

脳機能ネットワークに対する相関分析法について

Correlation Analysis for Brain Functional Connectivity

谷岡健資 *¹ 日和悟 *² 廣安知之 *² 宿久洋 *³
 Kensuke TANIOKA Satoshi HIWA Tomoyuki HIROYASU Hiroshi YADOHISA

*¹和歌山県立医科大学臨床研究センター *²同志社大学生命医科学部医情報学科
 Clinical Study Support Center, Wakayama Medical University Department of Biomedical Information, Doshisha University

*³同志社大学文化情報学部文化情報学科
 Department of Culture and Information Science, Doshisha University

Given fMRI data, it is important to reveal functional connectivity between distant Region of Interest (ROI) in brain, and there are various previous studies for estimating such the connectivity via correlations or partial correlations. However, given class of subjects and correlations between ROI for these several subjects, methods such that common correlations and particular correlation for each class are estimated are not still established. Therefore, in this paper, we proposed new method and algorithm based on majorizing function to achieve the purpose. In addition to that, we apply the method to functional connectivity data for mental calculation and show the result.

1. はじめに

近年, fMRI(functional Magnetic Resonance Imaging) のような非侵襲の脳機能イメージング装置が発達し, ヒトの脳機能を解析するための様々な研究が行われている ([Filippi 09], [Friston et al., 07]). さらに, fMRI データから物理的に離れた関心領域 (Region of Interest ; ROI) 間の機能的結合を明らかにすることは脳活動を明らかにする上で重要となる ([Varoquaux et al., 13]). また, そのような目的を達成する方法として機能的結合を推定するための様々な研究が実施されている ([Varoquaux et al., 12], [Smith et al. 11]). 本稿では特に, 実験等によって観測された各被験者の機能的結合および被験者のクラスが与えられた際に群間で機能的結合を比較する研究に着目することとする. このとき, 全被験者共通の機能的結合の影響を除いたもとでクラス特有の機能的結合を推定することができれば, 各クラスの特徴が明確化され, クラス間の比較が容易になることが考えられる.

そこで本稿では, 複数の被験者に関する脳機能ネットワークと被験者に関する二つのクラスが与えられた際, [Pietersz et al., 04] および [Simon et al., 10] に基づく被験者共通の脳機能ネットワークと各クラス特有の脳機能ネットワークを推定する方法を提案する. 本手法により, 全被験者共通の脳機能ネットワークの影響を除いたもとで各クラス特有の脳機能ネットワークを推定することができると思われる. また, 本提案手法を暗算課題に関するデータへ適用し, 暗算能力が相対的に高い群と低い群それぞれ特有の相関行列を推定した結果についても提示する.

2. 相関行列の低階数近似モデル

2.1 目的関数

ここでは, 被験者 n 名に対する脳領域間の機能的結合行列から n 名共通の相関行列, 各クラス特有の相関行列を推定す

るための目的関数を以下のように定義する.

$$L(\Phi, \{\Psi_\ell\}_{\ell=1}^2 | \{\mathbf{R}_i\}_{i=1}^n) = \sum_{i=1}^n \left\| \mathbf{R}_i - (w_1 \Phi + w_2 \sum_{\ell=1}^2 u_{i\ell} \Psi_\ell) \right\|^2 \quad (1)$$

subject to

$$r_{jji} = 1 \quad (j = 1, 2, \dots, p; i = 1, 2, \dots, n) \quad (2)$$

$$\phi_{jj} = 1 \quad (j = 1, 2, \dots, p) \quad (3)$$

$$\psi_{jj\ell} = 1 \quad (j = 1, 2, \dots, p; \ell = 1, 2) \quad (4)$$

ここで, $\mathbf{R}_i = (r_{j_1 j_2 i})$ $r_{j_1 j_2 i} \in [-1, 1]$ ($i = 1, 2, \dots, n; j_1, j_2 = 1, 2, \dots, p$) は被験者 i の脳の領域 j_1, j_2 間の対称な機能的結合とし, $\Phi = (\phi_{j_1 j_2})$ $\phi_{j_1 j_2} \in [-1, 1]$ ($j_1, j_2 = 1, 2, \dots, p$) を被験者の共通部分に対応する機能的結合, $\Psi_1 = (\psi_{j_1 j_2 1})$ $\psi_{j_1 j_2 1} \in [-1, 1]$ ($j_1, j_2 = 1, 2, \dots, p$) をクラス 1 特有の機能的結合 $\Psi_2 = (\psi_{j_1 j_2 2})$ $\psi_{j_1 j_2 2} \in [-1, 1]$ ($j_1, j_2 = 1, 2, \dots, p$) をクラス 2 特有の機能的結合とする. Φ, Ψ_ℓ ($\ell = 1, 2$) はそれぞれ予め階数 r ($\leq p$) を定める必要があることに注意されたい. また, w_1 と w_2 はそれぞれ共通部分とクラス固有の重みとする. ただし, $w_1 + w_2 = 1$ ($w_1, w_2 > 0$) とし, $\|\cdot\|$ はフロベニウスノルムとする.

本目的関数の目的は, 被験者 n 名の機能的結合行列が与えられた際に, (1) 式を最小化する Φ, Ψ_ℓ ($\ell = 1, 2$) を求めることである.

2.2 アルゴリズム

推定方法としては, 交互最小二乗法を用いて, 各パラメータを推定する. アルゴリズムの step は以下の通りである. なお, 停止条件は目的関数の値の更新幅があらかじめ定めた $\varepsilon > 0$ より小さくなったときとする.

Step 1 制約条件を満たす初期値として, Ψ_ℓ ($\ell = 1, 2$) を発生させる.

Step 2 Φ を更新する.

連絡先: 谷岡健資, 和歌山県立医科大学, 和歌山県和歌山市紀三井寺 811 番地, 073-441-0867, 073-441-0868, ktaniok@wakayama-med.ac.jp

Step 3 Ψ_ℓ ($\ell = 1, 2$) を更新する.

Step 4 停止条件を満たすまで Step2 と Step3 を繰り返す.

Step 2, Step 3 の更新ではそれぞれ Majorizing 関数を導出して, 各パラメータを更新する. Φ , Ψ_ℓ ($\ell = 1, 2$) は対称性かつ制約条件 (2) 式, (3) 式, (4) 式を充たすように推定を行う.

2.3 Majorizing 関数の導出および更新式

[Pietersz et al., 04] および [Simon et al., 10] と同様に不等式を用いて Majorizing 関数を導出する. まず, 任意の Φ , Ψ_ℓ ($\ell = 1, 2$) に対して以下を充たすような $\mathbf{X} = (\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_p)^T = (x_{js})_{j,s} \in \mathbb{R}$ ($j = 1, 2, \dots, p$; $s = 1, 2, \dots, r$), $\mathbf{Q}_\ell = (\mathbf{q}_{1\ell}, \mathbf{q}_{2\ell}, \dots, \mathbf{q}_{p\ell})^T = (q_{jo\ell})_{j,o} \in \mathbb{R}$ ($j = 1, 2, \dots, p$; $o = 1, 2, \dots, r$; $\ell = 1, 2$) が存在する.

$$\Phi = \mathbf{X} \mathbf{X}^T \quad (5)$$

$$\Psi_\ell = \mathbf{Q}_\ell \mathbf{Q}_\ell^T \quad (\ell = 1, 2) \quad (6)$$

ただし, $\|\mathbf{x}_i\| = 1$ ($i = 1, 2, \dots, n$), $\|\mathbf{q}_{i\ell}\| = 1$ ($i = 1, 2, \dots, n$; $\ell = 1, 2$) とする. (5) 式および (6) 式に基づいて Majorizing 関数を導出する. まず, Φ に関する Majorizing 関数を導出する.

$$\begin{aligned} & \sum_{i=1}^n \left\| \left(\mathbf{R}_i - w_2 \sum_{\ell=1}^2 u_{i\ell} \Psi_\ell \right) - w_1 \Phi \right\|^2 \\ & \leq 2\eta - 4 \sum_{i=1}^n \sum_{j_1 < j_2} r_{ij_1 j_2}^* \\ & \quad + 2 \sum_{j_1=1}^p \left(2\lambda - 2\mathbf{x}_{j_1}^T (\lambda \mathbf{y}_{j_1} - \mathbf{B} \mathbf{y}_{j_1}) - \mathbf{y}_{j_1}^T \mathbf{B} \mathbf{y}_{j_1} \right) = G(\mathbf{X}, \mathbf{Y}) \end{aligned} \quad (7)$$

ここで, η は定数, $\mathbf{R}_i^* = \mathbf{R}_i - w_2 \sum_{\ell=1}^2 u_{i\ell} \Psi_\ell = (r_{j_1 j_2 i}^*)$ ($j_1, j_2 = 1, 2, \dots, p$; $i = 1, 2, \dots, n$), $\mathbf{B} = \sum_{i=1}^n \sum_{j_2 \neq j_1} w_1^2 \mathbf{x}_{j_2} \mathbf{x}_{j_2}^T$, λ を \mathbf{B} の最大固有値, \mathbf{y}_{j_1} は前ステップで推定した \mathbf{x}_{j_1} とする. また, $G(\mathbf{X}, \mathbf{Y})$ を Majorizing 関数とし, $\mathbf{X} = \mathbf{Y}$ のとき, Majorizing 関数の値は (1) 式と同じ値となる. (7) 式に基づき, \mathbf{x}_{j_1} ($j_1 = 1, 2, \dots, p$) の更新式は以下のように導出することができる.

$$\mathbf{x}_{j_1} = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j_2 \neq j_1} r_{j_1 j_2 i}^* w_1 \mathbf{x}_{j_2} + \lambda \mathbf{y}_{j_2} + \mathbf{B} \mathbf{y}_{j_2}}{\left\| \sum_{i=1}^n \sum_{j_2 \neq j_1} r_{j_1 j_2 i}^* w_1 \mathbf{x}_{j_2} + \lambda \mathbf{y}_{j_2} + \mathbf{B} \mathbf{y}_{j_2} \right\|} \quad (8)$$

(7) 式と同様にして, Ψ_ℓ ($\ell = 1, 2$) に対しても Majorizing 関数を導出することができ, 更新式は (9) 式ようになる.

$$\mathbf{q}_{j_1 \ell} = \frac{\sum_{i \in C_\ell} \sum_{j_2 \neq j_1} r_{j_1 j_2 i}^\dagger w_2 \mathbf{q}_{j_2} + \delta \mathbf{s}_{j_2} + \mathbf{C} \mathbf{s}_{j_2}}{\left\| \sum_{i \in C_\ell} \sum_{j_2 \neq j_1} r_{j_1 j_2 i}^\dagger w_2 \mathbf{q}_{j_2} + \delta \mathbf{s}_{j_2} + \mathbf{C} \mathbf{s}_{j_2} \right\|} \quad (9)$$

ここで, C_1 は, クラス 1 の被験者の集合, C_2 のとき, クラス 2 の被験者の集合とする. また, $\mathbf{R}_i^\dagger = \mathbf{R}_i - w_1 \Phi = (r_{j_1 j_2 i}^\dagger)$ ($j_1, j_2 = 1, 2, \dots, p$; $i \in C_\ell$; $\ell = 1, 2$), $\mathbf{C} = w_2 \sum_{i \in C_\ell} \sum_{j_2 \neq j_1} \mathbf{q}_{j_2} \mathbf{q}_{j_2}^T$, δ を \mathbf{C} の最大固有値, \mathbf{s}_{j_2} は前ステップで推定した \mathbf{q}_{j_2} とする.

すなわち, アルゴリズムにおいて, Φ の更新は (8) 式により更新し, Ψ_ℓ ($\ell = 1, 2$) の更新は (9) 式により更新を行う.

3. 暗算課題時の機能結合性解析への適用

3.1 ワーキングメモリと暗算課題

認知機能の中でも, 会話や読書など, 日常的な場面において重要となるものの一つにワーキングメモリがある. ワーキングメモリは情報の処理をしつつ一時的に必要な情報を保持するシステムである [Baddeley and Hitch, 74][Baddeley, 00]. このような認知機能を解明するため, fMRI によりワーキングメモリの神経基盤についての研究が行われており, 前頭葉や頭頂葉, 前部帯状回がワーキングメモリに関与することが報告されている [芦阪, 10]. 本研究では, ワーキングメモリを検査する課題として暗算課題を用い, 暗算遂行中の脳活動を fMRI により計測したデータに対して, 提案手法を適用することでその有効性を検討する.

3.2 被験者と実験環境

被験者は, 健常成人 32 名 (年齢: 22.0 ± 1.2 , 男性: 20 名, 女性: 12 名, 右利き: 31 名, 左利き: 1 名) を対象とした. 被験者には, 本実験の方法, 危険性などを事前に説明し, 書面による同意を得た. MRI データの撮像には 1.5T Echelon Vega (日立製作所) を用いた. また fMRI 撮像時の画像提示ソフトとして, Presentation (Neurobehavioral System Inc.) を用い, 被験者からボタン押下による回答を取得するためのインタフェースとして fORP 932 Subject Response Package (Cambridge Research Systems) を使用した. 脳機能画像は Gradient-Echo Echo-Planer Imaging (GE-EPI) シーケンスで撮像した (TR = 3000 [ms], TE = 40 [ms], FA = 90 [°], FOV = 240 × 240 [mm], matrix = 64 × 64, thickness = 5.0 [mm], スライス枚数 = 20). T1 構造画像は Rf-Spoiled Steady state Gradient echo (RSSG) シーケンスで撮像した (TR = 9.4 [mm], TE = 4.0 [mm], FA = 8 [°], FOV = 256 × 256 [mm], matrix = 256 × 256, Thickness = 1.0 [mm], スライス枚数 = 194).

3.3 実験設計

暗算課題を用いて, fMRI 撮像を行った. 実験設計を 1 に示す. 本実験は, レストとタスクが交互に提示されるブロックデザインの実験設計で行った. タスクでは, 簡単な数式が提示されるタスク (Low-WM タスク) 3 つと難しい数式が提示されるタスク (High-WM タスク) 3 つがランダムに提示される. レストははじめが 30 s, その他が 36 s, タスクは 30 [s] となっている. レストでは注視点, 簡単な数式のタスクでは整数 1 桁の加算, 難しい数式のタスクではワーキングメモリを使用する小数点を含む 3 桁の四則演算が提示される. 被験者は, レスト中は固視点注視をし, タスク中は数式の正誤を判断し, その正誤に対応するボタンを押す. ボタンを押すと数式が切り替わるように設定されている.

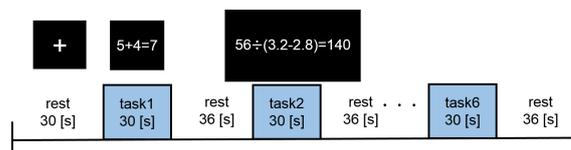


図 1: Task design of mental calculation

3.4 データの前処理

磁場不均一の影響を除外するため, fMRI データのはじめの 6 枚を除き, 計 136 枚の画像を解析に用いた. 前処理には SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) [Friston et al., 07] を用いた. 全ての画像は計測中の頭

部の動きを補正し、個人脳の機能画像と構造画像間での位置合わせを行い、個々の脳画像を Montreal Neurological Institute (MNI) 標準脳に合うように調整した後に、ガウシアンフィルタ (full width at half maximum: 8 mm) を用いて平滑化を行った。

3.5 機能的結合性解析：相関行列の抽出

脳領域間の協調関係を検討する場合、複数の領域間で脳活動 (BOLD 信号) の時系列相関を求め、その相関の高いものを該当脳領域間が「機能的に」結合しているとみなして解析する機能的結合性解析が有効である。本稿では、暗算課題中の機能的結合を解析するため、機能的結合性解析ツールとして conn[Susan and Nieto-Castanon 12] を用いた。SPM8 での前処理に追加して band pass filter (0.008 Hz - 0.09 Hz) をかけた後に、個々のボクセルの BOLD 信号から頭部の動きによるアーチファクト、白質と脳脊髄液の BOLD 信号を回帰子として除いた。タスク中の相関値を算出するため、各タスク期間中の BOLD 信号を抽出し、それぞれのタスク期間中の BOLD 信号を結合した。さらに AAL を用いて全脳を 116 の領域に分割し、領域ごとの BOLD 信号の平均を算出した。最後に領域間の BOLD 信号の Pearson 相関を算出し、フィッシャーの z 変換により母相関係数を推定した。全脳領域間の相関係数は 116×116 の対称行列として得られた。

3.6 提案手法の適用

本適用の目的は共通部分の影響を取り除いた暗算能力が高いクラスと暗算能力が低いクラス特有の領域間ネットワークを推定し、両クラスで差がある脳領域間の関係を解釈することである。

まず、クラスの作成方法について述べる。High-WM タスクに関するスコアの中央値より大きいスコアに対応する被験者の集団を暗算能力が高いクラスとし (16 名)、当該中央値より小さいスコアに対応する被験者の集団を暗算能力が低いクラス (16 名) とした。Low-WM タスクではなく High-WM タスクを選択した理由としては High-WM タスクの方がスコアの分散が大きかったためである。

上記の処理で作成された全被験者 ($n = 32$) の相関行列および暗算能力に関するクラスから、(1) 式を最小化するような被験者共通の相関行列 Φ 、暗算能力が高いクラスと低いクラスそれぞれの相関行列 Ψ_ℓ ($\ell = 1, 2$) を求める。また、 $w_1 = w_2 = 0.5$ とした。なお、提案手法では局所解が存在するため、初期値をランダムに 50 回発生させて適用を行い、そのなかで最も目的関数の値が小さい解を採用した。

本適用では、推定した暗算能力が高いクラスの相関行列と暗算能力が低いクラスの相関行列の差が 0.6 以上の領域間のみを抽出した。

3.7 結果・考察

ここでは、提案手法を適用した結果について考察を行う (図 3.7, 図 3.7)。暗算成績が高い被験者群の方が成績が低い被験者群より相関が高かった領域間結合に着目すると、左右の上・中後頭回と左右の中心傍小葉の機能的結合が特に両群で差が大きい結合として抽出されている。上・中後頭回は視覚連合野であり、中心傍小葉は体性感覚野に該当することから、暗算成績の高い群は提示された問題を視覚情報として処理し、ボタンプレスにより回答するためにこれらの領域間の結合性を高めたことが示唆される。また、楔部や上前頭回背側部、上頭頂小葉、楔前部、中前頭回眼窩部は、ワーキングメモリに関わる脳領域として先行研究でも報告されている [芋阪, 08, Marvel et al., 10]。また、左後部帯状回と左下側頭回の結合については、後部帯状

回が空間的な記憶に関わる領域であること、また下側頭回が物体認知や色・形の認識に関係していることから、提示された数字や四則演算の記号を認知し、記憶の引き出しを行っていることが推察される。

一方、低成績群の方が結合度が高い領域間結合の上位は、後部帯状回と側頭極上側頭回部の結合であった。側頭極上側頭回部は意味記憶や社会的・情動的機能に関わる領域であることから、暗算課題において問題の記憶に寄与する領域の結合が強化されていることがわかる。特に、高成績群で見られた視覚野と体性感覚野の結合が見られず、逆に側頭極や扁桃体のような情動に関わる領域が抽出されている。推察ではあるが、課題に取り組むことに不快感を覚え、成績の低下につながった可能性も考えられる。一方で高成績群は、画像で提示される暗算課題を視覚情報として一時的に記憶しながら計算し、回答することで高成績をおさめたと推察される。

以上から、提案手法はワーキングメモリに関わる脳領域を抽出することができることがわかった。さらに、結果より各群の特徴を抽出できることが示された。

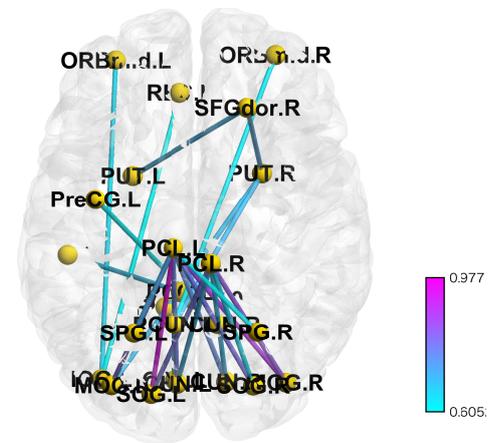


図 2: 暗算能力が高いクラス特有のネットワーク

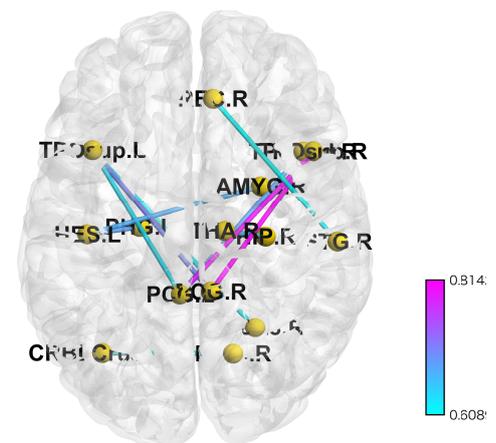


図 3: 暗算能力が低いクラス特有のネットワーク

4. おわりに

本報告では、複数の脳機能ネットワークデータおよび被験者に関する二つのクラスが与えられた際に各クラス特有の脳機能ネットワークを推定するための相関分析法及び Majorizing 関数に基づくアルゴリズムを提案した。また、本提案手法を実際の fMRI データに適用し、ワーキングメモリに関わる脳領域を抽出することができることを示した。

課題としては、数値実験による本提案手法の評価、被験者共通のネットワークと各クラス固有の脳機能ネットワークを直交するように推定する必要があること、スパース推定ができるよう手法を改良する必要があることが挙げられる。

参考文献

- [Baddeley and Hitch, 74] Baddeley, A.D. and Hitch, G. :The psychology of learning and motivation, Working memory, 8, 47–89 (1974).
- [Baddeley, 00] Baddeley, A.D.:The episodic buffer: a new component of working memory?, Trends in Cognitive Sciences, 4, 417–423 (2000).
- [Filippi 09] Filippi, M. : FMRI Techniques and Protocols, Springer Protocols, NewYork: Humana Press (2009).
- [Friston et al., 07] Friston, K.J., Worsely, K. J., Frackowiak, R.S.J., Mazziotta, J.C., and Evans, A. C. :Statistical Parametric Mapping: The Anof Functional Brain Images, London: Academic Press (2007).
- [Marvel et al., 10] Marvel, C.L., Cherie, L., and Desmond, J.E. :Functional topography of the cerebellum in verbal working memory, Neuropsychology review, 20 (3), 271–279, (2010).
- [Pietersz et al., 04] Pietersz, R. and Groenen, J.F: Rank Reduction of Correlation Matrices by Majorization, Quant. Finance, 4 , 649–662 (2004).
- [Varoquaux et al., 12] Varoquaux, G., Gramfort, A., Poline, J.B. and Thirion B. : Brain Covariance Selection: Better Individual Functional Connectivity Models Using Population prior, NIPS, (2016).
- [Varoquaux et al., 13] Varoquaux, G. and Craddock R.C. : Learning and comparing functional connectomes across subjects, NeuroImage, 80(15), 405–415 (2013).
- [Smith et al. 11] Smith, S., Miller, K., Salimi-Khorshidi, G., Webster, M., Beckmann, C., Nichols, T., Ramsey, J., and Woolrich, M.: Network modelling methods for fMRI, Neuroimage, 54, 875–891 (2011).
- [Simon et al., 10] Simon, D. and Abell, J.: A Majorization Algorithm for Constrained Correlation Matrix Approximation, Linear Algebra and its Applications, 432, 1152–1164 (2010).
- [Susan and Nieto-Castanon 12] Susan, W. and Nieto-Castanon, A. : Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks, Brain connectivity, 2(3), 125–141 (2012).

[芋阪, 10] 芋阪 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).

[芋阪, 08] 芋阪 直行 :ワーキングメモリの脳内表現, 京都大学学術出版会, (2008).