

認知機能と脳のネットワーク

今水 寛

東京大学大学院人文社会系研究科・ATR 認知機構研究所

脳は巨大な情報ネットワークとみなすことができ、さまざまな認知・運動機能は、このネットワークによって紡ぎ出されている。近年、安静にしているときの fMRI 脳活動から、個人のネットワークを解析し、ネットワークと個人の特性の関係を解明する研究が増えている。私たちは、安静時の活動から脳内の領域と領域の繋がり方を調べ、個人ごとの繋がり方のパターンを作成した。パターンの違いから、その人が作業記憶の訓練を受けたときに、どれくらい成績が良くなるかを、高い精度で予測することに成功した。この研究を中心に、さまざまな精神疾患における認知機能の変容、ニューロフィードバックによって、機能の低下を防止・回復させるための基礎的な試みについて紹介する。

Keywords: brain networks, resting-state fMRI, working memory, psychiatric disorders, neurofeedback.

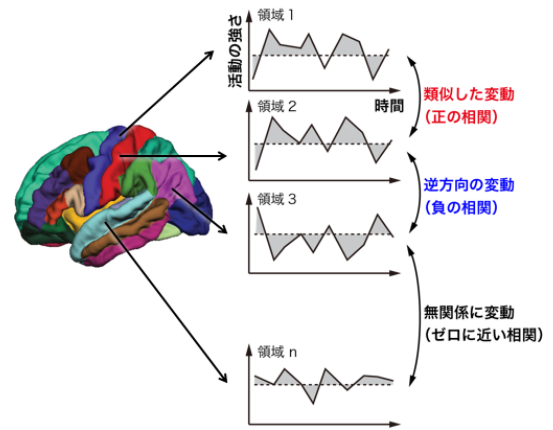
問題・目的

従来の心理学や神経科学で、実験参加者に光や音などの刺激を与え、刺激によって誘発される脳活動を計測することで、脳や心の機序を解明する方法が主流であった。しかし、ヒトの脳は外界からの刺激がほとんど遮断されて、安静にしているときにも、絶えず自発的に活動している。脳は体の中で最もエネルギーを消費する器官であり、安静時でも体全体の20%程度のエネルギーを消費している。暗算などかなり「頭を使う」作業をしているときでも、安静時から5%エネルギー消費が増えるだけと言われている (Raichle, 2011)。最近の認知神経科学では、このような安静時の脳活動が注目されている。5~10分間の安静状態の自発脳活動を計測し、脳領域間の結合性や脳のネットワーク構造を推定する研究が急速に進展している。この進展の背景には、機能的磁気共鳴画像 (fMRI) 装置の普及と、大量データの解析技術の進歩がある。自発脳活動のネットワーク構造から引き出される情報は、個人の脳年齢、性格・嗜好性、過去の経験、認知機能の個人差、神経・精神疾患など多岐に渡り、その応用が期待されている。本稿では、その基礎と応用について概観する。

安静時脳活動と脳のネットワーク

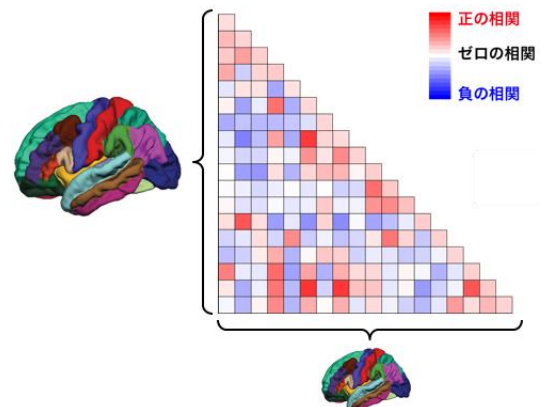
実験参加者に「体を動かさない、特定のことを考え続けない」と指示して、fMRI装置の中で5~10分間安静にしてもらう。この間約2秒に一回ずつ、脳の上から下まで血流画像を計測する。このようにして得た画像から、脳の様々な領域の血流の時間波形を求める (図1)。領域ごとの時間波形を2つずつ組にして、波形の相関を求める。同じような時間波形 (正の相関) をしている領域同士は、互いに密に繋がっているが、互いに無関係な時間変化 (相関がほぼゼロ) をしている領域同士は、繋がりがほとんどないと考えられる。また、一方の領域の活動が上がれば、他方の領域

の活動が下がる (負の相関) ような領域同士は、互いに抑制関係にあると考えられる。



【図1】さまざまな脳の領域の時間変化の相関

2つの領域同志の相関を、リーグ戦の対戦表のように並べると、脳全体の繋がり方をパターンとして表すことができる (図2)。ヒトであれば、基本的なパターンはほぼ同じであるが、個人によって微妙なパターンの違いがある。このパターンの違いから、前述のように年齢、性格・嗜好性など、さまざまな個人差を読み出す研究が進んでいる。



【図2】脳の領域間の繋がり方をパターンとして表す

作業記憶の上限を予測する

我々は、上記のようなパターンの違いから作業記憶の上限を予測することを試みた(Yamashita, Kawato, & Imamizu, 2015). 具体的には、17人の実験参加者に、fMRI装置の中で5分間安静にしてもらい、脳活動を計測した。別の日に、同じ参加者に作業記憶トレーニングをしてもらった。コンピュータ画面に次々に文字を出した。参加者は、提示された文字が3つ前の文字と同じならばボタンを押すように指示された。これは3バック課題と呼ばれ、連続した3つの文字を次々に覚える必要があり、比較的難しい作業記憶課題である。約90分間トレーニングを行うと、次第に成績は向上し、やがて成績は上限に達するが、この上限は個人によって異なる。

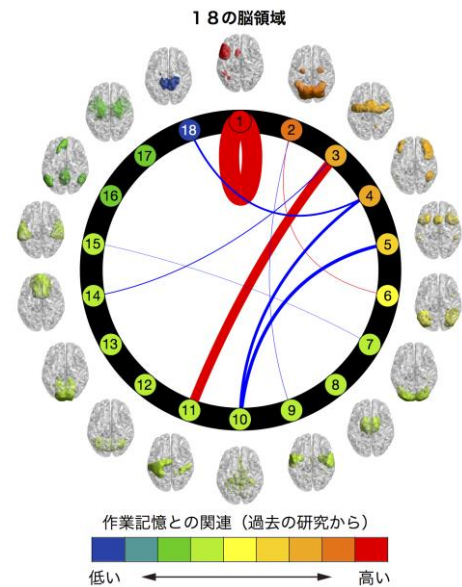
脳活動の解析において、脳の領域を18の領域に分割した。これは、解剖学的な区分ではなく、機能的な区分である。Brain Mapデータベースというものがあり(www.brainmap.org)、過去に行われた8,000以上の実験の脳活動データが保存されている。先行研究は、このデータに対して独立成分分析という統計的な手法を用いて、いくつ独立な成分があるかを抽出した(Laird et al., 2011)。その結果、18の領域に区分できることを明らかにしている。本研究では、この領域区分に従い、それぞれの領域における脳活動の5分間の時間波形を求め、前述の方法で、領域間の繋がり方のパターンを、個人ごとに求めた。

このパターンから、作業記憶の上限を予測するモデルを構築する。このモデルは、線形回帰モデルであるが、脳の領域を18としているので、領域同志の相関は、18から重複を許して2つ取る組み合わせの数(171)だけある。これだけ次元が高くなると、線形回帰モデルでよく使われる最小二乗法では、もはや処理しきれないので、スパース線形回帰法という機械学習の手法を用いる必要がある。この方法は、それぞれの説明変数(この場合は領域同志の相関)が、結果(この場合は上限)にどれくらい影響を与えるかを考慮し、あまり影響を与えない説明変数を除外することで、効率的に線形回帰を行うことができる。

17人それぞれについて、安静時の脳活動から予測した成績の上限と、実際にトレーニングを行ったところ、予測と実際の上限がほぼ等しく、全体として高い精度(73%)で予測できていた。

次に、上限を予測するために重要な手がかりとなったのが、脳のどの領域とどの領域の繋がりであったかを調べた(図3)。重要な手がかりとなった9つの繋がりを示している。円の周辺は18の脳の領域、領域の色はその領域がどれくらい作業記憶で活動するか(作業記憶との関連度・過去の研究データから算出(Laird

et al., 2011))を示している。領域と領域を繋ぐ9本の線の太さは、予測にとっての重要度を示している(太いほど重要)。線の色は、赤が正の相関、青は負の相関を示している。重要度が最も高いのは、従来、作業記憶に関連すると言われていた領域①内の繋がりであったが、それだけでは半分程度の予測しかできない。その他にも、注意の方向を定める領域③と、ボタンを押すための手の運動に関連する領域⑩の繋がり、作業記憶に関連する領域(赤～オレンジ)とあまり関連しない領域(緑～青)の抑制関係(6本の青い線)も重要な役割をしていることが解った。



【図3】成績の上限を予測する際に重要な手がかりとなった脳領域の繋がり(円の中の線)。線が太いほど重要な手がかりとなったことを示す。赤は正の相関、青は負の相関を示す(文献から(Yamashita et al., 2015))。18の領域の色(時計回りに赤-オレンジ-緑-青)は、作業記憶との関連性の強さを示す(文献(Laird et al., 2011)から)。

さまざまな精神疾患と認知機能

作業記憶は、さまざまな精神疾患で低下することが知られている。疾患における作業記憶のメタ解析を行った研究によれば、統合失調症、うつ、強迫性障害の順に課題成績が低下している。我々は、この作業記憶の予測モデルを、さまざまな精神疾患の安静時の脳活動に適用して、疾患による作業記憶の低下を再現できるか検討した。このようなことを行う背景には、脳の機能的な結合と認知機能の関係が、健常者やさまざまな疾患で連続しているのか、それとも不連続に変化しているのかを検証するという目的がある。

我々が入手できたデータの中で、統合失調症のデータには、安静時の脳活動の他にも、個人ごとの作業記

憶の成績が含まれていた。そこで、まず統合失調症について解析したところ、患者個人の課題成績を統計的に有意に予測することができた。具体的には、一般的な認知機能などを統制した上での偏相関の値が、 $\rho = 0.25$ ($P = 0.033$)という予測精度であった。

次に、統合失調症、うつ、強迫性障害、アスペルガー一症候群における安静時の脳活動から作業記憶能力を予測したところ、この順番で低い成績を予測した。特に、統合失調症、うつ、強迫性障害については、過去のメタ解析から、低下の効果を求め、モデルが予測した効果量と比較した。その結果、モデルの効果量の95%信頼区間内に、それぞれの疾患のメタ解析の効果量が入っており、低下の順番だけでなく、低下の程度も定量的に予測できていた。

以上の結果は、健常者で作成した作業記憶の予測モデルが、さまざまな疾患における作業記憶に汎化することを示唆している。健常者とさまざまな疾患において、脳の結合と認知機能は不連続に変化するものではなく、生物学的に見て連続していることを示唆している。

結合ニューロフィードバック

これまで紹介してきた方法は、認知機能の低下をもたらす、脳の機能的な結合を特定することに役立つ。そして、結合が特定されれば、認知機能が低下している人の結合パターンを健常な人の結合パターンに誘導することで、回復を図ることが期待される。我々はそのような方法の基礎技術として、脳の機能的な結合をニューロフィードバックで変化させる「結合ニューロフィードバック」の開発に取り組んでいる(Megumi, Yamashita, Kawato, & Imamizu, 2015)。

具体的には、fMRI装置で、脳内2カ所の活動の時間変化を14秒間計測した。14秒間計測された脳活動の時間変動の相関を計算し、その結果を実験参加者にスコアとして知らせた。変動の相関が高ければ高いほどスコアも高くなるようにした。実験参加者は、次の14秒でスコアがより高くなるように試行錯誤の努力をした。これを1日平均40分、4日間行ったところ、日を重ねるに連れてスコアが上昇し、学習効果があることが解った。

この学習によって様々な領域同士の繋がりがどのように変化したか調べるため、4日間の学習の直前、直後、2ヶ月後のそれぞれで、5分間安静にしているときの脳活動を計測した。その結果、繋がりを変化させる学習を行った領域同士では、学習直前よりも直後の方が変動の類似性は高くなっていた。2ヶ月間トレーニングを行わなくても、相関はそのまま維持されてい

た。また、2つの領域を含むネットワーク同士の類似性も高くなっていることが解った。

まとめと今後の展望

大都市交通網のどこかで事故がおきると、広い範囲で交通の流れが変わる。同様に、脳のどこかで障害がおきると、ネットワーク内の情報の流れが変わり、時として認知・運動機能に影響を及ぼす。このとき、1) ネットワークのどの部分の障害があるかを見つけ出し、2) 情報の流れを適切に調整・修復する必要がある。1)に相当するのが、前半で紹介した安静時の脳活動から認知機能を予測する手法であり、精神疾患や加齢によって低下した認知機能の原因となっている結合を特定するのに役立つ。2)に相当するのが、最後に紹介した結合ニューロフィードバックである。結合ニューロフィードバックは、開発途上の技術であり、結合の安定した変更、認知機能への影響など、今後解決しなければならない問題が残されている。

引用文献

- Laird, A. R., Fox, P. M., Eickhoff, S. B., Turner, J. A., Ray, K. L., McKay, D. R., et al. (2011). Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *Journal of cognitive neuroscience*, 23(12), 4022-4037.
- Megumi, F., Yamashita, A., Kawato, M., & Imamizu, H. (2015). Functional MRI neurofeedback training on connectivity between two regions induces long-lasting changes in intrinsic functional network. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 1-14.
- Raichle, M. E. (2011). The restless brain. *Brain Connectivity*, 1(1), 3-12.
- Yamashita, M., Kawato, M., & Imamizu, H. (2015). Predicting learning plateau of working memory from whole-brain intrinsic network connectivity patterns. *Scientific Reports*, 5, 7622.