

令和 6 年度 防衛装備庁
安全保障技術研究推進制度

研究成果報告書

全脳ネットワークを活用した革新的 脳ダイナミクスイメージング法

令和 7 年 5 月

株式会社国際電気通信基礎技術研究所

本報告書は、防衛装備庁の安全保障技術研究推進制度による委託業務として、株式会社国際電気通信基礎技術研究所が令和4年度から令和6年度にかけて実施した「全脳ネットワークを活用した革新的脳ダイナミクスイメージング法」の成果を取りまとめたものです。

1. 委託業務の目的

全脳ネットワークダイナミクスモデルを活用した電流源推定法の開発により、非侵襲でありながら、脳深部活動を含めた全脳の神経集団活動を高い時間・空間分解能で可視化する「革新的脳ダイナミクスイメージング手法」を開発する。そしてヒト脳イメージング研究にパラダイムシフトを起こし、神経疾患や精神疾患の革新的な診断・治療技術またはブレイン・マシン・インタフェース技術の創出に貢献することを目標とする。

具体的には、非侵襲かつ簡便な計測装置でありながら高い時間分解能をもつ脳波・脳磁図データをもとに計算アルゴリズムを用いて脳内電流を可視化する電流源推定法を、全脳ネットワークダイナミクスモデルを用いて拡張することにより、脳磁場/脳波で直接観測が困難な海馬や視床などの脳深部領域を含めた電流活動を脳深部領域の活動も含めた神経電流活動の可視化技術を実現する。脳波・脳磁図の生成モデルとして、既存のマクスウェル方程式ベースの電磁場モデルに加えて、マクロスケールの全脳ネットワークダイナミクスモデルを仮定し、カルマンフィルタを参考にした逆推定アルゴリズムを導出する。全脳ネットワークダイナミクスモデルとして、この10年間で急速に進展したコネクトームダイナミクスモデリングの枠組みを用いて、拡散MRIやT1-MRIなどの脳構造データをベースにしたリアリスティックなモデルを作成する。

本研究のプライマルな最終目標は、既存の電流源推定法では無視されてきた、脳磁場/脳波で観測が困難な海馬や視床などの脳深部領域を含めた電流活動を復元することである。直接観測できない脳深部の電流が推定出来るということを、シミュレーションにおいて統計的に有意な精度で真値を再現できることにより示す。一方、本手法ではダイナミクスにより感度の不均一性の問題が緩和されるため、大脳皮質領域でも精度の向上が見込まれる。そこで、セカンダリな最終目標として、大脳皮質領域の空間分解能を高い空間分解能をもつfMRIデータのネットワーク解析で用いられる最先端の脳領野区分と同じ程度に向上させることとする(例えば Glasser らが提案したマルチモーダルパーセレーションでは大脳皮質領域 360 領野、1 領野の平均面積 320mm^2)。

最終目標達成のために、以下の3つ要素課題に取り組む。

要素課題1：全脳ネットワークダイナミクスモデリング

ヒト実験データに基づいたリアリスティックな全脳ネットワーク構造モデルを構築し、ヒト実験データの結果を説明可能な全脳ネットワークダイナミクスモデルを開発する。

要素課題2：全脳ネットワークダイナミクスモデルを用いた電流源推定アルゴリズム

全脳ネットワークダイナミクスモデルおよび脳磁図/脳波のデータをもとに脳電流を推定するアルゴリズムの開発を行う。

要素課題3：実験検証

脳磁図/脳波データに開発した電流源推定アルゴリズムによって得られる革新的脳ダイナミクスイメージング法の妥当性を計算機実験およびヒト実験データを用いて多角的に検証する。

2. 研究開始時に設定した研究目標の達成度

本研究では以下のように2つの最終目標を設定した。

プライマリ目標：『既存の電流源推定法では無視されてきた、脳磁場/脳波で観測が困難な海馬や視床などの脳深部領域を含めた電流活動を復元することである。直接観測できない脳深部の電流が推定出来るということを、シミュレーションにおいて統計的に有意な精度で真値を再現できることにより示す。』

セカンダリ目標：『大脳皮質領域の空間分解能を高い空間分解能をもつfMRIデータのネットワーク解析で用いられる最先端の脳領野区分と同じ程度に向上させることとする(例えば Glasser らが提案したマルチモーダルパーセレーションでは大脳皮質領域360領野、1領野の平均面積 320mm^2)。』

達成度はプライマリ目標100%、セカンダリ目標50%とする。

『3. 委託業務における研究の方法及び成果』の3. 実験検証にあるようにプライマリ目標

を達成した。具体的には、大脳皮質68領野+視床(脳深部)2領野、計70領野からなる全脳ネットワークダイナミクスを用いたシミュレーションによって、実データ解析適用可能な実用的運用条件のもと、統計的に有意な精度で真値を再現できることを示した(研究達成度100%)。

セカンダリ目標に関しては、高解像度のモデル探索に想定以上の計算がかかることが判明し、研究期間内に達成できなかった。しかし、70領野モデルの精度検証において大脳皮質領域における電流推定精度の大幅な精度改善が見られていることから、開発した方法論を用いることにより達成が見込める(研究達成度50%)。

3. 委託業務における研究の方法及び成果

研究成果概要

『研究概要』非侵襲な計測でありながら、脳深部活動を含めた全脳の神経集団活動を高い時間・空間分解能で可視化する革新的脳ダイナミクスイメージング手法を開発するために、全脳ネットワークダイナミクスモデルの開発、動的電流推定法の開発、4つの実験検証を実施した。さらに、将来展開を見据えて第2世代脳磁場計測光ポンピングマグネトメータに関する先進的な研究を実施した。

『研究成果』大規模実験データに基づき、安静時における複数の実験計測事実を再現する大脳皮質および視床70領野から構成される標準全脳ネットワークダイナミクスモデルの開発に成功した。リンクモデルを導入した動的電流源推定問題の理論的枠組みを提案し、アンサンブルカルマンフィルタを参考にした独自の動的電流推定アルゴリズムを開発し、データ解析に必要な運用ルールの整備とともにプログラム実装した。シミュレーションデータ・実データ解析による精度検証、再現性検証、応用可能性検証、社会実装可能性検証を通して、提案コンセプトの実証に成功し、プライマリゴールの達成を確認した。また、観測ノイズのモデリングにおいても、コレントロピー最大化基準によるノイズロバストネスを兼ね備えた電流源推定法アルゴリズムの開発に成功した。さらに、将来展開を見据えた第2世代脳磁場計測を活用した先進的な研究を実施し、新型計測用キャップの開発、キャリブレーションアルゴリズムの開発、およびブレイン・マシン・インタフェースへの応用可能性の基礎検討において、いずれも期待以上の成果を得た。

以下、革新的脳ダイナミクスイメージング手法開発の成果については本節に記載し、第2世代脳磁場計測に関する先進的な研究の成果については4.1に記載する。

革新的脳ダイナミクスイメージング手法の開発

要素課題1、2、3にあるように、革新的脳ダイナミクスイメージング法の開発は、全脳ネットワークダイナミクスモデルの開発、それを活用した電流源推定アルゴリズムの開発、そして実験検証の3つの段階からなる。以下では、3つの段階それぞれについて、研究内容、研究成果を述べる。その後、追加検討として行った観測ノイズ頑健性を備えた電流源推定アルゴリズム開発に関する成果を述べる。本研究成果は、日本生体磁気学会およびBIOMAG2024の2つの学会において発表を行い、さらに Neural Networks および IEEE Transactions on Medical Imaging の2つの国際学術誌において報告した。

1. 全脳ネットワークダイナミクスモデルの開発

全脳ネットワークダイナミクスモデルは、

- ・ 構造結合および領野情報からなる脳構造ネットワークモデル
- ・ 領野の神経活動ダイナミクスの時間発展を記述する神経集団ダイナミクスモデル

の2つの要素からなる。シミュレーションにより、全脳の神経活動を領野レベルの空間解像度、ミリ秒の時間解像度で再現する。モデルには、領野間結合強度や、神経集団ダイナミクスモデル内のパラメータなど調整すべきパラメータが含まれる。これらのモデルパラメータは、シミュレーションから生成された脳活動が実験データを再現するように調整される。本研究開発では、全脳ネットワークダイナミクスモデルを構築するために、最新のプロトコルで計測された高品質かつ大規模なデータセットをもとに、脳構造モデルを作成し、複数の実験脳活動データから得られ

る複数の実験評価指標を設定し、神経集団ダイナミクスモデルの網羅的に探索により、汎用性および信頼性の高いモデル開発を目指した。

1.1 モデル構築・モデル評価のための実験データ解析

全脳ネットワークダイナミクスモデルの基盤となる脳構造ネットワークモデルおよび、モデル評価用の実験指標を算出するために、大規模なデータ解析を行った。解析したデータはアメリカ Human Connectome Project¹で計測された拡散MRI、T1-MRI、fMRI、脳磁図(MEG)データおよびドイツ LEMON project²で計測されたEEGデータである。初期検討において頑健な構造結合を計算するのに必要な被験者数は50名程度と見積もられたため、その4倍の約200名の被験者データをもとに脳構造ネットワークモデル、評価用実験指標を算出することにした。解析内容の詳細は以下のとおりである。

- 214名の拡散MRIおよびT1-画像データに対して、spherical deconvolution modelを用いた確率的トラクトグラフィ解析を実施した。算出したトラクトグラフィと領野分割情報をもとに個人ごとの脳構造ネットワークモデルを作成し、被験者平均をとることにより、標準脳構造ネットワークモデルを構築した。領野分割としてDesikanアトラス³皮質68領野+視床2領野からなるモデルおよび、Glasserアトラス⁴皮質360領野+視床8領野からなる2つの空間解像度のモデルを構築した。先行研究で報告されている結合重み・長さ分布、ネットワーク指標などをもとに構築したモデルの妥当性検証を実施した⁵。時間的制約のため、後者を用いたダイナミクスモデル構築は完了しなかったため、これ以降は前者のモデルを用いた手法開発について説明する。
- 構造モデル構築に利用した214名の被験者の安静時fMRIデータの解析を行った。15分間x4ランのミニマム前処理済みfMRIデータに対して、回帰分析を用いた標準的なパイプライン（ただしグローバルシグナルは含めない）により機能結合行列、機能結合ダイナミクスヒストグラムを算出した。3つの先行研究をもとに結果の妥当性検証を行った⁶⁻⁸。
- 構造モデル構築に利用した214名に含まれる87名の安静時MEGデータの解析を行った（公開されている全MEGデータ）。ビームフォーマ法によって電流源を推定し、電流源空間における機能結合及び機能結合ダイナミクスヒストグラムを、シータ帯(4-8Hz)、アルファ帯(8-12Hz)、ベータ帯(13-30Hz)の3つの周波数帯について計算した。電流源のソースリーケージの影響を減らすために直交射影を適用したものと、適用していないものを算出したが、前者は機能結合を過剰に小さく見積もるため、後者を評価指標として適用することにした。Colcoughらの先行研究⁹をもとに妥当性検証を行った。
- LEMONデータ190名の安静時EEGデータをもとにマイクロステートを算出した。マイクロステートは、時々刻々変化するEEGトポグラフィをクラスタリング解析することに得られ、安静時EEGデータでは、4~5個のテンプレートパターンでデータの70%以上の分散値を説明できることが知られている。ここでは、LEMONデータにクラスタリングアルゴリズムを適用することにより、被験者共通の4つのテンプレートパターンおよびテンプレート間の遷移行列を算出した。先行研究をもとに妥当性検証を行った¹⁰。

以上をまとめると、大規模データセットをもとに、全脳ネットワークダイナミクスモデルの基盤となる標準脳構造ネットワークモデル、および、fMRI、MEG、EEGの3つの異なる計測モダリティで観測される異なる時間スケールの実験評価指標を算出した（図1）。

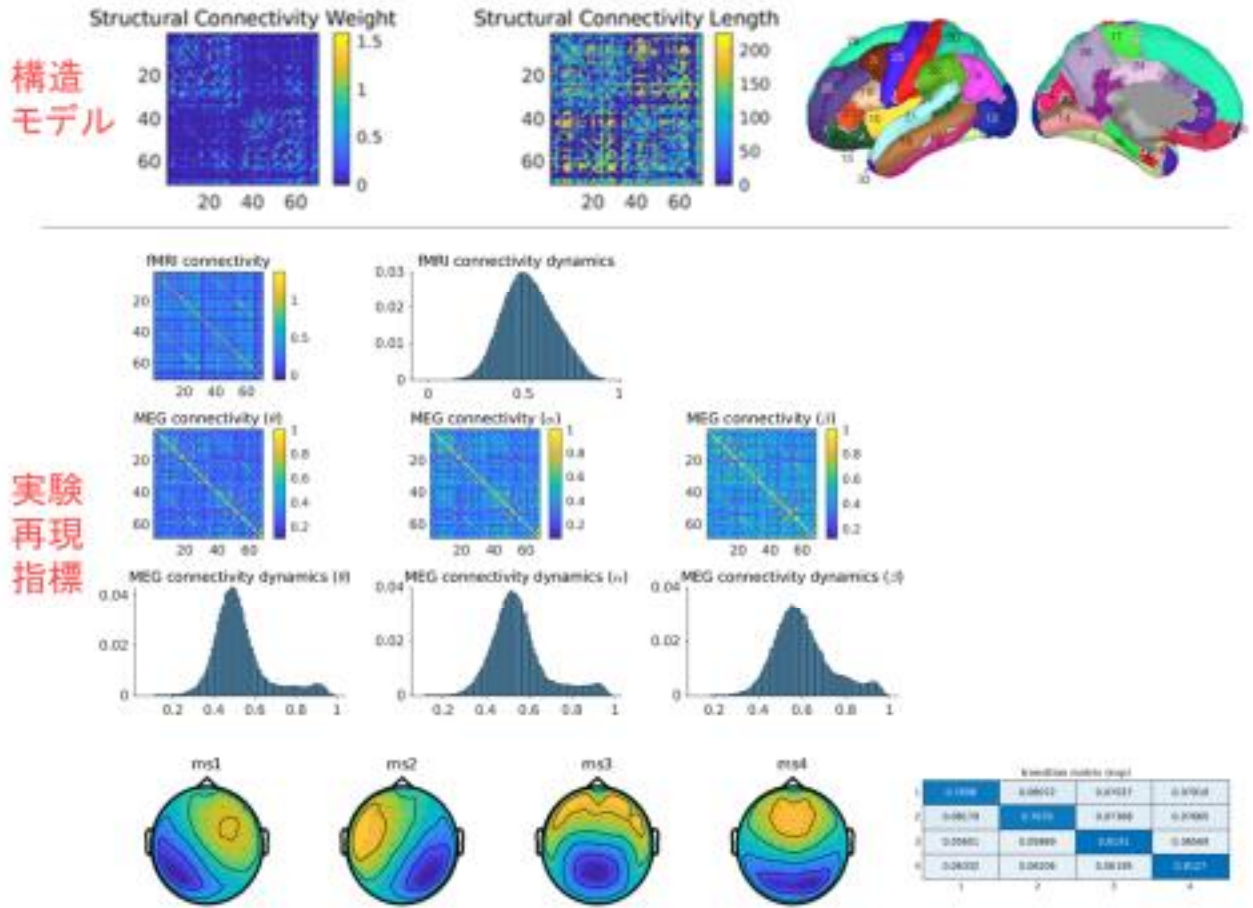


図1：標準脳構造ネットワークモデルと実験評価指標

1.2 全脳ネットワークダイナミクスモデルの開発

1.1で算出した構造モデルおよび実験評価指標をもとに、全脳ネットワークダイナミクスモデルの主要な構成要素である神経集団ダイナミクスモデルの選定・パラメータ最適化を行う。この分野では、Wilson-cowan¹¹、Jansen-Rit¹²、Later-Breakspear¹³、Decoの縮約モデル¹⁴、Quadratic integrate fire modelなど様々なモデルが提案されており、どのモデルが良いかは専門家の間でも一致しない。特にマルチモーダルな評価指標を用いたモデル研究はまだ少ないため、広い範囲のモデル探索が必要である。そこで、まずどのモデルが良いかのラフなスクリーニングを行い、その後、候補となるモデルのパラメータ最適化を行うことにした。具体的には、探索フェーズの第1期、初期モデル開発の第2期、モデル改良の第3期の3つフェーズからなるモデル開発を実施した。

全脳ネットワークダイナミクスモデルは、各領野の神経集団ダイナミクスを記述する微分方程式 f を1.1で算出した脳構造結合で繋いだ連立微分方程式として記述される。 x_i を領野 i の神経活動として C_{ij} を領野 i と j を結ぶ構造結合強度とすると、一般には以下のような式で記述される。

$$\frac{dx_i}{dt} = f(x_i, u_i), \quad u_i = g \sum_{j \neq i} C_{ij} x_j$$

ここで g はグローバルカップリングパラメータと呼ばれるネットワーク全体のダイナミクスの挙動を決める重要なパラメータであり、実験データに合わせた調整が必須のパラメータである。

本研究では、適当な初期値（基本的にはランダムな値）から始めて微分方程式を数值的に解くことで、900秒（15分間）の全脳神経活動を生成し、fMRI、MEG、EEGそれぞれの計測モデルを適用することで模擬的な観測データを作成し、実データ解析と同様の解析パイプラインを適用し、評価指標を算出する。この一連の過程を「1シミュレーション」と定義する。シミュレーション

から得られた評価指標と、節1.1で算出した実験評価指標を比較することにより、各モデルおよびそのパラメータ設定の妥当性を評価する。モデル探索とは、このシミュレーションを繰り返し実行し、実験再現度の高いモデル構造およびパラメータを見出すプロセスであり、精度向上のためには多くの試行錯誤を要する、地道かつ探索的な作業である。本研究におけるモデル開発の総括は、表1に示す。

表1 全脳ネットワークダイナミクスモデルの開発まとめ

	第1期	第2期	第3期
目的	有望なモデルのスクリーニング	視床-皮質モデルの探索	視床-皮質モデルの改良
実験データ	大脳皮質78領野または68領野, Endo et al. 2020の小規模データ, 本研究のデータ	大脳皮質68領野+視床2領野, N=152	大脳皮質68領野+視床2領野, N=107, 訓練データと学習データを分離
パラメータ最適化	グリッドサーチ	共分散行列適応進化戦略	共分散行列適応進化戦略
シミュレーション回数	約14000回	800000 >	720000
結果	Wilson Cowan modelが第1世代、 第2世代の実験データともに説明力が高い	視床と皮質で異なるパラメータを 仮定したWilson Cowan modelが精度が高い	2つの有望なモデルの決定。 視床と皮質で異なるパラメータを 仮定したWilson Cowan modelおよび2層 Wilson Cowan model

第1期モデル開発では、広いモデル集合の中から、有望なモデルのスクリーニングを行った。具体的には、上記に挙げたモデルを含む約10種類の神経集団ダイナミクスモデルを候補として、我々の先行研究¹⁵で利用した数名規模の少人数データから算出した構造モデル・評価系（第1世代データ）、および、今回新たに算出した大規模データセットに基づく構造モデル・評価系（第2世代データ）の2つのデータセットにおいて、実験再現性の高いモデルの選定を行った。10種類のモデルについて、各領野の神経集団ダイナミクスモデルのパラメータは先行研究のものを使い、グローバルカップリングパラメータを含む1~3個のパラメータのみグリッドサーチにより最適化し、それぞれの最適パラメータにおけるモデル間比較を行った。結果、Wilson-Cowanモデルが2つのデータセットで高い精度を持つことが判明した（図2）。EEGのモデルとして提案されたJansen-Ritモデルは、fMRIの再現指標の成績がよくなく、我々の先行研究で用いたLater-breakspearモデルは、新しく開発したデータセットにおいて、モデルの複雑さのためか、再現度はすべて低い値となった（図に記載していない）。なお、本結果は各モデル間で探索条件が必ずしも公平に設定されているわけではないため、比較に一定のバイアスが含まれている可能性がある点に留意が必要である。また、本結果はWilson-Cowanモデル以外のモデルが実験データを再現できないことを示すものではなく、あくまでも少数のパラメータ最適化の結果、実験評価指標が再現できなかったこと示すにすぎない。



図2：第1期開発の結果

第2期モデル開発では、視床を脳深部領域として含む、計70領域からなる構造モデルを用いて、とくに視床-皮質間の結合パターンに注目したWilson-Cowanモデルをベースとした全脳ネットワークダイナミクスモデルの探索、およびパラメータ最適化を行った。共分散行列適応進化戦略¹⁶の実装により、同時に最適化可能なパラメータ数をグリッドサーチの数個から10個以上に増やすことに成功し、最適化効率が10倍以上に改善したもとの探索を実施した。なお、本研究で視床を対象とした理由は、以下のように視床が脳機能において極めて重要な役割を担っているためである。第一に、視床は感覚器や内受容感覚と大脳皮質との中継点として機能し、感覚情報の統合に関与している。第二に、視床はあらゆる皮質領域と広範に接続し、脳全体のダイナミクスを調整する中核的な構造である。第三に、視床は精神疾患における病態形成や意識との関連が指摘されており、脳機能理解の鍵となる領域であると考えられる。

実験データを細かに観察すると、皮質-視床間に強い構造結合があるものの、fMRIで観測される機能結合の強度は大きくない（図3上）。この実験的事実を再現するために、皮質と視床が同じダイナミクスパラメータをもつhomogeneous modelと、視床と皮質で異なるパラメータをもつheterogeneous modelを比較した。それぞれのモデルにおいて、8~9個のパラメータを最適化し、最適化後のモデル間比較を行った。その結果、heterogeneous modelが皮質-視床間の機能的結合をより高い精度で再現できることが判明した（図3下）。さらに、fMRIの機能結合におけるダイナミクスのヒストグラム、およびMEGにおけるベータ帯域の機能的結合（FC）を除く、その他の複数の指標においても、heterogeneous modelが再現精度を改善することが示された。再現性向上の背景となるメカニズムの検討として、各領域における神経活動の振る舞いを解析した。その結果、homogeneous modelでは皮質および視床の双方が主にアルファ帯域で振動していたのに対し、heterogeneous modelでは皮質はアルファ帯域、視床はシータ帯域と、それぞれ異なる振動特性を示すことが明らかとなった。

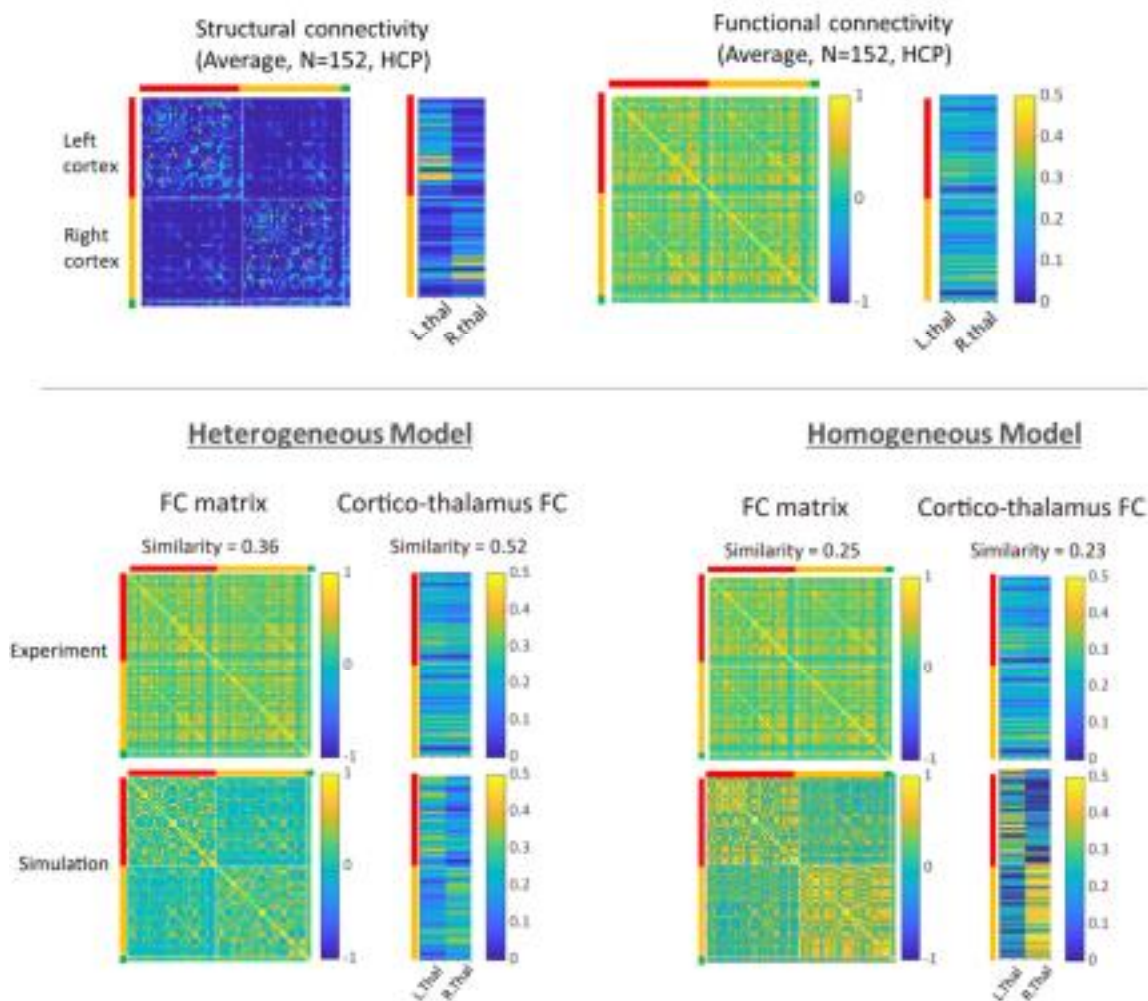


図3：第2期開発結果

第2期におけるモデル探索の結果を踏まえ、第3期モデル開発では、より精緻かつ発展的なアプローチによるモデル構築を実施した。特に、モデルの最適化に用いるデータと評価に用いるデータを完全に異なる被験者群から取得することで、最適化と評価の系を明確に分離し、再現性指標の汎化性能を評価可能な設計へと改善を図った。新たな発展的モデルとして、Mejiasらが提案した皮質層構造モデル¹⁷の検討を行った。彼らのモデルは大腦皮質の層構造に注目したものであり、各脳領域に浅層および深層に異なる時定数を持つWilson-Cowanモデルをカップリングしたモデルを仮定する（浅層：ローガンマ帯、深層：アルファ帯）。サル視覚野ネットワークをモデリングし、階層的情報処理のダイナミクスを再現することに成功している。本研究では、このMejiasモデルを安静時の全脳ネットワークダイナミクスモデルとして応用可能かを検証した。しかし、原著モデルを構造結合に基づいて単純に接続するのみでは、脳全体の機能的ダイナミクスを再現することはできなかった。試行錯誤の末、活性化関数に修正を加えることにより、全脳レベルでのダイナミクス再現に成功した。最終的には、大腦皮質はMejiasらの層モデル、視床はWilson-cowan modelからなるheterogeneous+layerモデルと第2期で開発したheterogeneousモデルの2つのモデルを複数の実験指標を再現可能な標準脳ネットワークダイナミクスモデルとして選抜した（図4）。

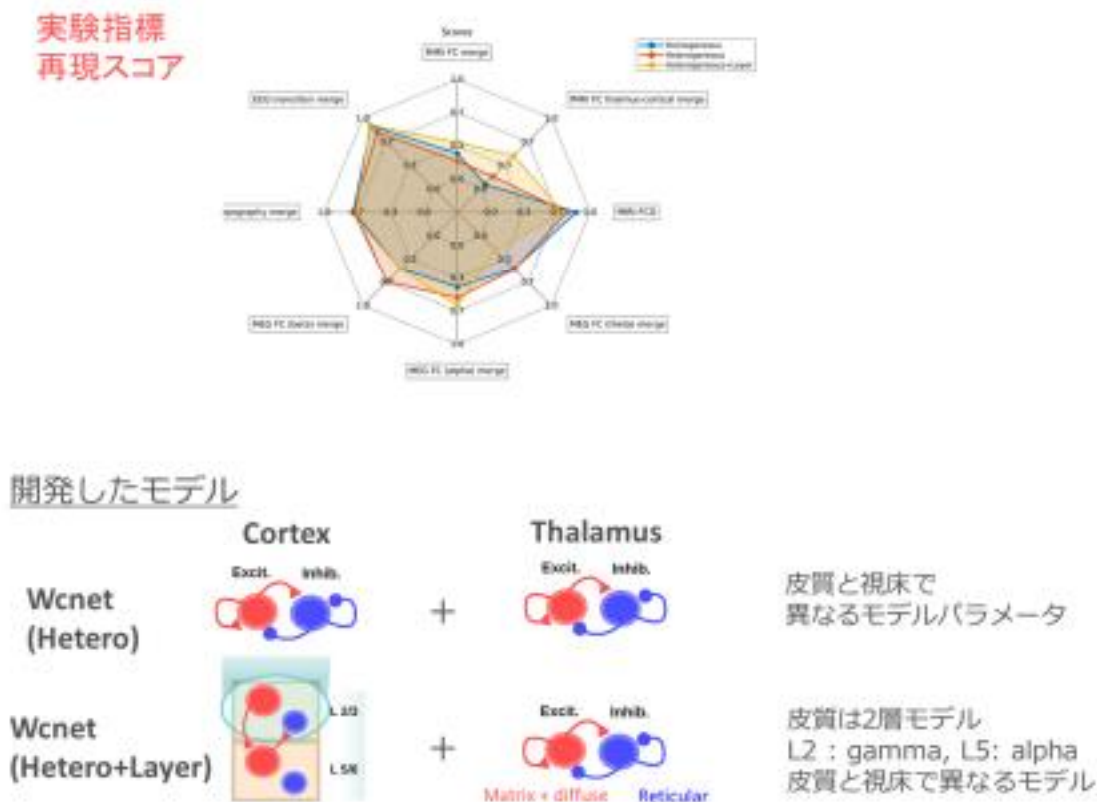


図4：第3期開発結果。上図；最適化したモデルの実験指標の再現スコア。
下図：開発した2つのモデルの概要（数式は複雑になるため省略する）。

2. 動的電流源推定アルゴリズムの開発

1. で開発した標準全脳ネットワークダイナミクスモデルを活用した革新的脳ダイナミクスイメージング手法を確立するために、動的電流源推定問題の一般的かつ拡張性の高い理論的枠組みを提案し、それを解く電流源推定アルゴリズムの開発、プログラムの実装、およびその運用方法の整備を行った。

電流源推定とは、脳波（EEG）や脳磁図（MEG）の計測データから、その発生源である脳内の電流活動を推定する方法であり、非侵襲脳計測データからミリ秒の時間分解能で脳活動を可視化する技術である。電流源推定問題は、順問題と逆問題の2つの問題から構成される。順問題は、脳内の電流活動から脳波・脳磁図信号を計算する問題であり、マクスウェル方程式に基づく電磁場理論を用いて記述される。脳活動の周波数帯が比較的低いため準静的近似が成立し、その結果として、リードフィールド行列と呼ばれる線形写像によって表現される。なお、脳深部は、センサとの距離が遠く、また大脳皮質のような大きな電流源を生成する層構造が存在しないことから、そのリードフィールドの値は極めて小さい値、またはゼロとなる。逆問題は、得られたEEG/MEGデータから順モデルの逆写像を通じて脳内の電流分布を推定する問題であり、数学的に一意解が存在しない不適切問題であることが知られている。このため、逆写像の導出には事前情報の導入が不可欠である。これまではノルム最小化やfMRI活動マップといった静的情報が用いられてきた。本研究では、これらに代わる新たなアプローチとして、脳深部を含む全脳ネットワークダイナミクスモデルに基づく動的な事前情報を用いる動的電流源推定問題として定式化する。

動的電流源推定問題は、階層型状態空間モデルとして定式化される。本モデルでは、観測モデルとシステムモデルに加え、それらを接続する中間にリンクモデルを導入する。まず、観測モデルは、リードフィールド行列に基づく線形観測モデルとして定式化され、これは従来の状態空間モデルの観測モデルと同様の構造をもつ。一方、システムモデルは、全脳ネットワークダイナミクスを記述する微分方程式により構成され、神経活動の時空間的な変化を表現するものであり、連続系の状態空間モデルのシステムモデルと同様の構造をもつ。リンクモデルは、観測モデル内の未知変数である電流源と、システムモデルにおける神経活動の状態変数との対応関係を記述す

る。リンクモデルの導入により、動的電流源推定において各変数間の整合性が確保され、観測モデルとシステムモデルを一貫した形で統合することが可能となり、動的電流源推定問題に対する一般的かつ拡張性の高い理論的枠組みを提供する（図5）。

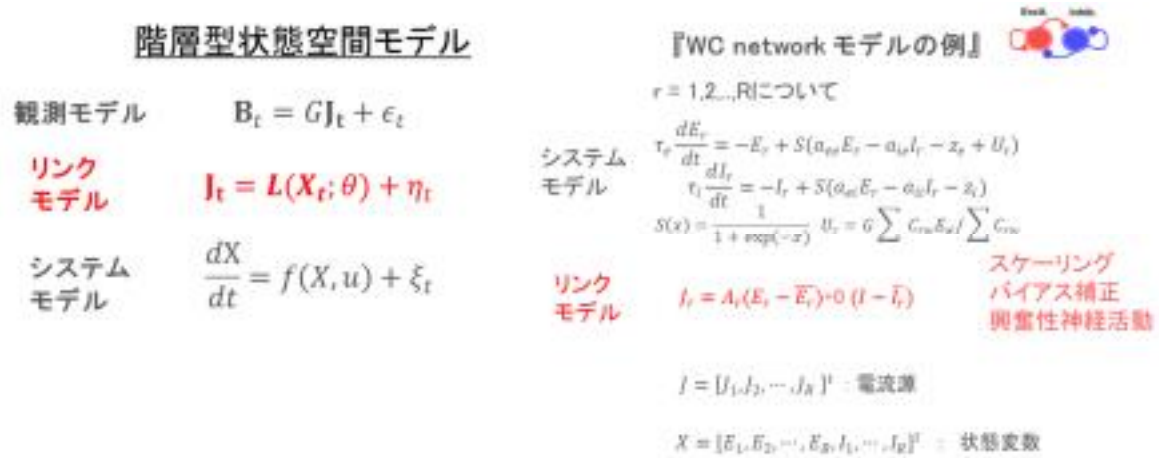


図5：階層型状態空間モデルによる定式化

リンクモデルを導入した階層型状態空間モデルは、数学的には通常の状態空間モデルと等価なため、カルマンフィルタやそれを拡張したアルゴリズムにより、状態変数の推定が可能である。ここでは、将来的な大規模化および微分方程式モデルとのシームレスな接続を考慮して、気象分野で成功をおさめているアンサンブルトランスフォームカルマンフィルタ¹⁸を参考に電流源推定のアルゴリズムを導出し、数値計算言語MATLABを用いて並列計算可能なコードを実装した（図6）。

```

Input:
- B: 観測時系列データ (d × T)
- G: 観測行列 (d × k)
- W: 観測ノイズ共分散 (d × d)
- x0: 初期状態ベクトル (k × 1)
- Dynamics: 構造体 [ Model, dt, dtsamp, linkfun ]
- Parameters: { Nensemble, sig_initial_ensemble, sig_bmnoise }

Initialize:
- N: アンサンブルサイズ
- dx0: 初期分散アンサンブル (k × N)
- mx0: 初期平均状態 (x0)
- Winvsq: W-1/2 を事前計算
- yn: 正規化された観測系列 yn = Winvsq * B
- Cn: 正規化された観測行列 Cn = Winvsq * G
- dM: 零平均化行列 (I - (1/N)11T)
- nloglike = 0

For each time step t = 1 to T:
  # 1. アンサンブル生成
  xxf = mx0 + dx0
  # 2. 状態予測 (神経ダイナミクスモデルを並列シミュレーション)
  xxp = Dynamics.Model.simulate_parallel(xxf)
  # 3. アンサンブル中心化・リンク関数適用
  mxp = mean(xxp)
  dxp = xxp - mxp
  dzp = Cn * linkfun(dxp)
  # 4. ETKF変換のためのSVD
  [U, S, V] = svd(dzp)
  Tmat = V * diag(sqrt((N-1)/(N-1+S.^2))) * V'
  dxp = dxp * Tmat
  # 5. 平均更新 (カルマンゲインによる修正)
  K = dxp * transformation(S, U, V)
  innov = yn[:, t] - Cn * linkfun(mxp)
  mxp = mxp + K * innov
  # 6. 負の対数尤度を加算
  nloglike += innovT * inv(Z) * innov + logdet(Z)
  # 7. 保存
  xf[:, t] = mxp
  xp[:, t] = mxp

Output:
- xp: 一時予測系列 (k × T)
- xf: フィルタ推定系列 (k × T)
- nloglike: 負の対数尤度 (スカラー)

```

図6：動的電流源推定アルゴリズムの疑似コード

実際に提案アルゴリズムをデータに適用するためには、観測ノイズ共分散行列、アンサンブル

ル数、初期アンサンブル状態、システムノイズ分散、リンク関数などのハイパーパラメータの設定が必要である。多数のシミュレーションデータの解析に基づき、以下の運用ルールを設けた。

- ・ アンサンブル数：100
- ・ 観測ノイズ共分散行列：最小ノルム法で電流源推定した結果に観測ノイズインフレーションファクタを乗算したもの。インフレーションファクタは1から20の値。
- ・ 初期アンサンブル状態：最小ノルム法で電流源推定した結果を逆リンク関数によって状態変数に直したものを平均、分散0.001から0.3の正規分布から生成。
- ・ システムノイズ分散：0から0.3の値。
- ・ リンク関数：ダイナミクスモデルによって設定。Wilson-cowan modelの場合、以下の式で与えられる関数 $J_r = A_r(E_r - \bar{E}_r) + 0(I - \bar{I}_r)$

$\bar{E}_r, \bar{I}_r$ は900秒のシミュレーションの平均値で、 A_r は最小ノルム法で推定した電流源強度の時間平均値。

- ・ 逆リンク関数：ダイナミクスモデルによって設定。Wilson-cowan modelの場合、以下の式で与えられる関数： $E_r = \frac{J_r}{A_r} + \bar{E}_r, I_r = \bar{I}_r$

以上の設定のいくつかにおいては、複数のパラメータ値から選択が必要なものが存在する。その場合は、複数のパラメータセットに対して、電流源推定を行い、モデル選択基準である対数尤度が最大となる結果を選択する。図7から分かるように、ノイズが大きすぎる時を除いて、電流源推定精度（真値と推定値の時系列相関）が高いパラメータセットと対数尤度の最大パラメータセットが一致していることが分かる。3.の実験検証では、基本以上の設定法に基づき電流源推定を実施した。ここで記述したパラメータ設定法は暫定的なものであり、今後の検討・改良によって精緻化されることが期待される。

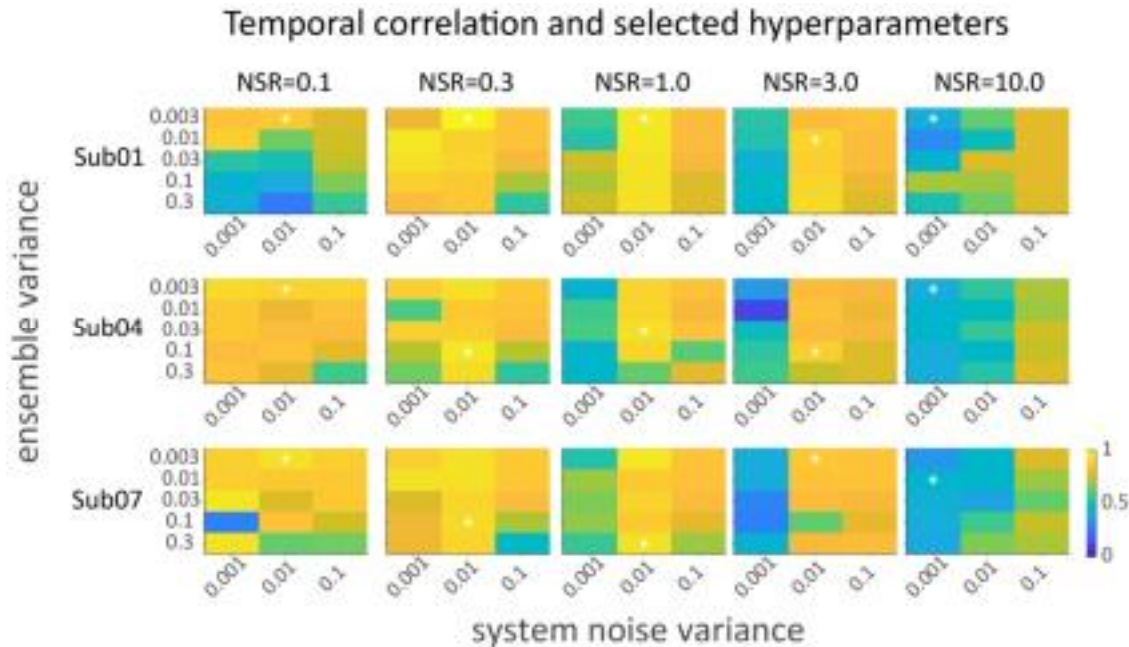


図7：対数尤度によるハイパーパラメータ選択の例
(3.1精度検証のシミュレーション解析から)

3. 実験検証

開発した電流源推定アルゴリズムの妥当性を評価するため、シミュレーションデータおよびヒト実験データを用いて、推定精度、再現性、応用可能性、さらには社会実装可能性といった多角的な観点から性能評価を行い、本手法の有効性と汎用性を体系的に検証した。

3.1 精度検証

電流源推定法の精度を検証するためには、基準となる真値の電流波形が必要である。しかし、実験的に真の脳内電流活動を直接取得することは困難であるため、本研究ではシミュレーションデータに基づく評価を実施した。シミュレーションにおいては、まず真値として使用する電流源活動を設定し、それを用いて観測モデルによりMEG信号を生成し、生成されたMEG信号に対して電流源推定法を適用し、得られた推定波形と真値波形を比較する。ここでは時系列波形の相関係数を再構成精度として評価した。真値の電流波形として、節1.2で選定したheterogeneousなWilson-Cowanモデルに基づき、安静時の脳活動を模した70領域における10秒間の神経活動を生成した。196チャンネルのMEGセンサ配置を想定し、観測モデルであるリードフィールド行列を実測データに基づいて算出した。観測過程においては信号の0.1、0.3、1、3、10倍に相当するランダムノイズを加えた。データのサンプリング周波数は400 Hzとした。さらに、実験における被験者間差異の影響を考慮するため、16名の被験者の実測データから個別の観測モデル（リードフィールド）を構築し、それぞれに対してシミュレーションを繰り返し実行した（図8）。比較のために、提案手法と現在のデファクトスタンダードな方法の1つである最小ノルム法による電流源推定を行った。

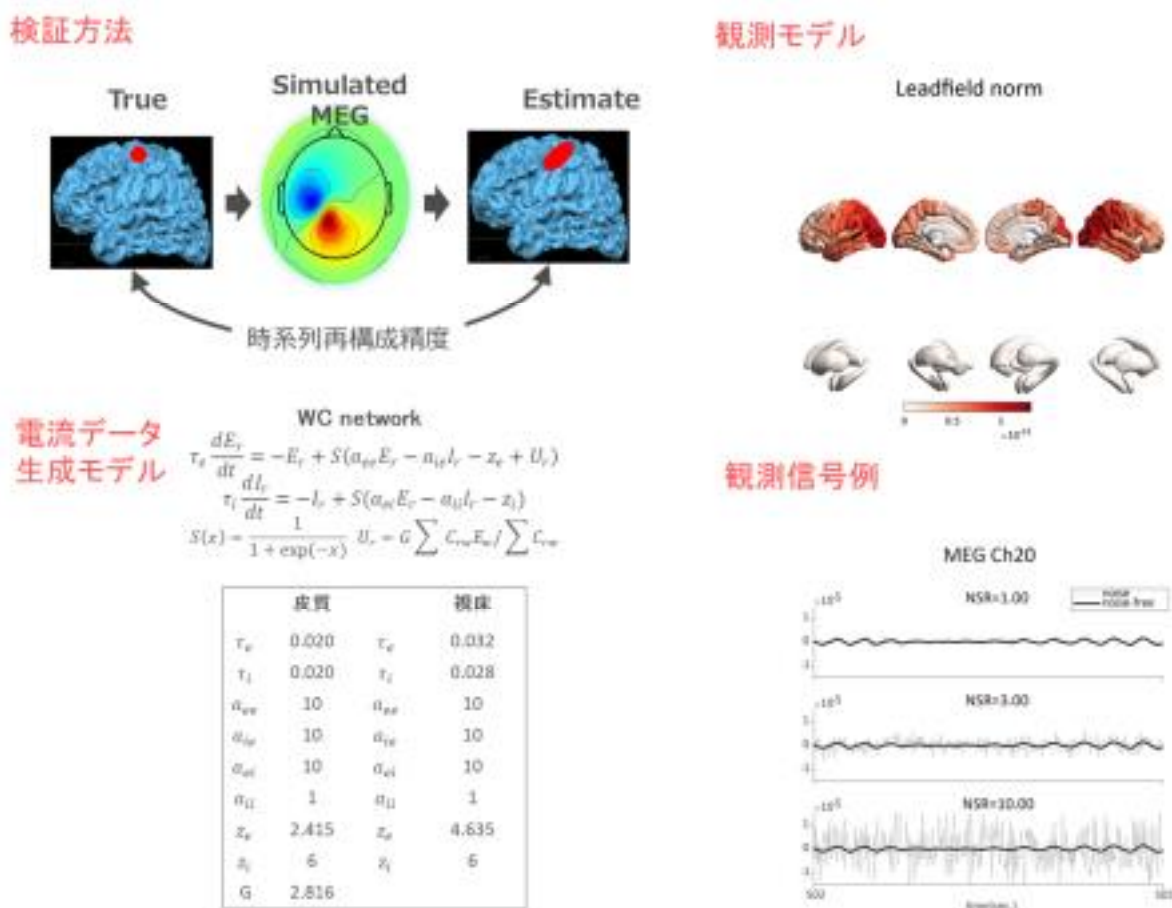


図8：精度検証実験のためのシミュレーションデータ生成

図9に、電流源推定波形の1例を示す(被験者16, ノイズ3倍条件)。上図の脳皮質の1領域である左上側頭溝における電流源波形を見ると、最小ノルム法は、観測ノイズの影響を受けてノイズーな推定になっているのに対して、提案法は滑らかに正確な推定が来ている。下図の脳深部領域である視床の電流波形を見ると、最小ノルム法は視床のリードフィールドノルムが0のため推定値も0であるが、提案法は初期値のずれによる影響が1秒程度で補正され、その後は正確に推定されている。

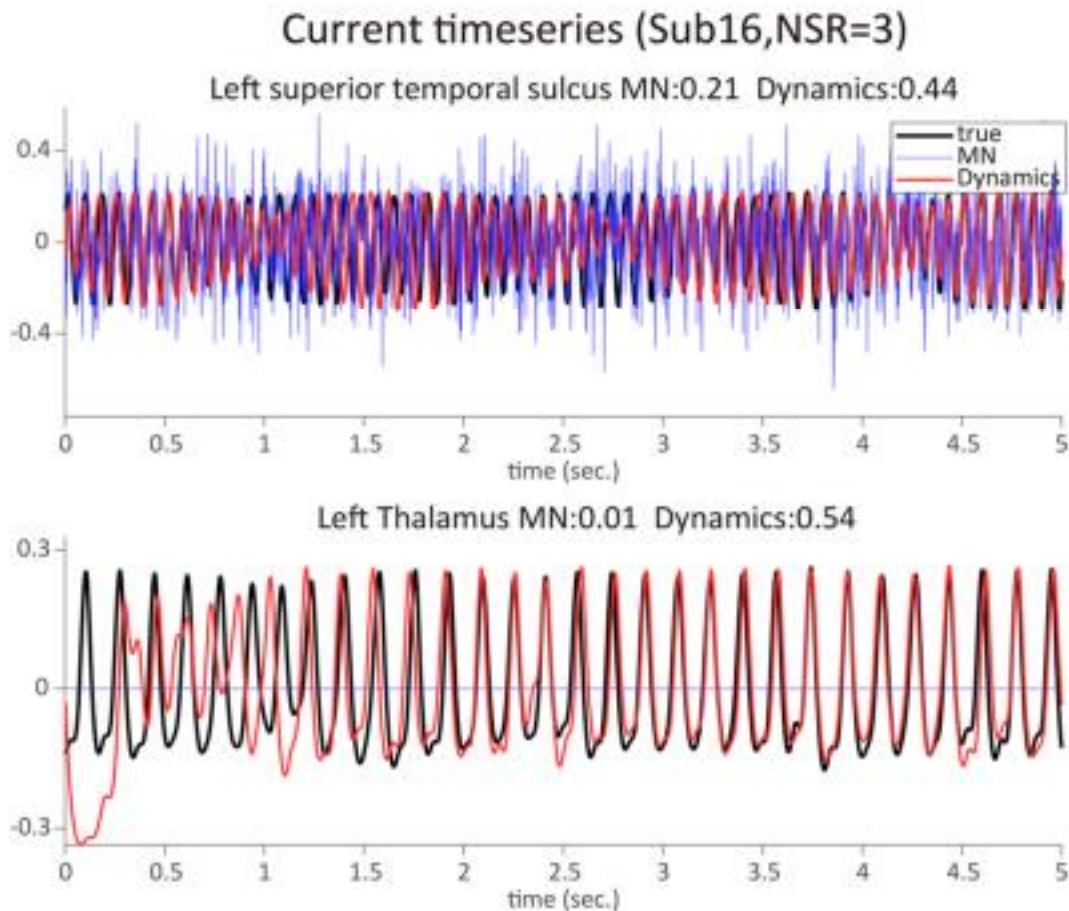


図9：推定電流波形の例。上図：左上側頭溝の電流波形、下図：左視床の電流波形

すべてのシミュレーションの時系列再構成精度を定量的にまとめると、すべてのノイズ条件において、皮質・視床ともに提案手法は既存手法に比べて有意に高く、提案法の視床における波形推定精度は、ノイズ10倍条件を除いてチャンスレベルより有意に高い（図10上）。時系列再構成精度を領野ごとにマッピングしてみると（図10下）、最小ノルム法は領野により推定精度が不均一であるのに対して、提案法は均一に精度が向上している。heterogeneous+layer Wilson-Cowanモデルを用いたシミュレーションでも同様の結果が観察された。以上、結果をまとめると、ノイズ量が大きすぎない限り、提案法は脳深部である視床の活動を統計的に有意な精度で推定することが出来る。皮質領域においても、既存手法に比べて大幅に精度が向上し、特に既存手法で観察された推定精度の不均一性が大幅に改善される。なお、提案手法においては、SN比が高い場合でも推定精度が若干低いケースが見受けられるが、これは対数尤度によるパラメータセットの選択が必ずしも最適解を選ぶわけではないことに起因している。

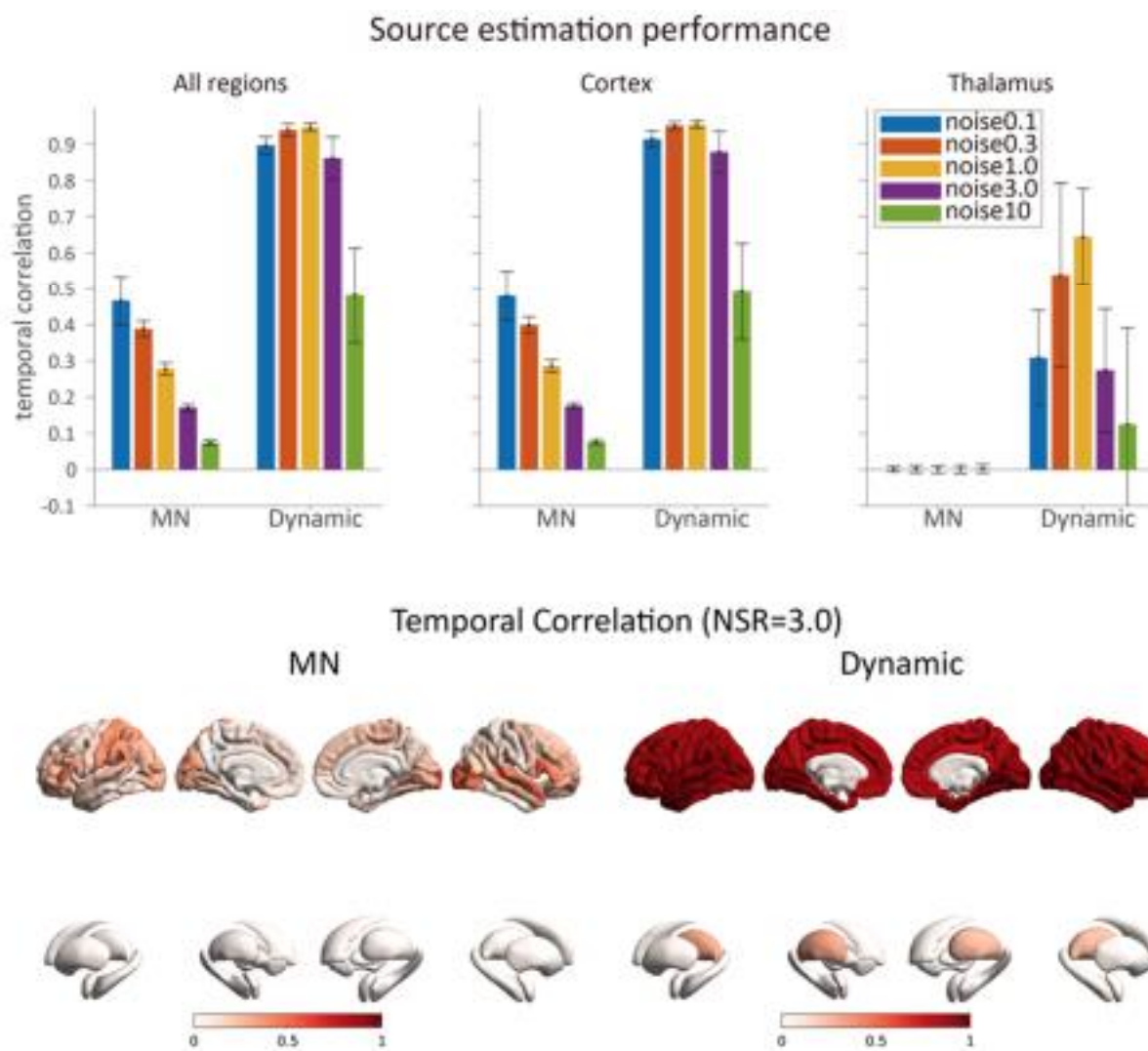


図10：精度検証結果

3.2 再現性検証

Cam-CAN(Cambridge Center for Ageing and Neuroscience)が公開している、18歳から87歳の被験者から計測した617名の9分間の安静時MEGデータをもとに推定精度の再現性評価を行った。長時間の安静時脳活動から計算した機能結合行列は高い再現性をもつことが知られている。ここでは、10秒間のMEGデータから計算した結合行列の再現性を、最小ノルム法、heterogeneous Wilson-Cowanモデルを用いた提案法、heterogeneous+layer Wilson-Cowanモデルを用いた提案法の3つの電流源推定手法間比較を行った。まず、9分のMEGデータにアルファ帯域のバンドパスフィルタを適用した後、強いアルファ強度をもつ10秒間の時間セグメントを2つ切り出す。2つの時間セグメントのデータそれぞれについて、電流源推定を行い70領野の電流波形を得て、すべての領野間の電流波形のPhase locking valueを計算することにより、2つの機能結合行列を得る。そして、2つの機能結合行列の類似度を上三角成分のパターン相関により評価した(図11)。

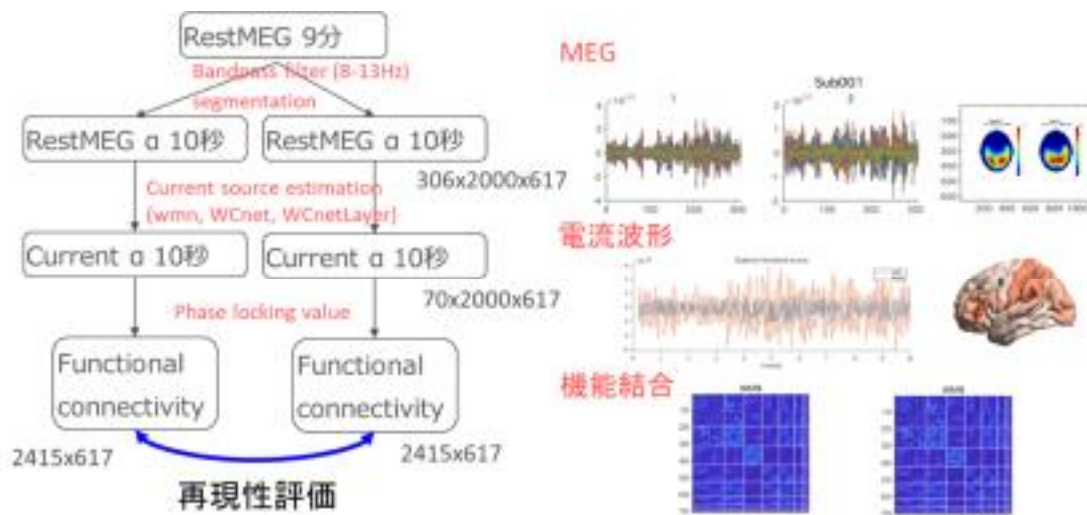


図11：再現性検証の方法

まず、個人内再現性をみると、全脳領野間の結合、皮質-皮質間の結合、皮質-視床間の結合どのケースでも提案手法は最小ノルム法より有意に高い再現性をもつ。全脳領野間の再現性は0.5と中程度にあるのに対して、皮質-視床間の再現性は0.01を切り低い。一方、617名のグループ平均機能結合行列の再現性をみると、全脳領野間の再現性はほぼ1であり、皮質-視床間の再現性も0.6~0.8程度と高い。手法間の差はほとんどなかった。機能結合行列の妥当性を見るために、2つの機能結合行列を平均した20秒間の機能結合行列をみると、視覚、背側注意ネットワーク内、ネットワーク間で強い正の結合が観測された一方で、前頭頭頂ネットワーク内の結合強度は小さかった。この結果は、後頭部でアルファ帯域の強度が大きいことを反映していると考えられる。また、視床と皮質間の結合強度は全体的に小さい値であった（図12）。

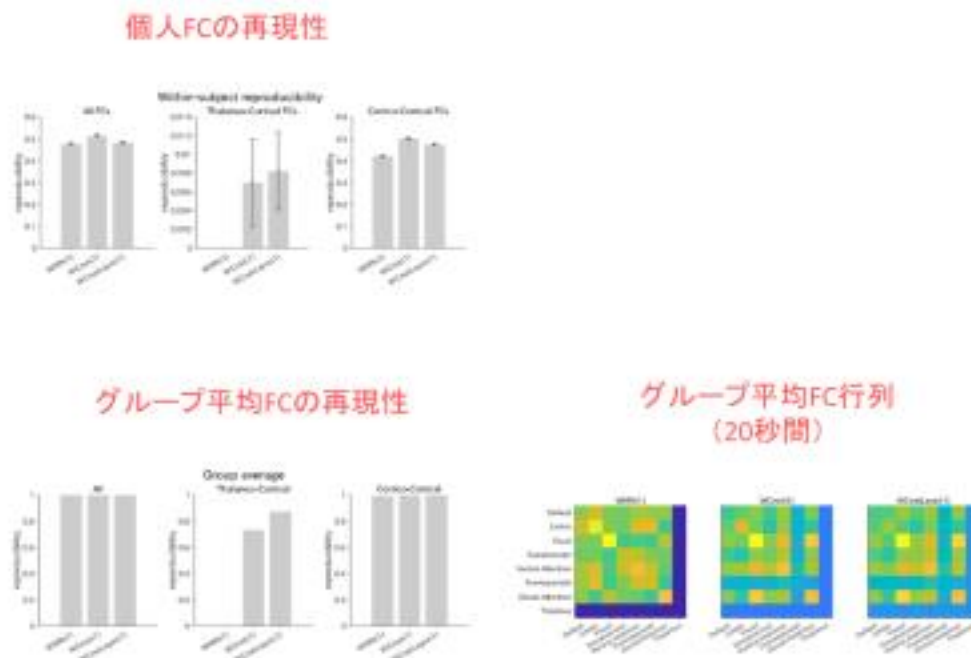


図12：再現性検証の結果

3.3 応用可能性検証

脳計測の応用のひとつとして、脳活動指標から個人の特性を予測する“brain-behavior”予測研究が近年盛んに行われている。たとえば、脳から推定される年齢と実年齢との乖離に着目した脳年齢ギャップ（brain age gap）の研究、IQなどの認知機能の予測、さらには精神疾患の客観的診断を可能とするバイオマーカーなど、さまざまな分野での応用が進められている。ここで

は、3.2節で解析した CamCANコホートのデータを活用し、各被験者の20秒間の機能的結合行列を特徴量とし、その被験者の年齢または知能テストスコアを個人レベルで予測する問題に取り組んだ。3.2節と同様の3つの電流源推定法について、個人特性予測性能の比較を行った。

617名の被験者を予測モデル学習用のデータとテスト用のデータに、年齢分布が等しくなるように2つのデータセットに分ける。学習用データセットの20秒の機能結合行列を特徴量として、年齢または知能テストスコアを予測するモデルを、リッジ線形回帰モデルを用いて学習する。学習データ内の交差検証による交差検証誤差の一番小さいモデルを選択し、テストデータに適用し、予測性能を評価した（図13）。

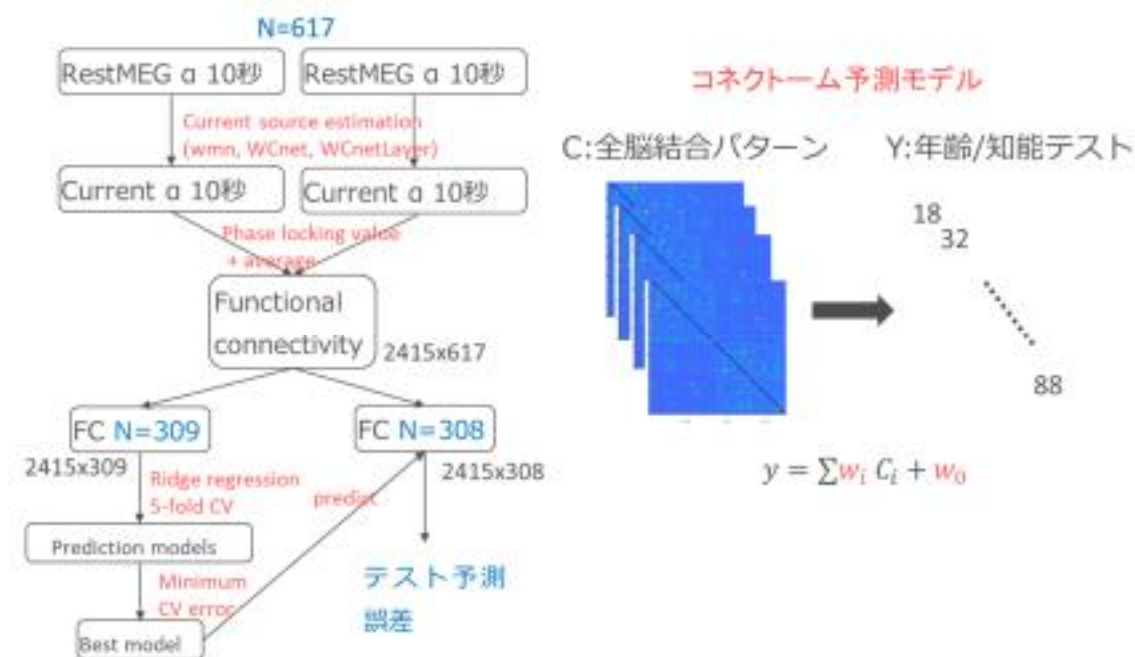
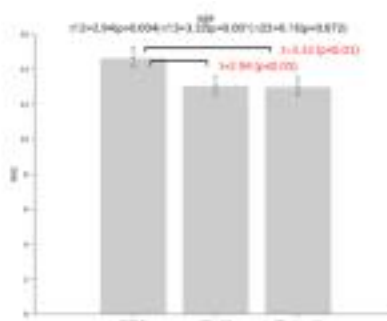
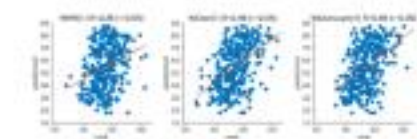


図13：応用可能性検証の手法

Age予測、知能テストスコア予測、どちらの問題でも、最小ノルム法に比べて、heterogeneous+layer Wilson-Cowanモデルを用いた提案法の方が、有意に予測誤差が小さくなることが確認された（図14）。

Age予測 予測精度



知能テストスコア予測 予測精度

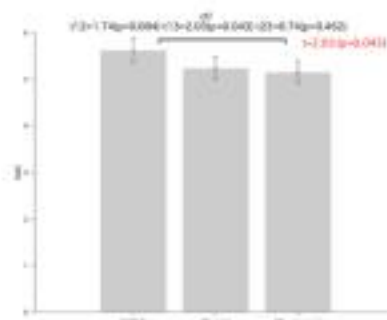
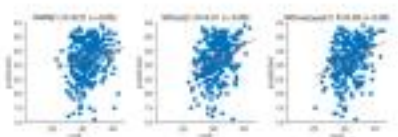


図14：応用可能性検証の結果。予測誤差性能の比較

予測モデルの重み係数の分析を行ったところ、2つの提案手法で重みの分布は類似していることが分かった。また、視床-皮質間の結合の重みが大きい値が推定されていることから、年齢や知能テストスコアに視床が関与する可能性が示唆される(図15)。

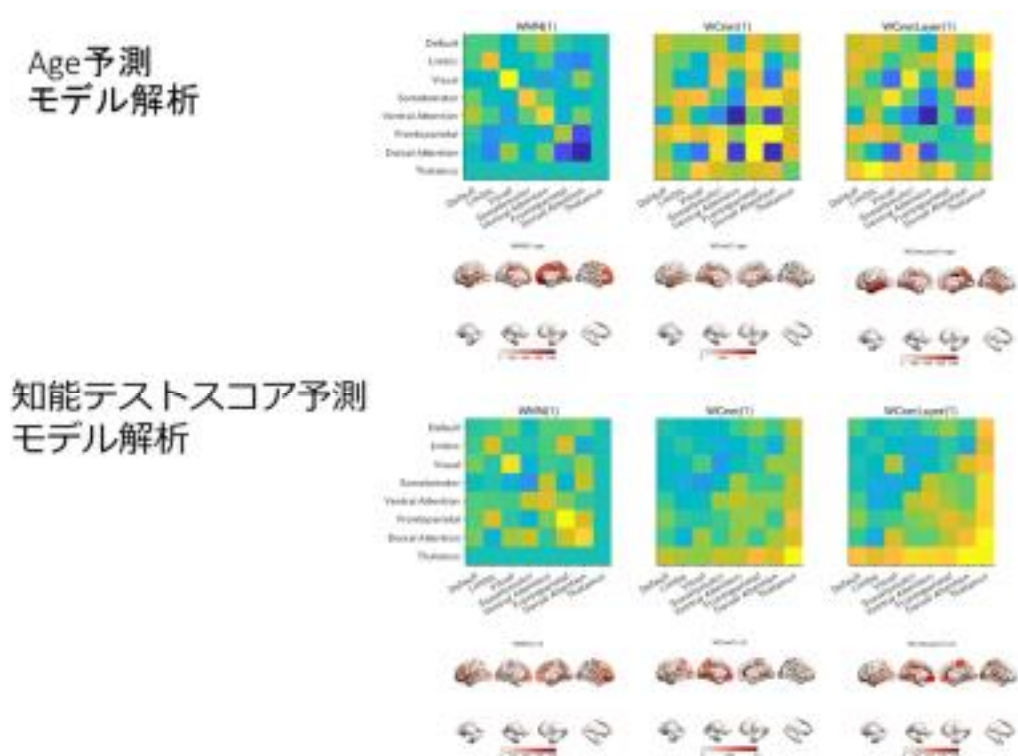


図15：応用可能性検証の結果。モデル重みの比較

3.4 社会実装可能性検証

第2世代脳磁場計測光ポンピングマグネトメータ (Optical Pumping Magnetometer, OPM) は、小型で可搬性に優れ、動作下においても簡便かつ高精度な計測が可能な次世代型脳磁場センサとして、近年大きな注目を集めている。将来的には、革新的な脳ダイナミクスイメージング手法と組み合わせることで、ソフトウェアとハードウェアの融合による新たなアプリケーション開発への展開が期待される。将来的な社会実装を見据えて、当研究室が所有する光ポンピングマグネトメータで計測した安静時MEGデータへの適用可能性を検討した。

実験では4名の被験者の5分間の安静時MEGデータを15センサ30チャンネル(1センサあたり2方向の磁場)のOPM-MEGシステムを用いて計測した。センサ配置はなるべく頭部全体を均等に覆うように配置した。解析では3.2のCamCANデータの解析と全く同様の方法で10秒x2のデータを切り出し、20秒間の機能結合行列を最小ノルム法またはheterogeneous Wilson-Cowanモデルを用いた提案法を用いて算出した。4名の被験者の機能結合行列を比較すると、最小ノルム法は被験者間のばらつきが大きい、提案法ではばらつきが抑えられている。現在の我々のOPMシステムは環境ノイズ磁場の影響を受けやすいことを考えると、提案法の動的事前情報により推定の頑健性を増している可能性が示唆される(図16)。精密な結果検証は今後の課題とする。

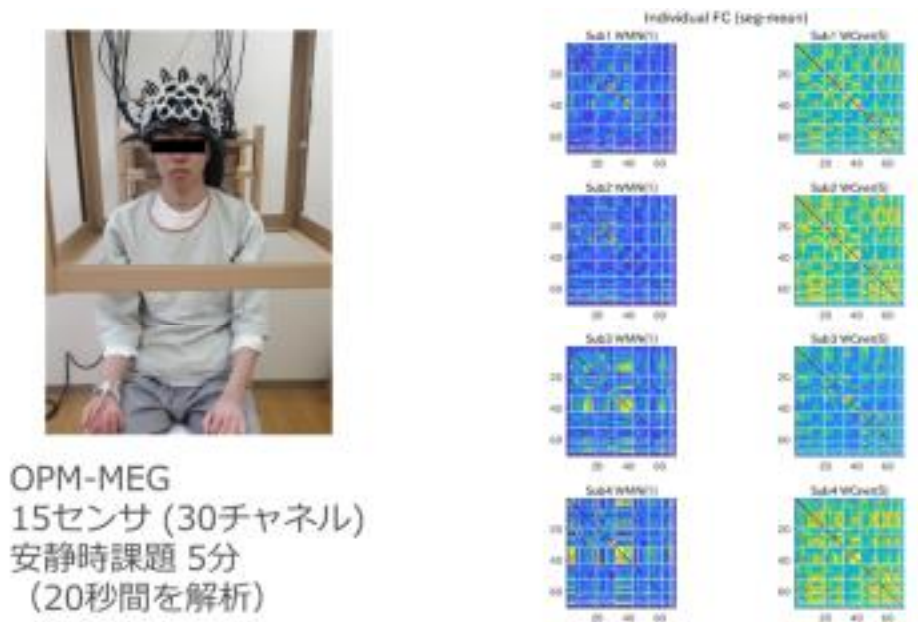


図16：社会実装可能性検証

3.5 まとめ

4つの実験検証結果から、提案手法の性質をまとめると以下の通りである。

- ・ ノイズ量が大きすぎない限り、提案法は脳深部である視床の活動を統計的に有意な精度で推定することが出来る。皮質領域においても、既存手法に比べて大幅に精度が向上し、特に既存手法で観察された推定精度の不均一性が大幅に改善される。
- ・ CamCanのMEGデータ617名の解析から、個人FCの全脳結合パターンの再現性は0.5を超え、提案法は既存法より有意に高い。被験者平均FCの再現性は0.9を超え、視床-皮質結合でも0.5を超える。
- ・ 20秒間の全脳機能結合から年齢と知能テストスコアを予測できる。提案法は既存法より統計的に有意に高い精度であり、モデル重み解析から視床-皮質結合の関与が示唆される。
- ・ 少数チャンネルのOPMデータにも適用可能であり、既存法に比べて被験者間のばらつきが抑えられている。

4. 観測ノイズ頑健性に関するアルゴリズム開発

ここまでは事前情報について議論してきたが、電流源推定のもう1つの重要な要素は観測モデルである。多くの研究では、観測モデルの観測ノイズのノイズ分布は正規分布を仮定するが、実際の脳計測では自発脳活動や眼球運動、筋活動などのアーチファクトを含むため必ずしも正規分布の仮定を満たさない。この分布誤差は電流源推定に悪影響をおよぼすと考えられる。本研究では、この課題を解決するために、非ガウスノイズに対して頑健（ロバスト）な尤度モデルを提案した。具体的には、最大コレントロピー基準（Maximum Correntropy Criterion）¹⁹に着想を得て、不適切分布に基づく新たなノイズモデルを導入した。この新しいノイズ分布は、階層ベイズモデルの尤度関数に組み込まれ、変分学習により電流源推定アルゴリズムを導出した²⁰。さらに、スコアマッチング手法を導入することにより、不適切分布におけるハイパーパラメータ推定の枠組みを提案した。提案手法の性能を評価するために、既知の真値を用いたシミュレーション実験を実施し、その結果、従来のガウス分布に基づくモデルと比較して、より高精度な電流源再構成が可能であることを確認した。加えて、実データ（顔視覚認知課題）に適用した結果においても、提案手法が従来法に対して優れた性能を示すことが明らかとなった（図17参照）。本手法を動的電流源推定アルゴリズムに統合することで、ノイズに対して頑健な革新的脳ダイナミクスイメージング手法の開発につながることが期待される。

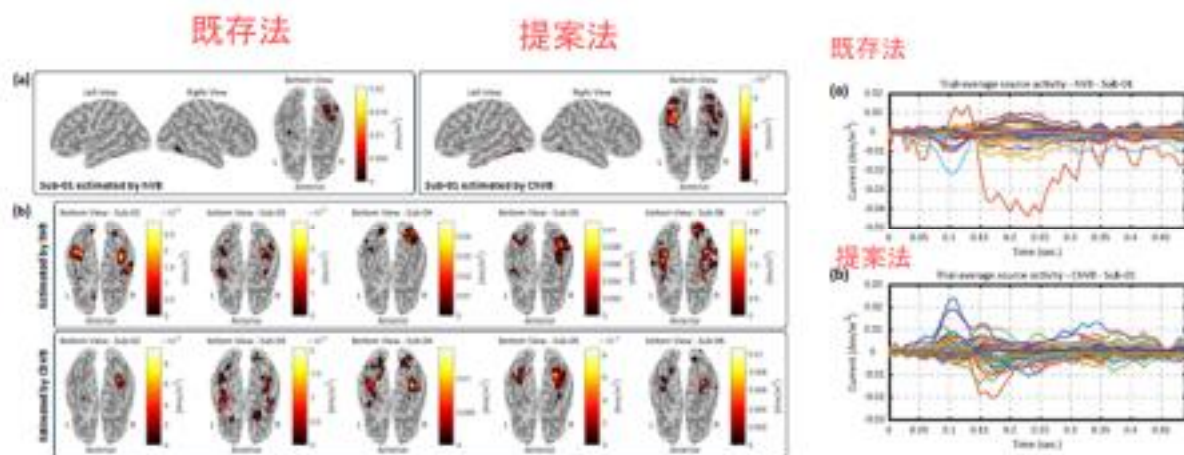


図17：顔視覚認知に関わる電流源推定結果の比較

参考文献

1. Van Essen, D. C. *et al.* The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *Neuroimage* **80**, 62–79 (2013).
2. Babayan, A. *et al.* Data descriptor: A mind-brain-body dataset of MRI, EEG, cognition, emotion, and peripheral physiology in young and old adults. *Sci Data* **6**, 1–21 (2019).
3. Desikan, R. S. *et al.* An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* **31**, 968–980 (2006).
4. Glasser, M. F. *et al.* The Human Connectome Project's neuroimaging approach. *Nat Neurosci* **19**, 1175–87 (2016).
5. Rosen, B. Q. & Halgren, E. A whole-cortex probabilistic diffusion tractography connectome. *eNeuro* **8**, 1–21 (2021).
6. van den Heuvel, M. P. & Hulshoff Pol, H. E. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology* **20**, 519–534 (2010).
7. Tozzi, L. *et al.* Test-retest reliability of the human functional connectome over consecutive days: identifying highly reliable portions and assessing the impact of methodological choices. *Network Neuroscience* **4**, 925–945 (2020).
8. Zimmermann, J., Griffiths, J., Schirner, M., Ritter, P. & McIntosh, A. R. Subject specificity of the correlation between large-scale structural and functional connectivity. *Network Neuroscience* **3**, 90–106 (2018).
9. Colclough, G. L. *et al.* How reliable are MEG resting-state connectivity metrics? *Neuroimage* **138**, 284–293 (2016).
10. Kashihara, S., Asai, T. & Imamizu, H. Topographical polarity reveals continuous EEG microstate transitions and electric field direction in healthy aging. *bioRxiv* 2024.03.24.586427 (2024) doi:10.1101/2024.03.24.586427.
11. Wilson, H. R. & Cowan, J. D. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. *Biophys J* **12**, 1–24 (1972).
12. Jansen, B. H. B. H. & Rit, V. G. V. G. Electroencephalogram and visual evoked potential generation in a mathematical model of coupled cortical columns. *Biol Cybern* **73**, 357–366 (1995).
13. Breakspear, M., Terry, J. R. & Friston, K. J. Modulation of excitatory synaptic coupling facilitates synchronization and complex dynamics in a biophysical model of neuronal dynamics. *Network: Computation in Neural Systems* **14**, 703 (2003).
14. Deco, G. *et al.* Resting-state functional connectivity emerges from structurally and

- dynamically shaped slow linear fluctuations. *J Neurosci* **33**, 11239–52 (2013).
15. Endo, H., Hiroe, N. & Yamashita, O. Evaluation of Resting Spatio-Temporal Dynamics of a Neural Mass Model Using Resting fMRI Connectivity and EEG Microstates. *Front Comput Neurosci* **13**, 502059 (2020).
 16. Hansen, N. The CMA Evolution Strategy: A Comparing Review. *Towards a New Evolutionary Computation* 75–102 (2006) doi:10.1007/3-540-32494-1_4.
 17. Mejias, J. F., Murray, J. D., Kennedy, H. & Wang, X. J. Feedforward and feedback frequency-dependent interactions in a large-scale laminar network of the primate cortex. *Sci Adv* **2**, (2016).
 18. Bishop, C. H., Etherton, B. J. & Majumdar, S. J. Adaptive Sampling with the Ensemble Transform Kalman Filter. Part I: Theoretical Aspects. *Mon Weather Rev* **129**, 420–436 (2001).
 19. Li, Y., Chen, B., Yoshimura, N., Koike, Y. & Yamashita, O. Sparse Bayesian correntropy learning for robust muscle activity reconstruction from noisy brain recordings. *Neural Networks* **182**, 106899 (2025).
 20. Li, Y. *et al.* Correntropy-Based Improper Likelihood Model for Robust Electrophysiological Source Imaging. *IEEE Trans Med Imaging* (2025) doi:10.1109/TMI.2025.3557528.
 21. Endo, H. *et al.* Manifold alteration between major depressive disorder and healthy control subjects using dynamic mode decomposition in resting-state fMRI data. *Front Psychiatry* **15**, 1288808 (2024).

4. 委託業務全体の成果

4. 1 計画時に想定していなかった成果（副次的成果）や、目標を超える成果

第2世代脳磁場計測に関する先進的な研究

近年注目を集めている光ポンピングマグネトメータ（OPM）は、小型で持ち運び可能な構造を有し、動作中でも簡便かつ高精度な脳磁場計測を実現する次世代のセンサである。今後は、革新的脳ダイナミクスイメージング法との連携を通じて、ソフトウェアとハードウェアを融合させた新たな脳計測技術としての展開が期待される。現在、光ポンピングマグネトメータを用いた脳磁場計測に成功している国内の研究機関は、ATRを含めごく少数（2～3機関）にとどまっており、当該分野の発展には基盤技術の充実が不可欠である。本研究ではその先進的取り組みとして、新型の計測用キャップの開発、キャリブレーションアルゴリズムの構築、ならびにブレイン・マシン・インタフェース（BMI）への応用可能性に関する基礎的検討を実施し、いずれも当初の目標を上回る成果を得ることができた。

1. 新型の計測用キャップの開発

OPM計測データに革新的脳ダイナミクスイメージング手法を適用するためには、センサ位置を計測する必要がある。しかし、従来型のフレキシブルキャップを用いた場合、センサ位置は計測ごとに行う必要があり、特に数十以上の多チャンネル計測においてその実験コストの大きさが課題であった。この問題を解決するために、非伸縮性の本体部とばねでストレスなく頭部に固定可能な新型のキャップを開発した（図18）。このキャップは、非伸縮性の素材のため、一度、センサ設置位置の相対位置を計測しておけば、各計測で必要な位置計測は基準点のみで済むため、位置計測の実験コストを大幅に減らすことが出来る。さらに、ばねで固定する方式は、被験者の拘束が少ない。本研究成果は、現在、特許申請中である。

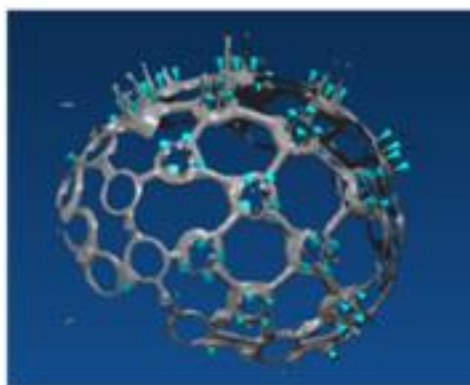


図18 新型OPM計測キャップ

2. 計測キャリブレーションアルゴリズムの開発

現在普及している OPM センサは、実験環境に存在する環境磁場の影響を非常に受けやすい。環境磁場は測定される神経信号を汚染するだけでなく、OPM センサにキャリブレーションエラー（ゲインの不均一性など）をもたらすことが知られている。さらに、このようなキャリブレーションエラーの下では、信号空間投影（SSP）などの環境磁場除去方法の性能が大きく低下する。そこで我々は、SSP 法の枠組みでセンサーゲインの不均一性を明示的に定式化し、層変分ベイズ推定によって、環境磁場推定とセンサーゲインのキャリブレーションを同時に実行するアルゴリズム（VBCSSP）を開発した。VBCSSP の性能は、シミュレーションデータと我々が公開するデータセットを用いて検証された。

シミュレーションデータによる検証では、センサーゲインの不均一性が存在する場合でも、VBCSSPはセンサーゲインを正確に推定できることを確認した（図19左上）。SSPにより環境磁場を除去した場合と比較して、VBCSSPの環境磁場の遮断性能が高いことが確認できた（図19左下）。

公開データセットによる検証では、SSPにより環境磁場を除去した場合と比較して、VBCSSPの環境磁場の遮断性能が高いことが確認できた（図19右上）。さらに、電流源推定への影響を評価するために、同一被験者に対して測定したSQUID型MEGのデータを用いて電流源推定を実施し、これをOPM型MEGによる電流源推定結果と比較した。電流源推定には電流双極子推定を用いており、SQUID型MEGによる推定電流源とOPM型MEGによる推定電流源の空間的な近さを評価した。その結果、前処理を行わなかった場合やSSPにより前処理された場合と比較して、VBCSSPにより前処理することにより、推定された電流源のSQUID型MEGとの空間的な近さが改善した（図19右下）。

以上より、VBCSSPは環境磁場によるセンサーのキャリブレーションエラーを改善することで、環境磁場の遮断性能を向上させることを確認した。本研究成果は第46回日本神経科学大会と第27回ヒト脳イメージング学会にて発表し、Imaging Neuroscience誌に投稿中である。

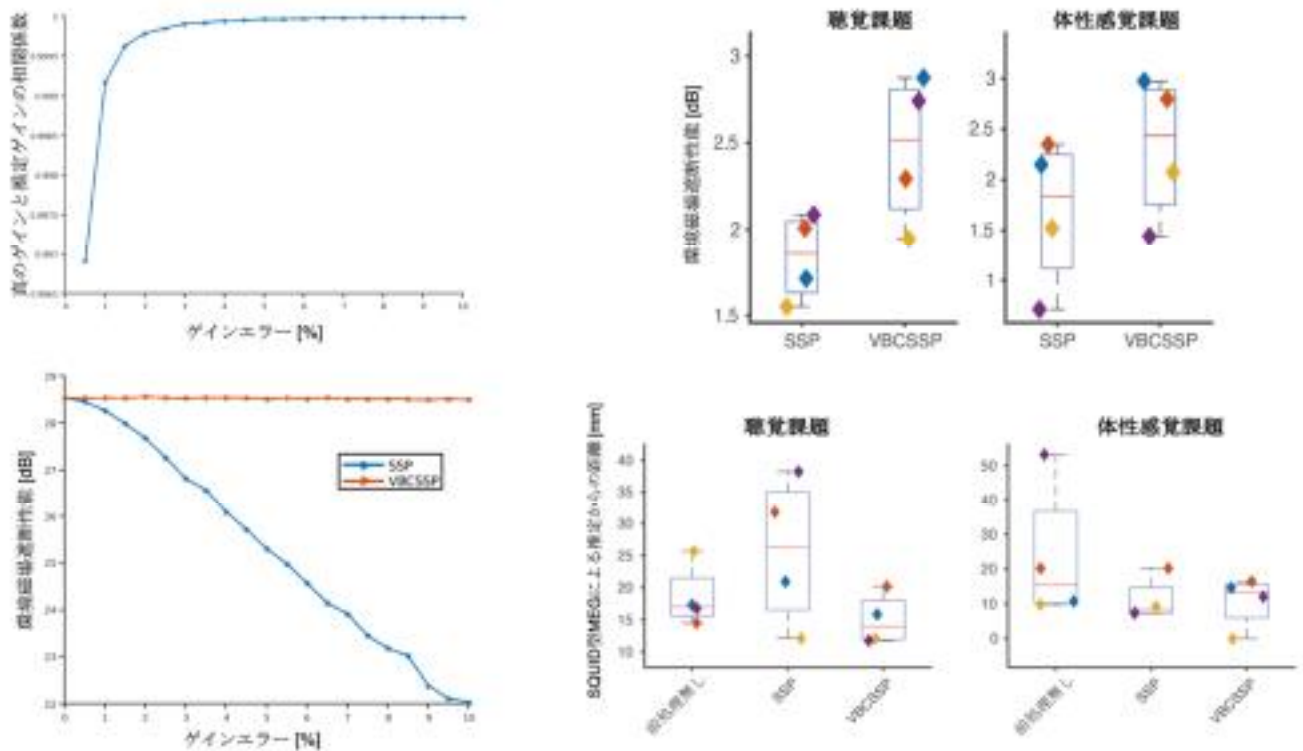


図19： シミュレーションデータと公開データセットを用いたVBCSSPの性能評価。

左上：シミュレーションデータを用いたVBCSSPによるセンサーゲインの推定結果。横軸はセンサーゲインの不均一さを表し、縦軸は真のセンサーゲインと推定されたセンサーゲインの相関係数を表す（高いほど良い）。左下：シミュレーションデータを用いた環境磁場遮断性能の比較。横軸はセンサーゲインの不均一さを表し、縦軸は環境磁場の遮断性能を表す（高いほど良い）。右上：公開データセットを用いた環境磁場遮断性能の比較。縦軸は環境磁場の遮断性能を表す（高いほど良い）。右下：公開データセットを用いたVBCSSPとSSPによる電流源推定結果の比較。縦軸はSQUID型MEGによる推定電流源との空間的距離を表す（低いほど良い）。

3. ブレイン・マシン・インタフェースへの応用可能性に関する基礎検討

OPM計測のブレイン・マシン・インタフェースへの応用可能性を検討するため、内的発話の有無および内容が脳活動に与える影響を調査した。本研究には健常成人18名が参加し、OPMセンサ15個（QuSpin QZFM）でY・Z軸計30チャンネルの脳磁場を計測した。加えて瞬目由来の眼電位（EOG）2チャンネルと口角挙筋・舌筋・顎二腹筋に配置した筋電（EMG）3チャンネルを同時計測し、筋電混入の影響を後段で評価できるようにした。タスクは
条件1. 実際に声を出さずに心の中でフレーズを唱えるCovert speech
条件2. 通常の音声発話であるOvert speech
条件3. 音声を聴取するPerception
の三つで構成し、それぞれ60 trial×3-4 run、30 trial×3 run、60 trial×1 runを実施した。条件はコントロール条件と、日本語の語彙「こんにちは」「はじめまして」の計三種である。

EMG デコーディング結果のOvert speech 条件では、コントロールと「はじめまして」の分類精度平均は 95.83 %、コントロールと「こんにちは」で 94.01 %、語彙条件同士で 64.38 %であった。一方、Covert speechではいずれの比較もチャンスレベルであった。これにより、Covert speech 中に顔筋活動が生じていないことが示唆される。OPM計測データは前処理を経た後、Dynamic imaging coherence source ビームフォーマによる逆フィルタを適応した。特徴量としては低ガンマ帯（30-45 Hz）のパワーを選択した。機械学習にはガウシアンカーネルSVM（10-fold交差検証）を採用し、ラベルをランダムに置き換えたデータでの分類精度分布の95 %信頼区間を超えた参加者数を脳領域マップとして可視化した（図20）。解析の結果、右半球より

左半球が分類に寄与することが確認された。時間分解能を上げた解析では、0.2-0.5 秒で発話計画に関与する前頭領域、0.6-1.2 秒で自己モニタリングに関与する聴覚野付近の活動が顕著となり、内的発話における計画段階から知覚段階への時間的推移が示唆された。本研究成果は第27回ヒト脳イメージング学会にて報告した。

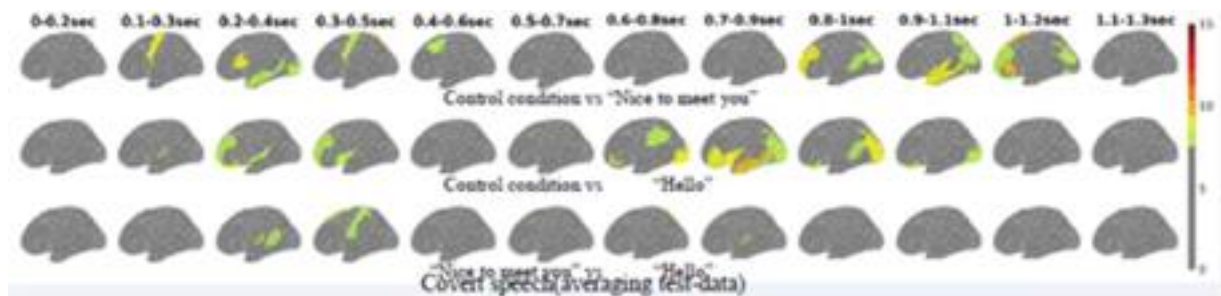


図20：内的発話デコーディングに関わる脳活動ダイナミクス（有意と判定された被験者数をマップ）

脳振動ダイナミクスの変容と精神疾患に関する研究

本研究では、脳振動ダイナミクスの時空間モードをデータ駆動的に抽出する手法である動的モード分解（Dynamic Mode Decomposition）を用い、健常被験者およびうつ病患者を含む約800名の安静時fMRIデータを解析した。その結果、うつ病患者群では健常群と比較して、Default Mode Networkおよび運動ネットワークにおける脳振動ダイナミクスモードへの滞在頻度が有意に高く、視覚ネットワークおよびサリエンシーネットワークへの滞在頻度は低下する傾向が示唆された（図21）。本成果は学術誌 *Frontiers in Psychiatry* にて発表されており²¹、革新的脳ダイナミクスイメージング手法の今後の応用展開の一端を担う知見となり得る。

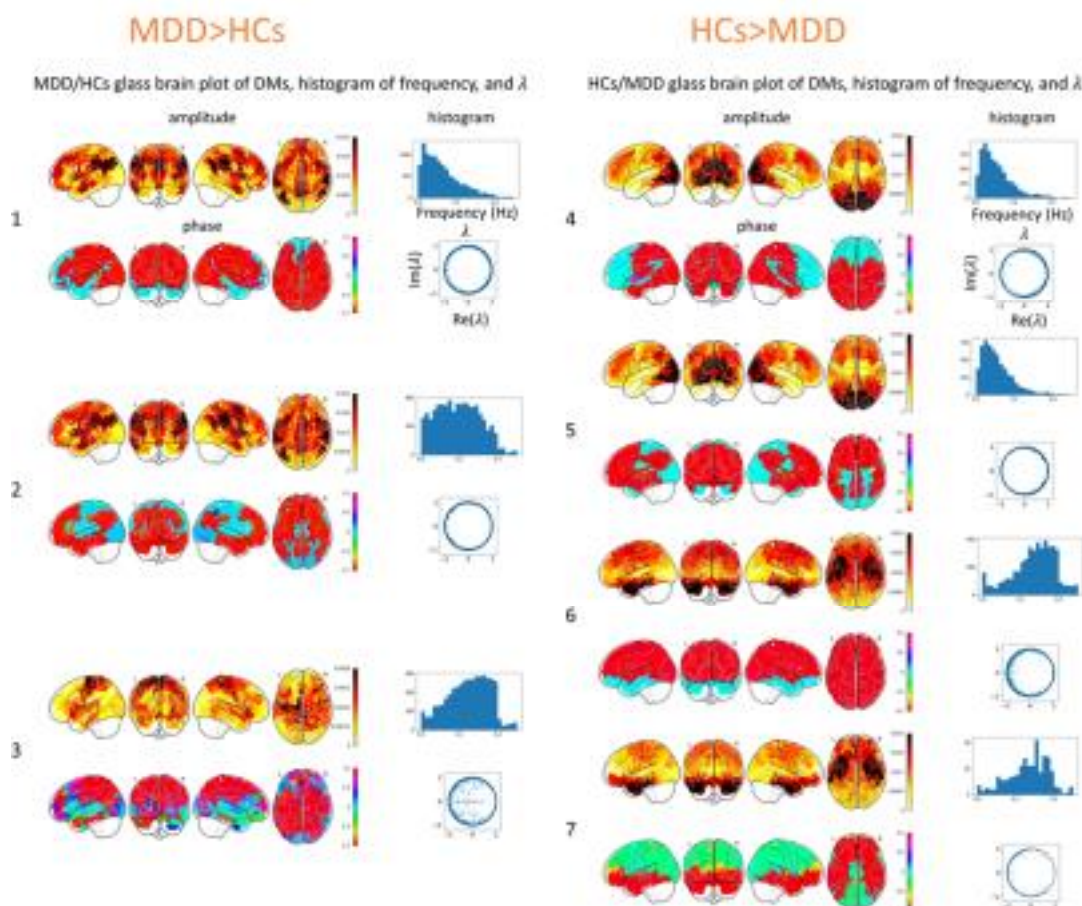


図21：脳振動ダイナミクスモードの変容（MDD：うつ病、HCs：健常コントロール群）

4. 2 研究課題の発展性（間接的成果を含む）

本プロジェクトにおいて開発した革新的脳ダイナミクスイメージング手法は、脳科学における基盤技術としての高い汎用性を有しており、今後、学术界および産業界の双方に大きな波及効果をもたらす可能性を秘めた技術である。

特に、第2世代脳磁場計測技術である光ポンピングマグネトメータとの融合により、高性能かつ高利便性を両立した脳情報の可視化が実現可能となり、多様な応用分野における活用が期待されている。実際に、本研究テーマとは異なるが、現在すでに企業と第2世代脳磁場計測における信号処理技術に関する共同研究を進めており、今後の技術展開に向けた大きな可能性を示している。

また、学術面においても、昨年度に開始されたAMED脳統合プログラム「デジタル脳プロジェクト」において、神経細胞レベルのミクロスケールモデルとの統合研究が進行中であり、本研究で培われた技術と知見は、すでに当該プロジェクトにおいて重要な貢献を果たしている。今後も、マルチスケール脳モデリングや脳機能の統合的理解に向けて、本研究成果のさらなる発展が強く期待される。

4. 3 研究成果の発表・発信に関する活動

脳波/脳磁図電流源推定法の有用性や課題を共有し、解決策やよりよい活用方法を議論するために、2023年9月16日に電流源推定法に関する研究会を主催した。神経科学、医学、心理学、工学など様々な分野の研究者、学生、医師約50名が参加し、電流源推定の理論、実践、応用について知見共有および議論を行った。

https://vbmeg.atr.jp/workshop/vbmeg_meeting_2023/?lang=ja

また、動作下でも低コストで高精度な脳計測が実施可能な第2世代脳磁場計測光ポンピングマグネトメータを用いた実験、解析、電流源推定に関する基礎的な知見をチュートリアル形式で解説したブックチャプターを執筆した（現在、編集者のもとで編集作業中）。

5. プロジェクトの総合的推進

5. 1 研究実施体制とマネジメント

本研究では、単一機関による実施体制の利点を最大限に活かし、効率的かつ機動的な研究マネジメントを行った。初期段階において、各担当者の役割を明確に定義し、作業の重複や齟齬を防止した。プロジェクト全体の連携強化のために、毎週木曜日に定例のプロジェクトミーティングを開催し、進捗報告、意見交換、ならびに論文の輪読を通じて、密な情報共有と迅速な意思決定を実現した。さらに、コミュニケーション基盤としてMattermostを活用し、プロジェクト専用のチャンネルおよびWikiページを設けることで、活動ログの可視化と情報の一元管理を行い、業務効率の向上を図った。とりわけ、本プロジェクトはデータ解析に多くのリソースを要するため、データおよびコードの共有が頻繁に行われたが、社内インフラを活用することで円滑な連携と高効率な研究実施を可能にした。

5. 2 経費の効率的執行

本プロジェクトでは、過去30年間にわたる研究投資によって蓄積されたATR内の研究インフラおよびデータリソースを最大限に活用することで、新たな設備投資を最小限に抑えつつ、研究実施に不可欠な人的リソースへの配分（人件費）を最大化する運営方針を採用した。設備投資項目は、計算サーバ、ストレージシステム、光ポンピングマグネトメータであり、これらは研究実施上不可欠のものであり、全体経費の約31%を占めた。一方で、全経費のうち52%を人件費として配分することで、研究開発活動の質と量を支える人的体制を重視した費用構成とした。

6. まとめ、今後の予定

本研究では、大規模実データに基づいて構築した標準全脳ネットワークダイナミクスモデルと、アンサンブルカルマンフィルタを活用した動的電流源推定アルゴリズムを開発した。これにより、非侵襲的に取得されるEEG・MEGデータから、脳深部の視床および大脳皮質の電流活動をミリ秒オーダーで可視化する革新的脳ダイナミクスイメージング手法の構築に成功し、その有効性をシミュレーションデータおよびヒト実験データの両面から実証した。さらに将来展開を見据え、第2世代の脳磁場計測技術である光ポンピングマグネトメータに関する先進的な研究も併せて実施した。計測キャップの開発、信号処理アルゴリズムの開発、ならびに実証実験において、当初の期待を上回る成果を挙げることができた。

今後は、脳領野分割の高解像度化などのモデルのさらなる高度化に加え、定位的頭蓋内脳波（stereoelectroencephalography：SEEG）を用いたより厳密な有効性検証、および光ポンピングマグネトメータとの融合研究を推進する予定である。また、開発したアルゴリズムおよび関連ツールについてはオープンソース化を進め、てんかんの術前診断支援やブレイン・マシン・インタフェース（BMI）への応用といった、臨床および神経工学領域における実践的応用研究の展開につなげていきたいと考えている。

7. 研究発表、知的財産権等の状況

（1）研究発表等の状況

種別	件数
雑誌論文	3件
学会発表	21件
展示	1件
図書	該当なし
プレス	該当なし
その他	1件

（2）知的財産権等の状況

発明の名称	発明者	出願登録区分	出願番号（出願日）	出願区分	出願国	登録番号（登録日）
ヘルメット、脳磁図計測システム、情報取得装置、情報取得方法、およびプログラム	廣江総雄 武田祐輔	出願	特願2024-31838 (R6年3月4日)	国内	日本	

（3）その他特記事項

年月日	開催名称	実施場所	備考
R5 年 9 月 16 日	VBMEG ユーザーズミーティング 2023	オンライン開催	脳ダイナミクスイメージング法に関する研究会を主催した。 https://vbmeg.atr.jp/workshop/vbmeg_meeting_2023/?lang=ja