

# 研 究 報 告 書

## ボルツマンマシンを利用した脳の機能障害ダイナミクスを理解

研究タイプ：通常型

研究期間：2016年12月～2020年3月

研究者：江崎 貴裕

### 1. 研究のねらい

人間の思考や行動を司る脳の複雑なメカニズムは依然、深い謎に包まれている。特に、近年では単一のニューロンや脳の局所的な働きでは説明できない、複数の脳領域にまたがった連携が重要な役割を果たしていることが示唆されている。このような複雑な連携を紐解くためには、これらの脳活動の時間変化をひとまとめにして分析する手法が必要である。このために用いられる手法の一つがエネルギー地形解析と呼ばれる、多数の時系列を「エネルギー地形」の上に表現することで、ダイナミクスをとらえやすくする方法である。本プロジェクトでは、これを発展させて脳活動ダイナミクスを効率的に分析し、脳の活動のダイナミクスがどのように人間の脳の機能と関係しているかを明らかにすることを目指す。それにより、精神疾患をはじめとする脳の機能障害を発見し、特徴づける方法論を確立する。特にうつ病や、自閉症、統合失調症といった精神疾患では、こうした理解が正しい診断や処方につながる。現在、精度の高い治療が困難であるこうした疾患に対して、より精緻な理解を可能にすることで将来的な医療応用につなげる。

### 2. 研究成果

#### (1) 概要

まず、技術面の成果として、エネルギー地形解析の効率の良いアルゴリズムを確立し、より高速に、より広い問題に対して適用を可能にした。このアルゴリズムを実装したプログラムはソフトウェアとして一般のユーザーでも使いやすいうように整備して公開した。これは現時点で既に広く使用されており、別の研究者がこれを用いた論文も発表されている。

次に、実際にこれを用いて様々な文脈で脳の活動データを分析した。人間の認知機能の低下や、統合失調症、流動性知性、リスクに対する評価など、様々な脳機能の変化がダイナミクスの違いとして理解できることを示した。特に重要な概念として、「脳の状態の自発的な切り替えの速さ」という指標が、様々な脳の機能を良く説明することを発見した。

さらに、このエネルギー地形で表される状態を理論的に分析し、物理学の相転移と関連付けることに成功した。これは今まで知られていた脳の臨界理論とは異なるもので、脳のメカニズム理解に大きく貢献するものと考えられる。

#### (2) 詳細

##### エネルギー地形解析の効率化とソフトウェアの公開

エネルギー地形解析は、それを構成する一つ一つの分析に大きい計算量を必要としているため、データが大きくなると適用できない問題があった。本プロジェクトでは、精度の良い近似計算アルゴリズムの実装とダイクストラ法を用いた計算の簡略化により計算量を大幅に減少させた。これにより、手法の応用範囲を大きく広げることに成功した。本成果については原

著論文1. にまとめた。また、MATLAB 上の簡単なボタン操作でこの解析が実施できるソフトウェアを作成し、公開した(その他の成果1. )。このソフトウェアについては既に多くの研究者に広く使用されており、インパクトがあったと考えられる。

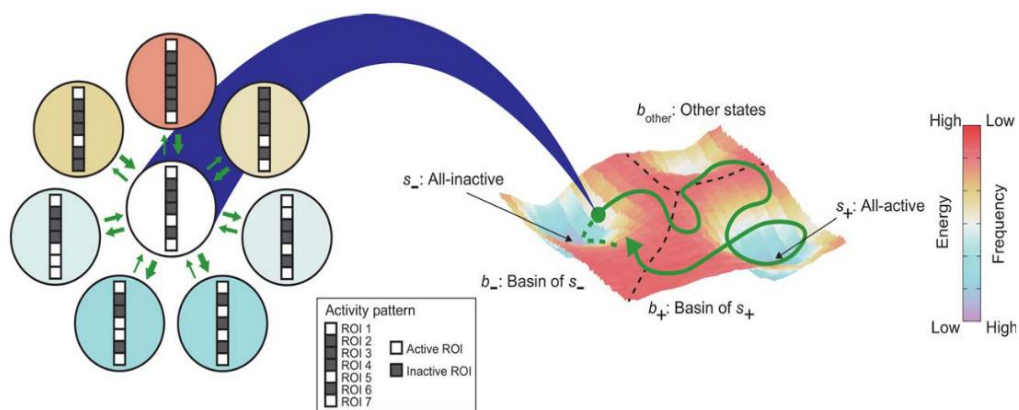


図. エネルギー地形解析の概念図.

### 脳ダイナミクスの定量化と様々な脳データの分析

まず、人間の認知機能の低下について脳のダイナミクスを分析した(原著論文2. )。これにより、特定の脳のネットワークの状態が切り替わる効率(ease of transition)が認知機能を良く説明していることを発見した。また、この効率を分析することにより、高齢化に伴って脳の機能があるネットワークから別のネットワークにシフトしていることも明らかになった。

さらに、このような「切り替え」は脳のネットワークの機能を良く特徴づけているということが明らかになりつつある。現在投稿準備中の研究では、統合失調症の患者と健常者との間で特定の脳状態の間の切り替えの様子が異なっていることが分かった。また他にも、人間のリスクに対する内部評価が切り替えの頻度で良く説明され、さらにそれが脳内物質と紐づいていることも分かっている。

このように、「脳状態の切り替え」という切り口で様々な脳機能が良くとらえられることが分かった。これは、静的な指標に頼ってきた従来研究とは大きく異なる新しいコンセプトであり、今後の発展が強く期待される。

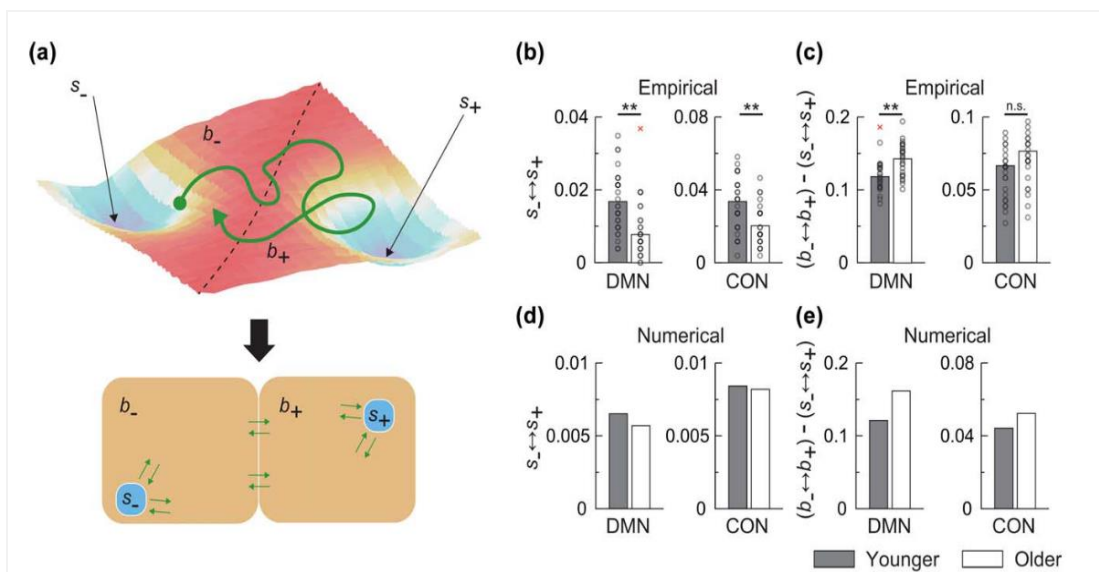


図. 脳の認知機能を良く説明するネットワークダイナミクス.

### 脳の切り替えにおける理論的な理解

脳状態の切り替えは、それが表現される「エネルギー地形」と強く結びついている。このエネルギー地形について一般的な理解を得るため、物理学の一分野である統計力学の理論を用いた解析を実施した。エネルギー地形解析では、エネルギー地形を最大エントロピーモデルと呼ばれるモデルで表現する。これは統計力学では Ising モデルと呼ばれる磁性体のモデルと本質的に同じものである。脳の状態を一つの Ising モデルで表現される磁性体とみなすと、どのような物理的な性質があるのかを調べた。この磁性体には、常磁性相、強磁性相、スピングラス相と呼ばれる三つの状態が存在することが知られている。本研究では脳の状態が常磁性相とスピングラス相の間に調整されていることがわかった。スピングラス相とはエネルギー地形に多くの谷が出現する状態に対応し、特に相と相の境界でこの谷の深さが極めて深くなる。脳の状態はこのような物理的な性質を利用して、様々な脳活動のパターンを持続させ、かつ適度にフレキシブルな状態を維持していることが示唆される。この研究は原著論文5. としてプレプリントサーバに発表し、現在、査読審査中である。

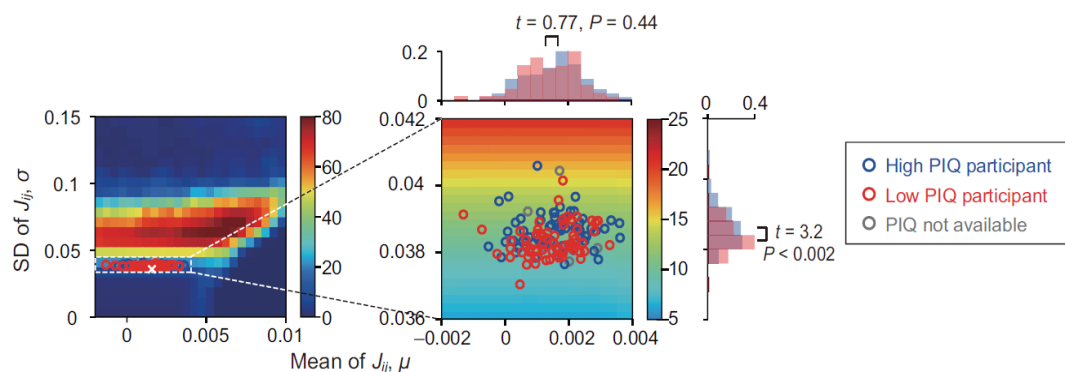


図. Ising モデルとして脳活動を見たときの個人の脳活動の特性.

### 3. 今後の展開

脳の切り替えによるダイナミクスの定量は様々な任意の脳活動、脳機能の分析に応用が可能である。このようにして様々な脳機能とダイナミクスの間に対応をつけていく。それにより、個々の問題がよりよく分析されるだけでなく、脳活動メカニズムの統一的な理解につながることも期待される。また、本研究で得られた理論的な枠組みは、それに基づいた新たな分析手法の開発だけでなく、人工知能分野への貢献をもたらすことも期待される。

### 4. 自己評価

研究目的の達成状況・研究の進め方については、おおむね想定通り推移したと考えている。当初は想定していなかった理論的な展開や脳内物質とダイナミクスの対応関係を見出すことにも成功したことで、深みのある研究ができた。一方、実際の精神疾患データの分析では様々なデータを分析したが、当初想定したよりも個人のばらつきや、測定された施設間のばらつきが大きいケースが多く(特に自閉症患者のデータなどがこれにあたり、近年他の研究でも問題が指摘されている)期待したよりは少ない結果で終わってしまった。それでも、高齢者の認知機能低下、統合失調症、リスクの評価機構、流動性知能など複数の異なる脳機能を「脳ダイナミクスの切り替え」という切り口で説明できたことは収穫であった(投稿準備中、査読審査中含む)。このコンセプトやそれに着想を得て行われる研究が増えることで、脳神経科学分野における今後の波及効果も期待できる。精神疾患の診断や治療などの医療応用はもちろん、昨今著しい発展を見せているブレインマシンインターフェースの実装や応用にも貢献することが期待される。

### 5. 主な研究成果リスト

#### (1) 論文(原著論文)発表

1. T Ezaki, K Nishinari, M Samejima, "K Igarashi, "Bridging the micro-macro gap between single-molecular behavior and bulk hydrolysis properties of cellulase", Physical Review Letters 122, 098102, 7 March 2019, DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.122.098102>
2. N. Masuda, M. Sakaki, T. Ezaki, T. Watanabe, "Clustering coefficients for correlation networks", Front. Neuroinform. 12:7 (2018)., 15 March 2018 DOI: <https://doi.org/10.3389/fninf.2018.00007>
3. T. Ezaki, M. Sakaki, T. Watanabe, N. Masuda, "Age-related changes in the ease of dynamical transitions in human brain activity", Hum. Brain Map. 39, 2673--2688 (2018)., 09 March 2018, DOI: <https://doi.org/10.1002/hbm.24033>
4. T. Ezaki, T. Watanabe, M. Ohzeki, and N. Masuda, "Energy landscape analysis of neuroimaging data", Phil. Trans. R. Soc. A 375, 20160287 (2017), 15 May 2017, DOI: <https://doi.org/10.1098/rsta.2016.0287>
5. T Ezaki, N Masuda, "Reinforcement learning account of network reciprocity", PloS one 12 (12), e0189220, 8 Dec 2017, DOI: 10.1371/journal.pone.0189220

(2) 特許出願

研究期間累積件数:0 件(公開前の出願件名については件数のみ記載)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

公開ソフトウェア

Energy Landscape Analysis Toolbox (ELAT) 2017 年 10 月

<https://github.com/tkEzaki/energy-landscape-analysis>

学会発表

1. Takahiro Ezaki, Michiko Sakaki, Takamitsu Watanabe, Naoki Masuda, “Energy Landscape Analysis of Age-Related Changes in Human Brain Activity”, Conference on Complex Systems 2018, ギリシャ, 2018 年 9 月
2. T. Ezaki, M. Sakaki, T. Watanabe and N. Masuda, “Energy Landscape Analysis of Age-Related Changes in the Human Brain”, Crossroads in Complex Systems, in Mallorca, Spain 2017/06/05 (Poster), スペイン, 2017 年 6 月

以上