

博士論文

ワーキングメモリ課題に伴う神経細胞集団の  
活動メカニズム解明に向けた基礎的研究

小川 雄太郎

# 目次

## 1 章 序論

1.1 本研究の概要.....	2
1.2 背景.....	4
1.2.1 神経細胞の情報処理メカニズム.....	4
1.2.2 脳機能計測.....	5
1.2.3 ワーキングメモリ.....	6
1.3 本研究で取り組む問題点.....	10
1.4 目的.....	13
1.5 本論文の構成.....	15

## 2 章 近赤外分光法を用いたワーキングメモリ能力の測定可能性の検討

2.1 はじめに.....	17
2.2 手法.....	21
2.2.1 実験デザイン.....	21
2.2.2 計測および信号解析手法.....	22
2.2.3 統計解析手法.....	25
2.3 結果.....	28
2.4 考察.....	37
2.5 まとめ.....	44

## 3 章 神経細胞集団モデルのパラメータ推定手法の構築

3.1 はじめに.....	46
3.2 視床-皮質神経細胞集団モデル.....	48
3.3 変分ベイズ法.....	52

3.4 変分ベイズ法によるパラメータの推定.....	55
3.4.1 時間遅れモデルへの変分ベイズ法の拡張.....	55
3.4.2 推定に必要な時間長の見積もり.....	58
3.4.3 提案手法による推定結果.....	61
3.5 考察.....	64
3.6 まとめ.....	67
<b>4 章 神経細胞集団モデルの位相同期強度の理論値導出手法の構築</b>	
4.1 はじめに.....	69
4.2 同期現象増強の理論値を導出する手法の構築.....	70
4.2.1 神経細胞集団モデル.....	70
4.2.2 位相同期現象の理論値導出.....	70
4.2.3 カラム内相互作用とカラム間相互作用の変化が位相同期現象に与える影響	80
4.3 考察.....	88
4.4 まとめ.....	94
<b>5 章 結論と今後の展望</b>	
5.1 本論文の結論.....	96
5.2 展望.....	99
謝辞.....	101
参考文献.....	102
業績.....	110

# 第1章

## 序論

短期記憶の一種であるワーキングメモリ (working memory, WM) はヒトの様々な知的作業に関わる重要な脳機能である。本研究ではこの WM を実現している脳内メカニズムを解明することを目的として実験・考察を行なう。具体的には、大脳皮質を構成する神経細胞集団のカラム内相互作用とカラム間相互作用が、どのように WM の実現に寄与しているのかを明らかにする手法を構築する。そのために、以下に記す3つの項目について実験・考察を行う。

1つ目に、WM 課題に伴う電気活動と血流反応の同時計測の実現を目的とし、近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy, NIRS) を用いて WM 能力を測定することの有用性を示す。2つ目に、WM 課題中の神経細胞集団のカラム内相互作用およびカラム間相互作用の大きさを求めるために、神経細胞集団の電気活動の時系列データから、そのデータの背後に仮定する生理学的数理モデルのパラメータ値を推定する手法を構築する。3つ目に、カラム内相互作用とカラム間相互作用が WM 課題に伴い測定される位相同期現象に与える影響を明らかにするために、同期現象の指標である phase locking value の理論値を、神経細胞集団の数理モデルから求める手法を構築する。本研究ではこれらの3つの項目を統合的に考察することで、WM 課題に伴う神経細胞集団の活動メカニズムを明らかにする手法を構築する。

本章では最初に本研究の概要について簡単に説明し、その後、本研究の背景を説明する。つぎに、これらの点を踏まえて本研究で取り組む問題点について説明し、その後、本研究の目的を示す。最後に本論文の構成について説明する。

## 1.1 本研究の概要

本研究の目的は、ヒトの様々な知的作業に関わる重要な脳機能であり、短期記憶の一種であるワーキングメモリの脳内メカニズムを解明するための手法を構築することにある。

ワーキングメモリとは、数秒から数十秒程度の間だけ保持されている記憶である [Baddeley 1992; Baddeley 1992; Bear et al., 2001]。電話番号を記憶してダイヤルするときなど、日常生活のいたる場面で私たちはワーキングメモリを使用しており、ヒトの様々な知的活動との関わりが指摘されている。青少年時の発達に伴いワーキングメモリ機能が向上することや [Fry et al., 2000; Gathercole 1999]、数学をはじめ勉学に重要であること [Ansari et al., 2012] などが知られている。また、認知症によりワーキングメモリ機能が低下すること [Baddeley et al., 1991] が知られている。ワーキングメモリ課題に伴う神経細胞集団の活動メカニズム解明によって、子供の脳機能発達の仕組みや教育学、日常生活での知的作業の支援、認知症に伴う脳機能低下への取り組みなどに対して、様々な示唆や予測、改善手法の提案などが可能になると期待される。

上記のようにヒトの知的活動に重要なワーキングメモリであるが、その機能が脳内の神経細胞集団のどのような活動によって実現されているのかについては不明な点が多い。大脳皮質を構成する神経細胞はカラムと呼ばれるユニットを構成している。ワーキングメモリ機能のメカニズムを明らかにするためには、カラム内の神経細胞集団の相互作用と、カラム間の神経細胞の相互作用が、それぞれどのように寄与しているのかを明らかにする必要がある。

そのためには次の3つの問題点を解決する必要がある。第一の問題点はワーキングメモリ課題に伴い測定される電気活動と血流反応が同時計測できていない点である。第二の問題点はカラム内相互作用とカラム間相互作用の強さを電気活動から推定する手法が構築されていない点である。そして第三の問題点はワーキングメモリ課題に伴い測定される神経細胞集団の同期活動に対して、カラム内相互作用とカラム間相互作用が与える影響が明らかでないという点が挙げられる。

そこで本研究では上記の3つの問題に対して次に紹介するアプローチで研究を実施した。1つ目に、WM課題に伴う電気活動と血流反応の同時計測の実現を目的とし、近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy, NIRS) を用いて WM 能力を測定することの有用性を示した。2つ目に、WM課題中の神経細胞集団のカラム内相互作用およびカラム

間相互作用の大きさを求めるために、神経細胞集団の電気活動の時系列データから、そのデータの背後に仮定する生理学的数理モデルのパラメータ値を推定する手法を構築した。3つ目に、カラム内相互作用とカラム間相互作用が WM 課題に伴い測定される位相同期現象に与える影響を明らかにするために、同期現象の指標である **phase locking value** の理論値を、神経細胞集団の数理モデルから求める手法を構築した。本研究ではこれらの3種類のアプローチ手法を統合することで、ワーキングメモリに伴う神経細胞集団の活動メカニズムを明らかにする手法を構築した。

## 1.2 背景

### 1.2.1 神経細胞の情報処理メカニズム

私たちの脳内には千億個とも言われる数の神経細胞が存在し、それらが協調して活動することにより、運動や知覚、記憶といった脳の機能が実現されている[Bear et al., 2001]. 多数の神経細胞の活動を本研究では神経細胞集団の活動と呼ぶ、この神経細胞集団の活動は、脳機能計測技術により測定することが可能である。そして、神経細胞集団の活動はヒトの状態によって変化することが知られており、例えば、開眼と閉眼の状態変化だけでも変化する。他にも顔を知覚することによって変化することや[Rodriguez et al., 1999], ワーキングメモリに伴い変化することも知られている。このように、ヒトの様々な状態や脳機能に伴い、神経細胞集団が協調して活動していることが実験的に知られている。

次に神経細胞間で行われる情報処理のメカニズムについて説明する[Bear et al., 2001]. まず神経細胞の構成と状態について説明する。神経細胞は細胞膜と呼ばれるリン脂質で細胞内と細胞外が分けられている。イオンポンプと呼ばれるタンパク質の働きにより細胞内と細胞外ではイオンの組成が異なっており、そのため細胞内外で電位差が生まれている。この電位差を細胞の膜電位と呼ぶ。細胞膜には様々なタンパク質が埋め込まれており、チャネルと呼ぶイオンを通す穴を形成するタンパク質もある。チャネルの中には特定の種類のイオンに対して選択性を有するものが存在しており、このチャネルの開閉には様々な条件が関わっている。神経細胞における代表的な条件は、電位と神経伝達物質である。電位が変化したり、他の神経細胞から神経伝達物質が放出されてチャネルにくっついたりすると、そのチャネルが開き、イオンが流入もしくは流出して、細胞の膜電位が変化することになる。神経細胞の膜電位は通常-65 mV 程度であるが、これが-55 mV 程度まで上昇すると、多くのチャネルが膜電位の影響で一気に開き、その結果イオンが流入する。すると+40 mV まで膜電位が急上昇し、その後 1 ms ほどで-65 mV 程度に戻るといふスパイク状の電位変化が生じる。このスパイク状の電位変化を細胞の発火と呼ぶ。神経細胞は3つの部位から構成されている。他の細胞からの出力を受ける樹状突起と、DNA などが格納されている細胞体、そして他の細胞へ出力する軸索である。出力部分である軸索と、入力部分である樹状突起との間に形成された結合はシナプスと呼ばれる。細胞が発火した際には、この軸索から神経伝達物質が他の細胞へと放出

される。すると受け手側の細胞では神経伝達物質の作用によりチャンネルが開き、イオンの流入・流出が起こり、膜電位が変化し、いずれ発火する。このように、

- ・イオン組成のバランスによる膜電位の発生
- ・膜電位と伝達物質で開閉するイオンチャンネルを用いた膜電位変化
- ・急激な膜電位変化と伝達物質放出を伴う発火現象

により、神経細胞間の情報処理が実現している。

## 1.2.2 脳機能計測

上記のような神経細胞間の情報処理が神経細胞集団内で行われ、その結果マクロな脳活動が生じる。脳活動を測定する脳機能計測手法は、大きく2種類に分類される。1つ目の手法は、発火や発火に伴う後細胞での電位変化（post synaptic potential, PSP）といった電気信号を測定する手法である。この手法には、単一の神経細胞の細胞膜にガラスピペット電極を密着させてイオンチャンネルによる微小電流を測定するパッチクランプと呼ばれる手法や、神経細胞集団内に針型電極を挿入して local field potential (LFP) と呼ばれる神経細胞集団の PSP の総和を測定する手法、頭皮上に電極を貼り付け、脳波 (electroencephalogram, EEG) と呼ばれる電極下にある神経細胞集団の PSP の総和である電位変化を測定する手法などが存在する。また電位変化に起因して生じる磁界変化を superconducting quantum interference device (SQUID) と呼ばれる磁束計によって測定する脳磁図 (magnetoencephalography, MEG) と呼ばれる測定装置も存在する[荳阪直行 2010]。EEG や MEG は測定範囲内の神経細胞が集団的に同期してある程度大きな活動を生みださないと測定できないという欠点がある。

2つ目の脳機能計測手法は、発火に伴い生じる脳血流変化を測定する手法である。神経の発火に伴い酸化ヘモグロビンが必要となるため、発火した細胞付近へ脳血流の流入が増加する。この現象は neuro-vascular coupling と呼ばれる[Tsytsarev et al., 2012]。この脳血流変化を測定することにより、神経細胞の発火を間接的に測定することができる。この手法では EEG や MEG とは異なり神経集団の同期は必要なく、全発火総数に起因した血流変化が測定されることとなる。脳血流変化の測定には、functional magnetic resonance imaging (fMRI) と呼ばれ、強力な磁場を脳に加え脳内のヘモグロビンの量を測定することで脳血流を測定する装置や、頭皮上から近赤外線を照射し、脳表面にある



血管中のヘモグロビンにより減衰した反射光の大きさを測ることで脳血流変化を測定する near-infrared spectroscopy (NIRS) と呼ばれる装置が存在する。

以上に述べた 2 種類の脳機能計測手法の違いは、電気活動を測定する手法が神経細胞集団の発火のリズムを測定するのに対して、脳血流を測定する手法は、神経細胞集団の発火の総量を測定することである。すなわち、電気信号が大きいとは、その神経細胞集団内での発火や、PSP のタイミングがそろっていることを示し、脳血流信号が大きいとは、その神経細胞集団でたくさんの発火が発生したことを示す。

次に神経細胞集団の同期現象の測定について説明する。脳機能計測により電気活動を測定した際には、脳の異なる部位間の同期現象を解析することが多く行われる。これは電気活動計測により測定対象の神経細胞集団内のリズムを測るだけでなく、神経細胞集団同士のリズムの同期度を測定することで、よりマクロな脳のリズム現象を知ろうとする解析手法である。同期現象のひとつに位相同期現象と呼ばれる現象がある[Varela et al., 2001]。位相同期現象の測定は、部位間の位相の同期度、つまり 2 つの部位の電気活動の山と山、谷と谷のタイミングの時間差がどれくらい一致しているかを測定する。この位相同期現象が強い場合には、部位間の結合が強いということを意味し、マクロな脳の構造を、位相同期現象から推定することができる。

### 1.2.3 ワーキングメモリ

ここまで、脳神経科学に関する生理現象について説明してきたが、次に脳の機能的側面について説明する。本研究では、脳機能のなかでもワーキングメモリと呼ばれる短期記憶機能を研究対象としている。ワーキングメモリとは、数秒から数十秒程度の間だけ保持されている記憶である[Baddeley 1992; Baddeley 1992; Bear et al., 2001]。例えば、ワーキングメモリは電話番号を記憶してダイヤルするときなどに使用されている。日常生活のいたる場面で私たちはワーキングメモリを使用しており、ヒトの様々な知的活動との関わりが指摘されている。青少年時の発達に伴いワーキングメモリ機能も向上することや[Fry et al., 2000; Gathercole 1999]、数学をはじめ勉学に重要であり[Ansari et al., 2012]、認知症によりこの機能が低下すること[Baddeley et al., 1991]などが知られている。

ワーキングメモリを測定する実験手法について説明する。被験者に対してまず覚えさせたい絵等を短時間提示する。その後、その絵を隠して、何も表示されていない画面を

被験者に提示する。被験者はこの間に最初に見た絵をワーキングメモリに保持しておく。そして数秒後に、最初に見せた絵と同じ絵かもしくは若干異なる絵を被験者に提示する。被験者は2番目に提示された絵が、最初に提示された絵と同じかどうかを答える。上記の試行を繰り返し、その正答率を測ることでワーキングメモリの能力を測定することができる。また、最初に見せた絵を隠した後、何も表示していない期間を *delay* や *retention* と呼び、ワーキングメモリに保持している期間として脳機能計測を実施する。

次に、ワーキングメモリを実現している神経メカニズムについて、これまでに明らかになっていることを整理する。まず、ワーキングメモリの保持中には、記憶内容に関連する神経細胞の発火率が上昇していることが報告されている (図 1.1 (a)) [D'Esposito 2007; Funahashi et al., 1989]。この神経細胞の持続的発火が、記憶対象の刺激 (覚たい絵の表示) がなくなった後も記憶を保持できるメカニズムであると考えられる。ワーキングメモリにはこのような持続的発火が重要である。また、この持続的発火は *neuro-vascular coupling* により脳血流の増加を促すため、fMRI でもワーキングメモリに伴い血流増加が測定されることが報告されている (図 1.1 (b)) [D'Esposito 2007]。このような持続的発火や脳血流増加が報告される脳部位は主に、外側前頭前皮質 (LPFC: *lateral prefrontal cortex*) や高次視覚野 (*visual cortex*) である。さらに、ワーキングメモリの能力と、fMRI で測定した前頭の脳血流の変化が相関していることが報告されている [Pessoa et al., 2002]。また脳の同期現象とワーキングメモリの関係においては、前頭と高次視覚野間の位相同期がワーキングメモリ保持中に増加することや (図 1.2) [Liebe et al., 2012]、この位相同期現象の強さがワーキングメモリの能力と相関すること [Palva et al., 2010] が報告されている。

上記のようなワーキングメモリ課題に伴う神経集団活動を実現しているメカニズムには、神経調節物質のドパミンが重要であると言われている。前頭のドパミンをブロックするとワーキングメモリ能力が低下することや [Sawaguchi et al., 1994]、ワーキングメモリ課題に伴い前頭にドパミンを放出する腹側被蓋野の活動が上昇することが報告されている [D'Ardenne et al., 2012]。ドパミンは PSP の大きさを調節することで、神経伝達の相互作用の強さを調節する。ドパミンにより PSP がおよそ 50% 程度変化するといわれているが [Hempel et al., 2000; Seamans et al., 2004]、その変化する方向には特徴がある。ドパミンが放出された後、高頻度の入力があった場合にはその神経間の相互作用は増強されるが、低頻度の入力であった場合には逆に相互作用が抑制されてしまう

[Seamans et al., 2004]. この結果、ドパミンはシグナルとノイズの SN 比を上げる作用があるとも言われている。

ドパミンの作用からワーキングメモリ課題に伴う神経細胞集団の変化について次の3つが考えられる。1つ目は、刺激提示による神経細胞集団の活動上昇時にドパミンが放出されることによってカラム内相互作用が増強されることである。2つ目は神経細胞集団間の結合である前頭・視覚野間のカラム間相互作用が増強されることである。3つ目は、視床から皮質への低頻度のノイズ刺激部分にドパミンが放出されることによりノイズ成分が抑制されることである。しかし、これらがどのように作用して、これまでに報告されたような実験結果を生み出しているのか、またどの作用が最も重要で本質的なかといった点については不明である。本研究ではこれらのメカニズムを明らかにするための手法を構築していく。

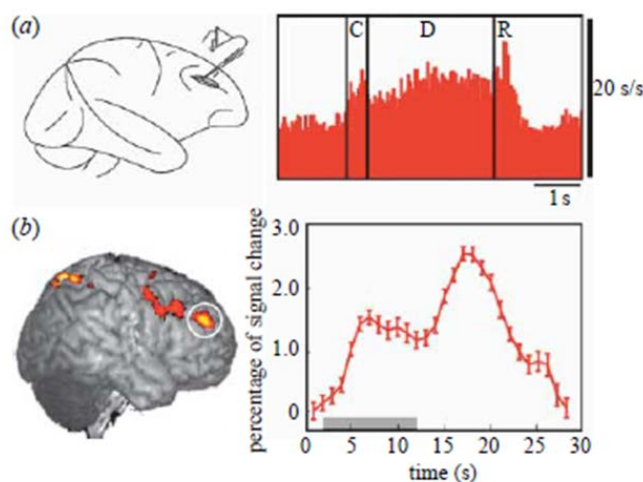


図 1.1 ワーキングメモリ課題に伴う脳活動の様子[D'Esposito 2007]. (a) 単一神経細胞の発火率の変動. C は刺激提示, D は記憶保持中, そして R は回答提示のタイミングをそれぞれ示す. (b) fMRI による計測結果の様子. 2 秒から 12 秒が保持中であり, 血流増加には時間遅れが生じる.

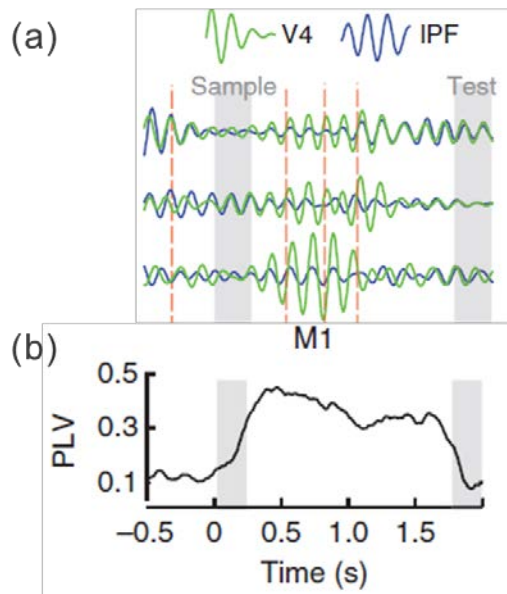


図 1.2 ワーキングメモリ課題に伴う位相同期現象の様子([Liebe et al., 2012] modified). (a) sample と test の間がワーキングメモリに保持している期間であり，視覚野である V4 と前頭葉である IPF の 2 部位の位相差がそろっていることが分かる. (b) phase locking value (PLV) と呼ばれる同期強度の指標を用いて時間ごとの位相同期強度を表すと，保持中に同期強度が増加していることが分かる.

### 1.3 本研究で取り組む問題点

本研究では、ワーキングメモリ課題に伴う神経細胞集団の活動メカニズム解明に取り組む。ワーキングメモリは最終的には神経の発火率上昇によって実現されていると考えられる。そしてこの発火率上昇は脳内で神経細胞間の相互作用が増強されたことにより生じると考えられている。しかし、いったいどの部分の相互作用が増強されることによりこの発火率上昇が実現されているのかは不明である。

ワーキングメモリを実現している神経メカニズムに関する仮説として 2 つの説が提唱されている[D'Esposito 2007]。Esposito は synaptic reverberations in recurrent circuits もしくは synchronous oscillation between neural population がワーキングメモリ活動に伴う神経の持続的発火を支えるメカニズムであると述べている[D'Esposito 2007]。本論文では前者をカラム内相互作用と呼び、後者をカラム間相互作用と呼ぶこととする。というのも前者の recurrent circuits は皮質のカラム内でのメカニズムであり、後者はカラム間の神経細胞集団のメカニズムであると考えられるからである。

これらの仮説を用いて、実験的に報告されている脳血流増加や位相同期現象増強を次の図 1.3 に沿って説明する。まずワーキングメモリ課題開始に伴い腹側被蓋野と呼ばれる部位から皮質にドパミンが放出される。ドパミンは背景で説明したように、カラム内の興奮性細胞同士の結合強度を強めカラム内相互作用を強める。また視床からのノイズ入力を弱めると考えられ、これもカラム内相互作用の要因として本研究では考慮する。また、ドパミンによりカラム間相互作用も増強される。これら 2 つの相互作用の増強は、ワーキングメモリ課題において頻繁に観測される脳血流増加と位相同期現象増強にそれぞれ寄与することが考えられる。まず、カラム内相互作用の増強による興奮性細胞の結合強度増加は、神経細胞集団の興奮性を高め、発火率を上昇させるため、脳血流が増加すると考えられる。また、カラム間相互作用の増強も、神経細胞集団の興奮性を高め、脳血流を増加させると考えられる。つまり、どちらの相互作用も脳血流増加に寄与することが考えられる。次に、位相同期強度増加に関して推察を行う。カラム内相互作用の増強は神経細胞集団の振動の振幅を増加させ、同期強度を上げると考えられる。また、ノイズ成分の低下は同期現象を妨げる要因を低下させることにつながるため、同期強度を増加させると考えられる。このようにカラム内相互作用の増強は、部位間の位相同期強度増強に寄与すると考えられる。またカラム間相互作用の増強は、部位間の結合を強

めることであるため、部位間の位相同期現象を強める。

上記で説明したように、ワーキングメモリの神経メカニズムとして、カラム内相互作用の増強とカラム間相互作用の増強が挙げられるが、そのどちらもが実験的に観察されている脳血流増加と、位相同期現象増強に寄与することが推察される。では、カラム内相互作用とカラム間相互作用のどちらが最もワーキングメモリに重要なものであろうか。本研究では次段落以降に示す3つの問題点を解決することで、ワーキングメモリ課題に伴う脳血流変化、位相同期強度、カラム内相互作用、カラム間相互作用の4つの要素を明らかにする計測および解析手法を提案する。そして、ワーキングメモリ課題中の神経細胞集団の活動メカニズムを明らかにするための手法を開発することを目的として研究を進める。

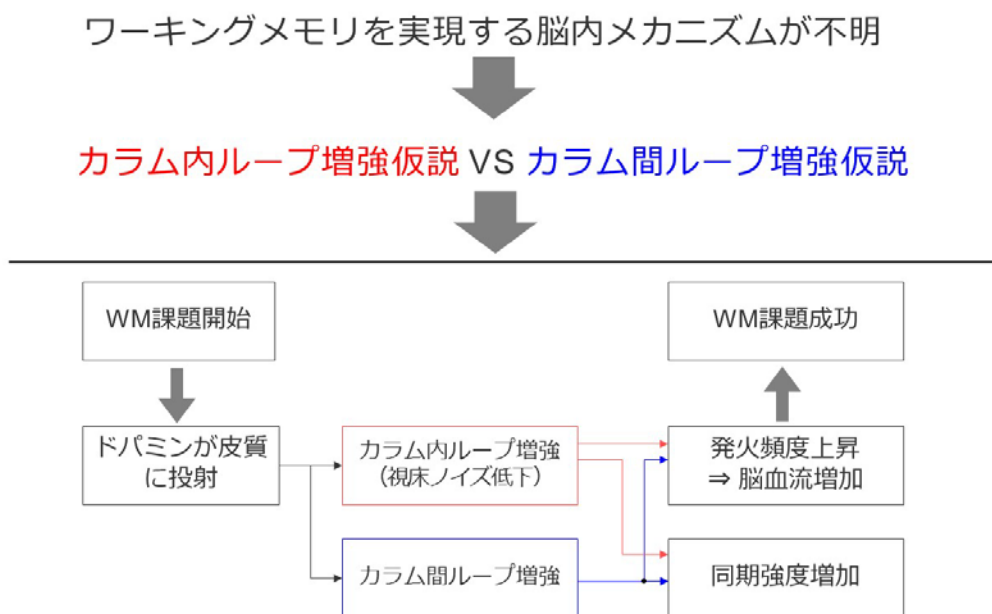


図 1.3 ワーキングメモリ機能を実現するメカニズムの概要図.

問題点をより細かく分解すると次の3つの項目が考えられる。

第一の問題点は、ワーキングメモリ課題に伴う、脳血流増加と位相同期現象増強が同時に計測された実験がこれまで報告されていないという点である。ワーキングメモリ課題に伴い、脳血流が増加することと、位相同期現象が増強されることはそれぞれ別々に測定・報告されているが、これらを同時に計測した研究はない。カラム内相互作用とカラム間相互作用はそれぞれどちらにも寄与することが推察されるため、脳血流と位相同期を同時計測してその関係性を調べることは、ワーキングメモリ機能のメカニズム解明にとって非常に重要なことである。そのために必要なことは、脳血流と神経細胞集団の電気活動の同時計測である。このとき、脳血流を測定する手法として、fMRI と NIRS が考えられる。しかし fMRI は磁場を用いて血流変化を測定するため、電気計測との同時測定が困難である。そのため、装置の特性上 NIRS の方が同時計測に向いていると考えられる。しかしながら、「NIRS を用いて fMRI と同様に高精度にワーキングメモリ課題に伴う脳血流増加を測定できるかどうかはこれまで明らかにされていない」という問題点がある。そのため、NIRS が fMRI と同様に高精度にワーキングメモリ課題に伴う脳血流増加を測定できるかを明らかにする必要がある。

第二の問題点は、脳血流や位相同期現象を測定した後に、カラム内相互作用の増強やカラム間相互作用の増強などの生理学的変化の大きさを推定する手法が確立されていないという問題である。これらの生理学的特性は直接測定することが難しいため、測定データの背後に、数理モデルを仮定し、逆問題を解くことによりパラメータを推定する必要がある。しかしながら、神経細胞集団の活動を説明する数理モデルは、非線形性を有し、かつ視床と皮質間の伝達時間に起因する時間遅れ項を含んだ非線形遅延微分方程式で記述されることとなる。さらに、視床からのノイズ入力大きさも不明である。このような条件の数理モデルに対してモデルパラメータを推定する手法はこれまでに報告されていないため、新たに構築する必要がある。

第三の問題点は、ワーキングメモリ課題に伴い神経細胞集団の同期活動が計測されるが、そのメカニズムが明らかでない点である。具体的には、位相同期現象の増強に対してカラム内相互作用とカラム間相互作用がどの程度寄与しているのかが明らかでない。これらを明らかにするには、ワーキングメモリ課題時の電気活動を生成する数理モデルを用意し、数理モデルから位相同期強度の理論値を算出する順方向問題を解くための物理学的手法が必要となる。

## 1.4 目的

本研究の目的は、ワーキングメモリ活動に伴う神経細胞集団の活動メカニズムを明らかにするための手法を構築することにある。具体的にはカラム内相互作用とカラム間相互作用のどちらの方が大きく寄与してワーキングメモリ活動を実現しているのかを明らかにする手法を構築することにある。そのためにまず、ワーキングメモリ課題に伴う脳血流変化と位相同期現象の同時計測へ向けた、NIRS のワーキングメモリ課題への有用性検討を行なう。次に、測定された電気信号から、直接は測定できないカラム内相互作用やカラム間相互作用を推定するという逆問題を解くための推定手法を構築する。そして最後に、位相同期現象とカラム内相互作用やカラム間相互作用の関係性を明らかにするための順方向モデルを構築し、ワーキングメモリ課題時の位相同期現象のメカニズムを考察する。

具体的には以下に記す主要な3つの項目について実験・考察を行う。

### 1) 近赤外分光法を用いたワーキングメモリ能力の測定可能性の検討

ワーキングメモリ課題に伴う、脳血流増加と位相同期現象増強を同時計測するという大目的を立てる。その場合に脳血流はfMRIとNIRSのどちらかで測定することとなる。fMRIとEEGやLFPの同時計測は、fMRIの性質上困難な点が多い。具体的には、磁性のある金属が一切使えないというハードウェア的問題と、fMRIの作動ノイズが測定信号に混入するのでそれを除去する必要があるというソフトウェア的問題が存在する。これらを解決し、同時計測する技術を確立するのは目下研究中であり[Mizuhara et al., 2007]、標準化された技術はまだ存在しない。一方NIRSの場合には同時計測に対して問題はないが、NIRSを用いたワーキングメモリの計測精度が不明である。NIRSはfMRIと異なり、1チャンネルの測定範囲が広く、また測定対象が皮質表面での血流変化に限定される。fMRIではワーキングメモリ能力とfMRI信号との間に相関関係が報告されているが[Pessoa et al., 2002]、果たしてNIRSでも同様の相関関係が見られ、ワーキングメモリ能力の測定が十分に可能といえるのか不明である。そこで本研究では、ワーキングメモリ能力とNIRS信号との相関関係を調べ、近赤外分光法を用いたワーキングメモリ能力の測定可能性の検討する。

### 2) 神経細胞集団モデルのパラメータ推定手法の構築



脳血流や位相同期現象を測定した後に、カラム内相互作用の増強やカラム間相互作用の増強などの生理学的変化の値を推定する手法を確立することを目的に研究を進める。ワーキングメモリ課題に伴う電気信号の背後に生理学的数理モデルを仮定し、その数理モデルのパラメータの値がいくつであった場合に観測された信号が最も再現されやすいのかを明らかにすることで、測定された電気活動の生理学的パラメータを推定するという、逆問題を解く手法を構築する。電気活動を生成する生理学的数理モデルは非線形性を有し、視床-皮質構造に起因する時間遅れ項を含むモデルとなる。また視床から印加されるノイズの大きさも未知である。これまでにこのような条件下におけるパラメータ推定手法は提案されていない。本研究では既存の推定手法を時間遅れ系に対応できるように拡張することによって、このような条件下でもパラメータ推定が可能な手法を構築する。

### 3) 神経細胞集団モデルの位相同期強度の理論値導出手法の構築

カラム内相互作用とカラム間相互作用が、位相同期強度の増強にどのように寄与するかを明らかにするための研究を行なう。神経細胞集団の電気活動を生成する数理モデルに対して、物理学的手法によりモデルを変形し、位相同期強度を計算するという順方向の数理問題を解く。これにより位相同期現象に対するカラム内相互作用とカラム間相互作用の影響を明らかにする枠組みを構築するとともに、2)においてカラム間相互作用が推定できない場合においても、位相同期強度とその他の推定パラメータからカラム間相互作用を推定できる枠組みを整備する。そしてワーキングメモリ課題時の位相同期現象の変化を数理的に再現し、カラム内相互作用とカラム間相互作用の影響を考察する。

## 1.5 本論文の構成

本論文は全 5 章から構成される。

第 1 章である本章では、本研究の概要を最初に述べ、つぎに本研究の背景について紹介した。さらに本研究で取り組む問題点と目的について説明した。

第 2 章では、近赤外分光法を用いたワーキングメモリ能力の測定可能性の検討を目的として、ワーキングメモリ能力を、NIRS を用いて測定できるのか確かめる実験を行う。

第 3 章では、神経細胞集団モデルのパラメータ推定手法の構築を目的として、神経細胞集団の電気活動を模擬した時系列データを対象に、そのデータの背後に仮定する神経細胞集団モデルのパラメータ値を推定する手法を構築する。

第 4 章では、神経細胞集団モデルの同期現象のメカニズムを明らかにすることを目的として、神経細胞集団の数理モデルから同期強度の理論値を解析的に導出する手法を構築する。

最後に第 5 章では、本研究で得られた知見を整理し統合的に考察することで、本研究によって明らかとなった結論を述べる。そして今後の展望と課題について述べる。

## 第2章

# 近赤外分光法を用いたワーキングメモリ能力の 測定可能性の検討

ワーキングメモリ課題に伴い、脳血流の増加と位相同期現象の増強が実験的に知られているが、これらを同時に計測した例はこれまで報告されていない。ワーキングメモリ機能の背後にあるメカニズム、特にカラム内相互作用とカラム間相互作用がそれぞれのようにワーキングメモリ機能に寄与しているのかを明らかにするためには、脳血流変化と位相同期現象の同時計測が今後必要とされる。

脳血流を測定するには functional magnetic resonance imaging (fMRI) と near-infrared spectroscopy (NIRS) の2種類の計測装置が一般的に使用されるが、装置の特性上、電気信号との同時計測には NIRS を使用することが望ましいと考えられる。

しかしながら、これまで NIRS でワーキングメモリ機能を測定する研究は十分に実施されてきたとは言えず、高精度にワーキングメモリ課題に伴う神経細胞集団の活動を測定できるのかは不明である。具体的には、課題の正答率から求めるワーキングメモリ能力と NIRS の測定信号の間に相関関係があるのか不明である。fMRI の場合には測定信号とワーキングメモリ能力との間に相関関係が報告されているが、NIRS の場合にはこの点が調べられていない。

本研究では、ワーキングメモリ能力と NIRS 信号の間に相関関係が成り立つのか調べ、NIRS を用いたワーキングメモリ能力の測定の有用性を検証する。

## 2.1 はじめに

本章の目的は、ワーキングメモリ課題に伴う脳血流変化と同期現象の同時計測の実現に向けて、ワーキングメモリ課題に伴う脳血流変化を near-infrared spectroscopy (NIRS) を用いて十分な精度で測定できるのか明らかにすることである。

はじめにワーキングメモリ課題に伴う electroencephalogram (EEG) や magnetoencephalography (MEG) を用いた先行研究について紹介する。脳波を用いた先行研究では event related potential (ERP) がワーキングメモリ課題の正答率に相関することが報告されている[Pessoa et al., 2002]。また脳波の位相同期を調べた研究ではタスクの難易度の変化に伴い同期強度が変化することが報告されている[Payne et al., 2009]。また MEG を用いた研究では同期強度が個人のワーキングメモリパフォーマンスに相関することが報告されている[Palva et al., 2010]。他にも MEG では前頭部の特に中心部において $\theta$ 波帯域のパワーが増加することが報告されている[Jensen et al., 2002]。MEG 計測には特別な設備を必要とし通常の実験室の測定は困難であるため、本研究では脳波の計測を用いることとした。

NIRS は近赤外線を用いて、脳表面の血管を流れる酸化ヘモグロビン、脱酸化ヘモグロビンの濃度変化を計測する装置である[Huppert et al., 2009; Tsytsarev et al., 2012]。

始めに神経の活動に伴う血流変化について福田の著書を参考に説明する[福田正人 2009]。神経細胞の発火に伴いエネルギーが消費される。これは発火により流入したイオンを細胞外に排出したり、発火の際にシナプスで放出された神経伝達物質を回収したり再生産したりする際に消費される。このエネルギーにはアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate, ATP) がアデノシン二リン酸 (Adenosine diphosphate, ADP) に分解される際に生じる化学エネルギーが使用されるのだが、その後再び ADP を ATP に戻してエネルギーを蓄える必要がある。ADP を ATP に戻す際には酸素およびグルコースを必要とするため、これらを血管中から神経細胞に取り入れる必要がある。そのため結果的に、“神経の発火に伴い脳血流が増加する”現象が見られる。この現象は neuro-vascular coupling と呼ばれる。NIRS はこの現象を利用して血流変化から神経活動を間接的に測定する装置である。神経発火に伴いどの程度血流が増加するかについては、Fox らが positron emission tomography (PET) を用いた研究で、神経活動に伴う酸素消費率が 5% 増加する際に局所脳血流が 50% 程度増加することを明らかにした[Fox et al.,

1986]. そのため、神経の発火に伴い消費される酸素よりも多く酸素（酸素化ヘモグロビン）が神経細胞周辺の血管には流れることになる。この過剰な酸素化ヘモグロビンの量を測定することで神経細胞の活動を推定することができる。また神経細胞活動から1～4秒後にNIRS信号が最大値の半分に達すると言われているため[Mackert et al., 2008], これらの点を考慮して実験パラダイムを考える必要がある。

次にNIRSがどのようにして神経活動に伴う酸素化ヘモグロビンの変化量を測定しているかについて説明する[Chul et al., 2009]. NIRSは図2.1(a)に示すような外観をしており、測定の際には図2.1(b)のように頭にプローブを装着する。赤色のプローブからは近赤外線が照射され、青色のプローブは脳表面で反射した近赤外線を受光する。近赤外線は頭皮や頭蓋骨など生体組織で吸光されにくく、かつヘモグロビンでは吸光されやすいという性質を持っている。そのため、反射して返ってきた近赤外線の減衰量（ヘモグロビンで吸光された量）を測定すれば、どの程度のヘモグロビンが存在したのかが測定できる。神経細胞の活動が盛んな場合には、血管中の酸化ヘモグロビンの増加により、赤外線の減衰量が大きくなる。近赤外線は図2.2に示すように20～25 mm程度脳内に侵入し、反射されて返ってくるため[Cui et al., 2011; Hock et al., 1997], NIRSは大脳皮質表面の神経細胞の活動を測定していることになる。なお、ヘモグロビンには酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの2種類があり、それぞれの量を測定するために近赤外線には2種類の波長を使用する。

NIRSを、同様に脳血流を測定するfunctional Magnetic resonance imaging (fMRI)と比較した際の特徴は次のようになる[Hoshi et al., 2011; Huppert et al., 2009; Machado et al., 2011; Tsytsarev et al., 2012]. まずその利点は、測定時の身体的拘束がほとんどないことである。fMRIを用いた測定の場合には強磁場内であるため、磁性のある金属を身につけていることができない。また仰向けの状態で測定するので、いすに座っての作業は測定できない。一方NIRSの場合にはほとんど拘束条件なく、日常生活と同じ状態で測定をすることができる。これは、ワーキングメモリのような日常生活のあらゆる場面で使用される機能を、その使用場面に合わせた環境で測定できるというNIRSの利点にもつながる。また身体的拘束がほとんどないというNIRSの利点を活かし、乳幼児の脳活動を測定することも可能であり、研究が進められている[Cristia et al., 2013]. その他の利点としては、他の測定機器との同時計測が容易である点が挙げられる。fMRIの場合には強磁場を扱うために、磁性のある金属が使えないというハード面での問題と、磁場変

動によるノイズが混入するのを除去しなければならないというソフト面での問題が存在する。そのため、この同時計測技術の確立は目下研究中の課題である[Mizuhara et al., 2007]。一方 NIRS は近赤外線を用いるため、他の測定機器と干渉することはなく同時計測が可能であり、local field potential (LFP) や EEG との同時計測が報告されている[Fuster et al., 2005]。一方で NIRS の欠点は、空間分解能が低いことである。さらに、脳表面の神経活動しか測定できないという点も挙げられる。そのため、このような欠点を超えて、ワーキングメモリ課題に伴う脳血流増加を、NIRS を用いて十分な精度で測定できるかを明らかにする必要がある。

これまでのワーキングメモリに関する NIRS と fMRI の先行研究を整理すると以下のようなになる。fMRI によるワーキングメモリ機能の研究から、ワーキングメモリ課題に伴い、外側前頭前皮質 (lateral prefrontal cortex, LPFC) や高次視覚野 (visual cortex) で神経細胞集団の活動が活発化し、脳血流が増加することが知られている[Pessoa et al., 2002]。また fMRI によるワーキングメモリ機能の研究では、ワーキングメモリ能力が高い人ほど大きな fMRI 信号が測定され、fMRI 信号とワーキングメモリ能力とが相関することが報告されている[Pessoa et al., 2002]。NIRS を用いてワーキングメモリ課題中の脳活動を測定する研究もこれまで行われており、ワーキングメモリ課題に伴い LPFC で脳血流が増加することが報告されている[Aoki et al., 2011; Sato et al., 2011; Tsujimoto et al., 2004]。しかしながら、ワーキングメモリ能力と NIRS 信号の相関関係というのはこれまで調べられていなかった。つまり NIRS を用いることでワーキングメモリ課題に伴う脳血流変化が測定されることは確かではあるが、fMRI で測定できるほど高精度に測定できるかは不明であったということである。

本章では、NIRS が fMRI と同様にワーキングメモリ能力と測定信号の間に相関関係を持つのかを明らかにし、近赤外分光法を用いたワーキングメモリ能力の測定可能性の検討する。

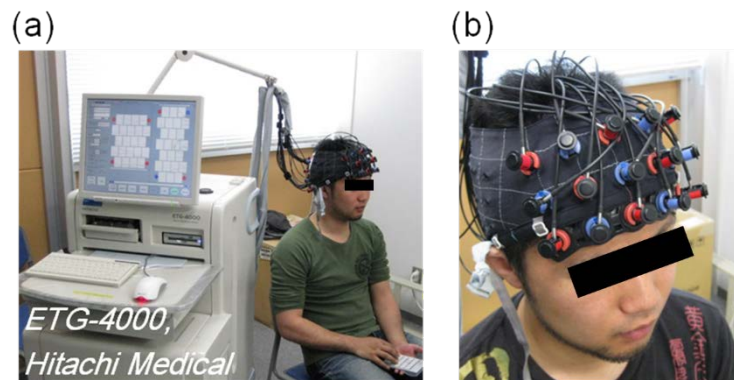


図 2.1 NIRS 装置と測定プローブの装着の様子.

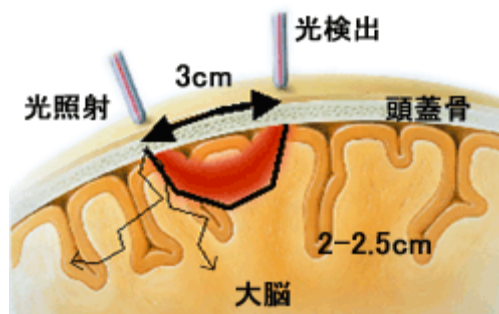


図 2.2 NIRS の光が伝わる経路の模式図 (日立メディコ HP より <http://www.hitachi-medical.co.jp/info/opt/qa.html>).

## 2.2 手法

### 2.2.1 実験デザイン

被験者は視空間ワーキングメモリタスクの一種である 2 delayed match-to-sample tasks [Yamanaka et al., 2010] とそのコントロール課題を行なった。各試行は 28 秒からなり (図 2.3), タスク課題およびコントロール課題をそれぞれ 15 試行と 5 試行, ランダムに行なう課題を 1 セットとし, 4 セット実施した。なおセットの順番は被験者間でカウンターバランスをとるようにした。被験者は 2 セットの練習を行なってから本番に臨んだ。

記憶対象は 0, 45, 90, 135 度のいずれかに傾いた棒がタスク課題では 6 本, コントロール課題では 4 本描かれた絵とした (図 2.3 の sample)。始めに 1 秒間の注視画面が表示され, その後 sample が 0.5 秒表示される。被験者は sample をワーキングメモリに記憶する。sample 提示後 6 秒間は delay 期間として, 注視点以外何も表示しない。その後, sample と同じ絵か, 1 箇所だけ棒の角度が異なる絵を test として被験者に 0.5 秒間提示した。同じ絵と異なる絵はそれぞれ 50% の確率で表示した。被験者はその後, sample と test が同じ絵か異なるかを手元のボタンを押すことで回答し, さらにその回答に自信があるかないかをボタン押しで回答した。その後 14 秒間のインターバルとして安静状態を維持した。以上の 28 秒間が 1 タスク, もしくは 1 コントロールである。

このプロトコルは fMRI で用いられた先行研究のもの [Pessoa et al., 2002] とほぼ同じであるが, 3 点変更が加えられている。オリジナルは棒が 8 本であったが, 難易度が高すぎたため 6 本とした。次にインターバルの時間を 2 秒から 14 秒へと変更した。これは fMRI と NIRS の信号解析の仕方の違いに起因するものであり, NIRS の場合には血流変動が元に戻るまでの relax の時間を設定して実験をするのが一般的であるため, このように変更した。最後に, コントロール課題をオリジナルの何も表示しない状態から, 棒が 4 本の簡易課題へと変更した。この点は考察でも述べるが, 何も表示していない状態であると, 別の考え事などをしてしまうことなどから脳活動が乱れてしまうと考えたために変更した。

本研究では sample と test が一致しているか異なるかについての解答が正しく, かつ自信ありと回答した試行を correct-WM task とし, そうでないタスクを incorrect-WM task とした。ワーキングメモリ能力としてタスク試行の正答率を用いた。

本実験には, 被験者として 11 人の日本人男性 (23.1 ± 1.2 歳, 平均年齢 ± 標準偏



差) が実験に参加した。本研究は東京大学新領域創成科学研究科倫理委員会の承認のもと、全被験者に予め実験に関する説明を行ない、インフォームドコンセントを得たうえで実施した。

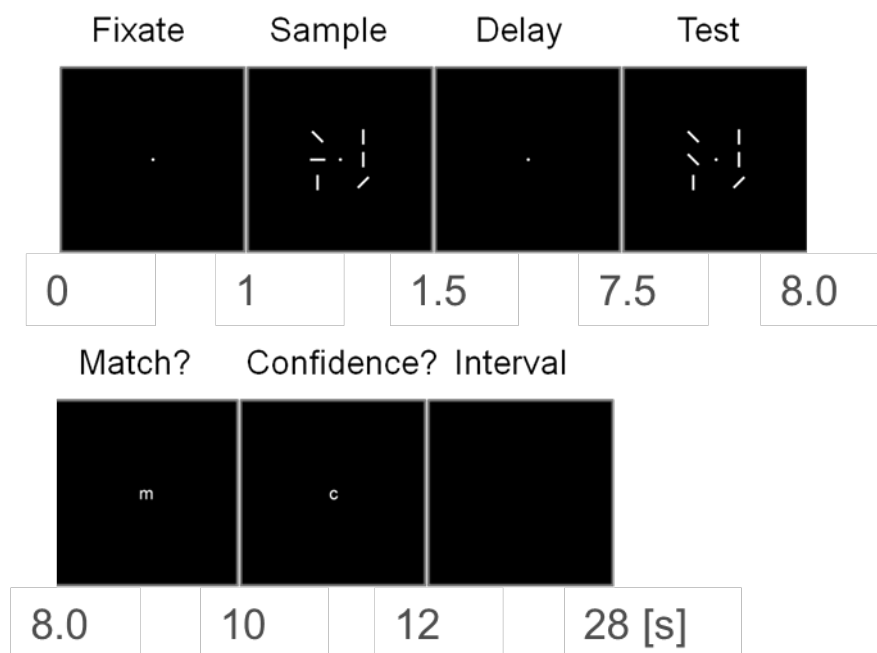


図 2.3 実験課題の構成。コントロール課題には sample と test で表示される棒の数が 4 本の容易な課題を提示した[Ogawa et al., 2014].

## 2.2.2 計測および信号解析手法

ワーキングメモリ課題に伴う血流変化を 24 チャンネル NIRS (ETG-4000, Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan) を使用して測定した。ヘモグロビンの濃度変化を 2 波長の近赤外光 (695 および 830 nm) を用いて測定し、酸化ヘモグロビン (oxygenated-hemoglobin, HbO) と脱酸化ヘモグロビン (deoxygenated-hemoglobin, HbR) の濃度変化を導出した。図 2.4 に本実験で用いたプローブ位置を示す。赤色の番号が近赤外線照射プローブを、青色が受光プローブを示しており、その間の黒色の番号が測定チャンネルを示す。各プローブは前頭葉において 3×5 shells (22ch) に固定され、前頭葉プローブの一番下のラインを EEG 計測における国際 10-20 法の Fp1-Fp2 ラインに合わせた。測定のサンプリング周波数は 10Hz とした。

測定の解析にはチャンネル 10, 13–15, 17–19, 22 の LPFC 部位の 8 チャンネルを使用した。HbO と HbR を比較した先行研究では、HbO がより認知活動に伴う血流動態を反映しており、また fMRI で測定される BOLD 反応とも強く相関するという点が報告されているため[Cui et al., 2011], 本研究では、HbO を解析の対象とした。測定された近赤外線を受光データから HbO の濃度への変換は “modified Beer-Lambert law [Maki et al., 1995]” に基づく、NIRS 測定装置内のプログラムを使用した。

NIRS 信号には循環器活動に伴うノイズが混入しており、具体的には心拍に伴う 1Hz 程度のノイズと呼吸に伴う 0.3Hz 程度のノイズ、さらに心拍変動に伴う 0.1Hz 程度のノイズが混入していることが知られている。NIRS は頭皮上から近赤外線を照射するため、皮膚血流の影響を受けることが知られており、これら循環器活動に起因するノイズの影響が大きい。本研究では NIRS の信号解析で一般的に用いられている手法によりこれらのノイズを除去して、ワーキングメモリに起因する血流変化を抽出した。具体的にはまず、心拍出による早い成分のノイズを除去するために 5 秒窓の移動平均を適用した。次に遅い成分のノイズを除去するために、タスクごとに、開始前の 4 秒間と interval 終了前の最後 4 秒間のデータを線形近似し、血流変動の 0 次と 1 次成分を求めた。この求めた直線分をタスク中の血流変化から引き算することで、0 次と 1 次の遅い変動ノイズを除去した。次に呼吸に起因するノイズを除去するために、タスクおよびコントロールごとに試行間で加算平均を実施した。これらの処理の概要を図 2.5 に示す。

上記の操作により求めたワーキングメモリ課題に伴う HbO の時系列において、課題開始後 5–7 秒を sample 刺激により誘起された血流変化とし、7–11 秒を delay 時のワーキングメモリ機能に伴い誘起された血流変化として、各期間の時間平均をそれぞれ求めた。血流変化は刺激から数秒程度遅れるためであり、この時間設定は fMRI での先行研究 [Pessoa et al., 2002]に合わせて同じように設定した。

また本研究では同時に脳波も測定した。脳波測定は Neuro Fax(EEG-1100)(日本光電社製)を使用し、電極と電極アンプには g-tec 社の g.ACTIVEelectrode と g.GAMMAbox を使用してアクティブ計測を行った。測定周波数は 500Hz である。測定チャンネルは側頭前頭部の F3, F4 と頭頂部の P3, P4 そして視覚野の O1, O2 付近に相当する部位を測定した。脳波電極は NIRS プローブの隙間から専用のソケットを使用して頭部に設置したため、厳密な 10-20 法とは多少のずれがある。

脳波データはタスクの成功試行および、コントロールタスクの成功試行に対して解析

を行った。解析に用いたデータはタスク開始後 2-7 秒間のデータを使用した。

脳波データの周波数解析について説明する。脳波データは帯域ごとに 4-8Hz を  $\theta$  波, 8-13Hz を  $\alpha$  波, 14-30Hz を  $\beta$  波, 35-45Hz を low- $\gamma$  波, 55-65Hz を high- $\gamma$  波として, 窓の長さ 1 秒の直線位相 finite impulse response (FIR) フィルタにより抜き出した。そしてデータの虚数成分を求めるために Hilbert 変換を適用した[Le Van Quyen et al., 2001]。Hilbert 変換とは信号  $f(t)$  の虚数成分を求める変換であり

$$g(t) = \frac{1}{\pi} \text{P.V.} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{f(\tau)}{t-\tau} d\tau \quad (2.1)$$

を実施する。ここで  $g(t)$  は信号  $f(t)$  の虚数成分を, P.V. はコーシーの主値をとることを示す。以上により実軸成分と虚軸成分が求めたので位相および, 絶対値の 2 乗をとることでパワーを求めることができる。次に位相から位相同期強度 phase locking value (PLV) を求めた。

$$PLV = \frac{1}{M} \left| \sum_{k=1}^M \exp(i\theta_k) \right|, \quad (2.2)$$

ここで  $\theta_k$  は試行  $k$  の位相差を示し,  $M$  は全試行数を示す。PLV は 0-1 の値をとり, 同期現象が強い場合には 1 となり, 弱い場合には 0 に近づく。

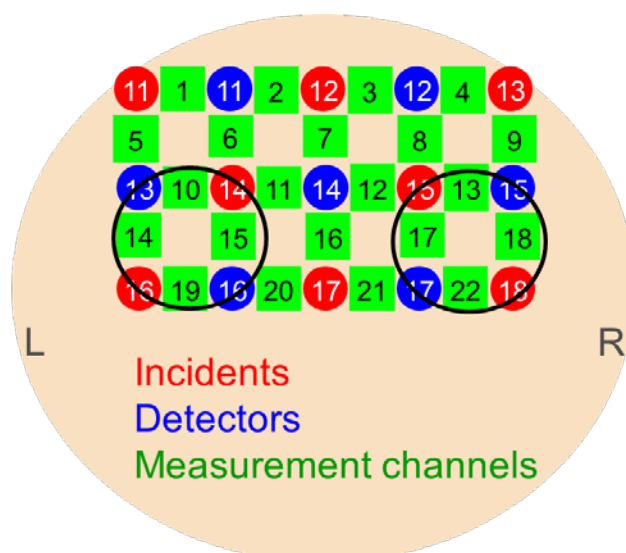


図 2.4 NIRS プローブと測定チャンネルの配置図。測定の解析にはチャンネル 10, 13-15, 17-19, 22 の Lateral Prefrontal Cortex の 8 チャンネルを使用した[Ogawa et al., 2014].

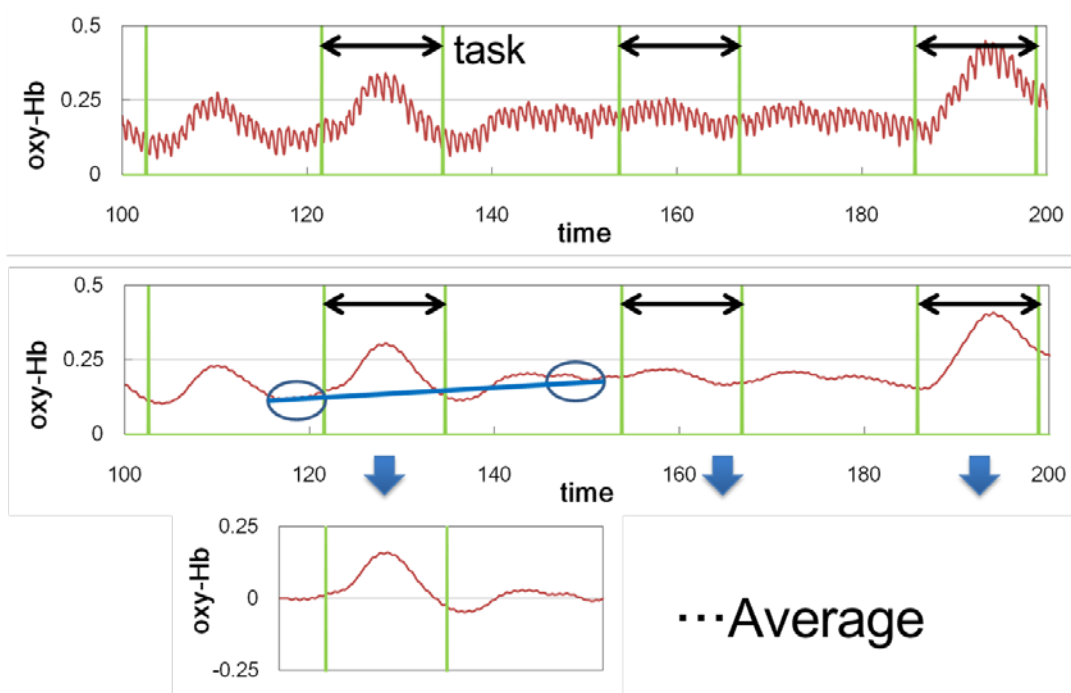


図 2.5 NIRS の信号処理の概要図.

### 2.2.3 統計解析手法

前項で求めた解析信号を元に、ワーキングメモリ能力と NIRS 信号の相関関係を統計解析した。前項で求めた被験者ごとの sample に伴う HbO 増加量, delay 時の HbO 増加量を  $activation(i, ch, j)$  として表す。ここで,  $i$  は被験者番号を示し,  $ch$  は測定チャンネルを,  $j$  は  $j \in (task, control)$  でタスクかコントロールかを示す変数である。この増加量変数  $activation$  を用いて, タスクとコントロールとの血流増加量の差を指標化することにより, 被験者ごとの違いをキャンセルした指標である  $activation\ index$  を次のように設定した。

$$x(i, ch) = [activation(i, ch, task) - activation(i, ch, control)] / \max[abs(activation(i, ch, task)), abs(activation(i, ch, control))], \quad (2.3)$$

ここで,  $x$  は  $activation\ index$  であり,  $abs$  は絶対値を示す関数である。この指標の設定方法は fMRI の先行研究と同じものを使用している [Pessoa et al., 2002]。この  $activation\ index$  は sample 時と delay 時の両方について算出した。

次に NIRS 信号とワーキングメモリ能力との相関関係を統計解析した手法について説明する。NIRS 信号として delay 時の activation index を使用した。この activation index とワーキングメモリ能力との相関関係を先行研究[Pessoa et al., 2002]と同様に logistic 回帰により解析した。ここで通常の線形回帰を用いなかったのは、ワーキングメモリ能力が正答率 0-100 % で表されているため通常の線形回帰であると、この定義域を超えるためである。本研究では logit 関数を用いた一般化線形モデルにより相関関係を解析した。

Logit 関数とは、

$$\text{logit}(x) = \log\{x/(1-x)\}, \quad (2.4)$$

で表される関数である。最終的に次のような一般化線形モデルを立てた。

$$\text{logit}(y(i)) = \beta_0(ch) + \beta_1(ch) \cdot x(i, ch). \quad (2.5)$$

目的変数  $y(i)$  はワーキングメモリ能力を示し、2 項分布に従う。説明変数は activation index  $x(i, ch)$  であり、このモデルと、

$$\text{logit}(y(i)) = \hat{\beta}_0(ch), \quad (2.6)$$

という説明変数を含まないモデルとを比較し、activation index、つまり NIRS 信号がワーキングメモリ能力に寄与して相関関係を持つのかどうかを調べた。その比較には 1 自由度のカイ二乗分布に従う likelihood ratio test を用いた。つまり、activation index を含めたモデルの方が、含めないモデルよりもワーキングメモリ能力を統計的に有意に説明できるかどうかを解析した。解析は LPFC のチャンネルである 10, 13-15, 17-19, 22 について行ない、各チャンネルで p 値を求めた後に、Benjamini & Hochberg 法(BH 法)による False Discovery Rate の調整を行った。False Discovery Rate は 0.05 とした。

本研究ではその後、正答時と誤答時の HbO 変化の違いを探るためにさらなる解析を進めた。まず sample 時と delay 時の activation index を正答時と誤答時でそれぞれ求め、各被験者間で対応のある t 検定 (Wilcoxon signed-rank test) を実施し、sample 時と delay 時にそれぞれ NIRS 信号に違いがあるかどうかを求めた。

本研究では最後に、正答時のみの activation index がワーキングメモリ能力と相関するかどうかについて 1 つ目の解析と同様の手順で一般化線形モデルにより解析した。

続いて脳波データの統計解析手法について説明する。はじめに、対応のある非正規性データの検定であるウィルコクソンの符号付き順位和検定(Wilcoxon signed-rank test)を行なった。続いて多重比較を補正するために、BH 法による False Discovery Rate の調整

を行った。False Discovery Rate は 0.05 とした。多重比較の補正は各帯域のパワーおよび位相同期強度ごとに行った。

## 2.3 結果

最初にワーキングメモリ能力について結果を報告する。タスク課題での全被験者の正答率は  $0.73 \pm 0.12$  (平均値  $\pm$  標準偏差) であった。コントロール課題では  $0.95 \pm 0.10$  であった。1人の被験者は正答率が高すぎて誤答タスクが7試行しか得られなかったので解析から省き、10人の被験者のデータを以後解析することとした。また4セットの間でのタスク課題の正答率を対応のあるt検定で比較したときにセット間の正答率に有意な差はなく、実験中での学習効果はなかった。

タスク正答時と誤答時の1試行のHbOの時系列データの全被験者平均の結果を図2.6に示す。測定チャンネルは17である。横軸は時間を示し、黒棒の部分は12秒間のタスク期間を示している。青い部分はsampleにより誘起された血流増加として解析する区間を示しており、橙色の部分はdelay時に誘起された血流増加として解析する区間を示している。縦軸はチャンネル17におけるHbOの大きさを示している。赤線は正答時の波形を示し、緑線は誤答時の波形を示す。図2.6よりsample提示に従い神経活動が活発化し、脳血流が増加して、HbOが増加していることが分かる。またdelay中も脳血流が増加した状態を維持し、再度test刺激で増加したあと、落ち着いた状態に戻っていることが分かる。また全被験者の測定データを図2.7から図2.17に示す。

次に全タスク試行から求めたdelay時のactivation indexとワーキングメモリ能力との相関関係を調べた結果を示す。今回解析した全8チャンネルにおいて、likelihood ratio testとFDRから有意な相関関係が見られた。図2.18にチャンネル17での相関関係を示す。図2.18はactivation indexを加えたモデルの方が、加えなかったモデルであるmean valueに比べて有意にワーキングメモリ能力を説明していることを示している。横軸はactivation indexの値を示し、縦軸が正答率でありワーキングメモリ能力を示している。各点が被験者の結果であり、赤線がactivation indexをモデルに加えた式2.5で示される曲線であり、黒点線は式2.6で示されるactivation indexを使用しないモデルの結果である。これらの結果は、activation indexを用いることで、ワーキングメモリ能力をよりよく予測できることを示しており、ワーキングメモリ能力とactivation indexの相関関係を示している。またactivation indexの設計手順から考えると、ワーキングメモリ能力が高い人ほど、delay時にコントロールよりもタスクでより大きくHbOが増加していると言える。

上記の結果は、正答タスクと誤答タスクもすべて含めて解析した結果であり、この結果の背後には2つの仮説が考えられる。1つ目はワーキングメモリ能力の低い被験者は誤答タスクが多く、誤答タスクでは delay 時の血流増加が少ないという仮説である。2つ目は正答時のタスクであっても、ワーキングメモリ能力の低い被験者は delay 時の血流増加が低いという仮説である。これら2つの仮説を検証するためにさらに解析を行なった結果を示す。

正答タスクと誤答タスクで delay 時の HbO 増加量を対応のある t 検定で解析したところ7つのチャンネル (10, 13, 14, 17-19, 22)において有意な違いが見られ、誤答タスクでは値が小さくなっていた。多重比較は FDR により補正している。この結果は誤答時には delay 時に血流が増加していないことを示しており、その背後には神経の持続的発火が発生していないことが考えられる。この誤答が注意力不足などによって発生したものなのかを判断するために、sample 提示時の HbO 増加量についても同様に対応のある t 検定を実施したところ全チャンネルにおいて有意な差はなかった。つまり sample 刺激はしっかりと注視していたが、何らかの理由により delay 時には神経の持続発火が発生せず、HbO も増加しなかったと考えられる。以上の内容を図 2.19 にまとめて表示する。

次に、正答タスクのみで delay 時の activation index を計算し、ワーキングメモリ能力との相関関係を調べた。6つのチャンネル (10, 14-17, 19, 22) において、likelihood ratio test と FDR から有意な相関関係が見られた。図 2.20 にチャンネル 17 での相関関係を示す。これらの結果は、正答タスクのみを使って計算した activation index を用いることで、ワーキングメモリ能力をよりよく予測できることを示しており、ワーキングメモリ能力と正答時のみの activation index の相関関係を示している。これはワーキングメモリ能力が高い人は低い人に比べて正答時に、delay 時にコントロールよりもタスクでより大きく HbO が増加していると言える。

続いて脳波解析データの結果について説明する。脳波解析によって求めたパワーを以下の表 2.1 から表 2.5 に示す。各帯域のパワーにおいては統計的に有意な差は認められなかった。次に位相同期強度の解析結果を図 2.21 に示す。統計的に有意な差が認められた電極間に線と引いている。青色はコントロールに対してタスクで位相同期強度が減少したことを示し、赤色はコントロールに対してタスクで位相同期強度が増加したことを示す。



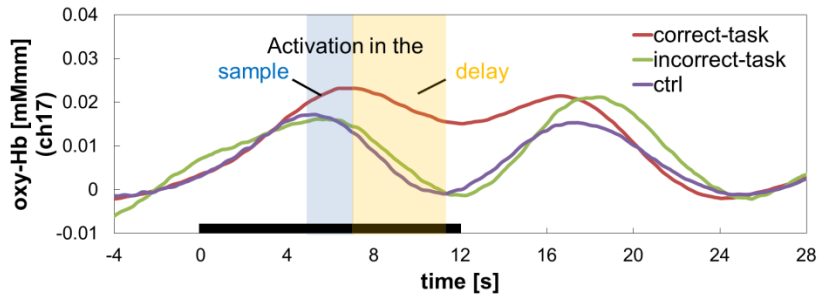


図 2.6 ワーキングメモリに伴う HbO の時系列変化 (全被験者平均) [Ogawa et al., 2014].

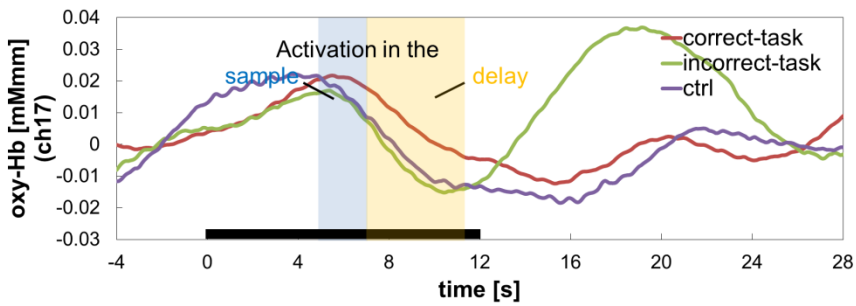


図 2.7 ワーキングメモリに伴う HbO の時系列変化 (被験者 1).

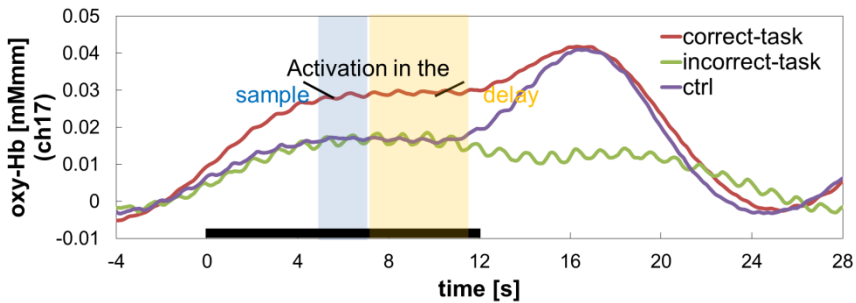


図 2.8 ワーキングメモリに伴う HbO の時系列変化 (被験者 2).

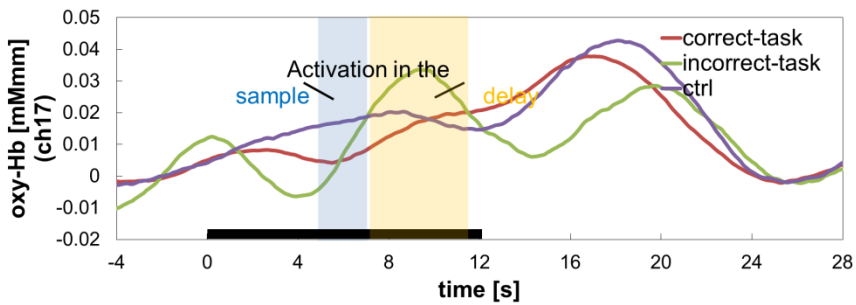


図 2.9 ワーキングメモリに伴う HbO の時系列変化 (被験者 3).

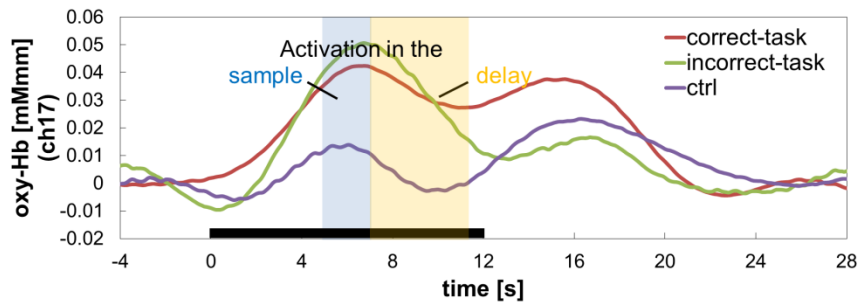


図 2.10 ワーキングメモリに伴う HbO の時系列変化 (被験者 4).

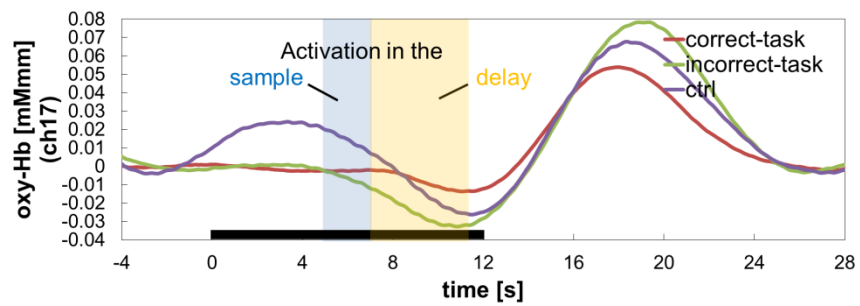


図 2.11 ワーキングメモリに伴う HbO の時系列変化 (被験者 5).

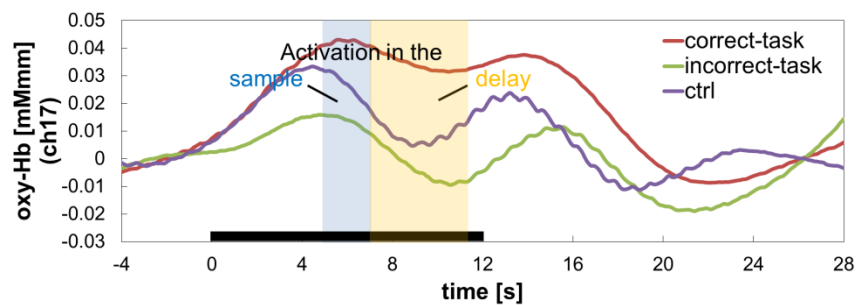


図 2.12 ワーキングメモリに伴う HbO の時系列変化 (被験者 6).

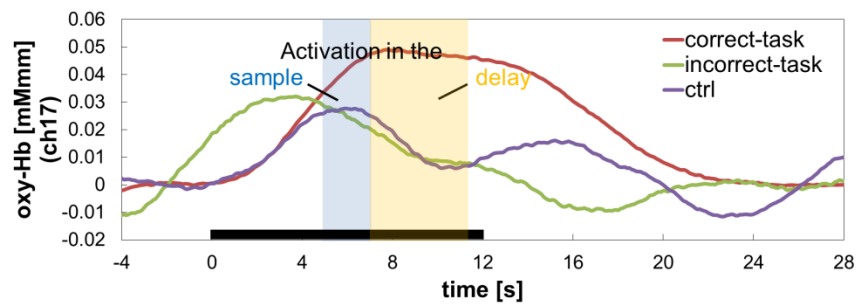


図 2.13 ワーキングメモリに伴う HbO の時系列変化 (被験者 7).

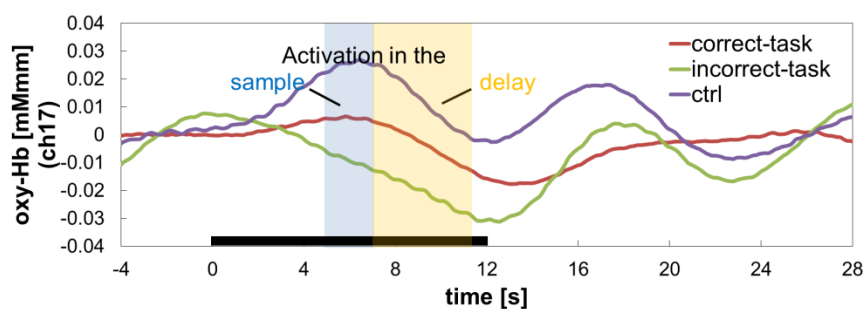


図 2.14 ワーキングメモリに伴う HbO の時系列変化 (被験者 8).

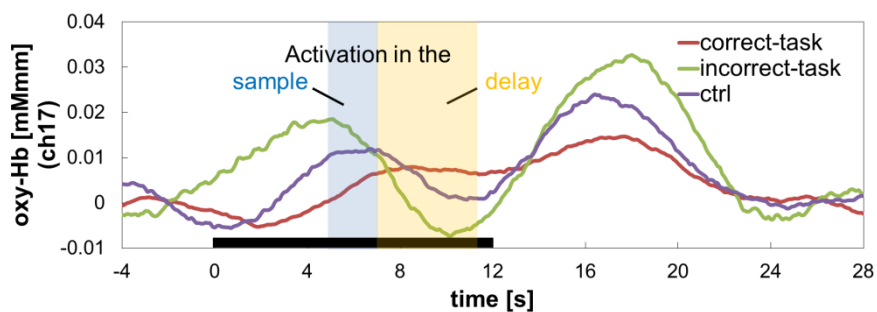


図 2.15 ワーキングメモリに伴う HbO の時系列変化 (被験者 9).

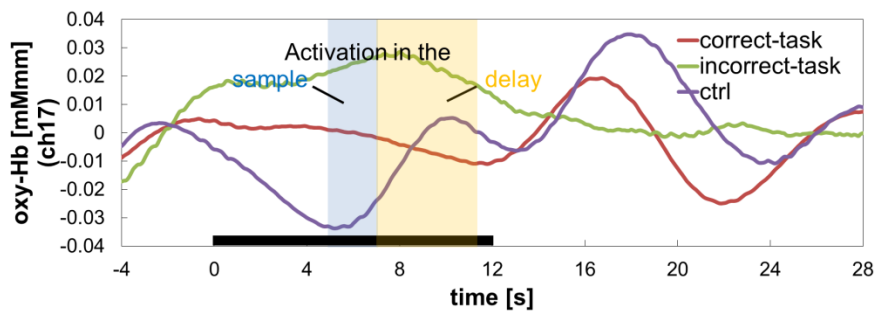


図 2.16 ワーキングメモリに伴う HbO の時系列変化 (被験者 10). 解析から外した被験者である.

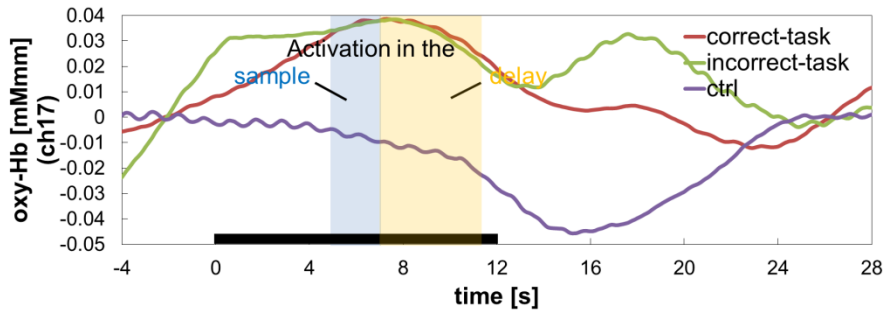


図 2.17 ワーキングメモリに伴う HbO の時系列変化 (被験者 11).

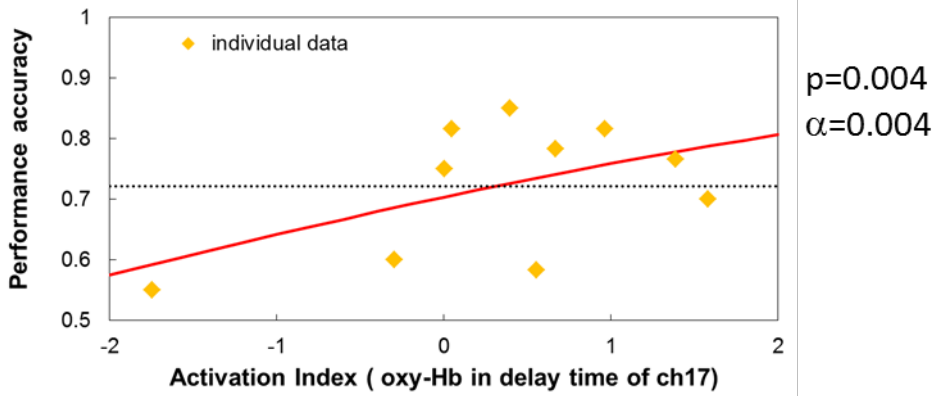


図 2.18 NIRS 信号とワーキングメモリ能力の相関関係[Ogawa et al., 2014].  $\alpha$ は多重比較補正を FDR (0.05) で実施した際の p 値の閾値を示す。

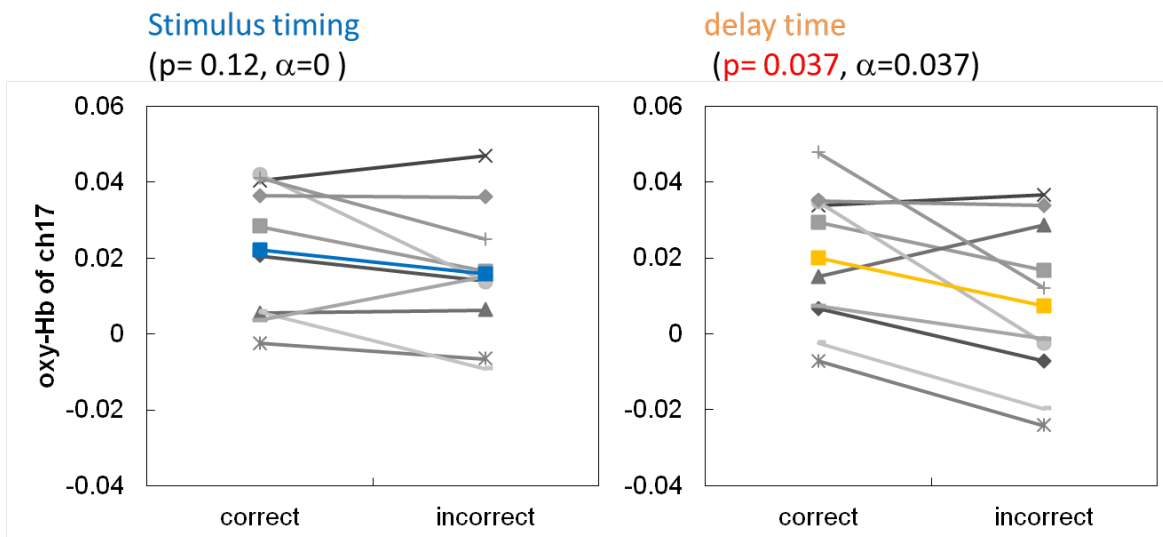


図 2.19 sample 提示と delay 時の正答タスクと誤答タスクにおける HbO 増加量の違い [Ogawa et al., 2014].  $\alpha$ は多重比較補正を FDR (0.05) で実施した際の p 値の閾値を示す。

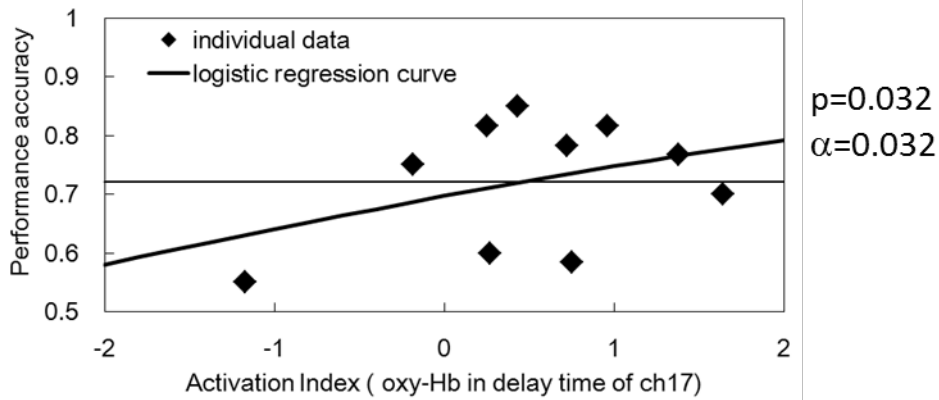


図 2.20 正答時のみの NIRS 信号とワーキングメモリ能力の相関関係[Ogawa et al., 2014].  $\alpha$ は多重比較補正を FDR (0.05) で実施した際の p 値の閾値を示す.

表 2.1  $\theta$ 波帯域のパワー

	F3		F4		P3		P4		O1		O2	
	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl
h1	16.1	20.1	18.3	20.1	10.8	12.2	9.5	10.6	5.8	5.5	5.6	6.3
h2	5.8	6.3	6.6	7.3	6.7	7.6	7.6	8.6	6.0	6.8	8.3	8.8
h3	10.6	10.6	12.6	11.1	9.1	8.4	9.1	8.5	4.5	4.1	5.5	4.9
h4	12.2	7.0	15.0	9.7	7.4	7.5	8.9	9.3	5.4	5.2	7.4	7.2
h5	14.0	13.4	15.4	15.2	11.6	11.1	13.2	12.7	7.6	7.4	8.0	7.7
h6	20.0	19.3	20.1	19.9	11.8	12.9	12.2	13.1	7.2	8.1	7.2	7.7
h7	15.5	15.7	19.8	19.4	14.1	14.9	14.7	15.7	9.3	9.7	13.0	13.8
h8	39.5	35.0	53.5	52.9	22.3	27.1	23.6	30.1	13.8	13.9	20.0	22.0
h9	10.7	10.1	17.8	16.6	26.9	22.4	28.4	24.5	17.1	14.4	20.2	17.5
h10	16.4	18.5	16.7	19.6	8.0	8.9	8.4	9.9	4.1	4.1	4.5	5.0
h11					9.0	9.4	9.6	10.2	6.6	6.7	8.5	8.8
p-value	0.509		0.584		0.161		0.137		0.934		0.330	
平均	16.1	15.6	19.6	19.2	12.5	12.9	13.2	13.9	7.9	7.8	9.8	10.0

表 2.2  $\alpha$ 波帯域のパワー

	F3		F4		P3		P4		O1		O2	
	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl
h1	10.9	11.6	11.9	13.3	44.6	59.4	50.7	55.9	24.2	26.5	26.3	28.0
h2	22.4	26.0	24.3	28.4	51.8	63.0	69.8	81.6	58.5	70.4	83.0	84.3
h3	17.5	15.0	21.8	17.8	14.2	11.6	15.9	12.2	6.8	5.1	13.1	8.8
h4	21.6	23.3	26.8	31.5	35.9	35.2	49.5	43.0	47.1	48.0	93.4	78.4
h5	7.0	7.7	8.6	10.5	13.2	14.3	15.5	16.1	12.6	13.0	13.0	12.1
h6	16.7	18.8	21.8	24.9	33.9	40.7	38.2	43.7	34.3	45.9	37.5	42.0
h7	14.0	15.5	17.6	20.6	65.0	93.4	48.8	67.0	67.3	95.0	71.2	97.4
h8	83.3	81.1	99.1	105.5	141.1	203.1	124.6	187.1	80.2	95.7	120.1	155.5
h9	6.7	6.5	9.2	8.7	17.2	14.7	21.0	18.9	12.2	10.3	11.6	10.2
h10	7.4	13.5	8.4	14.2	17.1	44.5	27.1	76.3	7.8	17.8	12.8	27.4
h11					19.0	19.8	20.5	20.7	16.5	16.2	23.6	22.3
p-value	0.245		0.037		0.041		0.091		0.041		0.330	
平均	20.8	21.9	25.0	27.5	41.2	54.5	43.8	56.6	33.4	40.4	46.0	51.5

表 2.3  $\beta$ 波帯域のパワー

	F3		F4		P3		P4		O1		O2	
	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl
h1	11.1	17.4	12.4	17.3	10.2	11.4	11.1	12.0	8.7	7.6	11.1	11.6
h2	7.8	8.5	8.8	8.8	11.6	12.0	12.1	11.8	22.8	24.5	17.4	16.3
h3	10.8	12.9	13.4	15.2	8.2	8.4	9.0	9.3	5.5	5.5	30.5	30.0
h4	10.9	9.9	13.5	12.1	10.5	10.5	12.2	12.0	14.1	12.8	15.3	13.3
h5	10.4	9.7	13.7	15.5	6.2	5.9	7.1	7.0	5.9	5.5	6.8	6.5
h6	16.0	18.8	15.3	17.7	15.8	19.2	15.3	18.1	48.7	55.2	14.1	15.9
h7	13.9	13.0	15.9	16.1	17.9	18.7	19.4	20.3	16.5	15.8	28.6	26.8
h8	16.0	17.6	20.5	22.7	16.0	17.8	16.1	17.8	15.4	16.6	15.3	15.9
h9	9.3	10.2	9.9	10.6	8.2	7.5	8.6	8.3	16.9	15.2	10.7	11.5
h10	27.9	33.1	31.4	36.3	19.5	22.3	23.4	28.2	19.3	21.5	27.1	30.1
h11					9.1	7.9	10.3	9.0	10.4	9.5	15.5	14.8
p-value	0.093		0.017		0.161		0.215		0.736		0.934	
平均	13.4	15.1	15.5	17.2	12.1	12.9	13.2	14.0	16.7	17.3	17.5	17.5

表 2.4 low- $\gamma$ 波帯域のパワー

	F3		F4		P3		P4		O1		O2	
	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl
h1	2.0	2.2	2.0	2.3	1.9	1.9	2.2	2.2	3.3	2.4	4.3	4.9
h2	2.0	2.5	2.3	2.4	3.7	3.8	3.2	3.1	11.4	11.6	5.4	5.2
h3	5.2	7.1	4.2	4.8	2.0	2.0	2.2	2.2	1.6	1.6	8.0	8.4
h4	4.1	3.3	4.2	3.0	2.3	1.8	2.2	1.8	5.4	4.4	2.6	2.1
h5	3.3	3.1	3.9	4.6	1.4	1.3	1.6	1.5	1.4	1.2	2.1	1.7
h6	3.3	3.6	2.5	2.8	4.1	4.5	3.0	3.0	23.7	25.8	2.9	3.0
h7	2.3	2.1	1.9	1.9	1.6	1.4	1.8	1.6	3.2	3.0	5.1	5.2
h8	1.7	1.8	2.5	2.7	2.0	2.2	1.9	1.9	5.9	6.0	2.1	2.2
h9	4.1	4.7	3.8	4.3	1.9	1.8	1.8	1.7	8.2	7.5	3.6	4.1
h10	3.2	3.3	2.9	3.2	2.8	3.2	3.3	3.7	7.2	8.0	11.4	12.6
h11					2.8	2.2	3.0	2.6	4.4	4.0	5.5	5.7
p-value	0.387		0.118		0.736		0.215		0.539		0.215	
平均	3.1	3.4	3.1	3.2	2.4	2.4	2.4	2.3	6.9	6.9	4.8	5.0

表 2.5 high- $\gamma$ 波帯域のパワー

	F3		F4		P3		P4		O1		O2	
	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl	task	ctrl
h1	2.0	2.2	2.0	2.3	1.9	1.9	2.2	2.2	3.3	2.4	4.3	4.9
h2	2.0	2.5	2.3	2.4	3.7	3.8	3.2	3.1	11.4	11.6	5.4	5.2
h3	5.2	7.1	4.2	4.8	2.0	2.0	2.2	2.2	1.6	1.6	8.0	8.4
h4	4.1	3.3	4.2	3.0	2.3	1.8	2.2	1.8	5.4	4.4	2.6	2.1
h5	3.3	3.1	3.9	4.6	1.4	1.3	1.6	1.5	1.4	1.2	2.1	1.7
h6	3.3	3.6	2.5	2.8	4.1	4.5	3.0	3.0	23.7	25.8	2.9	3.0
h7	2.3	2.1	1.9	1.9	1.6	1.4	1.8	1.6	3.2	3.0	5.1	5.2
h8	1.7	1.8	2.5	2.7	2.0	2.2	1.9	1.9	5.9	6.0	2.1	2.2
h9	4.1	4.7	3.8	4.3	1.9	1.8	1.8	1.7	8.2	7.5	3.6	4.1
h10	3.2	3.3	2.9	3.2	2.8	3.2	3.3	3.7	7.2	8.0	11.4	12.6
h11					2.8	2.2	3.0	2.6	4.4	4.0	5.5	5.7
p	0.4		0.1		0.7		0.2		0.5		0.2	
ave	3.1	3.4	3.1	3.2	2.4	2.4	2.4	2.3	6.9	6.9	4.8	5.0

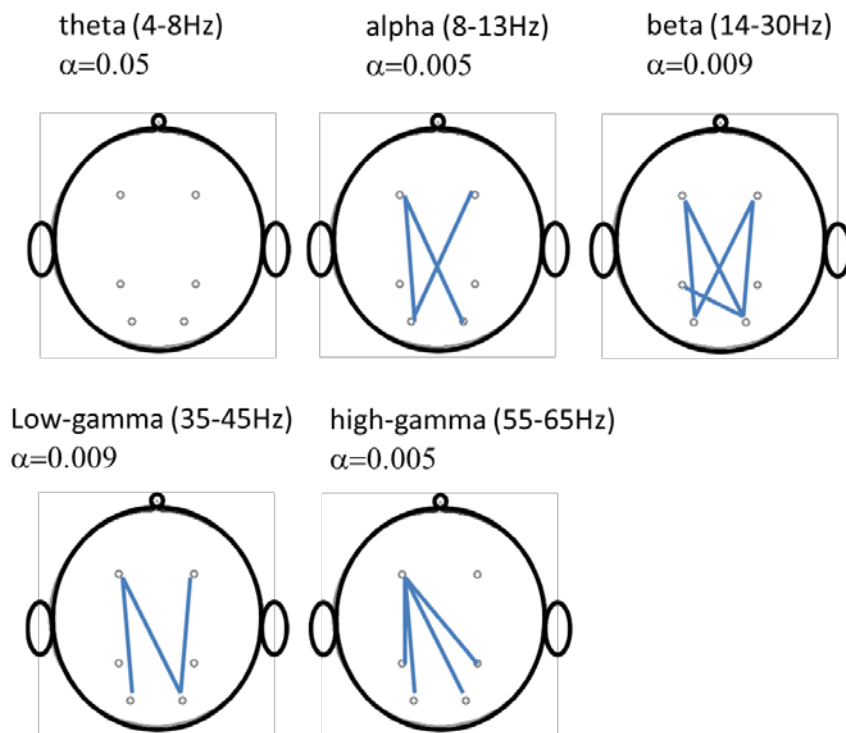


図 2.21 帯域ごとのタスクとコントロールの位相同期強度の変化. 赤線は同期強度の増加を示し, 青線は低下を示す.  $\alpha$ は多重比較補正を FDR (0.05) で実施した際の p 値の閾値を示す.

## 2.4 考察

本章の目的は、ワーキングメモリ課題に伴う脳血流と同期現象の同時計測の実現に向けて、NIRS を用いてワーキングメモリ課題に伴う脳血流変化が十分な精度で測定できるのかを明らかにすることであった。そのために、視覚のワーキングメモリを必要とするタスクとその簡易版であるコントロール課題を被験者に実施し、タスクとコントロールの増加量の差を指標化したものとワーキングメモリ能力（ワーキングメモリ課題の正答率）との相関関係を調べた。

その結果、正答タスクも誤答タスクも全て含めて指標化した NIRS の activation index は LPFC の 8 チャンネル全てにおいて、ワーキングメモリ能力と相関することが明らかとなった。この結果は、NIRS を用いて fMRI と同様にワーキングメモリ能力を反映した血流信号を測定できるということを示しており、本研究で設定した目的を達することができたと考えられる。つまり NIRS はワーキングメモリ課題に伴いその信号が増加するだけでなく、それが能力を反映するぐらいに精度の良い信号となっているので、他の測定機器との同時計測に NIRS を用いることが有用であると言える。

本章では上記の結果の背後にある現象をさらに詳細に調べるために、2つの仮説を立てて解析を進めた。1つ目はワーキングメモリ能力の低い被験者は誤答タスクが多く、誤答タスクでは delay 時の血流増加が少ないという仮説である。2つ目は正答時のタスクであっても、ワーキングメモリ能力の低い被験者は delay 時の血流増加が低いという仮説である。

その結果、誤答時は正答時に比べて delay 時に血流増加量が少ないことが明らかとなり仮説 1 が正しいことが示された。さらに、正答時のみのデータを用いてのワーキングメモリ能力との相関関係を分析したところ、6つのチャンネルで有意な相関関係が見られ、仮説 2 もまた正しいことが示された。よって、NIRS 信号がワーキングメモリ能力と相関した背後には、誤答タスクでは delay 時に血流増加が少ないこと、そして正答タスクでもワーキングメモリ能力が低い人は血流増加が少ないことの両方が原因であることが明らかとなった。

本研究で使用した移動平均について考察する。移動平均はその長さが長ければ長いほど、より高周波の成分を除去することができる。しかしながら移動平均の長さが長すぎると、低周波成分に位相歪みが生じる。そのため適切な長さに設定することが重要とな



る。NIRS 研究の分野では一般に 3-5 秒窓の移動平均が用いられている。本研究でタスク設定の際に参考した文献[Yamanaka et al., 2010]では 5 秒を使用している。そのため本論文でも 5 秒を使用した。

本研究の新規性についてまとめる。これまで先行研究において、脳波の ERP [Vogel et al., 2004], MEG の phase synchronization [Palva et al., 2010], fMRI で測定した脳血流信号がワーキングメモリ能力と相関すること[Pessoa et al., 2002]が報告されてきた。本研究の一番の新規性は脳機能計測とワーキングメモリ能力との関係において、新たに NIRS においても相関関係が示されることを報告した点である。

本研究の有用性は NIRS がワーキングメモリ能力を高精度に測定できることを示した点にある。これまでに NIRS 信号と fMRI 信号の相関性を発表する論文もあり [Sato et al., 2013], fMRI と同様の精度で使用できることは期待できたが、実際に本研究によって初めてこの点が示された。NIRS は同様に脳血流を測定する fMRI と比べて、他の脳機能計測装置との同時計測を実施しやすいという利点がある。これまで NIRS と電気活動との同時計測は実施されてきたが、この利点を活かし、ワーキングメモリ課題に伴う脳血流と電気活動の測定が可能であることを示した点が本研究の有用性である。医療現場において NIRS は精神疾患の診断に用いられており、近年その設置が広がりつつある装置であるが、今後認知症のようなワーキングメモリ能力が低下する病気などにも応用できる可能性があることが、本研究により示された。

これらの新規性、有用性を示すうえでの本研究の特徴は、コントロール課題に簡易課題を使用した点にあると考えている。本研究にさきがけて、コントロール課題として何もしない課題を被験者に課し、同様に相関関係を調べたところ、統計的に有意な差は現れなかった[小川雄太郎 2012]。その理由として fMRI と NIRS の空間分解能の違いに着目した。fMRI は空間分解能が高いため、記憶課題に関連する部分のみの血流変化を抽出することができる。一方で NIRS は空間分解能が低いため、記憶課題に関連する部分を中心とし、その他の部分の血流変化も測定してしまう。そして何もしないという課題を課すと、被験者はその間別の考え事をしてしまい、その考え事によって生じた血流変化が空間分解能の粗い NIRS 測定に混在して、タスクとの相関関係が見えにくくなったと考えた。以上の理由により fMRI で成り立った実験条件でも、NIRS では十分に機能しないと考えた。そこで何もしないのではなく、簡易なタスクを課すことで他の考え事をする傾向を除去するようにした。これは fMRI と NIRS との実験条件の違いに関する

ひとつの重要な指摘となると考えている。NIRS でコントロールをとるときは何もしない課題ではなく、簡易課題をとることが重要であることが本研究により示された。また、脳波を用いた ERP とワーキングメモリの相関関係に関する研究も同様に、コントロールとして簡易課題を使用している[Vogel et al., 2004].

本研究のもうひとつの特徴は、NIRS 信号とワーキングメモリ能力の相関関係が、正答タスクだけでも見られることを明らかにした点である。この解釈はいろいろと考えられ難しいものがあるが、つぎのようなことが考えられる。ひとつにはワーキングメモリ能力が高い人は、記憶内容に関連した神経の持続的発火の周波数が高く、それがまわりの神経細胞の発火を促して、より大きな血流増加を促したと考えることができる。他方で、ドパミンがまわりの神経細胞の大きな発火を促すことで、記憶内容に関連した神経細胞の持続的発火が大きくなりやすかったという逆向きの考え方もできる。私は activation index が負になり、コントロール課題での血流増加のほうが大きかった被験者もいることから、記憶内容とは関連しない神経集団の発火が支配的ではないかと考えている。そのため、ワーキングメモリ能力の高い人は、ドパミンが記憶内容とは関連しない神経細胞集団より大きな発火を促しやすく、その結果記憶内容に関連した神経細胞の持続的発火が維持されやすいのではと考えている。つまり、ワーキングメモリ課題に伴い、腹側被蓋野から皮質にドパミンが投射され、カラム内相互作用およびカラム間相互作用が増強される。このときにワーキングメモリ能力が低い被験者ではこの増強が弱い。そのため、神経細胞ネットワークの興奮性があまり上がらず、正答タスクでも血流増加が少なく、関連する神経細胞の持続的発火も起こりにくいために誤答も発生しやすかったのではないかと考える。

本研究を発展させることにより今後つぎのようなことが可能になるのではと考えている。例えば認知症患者の短期記憶能力の推定である。認知症を患い、デイサービスなどで活動をしている高齢者に対して、定期的に NIRS を用いた短期記憶課題に伴う脳血流増加量を測定し、経過観察する。この際には実験課題は本研究で使ったものをそのまま使用することができる。なお難易度は被験者に合わせて調整する必要がある。この手法により、デイサービスでの、どの活動内容が、最も記憶能力の低下を防いでいるのかといったパフォーマンス測定が可能となる。また、本手法の特徴は、筆記試験に伴う短期記憶能力の測定では測れないような微妙な差異も脳活動として測定できる点である。

その他に知的労働における疲労による記憶能力低下にも使える可能性がある。知的疲労という主観的評価および客観的評価の難しい指標に対して脳活動の大きさから疲労度を推定できれば有意義であると考えられる。しかしながらこの場合には直接的に短期記憶課題を課すことができないので、その他知的活動に伴う脳血流変化から疲労を推定することになる。そのためその知的活動がある程度限定的である必要がある。作業が限定的な場面において、作業に伴う血流増加量を測定し、疲労の推定をすることが可能ではないかと考えられる。

正答率が高すぎたため、解析から一人の被験者を外した点について考察する。外した被験者の脳血流変化は図 2.16 である。被験者 10 においては正解タスク期間中にほとんど血流が増加しない傾向が見られた。一方でコントロールタスク中には血流が低下する傾向が見られた。失敗タスクでは穏やかに血流が増加している様子が確認された。成功タスクでほとんど血流が上昇しなかったのは、タスクが簡単すぎたためかもしれない。そして、コントロールタスク中に血流が低下した原因として考えられる要素としては、タスクの試行間の休憩中になんらかの考え事をしてしまい、コントロールタスクよりも休憩中の方が血流を多く必要とする状態にあったと考えられる。そして失敗タスクでゆるやかな上昇にあったのは、失敗するほど覚えにくいタスクパターンで、正解タスクに比べて負荷が高かった可能性が示唆される。この正答率が高かったため外していた被験者 10 を足して、Activation index と正答率との相関関係を再度解析し直しても、全 8 チャンネルにおいて相関関係が見られた (図 2.22 および表 2.6)。しかしながら、被験者 10 は最も Activation index が高くなることが予想されたが、そのような結果とはならなかった。この点に関してはその可能性として Activation index にはもしかしたら U 字になる効果があるのかもしれない。つまり、図 2.23 のように、パフォーマンスが低いほど小さな値をとるが、一定のパフォーマンスで最大値をとり、その後低下する傾向があるのかもしれない。この点については以下の図 2.24 より考察される。まずタスクの難易度によって血流の増加量は変化するが、最小値と最大値を持つシグモイド型になることが推察される。そして WM パフォーマンスの高い被験者はこのシグモイドがより左側に位置し、難しいタスクでも血流増加量が少なくなる。WM パフォーマンスの低い被験者を緑で、中間を黒で、パフォーマンスの高い被験者を赤で示した。このとき Activation index に対応するコントロールタスクとタスクの血流増加量の差に着目すると、パフォーマンスの低い被験者で小さいが、中間の被験者で最大となり、パフォーマンスの高い

被験者では再び減少するという関係が見て取れる。このように Activation index は U 字の効果を持つ可能性というものが本研究から示唆された。

最後に脳波解析の結果を考察する。パワーを比較するとコントロールとタスクでどの電極でも有意な差はなかった。位相同期強度を比較すると $\alpha$ 波、 $\beta$ 波、low- $\gamma$ 波、high- $\gamma$ 波において前頭部と視覚野で同期強度が低下する結果が得られた。local field potential (LFP) での先行研究[Liebe et al., 2012]の結果を踏まえると、 $\theta$ 波帯域のパワー増加と同期強度増加が予想されたが、その結果とは異なるものとなった。また、先行研究[Payne et al., 2009]の図 1 のタスク難易度高-低によると、Fz 電極を中心に脳左部に対して同期強度が増加、脳右部に対して同期強度が低下することが報告されている。一方でタスク難易度高-中においては Fz から後頭部に対しては位相同期強度が低下していることが報告されており、周波数帯域は異なるがこの結果は本結果と似ていると考えられる。Electro-cortico-graphy (ECoG) を用いた先行研究では、ワーキングメモリ課題に伴う $\theta$ 波の発生源は空間的にせまく分布していることが報告されており[Raghavachari et al., 2006]、空間分解能が悪い脳波計測では高精度に測定することが難しいと考えられる。また脳波は脳溝で発生する脳波はその直上では記録できず、脳回で発生する脳波はその直上で最大電位になることが報告されており[Gloor 1985]、解剖学的位置と頭皮上の位置というのとは一致しない。これらのことを踏まえると、LFP で見られた現象を脳波で再現することは難しいと考えられる。今後 LFP の結果を脳波でうまく再現するためには例えば電流源推定を行うなどして、解剖学的位置と計測データを合致させる工夫などが必要であると考えられる。

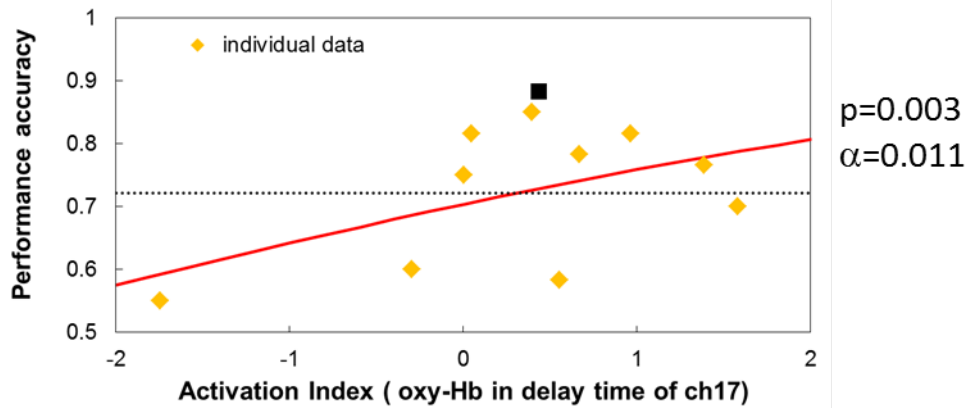


図 2.22 NIRS 信号 (ch17) とワーキングメモリ能力の相関関係。

解析から外した被験者を黒四角形で示す。αは多重比較補正を FDR (0.05) で実施した際の p 値の閾値を示す。

表 2.6 各被験者の Activation index と p 値および正答率との関係

	ch10	ch13	ch14	ch15	ch17	ch18	ch19	ch22	accuracy
h1	0.66	1.23	0.72	0.66	1.58	0.59	0.60	0.93	0.70
h2	0.49	0.36	0.17	0.35	0.39	-0.07	0.12	0.24	0.85
h3	-0.46	-0.06	-0.10	-0.12	0.00	-0.24	-0.03	-0.12	0.75
h4	0.78	0.71	0.73	1.03	0.96	0.57	0.60	0.59	0.82
h5	-0.86	-0.19	-1.62	-0.98	-0.30	-0.80	-1.16	-0.60	0.60
h6	-0.16	0.25	0.17	0.36	0.55	0.64	0.83	0.53	0.58
h7	0.53	0.71	0.46	0.49	0.67	0.59	0.34	0.77	0.78
h8	-1.05	-1.43	-0.92	-1.51	-1.75	-0.72	-1.28	-1.25	0.55
h9	0.85	0.35	0.86	0.56	0.05	0.49	0.54	-0.01	0.82
h11	1.49	0.77	1.61	1.69	1.39	0.88	1.34	1.38	0.77
h10	-0.61	-0.38	-0.70	-0.16	0.43	1.02	-0.19	0.82	0.88
p-value	0.0013	0.0108	0.0065	0.0006	0.0031	0.0004	0.0082	0.0006	

※α=0.0108

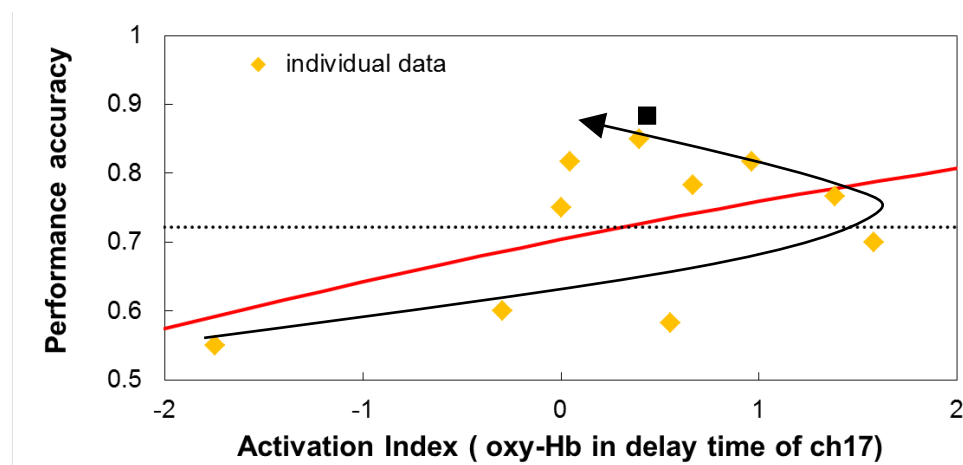


図 2.23 NIRS 信号 (ch17) とワーキングメモリ能力の関係に U 字の効果の可能性。

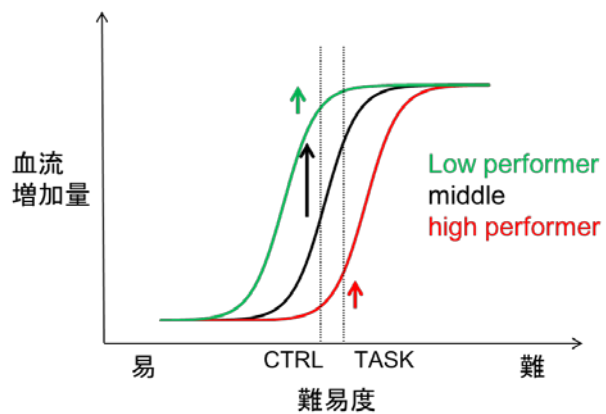


図 2.24 タスク難易度を血流増加量の関係.

## 2.5 まとめ

本章では, ワーキングメモリ課題に伴う神経細胞集団の活動メカニズムを明らかにするうえで重要な, 脳血流変化と同期現象の同時計測実現のための研究を実施した. 同時計測実現に向けて, 脳血流変化を測定する **NIRS** のワーキングメモリ課題に対する測定の精度を調べ, **NIRS** 信号がワーキングメモリ能力を反映するぐらいに精度が高いものであることを明らかにした. この成果は今後, ワーキングメモリ課題に伴う様々な実験を可能とする基盤となると考えられる. 例えば今後, サルにおいて **NIRS** で脳血流を測定しながら, 電極を挿入して **LFP** を測定し, 脳血流と同期現象を同時に計測して, その関係性を考察することから, ワーキングメモリ機能におけるカラム内相互作用とカラム間相互作用の寄与について明らかにする研究が可能となった.

## 第3章

# 神経細胞集団モデルのパラメータ推定手法の構築

本章では神経細胞集団モデルのパラメータ推定手法の構築に取り組んだ。ワーキングメモリ課題に伴う電気活動を測定した後に、カラム内相互作用とカラム間相互作用のパラメータ変数を推定によって明らかにすることを目指した。

本章では推定手法を構築するにあたり、電気活動を生み出す数理モデルとして視床皮質神経細胞集団モデルを使用した。本モデルの特徴は、非線形であること、時間遅れ項を含むことである。このような2つの特徴を同時に含むモデルに対して、大きさが未知のシステムノイズが印加された系のパラメータ推定はこれまで実施されておらず、本研究が初めての試みである。

このようなモデルのパラメータ推定にあたり、変分ベイズ法と呼ばれる推定手法を拡張して使用した。時間遅れ項をモデル変数として扱い、時間遅れを含むモデルにも対応できるように拡張した。

本章ではこのようにして非線形かつ時間遅れ項を含み、システムノイズの大きさが未知のモデルのパラメータ推定手法を構築し、その特性を明らかにして、実際の使用に際しての問題点を探った。



### 3.1 はじめに

本章の目的は脳血流や位相同期現象を測定した後に、カラム内相互作用の増強やカラム間相互作用の増強などの生理学的変化の値を推定する手法を確立することにある。ワーキングメモリ課題に伴う電気信号を測定し、測定信号の背後に生理学的数理モデルを仮定して、その数理モデルのパラメータの値がいくつであった場合に観測された信号が最も再現されやすいのかを明らかにすることで、測定された電気活動の生理学的パラメータを推定する。

本章では電気活動を生み出すモデルとして Kim らの視床-皮質神経細胞集団モデル [Kim et al., 2007] を使用する。神経細胞集団モデルとは神経細胞単体の電位変化を数理モデル化するのではなく、神経細胞集団の平均電位をモデル化したものである [David et al., 2003; Deco et al., 2008]。脳波 (electroencephalogram, EEG) や local field potential (LFP) を再現することが可能であり、脳の電気活動の数理に関する研究において様々な場面で使用されている [Cui et al., 2010; David et al., 2004; David et al., 2003; Jansen et al., 1995; Laxminarayan et al., 2011; Lopes da Silva et al., 1976; Naruse et al., 2010; Ponten et al., 2010; Sen Bhattacharya et al., 2011; Spiegler et al., 2011; Victor et al., 2011; Zavaglia et al., 2008]。本モデルは遅いリズムの脳波の生成に重要と言われている視床 [Dasilva 1991; Hirata et al., 2010; Lumer et al., 1997; Sherman et al., 1996; Steriade 2001] をモデルに含んでいることが他の神経細胞集団モデルとの大きな違いである。そのため、非線形モデルであり、かつ時間遅れ項を含む遅延微分方程式で記述される。本章ではこのようなモデルのパラメータ推定手法を構築する。

脳機能計測において、測定された電気信号の信号処理は大きく 2 つに分類される。1 つ目は model-free 解析であり、もうひとつは model-based 解析である。1 つ目の model-free 解析は、測定信号の背後に生理学的モデルは仮定せずに、統計的特徴量のみを解析する手法である。例えば、振幅やパワースペクトルを算出したり、自己回帰モデルを構築したりする解析手法が挙げられる。もう一方の model-based 解析は、測定信号の背後に生理学的モデルを仮定する解析手法である。測定された信号を生み出すモデルを仮定し、モデルパラメータがいくつの場合に、最も測定された信号を生み出す可能性が高いのかを探り、測定された信号が生み出されたときのパラメータを推定する。この model-based 解析の利点は、測定できない生理学的パラメータを推定により知ることができる点であ

る。ワーキングメモリに伴う神経細胞集団のカラム内相互作用やカラム間相互作用といったパラメータは通常測定できないが、model-based 解析であればこれらのパラメータの値を推定することが可能である。

現在 model-based 解析によるパラメータ推定の手法は種々存在するが、本研究では変分ベイズ法を使用する。本研究で行なう推定の困難な点は、モデルが非線形であること、時間遅れ項を含むこと、モデルに入力されるノイズの大きさが不明であることの3点である。これらの問題を解決できる推定手法を使用する必要がある。一般にパラメータ推定の手法は大きく2種類に分類される。周波数領域の推定手法と時間領域の推定手法である。周波数領域の推定手法とは、測定された時系列データのパワースペクトルを求め、モデルの理論スペクトルと比較し、最も誤差が小さくなるモデルパラメータを推定する手法である。周波数領域の推定手法は、時間遅れ項を取り扱うことができるが、非線形モデルを取り扱うことができないという問題点を抱える。そこで線形化したモデルでパラメータ推定が行なわれている[Robinson et al., 2004; 山口郁博 et al., 2012]。時間領域の推定手法として、カルマンフィルタ、アンセンティッドカルマンフィルタ、パーティクルフィルタ、変分ベイズ法が挙げられる。カルマンフィルタとは、線形モデルに対して、観測方程式から逆算して求められる内部変数の値と、1 step 前に推定された内部変数の値をシステム方程式から順方向に更新計算して得られる内部変数の値の2つを計算し、システムノイズと観測ノイズの大きさを考慮してこの2つをブレンドし、最も真値と誤差の少ない内部変数を推定する手法である[Candy 2009]。カルマンフィルタは線形モデルにしか使用できないため、これを非線形モデルにも拡張したのがアンセンティッドカルマンフィルタである。これは推定する内部変数が従うガウス分布の代表点を更新計算して、その結果から非線形な変換でガウス分布がどのように時間発展するのかを求めることで、非線形モデルにもカルマンフィルタを適用できるように拡張したものである。しかしながらカルマンフィルタ、アンセンティッドカルマンフィルタはシステムノイズが既知の場合にしか使用できない。パーティクルフィルタは内部変数を解析的分布として扱うのではなく、モンテカルロ法に従い、分布を粒子の集合として表現し、各粒子の時間発展から内部変数の正しい分布を求める手法である[Candy 2009; Candy 2007]。そして変分ベイズ法は、内部エネルギーと呼ばれる指標をパラメータや内部変数で周辺化した変分エネルギーと呼ばれる指標を最大化することで、内部変数とパラメータを推定する手法である[Friston et al., 2008]。変分エネルギーをパラメータと内部変数で交互に最

大化していく操作を、推定量の変化が落ち着くまで繰り返し行なうことでパラメータと内部変数を推定する手法である。

本研究で使用する推定手法の選定であるが、周波数領域の推定は非線形項を取り扱えないため、目的に合致しない。アンセンティッドカルマンフィルタはシステムノイズが既知でないと取り扱えないため、目的に合致しない。残りはパーティクルフィルタと変分ベイズ法であるが、パーティクルフィルタはモンテカルロ法に基づくため計算コストが高いという欠点を持つ。脳波や LFP といった現象は力学的には分岐点近傍にあたり、少しのパラメータ変化に敏感であるため、それに対応するにはかなりの数の粒子を生成して実行する必要がある。計算コストが現実的でないと考えられる。以上を踏まえて、変分ベイズ法を本研究では使用することとした。

しかしながら、変分ベイズ法を含め、時間領域の推定手法は非線形項を取り扱うことができるが、時間遅れ項には対応していない。本研究では時間領域で推定を行い、非線形項も時間遅れ項も推定できる手法を構築することを目指す。

本研究では変分ベイズ法を時間遅れ項の推定にも使用できるように次のような改良を加える。遅れ時間を変数ではなく、モデル変数として取り扱い、モンテカルロ法に従い適当な遅れ時間を設定した粒子をはじめにたくさん用意する。そして各粒子において変分ベイズ法を適用し、各遅れ時間でのパラメータ推定を実施する。その後モデルに加えられたシステムノイズの大きさを推定する。このシステムノイズの値は真値が最小値となり、遅れ時間や推定されたパラメータがずれていればその分だけ真値よりも大きな値となる。そこでシステムノイズが最小となるモデルを求めることで遅れ時間とそのパラメータを推定する。

本章でははじめに、使用するモデルについて説明を行う。その後、推定に使用する時間長を変化させたモデルに対して推定を実施し、その推定精度と推定にどの程度の長さのデータが必要かどうかについて考察する。その後実際に推定を実施し、各パラメータが推定できるかどうかを明らかにする。

### 3.2 視床-皮質神経細胞集団モデル

本研究においてパラメータ推定、および推定対象とする時系列データの生成に使用した数理モデルについて説明する。本研究では Kim らによって提唱された視床-皮質神経

細胞集団モデル[Kim et al., 2007]を使用した。

神経細胞集団モデルとは、神経細胞単体の電位変化をモデル化するのではなく、カラム単位を想定した神経細胞集団の平均電位の変化をモデル化したものである。そのため、PSP (post synaptic potential) を入力とする電位変化の式が単体モデルとは異なる形となり、PSP を入力とし集団の平均発火率を出力とする関数を使用する。通常この関数はシグモイド関数などで記述される。この関数は単体の神経細胞モデルの Fokker-Planck 方程式から first passage time と呼ばれる発火までの時間を示す指標を計算することによって求められる[Ermentrout et al., 2010]。

Kim らの神経細胞集団モデルは Robinson らの視床-皮質神経細胞集団モデル[Robinson et al., 2002]をベースとしたモデルである。Robinson らのモデルは神経細胞集団として、皮質の興奮性細胞、抑制性細胞、視床の中継核、網様核の 4 種類をモデル化している。視床の神経細胞集団を含む点が他の神経細胞集団モデルとの違いである。視床は遅いリズムの脳波形成に重要であると報告されているため[Dasilva 1991; Hirata et al., 2010; Lumer et al., 1997; Sherman et al., 1996; Steriade 2001]、視床がモデル化されていることは非常に重要である。一方で皮質部分と視床部分の間には時間遅れが生じる。皮質から視床を介してまた皮質に戻るのにおよそ 80 ms の時間がかかる。そのため、Robinson らのモデルは時間遅れ項を含んだ遅延微分方程式として表される。遅延微分方程式は無限次元の力学系となるためその数学的取り扱いが困難である。Kim らのモデルは、このような特徴を持つ Robinson らのモデルを、平衡点周りで 3 次項までの形に展開し、対象とする周波数が遅いという近似を入れることによって生成されたモデルである。

Kim らのモデルは図 3.1 のような構成で示される。モデル化の対象  $x_i(t)$  は脳波や LFP のような、神経細胞集団の電気活動である。モデルは皮質部位と視床部位を持ち、その間には  $t_0$  [s] の時間遅れが存在する。皮質から皮質へのループと、皮質から視床を介して皮質へと戻るループの 2 つが存在する。また、視床には感覚器からの入力に加えられており、本研究ではノイズ入力として扱う。本研究ではワーキングメモリ課題に伴う電気活動を取り扱うため、このようなモジュールが前頭と高次視覚野の 2 部位に存在し、結合している状態を想定する。そのため本研究においてはその空間項の取り扱いが元の Kim らモデルとは少し異なる。本研究では先行研究と同様に空間的一様性を仮定して空間微分項を消去し[Victor et al., 2011]、前頭と高次視覚野の特異的な結合をネットワーク結合として挿入した形へと拡張する。以上の構成を数式で表すと次のようになる。

$$\begin{aligned} \frac{1}{\gamma^2} \ddot{x}_j(t) = & -\frac{2}{\gamma} \dot{x}_j(t) + \alpha_j x_j(t) + \beta_j x_j(t-t_0) + \varepsilon_{2j} x_j(t)^2 + \varepsilon_{3j} x_j(t)^3 \\ & + \sqrt{S} \xi(t) + \sqrt{E_j} \eta_j(t) + \sum_{k=1}^N K_{jk} x_k(t-t_1), \end{aligned} \quad (3.1)$$

ここで  $x_j(t)$  はカラム  $j$  の電気活動を示し ( $j=1,2$ ),  $t_0$  は皮質から視床を介して皮質に戻る遅れ時間を,  $t_1$  はカラム間の伝達にかかる遅れ時間を示す.  $\alpha_j$  は皮質内ループの強さを示す変数であり,  $\beta_j$  は皮質-視床ループの強さを示す変数である.  $\gamma$  は神経細胞の発火が伝達する速さに起因するダンピング変数であり,  $\varepsilon_{2j}$  と  $\varepsilon_{3j}$  は皮質内ループの2, 3次項の強さを示す変数であり, 元の Robinson らのモデルの特性から導出される.  $\xi(t)$  は視床へ入力される共通ノイズであり, 全カラムで同一である.  $\eta_j(t)$  は視床へ入力される独立ノイズである.  $\xi(t)$  と  $\eta_j(t)$  は独立した平均0のガウシアンホワイトノイズを仮定しており, 次のような相関関数  $\langle \xi_i(t) \xi_j(s) \rangle = \delta_{i,j} \delta(t-s)$ ,  $\langle \eta_i(t) \eta_j(s) \rangle = \delta_{i,j} \delta(t-s)$ ,  $\langle \xi_i(t) \eta_j(s) \rangle = 0$  で規定される.  $S$  と  $E_j$  はこれらノイズの強さを規定する変数である.

$K_{jk}$  はカラム間の結合の強さを示す. Robinson らのモデルと同じく, Kim らのモデルもまた遅延微分方程式で記述される. しかし Robinson らのモデルとは異なり, 内部変数や変数の数が少なくなっており, その点において取り扱いやすいという特徴を持つ.

本章では推定問題の複雑さを避け, 本質的問題に着目するために  $S=0$  として共有結合は想定せず, また部位間の遅れ時間も  $t_1=0$  [s] とした. そして2次の非線形項の大きさも  $\varepsilon_{2j}=0.0$  とした問題を設定した. その他のパラメータは次のように設定した.  $\gamma=100$ ,  $\alpha_j=-1.758$ ,  $\beta_j=-1.800$ ,  $\varepsilon_{3j}=-0.1000$ ,  $t_0=0.080$  [s],  $E_j=0.0032$ ,  $K_{jk}=0.0002$ . これらの条件下においてモデルは,  $\theta$ 波帯域の5.5 Hzのリミットサイクル振動を示す. リミットサイクル振動とは外乱が加えられても元の振動状態に復帰する特徴をもつ振動現象である.

本モデルのパラメータの持つ生理学的意味と力学的な意味, および設定したパラメータ値の選定理由について述べる. 今回使用した Kim らのモデルは Robinson らの視床-皮質神経細胞集団モデル [Robinson et al., 2002] をベースとしたモデルである. Robinson らのモデルではシナプスの数, シナプス後電位の大きさ, シナプス後電位の形を決める

微分係数, 神経細胞集団の最大発火率, 平均のシナプス後電位の大きさ, シナプス後電位の標準偏差, 視床-皮質間の伝達時間といった生理学的パラメータから成る. Robinsonらのモデルを平衡点周りで3次項まで導出したのがKimらのモデルである. そのためKimらのモデルのパラメータというのは直接的には生理学的物理量と結びつかないものとなっている.

しかしながらその生理学的意味を明確にすると,  $\alpha_j$ は大脳皮質内での神経細胞の結合の強さを示し,  $\varepsilon_{2j}$ と $\varepsilon_{3j}$ は大脳皮質内での神経細胞の結合の強さの非線形性を示す.  $\beta_j$ は皮質-視床間の結合の強さを示す変数である.  $\gamma$ は神経細胞の発火が伝達する速さに起因する変数となる. これらの力学的意味であるが,  $\alpha_j$ はモデル内のける線形項の強さを示し,  $\beta_j$ は時間遅れ項が線形に影響する強さを示す.  $\varepsilon_{2j}$ は2乗項の強さを示し, モデルから出力される発火率の平均値を上げ下げする.  $\varepsilon_{3j}$ は3乗項の強さを示し, モデルから出力される発火率の振幅を左右し, 小さければ振幅は大きくなる.  $\gamma$ は式全体に影響し, 振幅を変化させる.

本研究では各パラメータを前段落で説明したように設定したがその理由は, 短期記憶に重要な $\theta$ 波の振動を再現するためである. まず視床-皮質間の伝達時間を論文で提唱されている nominal 値とした. そのためにはまず $\beta_j$ の値が設定される. なぜなら固定点周りで分岐解析をすると固有値の関係から周波数は遅れ時間 $t_0$ と $\beta_j$ から決定されるからである. その後力学的に振動が生まれた近傍なのか, それとも複数の周期が混ざった非線形性の強い力学領域なのかを決める必要がある. 本研究では $\theta$ 波の単振動に着目するため分岐点近傍になるように $\alpha_j$ を設定した.  $\gamma$ はKimらの論文で nominal 値として使用されている値とした.  $\varepsilon_{2j}$ と $\varepsilon_{3j}$ は設定する基準がないため, まず問題の簡略化のために2次項は0とした. そして3次項の大きさはその他の項の係数と同じくらいの値をとるように調整した. 力学的には2次項が入ることによって振動の平均値が上下する. そのことから考えると, 2次項を0と近似した生理学的な意味としては, 興奮性作用と抑制性作用のつりあいが取れており, 平均値付近を振動していることを仮定したことになる.

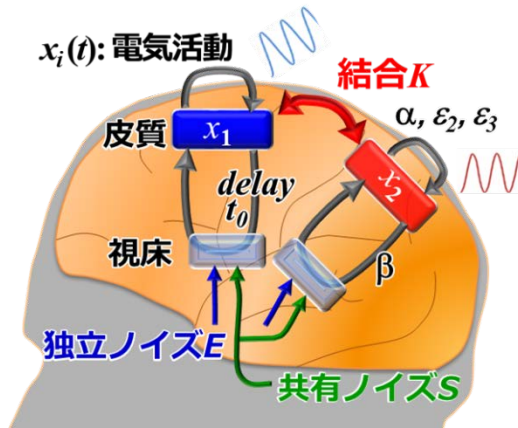


図 3.1 Kim らの視床-皮質神経細胞集団モデルの構成.

### 3.3 変分ベイズ法

変分ベイズ法の目的は、観測データ  $y$ 、内部変数  $\mathbf{x}$ 、パラメータ  $\theta$ 、モデル  $m$  に対して、観測データ  $y$  の対数尤度  $\ln p(y, \mathbf{x}, \theta | m)$  を最大とする内部変数  $\mathbf{x}$ 、パラメータ  $\theta$  を求めることである。時系列データの変分ベイズ法は **dynamic expectation maximization (DEM)** と呼ばれ、Friston らによって 2008 年に提案された [Friston et al., 2008]。本研究ではこの手法を用いることとする。本節ではこの DEM の使用方法について説明する。

変分ベイズ法は、内部エネルギーと呼ばれる指標をパラメータや内部変数で周辺化した変分エネルギーと呼ばれる指標を最大化することで、内部変数とパラメータを推定する。変分エネルギーをパラメータと内部変数で交互に最大化していく操作を推定量の変化が落ち着くまで繰り返し行なうことでパラメータと内部変数を推定する手法である。

対象とするシステムのダイナミクスが

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = f(\mathbf{x}) + \eta, \quad (3.2)$$

として表されるとする。ここで  $\eta$  はシステムノイズを示す。このシステムノイズの分散共分散行列を  $\Sigma^\eta$  とする。そして対象とするシステムの観測方程式が

$$y(t) = g(\mathbf{x}) + z, \quad (3.3)$$

として表されるとする。ここで  $z$  は観測ノイズを示す。この観測ノイズの分散共分散行列を  $\Sigma^z$  とする。パラメータの初期分布は独立なガウス分布に従うとし、その平均値と分散共分散行列を  $\mu^{\theta 0}$  と  $\Sigma^{\theta 0}$  とする。同様に内部変数  $\mathbf{x}$  の初期分布も独立なガウス分布に従うとし、その平均値と分散共分散行列を  $\mu^{\mathbf{x} 0}$  と  $\Sigma^{\mathbf{x} 0}$  とする。このとき内部エネルギー

— $U$  は DEM の参考文献[Friston et al., 2008]の(33)に従い,

$$U = U^w + U^\eta + U^\theta \quad (3.4)$$

$$U^w = \log p(w) = -\frac{w^2}{2\Sigma^w} + C_0 = -\frac{(y - g(\mathbf{x}))^2}{2\Sigma^w} + C_0$$

$$U^\eta = \log p(\eta) = -\frac{1}{2}\eta^\top \Sigma^\eta \eta + C_1 = -\frac{1}{2}(\dot{\mathbf{x}} - f(\mathbf{x}))^\top \Sigma^\eta (\dot{\mathbf{x}} - f(\mathbf{x})) + C_1$$

$$U^\theta = \log p(\theta) = -\frac{1}{2}(\mu^\theta - \mu^{\theta 0})^\top \Sigma^{\theta-1} (\mu^\theta - \mu^{\theta 0}) + C_2$$

として表される。ここで、 $C_0$  から  $C_2$  は定数項成分を示す。

上記のように定義された内部エネルギーを内部変数およびパラメータについて最大化したいが、それらを同時にはできないため、片方ずつ行うこととする。パラメータで内部エネルギーを固定し、内部変数について変分エネルギーを最大化する手順を **D-step** と呼ぶ。次に内部変数で内部エネルギーを固定し、パラメータについて変分エネルギーを最大化する手順を **E-step** と呼ぶ。内部変数およびパラメータの最大化は最急降下法によるものとする。そして、内部変数で固定された内部エネルギーのことを変分エネルギー  $V^\theta$  と呼ぶ。一方、パラメータで固定された内部エネルギーのことを変分エネルギー  $V^u$  と呼ぶ。 $\mathbf{u} = (\mathbf{x}^\top, \dot{\mathbf{x}}^\top)^\top$  である。これらの固定は周辺化によって行われ、

$$V^\theta = \langle U \rangle_{q(\mathbf{u})} = \int q(\mathbf{u}) \cdot U d\mathbf{u},$$

として表され、 $q(\mathbf{x})$  は内部変数  $\mathbf{x}$  の従う確率分布である。本章では周辺化は最低次の近似として、平均値をもって行い、

$$V^\theta \approx U|_{\mathbf{u}=\mu^u}, \quad (3.5)$$

とする。 $\mu^u$  は  $\mathbf{u}$  の分布の平均値である。同様に

$$V^u \approx U|_{\theta=\mu^\theta}, \quad (3.6)$$

とする。 $\mu^\theta$  は  $\theta$  の分布の平均値である。

これら変分エネルギーを用いて **D-step** と **E-step** はそれぞれ次のように定義される。**D-step** は DEM の参考文献[Friston et al., 2008]の(38)に従う。

$$\exp(\Delta t \mathfrak{S}) \approx I + \Delta t \mathfrak{S}$$



として最低次の近似を行うと,

$$\dot{\mathbf{u}} = \frac{\partial V^\theta}{\partial \mathbf{u}} + D\mathbf{u}$$

となる. ここで,  $D\mathbf{u} = (f^T, \dot{f}^T)^T$  である. またこの式を最急降下法の式に変形するにあたり, 目的は,  $\dot{\mathbf{u}} - D\mathbf{u} = 0$  として, 時間変化で与えられる  $\mathbf{u}$  とダイナミクスで計算される  $\mathbf{u}$  が一致することである. このとき,  $\frac{\partial V^\theta}{\partial \mathbf{u}}$  が誤差項となっている. そのため, 最急

降下法の式で書くと D-step は

$$\dot{\mathbf{u}} = D\mathbf{u} + a \frac{\partial V^u}{\partial \mathbf{u}} \quad (3.7)$$

と更新される. ここで  $a$  は最急降下法の更新幅を決める定数である. 次に E-step は DEM の参考文献[Friston et al., 2008]の(39)に従い,

$$\dot{\theta} = -b \left( \frac{\partial^2 \bar{V}^\theta}{\partial \theta^2} \right)^{-1} \frac{\partial \bar{V}^\theta}{\partial \theta} \quad (3.8)$$

と更新される. ここで  $\bar{V}^\theta$  は  $V^\theta$  の時間平均を示し,  $b$  は最急降下法の更新幅を決める定数である. この D-step と E-step を交互に繰り返し, 変化量が一定以下になったとき, 内部変数  $\mathbf{x}$  とパラメータ  $\theta$  が求められる. 以上が DEM の手法に関する説明である.

### 3.4 変分ベイズ法によるパラメータの推定

#### 3.4.1 時間遅れモデルへの変分ベイズ法の拡張

本研究では Kim らの視床-皮質神経細胞集団モデルを用いて時系列データを生成し、生成された時系列データに対して、同モデルのパラメータを推定する。本研究で提案する手法の概要について説明する。まず遅れ時間をモデル変数としてあらかじめ与えるものとする。遅れ時間はモンテカルロ法に従い適当に分布させる。そして遅れ時間が与えられたもとで、変分ベイズ法により、パラメータを推定する。そして得られたパラメータから最も時系列を良く再現しているモデルを選ぶことで遅れ時間を決定し、その条件での変分ベイズ法の結果を推定パラメータとした。

本研究では推定にあたり、6つの仮定を置いた。まず神経活動の伝播速度に関連するダンピング係数である  $\gamma$  は既知とした。これを推定することも可能であるが、問題を複雑にしすぎないための単純化を目的とした操作である。またこの変数はドパミンなどの神経調節物質によって変化する変数ではないため、ワーキングメモリ課題に伴い変化することは考えられないため推定対象とはしないこととした。次に、 $x$  の2次項の係数である  $\varepsilon_2$  はゼロとした。この係数はもともと微小と考えられるため、問題の単純化のためでゼロとした。また皮質間結合の遅れ時間である  $t_1$  をゼロとした。これもまた問題の単純化のためである。また共有ノイズは考えないものとした。これらの単純化は問題の本質には影響しない。次に  $\beta$  の値は推定対象ではなく、計算で求めるものとした。いま推定で着目している電気活動の周波数  $\Omega$  はあらかじめ決められている。モデルの固有方程式の式の虚部を求めると、

$$2\gamma\Omega = \gamma^2\beta \sin \Omega t_0, \quad (3.9)$$

の関係が成り立っていることから、 $\beta$  の値は遅れ時間  $t_0$  の変数として計算することができる。そのため  $\beta$  は推定しないものとした。ここまで設定した仮定は全てはずして推定することも可能である。しかし本章では本質的問題である、非線形かつ時間遅れ項を含み、システムノイズの大きさが不明であるという点に着目し、その他の部分を複雑にしすぎないためにこの仮定のもとで推定を行なうこととした。最後の仮定として観測方程式を今回は省略した。モデルの電気信号  $x$  の定数倍が観測信号  $y$  となるがその定数は今回 1 として推定しないこととした。また観測ノイズは無視できるほどに小さいとした。

次に推定において取り扱う各変数について整理すると、今回推定するパラメータ $\theta$ は、 $\theta = [\alpha, \varepsilon_3, K]^T$ である。推定する内部変数は $\mathbf{x} = [x, \dot{x}]^T$ である。そして推定するモデル $m$ は、 $m = t_0$ である。変分ベイズ法においてはシステムノイズの標準偏差 $\sqrt{E}$ は推定の結果から簡易な計算により求まる。次に変分ベイズ法に今回のモデルを適用した場合の式を導出していく。

以上の仮定のもと、変分ベイズ法による計算を進める。 $U^\eta$ を求めると、

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x \\ \dot{x} \end{bmatrix} = \mathbf{F}(\mathbf{x}) + \boldsymbol{\eta},$$

$$\mathbf{F}(\mathbf{x}) = \begin{bmatrix} \dot{x} \\ \gamma^2 \left( -\frac{2}{\gamma} \dot{x} + \alpha x + \beta x(t-t_0) + \varepsilon_3 x^3 + K x_k \right) \end{bmatrix}, \boldsymbol{\eta} = \begin{bmatrix} 0 \\ \gamma^2 \sqrt{E} \eta \end{bmatrix},$$

としたときに、

$$U^\eta = -\frac{1}{2} (\dot{\mathbf{x}} - \mathbf{F}(\mathbf{x}))^T \Sigma^{\eta-1} (\dot{\mathbf{x}} - \mathbf{F}(\mathbf{x})) + C_1$$

となる。

本章では観測方程式のノイズ成分をゼロとし、観測方程式を既知と仮定した。そのため推定対象の内部状態 $\mathbf{x}$ およびその遅延成分は観測データから既知のものとして算出される。よってD-stepは今回使用しないこととなる。また $\mathbf{x}_1$ および $\mathbf{x}_2$ のシステムが存在するが、今回は同じパラメータのシステムとしており、それぞれ独立な時系列とみなすことができる。本章では $\mathbf{x}_1$ から片方のシステムについてのみ推定を行った。次に、E-stepを実施するために必要な変数の具体的計算を行う。変分エネルギー $V^\theta$ のパラメータによる偏微分を求めると

$$\begin{aligned} \frac{\partial \bar{V}^\theta}{\partial \theta} &= \frac{\partial \bar{U}}{\partial \theta} \Big|_{\mathbf{u}=\mu^\theta} = \frac{\partial}{\partial \theta} \left( \bar{U}^\eta \Big|_{\mathbf{u}=\mu^\theta} + U^\theta \Big|_{\mathbf{u}=\mu^\theta} \right) \\ &= \frac{-\partial}{\partial \theta} \left\{ \left\langle \frac{1}{2} (\dot{\mathbf{x}} - \mathbf{F}(\mathbf{x}))^T \Sigma^{\eta-1} (\dot{\mathbf{x}} - \mathbf{F}(\mathbf{x})) \right\rangle_{\mathbf{T}} + \frac{1}{2} (\theta - \mu^{\theta 0})^T \Sigma^{\theta-1} (\theta - \mu^{\theta 0}) \right\} \\ &= - \left\{ \left\langle \frac{\partial (\dot{\mathbf{x}} - \mathbf{F}(\mathbf{x}))^T}{\partial \theta} \Sigma^{\eta-1} (\dot{\mathbf{x}} - \mathbf{F}(\mathbf{x})) \right\rangle_{\mathbf{T}} + \Sigma^{\theta-1} (\theta - \mu^{\theta 0}) \right\} \end{aligned} \quad (3.10)$$

となり、実際の値を代入していくと

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \bar{V}^\theta}{\partial \theta} &= - \left\langle \left( \begin{array}{cc} 0 & -\gamma^2 x \\ 0 & -\gamma^2 x^3 \\ 0 & -\gamma^2 x_k \end{array} \right) \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 1/(\gamma^2 \sqrt{E})^2 \end{pmatrix} \left( \begin{array}{c} \dot{x} - \dot{x} \\ \ddot{x} - \gamma^2 \left[ -\frac{2}{\gamma} \dot{x} + \alpha x + \beta x(t-t_0) + \varepsilon_3 x^3 + Kx_k \right] \end{array} \right) \right\rangle_{\mathbf{T}} \\
&\quad - \Sigma^{\theta^{-1}} (\theta - \mu^{\theta_0}) \\
&= - \left\langle \frac{\ddot{x} - \gamma^2 \left[ -\frac{2}{\gamma} \dot{x} + \alpha x + \beta x(t-t_0) + \varepsilon_3 x^3 + Kx_k \right]}{(\gamma^2 \sqrt{E})^2} \begin{pmatrix} -\gamma^2 x \\ -\gamma^2 x^3 \\ -\gamma^2 x_k \end{pmatrix} \right\rangle_{\mathbf{T}} - \Sigma^{\theta^{-1}} (\theta - \mu^{\theta_0})
\end{aligned}$$

となる. 同様に

$$\frac{\partial^2 \bar{V}^\theta}{\partial \theta^2} = - \left\langle \frac{1}{(\gamma^2 \sqrt{E})^2} \begin{pmatrix} -\gamma^2 x \\ -\gamma^2 x^3 \\ -\gamma^2 x_k \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -\gamma^2 x \\ -\gamma^2 x^3 \\ -\gamma^2 x_k \end{pmatrix}^{\mathbf{T}} \right\rangle_{\mathbf{T}} - \Sigma^{\theta^{-1}}$$

となる. ここで, 内部変数  $x$  や  $x$  の 2 階微分, そして時間遅れ項の  $x(t-t_0)$  は観測されたデータ  $y$  から逆算することにより求まる. 以上により式(3.8)の最急降下法を実際に実行する準備が整った.

ここまで視床-皮質神経細胞集団モデルに対して変分ベイズ法を適用する具体的手法について説明した.

本推定において, システムノイズとして  $\sqrt{E}$  には適当な初期値を与え, そこで推定を実施した. そのため次にシステムノイズの推定値を求める必要がある. 内部変数  $\mathbf{x}$ , パラメータ  $\theta$  が推定された段階においては,  $\boldsymbol{\eta} = \dot{\mathbf{x}} - \mathbf{F}(\mathbf{x})$  としてノイズの時系列を計算することができる. こうして計算した推定ノイズの標準偏差を求めることで  $\sqrt{E}$  の推定値を求めることができる.

ここまでの推定は事前に遅れ時間をモデル  $m$  として与えた条件下におけるパラメータ推定である. 最後に各推定結果から最適な遅れ時間を持つモデルを選択する必要がある. はじめにモデル  $m$  は適当な初期分布に従い, モンテカルロ法に従い粒子を生成した. そして各粒子において変分ベイズ法を実行し, 最後に最適なモデルとしてシステムノイズの標準偏差  $\sqrt{E}$  が最小のものを選択した. これは, モデルが適切であれば, 推定されるノイズ時系列は真のノイズ時系列となり, システムノイズは真値と同一になる. もしモデルが間違っている場合やパラメータが異なる場合には, 実際のシステムノイズ

よりも大きなノイズを加えて時系列を再現することになるので、推定されるシステムノイズの標準偏差は真値よりも大きくなる。そのため最小のシステムノイズを持つモデルが真の推定モデルであるといえる。

以上の手続きにより、本研究では非線形であり時間遅れを持つシステムノイズの大きさが分からないモデルのパラメータ推定手法を構築した。

本研究で利用したモデルにおいては遅れ時間  $t_0$  はモデルに陽に含まれているパラメータではない。そのためその微分を求めることが一般には難しいと考えられる。変分ベイズ法を実行するには微分計算および2階微分の計算が必要となるため、遅れ時間をそのまま変分ベイズで求めるのは難しいと考えられる。そこで遅れ時間についてのみパーティクルフィルタで利用される手続きを用いることとし、変分ベイズ法の外に出して、モンテカルロ法に基づき求めることとした。この場合、そのまま全パラメータをパーティクルフィルタの手続きで求めることも理論上は可能である。しかしながらパラメータ数が多い場合にはパーティクルフィルタで利用する粒子数はパラメータの数乗で増加する。よって全パラメータをパーティクルフィルタで解くには計算コストが高すぎ、現実的ではないと判断した。よって、変分ベイズ法で扱いにくい遅れ時間のみをパーティクルフィルタの手続きで扱い、その他を変分ベイズ法で求めるというマージ手法を提案する。

### 3.4.2 推定に必要な時間長の見積もり

本項では変分ベイズ法により Kim らの視床-皮質神経細胞集団モデルのパラメータ推定を実施するにあたり、どの程度の時間長のデータが必要となるのかを見積もる。

はじめに推定対象とする時系列を生み出すパラメータ値を表 3.1 に示す。本研究では step 幅 1ms のオイラー丸山法を用いて数値計算を実施した。実際に生成される時系列の様子を図 3.2 に示す。

表 3.1 推定に使用したパラメータ条件

パラメータ	真値
$\alpha$	-1.7580
$\beta$	-1.8000
$\varepsilon_3$	-0.1000
$K$	0.0002
$t_0$	0.0800
$\gamma$	100
$E^{0.5}$	0.0032

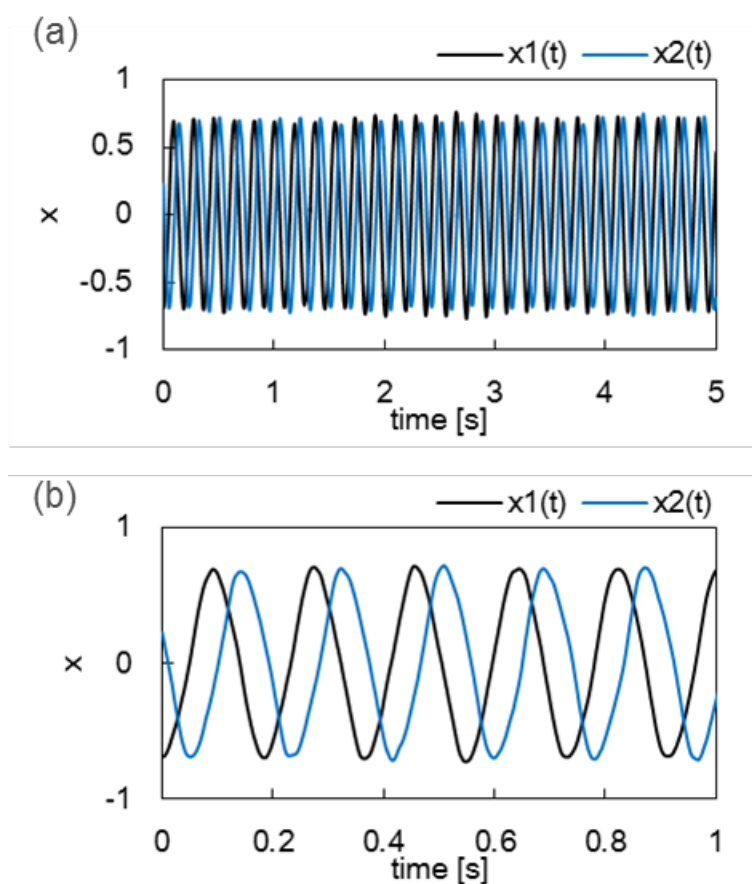


図 3.2 視床-皮質神経細胞集団モデルから生成される推定対象の時系列データ. (a)は 0 から 5 秒の様子を示し, (b)は 0 から 1 秒を拡大した様子を示す.

次に、推定の初期条件について説明する。まず現段階では推定に必要な時間を見積もるため、モデルの遅れ時間 $t_0$ は真値であるとし、パラメータのみを推定する。推定の初期条件として、 $\alpha$ の初期ガウス分布の平均値は-1.5、標準偏差は0.5とした。同様に $\varepsilon_3$ の初期ガウス分布の平均値は-0.2、標準偏差は0.1とし、結合係数 $K$ の初期ガウス分布の平均値は0.0003、標準偏差は0.0001とした。変分ベイズ法の最急降下法における幅 $b$ は500とし、推定の反復回数は30回とした。

推定に用いる時系列の長さを10 s, 50 s, 100 sと変化させて各10回推定を行い、各パラメータの推定値の平均値を求め、その誤差率から推定に用いる時系列の長さを決定することとした。

時系列の時間長を変化させ推定した結果を表3.2から表3.4に示す。表3.2の $\alpha$ の推定結果および、表3.3の $\varepsilon_3$ の推定結果から、推定に用いる時間長が長い方が推定結果の平均値が真値に近づくということ、そして各試行の推定のばらつきも小さくなるということが分かった。50sの時系列があれば推定誤差はおよそ2%程度となることも明らかとなった。これらの結果から、必要とする推定精度に応じて推定に用いる時間を長くすれば良いことが分かる。このこと自体は自明ではあるが、そのときの推定誤差率がどの程度になるかが分かったことは本研究としての成果であるといえる。ワーキングメモリ課題1試行はおよそ5~10秒程度である。10秒の1試行を用いた場合でも $\varepsilon_3$ は誤差率4%程度で推定できるということが分かった。また時系列が長いのは、長い実験をする必要があるわけではなく、複数試行分のデータを推定に用いることで長い時系列を実現することができる。

一方で表4.4の結合係数 $K$ については推定がうまくいかず、初期値の0.0003からほとんど変化していないことが分かる。これはおそらくKimらの視床皮質モデルのダイナミクスにおいて結合項の大きさがその他の項やノイズ項に比べてあまりに小さいために、推定が機能していないのだと考えられる。とくにノイズ項よりも小さいために、ノイズに埋もれてしまっていることが原因であると考えられる。よって、今回構築した手法はモデルの時間遅れが分かっている状況下においては、非線形項をしっかりと推定できるが、カラム間相互作用を表す結合項を推定することがうまくいかないことが分かった。ここまでは通常の変分ベイズ法を適用しただけにすぎず、次項から時間遅れも推定対象とした完全な推定を実施する。

表 3.2 推定に用いる時間長と  $\alpha$  の推定精度の関係

	10s	50s	100s
真値	-1.7580	-1.7580	-1.7580
10 回の推定の平均値	-1.7565	-1.7591	-1.7577
推定誤差率の絶対値	0.08 [%]	0.06 [%]	0.01 [%]
10 回の推定の標準偏差	0.0048	0.0029	0.0018

表 3.3 推定に用いる時間長と  $\varepsilon_3$  の推定精度の関係

	10s	50s	100s
真値	-0.1000	-0.1000	-0.1000
10 回の推定の平均値	-0.1040	-0.0980	-0.1010
推定誤差率の絶対値	4.2 [%]	2.0 [%]	1.0 [%]
10 回の推定の標準偏差	0.0120	0.0070	0.0050

表 3.4 推定に用いる時間長と  $K$  の推定精度の関係

	10s	50s	100s
真値	0.0002	0.0002	0.0002
10 回の推定の平均値	0.0003	0.0003	0.0003
推定誤差率の絶対値	49.5 [%]	51.0 [%]	50.1 [%]
10 回の推定の標準偏差	$4.94 \times 10^{-6}$	$2.85 \times 10^{-6}$	$1.68 \times 10^{-6}$

### 3.4.3 提案手法による推定結果

本項では遅れ時間も推定の対象として推定を実施した。

変分ベイズ法の初期値として推定に用いるパラメータ分布としては、 $\alpha$  の初期ガウス分布の平均値は-1.5, 標準偏差は 0.5 とした。同様に  $\varepsilon_3$  の初期ガウス分布の平均値は-0.2, 標準偏差は 0.1 とし, 結合係数  $K$  の初期ガウス分布の平均値は 0.0003, 標準偏差は 0.0001 とした。これらは前項と同じである。また遅れ時間は 0.07 s から 0.09 s の一様分布とし, システムノイズは真値が 0.0032 に対して 0.002 を初期値として推定を実施した。図 3.3 に各パラメータおよびモデル変数の初期分布と真値を示す図を表す。(a)は  $\alpha$  に関するパネルを示しており, 横軸は  $\alpha$  の値を, 縦軸はその確率を示している。点線が確率密度



関数を示しており、ガウス分布となっている。実線は $\alpha$ の真値を示しており、初期分布に含まれてはいるものの、初期分布の平均値とは異なることが分かる。(b)は $\varepsilon_3$ についての初期条件を示しており、(c)は結合係数 $K$ を、(d)は遅れ時間 $t_0$ をそれぞれ示す。なお遅れ時間 $t_0$ はパラメータではなく、モデル変数となっており、0.07 から 0.09 までの間の一様分布に従うものとした。

変分ベイズ法の最急降下法における更新幅 $b$ は500とし、推定の反復回数は30回とした。推定に用いる時系列の時間長は50sとした。本研究では時間遅れ $t_0$ はモデル変数であり、モンテカルロ法に従い粒子を生成する。本推定では100個の粒子を生成して推定を実施した。

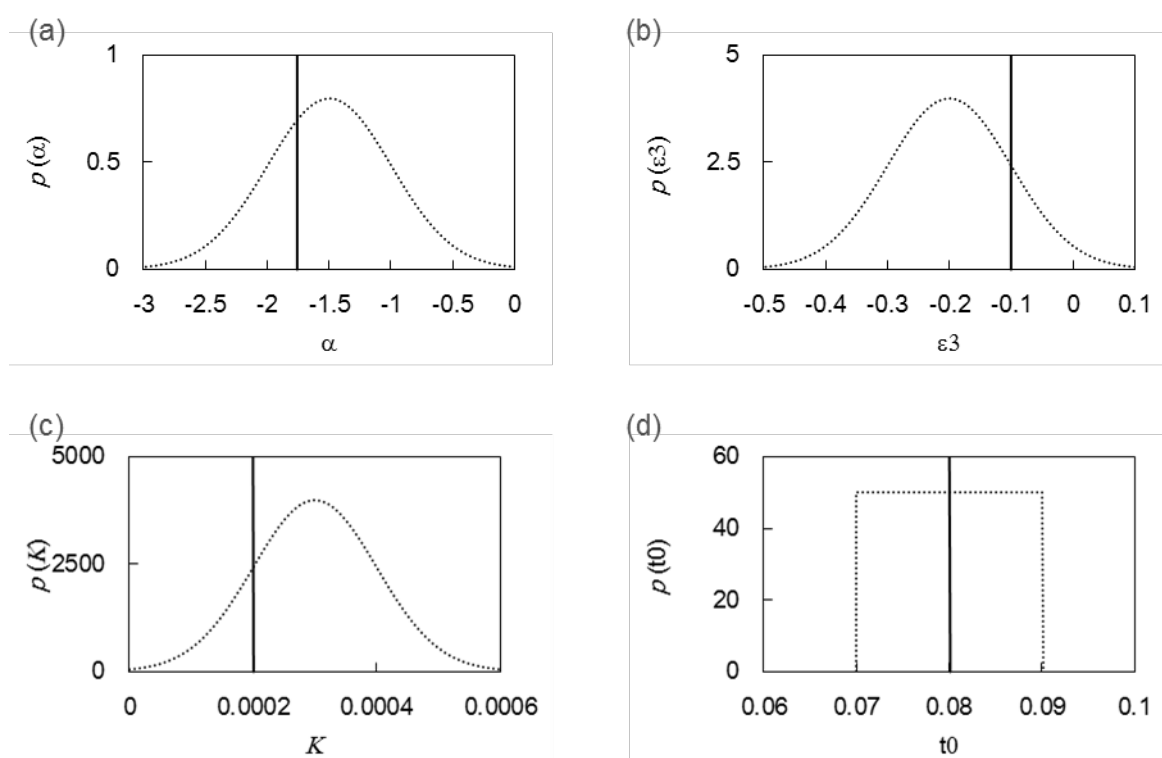


図 3.3 変分ベイズ法に用いた初期値分布と真値。実線は真値を示す。

以上の条件の下推定した結果を図 3.4 に示す。図 3.4(a)は遅れ時間 $t_0$ に対して、推定されたシステムノイズの値をプロットした結果である。システムノイズが最小となっているモデルが最も時系列を良く再現しているモデルであり、今回の場合、 $(\alpha, \beta, \varepsilon_3, K, t_0, \sqrt{E}) = (-1.7646, -1.8087, -0.1060, 0.0003, 0.0801, 0.0032)$ となった。各誤

差率は 0.38[%], 0.48[%], 5.95[%], 51.80[%], 0.08[%], 0.47[%]であった。この結果を表 3.5 に整理する。同様に図 3.4(b)は  $\alpha$  に対する推定の結果を, 図 3.4(c)は  $\varepsilon_3$  に対する推定の結果を, 図 3.4(d)は  $K$  に対する推定の結果をそれぞれ示している。前項と同様に結合係数  $K$  については正確に推定することができなかった。

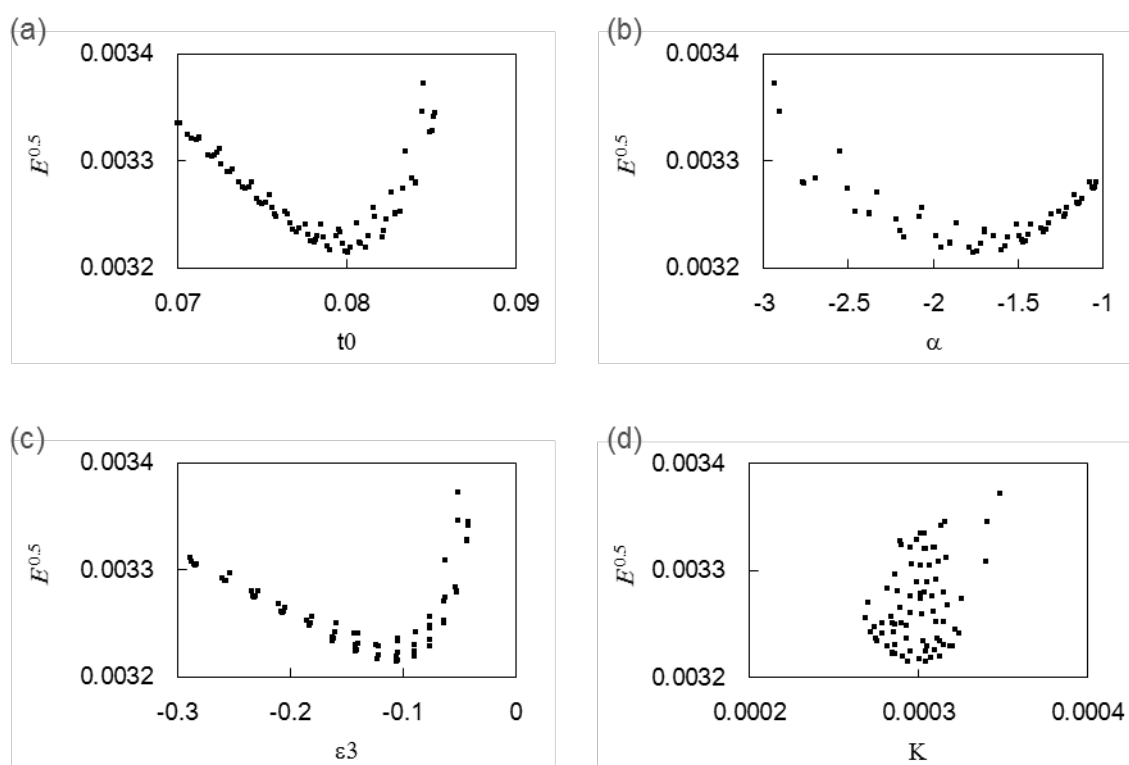


図 3.4 提案手法による各パラメータの推定値.

表 3.5 変分ベイズ法によるパラメータ推定の結果

	$\alpha$	$\beta$	$\varepsilon_3$	$K$	$t_0$	$\sqrt{E}$
真値	-1.7580	-1.8000	-0.1000	0.0002	0.0800	0.0032
推定値	-1.7646	-1.8087	-0.1060	0.0003	0.0801	0.0032
推定誤差率	0.38 [%]	0.48 [%]	5.95 [%]	51.80 [%]	0.08 [%]	0.47 [%]

### 3.5 考察

本章の目的は脳血流や位相同期現象を測定した後に、カラム内相互作用の増強やカラム間相互作用の増強などの生理学的変化の値を推定する手法を確立することにあった。ワーキングメモリ課題に伴う電気信号を測定し、その背後に生理学的数理モデルを仮定し、その数理モデルのパラメータの値がいくつであった場合に観測された信号が最も再現されやすいのかを明らかにする model-based な解析手法を提案した。測定された電気活動の生理学的パラメータを推定する手法としては、変分ベイズ法を用いた推定を使用し、これを時間遅れモデルにも使用できるように拡張して適用した。

本手法では変分ベイズ法を使用したがる、その際に注意が必要である。それは変分ベイズ法では推定値の更新に微分係数を使用しているためローカルミニマムがあればそこで推定が止まってしまうことである。この点を解決するには、異なる複数の初期分布から変分ベイズ法を実行し、最も誤差が少なかったものを推定結果とすることが考えられる。

本章で用いた推定対象の時系列データは、Kim らの視床-皮質神経細胞集団モデルから生成した。このモデルの特徴は非線形項を含むことと時間遅れ項を含むことであった。そしてシステムに加わるノイズが不明であるというこの 3 条件の下でパラメータを推定するという試みはこれまで私の知る限り実施されてこなかった。この問題、つまりシステムノイズの大きさが不明な時間遅れ項を含む非線形モデルのパラメータ推定に初めて取り組んだ点が本研究の新規性であると言える。

本研究では時間遅れ項を含むという問題の解決に対して、2 つの仮定を置いている。1 つ目は観測方程式に含まれる観測ノイズは微小で無視できるという仮定である。この問題については今後より考察を深める必要があると考えている。2 つ目は観測方程式が既知であるという仮定である。この仮定については最後にもう一度考察するが、これらの仮定により時間遅れ項は真値が計算できる時系列データとなるため、変分ベイズ法内では遅れ時間を取り扱う必要がなくなる。その際に、遅れ時間は変分ベイズ法を実行する前にモンテカルロ的に粒子を生成して様々な遅れ時間を設定した。この遅れ時間に関するモンテカルロ法と変分ベイズ法を組み合わせることで実行したことが本研究の特徴であり、遅れ時間を推定する工夫である。

その結果、推定の精度は推定の誤差率が非線形項  $\epsilon_3$  において 6% 程度、その他の結合項以外の皮質内相互作用のパラメータは 1% 以内の誤差率でパラメータを推定すること

ができた。どの程度の推定精度が必要となるかは状況しだいではあるが、使用する時系列データの長さを伸ばすことで精度を上げることができることも確認した。

一方でカラム間相互作用に対応する結合強度  $K$  をうまく推定することができなかった。結合項が推定できなかった理由はその値が小さいため、システムのダイナミクスに与える影響が少なかったからと考えられる。そのため短い測定時間ではノイズに埋もれてしまい、結合項があろうとなかろうと出力される波形にほとんど違いは見られず、よって結合項をうまく推定することができなかったと考えられる。これを解決するには、結合項の影響が現れるくらいに測定時間の長い時系列を使用することが考えられる。しかしながら、短期記憶課題中に測定できる時間というのは限りがある。また、長い時系列を使用するとパラメータの定常性も問題となる。そこで本研究では次章にて位相同期強度から結合項を推定する手法を提案する。このようにパラメータ推定手法を実行すればいつでもきちんとパラメータが求まるわけではなく、有限の情報を用いてパラメータを知るにはどうすべきかをモデルの数理的な側面からきちんと考慮する必要があることが明らかとなった。

本手法を実際にワーキングメモリ課題中の電気信号の推定に適用するには観測方程式に関する課題を克服する必要がある。使用している視床-皮質神経細胞集団モデルの出力は平均発火率からの変動であり単位系は $[s^{-1}]$ である。一方観測されるデータの単位系は $[V]$ であるため、これらを変換する観測方程式を今後明らかにする必要がある。神経の発火と LFP や脳波の関係についてはこれまでも研究が進められており、たとえば Buzaki らのレビュー[Buzsaki et al., 2012]などが挙げられる。今後これらの研究から神経の発火率と LFP との変換方程式が確立されることが期待される。

本手法は、遅れ時間をモデルパラメータとしてモンテカルロ法に従い設定し、各モデルに対して変分ベイズ法を適用して、最適モデルとパラメータを推定する手法である。本手法の限界点は、時間遅れ項が測定信号  $y$  から逆算できる必要がある点である。今回の Kim らの視床-皮質神経細胞集団モデルはこの条件を満たしているため、推定を実施することができたが、測定信号から時間遅れ項が逆算できない条件下では提案手法を適用することはできない。

本研究では観測ノイズを無視したが、観測ノイズを含む場合にも今回構築した枠組み内で推定が可能であると考えられる。なぜなら変分ベイズ法で内部状態の推定をすることが可能であるからである。しかしながら、観測ノイズが大きくなるに従い、推定誤差が大きくなることは予想される。これらの特徴や性質について今後調べていく必要がある

ると考えている。

本手法のその他の限界点は、モデルとしてあらかじめ Kim らの視床-皮質神経細胞集団モデルを使用している点である。もし仮にこのモデルに含まれていない要素が重要であった場合には使用するモデルの限界から推定がうまくいかないことが考えられる。これは **model-based** 解析の最大の課題であり、だからこそどのモデルを選択して解析するかが非常に重要となる。本研究では現在考えられる最適なモデルであり、時間遅れ項という取扱いが難しい要素を含むものの、 $\theta$ 波などの遅い脳波信号の生成に重要と考えられる視床の要素が組み込まれているモデルを用いた。

本研究はワーキングメモリ課題のみならず、様々な課題において、脳活動計測から脳内の状態を推定する逆問題の解法として使用することができる。例えば、認知症の早期診断に応用できる可能性がある。安静時脳波のアルファ波帯域のパワー低下は **slowing** と呼ばれ、認知症の進行度にしたがって **slowing** が進むことが知られている [Dauwels et al., 2010]。しかしながらパワースペクトルを用いた **model-free** 解析の結果は診断に耐えるものではなかった。本研究の **model-based** 解析を用いることで今後、脳波から認知症の進行度を推定し、早期発見や診断へと応用することが期待される。本研究はそのほかに、てんかん脳波の解析にも応用できる。てんかん時には脳内ダイナミクスが変化し、分岐現象が発生する。脳波から本研究の推定手法によりモデルパラメータを求めれば、脳波から脳内ダイナミクスが分岐点の手前にいるのか、分岐後にいるのかを推定することが可能であり、また脳内ダイナミクスの固有値も計算することができるため、固有値を指標としててんかんの発生予測を行なうといったことも可能となると考えられる。

### 3.6 まとめ

本章では脳血流や位相同期現象を測定した後に、カラム内相互作用の増強やカラム間相互作用の増強などの生理学的変化の値を推定する手法を確立することを目的に研究を進めた。ワーキングメモリ課題に伴う電気信号を測定し、その背後に生理学的数理モデルを仮定し、その数理モデルのパラメータの値がいくつであった場合に観測された信号が最も再現されやすいのかを明らかにし、測定された電気活動の生理学的パラメータを推定する手法を構築した。

推定対象のモデルに非線形項、時間遅れ項を含み、システムノイズの大きさが未知という3条件の下でパラメータ推定を実現したのは本研究が初めてである。具体的には遅れ時間をモンテカルロ法に従い事前にモデルパラメータとして設定し、各モデルについて変分ベイズ法を適用して、最適なパラメータを推定し、尤もらしかったモデルを選択することで、遅れ時間およびその他のパラメータを推定する手法を提案した。その結果カラム内相互作用については推定が可能であった。

観測方程式の確立と観測ノイズの取り扱いという課題を克服し、実際に本手法をワーキングメモリ課題中の電気信号に適用することで、ワーキングメモリ課題中の皮質内相互作用の強度を明らかにし、ワーキングメモリ課題中の神経活動のメカニズムを明らかにすることに役立つと考えられる。

## 第 4 章

# 神経細胞集団モデルの位相同期強度の理論値導 出手法の構築

ワーキングメモリ (working memory, WM) 課題に伴い、位相同期現象の増強が発生することが実験的に知られている。この現象のメカニズムとしてドパミンによる短期可塑性によってカラム内相互作用とカラム間相互作用が変化することが考えられている。しかし、カラム内相互作用の変化や、カラム間相互作用の変化が実際にどの程度、どのような特徴をもって同期現象の変化に寄与しているのかは定かではない。本研究はこの点を明らかにするために、数理モデルを用いた位相同期強度の順方向モデルを構築する。

本研究では脳波(electroencephalogram, EEG)や local field potential (LFP) といった電気活動を模擬する数理モデルとして、神経細胞集団モデル (neural mass model, NMM) を使用する。数理モデル内で、カラム内相互作用とカラム間相互作用を変化させたときに位相同期強度の値がどのような値になるのか解析的に導出する。

これらの研究を通して、WM 課題に伴うカラム内相互作用およびカラム間相互作用の値が位相同期強度増強に対して与える影響を考察する順方向モデルを形成する。そしてこのモデルを用いて、脳血流変化と位相同期現象の同時計測実験の考察を行ったり、実験計画を立てたりすることに有用な数理的アプローチ手法を構築する。

また前章ではカラム間相互作用を電気活動から推定することができなかったが、位相同期強度をカラム内相互作用とカラム間相互作用から求める順方向モデルを組み上げることによって、推定できなかったカラム間相互作用を位相同期強度と順方向モデルから推定が可能となる。

## 4.1 はじめに

本章の目的は、ワーキングメモリ課題に伴い観測される位相同期現象の背後にある神経生理学的メカニズムを数理的に明らかにし、カラム内相互作用とカラム間相互作用が位相同期現象にどのような影響を与えているのかを明らかにすることである。さらに、位相同期強度をカラム内相互作用とカラム間相互作用から計算する順方向モデルを組み上げることで、カラム間相互作用を他の2成分から推定可能にする枠組みを構築する。

ワーキングメモリ課題に伴い位相同期の増強が観測されることが知られている [Fell et al., 2011]。この位相同期現象は位相同期強度 (phase locking value, PLV) と呼ばれる指標により測定されるが、これまで神経数理モデルからこの PLV の理論値を導出する手法は提案されていなかった。本研究ではワーキングメモリ課題時の位相同期現象の背後にある神経生理を明らかにするために、PLV の理論値をモデルから導出する手法を構築する。そして提案手法を用いて、カラム内相互作用およびカラム間相互作用の変化が PLV に与える影響を明らかにし、ワーキングメモリ課題実験の再現に必要な数理条件を明らかにすることで、ワーキングメモリ課題に伴う位相同期現象のメカニズムを明らかにする。



## 4.2 同期現象増強の理論値を導出する手法の構築

### 4.2.1 神経細胞集団モデル

本研究において同期現象を再現するのに使用した数理モデルについて説明する。本研究では Kim らによって提唱された視床-皮質神経細胞集団モデルを使用した。本モデルは前章で使用したものと同一であり、詳細は前章を参考されたい。

本研究では  $S$ ,  $E_j$ , and  $K_{jk}$  は各シミュレーションで変化させ、その他のパラメータは次のように固定した。  $\gamma = 100$ ,  $\alpha_j = -1.77$ ,  $\beta_j = -1.80$ ,  $\varepsilon_{2j} = 0.10$ ,  $\varepsilon_{3j} = -0.10$ ,  $t_0 = 0.08$  [s], and  $t_1 = 0.01$  [s]。これらの条件下においてモデルは、 $\theta$ 波帯域の 5.5 Hz のリミットサイクル振動を示す。

### 4.2.2 位相同期現象の理論値導出

Kim らの視床-皮質神経細胞集団モデルを用いて位相同期現象の理論値を導出する。

まず位相同期現象の指標である位相同期強度 (PLV) について説明する。2 部位で測定された電気信号に対して、対象とする周波数帯域の信号を抽出するために周波数フィルタを適用する。次に Hilbert 変換 [Le Van Quyen et al., 2001] と呼ばれる信号  $f(t)$  の虚数成分を求める変換

$$g(t) = \frac{1}{\pi} \text{P.V.} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{f(\tau)}{t-\tau} d\tau \quad (4.1)$$

を実施する。ここで  $g(t)$  は信号  $f(t)$  の虚数成分を、P.V. はコーシーの主値をとることを示す。以上により実軸成分と虚軸成分が求めたので位相を求めることが可能となり、位相の時系列データが求まる。そして位相同期強度を求めたい時刻での 2 信号の位相差を  $\theta_k$  として求める。ここで  $k$  は試行番号を示す。各試行において上記の操作を行って位相差を導出した後に、全試行数  $M$  の位相差を位相平面にプロットし、そのベクトル和の長さを求めると、それが PLV となる。すなわち、

$$PLV = \frac{1}{M} \left| \sum_{k=1}^M \exp(i\theta_k) \right|, \quad (4.2)$$

となる。PLV は 0-1 の値をとり、同期度が強い場合には 1 となり、弱い場合には 0 に近づく。

次に神経細胞集団モデルから PLV を導出するまでの概要について説明する。Kim らの視床-皮質神経細胞集団モデルは遅延微分方程式で記述されているため、数学的取り扱いが困難である。そこで中心多様体縮約および標準化と呼ばれる手法によりモデルを Hopf 分岐の標準形へと変換する。この Hopf 分岐の標準形は複素 Ginzburg-Landau 方程式と呼ばれる。次に、解析的変換により複素 Ginzburg-Landau 方程式を位相方程式と呼ばれる形へと変換する。位相方程式は内部変数が位相のみで記述される方程式であり、その他の特性が位相感受関数と呼ばれる関数に集約されたモデルである。位相方程式は同期現象などのリズム現象を解析するのに適したモデルである。次に、位相方程式の Fokker-Planck 方程式を求め、2つのカラムのそれぞれの位相と時間の偏微分方程式を求める。これを解析的に変換することにより、2つのカラム間の位相差と時間の偏微分方程式を導出する。この偏微分方程式の定常解を求めることにより、位相差の定常分布を求める。最後に位相差の定常分布から PLV を計算する。以上の操作により、神経細胞集団モデルから PLV を導出する。次にこれらの操作の詳細を説明していく。

まず神経細胞集団モデルに中心多様体縮約を適用する。中心多様体縮約とは、分岐点近傍において、システムの持つ固有ベクトル成分のうち、最大固有値に対応する固有ベクトル成分のみでシステムを記述する手法である。最大固有値よりも小さな固有値は時間的に早く 0 に収束するため、システムのダイナミクスを決めるのは最大固有値に対応する固有ベクトル成分であると考え、このような変換を施す。システムの固有方程式を求めると、

$$\lambda^2 = -2\gamma\lambda + \gamma^2\alpha + \gamma^2\beta\exp(-\lambda t_0). \quad (4.3)$$

として表される。これ以降、カラムのインデックスである  $j$  は省略する。本研究では  $\alpha$  を、分岐をコントロールするパラメータとして設定することにし、分岐パラメータ  $\mu$  と分岐の臨界値  $\alpha^*$  を用いて、 $\alpha = \alpha^* + \mu$  とする。固有値  $\lambda = i\Omega$  において固有方程式を実部と虚部に分解すると

$$-\Omega^2 = \gamma^2\alpha^* + \gamma^2\beta \cos \Omega t_0, \quad (4.4)$$

$$2\gamma\Omega = -\gamma^2\beta \sin \Omega t_0, \quad (4.5)$$

と表されるため、分岐パラメータ  $\mu$  の値を求めると、

$$\mu = \alpha + \left( \frac{\Omega^2}{\gamma^2} + \beta \cos \Omega t_0 \right), \quad (4.6)$$

と表される.

分岐点上での Kim らのモデルをベクトル表示すると,

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{A}^0(\mu)\mathbf{x}(t) + \mathbf{A}^1(\mu)\mathbf{x}(t-t_0) + \mathbf{F}(\mathbf{x}(t)) \quad (4.7)$$

ここで

$$\mathbf{x}(t) = \begin{pmatrix} x(t) \\ \dot{x}(t) \end{pmatrix}, \quad \mathbf{A}^0(\mu) = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ \gamma^2 \alpha^* & -2\gamma \end{pmatrix}, \quad (4.8)$$

$$\mathbf{A}^1(\mu) = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \gamma^2 \beta & 0 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{F}(\mathbf{x}(t)) = \begin{pmatrix} 0 \\ \gamma^2 \varepsilon_2 x(t)^2 + \gamma^2 \varepsilon_3 x(t)^3 \end{pmatrix},$$

である. ノイズ項と結合項と分岐パラメータ項は省略しており, これらの項は最後にモデルへと組み込む.

遅延微分方程式は無限次元となるため関数微分方程式として扱う必要がある [Hale 1977; Hassard et al., 1981; Shayer et al., 2000]. そのため  $\mathbf{x}(t)$  は  $C([-t_0, 0], \mathbf{R}^2)$  に属する関数として扱われる. 次に  $\phi \in C$  に対して次のような演算  $A(\mu)$  と  $R(\mu)$  を定義する.

$$A(\mu)\phi \equiv \begin{cases} d\phi(\tau)/d\tau, & \tau \in [-t_0, 0) \\ \mathbf{A}^0(\mu)\phi(0) + \mathbf{A}^1(\mu)\phi(-t_0), & \tau = 0, \end{cases} \quad (4.9)$$

$$R(\mu) \equiv \begin{cases} 0, & \tau \in [-t_0, 0) \\ \mathbf{F}(\mathbf{x}(t)), & \tau = 0. \end{cases} \quad (4.10)$$

すると元の方程式は

$$\dot{\mathbf{x}}_t(\tau) = A(\mu)\mathbf{x}_t(\tau) + R(\mu), \quad (4.11)$$

と表される. ここで  $\mathbf{x}_t(\tau) = \mathbf{x}(t+\tau)$  であり,  $\tau \in [-t_0, 0]$  である. 先行研究に従い [Halany

1966; Hale 1977],  $A(0)$  の双対演算  $A^*$  を求めると, 次式で表される.

$$A^*\psi \equiv \begin{cases} d\psi(s)/ds, & s \in [-t_0, 0) \\ -\psi(0)\mathbf{A}^0(0) - \psi(-t_0)\mathbf{A}^0(0), & s = 0, \end{cases} \quad (4.12)$$

ここで  $\psi \in C^*([-t_0, 0], \mathbf{R}^{2*})$  であり,  $C^*$  は  $C$  の双対空間である. これらの固有関数  $\phi$  と  $\psi$  について bilinear form を規定すると

$$\langle \psi, \phi \rangle = \psi(0)\phi(0) + \int_{-t_0}^0 \psi(\sigma + t_0) \mathbf{A}^1(0) \phi(\sigma) d\sigma, \quad (4.13)$$

と記述される.

次に  $A(0)$  の固有関数の具体的な形を求めていくと, 固有値が  $i\Omega$  のとき固有関数は  $\mathbf{q}(\tau) = \mathbf{u} \exp(i\Omega\tau)$  であり, 双対演算子  $A^*$  の双対基底は  $\mathbf{q}^*(s) = \mathbf{D} \exp(-i\Omega s)$  と表される. 元の固有方程式から  $\mathbf{u}$  を求めると

$$\mathbf{u} = \begin{bmatrix} 1 & i\Omega \\ 2 & 2 \end{bmatrix}^T, \quad (4.14)$$

であり, ここで  $T$  は行列の転置を示す. 双対基底の規格化条件  $\langle \mathbf{q}^*, \mathbf{q} \rangle = 1$ ,  $\langle \mathbf{q}^*, \bar{\mathbf{q}} \rangle = 0$  から考えると,

$$\mathbf{D} = [D_1, D_2] = \begin{bmatrix} (i\Omega - \gamma) \frac{l - im}{l^2 + m^2}, & \frac{l - im}{l^2 + m^2} \end{bmatrix}, \quad (4.15)$$

であり, ここで

$$l = -\frac{\gamma}{2} + \frac{\gamma^2 \beta t_0}{2} \cos \Omega t_0, \quad (4.16)$$

$$m = \Omega - \frac{\gamma^2 \beta t_0}{2} \sin \Omega t_0, \quad (4.17)$$

である.

先行研究に従い [Hassard et al., 1981], まず  $\mu = 0$  での中心多様体  $C_0$  を求める.  $\mathbf{x}_t$  がシステムの解であったときに, 次のような定義を行なう.

$$z(t) = \langle \mathbf{q}^*, \mathbf{x}_t \rangle, \quad \mathbf{W}(t, \tau) = \mathbf{x}_t(\tau) - \{z(t)\mathbf{q}(\tau) + \bar{z}(t)\bar{\mathbf{q}}(\tau)\}. \quad (4.18)$$

中心多様体上において残差の成分は

$$\mathbf{W}(t, \tau) = \mathbf{W}(z(t), \bar{z}(t), \tau), \quad \mathbf{W}(z, \bar{z}, \tau) = \mathbf{W}_{20}(\tau) \frac{z^2}{2} + \mathbf{W}_{11}(\tau) z\bar{z} + \mathbf{W}_{02}(\tau) \frac{\bar{z}^2}{2} + \dots,$$

と記述され, このとき  $z(t)$  と  $\bar{z}(t)$  は中心多様体  $C_0$  上の固有関数  $\mathbf{q}$  と  $\bar{\mathbf{q}}$  の係数を示す.

この  $z(t)$  が従うダイナミクスを元の Kim model から導出すると

$$\begin{aligned}\dot{z}(t) &= i\Omega z(t) + \langle \mathbf{q}^*(\tau), \mathbf{F}(\mathbf{x}_t(\tau)) \rangle, \\ \dot{z}(t) &\equiv i\Omega z(t) + \mathbf{q}^*(0) \mathbf{f}_0(z, \bar{z}),\end{aligned}$$

となり, これを次のように表すことにする.

$$\dot{z}(t) \equiv i\Omega z(t) + g(z, \bar{z}), \quad (4.19)$$

ここで

$$g(z, \bar{z}) = \mathbf{q}^*(0) \mathbf{f}_0(z, \bar{z}) = g_{20} \frac{z^2}{2} + g_{11} z\bar{z} + g_{02} \frac{\bar{z}^2}{2} + g_{21} \frac{z^2 \bar{z}}{2} + \dots \quad (4.20)$$

である.

$$\text{次に, } \mathbf{x}_t(0) = z(t) \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix} \frac{i\Omega}{2} + \bar{z}(t) \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix} \frac{-i\Omega}{2} + [W_1(0), W_2(0)]^T \text{ であることを用いて計算}$$

すると

$$\mathbf{f}_0(z, \bar{z}) = \left[ 0, \gamma^2 \varepsilon_2 \left\{ \frac{z^2}{4} + \frac{z\bar{z}}{2} + \frac{\bar{z}^2}{4} + W_{1,11}(0) z^2 \bar{z} + W_{1,20}(0) \frac{z^2 \bar{z}}{2} + \dots \right\} + \gamma^2 \varepsilon_3 \left( \frac{3z^2 \bar{z}}{8} + \dots \right) \right]^T,$$

であり, (4.20) の係数と比較することにより次の結果を得る.

$$\begin{aligned}g_{20} &= D_2 \gamma^2 \varepsilon_2 / 2, \\ g_{11} &= D_2 \gamma^2 \varepsilon_2 / 2, \\ g_{02} &= D_2 \gamma^2 \varepsilon_2 / 2, \\ g_{21} &= D_2 \gamma^2 \varepsilon_2 \{ 2W_{1,11}(0) + W_{1,20}(0) \} + D_2 \gamma^2 \varepsilon_3 \cdot 3/4.\end{aligned} \quad (4.21)$$

次に  $g_{21}$  の値を求めるために中心多様体の係数である  $\mathbf{W}_{20}(\theta)$  と  $\mathbf{W}_{11}(\theta)$  を求める.

$\mathbf{W}(t, \theta)$  が従う微分方程式を(4.18 – 4.20)から求めると,

$$\begin{aligned}\dot{\mathbf{W}}(t, \tau) &= \dot{\mathbf{x}}_t(\tau) - \dot{z}(t) \mathbf{q}(\tau) + \dot{\bar{z}}(t) \bar{\mathbf{q}}(\tau), \\ &= \begin{cases} A(0) \mathbf{W} - g(z, \bar{z}) \mathbf{q}(\tau) - \bar{g}(z, \bar{z}) \bar{\mathbf{q}}(\tau) & \tau \in [-t_0, 0) \\ A(0) \mathbf{W} - g(z, \bar{z}) \mathbf{q}(\tau) - \bar{g}(z, \bar{z}) \bar{\mathbf{q}}(\tau) - \mathbf{f}_0(z, \bar{z}) & \tau = 0. \end{cases}\end{aligned} \quad (4.22)$$

この式を各係数について解いていく.  $\mathbf{W}_{20}(\tau)$  の場合,

$$\left( \mathbf{W}_{20}(\tau) \frac{z^2}{2} \right)' = \mathbf{W}_{20}(\tau) z \dot{z} = \mathbf{W}_{20}(\tau) z \cdot (i\Omega z + g(z, \bar{z})) = \mathbf{W}_{20} i\Omega z^2 + \dots,$$

であり, (4.9)から

$$\dot{\mathbf{W}}_{20}(\tau) = 2i\Omega\mathbf{W}_{20}(\tau) + g_{20}\mathbf{q}(\tau) + \bar{g}_{02}\bar{\mathbf{q}}(\tau), \quad (4.23)$$

が  $\tau \in [-t_0, 0)$  において成り立つ. この微分方程式を解くと

$$\mathbf{W}_{20}(\tau) = \mathbf{E}_1 e^{2i\Omega\tau} + \frac{ig_{20}}{\Omega}\mathbf{u}\exp(i\Omega\tau) + \frac{i\bar{g}_{02}}{3\Omega}\bar{\mathbf{u}}\exp(-i\Omega\tau), \quad (4.24)$$

であり,  $\mathbf{E}_1$  は積分定数である. 次に  $\tau = 0$  での微分方程式を, これを用いて解くと積分定数が求まり,

$$\mathbf{E}_1 = [\mathbf{E}_{1,1}, \mathbf{E}_{1,2}]^T = \frac{-\gamma^2\varepsilon_2}{-i4\Omega\gamma + \gamma^2\alpha^* + \gamma^2\beta e^{-2i\Omega t_0} + 4\Omega^2} \left[ \frac{1}{2}, i\Omega \right]^T. \quad (4.25)$$

よって,

$$\mathbf{W}_{20}(0) = \frac{-\gamma^2\varepsilon_2}{-i4\Omega\gamma + \gamma^2\alpha^* + \gamma^2\beta e^{-2i\Omega t_0} + 4\Omega^2} \left[ \frac{1}{2}, i\Omega \right]^T + \frac{ig_{20}}{\Omega}\mathbf{u} + \frac{i\bar{g}_{02}}{3\Omega}\bar{\mathbf{u}}. \quad (4.26)$$

となり, 係数の形を求めることができた. 同様に  $\mathbf{W}_{11}(0)$  も計算することができ,

$$\mathbf{W}_{11}(0) = \frac{-\varepsilon_2}{\alpha^* + \beta} \left[ \frac{1}{2}, i\Omega \right]^T + \frac{-ig_{11}}{\Omega}\mathbf{u} + \frac{i\bar{g}_{11}}{\Omega}\bar{\mathbf{u}}, \quad (4.27)$$

となる. 以上より  $g_{21}$  の具体的な値を求めると

$$g_{21} = D_2\gamma^2\varepsilon_2 \left[ \frac{-\varepsilon_2}{\alpha^* + \beta} + \frac{-ig_{11}}{\Omega} + \frac{i\bar{g}_{11}}{\Omega} + \frac{1}{2} \frac{-\gamma^2\varepsilon_2}{-i4\Omega\gamma + \gamma^2\alpha^* + \gamma^2\beta e^{-2i\Omega t_0} + 4\Omega^2} + \frac{1}{2} \frac{ig_{20}}{\Omega} + \frac{1}{2} \frac{i\bar{g}_{02}}{3\Omega} \right] + \frac{3}{4} D_2\gamma^2\varepsilon_3 \quad (4.28)$$

以上の結果により元のシステムの中心多様体縮約されたシステムは

$$\dot{z}(t) = i\Omega z(t) + g_{20} \frac{z(t)^2}{2} + g_{11} z(t)\bar{z}(t) + g_{02} \frac{\bar{z}(t)^2}{2} + g_{21} \frac{z(t)^2\bar{z}(t)}{2} + \dots, \quad (4.29)$$

として表される. さらに, 先行研究に従い[Hassard et al., 1981], 標準化によりこの標準形を求めると,

$$\dot{\zeta}(t) = i\Omega\zeta(t) + C_1(i\Omega)\zeta(t)|\zeta(t)|^2, \quad (4.30)$$

として記述される. ここで,

$$C_1(\lambda) = \frac{g_{20}g_{11}(2\lambda + \bar{\lambda})}{2|\lambda|^2} + \frac{|g_{11}|^2}{\lambda} + \frac{|g_{02}|^2}{2(2\lambda - \bar{\lambda})} + \frac{g_{21}}{2}, \quad (4.31)$$

であり,  $\zeta(t)$  は  $z(t)$  を周期  $T$  で平均化した変数である.

最後に省略していたノイズ項と結合項, 分岐パラメータを複素 Ginzburg-Landau 方程式(4.30)に導入する. 追加する項を  $\mathbf{G}(x(t))$  として表すと, この項は中心多様体縮約と標準化により次の変換を受ける

$$\gamma^2 \frac{1}{T} \int_0^T \langle \mathbf{q}^*(\theta), \mathbf{G}(x(t)) \rangle dt.$$

この部分の詳細については次の文献[Yamaguchi et al., 2011]に詳しい. 以上の中心多様体縮約と標準化により Kim model は, 次の複素 Ginzburg-Landau 方程式

$$\begin{aligned} \dot{\zeta}_j(t) = & i\Omega \zeta_j(t) + C_1(i\Omega) \zeta_j(t) |\zeta_j(t)|^2 + \frac{D_2 \mu}{2} \zeta_i(t) \\ & + \gamma^2 D_2 \sqrt{S} \xi(t) + \gamma^2 D_2 \sqrt{E_j} \eta_j(t) + \sum_{k=1}^N \frac{\gamma^2 D_2 K_{jk}}{2} \zeta_k(t - t_1), \end{aligned} \quad (4.32)$$

へと変換された.

次に複素 Ginzburg-Landau 方程式を位相モデルへと変換する手法について説明する. 位相モデルは内部変数として位相のみで表されるダイナミクスであり, その特徴は位相感受関数に集約される. 位相感受関数はシステムへの外部からのインパルス刺激に対して振動の角速度がどの程度変化するかを出力する関数であり [Ermentrout 1996; Kuramoto 1984; Winfree 1980], 位相モデルはリミットサイクル振動子とも呼ばれる.

$\zeta(t)$  に対する位相感受関数  $\mathbf{Z}^{(cm)}(\phi)$  は解析的に求めることが可能であり次の式で示される [Kuramoto 1984]

$$\mathbf{Z}^{(cm)}(\phi) = \sqrt{\frac{-2C_{1,r}}{D_{2,r}\mu}} \left[ -\sin \phi + \frac{C_{1,i}}{C_{1,r}} \cos \phi, \quad -\cos \phi - \frac{C_{1,i}}{C_{1,r}} \sin \phi \right]^T, \quad (4.33)$$

ここで,  $C_{1,r}$  と  $C_{1,i}$  は  $C_1(i\Omega)$  の実部と虚部をそれぞれ示す.  $D_{2,r}$  は  $D_2$  の実部を示す.  $\phi$  はリミットサイクル解に沿って一定の角速度  $\Omega$  で増加する位相変数であり  $\phi \in [0, 2\pi]$  である. 本研究では位相  $0$  の定義として  $x(t) > 0$  かつ  $\dot{x}(t) = 0$  とした. 複素 Ginzburg-Landau 方程式の位相応答関数を用いてもとの Kim model の位相応答関数  $Z(\phi)$  を求めると,

$$Z(\phi) = \gamma^2 [D_{2,r}, D_{2,i}] \cdot \mathbf{Z}^{(cm)}(\phi),$$

$$Z(\phi) = \gamma^2 \sqrt{\frac{-2C_{1,r}}{D_{2,r}\mu}} \left[ D_{2,r} \left( -\sin \phi + \frac{C_{1,i}}{C_{1,r}} \cos \phi \right) + D_{2,i} \left( -\cos \phi - \frac{C_{1,i}}{C_{1,r}} \sin \phi \right) \right], \quad (4.34)$$

となる。

以上により，Kim model の位相モデルを導出することができ，次のように表される。

$$\dot{\phi}_j(t) = \Omega + Z(\phi_j(t)) \left[ \sqrt{S} \xi(t) + \sqrt{E_j} \eta_j(t) + \sum_{k=1}^N K_{jk} x_k(t-t_1) \right]. \quad (4.35)$$

ここで図 4.1 は視床-皮質神経細胞集団モデルから位相モデルを導出する概念図を示している。(A)は遅延微分方程式で示される神経細胞集団モデルを示しており，青い部分は時間遅れ項を示す。(B)は中心多様体縮約されたモデルを示しており，中心多様体上を，時間遅れを持たずに変化するダイナミクスとして表されている。(C)は位相モデルを示しており，2次元平面を1点が周回する軌道を描いている。

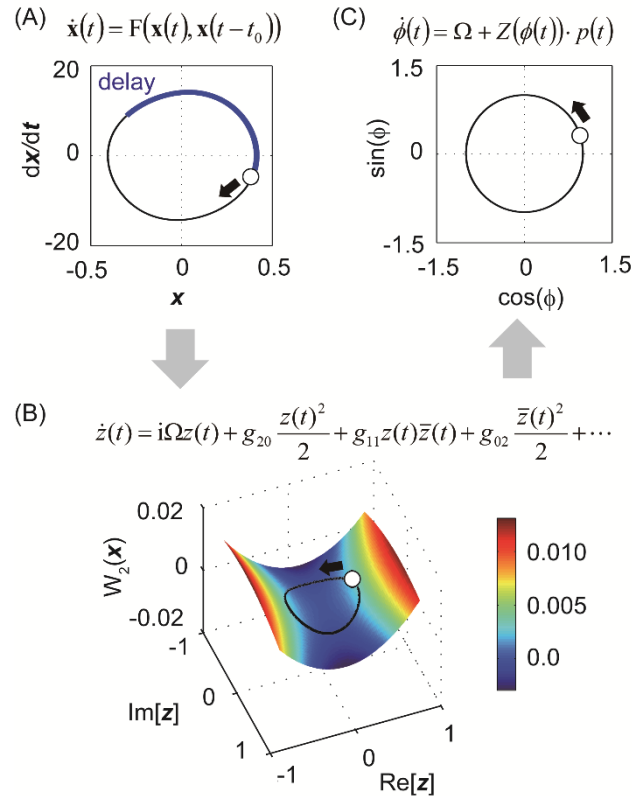


図 4.1 視床-皮質神経細胞集団モデルから位相モデルを導出する概念図[小川雄太郎 et al., 2014].



ここまで、Kim らの視床-皮質モデル単体を位相モデルへと変換する手続きについて説明してきた。ここからは、 $j \in (1,2)$ として、前頭と高次視覚野の2部位の神経細胞集団が結合した状態を考える。

次に、位相モデルから Fokker-Planck 方程式を経て位相差の分布を求め、PLV を計算する。結合した Kim らの神経細胞集団モデルにおいて、独立ノイズの強度を統一し  $E_j = E$ 、結合強度も  $K_{jk} = K$  のように統一する。位相モデルは今後 Stratonovich 解釈をして確率微分方程式として取り扱う。それぞれの位相をまとめたベクトル  $\boldsymbol{\phi}(t) = [\phi_1(t), \phi_2(t)]$  を導入し、その確率密度関数  $P(\boldsymbol{\phi}, t)$  を考える。  $P(\boldsymbol{\phi}, t)$  が従う Fokker-Planck 方程式は、先行研究に従い次のように記述される [Ly et al., 2009; Nakao et al., 2007].

$$\frac{\partial}{\partial t} P(\boldsymbol{\phi}, t) = -\sum_{j=1}^2 \frac{\partial}{\partial \phi_j} (M_1^{(j)}(\boldsymbol{\phi})P) + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 \frac{\partial^2}{\partial \phi_j \partial \phi_k} (M_2^{(j,k)}(\boldsymbol{\phi})P) \quad (4.36)$$

ここで、

$$\begin{aligned} M_1^{(j)}(\boldsymbol{\phi}) &= \Omega + Z(\phi_j(t))Kx_k(t-t_1) + \frac{1}{4} \frac{\partial}{\partial \phi_j} (SZ(\phi_j(t))^2 + EZ(\phi_j(t))^2), \\ M_2^{(j,k)}(\boldsymbol{\phi}) &= SZ(\phi_j(t))Z(\phi_k(t)) + EZ(\phi_j(t))Z(\phi_k(t))\delta_{j,k}, \end{aligned} \quad (4.37)$$

である。さらに1周期で平均化を適用し [Kuramoto 1984]、新たに変化の遅い変数  $\boldsymbol{\psi} = [\psi_1, \psi_2]$  を導入する。このとき、 $\phi_j = \Omega t + \psi_j$  の関係を満たし、その確率密度関数を  $Q(\boldsymbol{\psi}, t)$  で表す。外部ノイズや結合項の大きさが十分に小さければ  $Q(\boldsymbol{\psi}, t)$  の時間変化は周期に比べて遅いものとなるため、1周期で平均化を適用することができる。すると、

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} Q(\boldsymbol{\psi}, t) &= -\frac{\partial}{\partial \psi_1} (K\Gamma(\psi_1 - \psi_2)Q) - \frac{\partial}{\partial \psi_2} (K\Gamma(\psi_2 - \psi_1)Q) \\ &\quad + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 \frac{\partial^2}{\partial \psi_j \partial \psi_k} (S^{(j,k)}(\boldsymbol{\psi})Q), \end{aligned} \quad (4.38)$$

ここで

$$\begin{aligned}
\Gamma(\varphi) &= \frac{1}{T} \int_0^T Z(\varphi + \Omega t) \cdot x(t - t_1) dt, \\
S^{(j,k)}(\boldsymbol{\psi}) &= Sm(\psi_j - \psi_k) + Em(0)\delta_{j,k}, \\
m(\varphi) &= \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} Z(\varphi + \phi')Z(\phi')d\phi',
\end{aligned} \tag{4.39}$$

である。

さらに、 $\boldsymbol{\psi} = [\psi_1, \psi_2]$  を平均位相  $\theta' = (\psi_1 + \psi_2)/2$  と位相差  $\theta = \psi_1 - \psi_2$  の 2 変数へと変数変換すると、式 (4.38) は次のように変換される。

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial t} V(\theta', t) &= -\frac{K}{2} \Gamma_a(\theta) \frac{\partial}{\partial \theta'} V + \frac{1}{4} [S(m(0) + m(\theta)) + Em(0)] \frac{\partial^2}{\partial \theta'^2} V, \\
\frac{\partial}{\partial t} U(\theta, t) &= -\frac{\partial}{\partial \theta} [K \Gamma_a(\theta) U] + \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} \{ [S(m(0) - m(\theta)) + Em(0)] U \},
\end{aligned} \tag{4.40}$$

ここで  $V(\theta', t)U(\theta, t) = Q(\boldsymbol{\psi}, t)$  であり、 $\Gamma_a(\theta) = \Gamma(\theta) - \Gamma(-\theta)$  は位相結合関数  $\Gamma(\theta)$  の非対称成分である。このとき、位相差の定常分布は次の式で計算され、

$$U_0(\theta) = m_0 \exp \left( \int_0^\theta \frac{K \Gamma_a(\hat{\theta}) - \frac{d}{d\hat{\theta}} [S(m(0) - m(\hat{\theta})) + Em(0)]}{[S(m(0) - m(\hat{\theta})) + Em(0)]} d\hat{\theta} \right), \tag{4.41}$$

である。ここで  $m_0$  は規格化乗数である。

位相感受関数 (4.34) の解析解より、 $\Gamma_a(\varphi)$  と  $g(\varphi)$  は

$$\begin{aligned}
\Gamma_a(\varphi) &= -\gamma^2 \sqrt{(D_{2,r}^2 + D_{2,i}^2) \left( 1 + \left( \frac{C_{1,i}}{C_{1,r}} \right)^2 \right)} \sqrt{\frac{1}{1 + \tan^2(\varphi + \Omega t_1)}} \sin(\varphi), \\
g(\varphi) &= \frac{-\gamma^4 C_{1,r}}{D_{2,r} \mu} (D_{2,r}^2 + D_{2,i}^2) \left( 1 + \left( \frac{C_{1,i}}{C_{1,r}} \right)^2 \right) \cos(\varphi),
\end{aligned} \tag{4.42}$$

と表される。ここで

$$x(t - t_1) \equiv \sqrt{\frac{D_{2,r} \mu}{-2C_{1,r}}} \cos(\Omega(t - t_1)),$$

であり、 $x(t - t_1)$  の振幅は複素 Ginzburg-Landau 方程式(4.30) の定常振幅の値を使用した。以上の結果により定常な位相差分布を計算すると

$$\begin{aligned}
U_0(\theta) &= m_0 [SB'(1 - \cos \theta) + EB']^{\frac{KA' - SB'}{SB'}} \quad (S \neq 0), \\
U_0(\theta) &= m_0 \exp\left[\frac{-KA'}{EB'} \cos \theta\right] \quad (S = 0),
\end{aligned} \tag{4.43}$$

と表され,

$$\begin{aligned}
A' &= -\gamma^2 \sqrt{(D_{2,r}^2 + D_{2,i}^2) \left(1 + \left(\frac{C_{1,i}}{C_{1,r}}\right)^2\right)} \sqrt{\frac{1}{1 + \tan^2(\varphi + t_1 / \Omega)}}, \\
B' &= \frac{-\gamma^4 C_{1,r}}{D_{2,r} \mu} (D_{2,r}^2 + D_{2,i}^2) \left(1 + \left(\frac{C_{1,i}}{C_{1,r}}\right)^2\right).
\end{aligned} \tag{4.44}$$

である. 最後に PLV の値をここから計算すると

$$PLV = \left| \int_0^{2\pi} U_0(\theta) \exp(i\theta) d\theta \right|, \tag{4.45}$$

と表される.

#### 4.2.3 カラム内相互作用とカラム間相互作用の変化が位相同期現象に与える影響

本項ではまず, 導出した位相モデルの妥当性を確認し, 次に PLV の理論式の妥当性を確認する. これらにより提案手法の妥当性を確認した後に, ワーキングメモリ課題時の神経生理学的変化をモデルへ組み込み, PLV がどのように変わるのか, そして実験で観測されている特徴を再現するにはどのような条件が必要なのかを明らかにして, カラム内相互作用とカラム間相互作用の変化が位相同期現象に与える影響を求める.

位相モデルの位相感受関数の妥当性を確かめるために, 提案手法で求めた位相感受関数とその他の手法から求めた位相感受関数とを比較した. その他の手法としては摂動法 [Yamaguchi et al., 2011] と adjoint 法 [Kotani et al., 2012] を使用した.

摂動法ではシステムに対して微小な外力  $\varepsilon \delta(t)$  を  $\phi(t) = \phi_0$  のタイミングで印加し,  $\mathbf{x}(t)$  が元の安定軌道に戻るまで待ち, そのときに外力が加わらなかった場合との位相差  $\Delta\phi$  を求める. ここで  $\delta(t)$  は Dirac のデルタ関数を意味する. このとき位相応答関数  $Z_p(\phi)$  (摂動法により求められた位相感受関数を位相応答関数と呼ぶ) は,  $Z_p(\phi_0) = \Delta\phi / \varepsilon$  で与えられる. 現在対象としている視床-皮質モデルは遅延微分方程式で記述されている. このような時間遅れ系の摂動法は著者らが初めて提案したものであ

り[Yamaguchi et al., 2011], その注意点として  $\mathbf{x}(t)$  だけが軌道に戻ってくるタイミングではなく,  $\mathbf{x}(t)$  から  $\mathbf{x}(t-t_0)$  のひも全てが安定軌道に戻るまで待ってから位相変化を測定することが挙げられる. 本研究では  $\Delta t = 10^{-5}$  [s] のオイラー法を用いて, 外力の振幅は  $\varepsilon = 5.0 \times 10^{-5}$ , そして 50 周期分の緩和時間が経過した後に位相差  $\Delta\phi$  を測定する手続きをとり, 位相応答関数を求めた.

もう一方の adjoint 法は半数値計算により正確な位相感受関数を求める手法であり, 位相感受関数がリミットサイクル軌道周りでシステムを線形化した際にその双対な固有ベクトルである点を利用する手法である[Ermentrout 1996; Hoppensteadt et al., 1997]. システム

$$\dot{X} = F(X(t), X(t-\tau)) \quad (4.46)$$

をリミットサイクル軌道周りで線形化し,

$$\dot{Y} = F_1(t)Y(t) + F_2(t)Y(t-\tau) \quad (4.47)$$

とする. ただし,  $(x_1, x_2) = (X(t), X(t-\tau))$  であり,  $F_i(t) = \partial_{x_i} F(X(t), X(t-\tau))$  である. ここで  $F_i(t)$  は周期係数となっており, (4.47) は周期係数線形方程式となっている. この (4.47) の Floquet 指数ゼロに対応する固有関数を  $Y_0(t)$  とすると, この成分はシステムが時間発展する方向を示しており, また外乱が加えられたときに考慮すべきベクトル方向成分を示すこととなる. この方向以外では固有値が負となるため, 外乱が加えられてもすぐに収束する. よって外乱が加えられたときにはそのうちの  $Y_0(t)$  方向の成分を考えたい. そこで,  $Y_0(t)$  方向成分を計算する操作に必要な随伴固有ベクトル  $Y_0^*(t)$  を求める. 外乱に対して随伴固有ベクトルを操作することで,  $Y_0(t)$  方向成分を計算することができる.  $Y_0^*(t)$  を具体的に計算するには, (4.47) の随伴固有方程式を時間方向逆向きに数値計算すればよい(Kotani, et al., 2012). これにより, 固有値が 0 の固有関数成分だけが抽出される. よって,

$$\dot{Y}^* = -Y(t)F_1(t) - Y(t+\tau)F_2(t+\tau) \quad (4.48)$$

を時間方向逆向きに計算する. その後  $Y_0^*(t)$  の大きさを規格化する (これは  $Y_0^*(t)$  が固有

ベクトルの一種なので定数倍しても固有ベクトルである性質を持つため). 本研究では遅延微分方程式を取り扱っているため, その双対積は

$$\langle \psi, \phi; t \rangle \equiv \psi(t)\phi(t) + \int_{-\tau}^0 \psi(t+\xi+\tau)F_2(t+\xi+\tau)\phi(t+\xi)d\xi \quad (4.49)$$

で規定される.

$$\langle Y_0^*, \dot{X}_0; t \rangle = \omega \quad (4.50)$$

を満たすように規格化する. ここで  $\omega$  は各周波数を示す. 本研究では  $\Delta t = 10^{-4}$  [s] のオイラー法を用いて, 随伴固有方程式を 30 [s] の間数値計算をした後に得られた固有関数を規格化することにより, 位相感受関数を計算した.

3つの位相応答関数の導出手法のそれぞれの特徴について整理する. まず本研究で用いる中心多様体縮約を経て, 解析的に導出する手法の利点は, 解析的な解が求まることである. そのためパラメータを変化させても位相応答関数を再度求め直す必要がない. また位相応答関数を用いてその後の同期特性を導出するなどする発展的操作が解析的に実行することができる. 一方で欠点としては, その導出過程が複雑でその他の手法に比べて計算が大変である点が挙げられる. 摂動法の利点はその導出アルゴリズムが非常に簡便であることが挙げられる. また実際の実験においてその導出過程を実現しやすいため, 位相応答関数を実験から求める際に相性が良い. 欠点は摂動の大きさやタイミングなど調整パラメータが多い点と, 摂動の大きさが無限小を仮定するので, 実際には近似的な導出となる点である. また, 数値解であるため, パラメータが変わるたびに導出し直す必要がある. adjoint 法の利点は, 厳密な数値解が求まる点である. 一方で欠点としては数値解であるためパラメータが変化した場合には再度導出し直す必要がある点である.

図 4.2 (A) は  $x(t)$  の時系列データを示し, (B) は位相感受関数を示す. 図 4.2 (B) において center manifold reduction (CMR) は本研究で提案する手法により得られた位相感受関数を示す. 摂動法と adjoint 法で求めた位相感受関数と一致しており, 本研究で提案する手法により位相感受関数が正確に求められていることが示された.

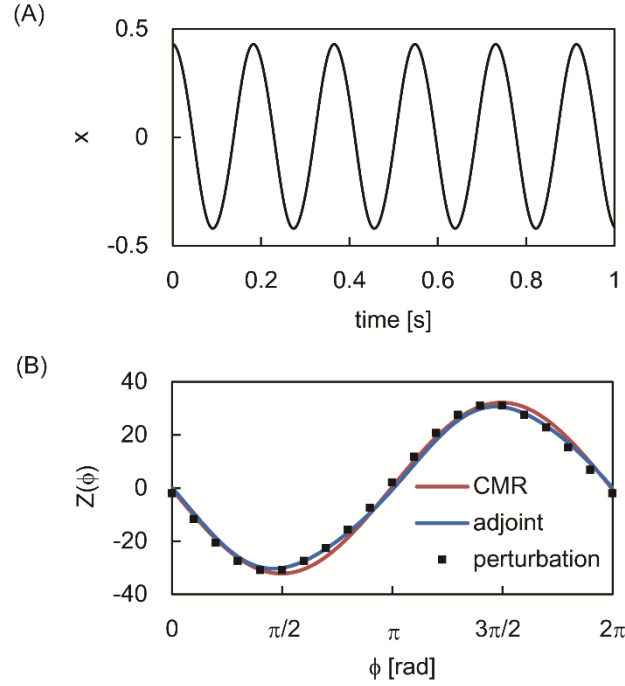


図 4.2 視床-皮質神経細胞集団モデルの時系列データ(A)と位相感受関数(B)[小川雄太郎 et al., 2014].

次に，求めた位相モデルを用いて計算した PLV の理論値の妥当性を数値シミュレーションと比較することにより検証する．本研究では異なる 4 種類のパラメータ条件において，各 1000 試行の位相差  $\theta_k$  を求めた．ここで  $k$  は試行番号を示す．そして PLV の定義に従い，

$$PLV = \frac{1}{M} \left| \sum_{k=1}^M \exp(i\theta_k) \right|, \quad (4.51)$$

によって PLV の値を求めた．ここで  $M = 1000$  [trial] である．数値計算は  $\Delta t = 10^{-4}$  [s] のオイラー丸山法を使用し，各試行において十分に長い 2000 [s] の計算時間ののちに結合項とノイズ入力を除去した 30[s] の緩和時間を経過してから位相差  $\theta_k$  を求めた．

Stratonovich 解釈を実現するためにノイズは， $\tau_0 \eta(t) = -\eta(t) + \xi(t)$  を満たす Ornstein-Uhlenbeck ノイズとし， $\tau_0 = 5.0 \times 10^{-4}$  [s] とした．ここで  $\xi(t)$  はホワイトガウシアンノイズを示す[Gardiner 1994]．これらのノイズに対する扱いは先行研究[Nakao et al., 2007]と同一である．

図 4.3(A)は結合した視床-皮質神経細胞集団モデルの 2 部位の時系列データ  $x_1(t)$  と  $x_2(t)$  を示しており、パラメータは  $S = 5.0 \times 10^{-6}$ 、 $E = 2.0 \times 10^{-5}$ 、 $K = 4.0 \times 10^{-4}$  である。その他のパラメータは前項で示した通りである。図 4.3 (B) – (E)は位相差のヒストグラムを示しており、赤色の曲線は本研究で提案する手法から求めた理論曲線を示しており、黒色の四角形は数値シミュレーションの結果から求められた値である。各パネルの右上の数字は PLV の値であり、赤色が理論値を、黒色が数値シミュレーションの結果を示している。各パネルのパラメータ条件は (B) が  $S = 5.0 \times 10^{-6}$ 、 $E = 2.0 \times 10^{-5}$ 、 $K = 4.0 \times 10^{-4}$  であり、(C) が  $S = 5.0 \times 10^{-6}$ 、 $E = 2.0 \times 10^{-5}$ 、 $K = 2.0 \times 10^{-4}$ 、(D) が  $S = 0.0$ 、 $E = 2.0 \times 10^{-5}$ 、 $K = 7.0 \times 10^{-4}$ 、そして (E) が  $S = 0.0$ 、 $E = 2.0 \times 10^{-5}$ 、 $K = 3.5 \times 10^{-4}$  である。数値シミュレーションと提案手法による理論値が一致しており、提案手法により求めた PLV が妥当であることが示された。

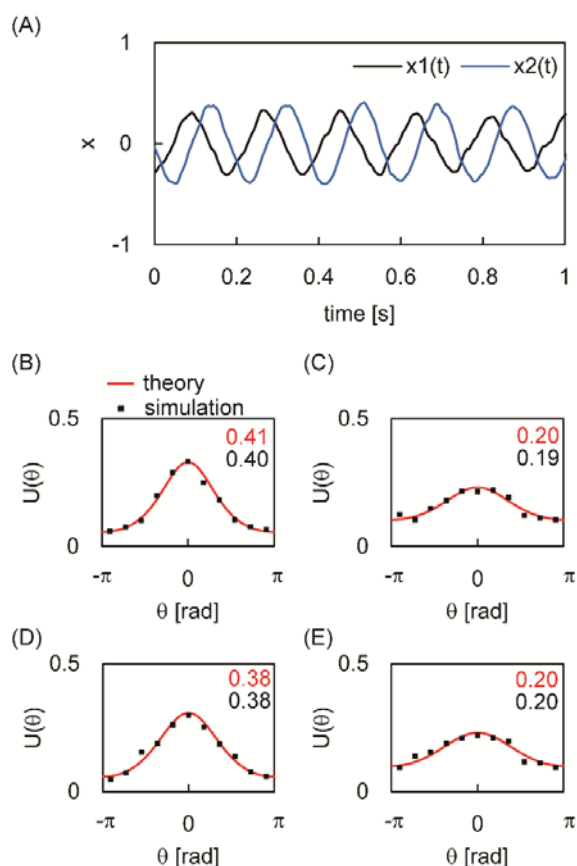


図 4.3 結合した神経細胞集団モデルの時系列データと phase locking value の値[小川雄太郎 et al., 2014].

次に、ワーキングメモリ課題時の位相同期現象を再現するパラメータ条件を探り、ワーキングメモリ課題時の神経生理学的特徴について明らかにする。まずワーキングメモリ機能に伴う神経生理学的知見について整理する。

ワーキングメモリに伴い lateral prefrontal cortex (LPFC) と高次視覚野 (V4)間の神経活動の位相同期現象が増強されることが報告されている[Liebe et al., 2012]。このときタスク前の PLV の値はおよそ 0.1 であり、ワーキングメモリに保持している間の PLV はおよそ 0.4 程度になることが示されている[Liebe et al., 2012]。また各神経集団で $\theta$ 波のパワーが約 2 倍になることが報告されている[Liebe et al., 2012]。このようなワーキングメモリに伴う脳機能の変化にはドパミンが関与していることが指摘されている[Sawaguchi et al., 1994]。ドパミンは神経調節物質として神経間の伝達を変化させる役割を担っており、短期可塑性を引き起こす。ドパミンによる短期可塑性の特徴としては、前細胞の発火頻度が高い場合には細胞間の結合は強化され、前細胞の発火頻度が低い場合には細胞間の結合が低下するという特徴がある[Seamans et al., 2004]。これらのドパミンによる可塑性で post synaptic currents は最大でおよそ 50%程度変化すると報告されている[Hempel et al., 2000; Seamans et al., 2004]。

上記の神経生理学的知見をモデルに組み込み、PLV の理論値がどのように変化するかを明らかにする。まずベースラインとして、共有ノイズの強度  $S = 0$ 、独立ノイズの強度  $E_{1,2} = 2.0 \times 10^{-5}$ 、結合強度  $K_{12} = K_{21} = 2.0 \times 10^{-4}$  とする。その他のパラメータは前項と同一である。また領野間の伝達時間を 10ms とした。このとき PLV は 0.12 である。図 4.4 の”a”点がこのベースの点を示す。次に腹側被蓋野から皮質へドパミンが投射され、カラム内ループが増強された状況を考える。このとき $\theta$ 波のパワーがそれぞれの部位で 2 倍となるように  $\alpha_{1,2}$  は -1.770 から -1.758 へと変化する。この状況を図 4.4 の”b”点を示す。このときの PLV の値は 0.23 である。次に”b”点からカラム間相互作用が増強された状況を考え結合強度が 50%増加すると”c”点へと移動し、PLV は 0.34 となる。もし仮に”b”点からカラム内相互作用のノイズ成分が抑制される状況を考えてみると次のようになる。独立ノイズの強度を 50%低下させると”b”点から”d”点へと移動する。”d”点での PLV の値は 0.43 である。さらにここからカラム間相互作用を増強させ結合強度を 50%増加させると”e”点へと移動し、PLV は 0.58 となる。以上の結果から、先行研究で見られるワーキングメモリ保持中に PLV の値が 0.4 を超える現象が発生するには、ノイズ成分の低下が必要条件であることが分かる。以上の結果を 3 次元で表した図を図 4.5 に示す。一般



にワーキングメモリの神経生理としてはドパミンによる短期増強が有名であるが、位相同期現象の再現を提案手法を通して数理的に解析すると、ノイズの短期抑制が実は重要であるということが示唆される結果となった。

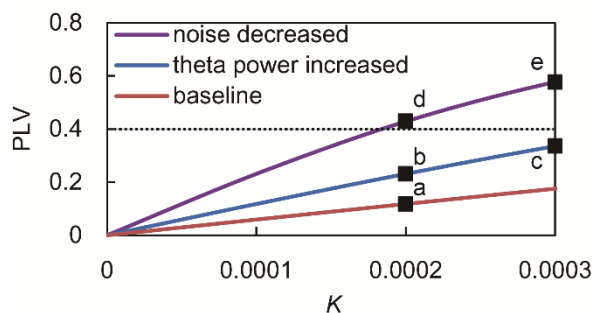


図 4.4 ワーキングメモリ課題中の phase locking value の値[小川雄太郎 et al., 2014].

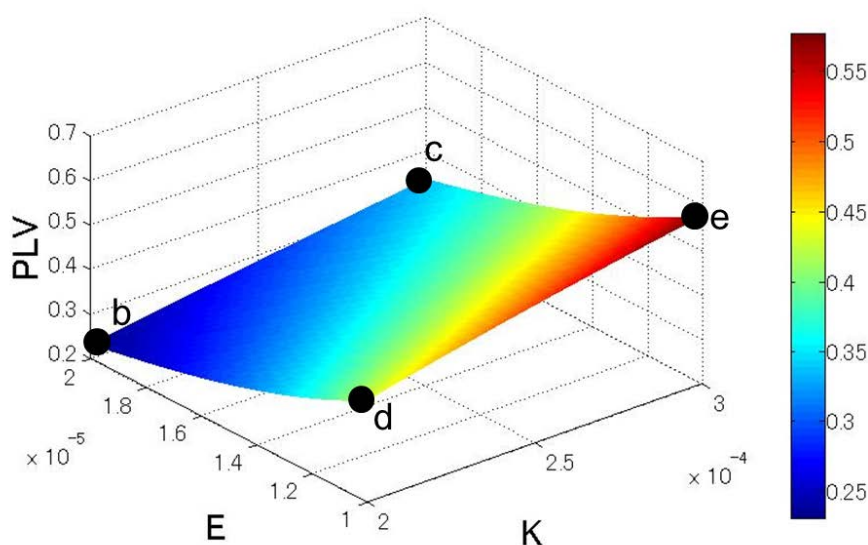


図 4.5 ワーキングメモリ課題中の phase locking value の 3 次元表示.

以上、本研究により、任意のパラメータの視床-皮質神経細胞集団モデルから PLV の値を導出することが可能となった。図 4.6 に独立ノイズの強度  $E_{1,2} = 2.0 \times 10^{-5}$ ，その他のパラメータは本章で使用した通りのときに、共有ノイズの大きさと結合の強さを変化させたときにどのような PLV が算出されるかを求めた図を示す。これを実際の数理シミュレーションから算出するには非常に長い時間を必要とするが、本研究の結果、この

ような結合強度とノイズ強度から PLV を導出することが容易になった.

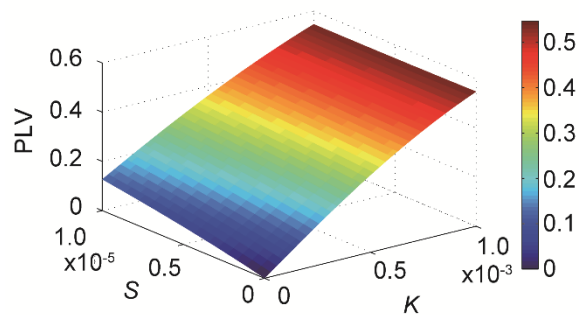


図 4.6 共有ノイズと結合強度を変化させたときの phase locking value の値[小川雄太郎 et al., 2014].

### 4.3 考察

本章の目的は、ワーキングメモリ課題に伴い観測される位相同期現象の背後にある神経生理学的メカニズムを数理的に明らかにし、カラム内相互作用とカラム間相互作用が位相同期現象にどのような影響を与えているのかを明らかにすることであった。さらに、位相同期強度をカラム内相互作用とカラム間相互作用から計算する順方向モデルを組み上げることで、カラム間相互作用を他の2成分から推定可能にする枠組みを構築することを目的とした。

同期現象増強の理論値を導出する手法の構築においては、位相同期強度 (PLV) の理論値を導出する手法を提案した。提案手法は視床-皮質神経細胞集団モデルに対して、中心多様体縮約を適用し、Hopf 分岐の標準形へと変換したのちに位相モデルへと変換し、その Fokker-Planck 方程式の解析から位相差の定常分布を求め PLV を計算する手法であった。

本研究の困難な点は、視床-皮質神経細胞集団モデルが遅延微分方程式で記述されている点にあった。遅延微分方程式はその無限次元性から数学的に取り扱いが困難である。Kimらのモデルは脳波やLFPの現象を考察するのに適したモデルであったが、そのHopf分岐近傍での標準形は、2次項を無視したものは報告されていたが[Yamaguchi et al., 2011]、2次項まで含んだモデルについては報告されていなかった。Kimらの視床-皮質モデルにおいて2次項を取り扱うには、(4.21)の $g_{2l}$ を求める必要があり、そのためには中心多様体の微分方程式を解くという(4.22)の操作が必要となる。本研究ではそれらを実施することにより2次項まで含んだモデルでHopf分岐近傍での標準系を導出することを可能にした。本研究では無限次元性を関数微分方程式として取り扱い、中心多様体縮約を用いることでその標準形を求め、さらにそこから位相モデルを導出した。位相モデルは、同期現象を考察するのに適した形をしており、本研究で取り扱ったPLVの値を求めること以外にも応用することができる。例えば、同期する位相差を導出することや[Yamaguchi et al., 2011]、ノイズのみを加えて同期するノイズ同期現象の特徴を明らかにすること[Goldobin et al., 2010; Pikovsky et al., 2001]などである。本研究で提案・導出したKimらの視床-皮質神経細胞集団モデルの位相モデルは今後様々な研究に応用することができる有用性を持つといえる。

本研究において同期現象の数理を明らかにする際に2つの出発点が考えられた。ひと

一つは神経細胞集団モデルから始める手法であり、もう一つは位相モデルから始める手法である。位相モデルから始めたほうが研究はシンプルで簡易であり、またノイズ強度や結合強度と同期現象の関連を調べるには十分である。しかしながら、モデルの内部パラメータの変化による $\theta$ 波のパワー増強が PLV に与える影響や、その他の神経生理学的特徴が位相モデルに与える影響を考慮するには、神経細胞集団モデルから研究を開始する必要がある、本研究はそこから解析を始めた。そのために、神経細胞集団モデルの各パラメータが同期現象に与える影響を考察することが可能となった。またパラメータの微小変化については摂動論に従い、微小変化を外部入力として取り扱うことで解析することなども可能である。このように本研究の利点のひとつは、神経細胞集団のミクロなパラメータがマクロな位相同期現象に与える影響を考察できる点にある。

提案手法を用いて、ワーキングメモリ課題時の位相同期現象の背後にある神経生理学について数理解析を行なった。先行研究で示されている生理学的知見をモデルに取り込み解析したところ、先行研究で報告されている PLV の値を再現するには、ドパミンによる短期抑制が重要であることを明らかにした (図 4.4)。またカラム間ループの結合強度増強は必ずしも必要ではないことも示された。この点は、本研究で解決しようとしている、ワーキングメモリ課題時の活動メカニズム解明において、カラム間相互作用の増強仮説の重要性を下げ、カラム内相互作用の増強仮説の重要性を強調する結果となった。2 部位の同期強度が増強する際には、部位間の結合強度が強くなるイメージが強いが、本研究結果はそうではなくそれぞれのループのノイズ成分が弱まることで同期強度増強につながることを示す興味深い結果となった。これらの結果は本研究の提案手法を用いた数理的見地からの示唆ではあるが、今後の生理学的なワーキングメモリ課題実験に影響を与える非常に重要な結果が得られたと考えられる。

しかしながら、本結果は特定のパラメータ値から考察した結果であり、その普遍性に疑問が残る。異なるパラメータ値でワーキングメモリ課題時の PLV の再現を試みると、本章の結論は変化するのだろうか？また、本章では PLV の理論式の導出まで行ったが、結論としては数値計算で求まることしか述べていないとの指摘も考えられる。これらについて本段落において答える。パラメータを変化させる程度として 3 パターン考えられる。現在と同様に分岐点近傍でパラメータを変化させる場合、分岐点から遠ざかりより非線形性の強い領域へとパラメータを変化させる場合、そして分岐点を越して分岐前の線形領域へとパラメータを変化させる場合である。本研究は基本的に分岐点近傍での挙

動を考えてここまで進めてきた。まず分岐点近傍でのパラメータ変化がワーキングメモリ課題時の PLV の考察に与える影響を考える。

分岐点近傍における位相差の定常分布は式(4.43)で与えられた。

$$U_0(\theta) = m_0 \exp\left[\frac{-KA'}{EB'} \cos\theta\right] \quad (S = 0), \quad (4.43 \text{ 再掲})$$

ここで、視床-皮質細胞集団モデルのパラメータが変化した場合には  $A', B'$  が変化することになる。しかしその変化分は(4.43)の  $K$  に繰り込むことが可能であり、 $A', B'$  が変化した分だけ、まず  $K$  を変化させる。その後、この状態でワーキングメモリ課題時の課題直前の PLV 値である約 0.1 にするために、課題開始時の  $K$  を決定することになるので、分岐点近傍でのパラメータ変化は繰り込まれて、考慮しなくても良いことが(4.43)から分かる。このことから、分岐点近傍におけるパラメータ変化は本研究の結論に影響を与えないことが分かる。またこれは、本研究において理論式を導出したために考察可能となったことである。次に分岐点近傍から遠ざかり、分岐点から離れた非線形性の強い領域にパラメータを変化させた場合の議論を行う。この場合には中心多様体縮約が成り立たないため、本研究における導出は適用できなくなる。しかしながら、本研究で提案する枠組みは使用可能であり、まず位相モデルを導出してそこから位相差の理論値を求めることになる。非線形性が強い領域で位相感受関数を求めるには adjoint 法[Kotani et al., 2012]を用いれば良い。このような領域では本章での結論がどう変化するかは分からないが、以上の手続きにより求めることが可能であることをここに示す。最後に分岐点から戻り、分岐前のパラメータ値となった場合を考える。この場合にはモデルはリミットサイクル振動を示さず、ノイズがフィルターされた時系列を生み出すこととなる。このような領域では本章の結論である、ドパミンによるノイズ成分の低下がワーキングメモリに重要であるという考えは適用できないとみられる。これは推察ではあるが、ノイズフィルターされた信号が生まれる領域においてはノイズ成分の大きさが時系列の振幅に直接影響するため、ノイズ成分の大きさの変化は同期現象に影響を与えない可能性が考えられる。このような分岐直前での力学系をどう考えるかについては今後さらなる考察が必要と考えられる。脳波をどのような力学系として捉えるかについては再度、最後に考察を述べることとする。

次に今回想定したモデルにおける対称性について考察する。今回は前頭野部分も視覚野部分にも同じモデルパラメータを使用した。しかしながら実際は異なっていると考えられる。仮に結合項の強さが異なる場合には、式(4.40)で計算した  $\Gamma_q(\theta) = \Gamma(\theta) - \Gamma(-\theta)$  の

部分が変化し、 $\Gamma_a(\theta) = K_2\Gamma(\theta) - K_1\Gamma(-\theta)$ となる。ただし  $K_1$  は振動子 1 から 2 への結合力を示し、 $K_2$  は振動子 2 から 1 への結合力を示す。次にその他振動子そのもののパラメータが異なる場合について考える。この場合には時系列  $x$  の形が変化し、また周波数  $\omega$  および位相応答関数  $Z$  が変化する。そのためこれらの変化に対応して Fokker-Planck 方程式以降を記述し直す必要がある。

また本研究では Fokker-Planck 方程式を使用している。Kolmogorov は Fokker-Planck 方程式は非マルコフ過程から導かれる偏微分方程式の特殊な場合(マルコフ過程な場合)にのみ導出されるものであることを示している [Kolmogorov 1938]。そのため Fokker-Planck 方程式を使用することはマルコフ過程であることを仮定していることになる。マルコフ過程とは 1 ステップ後の状態が現在の状態にのみ依存し、過去の状態によらないことを示す。しかしながら、今回取り扱った時間遅れ系というのはマルコフ過程ではない。本研究では位相縮約して時間遅れ系を通常の微分方程式系に変換した際にマルコフ過程を仮定することとした。この仮定がどの程度妥当であるかは今回適用した位相縮約の妥当性と関わる。位相縮約では系の最大固有値の実部が 0 であり、その他の固有値の実部は十分に小さいことを仮定している。しかしながら第二固有値が 0 に近い場合には第二固有値成分が系のダイナミクスに大きく影響することになる。すると本研究の妥当性は崩れてしまう。よって、本研究では第二固有値の実部が 0 に比べて十分に小さいことを暗に仮定していると言える。

次に、本手法の適用限界としては、結合項やノイズ項といった外部からの摂動項の大きさを微小としている点が挙げられる。これは位相感受関数(4.34)が微小な摂動によって定義されているためである。しかしながら近年、大きな摂動に対する位相感受関数の導出に関する研究が報告されており [Kurebayashi et al., 2013]、この手法を用いることで本研究は大きな外部摂動に対しても拡張して対応することが可能であると考えている。

本手法を適用するうえでのその他の注意点としては、本研究および前章の位相同期現象で用いた Kim らの視床-皮質神経細胞集団モデルを、リミットサイクル振動を生み出すモデルとして使用している点が挙げられる。計測された脳波の特定周波数帯域のみをフィルタリングにより取り出した振動をリミットサイクルとして取り扱うことは本研究が初めてではなく、例えば Naruse らは neural mass model でリミットサイクルを生成し、Event related potential の発生メカニズムについて言及している [Naruse et al., 2010]。また、Penny らは単純な振動子モデルに対してワーキングメモリ課題中の

magnetoencephalogram で取得した $\theta$ 波に対して、モデル推定を実施している[Penny et al., 2009]. 上記のように脳波をリミットサイクル振動子として捉えることの神経生理学的な根拠としては次の研究が挙げられる. Stam はその論文で, “Some authors have suggested that the alpha rhythm might reflect (noisy) limit cycle attractors in cortical networks (Gebber et al., 1999; Palus, 1996c).” [Stam 2005]と述べ, alpha 波をリミットサイクルと捉えている研究を紹介している. ここで引用されている研究は明滅刺激に対する視覚野の引き込み現象であり, このような引き込み現象が起こるのは脳波がリミットサイクルであるためと指摘している. また, Makeig らは event related potential (ERP) 発生直前の alpha 波の振幅と ERP の振幅との関係から, ERP は刺激が線形加算された evoked メカニズムではなく, 振動の位相が変化する phase resetting がメカニズムであることを明らかにしている [Makeig et al., 2002]. この研究は直接的に脳波が振動子であることを証明するわけではないが, 単なるノイズフィルタードではなく, 振動子に近い性質があることを示している. 以上のような先行研究と同様に, 本研究は脳波をリミットサイクル振動子を生み出す力学系であると捉えて数理的に扱った. 今後, 脳波の力学系が分岐前の線形なフィルター領域にあった場合にはワーキングメモリ課題時の同期現象の挙動がどのようになるのか確かめることや, 実際に測定された脳波から実際にその時系列がリミットサイクル振動なのか確かめる手法の確立などが必要とされると考えている.

つぎに本研究で着目しているドパミンのタイムスケールについて考察する. 先行研究 [D'Ardenne et al., 2012]において, ドパミン作動性細胞群, substantia nigra (SN) および ventral tegmental area (VTA)がワーキングメモリ課題の記憶保持タイミングに合わせて数秒だけ活動を高めることを fMRI を用いて明らかにしている. また一方でドパミンのアゴニストが数分から数十分単位で NMDA 受容体に寄与していることが報告されている [Seamans et al., 2001]. しかしながら, 上記の実験は脳を解剖しスライス上に行われているため実際の脳内とは現象が異なる. 実際の脳内では神経修飾物質が放出された後すぐに再取り込みが行われたり, 酵素による不活性化が行われるので, 放出されたドパミンの寄与時間は短いタイムスケールとなると考えられる. 本研究はワーキングメモリ課題に伴う数秒の変化に着目する立場であり, また位相同期強度も数秒の単位で変化することが報告されている. このような神経修飾物質による短期的な変動の例としてその他に, 脳波の P300 が考えられる. P300 とは注目刺激後 300ms で生じる特徴的な脳波のことを示し, 刺激後 1 秒以内にはなくなる成分である. P300 が生じる由来は青斑核

から放出されたノルアドレナリンという仮説がある[Nieuwenhuis et al., 2005]. ノルアドレナリンもドパミンと同様に神経修飾物質として作用するが, このケースではその寄与は 100 ミリ秒オーダーとなっている. 以上のように本研究ではドパミンの数秒スケールの変化に着目し研究を進めた.

最後に, 本研究によりカラム内相互作用とカラム間相互作用から位相同期強度を導出する順方向モデルを構築することができた. 前章の推定手法ではカラム間相互作用が推定できていなかった. これは短い時系列データの中では結合成分は埋もれてしまうためである. しかしそれらを複数試行行い求めた位相同期強度 **PLV** にはカラム間相互作用の影響は露わになっており, **PLV** と推定から求めたカラム内相互作用のパラメータから, 本章で構築した順方向モデルによりカラム間相互作用の値を求めることが可能となった.



#### 4.4 まとめ

本章では, ワーキングメモリ課題に伴い観測される位相同期現象の背後にある神経生理学的メカニズムを数理的に明らかにし, カラム内相互作用とカラム間相互作用が位相同期現象にどのような影響を与えているのかを明らかにする数理モデルを構築した. さらに, 位相同期強度をカラム内相互作用とカラム間相互作用から計算する順方向モデルを組み上げることで, カラム間相互作用を他の2成分から推定可能にする枠組みを構築することが可能となった. 本章の特徴は数理的に扱いが困難な時間遅れ系である視床-皮質神経細胞集団モデルを関数微分方程式として扱い, 位相モデルへと変換することでPLVの理論値を導出した点にある. これにより分岐点近傍における普遍的な考察を可能にし, ワーキングメモリ課題時におけるノイズ成分の低下の重要性を示唆する結果が得られた.

今後, 脳波を力学系として捉え, 分岐点近傍ではなく分岐前の線形領域にあるとした場合での同期現象の振る舞いを考察することや, 実際に脳波の力学系が分岐の前後どちらにあるのかを明らかにする枠組みの構築などが必要であると考えられる.

## 第5章

### 結論と今後の展望

本研究において、ワーキングメモリ課題に伴う神経細胞集団の活動メカニズムを明らかにする手法を構築することを目的に、

- 1) 近赤外分光法を用いたワーキングメモリ能力の測定可能性の検討
- 2) 神経細胞集団モデルのパラメータ推定手法の構築
- 3) 神経細胞集団モデルの位相同期強度の理論値を導出する手法の構築

に取り組んだ。

本章ではこれら3つの研究から得られた知見を統合し、本論文の結論を述べるとともに、本研究の今後の展望について述べる。

## 5.1 本論文の結論

本研究では、ワーキングメモリ (working memory, WM) 課題に伴う神経細胞集団の活動メカニズムを明らかにする手法を構築することを目的に、

- 1) 近赤外分光法を用いたワーキングメモリ能力の測定可能性の検討
- 2) 神経細胞集団モデルのパラメータ推定手法の構築
- 3) 神経細胞集団モデルの位相同期強度の理論値導出手法の構築

に取り組んだ。

上記 1) の課題について、下記に示す成果が得られた。

ワーキングメモリ課題に伴い、脳血流が増加することや位相同期現象が増強することが実験的に知られているが、これらを同時に計測した例はこれまで報告されておらず、脳血流増加と位相同期現象の同時計測が今後必要とされる。しかしながら、電気信号との同時計測に適していると思われる near-infrared spectroscopy (NIRS) は、高精度にワーキングメモリ課題に伴う神経細胞集団の脳血流変化を測定できるのか不明であった。なぜなら、functional magnetic resonance imaging (fMRI) では報告されている、ワーキングメモリ課題の正答率と測定信号との相関関係が調べられていなかったからである。そこで本研究では NIRS を用いたワーキングメモリ能力の測定可能性の検討を行った。

その結果、各被験者のワーキングメモリ能力と NIRS で測定した信号が相関関係を持つことを明らかにした。この結果は NIRS 信号がワーキングメモリ能力を反映するぐらいに精度が高いものであることを明らかにし、NIRS を用いたワーキングメモリ研究の妥当性を担保するとともに、ワーキングメモリ課題に伴う電気活動と脳血流活動の同時計測に NIRS を用いることが可能であることを示した。

上記 2) の課題について、下記に示す成果が得られた。

脳血流や位相同期現象を測定した後に、カラム内相互作用の増強やカラム間相互作用の増強などの生理学的変化の値を推定する手法を確立することを目的に研究を進めた。ワーキングメモリ課題に伴う電気信号を測定し、その背後に生理学的数理モデルを仮定し、その数理モデルのパラメータを推定する手法を構築した。推定対象のモデルに非線形項、時間遅れ項、そしてシステムノイズの大きさが未知という 3 条件の下でパラメー

タ推定を実現したのは本研究が初めてである。具体的には遅れ時間をモンテカルロ法に従い事前にモデルパラメータとして設定し、各モデルについて変分ベイズ法を適用して、最適なパラメータを推定し、尤もらしかったモデルを選択することで、遅れ時間およびその他のパラメータを推定する手法を提案した。

その結果、50 秒の観測データに対して、カラム間相互作用を示す結合項以外の皮質内相互作用のパラメータについては 6%以内に誤差率で推定することが可能となった。この結果は本手法が、ワーキングメモリ課題時に観測された電気信号からカラム内相互作用のパラメータを推定することができることを示している。

上記 3) の課題について、下記に示す成果が得られた。

ワーキングメモリ課題に伴い観測される位相同期現象の背後にある神経生理学的メカニズムを数理的に明らかにすることを目的に、カラム内相互作用とカラム間相互作用が位相同期現象にどのような影響与えているのかを明らかにする順方向の数理モデルを構築した。

視床-皮質神経細胞集団モデルが時間遅れ系であり数理的に扱うことが困難であったが、関数微分方程式として取り扱い中心多様体縮約を適用することで、分岐点近傍で普遍的議論が可能な理論を導出した。その結果、ワーキングメモリ課題時に視床からのノイズ成分の低下が重要であるという示唆が得られた。

また順方向モデルを構築したことにより、**phase locking value (PLV)**とその他推定したカラム内相互作用のパラメータから、最後に残ったカラム間相互作用である結合係数を推定することが可能となった

本研究ではワーキングメモリ課題に伴う脳活動のネットワークがカラム内ネットワークに依存するのか、それともカラム間ネットワークに依存するのかを明らかにすることを大目的としていた。そのために 2 章では **NIRS** を用いることにより脳血流増加（神経の発火頻度上昇）および **local field potential (LFP)**（神経の集合電位に相当）が同時計測できることを示した。3,4 章では脳波や **LFP** から神経モデルのパラメータを推定する手法を提案した。今回、2 章が他の章と離れているように感じられるのは、3,4 章のみを用いても大目的を達成することができるからだと考えられる。つまり脳内モデルのパラメータを **LFP** のみから推定できる状態にある。それなのになぜ脳血流を同時計測するのか、そのひとつの理由としてパラメータ推定精度の向上が挙げられる。近年 **LFP**

と脳血流を同時に再現する数理モデルというのも提案されている[Sotero et al., 2008]. このようなモデルをベースに脳血流信号と電気信号の両方からパラメータを推定すれば, より精度よくパラメータが求まり脳内のことを深く知ることが期待される. また同時計測により LFP と脳血流の関係性がより明らかになれば, その知見を活かしてどちらか一方のみで計測する場面でも, より精度の良い測定が可能となることが期待される. 実際に医療現場においては脳波と脳血流を同時測定できる場所はほとんどなく, どちらか一方の測定となる. 研究現場において同時計測により知見を蓄積すれば医療現場における診察技術向上につながると考えられる. このような点で2章は大目的へと貢献している.

## 5.2 展望

上記 1) の課題については、今後実際にワーキングメモリ課題に伴う電気活動と脳血流活動の測定を実施することが考えられる。ワーキングメモリ課題に伴う $\theta$ 波の発生源は空間的にせまく分布していることが報告されており [Raghavachari et al., 2006], 空間分解能が悪い脳波では高精度に測定することが難しいと考えられる。一方で local field potential (LFP) と NIRS の同時計測は既に実施されており [Fuster et al., 2005], また LFP は脳波よりも空間分解能も細かいことから、LFP と NIRS の同時計測を実施することが望ましいと考えられる。よって、サルを被験者とし NIRS で脳血流を測定しながら電極を挿入して LFP を測定し、脳血流と同期現象を同時に計測してその関係性を考察することが今後の展望である。これにより、ワーキングメモリ機能におけるカラム内相互作用とカラム間相互作用の寄与について明らかにする研究が可能となると考えられる。

上記 2) の課題については、今後観測方程式と観測ノイズの取り扱いを考慮する必要がある。神経細胞の発火率と LFP や EEG の関係に関する研究は進んでいるため [Buzsaki et al., 2012], 今後観測方程式が確立されることは期待できる。一方で今回観測ノイズを無視して推定を実施しているため、今後観測ノイズが存在する状況下で推定精度がどのように変化するか、その特徴や性質を明らかにしていく必要があると考えられる。これらの問題を解決した際には、実際にサルを被験者とし、ワーキングメモリ課題中の電気信号を LFP として取得して、パラメータ推定を実施し、カラム内相互作用のパラメータを推定することが可能になると考えられる。

上記 3) の課題については、今後、脳波を力学系として捉え、分岐点近傍ではなく分岐前の線形領域にパラメータがあるとした場合での同期現象の振る舞いを考察することや、実際に脳波の力学系が分岐の前後どちらにあるのかを明らかにする枠組みの構築などが必要であると考えられる。また本研究の新規性のひとつとして視床-皮質神経細胞集団モデルの 2 次項を考慮した中心多様体縮約を実現したが、この 2 次項が変化したときに縮約結果がどのように変化するか考察することが必要であると考えられる。

本研究の将来的な展望としては、サルにおけるワーキングメモリ課題時のカラム内相互作用およびカラム間相互作用の解明が挙げられる。サルにワーキングメモリ課題を実施し、そのときの血流増加を **NIRS** で、そして電気活動を **LFP** で測定することで血流変化と電気活動の同時計測を実施する。そして本論文で構築した逆問題を解くパラメータ推定の手法を用いて電気活動からカラム内相互作用のパラメータを推定する。さらに **PLV** を求め、本論文で構築した順方向モデルからカラム間相互作用を求める。これらにより、血流変化、位相同期現象、カラム内相互作用、カラム間相互作用の4要素がすべて明らかとなる。そして、ワーキングメモリの正答時と誤答時のデータを分けて解析することにより、ワーキングメモリにはカラム内相互作用とカラム間相互作用のどちらが重要なかを明らかにすることが可能となると考えられる。さらに、ワーキングメモリに関するメカニズムが明らかとなることで、ワーキングメモリに関わる様々な現象に応用先が広がることが期待される。

## 謝辞

学部4年の配属以来、常日頃より多くのご指導・ご助言を頂きました指導教員である  
東京大学大学院 新領域創成科学研究科 准教授 小谷 潔 先生  
に厚く御礼申し上げます。

多くのご指導・ご助言を頂きました配属研究室の教授である  
東京大学大学院 新領域創成科学研究科 教授 神保 泰彦 先生  
に深く感謝の意を示します。

本研究の遂行にあたり、縮約理論について親切なご指導をいただきました  
東京工業大学大学院 情報理工学研究科 准教授 中尾 裕也 先生  
に深く感謝の意を示します。

同じ研究テーマに携わる研究室の先輩であり、数理解析についてご指導を頂きました、  
東京大学大学院 教育学研究科 特任研究員 山口 郁博 さん  
に御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、生理学的知見について親切なご指導をいただきました  
東京大学大学院 新領域創成科学研究科 博士課程 榛葉 健太 さん  
に深く感謝の意を示します。

本研究の遂行にあたり、変分ベイズ法について親切なご指導をいただきました  
東京大学大学院 新領域創成科学研究科 博士課程 磯村 拓哉 さん  
に深く感謝の意を示します。

研究室の同期であり、研究生生活を共に過ごした、  
東京大学大学院 新領域創成科学研究科 博士課程 沼田 崇志 さん  
東京大学大学院 新領域創成科学研究科 博士課程 吉田 壘 さん  
に御礼申し上げます。

そして、同じ研究室の仲間として多くの場面でご協力を頂きました同研究室の先輩・後輩の皆さまに感謝いたします。

最後に日頃から私を支えてくれた、家族に深く感謝の意を表します。

平成28年01月18日



## 参考文献

- Ansari D., De Smedt B., and Grabner R. H., "Neuroeducation - A Critical Overview of An Emerging Field," *Neuroethics*, vol. 5, pp. 105-117, 2012.
- Aoki R., Sato H., Katura T., Utsugi K., Koizumi H., Matsuda R., and Maki A., "Relationship of negative mood with prefrontal cortex activity during working memory tasks: An optical topography study," *Neuroscience Research*, vol. 70, pp. 189-196, 2011.
- Baddeley A., "Working Memory," *Science*, vol. 255, pp. 556-559, 1992.
- Baddeley A., "Working Memory - an Introduction," *International Journal of Psychology*, vol. 27, pp. 96-97, 1992.
- Baddeley A. D., Bressi S., Dellasala S., Logie R., and Spinnler H., "The Decline of Working Memory in Alzheimers-Disease - a Longitudinal-Study," *Brain*, vol. 114, pp. 2521-2542, 1991.
- Bear M. F., Connors B. W., and Paradiso M. A., *Neuroscience : exploring the brain*, 2nd ed. Baltimore, Md.: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Buzsaki G., Anastassiou C. A., and Koch C., "The origin of extracellular fields and currents - EEG, ECoG, LFP and spikes," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 13, pp. 407-420, 2012.
- Candy J. V., *Bayesian signal processing : classical, modern, and particle filtering methods*. Hoboken, N.J.: Wiley : IEEE, 2009.
- Candy J. V., "Bootstrap particle filtering," *Ieee Signal Processing Magazine*, vol. 24, pp. 73-85, 2007.
- Chul J., Tak S., Jang K. E., Jung J., and Jang J., "NIRS-SPM: Statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy," *Neuroimage*, vol. 44, pp. 428-447, 2009.
- Cristia A., *et al.*, "An online database of infant functional near infrared spectroscopy studies: a community-augmented systematic review," *PLoS One*, vol. 8, p. e58906, 2013.
- Cui D., Li X. Z., Wan Y., and Li X. L., "Estimation of genuine and random synchronization in multivariate neural series," *Neural Networks*, vol. 23, pp. 698-704, 2010.
- Cui X., Bray S., Bryant D. M., Glover G. H., and Reiss A. L., "A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks," *Neuroimage*, vol. 54, pp. 2808-2821, 2011.
- D'Ardenne K., Eshel N., Luka J., Lenartowicz A., Nystrom L. E., and Cohen J. D., "Role of prefrontal cortex and the midbrain dopamine system in working memory updating," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 109, pp. 19900-19909, 2012.

- D'Esposito M., "From cognitive to neural models of working memory," *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences*, vol. 362, pp. 761-772, 2007.
- Dasilva F. L., "Neural Mechanisms Underlying Brain Waves - from Neural Membranes to Networks," *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 79, pp. 81-93, 1991.
- Dauwels J., Vialatte F., and Cichocki A., "Diagnosis of Alzheimer's Disease from EEG Signals: Where Are We Standing?," *Current Alzheimer Research*, vol. 7, pp. 487-505, 2010.
- David O., Cosmelli D., and Friston K. J., "Evaluation of different measures of functional connectivity using a neural mass model," *Neuroimage*, vol. 21, pp. 659-673, 2004.
- David O. and Friston K. J., "A neural mass model for MEG/EEG: coupling and neuronal dynamics," *Neuroimage*, vol. 20, pp. 1743-1755, 2003.
- Deco G., Jirsa V. K., Robinson P. A., Breakspear M., and Friston K., "The Dynamic Brain: From Spiking Neurons to Neural Masses and Cortical Fields," *Plos Computational Biology*, vol. 4, 2008.
- Ermentrout B., "Type I membranes, phase resetting curves, and synchrony," *Neural computation*, vol. 8, pp. 979-1001, 1996.
- Ermentrout B. and Terman D. H., *Mathematical foundations of neuroscience*. New York: Springer, 2010.
- Fell J. and Axmacher N., "The role of phase synchronization in memory processes," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 12, pp. 105-U1500, 2011.
- Fox P. T. and Raichle M. E., "Focal Physiological Uncoupling of Cerebral Blood-Flow and Oxidative-Metabolism during Somatosensory Stimulation in Human-Subjects," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 83, pp. 1140-1144, 1986.
- Friston K. J., Trujillo-Barreto N., and Daunizeau J., "DEM: A variational treatment of dynamic systems," *Neuroimage*, vol. 41, pp. 849-885, 2008.
- Fry A. F. and Hale S., "Relationships among processing speed, working memory, and fluid intelligence in children," *Biological Psychology*, vol. 54, pp. 1-34, 2000.
- Funahashi S., Bruce C. J., and Goldman-Rakic P. S., "Mnemonic Coding of Visual Space in the Monkeys Dorsolateral Prefrontal Cortex," *Journal of Neurophysiology*, vol. 61, pp. 331-349, 1989.
- Fuster J., Guiou M., Ardestani A., Canestra A., Sheth S., Zhou Y. D., Toga A., and Bodner M., "Near-infrared spectroscopy (NIRS) in cognitive neuroscience of the primate brain," *Neuroimage*, vol. 26, pp. 215-220, 2005.
- Gardiner C. W., *Handbook of stochastic methods for physics, chemistry, and the natural sciences*, 2nd ed. Berlin ; New York: Springer-Verlag, 1994.

- Gathercole S. E., "Cognitive approaches to the development of short-term memory," *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 3, pp. 410-419, 1999.
- Gloor P., "Neuronal Generators and the Problem of Localization in Electroencephalography - Application of Volume Conductor Theory to Electroencephalography," *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 2, pp. 327-354, 1985.
- Goldobin D. S., Teramae J. N., Nakao H., and Ermentrout G. B., "Dynamics of Limit-Cycle Oscillators Subject to General Noise," *Physical review letters*, vol. 105, 2010.
- Halanay A., *Differential equations; stability, oscillations, time lags*. New York,: Academic Press, 1966.
- Hale J. K., *Theory of functional differential equations*, 2d ed. New York: Springer-Verlag, 1977.
- Hassard B. D., Kazarinoff N. D., and Wan Y. H., *Theory and applications of Hopf bifurcation*. Cambridge ; New York: Cambridge University Press, 1981.
- Hempel C. M., Hartman K. H., Wang X. J., Turrigiano G. G., and Nelson S. B., "Multiple forms of short-term plasticity at excitatory synapses in rat medial prefrontal cortex," *Journal of Neurophysiology*, vol. 83, pp. 3031-3041, 2000.
- Hirata A. and Castro-Alamancos M. A., "Neocortex Network Activation and Deactivation States Controlled by the Thalamus," *Journal of Neurophysiology*, vol. 103, pp. 1147-1157, 2010.
- Hock C., *et al.*, "Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with Alzheimer's disease monitored by means of near-infrared spectroscopy (NIRS) - Correlation with simultaneous rCBF-PET measurements," *Brain Research*, vol. 755, pp. 293-303, 1997.
- Hoppensteadt F. C. and Izhikevich E. M., *Weakly connected neural networks*. New York: Springer, 1997.
- Hoshi Y., Huang J. H., Kohri S., Iguchi Y., Naya M., Okamoto T., and Ono S., "Recognition of Human Emotions from Cerebral Blood Flow Changes in the Frontal Region: A Study with Event-Related Near-Infrared Spectroscopy," *Journal of Neuroimaging*, vol. 21, pp. e94-e101, 2011.
- Huppert T. J., Diamond S. G., Franceschini M. A., and Boas D. A., "HomER: a review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain," *Applied Optics*, vol. 48, pp. D280-D298, 2009.
- Jansen B. H. and Rit V. G., "Electroencephalogram and visual evoked potential generation in a mathematical model of coupled cortical columns," *Biological Cybernetics*, vol. 73, pp. 357-66, 1995.
- Jensen O. and Tesche C. D., "Frontal theta activity in humans increases with memory load in a

- working memory task," *European Journal of Neuroscience*, vol. 15, pp. 1395-1399, 2002.
- Kim J. W. and Robinson P. A., "Compact dynamical model of brain activity," *Physical Review E*, vol. 75, 2007.
- Kolmogorov A. N., "On the analytic methods of probability theory," *Uspekhi Matematicheskikh Nauk*, pp. 5-41, 1938.
- Kotani K., Yamaguchi I., Ogawa Y., Jimbo Y., Nakao H., and Ermentrout G. B., "Adjoint Method Provides Phase Response Functions for Delay-Induced Oscillations," *Physical review letters*, vol. 109, 2012.
- Kuramoto Y., *Chemical oscillations, waves, and turbulence*. Berlin ; New York: Springer-Verlag, 1984.
- Kurebayashi W., Shirasaka S., and Nakao H., "Phase Reduction Method for Strongly Perturbed Limit Cycle Oscillators," *Physical review letters*, vol. 111, 2013.
- Laxminarayan S., Tadmor G., Diamond S. G., Miller E., Franceschini M. A., and Brooks D. H., "Modeling habituation in rat EEG-evoked responses via a neural mass model with feedback," *Biological Cybernetics*, vol. 105, pp. 371-397, 2011.
- Le Van Quyen M., Foucher J., Lachaux J. P., Rodriguez E., Lutz A., Martinerie J., and Varela F. J., "Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 111, pp. 83-98, 2001.
- Liebe S., Hoerzer G. M., Logothetis N. K., and Rainer G., "Theta coupling between V4 and prefrontal cortex predicts visual short-term memory performance," *Nature Neuroscience*, vol. 15, pp. 456-U150, 2012.
- Lopes da Silva F. H., van Rotterdam A., Barts P., van Heusden E., and Burr W., "Models of neuronal populations: the basic mechanisms of rhythmicity," *Dentate Gyrus: A Comprehensive Guide to Structure, Function, and Clinical Implications*, vol. 45, pp. 281-308, 1976.
- Lumer E. D., Edelman G. M., and Tononi G., "Neural dynamics in a model of the thalamocortical system .1. Layers, loops and the emergence of fast synchronous rhythms," *Cerebral Cortex*, vol. 7, pp. 207-227, 1997.
- Ly C. and Ermentrout G. B., "Synchronization dynamics of two coupled neural oscillators receiving shared and unshared noisy stimuli," *Journal of Computational Neuroscience*, vol. 26, pp. 425-443, 2009.
- Machado A. M., A., Lina J. M., Tremblay J., Lassonde M., Nguyen D. K., Lesage F., and Grova C., "Detection of hemodynamic responses to epileptic activity using simultaneous Electro-EncephaloGraphy (EEG)/Near Infra Red Spectroscopy (NIRS) acquisitions," *Neuroimage*, vol. 56, pp. 114-125, 2011.

- Mackert B. M., Leistner S., Sander T., Liebert A., Wabnitz H., Burghoff M., Trahms L., Macdonald R., and Curio G., "Dynamics of cortical neurovascular coupling analyzed by simultaneous DC-magnetoencephalography and time-resolved near-infrared spectroscopy," *Neuroimage*, vol. 39, pp. 979-986, 2008.
- Makeig S., Westerfield M., Jung T. P., Enghoff S., Townsend J., Courchesne E., and Sejnowski T. J., "Dynamic brain sources of visual evoked responses," *Science*, vol. 295, pp. 690-694, 2002.
- Maki A., Yamashita Y., Ito Y., Watanabe E., Mayanagi Y., and Koizumi H., "Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography," *Medical Physics*, vol. 22, pp. 1997-2005, 1995.
- Mizuhara H. and Yamaguchi Y., "Human cortical circuits for central executive function emerge by theta phase synchronization," *Neuroimage*, vol. 36, pp. 232-244, 2007.
- Nakao H., Arai K., and Kawamura Y., "Noise-induced synchronization and clustering in ensembles of uncoupled limit-cycle oscillators," *Physical review letters*, vol. 98, 2007.
- Naruse Y., Matani A., Miyawaki Y., and Okada M., "Influence of Coherence Between Multiple Cortical Columns on Alpha Rhythm: A Computational Modeling Study," *Human Brain Mapping*, vol. 31, pp. 703-715, 2010.
- Nieuwenhuis S., Aston-Jones G., and Cohen J. D., "Decision making, the p3, and the locus coeruleus-norepinephrine system," *Psychological Bulletin*, vol. 131, pp. 510-532, 2005.
- Ogawa Y., Kotani K., and Jimbo Y., "Relationship between working memory performance and neural activation measured using near - infrared spectroscopy," *Brain and behavior*, vol. 4, pp. 544-551, 2014.
- Palva J. M., Monto S., Kulashekhar S., and Palva S., "Neuronal synchrony reveals working memory networks and predicts individual memory capacity," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 107, pp. 7580-7585, 2010.
- Payne L. and Kounios J., "Coherent oscillatory networks supporting short-term memory retention," *Brain Research*, vol. 1247, pp. 126-132, 2009.
- Penny W. D., Litvak V., Fuentemilla L., Duzel E., and Friston K., "Dynamic Causal Models for phase coupling," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 183, pp. 19-30, 2009.
- Pessoa L., Gutierrez E., Bandettini P. A., and Ungerleider L. G., "Neural correlates of visual working memory: fMRI amplitude predicts task performance," *Neuron*, vol. 35, pp. 975-987, 2002.
- Pikovsky A., Rosenblum M., and Kurths J., "Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences, vol. 12 of Cambridge Nonlinear Science Series," ed: Cambridge, England, 2001.

- Ponten S. C., Daffertshofer A., Hillebrand A., and Stam C. J., "The relationship between structural and functional connectivity: Graph theoretical analysis of an EEG neural mass model," *Neuroimage*, vol. 52, pp. 985-994, 2010.
- Raghavachari S., Lisman J. E., Tully M., Madsen J. R., Bromfield E. B., and Kahana M. J., "Theta oscillations in human cortex during a working-memory task: Evidence for local generators," *Journal of Neurophysiology*, vol. 95, pp. 1630-1638, 2006.
- Robinson P. A., Rennie C. J., and Rowe D. L., "Dynamics of large-scale brain activity in normal arousal states and epileptic seizures," *Physical Review E*, vol. 65, pp. -, 2002.
- Robinson P. A., Rennie C. J., Rowe D. L., and O'Connor S. C., "Estimation of multiscale neurophysiologic parameters by electroencephalographic means," *Human Brain Mapping*, vol. 23, pp. 53-72, 2004.
- Rodriguez E., George N., Lachaux J. P., Martinerie J., Renault B., and Varela F. J., "Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity," *Nature*, vol. 397, pp. 430-433, 1999.
- Sato H., Aoki R., Katura T., Matsuda R., and Koizumi H., "Correlation of within-individual fluctuation of depressed mood with prefrontal cortex activity during verbal working memory task: optical topography study," *Journal of Biomedical Optics*, vol. 16, 2011.
- Sato H., *et al.*, "A NIRS-fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task," *Neuroimage*, vol. 83, pp. 158-173, 2013.
- Sawaguchi T. and Goldmanrakis P. S., "The Role of D1-Dopamine Receptor in Working-Memory - Local Injections of Dopamine Antagonists into the Prefrontal Cortex of Rhesus-Monkeys Performing an Oculomotor Delayed-Response Task," *Journal of Neurophysiology*, vol. 71, pp. 515-528, 1994.
- Seamans J. K., Durstewitz D., Christie B. R., Stevens C. F., and Sejnowski T. J., "Dopamine D1/D5 receptor modulation of excitatory synaptic inputs to layer V prefrontal cortex neurons (vol 98, pg 301, 2001)," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 98, pp. 5369-5369, 2001.
- Seamans J. K. and Yang C. R., "The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex," *Progress in Neurobiology*, vol. 74, pp. 1-57, 2004.
- Sen Bhattacharya B., Coyle D., and Maguire L. P., "A thalamo-cortico-thalamic neural mass model to study alpha rhythms in Alzheimer's disease," *Neural Networks*, vol. 24, pp. 631-645, 2011.
- Shayer L. P. and Campbell S. A., "Stability, bifurcation, and multistability in a system of two coupled neurons with multiple time delays," *Siam Journal on Applied Mathematics*, vol. 61, pp. 673-700, 2000.
- Sherman S. M. and Guillery R. W., "Functional organization of thalamocortical relays," *Journal*

- of Neurophysiology*, vol. 76, pp. 1367-1395, 1996.
- Sotero R. C. and Trujillo-Barreto N. J., "Biophysical model for integrating neuronal activity, EEG, fMRI and metabolism," *Neuroimage*, vol. 39, pp. 290-309, 2008.
- Spiegler A., Knosche T. R., Schwab K., Haueisen J., and Atay F. M., "Modeling Brain Resonance Phenomena Using a Neural Mass Model," *Plos Computational Biology*, vol. 7, 2011.
- Stam C. J., "Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field," *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, pp. 2266-2301, 2005.
- Steriade M., "Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems," *Journal of Neurophysiology*, vol. 86, pp. 1-39, 2001.
- Tsujimoto S., Yamamoto T., Kawaguchi H., Koizumi H., and Sawaguchi T., "Prefrontal cortical activation associated with working memory in adults and preschool children: An event-related optical topography study," *Cerebral Cortex*, vol. 14, pp. 703-712, 2004.
- Tsytsarev V., Bernardelli C., and Maslov K. I., "Living brain optical imaging: technology, methods and applications," *Journal of Neuroscience and Neuroengineering*, vol. 1, pp. 180-192, 2012.
- Varela F., Lachaux J. P., Rodriguez E., and Martinerie J., "The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 2, pp. 229-239, 2001.
- Victor J. D., Drover J. D., Conte M. M., and Schiff N. D., "Mean-field modeling of thalamocortical dynamics and a model-driven approach to EEG analysis," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 108, pp. 15631-15638, 2011.
- Vogel E. K. and Machizawa M. G., "Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity," *Nature*, vol. 428, pp. 748-751, 2004.
- Winfree A. T., *The geometry of biological time*. New York: Springer Verlag, 1980.
- Yamaguchi I., Ogawa Y., Jimbo Y., Nakao H., and Kotani K., "Reduction Theories Elucidate the Origins of Complex Biological Rhythms Generated by Interacting Delay-Induced Oscillations," *PLoS One*, vol. 6, p. e26497, 2011.
- Yamanaka K., Yamagata B., Tomioka H., Kawasaki S., and Mimura M., "Transcranial Magnetic Stimulation of the Parietal Cortex Facilitates Spatial Working Memory: Near-Infrared Spectroscopy Study," *Cerebral Cortex*, vol. 20, pp. 1037-1045, 2010.
- Zavaglia M., Astolfi L., Babiloni F., and Ursino M., "The effect of connectivity on EEG rhythms, power spectral density and coherence among coupled neural populations: Analysis, with a neural mass model," *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, pp. 69-77, 2008.

山口郁博, 小川雄太郎, 中尾裕也, 神保泰彦, and 小谷潔, "時間遅れを持つ皮質-視床モデルの線形解析," *電気学会論文誌 C (電子・情報・システム部門誌)*, vol. 132, pp. 1787-1797, 2012.

小川雄太郎, "短期記憶に伴う脳神経活動の基礎的研究," *東京大学大学院新領域創成科学研究科修士卒業論文*, 2012.

小川雄太郎, 山口郁博, 小谷潔, and 神保泰彦, "神経細胞集団モデルにおける位相同期強度の数理的導出手法の構築," *平成26年電気学会電子・情報・システム部門大会*, pp. 210-214, 2014.

荳阪直行, *脳イメージング: ワーキングメモリと視覚的注意からみた脳*. 培風館, 2010.

福田正人, *精神疾患とNIRS*. 中山書店, 2009.



## 業績

### [受賞]

- (1) 優秀論文発表賞, 神経細胞集団モデルにおける位相同期強度の数理的導出手法の構築, 電気学会電子・情報・システム部門大会, 2015年9月.
- (2) 奨励賞, アルツハイマー病患者の脳波研究に向けた時間遅れを含む視床-皮質モデルの構築, 電気学会電子・情報・システム部門大会, 2013年9月.
- (3) Young Researcher Award (SCIS & ISIS), An Analysis of Neural Activations Measured with the Near Infrared Spectroscopy during Working Memory Tasks, IEEE Computational Intelligence Society Japan Chapter, 2012年11月.
- (4) 論文奨励賞, パルス及びノイズ型光刺激を用いた一次視覚野における脳波位相特性の解析, 電気学会 電子・情報・システム部門誌, 2012年9月.
- (5) 研究科長賞 (修士), 短期記憶に伴う脳神経活動の基礎的研究, 東京大学大学院新領域創成科学研究科, 2012年3月.
- (6) 最優秀卒論賞, 脳波位相ダイナミクスの数理モデル構築と実験による検証, 東京大学工学部精密工学科, 2010年3月.

### [本論文と関連する論文 (査読有) ]

- (01) **Y. Ogawa**, K. Kotani, and Y. Jimbo: Relationship between working memory performance and neural activation measured using near-infrared spectroscopy, Brain and Behavior, Vol. 4, No. 4, pp 544-551, 2014.
- (02) K. Kotani, I. Yamaguchi, **Y. Ogawa**, Y. Jimbo, H. Nakao, G. B. Ermentrout: Adjoint Method Provides Phase Response Functions for Delay-Induced Oscillations, Physical review letters, vol. 109, pp. 044101, 2012.
- (03) I. Yamaguchi\*, **Y. Ogawa\***, Y. Jimbo, H. Nakao, K. Kotani: Reduction theories elucidate the origins of complex biological rhythms generated by interacting delay-induced oscillations, PLoS ONE, vol. 6, No. 11, e26497 (1-10) , 2011.

**\* These authors contributed equally to this work.**

[その他論文（査読有）]

- (01) 赤尾旭彦, 小川雄太郎, 下野勇希, 山口郁博, 小谷潔, 神保泰彦, “電子回路で構成した delay-induced oscillation における位相応答関数の導出及び同期特性の評価”, 電気学会論文誌 C, Vol.135, No.7, pp.819-825, 2015.
- (02) T. Isomura, Y. Ogawa, K. Kotani, and Y. Jimbo: Accurate Connection Strength Estimation Based on Variational Bayes for Detecting Synaptic Plasticity, Neural Computation, Vol. 27, No. 4, pp. 819–844, 2015.
- (03) T.Numata, Y. Ogawa, K. Kotani, and Y. Jimbo: Extraction of response waveforms of heartbeat and blood pressure to swallowing by mixed signal processing of time domain and respiratory phase domain, Methods of Information in Medicine, Vol. 54, pp. 179-188, 2015.
- (04) 牧野類, 小川雄太郎, 沼田崇志, 小谷潔, 神保泰彦: 近赤外分光法における一般線形モデルを用いた循環器変動成分の評価と除去手法の開発, 電気学会論文誌 C, Vol. 134, No. 11, pp. 1670-1677, 2014.
- (05) 宇野宏祐, 内藤玄造, 飛佐洋平, 吉田壘, 小川雄太郎, 小谷潔, 神保泰彦: 拡張現実感技術を用いた Brain-Computer Interface の基礎的検討と識別精度向上手法の提案, 電気学会論文誌 C, Vol. 133, No. 12, pp. 2205-2210, 2013.
- (06) 内藤玄造, 吉田壘, 沼田崇志, 小川雄太郎, 小谷潔, 神保泰彦: Brain Computer Interface の出力情報量向上を目的とした複数の運動想起および P300 の同時識別, 電気学会論文誌 C, Vol. 133, No. 3, pp. 635-641, 2013.
- (07) 山口郁博, 小川雄太郎, 中尾裕也, 神保泰彦, 小谷潔: 時間遅れを持つ視床-皮質モデルの線形解析, 電気学会論文誌 C, Vol. 132, No. 11, pp. 1787-1797, 2012.
- (08) 山口郁博, 小川雄太郎, 中尾裕也, 神保泰彦, 小谷潔: 時間遅れを持つ視床-皮質モデルの実 Ginzburg-Landau 方程式への縮約, 電気学会論文誌 C, Vol. 132, No. 10, pp. 1563-1574, 2012.

- (09) 沼田崇志, 小川雄太郎, 吉田壘, 小谷潔, 神保泰彦: 正規分布を用いた統計処理による呼吸性洞性不整脈の抽出精度向上, 電気学会論文誌 C, Vol. 132, No. 1, pp. 96-103, 2012.
- (10) 小川雄太郎, 竹野翔兵, 小谷潔, 神保泰彦: パルス及びノイズ型光刺激を用いた一次視覚野における脳波位相特性の解析, 電気学会論文誌 C, Vol. 131, No. 8, pp. 1403-1408, 2011.
- (11) 小谷潔, 飯田文明, 小川雄太郎, 高増潔, 神保泰彦: Windkessel model を用いた姿勢の違いに起因する循環器動態変化の評価, 電気学会論文誌 C, Vol. 131, No. 1, pp. 140-145, 2011.
- (12) 小川雄太郎, 池田陽, 小谷潔, 神保泰彦: 音楽刺激による情動変化を検出する脳波位相同期の強度, 分布, 方向性解析, 電気学会論文誌 C, Vol. 131, No. 1, pp. 64-69, 2011.

[国際学会 (査読有) ]

- (01) A. Akao, Y. Ogawa, G. B. Ermentrout, Y. Jimbo, K. Kotani, “Theta model for quartic integrate-and-fire neuron model”, SIAM Conference on Applications of Dynamical Systems, pp. 235, Salt Lake City, USA, May, 2015. (oral presentation)
- (02) Y. Ogawa, K. Kotani, Y. Jimbo: An Analysis of Neural Activations Measured with the Near Infrared Spectroscopy during Working Memory Tasks, SCIS-ISIS 2012, pp. 1005-1008, Kobe, Japan, November, 2012. (oral presentation)
- (03) I. Yamaguchi, Y. Ogawa, H. Nakao, Y. Jimbo, K. Kotani: Ginzburg-Landau Equations Reduced From Coupled Delay Differential Equations, NOLTA2012, pp. 915-918, Majorca, Spain, October, 2012. (oral presentation)
- (04) Y. Ogawa, I. Ymaguchi, H. Nakao, Y. Jimbo, K. Kotani: Phase Reduction for Analyzing Collective Rhythms of Delay-Induced Oscillations, SIAM Conference on Applications of Dynamical Systems (DS11), pp. 235, Salt Lake City, America, May, 2011. (poster presentation)

- (05) **Y. Ogawa**, I. Ymaguchi, A. Ikeda, Y. Jimbo, S. Sasada, Y. Kawaguchi, K. Kotani: Brain Computer Interface by using EEG phase synchronization and its application for controlling computer graphics, ASIAGRAPH 2009, pp. 49-54, Tokyo, Japan, October, 2009. (oral presentation)
- (06) K. Kotani, S. Sasada, S. Ikeda, **Y. Ogawa**, Y. Kawaguchi: Virtual creature "JECCO" given life by viewer's vital sign, ASIAGRAPH 2009, pp.146, Tokyo, Japan, October, 2009. (exhibition session)

[国内学会（査読無）]

- (01) I. Yamaguchi, **Y. Ogawa**, A. Akao, Y. Shimono, Y. Jimbo, K. Kotani: Dynamical Reduction Approach reveals Oscillating Gene Expressions, 第 53 回日本生物物理学会年会, 2Pos197, 金沢, 9 月, 2015. (ポスター発表)
- (02) 関本正志, 下野勇希, 赤尾旭彦, 磯村拓哉, **小川雄太郎**, 小谷潔, 神保泰彦: 視覚と聴覚による拡張現実感技術を用いた Brain-Computer Interface の開発, 第 54 回日本生体医工学会大会, P1-2-3-B, 名古屋, 5 月, 2015. (ポスター発表)
- (03) 赤尾旭彦, **小川雄太郎**, 小谷潔, 神保泰彦, “ネットワーク構造の異なる神経細胞集団が生み出すガンマ波の同期特性評価”, 第 54 回日本生体医工学会, P3-2-27-B, 名古屋, 5 月, 2015.(ポスター発表)
- (04) 赤尾旭彦, 牧野類, 沼田崇志, **小川雄太郎**, 小谷潔, 神保泰彦, “近赤外分光法による脳血流計測に対する心臓血管動態の影響評価”, 第 54 回日本生体医工学会, P1-2-16-B, 名古屋, 5 月, 2015.(ポスター発表)
- (05) 下野勇希, 山口郁博, 赤尾旭彦, **小川雄太郎**, 小谷潔, 神保泰彦: ゼブラフィッシュの体節形成モデルに対する近似手法の適用と評価,平成 26 年電気学会研究会「医用・生体工学研究会」, MBE-15-032, 東京, 3 月, 2015. (口頭発表)
- (06) **小川雄太郎**, 山口郁博, 小谷潔, 神保泰彦: 神経細胞集団モデルにおける位相同期強度の数理的導出手法の構築, 平成 26 年電気学会電子・情報・システム部門大会, pp.210-214, 松江, 9 月, 2014. (口頭発表)

- (07) 牧野類, 小川雄太郎, 沼田崇志, 小谷潔, 神保泰彦: 脳血流信号に含まれる循環器変動成分の推定に向けた心臓血管系数理モデルの構築, 平成 26 年電気学会電子・情報・システム部門大会, pp. 219-222, 松江, 9 月, 2014. (口頭発表)
- (08) 赤尾旭彦, 小川雄太郎, 下野勇希, 山口郁博, 小谷潔, 神保泰彦: 電子回路で構成した delay-induced oscillation における位相応答関数の導出および同期特性の評価, 平成 26 年電気学会電子・情報・システム部門大会, pp. 1852-1853, 松江, 9 月, 2014. (ポスター発表)
- (09) Y. Kishida, T. Numata, Y. Ogawa, K. Kotani, Y. Jimbo: Effects of olfactory stimulation on brain activity, autonomic nervous activity, and task performance, ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2013, pp. 311-316, 横浜, 9 月, 2013. (口頭発表)
- (10) T. Isomura, Y. Ogawa, K. Kotani, Y. Jimbo: Decoding the neural adaptation to input signals using connection - strength estimation, ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2013, pp. 369-374, 横浜, 9 月, 2013. (口頭発表)
- (11) K. Uno, Y. Ogawa, T. Numata, K. Kotani, Y. Jimbo: Evaluation of autonomic nerve activity for error correction of brain-computer interface, ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2013, pp. 453-456, 横浜, 9 月, 2013. (口頭発表)
- (12) 小川雄太郎, 山口郁博, 小谷潔, 神保泰彦: パーティクルフィルタを用いた脳波数値モデルのパラメータ推定手法構築, 平成 25 年電気学会電子・情報・システム部門大会, pp. 123-127, 北見, 9 月, 2013. (口頭発表)
- (13) 山口郁博, 磯村拓哉, 小川雄太郎, 中尾裕也, 神保泰彦, 小谷潔: 脳波の自由エネルギーに関する基礎的検討, 平成 25 年電気学会電子・情報・システム部門大会, pp. 119-122, 北見, 9 月, 2013. (口頭発表)
- (14) 牧野類, 小川雄太郎, 沼田崇志, 赤尾旭彦, 小谷潔, 神保泰彦: 一般線形モデルを用いた NIRS 信号及び皮膚血流信号に含まれる循環器変動成分の評価, 平成 25 年電気学会電子・情報・システム部門大会, pp. 1809-1810, 北見, 9 月, 2013. (ポスター発表)
- (15) 小川雄太郎, 小谷潔, 神保泰彦: 粒子フィルタを用いた神経細胞集団モデルのパラ

メータ推定手法構築, Neuro2013, p. 233, 京都, 6月, 2013. (ポスター発表)

- (16) 牧野類, 小川雄太郎, 沼田崇志, 小谷潔, 神保泰彦: 一般線形モデルを用いた NIRS 信号からの神経活動推定手法の開発, 平成 24 年度電気学会研究会「医用・生体工学研究会」, pp. 1-4, 東京, 3月, 2013. (口頭発表)
- (17) 岸田悠志, 沼田崇志, 小川雄太郎, 小谷潔, 神保泰彦: ヒヤリハット反応検出に向けた視聴覚刺激時の自律神経・循環器応答の評価, 平成 24 年度電気学会研究会「医用・生体工学研究会」, pp. 1-4, 東京, 3月, 2013. (口頭発表)
- (18) 牧野類, 小川雄太郎, 沼田崇志, 小谷潔, 神保泰彦: 脳血流に含まれる呼吸・血圧変動成分の評価と高精度脳機能評価法の提案, 第 22 回ライフサポート学会, pp. 49, 東京, 3月, 2013. (口頭発表)
- (19) 山口郁博, 小川雄太郎, 飛佐洋平, 小谷潔, 神保泰彦: Weakly nonlinear analysis of the corticothalamic model for understanding epilepsy, 第 27 回生体・生理工学シンポジウム, pp. 164-167, 札幌, 9月, 2012. (口頭発表)
- (20) 飛佐洋平, 山口郁博, 小川雄太郎, 内藤玄造, 小谷潔, 神保泰彦: 脳波のリアルタイム評価に向けた皮質-視床モデルの解析, 第 27 回生体・生理工学シンポジウム, pp. 160-163, 札幌, 9月, 2012. (口頭発表)
- (21) 小川雄太郎, 小谷潔, 神保泰彦: アルツハイマー病患者の脳波研究に向けた時間遅れを含む視床-皮質モデルの構築, 平成 24 年電気学会電子・情報・システム部門大会, pp. 173-178, 弘前, 9月, 2012. (口頭発表)
- (22) 竹野翔兵, 小川雄太郎, 小谷潔, 神保泰彦: Delay-induced oscillations における強振幅ノイズに対する応答の評価", 平成 24 年電気学会電子・情報・システム部門大会, pp. 149-153, 弘前, 9月, 2012. (口頭発表)
- (23) 宇野宏祐, 内藤玄造, 飛佐洋平, 吉田壘, 小川雄太郎, 小谷潔, 神保泰彦: ターゲット少数時の拡張現実感技術を用いた Brain-Computer Interface の発光パターン最適化, 平成 24 年電気学会電子・情報・システム部門大会, pp. 1813-1814, 弘前, 9月, 2012. (ポスター発表)

- (24) 岸田悠志, 沼田崇志, 小川雄太郎, 竹野翔兵, 小谷潔, 神保泰彦: ニオイ刺激のバイオフィードバック応用に向けた脳・循環器応答の評価, 平成 24 年電気学会電子・情報・システム部門大会, pp. 1815-1816, 弘前, 9 月, 2012. (ポスター発表)
- (25) 飛佐洋平, 山口郁博, 小川雄太郎, 小谷潔, 神保泰彦: 中心多様体縮約法を用いた時間遅れを持つ皮質-視床モデルの解析, 第 51 回日本生体医工学会大会, P3-01-4, 福岡, 5 月, 2012. (ポスター発表)
- (26) 磯村拓哉, 後藤美穂, 武内彬正, 山口郁博, 榛葉健太, 小川雄太郎, 高山祐三, 小谷潔, 神保泰彦: 可塑性解析に向けた培養神経細胞の結合強度推定, 平成 23 年度電気学会研究会「医用・生体工学研究会」, pp. 7-10, 東京, 3 月, 2012. (口頭発表)
- (27) 小川雄太郎, 飛佐洋平, 小谷潔, 神保泰彦: Cortical Activation Associated with Working Memory Task: a Near-Infrared Spectroscopy Study, 第 26 回生体・生理工学シンポジウム, pp. 147-152, 滋賀, 9 月, 2011. (口頭発表)
- (28) 内藤玄造, 吉田壘, 小川雄太郎, 沼田崇志, 小谷潔, 神保泰彦: Simultaneous classification of multiple motor imagery and P300 for increase in output information of brain-computer interface, 第 26 回生体・生理工学シンポジウム, pp. 135-136, 滋賀, 9 月, 2011. (ポスター発表)
- (29) 竹野翔兵, 小川雄太郎, 小谷潔, 神保泰彦: Delay-induced oscillations のノイズに対する数理的特徴評価, 平成 23 年電気学会電子・情報・システム部門大会, pp. 1571-1572, 石川, 9 月, 2011. (ポスター発表)
- (30) 山口郁博, 小川雄太郎, 中尾裕也, 神保泰彦, 小谷潔: 時間遅れを持つ皮質-視床モデルの線形解析, 平成 23 年電気学会電子・情報・システム部門大会, pp. 242-247, 石川, 9 月, 2011. (口頭発表)
- (31) 竹野翔兵, 小川雄太郎, 小谷潔, 神保泰彦: ノイズ刺激を用いた振動子位相特性の評価手法の開発と脳波信号解析への応用, 第 50 回日本生体医工学会大会, P3-3-9, 東京, 4 月, 2011. (ポスター発表)
- (32) 内藤玄造, 吉田壘, 小川雄太郎, 沼田崇志, 小谷潔, 神保泰彦: Brain Computer Interface への応用に向けた P300 と運動想起時の脳波における特徴抽出, 第 50 回日

本生体医工学会大会, P3-4-1, 東京, 4月, 2011. (ポスター発表)

- (33) 沼田崇志, 小川雄太郎, 吉田壘, 小谷潔, 神保泰彦: Autonomic nerve Computer Interface の構築に向けた確率モデルを用いた呼吸性洞性不整脈の抽出精度向上, 平成 22 年度電気学会研究会「医用・生体工学研究会」, pp. 61-64, 東京, 3月, 2011. (口頭発表)
- (34) 沼田崇志, 小川雄太郎, 小谷潔, 神保泰彦: 外因性循環器応答の高精度抽出手法の開発, 第 25 回生体・生理工学シンポジウム, pp. 41-42, 岡山, 9月, 2010. (口頭発表)
- (35) 小川雄太郎, 竹野翔平, 山口郁博, 小谷潔, 神保泰彦: パルス及びノイズ型光刺激を用いた一次視覚野における脳波位相特性の解析, 平成 22 年電気学会電子・情報・システム部門大会, pp. 39-42, 熊本, 8月, 2010. (口頭発表)
- (36) 池田陽, 小川雄太郎, 小谷潔, 神保泰彦: 脳波位相同期による喜び・悲しみの比較, 第 24 回生体・生理工学シンポジウム, pp. 11-12, 仙台, 9月, 2009. (口頭発表)
- (37) 小川雄太郎, 川島慶, 小谷潔, 神保泰彦: s 位相縮約を用いた脳波数理モデルの同期特性解析, 第 24 回生体・生理工学シンポジウム, pp. 9-10, 仙台, 9月, 2009. (口頭発表)