

公開データベースを利用した ヒト安静時脳活動研究

松井 鉄平¹・地村 弘二²・李 鋭祥³

(受付 2022 年 10 月 7 日；改訂 2023 年 1 月 18 日；採択 1 月 20 日)

要 旨

ヒトの脳は運動や感覚入力を伴わず何もしていない安静時でも安静時脳活動と呼ばれる自発的な脳活動を示すことが分かっている。近年の神経科学では大規模な脳活動データベースの構築が進んでおり、安静時脳活動についても千人以上のデータが公開されている。公開データベースは神経科学の専門家だけでなく数理統計の専門家にも利用され始めており、安静時脳活動の新しい一面が明らかになってきている。本論文では、その一例として安静時脳活動の時空間ダイナミクスについての最近の研究を紹介する。従来の心理学や神経科学では、安静時脳活動は複数の安定状態の遷移として表現されていたが、公開データベースを基にした最近の統計的な検証により、この描像は正しくない可能性が明らかになった。このような事例は、公開データベースを共通の基盤とした神経科学と数理統計の専門家の連携が、今後の脳の理解に重要な役割を果たすことを示唆している。

キーワード：神経科学、fMRI(機能的磁気共鳴画像法)、自発的脳活動、公開データ、時系列モデリング、非正常性。

1. 神経科学で進むデータ駆動型科学への転換

最近 10 年くらいの神経科学のトレンドの一つとして大規模データベースの構築とその活発な利用が挙げられる。脳活動についての大規模データベースの構築は、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)による脳活動計測で特に盛んに行われている。fMRI が捉える信号は神経活動によって引き起こされた脳血流などの代謝活動であり、発火のような神経活動そのものではない。しかしながら、ヒトの全脳を 1 mm 程度の空間解像度と 1 秒程度の時間解像度で 4 次元(=空間 3 次元+時間 1 次元)に計測できることは非常に魅力的であり、原理が提唱された 1990 年初頭から今に至るまで最も広く用いられている脳活動計測法の一つである。大規模データベースの代表例である Human Connectome Project (HCP) では、米国ワシントン大学やミネソタ大学が中心となり約 1000 人のヒトの fMRI や行動のデータベースを構築している。最近では更に大規模なデータベースも作られており、有力なものとしては UK Biobank が 1 万人規模のヒトの fMRI データを現在進行形で集めている。UK Biobank は脳活動以外にも、行動、遺伝データを収集・公開しており、医療分野で広く活用されている。fMRI 以外の計測手法を用いたデータ

¹ 岡山大学 学術研究院自然科学学域：〒700-8530 岡山県岡山市北区津島中 1 丁目 1-1

² 群馬大学 情報学部：〒371-8510 群馬県前橋市荒牧町 4 丁目 2

³ 東京大学大学院 医学系研究科：〒113-8654 東京都文京区本郷 7 丁目 3-1

表 1. 脳活動データベースの例.

名称	目的	組織	被験者	計測モダリティ	データの規模	URL
Human Connectome Project	構造と機能の対応によるヒト脳の理解	ワシントン大学, ミネソタ大学	健常成人	構造 MRI, fMRI, 拡散 MRI, MEG	~1000 人 (S1200 データ)	https://www.humanconnectome.org/
UK Biobank	疾患の診断や治療法の開発	オックスフォード大学など	健常成人, 様々な疾患の患者	構造 MRI, fMRI, 拡散 MRI	>5000 人	https://biobank.ndph.ox.ac.uk/showcase/label.cgi?id=100
Brain Observatory	神経細胞集団による感覚情報表現の理解	アレン神経科学研究所	マウス	2P imaging / neuropixel	~100,000 / ~300,000 細胞	https://portal.brain-map.org/explore/circuits
Healthy Brain Network	成長期の脳における病態の発見と理解	子供精神センター	幼児~思春期のヒト (5~21 歳)	構造 MRI, fMRI, 拡散 MRI, 脳波	>3500 人	http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/cmi_healthy_brain_network/
ADNI	アルツハイマー病の早期診断に繋がるバイオマーカーの開発	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	経度認知障害, アルツハイマー患者, 及び老年の健常成人	構造 MRI, fMRI, PET	~2000 人	https://adni.loni.usc.edu/

ベースも様々あり, 個々の神経細胞を捉えたマイクロやメゾスケールの脳活動データベースも作られている. 有名なものとしては, マイクロソフト社の共同創業者である故ポール・アレン氏の資産を基に設立されたアレン神経科学研究所によるデータベースがあり, 光学顕微鏡や多点電極で計測したマウス大脳皮質の神経活動に加え, 解剖学的情報, 遺伝情報などが網羅されている. こうした脳活動のデータベースについて fMRI データを中心に代表的なものの概要とリンクを表 1 にまとめた.

これらの大規模データベースは単独の研究室では難しい規模のデータ (1000 人分の脳活動など) を取得し, 国内外の研究者に広く無償公開しているのが特徴である. 大規模なデータは機械学習や統計的な分析と相性が良いため, これらのデータベースは筆者達を含めた神経科学者だけでなく, 機械学習や統計学の専門家にも広く利用され始めている. 本記事ではこのような公開データベースの活用事例として, HCP の fMRI データを用いて行われた自発的脳活動の最近の研究について紹介し, データ駆動型の神経科学が目指す方向性について議論する.

2. HCP が公開するデータの概要

まず, HCP が公開する大規模 fMRI データの概要について簡単に説明する (詳細は HCP のウェブサイト (表 1) や解説論文 Van Essen et al., 2013 を参照). HCP の S1200 データベースでは約 1200 人の若年健常者に対して, 統一化された実験プロトコルを適用し, fMRI により計測した脳活動データ, 構造 MRI と拡散強調 MRI による脳構造画像データ, 更には知能テストや飲酒歴の有無などの個体データを取得し, 匿名化した上で公開している. 脳活動については, 後述する安静時脳活動に加え, 言語課題や運動課題などを遂行中の脳活動が提供されており, 様々な角度からヒト脳の機能と構造を検討することが出来るようになっている. 上述の通り, こうしたデータが, 複数の研究グループが取得したデータの寄せ集めではなく, 一つのグループが統一化されたプロトコルで取得したデータとして公開されている点が HCP の特徴である. このため HCP のデータは高い均質性を持っており, 計測を行った施設に由来するデータのバラつきなどを気にすることなく, ユーザーとして安心して使える利点がある.

HCP のデータは登録すれば研究者なら世界中の誰でも自由に入手して用いることが可能で

ある。HCP では取得した MRI の画像データに対して統一化された前処理を加えて、専門外の研究者が扱いやすい形でデータを提供している。このような前処理には様々なステップが含まれる。代表的なものには、連続撮像中(～15 分程度)に起きる MRI スキャナーの中での頭の動きの補正、高速 fMRI 撮像に由来する画像の歪み(distortion)の補正、独立成分分析を用いた生理学的ノイズ(呼吸や心拍に由来)の除去、解剖学的に定義された標準座標空間への MRI 画像のレジストレーション(複数の被験者の MRI 画像を同じ座標系で比較するのに必要)といった項目がある。こうした前処理の項目はヒト fMRI 研究者のコミュニティで長年に渡って開発されてきた技術の積み重ねであり、必須だと考えられている前処理である。例えば頭の動きの補正を正しく行うことは後述の機能結合解析に必須となる (Power et al., 2012)。いずれの前処理についても HCP がコードを公開しており、これを利用することで誰でも同じ処理を再現することができる。しかしながら、こうした前処理を自分の手で全て正しく行うことは fMRI の非専門家にはハードルが高い。その点、HCP では全ての前処理を事前に行った上でデータを提供してくれており、非専門家が HCP のデータを利用する上でのハードルを大いに下げている。

HCP が公開する前処理後のデータは、利便性を考慮していくつかの形式で配られている。いずれのデータ形式についてもインターネット経由でダウンロードすることが可能である(もちろん無料)。生のデータに近い形式としては、MRI 画像としてデータを取得することが可能である。データの規模は、前処理無しの MRI 画像の場合には約 1200 人の合計で 22TB 程度の容量となる。近年では大容量のストレージが普及してきたとはいえ、これだけのデータ量を扱うには利用者側にもそれなりの準備が必要となる。このため解析に余り使われない画像の部分を削除して簡素化した形式も用意されている。脳活動解析の場合、MRI 画像の中で多くの部分を占める白質、脳室や脳外の画像情報は解析に使われない。HCP では、上述の前処理を施した後で、脳活動解析に不要な部位を除き、簡素化した形式での脳活動データも提供されている。この形式(CIFTI 形式)では、前処理をした MRI 画像の脳の中で、脳活動解析に使う部分(大脳皮質の灰白質、視床、小脳など)だけを取り出している。この簡素化により、もともと 1 つの 3 次元画像あたり約 100 万次元だったデータが約 10 万次元のベクトルデータに簡略化され、大幅にデータ容量が圧縮される(10 倍程度の圧縮。全部で 2TB 程度)。CIFTI は DICOM のような汎用的な画像データフォーマットではなく fMRI 研究に特有のデータ形式であるが、Python や Matlab など CIFTI データを読み込むツールが多数公開されており(PALM, CIFTI I/O, NiBabel, Ciftify など)、簡単に利用可能である。

圧縮されたとは言え CIFTI でも 1 時点(time point)あたり約 10 万次元のサイズがあるため、HCP を利用した研究の多くでは脳の部位(例えば視覚野や運動野といった領域)ごとにデータを区分け(Parcellation)し、100～1000 次元程度に圧縮することが広く行われている。Parcellation を指定する解剖学的アトラスは標準的なものが公開されており誰でも利用することが出来る (Power et al., 2012; Glasser et al., 2016)。ただ、個々の画像データに対して脳部位ごとにデータを区分けする処理については、残念ながら HCP からは公開されていないので、自分で処理を行うかサードパーティーが公開したコードを利用する必要がある。

3. ソフトウェアスイートに後押しされた fMRI 研究の普及とその現在の位置づけ

ここで多少本論とはそれるが、fMRI の普及に重要な役割を果たしたソフトウェアの概略と、その現在の神経科学における位置づけについて簡単に述べておきたい。fMRI データは 4 次元の構造をもち、時間と空間それぞれで信号の処理と抽出がある。標準的な解析では、1) 画像の前処理、2) 一標本(被験者)での一般線形モデルによる活動信号の抽出、3) 集団サンプルで

の統計検定, に分かれる. 一連の標準的な解析では, ソフトウェアパッケージ(スイート)が提供されており, 代表的なスイートにはSPM(Statistical Parametric Mapping), FSL(FMRIB Software Library), AFNI(Analysis of Functional NeuroImages), などがある. これらのスイートが実装している標準的な解析では, 背後にある計算の枠組みはおおよそ同じである. グラフィカルインターフェースにより初心者でも親しみやすく実装されている一方で, 同一の解析をラージサンプルに適用できるよう, パッチ処理も可能にしてある. この敷居の低さと拡張性により, 心理学, 神経科学, 情報学, 臨床医学の多くの研究者がソフトウェアスイートを使用し, fMRI による脳機能研究が関連分野に広がった.

上述のように fMRI データは高次元の画像データであり, 解析の手続きと背後にある統計の理論に, 緻密さと厳密さを必要とする. しかし, ソフトウェアスイートが提供する簡便さと, そこから得られる解析結果の情報の豊富さから, 不適切な統計処理が見過ごされることになった. たとえば, もっとも注意を要する解析手続きの一つは, 集団サンプルの統計検定(上記3)における多重比較の補正である. SPM と FSL では, ガウス確率場モデルに基づき補正を行っているが, ユーザは補正の実行に必要な解析パラメーターを恣意的に決めることができ, 実際にそうされてきた. しかし近年の研究では, こうした慣行の問題点が明らかになっている. 例えば, 脳活動画像の空間的自己相関が原因で, 解析パラメーターに依存して偽陽性(第一種過誤)が適切にコントロールされないことがあり, パラメーターの組み合わせによっては, 有意水準 5% で検定を行ったときに, 偽陽性率が 80% になることが示された(Eklund et al., 2016). 他にも, 一連の解析手続きに指定するパラメーターの自由度が大きいため, パラメーターの設定に依存して最終的な脳活動についての結論が大きく異なる結果になり得ることも示された(Botvinik-Nezer et al., 2020). こうした問題を解決するため, 現在進行形で様々な試みがなされており, 前処理に関しては, 各ソフトウェアスイートが実装する, 理論的に優れていて安定的な解析手続きを選択(いわゆるいいとこ取り)する「メタ」スイート (fMRIPrep; Esteban et al., 2019)が開発されている. しかし, 解析環境を整え, 実装するには技術的な敷居が高いという問題が残っている.

このように, SPM などの使いやすいソフトウェアスイートは fMRI の普及に貢献した一方で, fMRI データの解析における統計的信頼性や研究の再現性の面で問題の原因となった部分がある. 一般に, 信頼性の高い研究をするための方法は, 1)再現性の高い現象を対象にする, 2)高性能のMRIで時空間解像度を上げて撮像する, 2)サンプルサイズを大きくする, 3)同じ環境と手順でデータを収集する, などがある. これらの点について, 後述するように HCP の安静時脳活動は条件を全て満たしている優れたデータセットであり活発に利用されている(Marek et al., 2022).

以上, この節では SPM などのソフトウェアスイートを用いた従来の fMRI 研究の問題点について取り上げたが, “適切”に遂行されたものであれば, 心理・行動課題を遂行しているヒトの脳活動を fMRI 撮像し, スモールサンプル($N \sim 30$)を用いて脳領域を同定する古典的アプローチも, 依然として有意義であることは強調しておきたい. 実際に, このアプローチを用いて, 再現性があり, 統計的な信頼性が十分で, 効果量の大きい現象は今でも発表され続けている. 今後は, HCP の安静時 fMRI のような効果量が小さくても再現性のあるラージサンプルを用いたデータ駆動型解析と, 古典的なアプローチで効果量が大きい現象を扱う仮説駆動型解析を統合するような枠組みが必要かもしれない. この問題を解決するためには, 統計数理と神経科学の両方に対する理解と洞察が重要であり, データ駆動型の統計数理の専門家と, 仮説駆動型の神経科学・心理学の専門家のコラボレーションが重要になると思われる.

4. 安静時脳活動の概要

ここからは本論に戻り、HCP の脳活動データの中でも特に安静時脳活動と呼ばれる自発的な脳活動に着目した研究を紹介する。以下で取り上げる一連の研究では、心理学者や神経科学者が直感に基づいて行ってきた安静時脳活動の研究に対し、実際のデータと統計的モデリングに基づいた立場から定量的かつ批判的に検証を行っている。筆者達自身の研究も含むため手前味噌ではあるが、脳についての直感的な理解が(研究者が広く受け入れていたにも関わらず)必ずしもデータに支持されていないことを端的に示した事例であり、その意味でデータ駆動型の神経科学が目指していくべき一つの方向性を示しているのではないかと考えている。

まず、安静時活動とはどのようなものか、何故それが重要な研究対象になるのか、という事を説明する。安静時脳活動(resting-state brain activity)とは、その名の通り、何もしていない安静時に計測される“自発的な”脳活動のことである。自発的という言葉が示すように感覚刺激がなく、運動もしていない安静時状態においても、脳は活発に活動している(図 1a)。安静時脳活動を計測するのは簡単で、(ちょうど病院で検査用の画像を撮る時と同じように)スキャナーの中で被験者に 15 分ほど安静にして貰いながら fMRI で脳活動を計測するだけで可能である(安静時 fMRI, resting-state fMRI, rs-fMRI などと呼称される)。

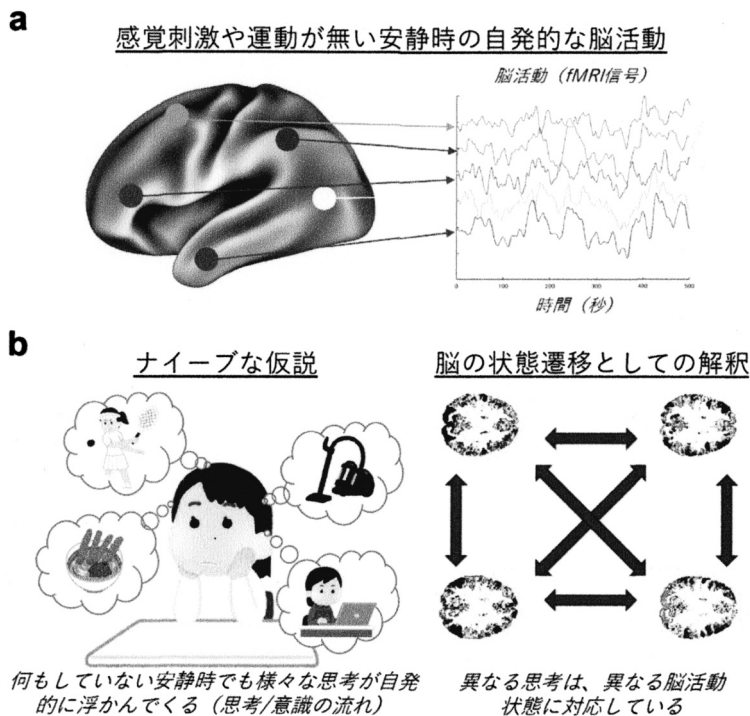


図 1. 安静時の脳活動。(a) 安静時脳活動の例。右のグラフは安静時の脳活動を 5 つの脳部位について表示したもの。感覚刺激や運動が無い安静時においても、脳の各部分は、このように活発に活動している。(b) 安静時脳活動についてのナイーブな解釈。右図が示すように安静時においても様々な思考が自発的に移り変わっていると思われる。左図は、ナイーブな仮説を脳状態の間の遷移として解釈したもの。この仮説では、(a) のような自発活動は状態感の遷移によって作られていると考える。

このように計測が手軽な安静時脳活動だが、その解析からは生きた脳のネットワーク構造について様々な情報を得ることが出来る。用いるデータ解析は簡単で、異なる脳部位間での安静時活動の時間相関を計算し、脳部位間の“繋がり”の強さの指標とする「安静時機能結合 (Resting-State Functional Connectivity, 以下 FC)」が広く用いられている。FC は単なる時間相関だが、その強さは領野間を繋ぐ解剖学的結合の強さ (= 白質の太さ) と概ね対応しており (Honey et al., 2009; Matsui et al., 2011), 被験者内や被験者間での再現性も高いため、信頼性の高い指標として広く利用されている。FC の応用は基礎研究で盛んであったが、最近では臨床研究にも広がりつつある。米国では既に正式に認可された医療手法の中でも、個人の脳ネットワークを検査する手段として FC が利用されている (Cole et al., 2022)。

FC は単純な時間相関であるが、安静時脳活動の時空間ダイナミクスを活用することで、個々の脳について更に詳細な情報を得ることが出来ると期待されている。近年の技術発展で fMRI の撮像スピードが飛躍的に高まったこともあり (Feinberg et al., 2010), 安静時脳活動の時空間構造に対する注目は 10 年程度前から飛躍的に高まってきた (Hutchison et al., 2013)。しかしながら、多くの先行研究が行われてきたにも関わらず、まだ未解明な部分が多い。特に近年では、先行研究が(暗黙的に)前提としていた安静時脳活動についてのナイーブなモデルが、公開データを利用した検証から崩されつつある。以下では、こうした研究の流れについて、まず安静時脳活動の時空間構造についてのナイーブな仮説と、その仮説に基づいて行われてきた先行研究を取り上げ、続いてその検証にどのような事が行われたかを解説する。

5. 脳状態の遷移という安静時脳活動のナイーブな仮説

まず、安静時脳活動についての直感的な描像を説明する。上述のように安静時脳活動は、安静にしているヒトや動物で見られる(感覚刺激や運動を伴わない)自発的な脳活動である。そのような安静時における心(或いは意識)の状態とはどのようなものか想像してみると、多くの人にとっての安静時の状態と心が無(空)の状態とは異なるものではないか。むしろ、何もしていない時でも色々な考えが自然に頭の中に浮かんで消えていくというような状態が、多くの人にとって実感できる安静時状態だろう(図 1b)。このような、「安静時でも絶えず動き続ける心の状態」は、古くは心理学者の William James により「思考の流れ」と表現されてきた (James et al., 1890)。James によると安静時の心の状態は、鳥が木の枝から別の木の枝に気まぐれに飛び移るように移り変わるものである、と表現されており、意識に浮かぶ考えや心の状態が移り変わることが「鳥が別の枝に飛び移ること」として喩えられている。こういった安静時の心の状態についての想定は内省に基づくものだが、それだけに自分が日々体験する感覚と合致しており、多くの人にとって受け入れやすいものである。実際、このナイーブな描像は多くの神経科学者に現在でも受け継がれており Mind Wondering (Christoff et al., 2016) と表現されている。

fMRI で計測した安静時脳活動の解析に際しても Mind Wondering 説を脳のダイナミクスの描写として数理モデルが使用されている。具体的には、安静時の脳活動が複数の(準)安定状態を有しており、自発的な脳活動はそのような安定状態の間を脳が遷移することと対応するとされている(図 1b)。先ほどの鳥と木の枝の例で言えば、木の枝が安定状態に相当し、その間を飛び回る鳥が(自発的に活動する安静時の)脳を表すということになる。この安静時脳活動についてのナイーブな仮説(安定状態間の遷移を想定する数理モデル)は明快であり、かつ Mind Wondering 説との相性が良いこともあって、神経科学者コミュニティで広く受け入れられている。

6. 安静時脳活動の“安定状態”を抽出する解析手法

こうした安静時脳活動のナイーブなモデルを背景に、実際の安静時脳活動データから脳活動の安定状態を抽出するための解析手法が(現在進行形で)多数開発されている。最も多く用いられている手法としては、FC を拡張した移動窓相関法(Sliding-window Correlation Analysis)が挙げられる(Hutchison et al., 2013)。移動窓相関法はシンプルな発想の解析手法で「短い時間幅の中での機能結合を見てやれば、個々の安定状態の特徴がハッキリと捉えられるだろう」という考えに基づくものである(図2)。このため従来のFCが時系列全体を使って脳領域間の安静時機能結合を計算するのに対して、移動窓相関法では40~60秒程度の短い時間窓の中でFCを計算し、時間窓をずらしていくことで各時点でのFCを計算する。これを15分程度の安静時脳活動計測について最初から最後まで行くと、個々の移動窓について対応する機能結合行列が得られる。短時間のデータで計算するため個々の機能結合行列にはノイズが多く含まれることが予想されるので、k平均法などを用いたクラスタリングを行い、同じクラスターに含まれる沢山の機能結合行列を平均することで個々のクラスター(安定状態)を代表する機能結合行列を求める。移動窓相関法を実際の安静時脳活動データに当てはめてみると、個々のクラスター

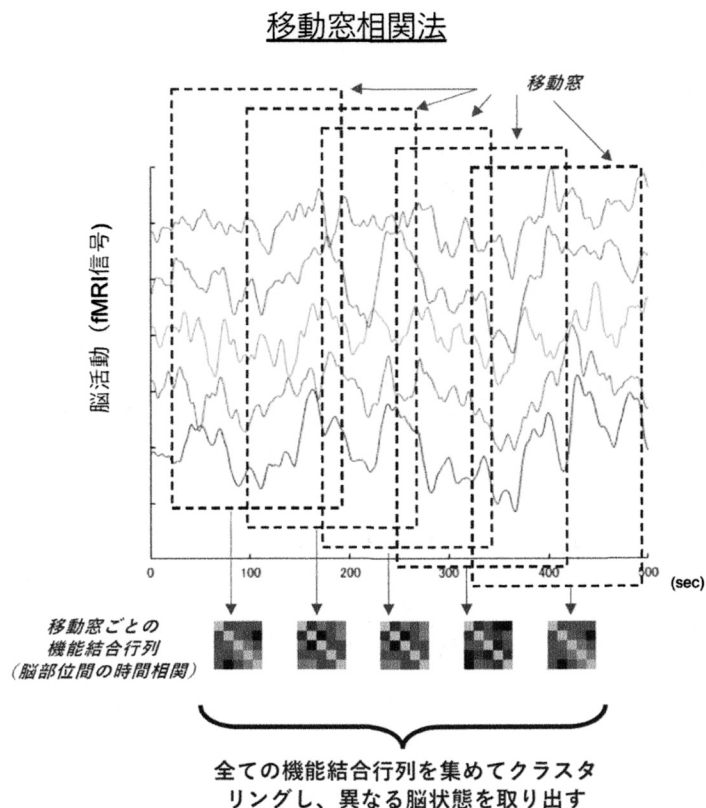


図2. 移動窓相関法。移動窓相関法では、自発的脳活動を短い時間幅(40~60秒)で区切り、その窓をずらしていく(移動窓)。各移動窓ごとに脳部位間の自発活動の相関をとり機能結合行列を得る。全データ(15分程度)で得られた全ての機能結合行列をk平均法などによりクラスタリングし脳状態を抽出する。

共活動パターン解析法 (CAP法)

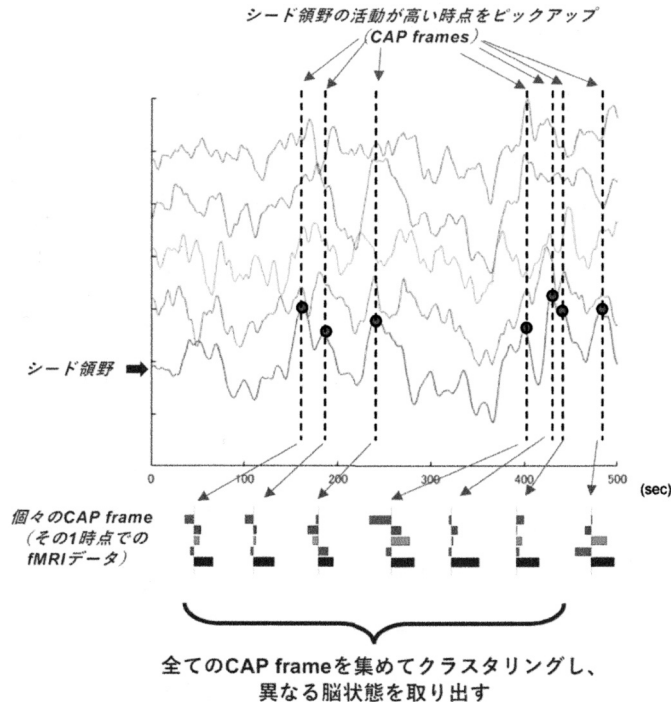


図 3. 共活動パターン解析法(CAP 法). CAP 法では, 任意に選んだ脳領域(脳部位)の 1 つに着目してシード領域とし, シード領域が高い活動を示した時点をピックアップする(CAP frame). 個々の CAP frame は, その時点でのシード領域と他の脳領域の共活動パターンを表している. これらの CAP frame を全て集めて k 平均法などによりクラスタリングし脳状態を抽出する.

ごとに大きく異なる機能結合行列が得られており, それぞれのクラスターが異なる脳の安定状態であるという想定と合致する.

安静時脳の安定状態を抽出する手法としては, 安静時脳活動を点過程として捉えた共活動パターン解析(Co-Activation Pattern Analysis; CAP 法)も非常に良く用いられている (Liu and Duyn, 2013) (図 3). 脳全体の機能結合パターンを扱う移動窓相関法に対して, CAP 法では解析者が選んだ一つの脳部位(Seed)の活動に着目する. ここでの想定は, Seed とそれ以外の脳部位との活動の連動には, 脳状態によって様々なパターンがあるというものである. このような共活動パターン(CAP)を取り出すため, CAP 法ではまず, 与えられた脳活動データの中で Seed の活動が特定の閾値を超えた時点(CAP frame)をピックアップする(閾値は解析者が設定するパラメーターで, 平均値と標準偏差を基にした閾値やパーセンタイルによる閾値が良く用いられる). 次に, 集めた CAP frame 全体を k 平均法などによりクラスタリングする. 移動窓相関法と同様に, この場合も異なるクラスターは安静時の異なる脳状態を表しているものと解釈される. このような解析を実データに対して行った結果を見ると, 異なるクラスターでは Seed と一緒に活動する脳部位が大きく異なっており, CAP 法及びその解釈の妥当性を示すものと考えられている (Liu and Duyn, 2013).

これら2つの方法以外にも、隠れマルコフモデル (Hidden Markov Model) を利用した方法 (Vidaurre et al., 2017)、安静時脳活動に最大エントロピー法を適用するエネルギーランドスケープ解析 (Energy Landscape Analysis) (Ezaki et al., 2017) など様々な解析手法が提唱されている。いずれの手法についても、安静時の脳が複数の安定状態を持っているという仮定に基づいており、安静時脳活動データから互いに見かけの異なる脳活動状態を取り出し、それを安定状態と解釈する点で共通している。移動窓相関法やCAP法などの共通の問題点としては、このように取り出された脳活動状態が(複数の)安定状態であると考えた解釈が妥当なものであるか、根拠が弱い点にある。実はいずれの手法においても、取り出された脳活動が安定状態であると判断している根拠は、複数の脳活動状態の見かけが互いに異なる(或いは空間的な相関が低い)、という以上のものではない。この弱い根拠にも関わらず多数の神経科学者にこれらの解析手法が受け入れられてきた背景には、Mind Wandering 説のような安静時脳活動についてのナイーブな描像とこれらの解析手法が直感的に適合していたからだと言えるだろう。このような意味で移動窓相関法やCAP法は「安静時脳活動についての直感的理解/仮説に基づく解析手法」だと言える。

7. ナイーブな仮説に立脚した解析手法の検証

安静時脳が複数の安定状態の間を遷移しているという Mind Wandering 的な描像は直感的に受け入れやすいものだった。また、移動窓相関法やCAP法などの解析手法は、このナイーブな仮説と整合的であり、実際の安静時脳活動データから複数の異なる機能結合行列や脳活動パターンと考えられるものを抽出することを可能にした。これらの解析手法は基礎研究だけでなく、臨床研究における疾患脳の診断にも利用されつつある(こうした研究の具体例については Matsui and Yamashita, 2022 を参照)。しかしながら、移動窓相関法やCAP法で抽出された機能結合行列や脳活動パターンは、本当に「安静時脳の持つ複数の安定状態」に相当するものと解釈できるのだろうか? 見かけの異なる空間パターンが抽出される、という以上の根拠はあるのか? 実は、この肝心の点について、筆者らの研究も含む最近のデータの統計性に基づいた検証により、疑問が提示されている。

安静時脳活動についてのナイーブな仮説(脳は複数の安定状態を自発的に遷移している)を統計的な言葉で言い表すと、安静時脳活動は非定常的な過程であると考えることができる。さらに言えば、移動窓相関法やCAP法は安静時脳活動の非定常的な特徴を複数の安定状態という形で抽出しているということになるだろう。しかし、果たして本当にそうなのだろうか? この点について最近の研究では、安静時脳活動の実際のデータ(実データ)と、それを基にして作成したサロゲートを利用することで安静時脳活動データの持つ統計的な性質に基づいた検証が行われた(背景を含めた詳細については Liégeois et al., 2017 に良くまとめられている)(図4a)。サロゲートデータは定常的であることが保証されているので、移動窓相関法やCAP法を適用した時に、実データから得られる解析結果とサロゲートデータから得られる解析結果(例えば安定状態の様子や、その間の遷移確率)が同じであれば、実データが非定常的であるという仮定、もしくは、移動窓相関法やCAP法が非定常性の特徴を抽出できているという前提を疑う必要が生じる。この場合、いずれにせよ、移動窓相関法やCAP法の結果を安静時脳活動の安定状態として解釈することには問題があることになる。一方、実データとサロゲートデータで解析結果に異なる部分があれば、その違いは実データの非定常性に関係している可能性が高いと予想される。細かい注意点として、サロゲートデータがガウス分布を仮定している場合、実データの非ガウス性が解析結果に影響する可能性がある。しかしながら、幸運なことにfMRIで計測した安静時脳活動はガウス分布で近似できるという扱いやすい性質を持ってお

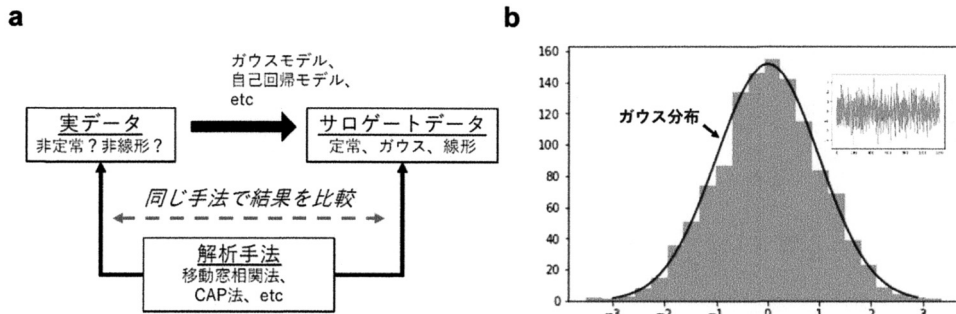


図 4. サロゲートデータによる解析手法の検討。(a) 安静時脳活動の fMRI (実データ) をもとに、その統計量を取り込んだサロゲートデータを生成する。どの統計量を取り込むか (共分散, 自己相関) は, 使用するモデルにより選択する。サロゲートデータは定常的, ガウスの, 線形であることに注意。検討したい解析手法を, 実データとサロゲートデータの両方に適用し, 得られた結果を比較する。得られた結果が実データとサロゲートデータで同じであれば, 解析手法は実データの非定常性や非線形性を捉えることが出来ていないと考えられる。(b) ある脳部位の fMRI 信号 (安静時脳活動) の分布。ガウス分布で良く近似できている。インセットは分布の元になった時系列 (15 分)。このような性質のため fMRI 信号は自己回帰モデルや位相ランダム化による解析を当てはめやすい利点がある。

り (図 4b), この点については心配する必要がない。

サロゲートデータを利用した検討を行ってみると, 実際の安静時脳活動データに移動窓相関法や CAP 法を適用した結果の多くが, サロゲートデータでも再現されることが分かった。Laumann らの研究 (Laumann et al., 2017) では, 実データの共分散構造を持つ多次元ガウス分布から生成したサロゲートデータ (static null) に移動窓相関法を適用し, クラスター構造を評価する指標 (Cluster Validity Index) を計算している。その結果, 実データで計算した Cluster Validity Index の値はサロゲートデータで得られる Cluster Validity Index の分布に含まれていることが分かった。サロゲートデータは定常時系列であり単一のクラスターしか持たないはずであるから, この結果は実データが複数のクラスター (安定状態) を持っているとする解釈に疑問を投げかけるものである。

クラスター間 (安定状態間) の遷移についても, 実データの自己相関を取り込んだ定常的なモデルで再現できることが分かっている。Liégeois らは static null に加えて, 1 次の自己回帰モデルを実データに当てはめたサロゲートデータ (null data based on autoregressive model; AR null) と, 実データに位相ランダム化 (Prichard and Theiler, 1994) を適用して生成したサロゲートデータ (null data based on phase randomization; PR null) を検討した (PR null は高次の自己回帰モデルを使用した AR null と数学的に同等である (詳細は Liégeois et al., 2017 を参照))。Liégeois らは更に隠れマルコフモデルとの比較も行い, AR null や PR null の方が実データに見られる機能結合行列の時間的変動に対して当てはまりが良いことを明らかにした (Kormogorov-Smirnov 統計量により評価; 詳細は Liégeois et al., 2017 を参照)。この結果は, 安静時脳活動のダイナミクスをモデル化する上でも, 複数の安定状態を仮定することには実はメリットが無いという可能性を示している。以上のサロゲートデータによる結果は, 筆者らの最近の解析でも確認されている (Noro et al., 2023)。

筆者らの研究では, CAP 法について Liégeois らと同様のアプローチを適用した (Matsui et al., 2022)。まず, static null で得られる CAP の空間パターンが実データから得られる空間パ

ターンと極めて高い相関を示すことが分かった。また CAP 間の遷移確率についても AR null と PR null により再現された。これらのことから、CAP 法の結果も(移動窓相関法の場合と同様に)定常的なサロゲートデータで再現できるものであり、CAP 法の結果を安静時脳活動の非定常性に結びつけて解釈することは正しくない可能性が指摘された。以上のように、最近の研究では、解析手法の直感的な分かりやすさに反し、移動窓相関法や CAP 法から得られる結果の解釈には統計的な妥当性に問題があることが明らかになっている。

8. データそのものに駆動された脳活動解析の重要性

移動窓相関法や CAP 法も、安静時脳活動についての直感(Mind Wondering)から出たナイーブな仮説(図 1b)に基づく分析手法だと言える。こうした個々の研究者の直感に立脚した脳活動の分析は、神経科学で広く用いられてきており、脳の理解に大きく貢献したのも多い(視覚野神経細胞の方位選択性の発見はその一例だろう)。しかしながら安静時脳活動のケースでは、サロゲートデータを利用した検討から、直感に基づく分析が正しくないことが明らかになった。移動窓相関法や CAP 法から得られる安静時脳活動の性質は、(Mind Wondering 説とは必ずしも合致しない)シンプルな自己相関モデルで十分に説明できることが分かった。実用性という点では、こうしたシンプルなモデルで安静時脳活動を表現できることには利点もある。例えば、安静時脳活動を精神疾患の診断に利用しようとする場合、安静時脳活動を複雑なモデル(例えば複数の状態を持つモデル)で表現しようとする、個人の安静時脳活動を表現するのに必要なパラメーターの数は膨大になり、それをもとに診断を行うことには実際上の困難が伴う。一方、ガウシアンモデルや自己回帰モデルで個人の安静時脳活動を十分に表現できるのであれば、必要なパラメーターの数は大幅に削減される。これにより診断に必要な解析も容易になり、診断の頑健性も向上するだろう。既に、安静時脳活動に自己回帰モデルを適用した際のパラメーターから性別などの個人の特徴を読み取る試みは行われており(Liégeois et al., 2019)、今後は同様な手法を疾患の診断に繋げていくことが期待されている。

こうした実用上の利点がある一方、シンプルで定常的な安静時脳活動のモデルと、我々が日々体験する安静時の思考の流れ(Mind Wondering)との間に感覚的なズレがあることも事実である。冒頭に紹介した William James の説明にあったような意識の移り変わりは、神経科学者のみでなく誰も経験することである。実際に、そういった経験に根差した思い込みが、移動窓相関法や CAP 法が安静時脳活動の研究に現在も多用されている背景にあると考えられる。逆に、安静時脳活動の定常性や自己回帰モデルの利点が報告されたにも関わらず、多くの神経科学者が今もって移動窓相関法や CAP 法を選択し続ける背景には、定常的なモデルと私たちの日常的な実感とのギャップに原因があるように思われる。理想的には、こうした感覚的なギャップを埋めつつ、データに立脚した形で安静時脳活動についての理解をアップデートすることが望ましい。また、安静時脳活動に限らず、脳という複雑な対象にアプローチする上では、人間の直感がむしろミスリーディングになる危険性があることを示している。こうした危険を回避するためには、従来の「研究者の直感」に頼ったアプローチだけでなく、統計学を積極的に活用したデータ駆動型のアプローチが今後重要になると予想される。

9. 統計数理分野と神経科学分野の連携に期待すること

データ駆動型のアプローチを神経科学で推進していく上では、統計数理分野と神経科学分野の研究者の相互の連携が当然重要になるだろう。特に、新しい統計的手法を脳活動データベースに応用することで有用な知見が多く生まれることが期待される。実際、ごく最近開発された位相的データ解析を応用した新しい安静時脳活動の研究では、サロゲートデータには見られな

いハブ構造(複数の安定状態に相当すると思われる構造)が実データに存在することが報告されている (Saggar et al., 2022). こうした構造が実データのどのような性質(非定常性, 非線形性, 小さな非ガウス性)に由来するのかは明らかになっておらず, 統計数理の専門家と連携した分析が待たれる. こうした先端的な解析手法を神経科学者が独力で利用することは困難だろう. 一方で, 分析の結果を神経科学のドメインに落とし込んで理解するためには, 統計数理の専門家だけでは恐らく十分ではないので, 双方が連携した研究が必要になると予想される.

本記事では fMRI のデータを用いた研究を紹介したが, fMRI 以外の神経科学分野においても, 統計数理分野と神経科学の連携は重要性を増していくだろう. 例えば, 筆者達が専門としている遺伝子改変マウスを用いた蛍光顕微鏡による神経活動計測もその一つである. カルシウムなどの蛍光信号による神経活動計測では, fMRI よりも遥かに高い感度で安静時脳活動を計測することが可能であり, 筆者らは, この計測法を使って安静時脳活動の時空間構造の解析を行った (Matsui et al., 2018b). しかしながら, 蛍光顕微鏡で計測した神経活動データは非ガウス性が強く, (ガウス性の高い) fMRI 信号と同じような単純な方法でサロゲートデータを作ることが難しい問題があった (Matsui et al., 2018a). こういった困難は筆者達以外にも多くの神経科学者が経験しているはずであり, 統計数理を専門とする研究者と神経科学者の連携によって, 問題を乗り越えていくことが必要だろう.

以上, 安静時脳活動について公開データベースを利用した最近の研究を紹介した. 統計数理を専門とする読者は, 神経科学がこのような初歩的な議論を未だにやっていることに驚かれたかもしれない. 神経科学がこのような状況にある理由の一つは, 脳活動のデータを取得する実験が困難だということにあるだろう. fMRI でも, それ以外の計測手法でも, 脳活動の記録実験を行うには専門的な生理学の実験技術, 適切なデータの前処理の知識, 更にはそもそもの実験を行うための厳格な倫理審査など様々なコストがかかる. そのせいか, 従来の神経科学ではデータを取る実験家が貴重なデータを独占し, 出来る限りの分析を自分で行うということが一般的であった. したがって 10 年程度前は, 実験家とデータ分析の専門家との間でデータがシェアされることは現在よりも遥かに稀であった. しかしながら, 近年では脳活動の大規模公開データが次々と発表されており, こうした状況は急速に変化している. 筆者達自身は実験を専門としているのでデータの公開を強要する流れには多少の抵抗も感じるが, 長い目で見ればこうした流れは神経科学の発展にとって良いものだと思えている. 本記事で取り上げた安静時脳活動の(非)定常性についての議論も, HCP という誰もがアクセスできる共有データがあり, 共通の土台となることで, はじめて建設的な議論が出来るようになったと言えるだろう.

神経科学では, データの共有が急速に進むことにより, 今までは気がつかなかった新しい問題点も明らかになってきている. 特に fMRI を使った研究では, 安静時脳活動から個人の情報を解読する際に高い信頼性を担保するにはどの程度のデータが必要とされるのか (Marek et al., 2022) といった問題や, これまでは問題にされてこなかった「研究者間での fMRI データの解析手法のバラつき」が最終的な結果の大きなバラつきを生んでいる (Botvinik-Nezer et al., 2020) といった問題が新しく認識されている. このように, 大規模なデータからいかにして適切に有益な情報を取り出すことが出来るのかという問題に対処するにも, データの取り扱いに関する専門知識を持つ統計数理の専門家と, ドメイン知識を持つ神経科学者との連携が不可欠だ.

謝 辞

本記事の執筆は学術変革領域研究 B (JP21H0516513), JST さきがけの支援を受けた.

参 考 文 献

- Botvinik-Nezer, R., et al. (2020). Variability in the analysis of a single neuroimaging dataset by many teams, *Nature*, **582**, 84–88.
- Christoff, K., Irving, Z.C., Fox, K.C., Spreng, R.N. and Andrews-Hanna, J.R. (2016). Mind-wandering as spontaneous thought: A dynamic framework, *Nature Reviews Neuroscience*, **17**, 718–731.
- Cole, E.J., et al. (2022). Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): A double-blind randomized controlled trial, *The American Journal of Psychiatry*, **179**, 132–141.
- Eklund, A., et al. (2016). Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**(28), 7900–7905.
- Esteban, O., et al. (2019). fMRIPrep: A robust preprocessing pipeline for functional MRI, *Nature Methods*, **16**(1), 111–116.
- Ezaki, T., Watanabe, T., Ohzeki, M. and Masuda, N. (2017). Energy landscape analysis of neuroimaging data, *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, **375**(2096), p. 20160287.
- Feinberg, D.A., et al. (2010). Multiplexed echo planar imaging for sub-second whole brain FMRI and fast diffusion imaging, *PLOS One*, **5**, e15710.
- Glasser, M.F., et al. (2016). A multi-modal parcellation of human cerebral cortex, *Nature*, **536**(7615), 171–178.
- Honey, C.J., et al. (2009). Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 2035–2040.
- Hutchison, R.M., et al. (2013). Dynamic functional connectivity: Promise, issues and interpretations, *Neuroimage*, **80**, 360–378.
- James, W., Burkhardt, F., Bowers, F. and Skrupskelis, I.K. (1890). *The Principles of Psychology*, Macmillan, London.
- Laumann, T.O., et al. (2017). On the stability of BOLD fMRI correlations, *Cerebral Cortex*, **27**(10), 4719–4732.
- Liégeois, R., Laumann, T.O., Snyder, A.Z., Zhou, J. and Yeo, B.T.T. (2017). Interpreting temporal fluctuations in resting-state functional connectivity MRI, *Neuroimage*, **163**, 437–455.
- Liégeois, R., et al. (2019). Resting brain dynamics at different timescales capture distinct aspects of human behavior, *Nature Communications*, **10**, p. 2317.
- Liu, X. and Duyn, J.H. (2013). Time-varying functional network information extracted from brief instances of spontaneous brain activity, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 4392–4397.
- Marek, S., et al. (2022). Reproducible brain-wide association studies require thousands of individuals, *Nature*, **603**, 654–660.
- Matsui, T. and Yamashita, K.I. (2022). Static and dynamic functional connectivity alterations in alzheimer’s disease and neuropsychiatric diseases, *Brain Connectivity*, <http://doi.org/10.1089/brain.2022.0044>.
- Matsui, T., et al. (2011). Direct comparison of spontaneous functional connectivity and effective connectivity measured by intracortical microstimulation: An fMRI study in macaque monkeys, *Cerebral Cortex*, **21**, 2348–2356.
- Matsui, T., Murakami, T. and Ohki, K. (2018a). Neuronal origin of the temporal dynamics of spontaneous BOLD activity correlation, *Cerebral Cortex*, **29**(4), 1496–1508.
- Matsui, T., Murakami, T. and Ohki, K. (2018b). Mouse optical imaging for understanding resting-state functional connectivity in human fMRI, *Communicative & Integrative Biology*, **11**, e1528821.

- Matsui, T., Pham, T.Q., Jimura, K. and Chikazoe, J. (2022). On co-activation pattern analysis and non-stationarity of resting brain activity, *Neuroimage*, **249**, p. 118904.
- Noro, Y., Li, R., Matsui, T. and Jimura, K. (2023). A method for reconstruction of interpretable brain networks from transient synchronization in resting-state BOLD fluctuations, *Frontiers in Neuroinformatics*, 10.3389/fninf.2022.960607.
- Power, J.D., Barnes, K.A., Snyder, A.Z., Schlaggar, B.L. and Petersen, S.E., et al. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion, *Neuroimage*, **59**, 2142–2154.
- Prichard, D. and Theiler, J. (1994). Generating surrogate data for time series with several simultaneously measured variables, *Physical Review Letters*, **73**, 951–954.
- Saggar, M., Shine, J.M., Liégeois, R., Dosenbach, N.U.F. and Fair, D. (2022). Precision dynamical mapping using topological data analysis reveals a hub-like transition state at rest, *Nature Communications*, **13**, p. 4791.
- Van Essen, D.C., et al. (2013). The WU-Minn Human Connectome Project: An overview, *Neuroimage*, **80**, 62–79.
- Vidaurre, D., Smith, S.M. and Woolrich, M.W. (2017). Brain network dynamics are hierarchically organized in time, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, 12827–12832.

Recent Studies of Human Resting-state Brain Activity Using a Public Open Database

Teppei Matsui¹, Koji Jimura² and Ruixiang Li³

¹Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University

²Department of Informatics, Gunma University

³Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

The human brain exhibits resting brain activity, defined as spontaneous activity in the absence of volitional movements or external sensory inputs. In recent years, the neuroscience community has been constructing large-scale brain activity databases, such as a database of the resting brain activity of more than 1,000 participants. These public databases are beginning to be used not only by neuroscientists but also by experts in mathematical statistics. Such collaborations are revealing new aspects of resting brain activity. In this paper, we introduce recent studies focusing on the spatiotemporal dynamics of resting brain activity. Traditionally, in psychology and neuroscience, resting brain activity has been regarded as a transition between multiple states. However, detailed statistical investigations using public databases have revealed that this assumption may be incorrect. Public databases will promote this type of collaboration between neuroscientists and statisticians and are therefore likely to play an important role across the field of neuroscience.