

研究報告書

「多電極同時記録データから高次認知機能を支える脳部位間の機能的つながりを解明する」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 22 年 11 月～平成 26 年 3 月

研究者: 土谷 尚嗣

1. 研究のねらい

意識レベル、また一瞬の意識の中身は、短い時間スケールにおける、神経細胞集団間の「機能的つながり」の強さの変化によって支えられている。機能的つながりのメカニズムを明らかにするためには、高い時間解像度で多くの電極から同時に神経活動を記録し、それを解析しなければならない。本研究では、以下の3つの狙いをかかげて研究を行った。

1) 多電極同時記録装置と実験パラダイム(意識レベル、また意識の中身の操作をする実験)のセットアップと私が主導できる共同研究体制の確立。1-A) 意識レベルの操作としては、覚醒状態から、睡眠・麻酔による意識喪失状態へ推移する期間を通して多電極同時記録を行う。1-B) 意識の中身の操作としては、入力する視覚は一定であるが意識の内容に変化があるような視覚イリュージョン課題を用いる。多電極から神経活動を記録し、どのような意識の内容が、どのような神経細胞集団間の機能的つながりの変化と相関・因果関係があるかを明らかにする。

2) 新しい多電極データ解析法の確立。多電極同時記録の利点を生かした解析を行なうには、電極間の相互作用、情報の流れを特徴づけなければならない。ところが、そのような解析を、100個の電極から得られる5000個の電極ペアすべてについて行うとなると、時間がかかるだけでなく、その結果を統計的に処理するときに生じる多重比較(multiple comparison)の問題のため、実際的には統計的な優位さが、ほとんど得られない。そのため、今のところ、このような解析は、どの電極ペアを選択するかを、仮説によって強く絞りこんでから行なわねばならず、試験的なデータ解析に応用できない。そのような問題を回避するために、5000個の電極ペアの解析結果を、強引に時間・周波数・場所などによって平均化などしてしまうと、せっかく時空間解像度が高いデータを使っているにも関わらず、その長所を諦めてしまうことになってしまう。上のような問題を解決すべく、全ての電極ペアの間の機能的つながりを、空間・時間・周波数において計算し、かつ、その結果をコンパクトに記述・視覚化するような解析技術を開発することである。具体的には、ディコーディングや情報理論を使い、高次元のデータを効果的に次元圧縮する。

3) 2)で確立したデータ解析法を実際に得られた多電極データに適用し、解析手法の妥当性を検討し、手法のさらなる発展・確立に役立てる。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究は、1) 意識レベルと其中身の操作をしつつ多電極同時記録をする実験系の確立、2) 多電極データ解析手法の確立、3) 2)の手法を1)で得たデータに適用する、という3つの狙いがあった。

1) 多電極同時記録データの獲得

1-A) 意識レベルの操作

- i) 128ch ECoG(皮質脳波)を埋め込んだマカクザル4頭で、意識レベルが覚醒から麻酔へと下降していくときの神経活動を同時記録した(藤井ラボ(理研)との共同研究)。
- ii) 遺伝子操作を行ったショウジョウバエを用いて($n > 100$)、覚醒から遺伝子操作による睡眠へと下降していくときの、局所電場電位(LFP)を16chから同時記録した。(van Swinderen ラボ(クイーンズランド大学、オーストラリア)との共同研究)。
- iii) 64-256ch EEG(脳波)記録を、健常者で行い、その意識レベルが覚醒から麻酔(12人)、また覚醒から睡眠へと下降していくとき(7人)の神経活動を記録した。(Tononi(ウイスコンシン大学、USA)とLaureys(リージェ大学、ベルギー)との共同研究)

1-B) 意識の中身の操作

- i) 64-128ch ECoG 記録をマカクザルで行った。意識の中身は連続フラッシュ抑制(CFS、Tsuchiya & Koch 2005)で制御し、サル(の左目に提示された視覚刺激が、右目に提示されたモンドリアン刺激によって意識にのぼらないようにする課題を確立した。今迄、2頭のサルからの記録が終了し、現在3頭目のサル(128ch ECoGを装着)をトレーニング中。実験装置(LabView, 高速眼球運動計測装置)はさきがけの資金により購入。(藤井ラボ・坂上ラボ(玉川大学)との共同研究)
- ii) i)と同じパラダイムを ECoG(128ch)の埋め込まれたてんかん患者($n=4$)で行った。眼球運動記録装置はさきがけの資金により購入。(Parvizi ラボ(スタンフォード大学、USA)、Cook ラボ(セント・ビンセント病院、オーストラリア)との共同研究)。
- iii) i)と似たパラダイムを EEG(32ch)を使って健常者($n=32$)でも行った。(Hohwy(モナシュ大学、オーストラリア)との共同研究。)

2. 新しい解析法の確立

統合情報理論を変更し、実データに適用できるように確立した。

3. 新しい解析法の適用

2で開発した新たな解析法を1-A)で得られたデータに適用した。

(2) 詳細

研究テーマ1) 多電極同時記録データの獲得

1-A-i(サルの意識変容時の128chEco記録)と1-B-iii(健常者についてのEEGおよびfMRI記録)については、研究テーマ2)で述べる実験解析法の検証に十分なデータが得られた(研究テーマ3)の項を参照)。他のデータセットに関しては、現在もデータ記録と解析を同時並行で行っているが、残りの研究期間でおおよその結論を得たい。

研究テーマ2). 多電極データ解析法、実データに適用可能な統合情報量計算法の確立

このテーマは、まず「脳が情報を生み出す」とはどういうことかを明らかにしなければならない。通常、脳科学において「情報」というと、視覚や運動などの外界から観察可能なデータが、どの程度脳内活動から説明できるか、という枠組みで評価される。これは、情報理論の枠組み、相互情報量 I と、エントロピー(ランダムさ) H をつかって、

$$[EQ1] I(\text{外のデータ}; \text{脳内活動}) = H(\text{外のデータ}) - H(\text{外のデータ} | \text{脳内活動})$$

と表される。これは、外界から観察した、一見ランダムに見える感覚入力や行動出力データ、 $H(\text{外のデータ})$ 、が脳内活動を観察しモデルに取り入れることで、 $H(\text{外のデータ} | \text{脳内活動})$ 、ランダムさが減少する、ということだ。

意識のレベルや内容を説明する理論としては、外部入力や出力が関係してはならない。そのため、脳活動パターンの時間変化そのものを使って 脳による、脳のための、脳が生み出す情報(内在的情報, intrinsic information)が定義される。

$$[EQ2] I(\text{脳が生み出す情報}) = I(t=0 \text{での脳内活動}, t=1 \text{での脳内活動})$$

$$= H(t=0 \text{での脳内活動}) - H(t=0 \text{での脳内活動} | t=1 \text{での脳内活動})$$

さらに、「脳が全体としてどれだけの(内在的)情報を生み出すか」ということを定量化するために、脳が部分として生み出している情報の総和を、全体から生み出された情報から引いた統合情報量: ϕ という値が定義される。

$$[EQ3] \phi = I(\text{全体が生み出す内在的情報}) - \text{総和}[I(\text{部分が生み出す内在的情報})]$$

EQ3 の右辺は今迄要素が8個以上あるシステムでは計算できなかった。そこで mismatches・デコーダー (Melhav1994, Latham&Nirenberg2005, Oizumi et al 2011) を使い、EQ3 を拡張し、右辺を I^* (部分が独立していると仮定した時の全体が生み出す内在的情報) で置き換え、実データで統合情報量が計算できるようにした。(2011年に学会発表(Oizumi et al 2011 ASSC15)、論文は改訂中)。論文の改訂にあたっては新しく我々が提案した指標統合情報量: ϕ と、これまでに提案された指標との間の関係性を明らかにすることが要求されているが、原理的な問題はなく、出版は時間の問題である。

研究テーマ3) 統合情報量の多電極同時記録データへの適用

実際にテーマ1) で得られたデータのいくつかに対して統合情報量の計算を適用した。まず、1-A-i) の麻酔下(メディミジンとケタミンの混合薬)のサル ECoG 記録(128ch, 4頭、12回の実験)については、元のデータを狭い周波数帯域(4Hz 毎)でバンドパス・フィルターした後に、統合情報量を計算した。8-24Hz の周波数帯域では、予想されたとおり統合情報量が減少した。他の麻酔薬(プロポフォル)でも同帯域で統合情報量の減少が見られた。8-24Hz 以外の帯域では挙動がメディミジン・ケタミンとプロポフォルで異なったため、意識レベルには直接関係がないのではないかと考えている。

1-A-i) (サルの意識変容時の 128ch ECoG 記録) に統合情報量を適用した時に、どのように 128ch で記録される脳活動システムを分割し、 I^* を計算するか、という問題が出てきた。論文では、すべてのチャンネルを1チャンネルごとに分ける原始的分割と、8つの解剖学に基づいた解剖学的分割の2種類をためした。理論的には、すべての分割の方法を試し、 I^* が一番大きくなるような分割を使って ϕ を計算すべきであるが、すべての分割方法は、ベル数と呼ばれ、要素

の数が18個以上あるシステムではすべてを網羅的に計算することは非常に時間がかかる。

1-A-ii)(遺伝子操作を加えたショウジョウバエの意識変容についての実験)では、この問題を解決するため、より小さなシステム、ハエ、において記録された16ch LFPに統合情報量を適用した。遺伝子操作によって自由に睡眠を引き起こすことができるハエを使った(Donlea et al 2011)。このハエが睡眠を引き起こされたときに、統合情報量が減少することがわかった(2013年に学会発表。Cohen et al ASSC17)。しかし、このデータでは、睡眠時にハエがてんかんのような症状を示し、ハエの身体の震えによるアーチファクトの可能性がある。現在、身体の震えの起こらない自然な睡眠と麻酔下での実験を行っている。現在、n=3のデータが得られているが、残された研究期間でおおよその結果が得られるよう、最大限の努力を払っている。

1-A-iii)(健常人の意識変容についてのEEG、fMRI)は、システムの分割についての問題が1-A-i)と同じように残っているため、今のところ大規模な解析は行っていない。麻酔下で得られたEEGデータ(N=1)に適用したところ、統合情報量は麻酔下で減少したが、まだまだ検討が必要である。今後の課題としたい。

1-B)(連続フラッシュ抑制(CFS)を用いた健常人EEG、およびてんかん患者 ECoG 実験) 意識の中身については、ディコーディング方を用いた次元圧縮により、数秒後の意識の中身をEEGやECoGデータから予想することには成功した。1-B-i)(マカクザル ECoG について連続フラッシュ抑制(CFS)を用いた実験)については、CFS課題を遂行中のサルの脳内から、64ch同時記録を1頭で、128ch同時記録をもう1頭で行った。サルがどのタイミングで刺激を意識的に見たかを報告するかが、低周波数のパワーを元にしたディコーディングによって刺激呈示前に70%の確率で予言できることがわかった(学会発表 Takaura et al 2012)。1-B-iii)(健常人EEG、fMRI 実験)では健常者のEEG(実験1、n=24; 実験2、n=8)で、低周波の位相を元にしたディコーディングで、同じように刺激呈示前に、刺激の見えが70%の確率で予言できることがわかった(現在論文執筆中、学会発表 Peters et al 2013)。1-B-ii)(てんかん患者 ECoG 実験)については、現在データ解析中であるが、残りの研究期間でおおよその結果を示したい。

研究テーマ3で、実データに研究テーマ2で開発した手法を適用することで、現実的に、統合情報量という新しい指標にどのような問題があるかが見えてきた(どのようにシステムを分割すべきか、統合情報量は今迄提案されてきた指標とどのような関係性をもつか、身体の震えなどのアーチファクトに対して統合情報量がどれだけ左右されるか、など)。残りの研究期間でこれらの問題に対する解決法を示したい。

3. 今後の展開

統合情報量を元にした意識レベルの測定は、さまざまな動物種、さまざまな意識状態、さまざまなデータフォーマット(ECoG, LFP, EEG)で記録されたデータでの検証が必要である。本研究ではその一部を検証したが、今後、さらに広範の検証を行いたいと考えている。また、サルのECoGデータへの適用で明らかになった、チャンネルをどのように部分に分割すべきか、という問題は今のところ最終的な解決には至っていない。現在、システムの小さいショウジョウバエのデータで全ての分割方法による統合情報量を計算し、最善の分割方法がなんらかの解剖学的なつながりから推定できないかを試しているが、研究期間の終了までの4ヶ月間で結論を出したい

と考えている。また、サルとヒトにおいては、すでに機能的つながりをもとにした default-mode の研究などが盛んなので、そのような結果をもとに、すべての分割方法をためすことなく、最善の分割方法を定義できないかを試している。この点についても残り 4 カ月間の研究期間を用い、集中的に検討したい。また、今後の大きな課題として、意識の中身に適用可能なバージョンの統合情報理論と、意識の中身を反映する統合情報量を実データから計算する方法の確立があるが、取り組みたい。今後、1-B で得られたデータに適用することを考えている。

4. 評価

(1) 自己評価

多電極同時記録データをもとに、意識レベルと意識の中身のメカニズムを明らかにするための研究を行った。研究の狙いの第1点については、健常者、患者、サル、ショウジョウバエから多電極から神経活動を記録することに成功し、理論を適用するためのデータの取得は概ね達成できた。しかし、どのような意識の内容が、どのような神経細胞集団間の機能的つながりの変化と関連・因果関係があるかを明らかにすることは今後の課題として残った。一方、研究の狙いの第2点目の、多電極データ解析法、実データに適用可能な統合情報量計算法の確立については、意識レベルを定量する計算方法を、統合情報理論をもとに確立した。実データに適用可能な統合情報量を確立した点は大きな進歩であったと考える。これらの成果に基づき、さらにその方法をさまざまなデータに適用し、検証を行うことが必要であるが、本研究で得られたデータを用いて、部分的な検証をおこなった。今後残された研究期間で上げる成果にもよるが、全体として本研究で提案した課題の基本的な問題は解決できたと考えている。意識の中身については、統合情報理論の枠組みの拡張と、そこから提唱される統合情報量をどのように実データから計算するか、という問題が課題であるが、この点については、本研究の成果を基礎として今後、解決したい。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

本研究は、脳機能を支える神経細胞集団間の「機能的つながり」のメカニズムを明らかにするための手法の開発を行い、その手法を検証するための実験データを取得した。研究の進捗は概ね良好であり、その成果は今後の脳科学に貢献することが期待される。

本研究では、デコーディングや情報理論を使い、高次元のデータを効果的に次元圧縮し、実データに適用可能な統合情報量計算法を確立した。この手法については2011年に学会発表し、現在、投稿した論文を改訂中である。この手法により、高い時間解像度で多くの電極から同時に神経活動を記録する多電極同時記録の利点を生かした解析が可能となる。このデータ解析法を実際に得られた多電極データに適用し、その妥当性を検討し、手法をさらに発展・確立させるために、人、サル、ハエなど広い範囲の対象について実験を行い、覚醒状態から意識喪失状態へ遷移する間の記録と、視覚イリュージョン課題を用いた記録を行い、検証を行った。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

著者/発表者: Van Boxtel and Tsuchiya

表題: De-confounding neuronal constitution of phenomenal consciousness from attention, report and memory

発表先: Book chapter for “The Constitution of Consciousness” edited by Steve Miller

著者／発表者: 大泉匡史 & 土谷尚嗣

表題: “温度計に意識はあるか?意識レベルの定量化へ向けた理論と実践

発表先: LiSA ISSN 1340-8836 (Print) ISSN 1883-5511 (Online) 19 卷 4 号 (2012.04)
P.352-359 (ISID:3101101501)

著者／発表者: Ryota Kanai & Naotsugu Tsuchiya

表題: Primer: Qualia

発表先: Current Biology, Vol.22 No.10, 392-6

著者／発表者: Hiroto Kawasaki, Naotsugu Tsuchiya, Christopher Kovach, Kirill Nourski, Hiroyuki Oya, Matthew A Howard III, Ralph Adolphs

表題: Processing of Facial Emotion in the Human Fusiform Gyrus

発表先: Journal of Cognitive Neuroscience, (doi:10.1162/jocn_a_00175) 2011

著者／発表者: Christopher Kovach, Nao Tsuchiya, Hiroto Kawasaki, Hiroyuki Oya, Mathew A. Howard III, Ralph Adolphs

表題: “Eye movement-related EMG contamination in intracranial electrophysiology”

発表先: Neuroimage (2011) Jan 1;54(1):213-33. Epub (2010) Aug 6.

(2)特許出願

なし

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

学会発表

著者／発表者: Cohen, D., Paulk, A., Oizumi, M., Shaw, P., van Swinderen, B., Tsuchiya N.,

表題: Measuring the level of consciousness in flies with integrated information” **発表先:** (2013) ASSC 17, San Diego

著者／発表者: Peters, P., Koenig-Robert, R., Tsuchiya, N.

表題: How brain rhythms control the doors of perception”

発表先: (2013) ABSMeet, Melbourne

著者／発表者: Takaura, K., Tsuchiya, N., Fujii, N.

表題: Retinotopic organization of the monkey visual cortex studied with electrocorticogram (ECoG) recording

発表先: (2013) Society for Neuroscience, San Diego

著者／発表者: K Takaura, N Tsuchiya, M Sakagami and N Fujii,

表題: Towards the system-level understanding of conscious visual perception: A study with electrocorticogram recording in monkeys under continuous flash suppression, **発表先:** (2012) Society for Neuroscience, New Orleans,

著者／発表者: Oizumi M, Takenaka K, Yanagawa T, Amarai S, Tsuchiya N, Fujii N

表題: Modified measure for integrated information theory and its application to 128-channel

electrocorticogram data recorded in macaque monkeys
発表先: (2011) ASSC15, Kyoto, Japan