

平成 27 年 6 月 13 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24560534

研究課題名(和文) 光イメージングおよび多次元生体信号計測による覚醒維持状態の脳・生理機能解析

研究課題名(英文) Analysis of brain and physiological function in arousal maintenance state against sleepiness using fNIRS and multiple physiological signals

研究代表者

吉田 久(YOSHIDA, Hisashi)

近畿大学・生物理工学部・教授

研究者番号：50278735

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000 円

研究成果の概要(和文)：本研究の主たる目的は光イメージング(fNIRS)および脳波に基づいた「眠気に抗した覚醒維持状態」の脳機能の解明と解析法を見出すことである。脳波計測の相補的な信号を計測するために導入したfNIRS信号には、脳活動による血中酸化・脱酸化ヘモグロビン量変化の成分だけではなく、心拍による血流量変化などの全身性成分や体動によるアーチファクトが少なからず含まれることが明らかになった。そこで本研究では脳血流動態(BOLD効果)を利用するfNIRS信号分離法と独立成分分析法による分離を組合せたハイブリッド分離方法を開発した。

研究成果の概要(英文)：The main objective of the research is to develop a method for analyzing functional brain networks using electroencephalography (EEG) and functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS). We introduced fNIRS signal because fNIRS signal have the advantage that there is no interference from electro-oculogram (EOG) signal. However, it has some drawbacks, i.e., it contains not only functional signals of the brain but also systemic physiological signals evoked by physiological changes and body motion. We evaluated a separation method based on differences in hemodynamic modalities and based on independent component analysis (ICA). We, then, propose a new method which combines the above two methods in order to compensate for the drawbacks of both the methods in a complementary style. The results showed that the proposed method could be removed various artifact which often contaminated fNIRS signals.

研究分野：統計的生体信号処理

キーワード：光トポグラフィー BOLD効果 脳機能成分 全身性成分 アーチファクト除去 独立成分分析(ICA) 覚醒維持状態 認知タスク

### 1. 研究開始当初の背景

本研究は、従来知見がほとんどなく、また通常の傾眠とは異なると考えられる「眠気に逆らい覚醒努力を課されている状態」における生理反応を定量的に評価した結果、覚醒維持の努力による影響と思われる特徴的な脱同期現象が脳波に現れることを見出したことに端を発している。我々は、この脳波に見られる特徴的な脱同期現象は前頭から視床下部・脳幹への神経活動によるものであるという仮説を提示しているが、本仮説をより強固な理論とするためには、より精密に前頭部の脳活動を評価する必要がある。しかし前頭部の脳波は、眼球運動によるアーチファクトの影響を受けやすく、また覚醒状態維持においては瞬目もの誘発は必然であることからアーチファクトの混入は避けられず、解析を困難なものにしている。そのため、前頭葉における脳活動を精密に検証するためには、眼球運動の影響を受けない生体信号の計測による多元的な計測・解析が重要であるとの考えに基づき、眼球運動の影響を受けない光イメージング計測と多次元生体信号の同時計測が、この問題を解決するための重要な点であるとの考えに至った。また我々の研究成果である等価帯域幅を中心とした時間-周波数解析法を更に発展させることによって、覚醒維持状態の生理状態の変化をはじめとする、特に脳機能の理解が一層進むとの認識が本研究立案に結びついた。

### 2. 研究の目的

本研究の主たる目的は光イメージングおよび脳波に基づいた「眠気に抗した覚醒維持状態」の脳機能の解明と解析法を見出すことである。光イメージング計測とは、生体内ヘモグロビンの酸素結合状態変化を近赤外線の吸収特性を利用して計測するものであり、脳の局所的な活動を反映した定量的な計測ができる物理量として近年注目されている。光イメージング計測には、本研究課題にとって重要な2つの大きな特徴を有している。1つは脳波とは異なり眼球運動による電気的変化の影響を受けないことである。2つ目は、脳波と相補的な脳活動量を計測できることである。光イメージング計測は、空間解像度が高く、時間分解能が低い、逆に脳波計測は、空間解像度が低く、時間分解能が高いという特徴を持つ。そこで、本研究ではアーチファクト除去法に関する研究と合わせて、両計測信号の相補的な特徴を利用して、「覚醒維持状態」の脳機能解析法を確立させることである。

### 3. 研究の方法

本研究ではまず脳波解析と光イメージング解析の相補的な特徴量を抽出するために、これまでの研究成果と同一の実験条件を設定した実験を実施した。すなわち、「眠気に抗して覚醒維持を課した状態」において、光イ

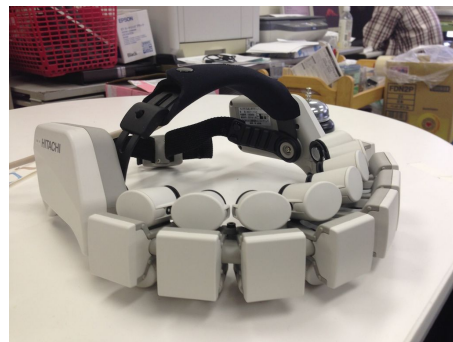
メージングと多次元生体信号の計測（脳波、心電図、血圧、規準化脈波容積ならびに、眼球運動計測）を行った。

その結果、脳波計測の相補的な信号を計測するために導入した光イメージング信号には、脳活動による血中酸化・脱酸化ヘモグロビン量変化の成分だけではなく、心拍による血流量変化などの全身性成分や体動によるアーチファクトが少なからず含まれることが明らかになった。光イメージング計測を導入する当初の目的の1つは、脳波とは異なり眼球運動による電気的変化の影響を受けないという特徴を利用するためであったが、眼球運動によるアーチファクトとは原因の異なるアーチファクトが混入し、しかもこれらの信号レベルは無視できる大きさを遙かに超えており、その後の解析に大きな支障を来すことが明らかになった。そこで本研究では、脳波及び光イメージング計測による脳機能解析のための方法を確立するためには、まず光イメージング計測時に混入するアーチファクト除去法の確立が重要であるとの認識に至った。以下では、光イメージング計測時に混入するアーチファクト除去法を中心に、以下にその研究成果を報告する。

### 4. 研究成果

#### (1) 使用機器

本研究では、本科研費で購入した日立メディコ製のウェアラブル光トポグラフィ WOT-100を用いて、脳活動に起因するヘモグロビン変化を計測する実験を行った。本計測装置は前



頭部のヘモグロビン濃度変化を最大 22ch で計測することが出来る。

図 1 日立製 ウェアラブル光トポグラフィ WOT-100

#### (2) 実験方法

光イメージング信号（以下 fNIRS 信号と記す）には脳活動に伴うヘモグロビン濃度変化以外のヘモグロビン濃度変化、すなわちアーチファクトが含まれている。脳活動以外のヘモグロビン濃度変化の要因としては、1. 心拍、呼吸等の生体活動、2. 体動、3. 装置のずれ、などが考えられる。そこで、上記の想定されるアーチファクトを故意に混入させるために、特定の動作（安静閉眼、お辞儀、咀嚼）を被験者に行わせる実験を行った。安静閉眼時においては、心拍や呼吸による全身性の血

流量変化が、お辞儀動作時には、体動（頭部位置変化）による血流量変化が、また咀嚼時には咀嚼運動に伴う計測器のセンサー位置変化による血流量変化が顕著に混入することを想定した。計測時間はいずれの実験も 50 秒であり、お辞儀動作は 10 秒間座位、続いて 3 秒かけて頭部を下げ、その状態を 34 秒間維持し、その後 3 秒間で、頭部を上げる。咀嚼運動は 1 秒から 2 秒周期で行うよう指示した。

### (3) アーチファクト分離手法

#### 血流動態に基づく fNIRS 信号分離

脳組織内で神経活動が生じると、図 2 のように赤線で示すオキシヘモグロビン(HbO)が増加し、青線で示すデオキシヘモグロビン(HbR)が減少する。これを BOLD 効果と呼ぶ。

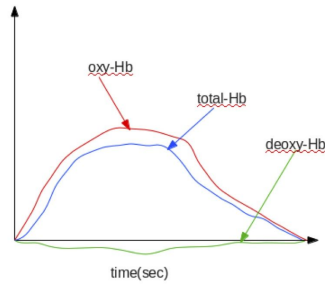


図 2 血流動態 (BOLD 効果)

一方で、拍動、姿勢変動、呼吸などは、図 3 に示すように HbO、および HbR は同方向に増加、減少すると考えられる。

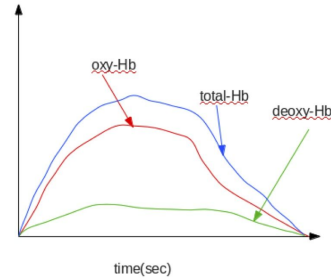


図 3 血流動態 (全身性成分)

上述のように、様相の異なる二つの血流成分が fNIRS の観測信号に含まれているとすると、通常の NIRS の計測で得られた HbO、HbR は、以下のように脳機能成分 (HbO<sub>F</sub>, HbR<sub>F</sub>) と全身性成分 (HbO<sub>S</sub>, HbR<sub>S</sub>) に分離して考えることが出来る。

$$\begin{pmatrix} \Delta HbO \\ \Delta HbR \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \Delta HbO_F \\ \Delta HbR_F \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \Delta HbO_S \\ \Delta HbR_S \end{pmatrix} \quad (1)$$

山田らは BOLD 信号の特徴を以下の式で表現し、

$$\begin{pmatrix} \Delta HbR_F \\ \Delta HbR_S \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} k_F & 0 \\ 0 & k_S \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Delta HbO_F \\ \Delta HbO_S \end{pmatrix} \quad (2)$$

式(1)、(2)の連立方程式を解くことで、以下

の式が得られる。

$$\begin{pmatrix} \Delta HbO_F \\ \Delta HbR_F \end{pmatrix} = \frac{1}{k_F - k_S} \begin{pmatrix} -k_S & 1 \\ -k_F k_S & k_F \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Delta HbO \\ \Delta HbR \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} \Delta HbO_S \\ \Delta HbR_S \end{pmatrix} = \frac{1}{k_F - k_S} \begin{pmatrix} k_F & -1 \\ k_F k_S & -k_S \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Delta HbO \\ \Delta HbR \end{pmatrix}$$

これによって脳機能成分 (HbO<sub>F</sub>, HbR<sub>F</sub>) と全身性成分 (HbO<sub>S</sub>, HbR<sub>S</sub>) を分離することが可能である。そこで我々も本方法を採用した。

#### 独立成分分析法による fNIRS 信号分離

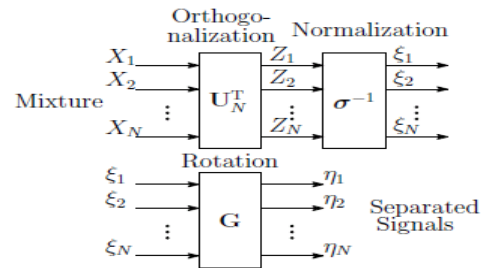


図 4 独立成分分析

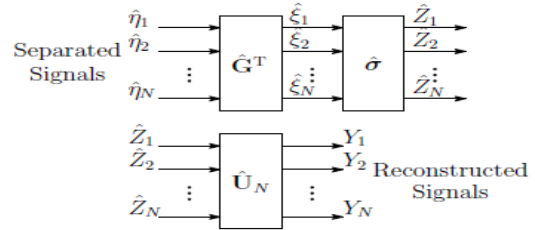


図 5 独立成分の再合成

アーチファクトを含んでいる fNIRS 信号 X(t) を ICA によって、独立成分 (t) に分解する (図 4)。独立成分の中からアーチファクト成分を除去したのち、図 5 のように再合成を行うことによって、アーチファクトを除去する。

### (4) fNIRS 信号計測結果

安静閉眼 (図 6)、お辞儀 (図 7)、咀嚼 (図 8) 時における fNIRS 源信号を以下に示す。

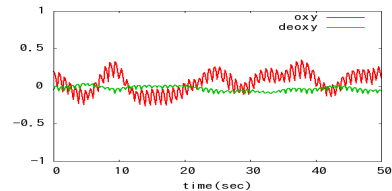


図 6 閉眼安静時の fNIRS 源信号

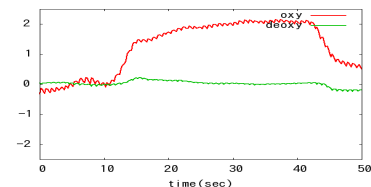


図 7 お辞儀時の fNIRS 源信号

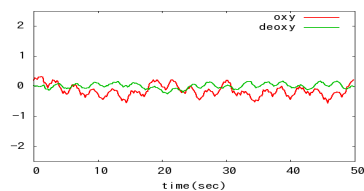


図 8 咀嚼時の fNIRS 源信号

いずれにも明らかなアーチファクトの混入が見られる。こうしたアーチファクトは脳機能成分を解析する上で大きな問題となる。そこで、上述の提案手法によってこれらの異なるアーチファクトをどの程度分離できるかを検討した。

#### (5) 血流動態に基づく脳機能成分の分離結果

以下に、山田らが提案する分離手法に基づいた分離結果を示す。

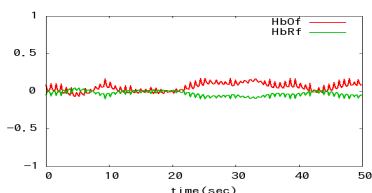


図 9 閉眼安静時の脳機能成分 (BOLD 効果を利用した分離)

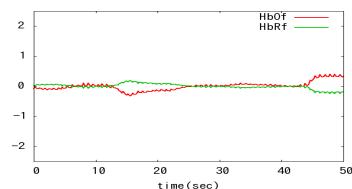


図 10 お辞儀時の脳機能成分 (BOLD 効果を利用した分離)

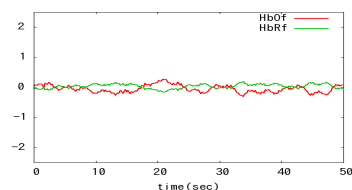


図 11 咀嚼時の脳機能成分 (BOLD 効果を利用した分離)

本手法を用いた場合、全身性成分の一つである、ゆっくりとした動作などに付随するアーチファクトは、fNIRS の原信号からうまく分離でき、脳機能成分が抽出されているかのように見えるが、よく見ると心拍などによる血流動態変動成分が残っている。また当然ではあるが、咀嚼運動によるセンサーずれによるアーチファクト成分は除去できていない。

一方で、独立成分分析法によるアーチファクト除去の結果では、心拍変動によるアーチファクトは除去できるものの、体動などによるゆっくりとしたアーチファクト成分は分離できなかった。血流動態変動(BOLD 効果)

の特徴を利用した脳機能成分の分離方法と独立成分分析法を利用した脳機能成分の分離方法にはそれぞれ得手、不得手があることがわかったので、これらを組合せた新しいハイブリッド的方法を以下に示す。

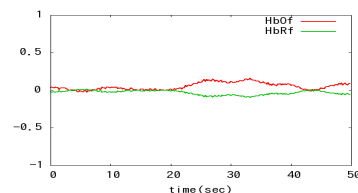


図 12 閉眼安静時の脳機能成分(ハイブリッド法による分離)

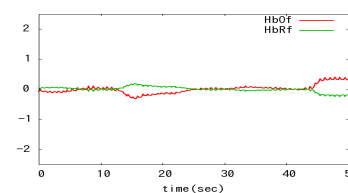


図 13 お辞儀時の脳機能成分(ハイブリッド法による分離)

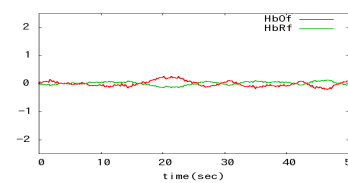


図 14 咀嚼時の脳機能成分(ハイブリッド法による分離)

血流動態変動(BOLD 効果)の特徴を利用した分離方法と独立成分分析法を利用した脳機能成分分離方法を組合せたハイブリッド法では、今回想定した3種類のアーチファクトがいずれも除去できていることがわかる(図 12, 13, 14)。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 14 件)

1. Shogo Honda, Takeshi Kohama, Tatsuro Tanaka and Hisashi Yoshida, "Quantitative assessments of arousal by analyzing microsaccade rate and pupil fluctuations prior to slow eye movements," Proceedings of the 36th Ann. Int. Conf. of the IEEE EMBS. Vol. 2014, pp. 2229-2232, 2014. DOI: 10.1109/EMBC.2014.6944062 (査読有).
2. 富永滋, 吉田久, 中迫昇, "脳波に重畳する喫食性雑音の独立ベクトル分析 (IVA) を用いた分離法," 電子情報通信学会技術報告, Vol. 114, No. 51, (MBE-2014), pp. 37-41, 2014, (査読有).



- 無).
3. Shogo Honda, Takeshi Kohama, Tatsuro Tanaka and Hisashi Yoshida, "Quantitative evaluation of arousal level based on the analyses of microsaccade rates and pupil fluctuations," Proceedings of the 35th Ann. Int. Conf. of the IEEE EMBS., Vol. 2015, pp. 2108 - 2111, 2013, DOI: 10.1109/EMBC.2013.6609949 (査読有).
  4. 小濱剛, 吉田久, 山脇伸行, 濱野有紀, 清水達央, "前頭前野外側部のヘモグロビン濃度解析による課題非依存性思考状態の客観的評価," Memoirs of the Faculty of Biology-Oriented Science and Technology of Kinki University, No. 32, pp. 43-52, 2013 (査読有).
  5. 小濱剛, 吉田久, 北林勇弥, 兵頭宏紀, "固視微動と心拍変動の解析に基づく映像酔いをもたらす映像要素の定量的分析," Memoirs of the Faculty of Biology-Oriented Science and Technology of Kinki University, No. 30, pp.1-16, 2012. (査読有).
  6. Hisashi Yoshida and Sho Kikkawa, "EEG analysis of frontal lobe area in arousal maintenance state against sleepiness," Proceedings of the 34th Annual International Conference of the IEEE, Vol. 2012, pp.2933-2936, 2012, DOI: 10.1109/EMBC.2012.6346578 (査読有).

〔学会発表〕(計 17 件)

1. Hiroki Namikawa, Takeshi Kohama, and Hisashi Yoshida, "A Resting-State Fmirs Analysis Evoked by Low-Passed Dynamic Random-Dot Patterns," 36th Ann. Int. Conf. of the IEEE EMBS, 08/26/2014 - 08/30/2014, Chicago (USA)
2. Yasuto Yoshioka, Hisashi Yoshida, Masaharu Miyauchi, Naoki Nakano, Amami Kato, "A Method of Connectivity Analysis of Electrooculography in Intractable Epilepsy," 36th Ann. Int. Conf. of the IEEE EMBS, 08/26/2014 - 08/30/2014, Chicago (USA)
3. Hisashi Yoshida and Takeshi Kohama, "Evaluation of visual factors of visually induced motion sickness by analyzing fixation eye movements and heart rate variability," European Conference on Visual Perception (ECVP2013), 08/25/2013 - 08/29/2013, Bremen (Germany)
4. Takeshi Kohama, Sho Endo and Hisashi Yoshida, "Persistent inhibition of microsaccades caused by attentional concentration," European Conference

- on Visual Perception (ECVP2013), 08/25/2013 - 08/29/2013, Bremen (Germany)
5. Shogo Honda, Takeshi Kohama and Hisashi Yoshida, "An arousal level assessment by analyzing microsaccade rate and pupil fluctuation in preceding period of slow eye movements", The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro2013), 06/20/2013 - 06/23/2013, Kyoto International Conference Center (Kyoto).
6. 本田彰吾, 小濱剛, 吉田久, "覚醒水準変動の客観的評価のための SEM 検出手法," 映像情報メディア学会 2012 年冬季大会, 2012 年 12 月 18 日 ~ 2012 年 12 月 19 日, 東京理科大学森戸記念館 (東京都).
7. Hisashi Yoshida and Sho Kikkawa, "Copula based Positive Time-Frequency Distribution in Stochastic Processes and Its Application to Biosignals," World Congress 2012, 05/26/2012 - 05/31/2012, Beijing (China).

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉田 久 (YOSHIDA Hisashi)  
近畿大学・生物理工学部・教授  
研究者番号：50278735

(2)研究分担者

小濱 剛 (KOHAMA Takeshi)  
近畿大学・生物理工学部・准教授  
研究者番号：90295577

(3)連携研究者

なし