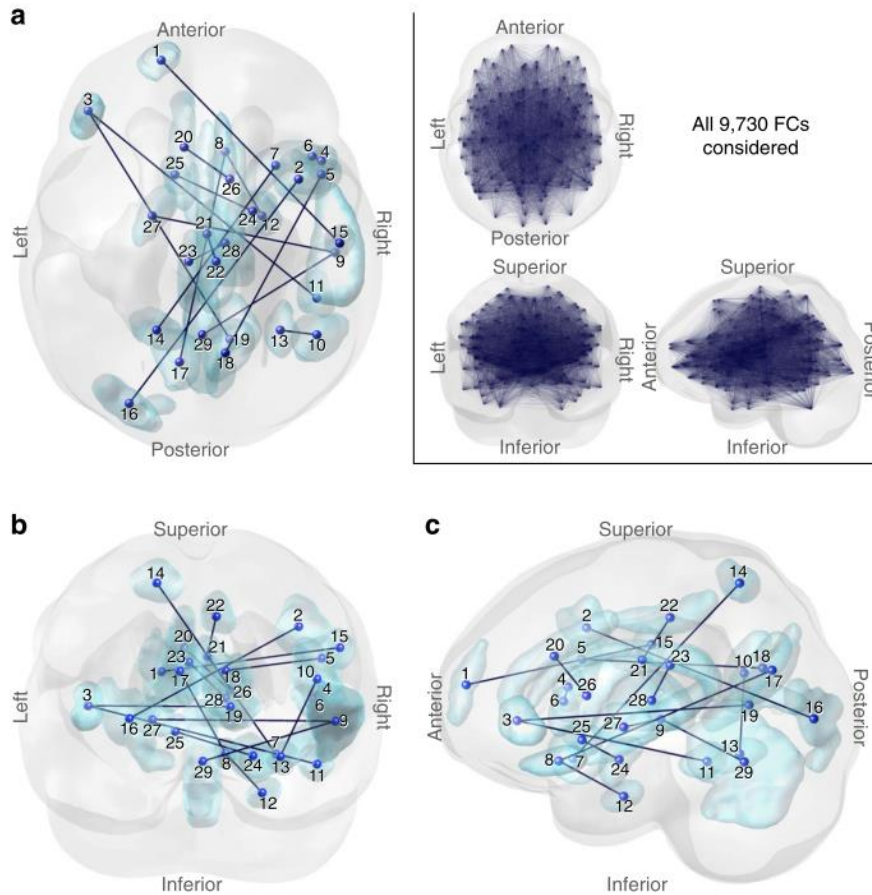
特徴量から病態を予測するモデル



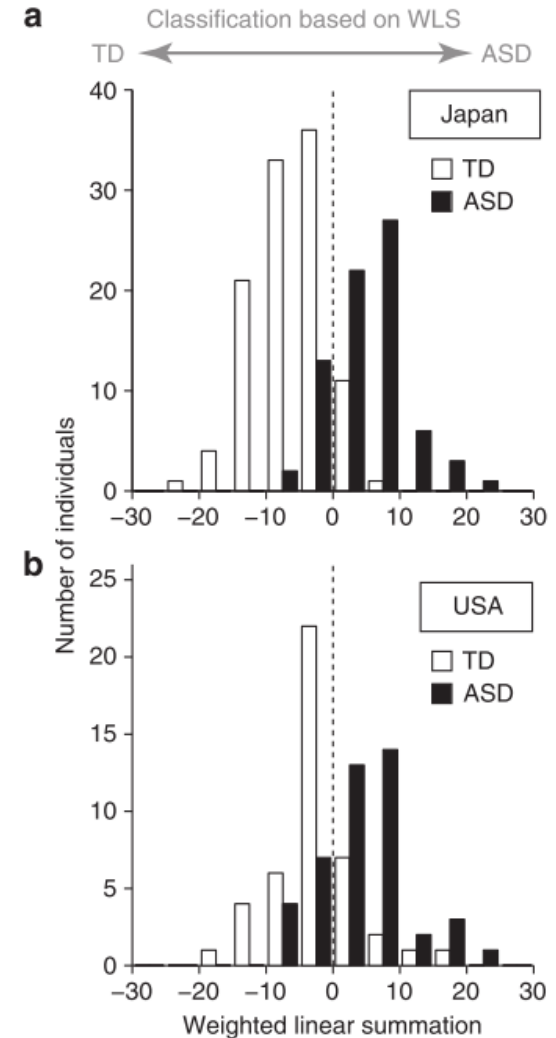
Sparse logistic regression

研究例 3 : 脳機能結合による自閉症バイオマーカー

21本の機能結合の値から自閉症の診断が可能。
日本人のデータから学習した判別器で、アメリカ人の診断が可能。



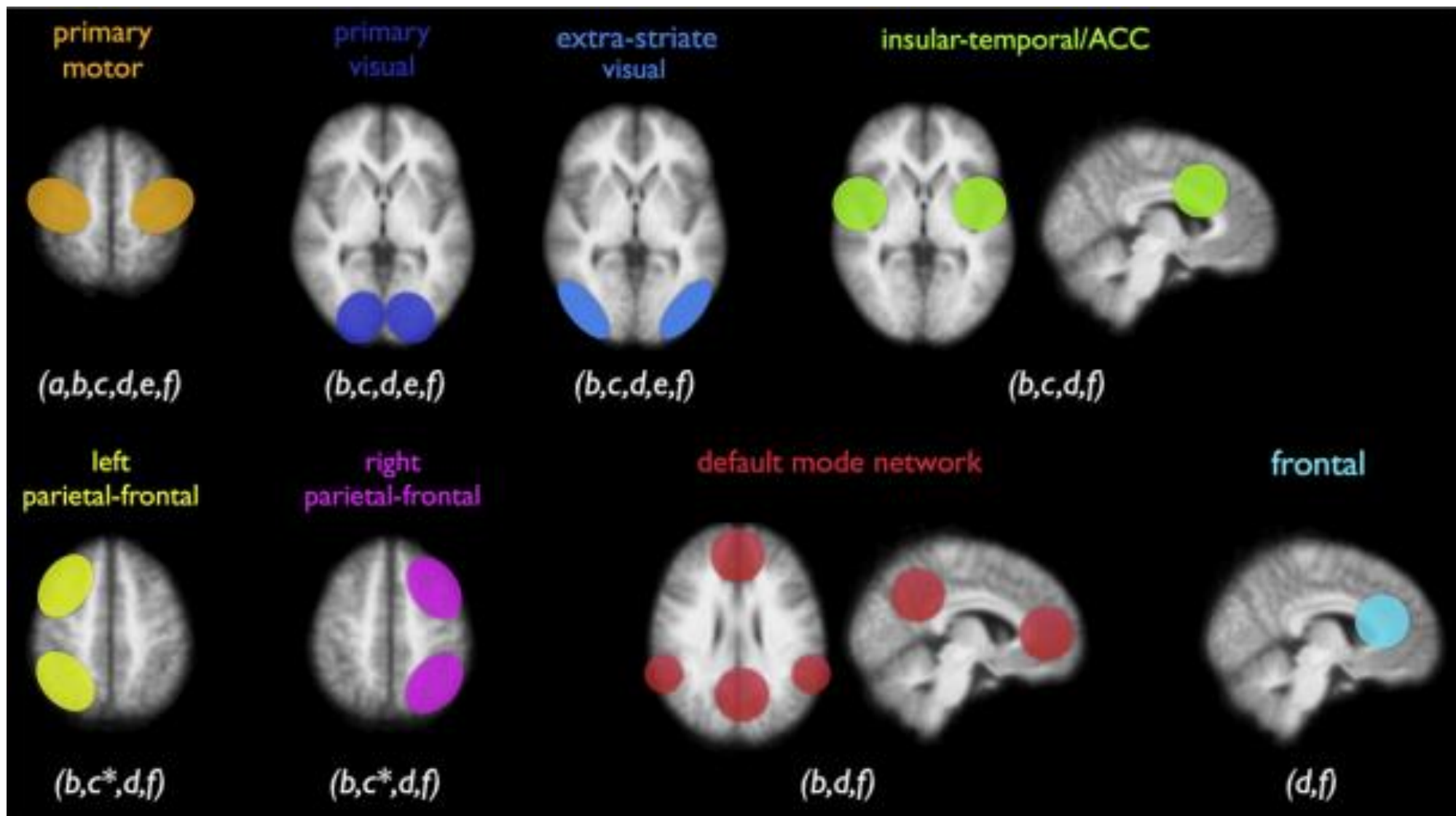
L1-正準相関分析とスパース判別器によって
同定された結合



85%

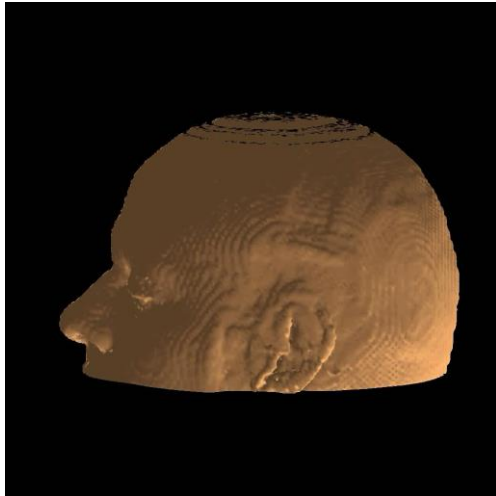
75%

複数の研究間で高い再現性をもつ安静時ネットワーク

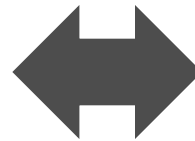


機能結合と構造結合の関係性：コネクトームダイナミクスモデリング

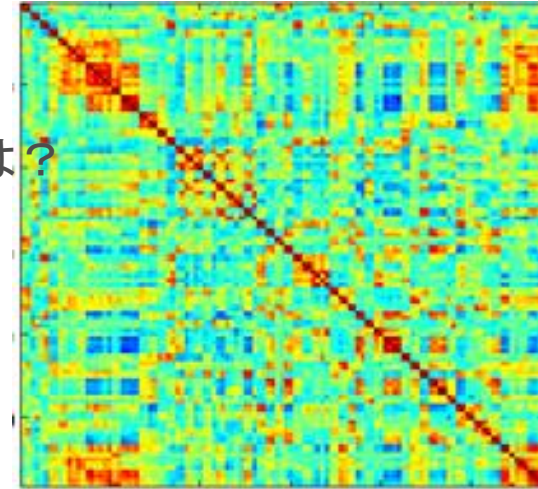
脳構造結合



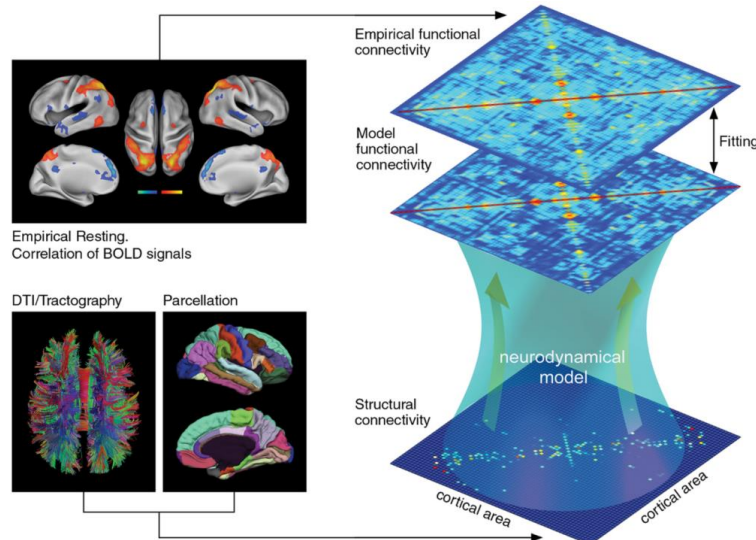
機能結合が
構造結合から
生じるメカニズムは？



機能結合



コネクトームダイナミクスモデリング



$$C_m \frac{dV_i(t)}{dt} = -g_m(V_i(t) - V_L) - g_{AMPA,ext}(V_i(t) - V_E) s_{AMPA,ext}^{AMPA,ext}(t) - g_{AMPA,rec}(V_i(t) - V_E) \sum_{j=1}^{N_E} w_{ij} s_j^{AMPA,rec}(t) - \frac{g_{NMDA}(V_i(t) - V_E)}{1 + \lambda e^{-\beta V_i(t)}} \sum_{j=1}^{N_E} w_{ij} s_j^{NMDA}(t) - g_{GABA}(V_i(t) - V_L) \sum_{j=1}^{N_I} w_{ij} s_j^{GABA}(t),$$

マクロコネクトーム研究の動向まとめ

拡散MRIと安静時fMRI機能結合法により、マクロスケール脳ネットワークの解明が進展

- 安静時のfMRI活動パターンはランダムではない。
- 相関解析や独立成分分析による安静時ネットワークの可視化。
- 安静時ネットワークと課題時の脳活動の関連性。
- 安静時機能結合と機械学習の組み合わせによる、精神疾患バイオマーカ研究の進展
- 構造結合と機能結合の間のメカニズムを探るコネクトームダイナミクスモデリング研究

講義内容

1. fMRIとは
2. ブレインマッピング
3. 脳情報デコーディング
4. マクロコネクトーム研究
- 5. まとめ**

Classまとめ

研究パラダイム	目的	実験方法	解析方法
ブレイン・マッピング	機能の地図を作る	タスクパラダイム	回帰、多重検定
脳情報解読	刺激に関する情報や心的状態を読み出す	タスクパラダイム	判別、回帰
マクロコネクトーム	脳領域間の結合のマップを作る	レストイング	相関、ネットワーク解析、判別

- fMRIの網羅性を活かした脳全体を調べる研究が進展
- 高い分解能を活かした細かい情報の読みだしとその方法論の成熟
- ビッグデータ・機械学習による新たな知見の獲得に期待