

[脳情報科学が拓く AI と ICT]

## ④ 人を理解するための BMI 技術



～精神疾患の理解と治療を目指して～

川鍋一晃 山下宙人 森本 淳 | (株) 国際電気通信基礎技術研究所 脳情報通信総合研究所

### 精神疾患の理解と治療を目指して

近年、精神疾患は増加傾向にあり、2030年にはうつ病が失病負荷最大の病気となるという予測もあるなど、深刻な社会問題となっている。そんな中、現在の症候だけにに基づき、医師の診察によるカテゴリーカルな診断・治療法選択の限界が指摘されており、生体情報に基づいた“客観的なものさし”（生物学的次元）によるスペクトラム、多次元的アプローチによる疾患の再定義が求められている<sup>☆1</sup>。MRI装置を用いた脳イメージング分野では、ここ10年の間、機械学習技術と脳イメージングデータ（脳構造データ、脳機能データ）を用いて、精密医療と個別化医療に向けた脳バイオマーカーの開発が国内・国外で進む一方で、MRIなどの大型の装置を用いることなく、脳波計（EEG）のような携帯型 Brain-Machine Interface（以下 BMI）を用いた簡便なニューロフィードバック手法の開発への橋渡しが期待される。しかし、そのためには計測機器自体の革新のみならず脳活動解読技術の高度化が必要である。

本稿では、上述のような精神疾患の理解と治療を目指した BMI 技術の新展開について解説する。具体的には、まず機能的磁気共鳴画像法（fMRI）によって計測される脳活動に基づく精神疾患バイオマーカー開発について概説した上で、簡便なニューロフィードバック法開発を見据えて、脳波（EEG）を用いた BMI 研究の近年の動向について紹介、最後に、複数の脳活動計測機器を組み合わせることで高い時間・空間分解能を同時に実現し、BMI の性

能向上に貢献するための技術を紹介する。

### 安静時脳機能結合 MRI データを用いた精神疾患判別

#### 安静時脳機能結合

安静時脳活動では、撮像時に受ける被験者の負担が少なく、開眼・閉眼状態など撮影条件にいくつかのバリエーションはあるものの、おおむね同じ状態の脳活動を測定しているという前提が妥当であるため、複数の研究間でデータを統合し、大規模なデータを集積することが可能である。

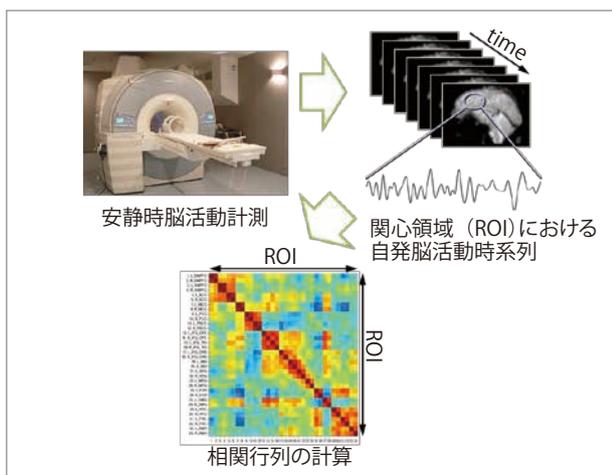
精神疾患にかかわる脳活動分析においては、どのような脳活動がそれぞれの精神疾患とかわるのかが明らかでないため、関心領域（Region of Interest: ROI）間の活動相関を網羅的に求めることで得られる相関行列を使って安静時の脳機能結合状態を評価する方法が広く用いられている（図-1 参照）。関心領域の設定手法は、たとえば解剖学的知見に基づいた分割を行う Anatomical Automated Labeling（AAL）などが知られている。上述のようなアプローチでこれまで、自閉スペクトラム症、気分障害、統合失調症、強迫性障害など、複数の精神疾患に対して脳機能結合に基づく病態理解および疾患判別に関する取り組みが行われてきた。特に米国においては、精神疾患患者および健常者の大量の脳機能結合データを含むデータベースの構築が国家的な取り組みとして進められている。具体的な事例としては、自閉スペクトラム症のデータベースである「The Autism Brain Imaging Data Exchange（ABIDE）」などが挙げられる。

<sup>☆1</sup> Cuthbert, B. N. and Insel, T. R.: Toward the Future of Psychiatric Diagnosis: The Seven Pillars of RDoC, BMC Medicine 11:126 (2013).

## データ駆動での精神疾患バイオマーカー導出

たとえば解剖学的な知見から脳の領域を分割する脳地図に基づいて全脳を対象とした機能的結合を用いる場合、ROI数は100以上、脳機能結合ベクトルの次元は1万程度になる場合がある。このような高次元のデータから精神疾患にかかわる特徴量の全容を仮説駆動的に抽出することはきわめて困難である。そこでまず、脳機能結合データとそれに対応する診断ラベルのデータ対を多数取得しデータ駆動により、ある被験者の脳機能結合データが疾患群・健常群のいずれに属するかを判断するための基準を導くことを考える。具体的には、その判別基準をあるパラメータセット（ここでは脳機能結合の部分集合とその結合相関値に基づいて判別境界を定める係数）によって表現（モデル化）し、そのパラメータの値をデータから導出するというアプローチを取る。その際に次の2点が問題となる。

1点目の問題は、脳機能結合データを疾患判別のための入力とする場合において、その入力は上述の例のように高次元となることである。判別基準を示すモデルのパラメータを導出するためには、少なくとも入力次元の数と同数以上のデータが必要となるが、高次元空間におけるパラメータ導出を可能とする大量のデータを集めること自体が困難である。そこで、多数ではあるけれども限られた数のデータから、高次元のパラメータを推定する手法を用いることが必要となる。



■ 図-1 安静時脳機能結合 MRI データの導出

もう1つの困難さは、特に安静時脳活動計測においては、さまざまな測定要因や被験者依存の要因によって、脳活動が影響を受けるということである。たとえば、同一人物の脳活動を異なる施設やスキャナによって撮像した場合にも、得られる脳機能結合データは異なり得る。そのような撮像・被験者条件のばらつきがある場合においても、的確に疾患と関連のある情報を脳活動から導き出す必要がある。従来研究では、そのほとんどが単一の施設で撮像されたデータに基づいて疾患判別基準の導出が行われてきた。そのため、同じ施設で得られたデータに対しては高い判別性能を示すバイオマーカー（ここではある精神疾患にかかわる脳活動状態に基づく指標）においても、他施設において同様の性能が保証されるとは限らない。

上述の2点の困難さに対応するために、(株)国際電気通信基礎技術研究所 (ATR)・東京大学・昭和大学の共同研究グループでは、まずサンプル数に比してパラメータ次元がきわめて大きい問題に対して、本質的に疾患に関連するデータ次元は小さいという仮定のもと、スパース推定に基づく正則化手法の導入によりパラメータ推定を行うことを可能とした。次に、測定要因や被験者依存の影響がある中で疾患に基づく情報を脳活動から的確に抽出するために、正準相関分析に基づく特徴抽出<sup>☆2</sup>と ATR 山下らが提案した階層ベイズ推定を用いるロジスティック回帰手法を組み合わせることを提案した。その結果として、日本における3つの施設で計測された脳機能結合データから求められたパラメータを用いて交差検定で8割以上、計測された場所も被験者もまったく異なる米国6施設のデータに対して7割以上の疾患判別率を示す自閉スペクトラム症バイオマーカーを導出することに成功している<sup>1)</sup>。この提案手法は、ほかの精神疾患判別に応用可能であることも分かってきた<sup>☆3</sup>。

☆2 Witten, D. M. et al. : A Penalized Matrix Decomposition, with Applications to Sparse Principal Components and Canonical Correlation Analysis, *Biostatistics*, 10 : pp.515-534 (2009).

☆3 この成果はAMED「脳科学研究戦略推進プログラム」の支援によって得られた。

ところで、これまで異なる精神疾患と考えられていたものが実は1つのスペクトラム上に表現されるという考え方も示されており<sup>2)</sup>、今後は多疾患バイオマーカー開発を通じてそれぞれの疾患の間の関係を明らかにすることが、より効果的な治療法開発に向けて重要となると考えられる。

## 携帯型 BMI 研究の動向

これまで述べたように、fMRI を用いた精神疾患の診断・治療の研究は進展しているが、さらに普及させるためには脳波など携帯型計測装置への技術移転が重要となる。すでに、注意欠陥・多動性障害 (ADHD) に対して、脳波を用いて診断を補助する Neuropsychiatric EEG-Based Assessment Aid (NEBA) System が米国内で市場化承認を受け、脳波ニューロフィードバック治療も試みられており、今後他の精神疾患への展開が期待される。ここでは携帯型 BMI 研究の現状について紹介する。

## 実環境で使える BMI を目指して

2000 年代前半までの非侵襲 BMI 研究の多くは脳波 (EEG) を用いており、信号に混入する可能性のあるノイズを低減させるために、実験室のような制約された環境下において、被験者が椅子に静かに座っている状態で実験・検証されていた。2000 年代終盤になると、スイス連邦工科大学ローザンヌ校 (EPFL) の Millán のグループや理研 BSI-トヨタ連携センターなどが BMI を用いた電動車椅子制御システムを構築し、BMI の実環境応用を目指す研究が進められるようになった<sup>3)</sup>。しかしながら、少数の被験者に対し、短い計測期間内での BMI 移動支援の可能性を示したにすぎず、残念ながら多くの人々がさまざまな社会生活の場面で BMI 技術を活用するにはまだ遠い状況であった。

## BMI による日常生活支援

利用者の意図を解読し、機械に伝える従来型 BMI

の可能性を広げる研究として、ATR がほか 4 組織と共同実施した総務省「脳の仕組みを活かしたイノベーション創生型研究開発」(2011～2014 年度)がある。一般生活環境で日常動作・コミュニケーション支援 BMI を目指したこのプロジェクトでは、日常生活の脳・環境情報の長時間計測、および BMI 生活支援技術の実証実験のために、ATR 敷地内に各種センサを配置した住居を整備した。また、信号を無線送信できる携帯型脳波計と近赤外光脳機能計測装置 (NIRS) を開発した。さらに、複雑な一般生活環境内での円滑な ICT 支援のために、住居内の多様な機器のデータ処理や操作を連携して行える柔軟性・拡張性のあるエージェントベース分散処理基盤を構築した。一方、住宅内で使用する電動車椅子に安心・安全な自律移動機能を実現し、利用者の負担軽減と利便性の向上を図った。

日常生活の脳活動は状況、時間、個人によってばらつきがあるため、意図や情動を安定的に解読するのは容易ではない。そこで、近年の自然言語処理システムをヒントにして、クラウド上の大規模データを活用したデータ駆動型脳情報解読法を開発した。これらの要素技術を統合することで「ネットワーク型 BMI」のプロトタイプを構築し、ATR の実験住宅において、利用者の意図に基づいてネットワーク接続された電動車椅子や家電を制御する BMI 日常生活支援例 (図-2 参照) の実証実験を成功させた<sup>4)</sup>。また、日常生活の快-不快情動を解読・提示する情動コミュニケーション BMI のプロトタイプも構築し、現在も内閣府 Im-PACT プログラムにおいて開発を継続している。

## BMI による機能補完から機能回復・向上へ

コミュニケーション支援や移動支援などの機能補完を目的とする BMI は、重い障害のある方々には有用な技術であるが、一般高齢者などより幅広い層の生活支援に活用するためにはいくつかの課題が残されている。第 1 に、常時使用となると、帽子をかぶるぐらいの感覚で脳活動計測装置を装着できるようにする必要がある。NICT が開発したウェアラブ



ル脳波計<sup>☆4</sup>が有望である。第2に、個人差や非正常性が大きい実環境脳計測信号を日々安定的に解読できるロバスト機械学習法の開発が必須である。第3に、複雑な日常生活状況を把握するためにIoTや人工知能を活用し、BMIと統合することでシステムの利便性を大幅に向上させる必要がある。

このため、より大きな社会需要が見込める機能回復・向上のためのBMIが注目されるようになり、脳の健康状態のモニタリングや、好ましい脳活動状態に誘導するニューロフィードバックの研究開発が進展している。慶應義塾大学は、ATRと共同で開発したリアルタイム脳活動フィードバックシステムに基づいて、ロボット義手を用いた脳卒中のリハビリ技術を開発し、実際に慶應義塾大学病院リハビリテーション科においてBMI療法として治療の選択肢の1つとして提供されている<sup>☆5</sup>。ATRでもBMIリハビリに応用できるさまざまな外骨格ロボットの開発を慶應義塾大学と進めている。海外ではたとえばシンガポールのGuan博士らがBMIの臨床応用に取り組んでいる。臨床分野以外では、語学教育への応用として、最近Chang博士ら国立研究開発法人情報通信研究機構(NICT)と大阪大学グループが音の違いに対して反応する脳活動

(Mismatch Negativity: MMN)を強化する脳波ニューロフィードバック技術を開発し、英語のRとLを聞き分ける能力が向上することを実験的に示している。これらの成功例に対して、精神疾患は脳内のさまざまなネットワークが複雑にかかわっており、次に解説する、より高度な脳情報解析法の開発が不可欠である。

## 複数データ統合による脳活動イメージング

異なるデータをソフトウェア的に統合する複数データ統合は、お互いの長所を活かし、短所を補完し、単体では不可能な計測性能の達成を目指す有望なアプローチである。ここでは、複数データ統合による電流源推定法について概説する。電流源推定法は脳波・脳磁図データから脳内の電気活動をアルゴリズム的にイメージングする手法であり、神経細胞の動作クロックに相当するミリ秒のオーダの電気活動を非侵襲な計測方法を用いて可視化する。電流源推定法は、脳情報処理プロセス解明のための基礎研究、BMIなどのリアルタイムアプリケーション、癲癇の術前診断にも利用されており、神経疾患や精神疾患の診断・治療等への適用も期待されている。

## 電流源推定問題

脳波・脳磁図はミリ秒のオーダで変化する脳内の電気活動が生成する電位・磁場を頭に設置した脳波電極や超感度磁場センサで計測する時間分解能に優れた脳活動計測方法である。電気活動の正体は、微視的に見ると、大脳新皮質表面に分布する数万個以上の錐体細胞の樹状突起における、同期した後シナプス電位といわれている。電流源推定問題は『脳波または脳磁図の観測信号から脳内における電流活動分布を再構成する問題』であり、観測情報だけでは唯一解が求まらない不良設定性を含む困難な問題であることが知られている<sup>5)</sup>。

電流源推定問題は、電流源が作る磁場・電位をシ

☆4 成瀬 康：誰でも簡単に脳波が測れるウェアラブル脳波計の開発—技術移転を通じた研究成果の社会還元—, NICT NEWS 2014. 8, pp.1-2.

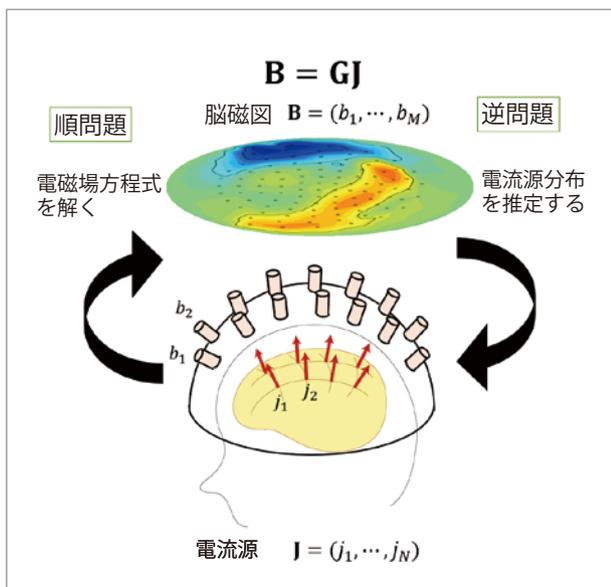
☆5 [http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/medical\\_info/presentation/201608.html](http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/medical_info/presentation/201608.html)



■ 図-2 BMIによる日常生活支援例

ミュレーションする順問題と観測信号とシミュレーションを比べて電流源を推定する逆問題の2つの部分問題に分けられる (図-3)。脳内をグリッド上に離散化し各点における電流源強度を集めたベクトルを  $\mathbf{J}$ 、センサにおける観測磁場を集めたベクトルを  $\mathbf{B}$  とすると、順問題の解は、電磁場の支配方程式であるマクスウェル方程式を解くことにより、 $\mathbf{B}=\mathbf{G}\mathbf{J}$  の線形方程式で与えられる。つまり、観測磁場は各点の電流が作る磁場の線形の重ね合わせで表される。

逆問題は、この線形方程式の解を求める問題である。しかし、この問題は、観測信号  $\mathbf{B}$  の次元 100 ~ 400 に対して未知数である電流強度  $\mathbf{J}$  の次元は数千オーダー (グリッド間隔を数ミリとしたとき) であり、パラメータ数が観測数よりもはるかに大きい不良設定問題となり、解は一意に定まらない。解空間を制限するために、電流源に関する事前知識をモデル化し観測情報を補完する必要がある。電流源  $\mathbf{J}$  は数学的には数千次元の実数ベクトルであるが、すべてのパターンが生成されるわけではなく、生物学的制約に制限されたごく一部の部分空間を占めると考えられる。つまり、この部分空間に関する知識を神経科学の知見をもとに導入していくことが、逆問題を解決するために本質的に重要である。



■ 図-3 電流源推定問題 (脳磁図の例)

## 神経科学の定性的な知見を事前情報として用いた電流源推定法

一番初期のころの電流源推定法は事前知識として神経科学の定性的な知見を導入していた。ダイポール法は、初期感覚野の刺激応答が少数の局在した神経活動で記述できるという知見から、少数の電流源のみを仮定する。この方法はあらかじめ少数の電流源から観測信号が生成されることが知られているときに適用可能であり、利用可能な実験条件は限定的である。また、脳全体の電流源強度の大きさに制約を課す(消費エネルギーに対する制約と解釈できる)最小二乗ノルム法、電流源の空間的なスムーズさを事前情報とした LORETA 法、機能局在の知見からスパースな電流分布を仮定する最小電流法や自動関連決定事前分布を用いたベイズ推定法などさまざまな手法が提案されている。

## 複数データ統合による電流源推定法

定性的な事前情報は有効であるものの、部分空間を十分に制限することができず、空間的に拡がった電流源分布や局在誤差の大きい分布が得られることがある。空間精度(定位性や分解能)を向上させるために、計測性能が補完的であり高い空間分解能を有する fMRI データを事前分布として統合する複数データ統合による電流源推定法が提案された。2000 年に提案された Dale 博士らの方法では、最小二乗ノルム解の重みとして、fMRI の活動マップ情報を導入する。電流源の空間パターンは fMRI の空間パターンとほぼ同じになり、そこに脳磁図の時間変化波形をマップしたような推定結果が得られる。しかし、fMRI は血流応答であり秒単位の神経活動の積算値を見ているのに対して、脳波・脳磁図は数百ミリ秒の神経の同期集団活動を見ていることから、まったく同じ空間パターンになるというのは強すぎる制約である。その制約を弱める方法として、ATR の佐藤らは、階層ベイズモデルによって、確率的に fMRI 空間パターンを導入する方法を提案した<sup>6)</sup>。この方法により、fMRI 空間パター



ンを部分的に脳磁図データから改変しながら、電流源推定ができるようになり、fMRI 活動マップとミリ秒の電気活動の活動位置が完全に一致しないときにも対応できるようになった。高速提示四半視野刺激に対する初期視覚野の活動の可視化に始まり、脳活動を用いた指運動軌跡の予測、運動想起時の脳活動を用いたロボット制御など BMI における精度向上などその有効性を確認している。

fMRI を用いる方法では、同一実験を fMRI でも計測する必要があり、その実験コストの高さが課題である。また、高次認知課題では個人レベルで fMRI 活動を得るのが難しいケースも存在する。このような問題に対して、BrainMap や Neurosynth<sup>☆6</sup> などの fMRI メタ解析データベースを活用するのは有効な解決策となるかもしれない。

佐藤らの方法は、近年福嶋らによりさらに拡張され、脳磁図・fMRI に加えて脳の構造的ネットワークを反映する拡散 MRI データを統合する方法に拡張された。脳は複数の領野が白質繊維からなる配線構造で結合するネットワークとみなせる。各領野の電流源活動パターンはネットワーク上の信号伝達ダイナミクスに従い変化する。もし、この過程をうまくモデル化できれば、電流源推定の事前情報として有用であるかもしれない。この方法では、拡散 MRI データから得られる脳構造的ネットワーク情報に従った信号伝達ダイナミクスモデルと fMRI 活動マップが持つ空間情報を事前情報として利用することにより、ダイナミクスと電流源を同時に推定することに成功した<sup>☆7</sup>。ダイナミクスモデルを利用することの最大の利点は、過去や未来の情報を活用することにより不良設定性が減少することである。現在、この方法による電流源推定の精度改善はそこまで大きくないが、今後の脳ダイナミクスモデルの理論・実証研究の進展に伴い、電流源推定のブレイクスルーに繋がるかもしれない。

## 今後の展望

本稿では精神疾患の理解と治療を目指す BMI 技術について多層的な解説を試みた。fMRI 脳機能結合に基づく精神疾患の客観的診断法やニューロフィードバック治療の研究が進展する一方、脳波を用いた脳卒中リハビリなど脳機能回復のための BMI も実用化された。fMRI と脳波という異なる脳計測装置を用いた BMI 研究の接点に位置する次のチャレンジは簡易型 BMI ニューロフィードバックによる精神疾患の治療であり、複数データ統合法などの数理技術のさらなる発展が不可欠である。

### 参考文献

- 1) Yahata, N. et al.: A Small Number of Abnormal Brain Connections Predicts Adult Autism Spectrum Disorder, Nature Communications, Vol.7, No.11254 (2016).
- 2) Adam, D. : Mental Health : On the Spectrum, Nature, Vol.496, No.7446, pp.416-418 (2013).
- 3) Millán, J. d. R. et al. : Combining Brain-computer Interfaces and Assistive Technologies : State-of-the-art and Challenges, Frontiers in Neuroscience, Vol.4, Article 161 (2010).
- 4) Kanemura, A. et al. : A Waypoint-based Framework in Brain-controlled Smart Home Environments : Brain Interfaces, Domotics, and Robotics Integration, Proc. of IROS 2013, pp.865-870 (2013).
- 5) Baillet, S., Mosher, J. and Leahy, R. M. : Electromagnetic Brain Mapping, IEEE Signal Process. Mag., Vol.18, No.6, pp.14-30 (2001).
- 6) Sato, M. et al. : Hierarchical Bayesian Estimation for MEG Inverse Problem, Neuroimage, Vol.23, No.3, pp.806-826 (2004).

(2017年9月28日受付)

川鍋一晃 kawanabe@atr.jp

1995年東京大学大学院工学系研究科博士課程修了。博士(工学)取得。東京大学助手、Fraunhofer 財団研究員を経て現在に至る。脳情報解読とその実環境応用の研究開発に従事。

山下宙人 oyamashi@atr.jp

2004年総合研究大学院大学統計科学専攻博士課程修了(博士学術取得)。2004年から(株)国際電気通信基礎技術研究所脳情報研究所の研究員、2013年から計算脳イメージング研究室室長。統計的時系列解析やベイズ学習のヒト脳イメージングデータへの応用に関する研究に従事。

森本 淳 xmorimo@atr.jp

NAIST 情報科学研究科博士後期課程修了、Carnegie Mellon Univ. 博士研究員、ATR 脳情報研究所研究員、JST-ICORP 計算脳プロジェクト研究員を経て、現在 ATR 脳情報通信総合研究所 プレインロボットインタフェース研究室室長。

<sup>☆6</sup> Brainmap : <http://www.brainmap.org/>, Neurosynth : <http://neurosynth.org/>

<sup>☆7</sup> この成果は NICT 委託研究 173 番の支援によって得られた。