

視機性刺激呈示時に計測した fMRI 信号の 独立成分分析 (ICA) を用いた解析

神作 憲司^{1,2}, 三浦健一郎^{1,2}, 村木 茂¹, 橋本幸紀^{1,2},
高橋俊光^{1,2}, 肖 瑞亭^{1,2}, 飯島敏夫^{1,2}, 河野憲二^{1,2}

¹産業技術総合研究所脳神経情報研究部門 ²科学技術振興事業団

はじめに

広い視野を動かすと、視野の動く方向に視機性応答 (optokinetic response ; OKR) と呼ばれる眼球運動がおきる¹⁾。また、広い視野が動いた場合の視運動関連領野の神経細胞の応答性は、視野の移動する速度により異なると言われている^{2),3)}。我々は数種類の速度で視野を動かすことで、視運動関連領野における fMRI 信号に応答性の違いを見出すことを目的とした。今まで fMRI 信号の解析に一般的に用いられていた相互相関解析などの解析方法が、信号変化の時間変化に関するアприオリな仮定が必要であったのに対し、独立成分分析 (independent component analysis ; ICA) はこうした仮定を一切置かないので、あらかじめ仮定することが示されている⁴⁾。このため我々は、この ICA を用いて fMRI 信号の時空間特性を検討した。さらに、ICA の結果から各脳領域における fMRI 信号の時間変化に関する生理学的な仮説を立て、その仮説を基に作成したテンプレート (鋳型) を用いて相互相関解析を行うことでその仮説の妥当性を評価した。その結果、視運動関連領野の fMRI 信号変化と視野の移動速度の関係に新発見を得ることができたので紹介し

たい。

対象および方法

対 象

被験者は、健常成人 4 名 (男性 3 名, 女性 1 名), 全員右利き⁵⁾である。すべての実験は、産業技術総合研究所 MRI 研究倫理委員会の承認を得て、被験者からの口頭および書面による同意の下に行った。

タスク

被験者には、PC で作成した視覚刺激を、液晶プロジェクターを用いてスクリーン上へ投影し、鏡に反射させて呈示した。視覚刺激としては、右方向に 4、若しくは 20°/s の一定速度で動くランダムドット像 (Fig. 1Aa, c) と、静止したランダムドット像 (Fig. 1Ab, d) とを用い、それぞれを 40 秒ごと 4 回ずつ繰り返し呈示するものを用いた。固視点がない条件 (Fig. 1Aa, b) と、固視点がある条件 (Fig. 1Ac, d) とで実験を行った。行った実験は、固視点なしでランダムドットの移動速度 20°/s, 固視点なしでランダムドットの移動速度 4°/s, 固視点ありでランダムドットの移動速度 20°/s, 固視点ありでランダムドットの移動速度 4°/s の 4 実験である。また、被験者ごとに

キーワード fMRI, independent component analysis (ICA), optokinetic response (OKR), V1, V5

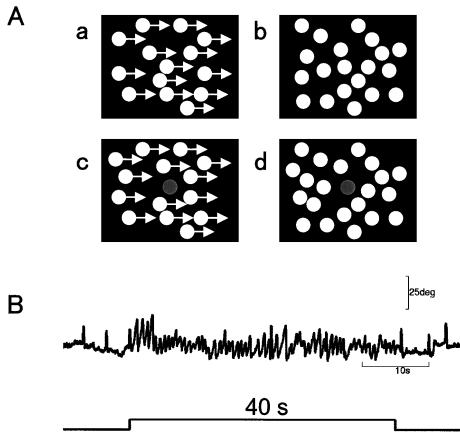


Fig. 1.
 A: Simplified representation of visual stimuli used in the experimental conditions. Random dots patterns were presented in moving conditions (a, c) and stationary conditions (b, d) with (c, d) and without (a, b) presentation of a fixation point.
 B: Optokinetic response recorded by Ober 2 system (Permobil, Sweden) from subject KK. The record shows the slow and quick phases during an OKR condition. Note stimulus direction for OKR shown by upward directions.

実験の順番はランダム化した。
 イメージング

fMRI 信号の計測には 3T GE Signa LX Horizon System で GE 系 EPI を用い、Axial-oblique 断 10 スライスに対し、各実験ごと 190 フェーズの fMRI 画像を撮像した (TR = 2000 ms, TE = 35 ms, matrix = 64 × 64, field of view = 20 cm × 20 cm, slice thickness = 6 mm, inter-slice thickness = 3 mm, flip angle = 45 degrees)。
 眼球運動計測

眼球運動は Ober2 Eye Trace system (Permobil, Sweden) を用いて計測した。Fig. 1B には、固視点なし、ランダムドットの移動速度 20°/s の条件において測定した代表例での眼球

運動の測定結果を示している。視覚刺激に同期して、OKR が誘発されているのが分かる。MRI 画像撮影に伴うノイズの混入により正確な評価は困難であるが、この時の網膜上の像のブレ (レチナルスリップ) を計算すると、およそ 4°/s であった。

解析

まず ICA を用いて、fMRI データの時空間特性を検討した。ICA は、electroencephalography (EEG) や magnetoencephalography (MEG) の時系列データを、時間方向の独立性の仮定を基に独立成分を分離する方法として用いられることも多いが、近年 fMRI データを、空間方向の独立性の仮定を基に独立成分を分離する方法としても用いられてきている^{6),7)}。ICA のアルゴリズムとしては、Bell and Sejnowski⁸⁾, Karhunen, Oja ら⁹⁾により提案されたものを用い、さらにその収束性を改善するために Nishimori ら¹⁰⁾による手法を併用した。

固視点なしでランダムドットの移動速度 20°/s、固視点なしでランダムドットの移動速度 4°/s、固視点ありでランダムドットの移動速度 20°/s、固視点ありでランダムドットの移動速度 4°/s の 4 実験のそれぞれ 190 フェーズのうち、はじめの 10 フェーズを除いた 180 フェーズ分を、この順番でつなぎ合わせたデータを作成し、そのつなぎ合わせたデータに対して ICA を適用した。スプライン補間によって各スライス 10 枚の間での画像の撮影時刻を補正した。分離する独立成分数は、計算機の計算能力を考慮し 48 成分とした。48 成分へと減少させる ICA の前処理段階では主成分分析のアルゴリズムを用いた。得られた各独立成分は、10 枚のスライス画像 1 組を与える。独立成分は分散を 1 に規格化し、絶対値 2 以上のデータ点を擬似カラーで平均の画像上に表示した。混合行列の i 行 j 列成分は、 i 番目のフェーズ

2001 年 2 月 7 日受理 2001 年 5 月 2 日改訂
 別刷請求先 〒305-8568 茨城県つくば市梅園 1-1-1 中央第 2 産業技術総合研究所脳神経情報研究部門 神作憲司

画像に対する j 番目の独立成分の混合係数である。したがって、混合行列の j 列成分は、第 j 独立成分の時間方向の強度（時間波形）を示すことになる。さらに独立成分は、対応する混合行列の成分（時間波形）と、タスクのタイミングで作成した矩形波との相互相関の結果得られた相関係数が高い順番に並べた。

ICA は、あらかじめ仮定することが困難な時間変化をおこすような脳の領域の検出に適することが示されている⁴⁾。我々はこうした ICA の特徴を利用し、ICA の結果から各脳領域における fMRI 信号の時間変化に関する生理学的な仮説を立て、その仮説を基に作成したテンプレート（鋳型）を用いて相互相関解析を行い、その仮説の妥当性を評価した。

結 果

ICA による解析結果

ICA を用いて 48 独立成分に分離し、分離された独立成分を、対応する混合行列の成分（独立成分に対応する時間波形）と、タスクのタイミングとの強い相関が認められた順で並べた。その結果、4 名のうち 2 名の被験者では、1 番目の独立成分には、空間的に V5¹¹⁾ を含み、第 1 次視覚野（V1）後方部にも分布し、さらにいわゆる背側経路¹²⁾に広く分布する成分が見られ、2 番目の独立成分には、空間的に V1 前方部を含んで分布する成分が見られた。また、空間分布をより見やすくするために、ICA により独立成分として分離された空間分布を、同一被験者の三次元脳画像に重ね合わせた画像も作成した。代表例を Fig. 2 に示した。V1 に関しては、後方部（Fig. 2Aa, Ba）、前方部（Fig. 2Ab, Bb）に分かれて分布していることが分かる。それぞれの独立成分に対応する時間波形を検討すると、V5 を含み、第 1 次視覚野（V1）後方部にも分布し、さらにいわゆる背側経路に広く空間的に分布する成分では、固視点の有り無しにかかわらず刺激が動いている場合

に強い変化が見られた（Fig. 2Aa）。一方、V1 前方部を含み空間的に分布する独立成分に対応する時間波形では、固視点がある場合には、刺激が動いていても明らかな時間成分の変化が見られず、固視点がなく刺激の動きの速い場合に強い変化が見られた（Fig. 2Ab）。

残り 2 名の被験者では、1 番目の独立成分に、先述の 2 名の被験者での 1 番目の独立成分と、2 番目の独立成分を合わせた領域、つまり V5 を含み、いわゆる背側経路に広く空間的に分布し、さらに V1 前方部および後方部を含み空間的に分布する成分が見られた。代表例を Fig. 3 に示す。独立成分に対応する時間波形も、先述の 2 名の被験者での 2 成分を混合したような変化を示した。

我々は、ICA により得られた結果から、今回のタスクを用いて計測された fMRI 信号の時間変化に関して、「刺激が移動する場合に常にほぼ一定の脳活動を示す領域と、固視点がある場合にはあまり活動しないが、固視点がなく、刺激の移動速度が速い場合に特に脳活動を示す領域とが混在しており、それぞれは V5 から背側経路と V1 後方部を含む領域、そして V1 前方部を含む領域に分布している」という新たな生理学的な仮説を設定した。

相互相関法による解析結果

我々は ICA の結果から各脳領域における fMRI 信号の時間変化に関する生理学的な仮説を立て、その仮説を基に作成したテンプレート（鋳型）を用いて相互相関解析を行い、その仮説の妥当性を評価することを試みた。

まず、「刺激が移動する場合に常にほぼ一定の脳活動を示す領域」に対応した‘テンプレート A’（Fig. 4A）を、「固視点がある場合にはあまり活動しないが、固視点がなく、刺激の移動速度が速い場合に特に脳活動を示す領域」に対応した‘テンプレート B’をそれぞれ作成することを試みた。テンプレート B を導くために、視覚刺激に対する反応が矩形波状に観察されるとし、線形回帰モデルの式(1)を用いて分

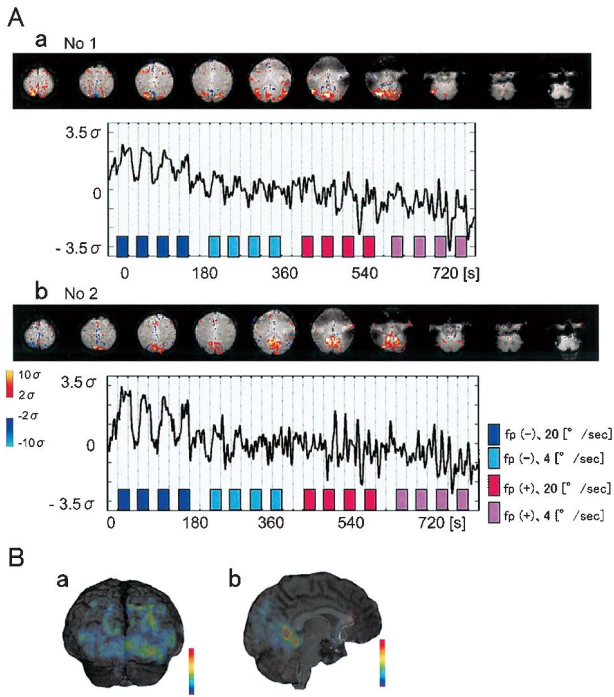


Fig. 2.

A : Spatial distributions and temporal profiles of the first and second independent components from subject KM. Decomposed 48 independent components were sorted by values of correlation coefficients yielded by the cross-correlation analysis. The first independent component was distributed over posterior V1, V5 and successive dorsal brain regions, and the temporal profile of the component did not demonstrate apparent speed dependency (a). The second independent component was distributed over anterior V1, and the temporal profile of the component showed speed-dependent responses during the OKR conditions (b).

B : Composite images of the distribution derived from ICA. The spatial distributions are shown on a semi-transparent 3-D anatomic image of the same subject (gray).

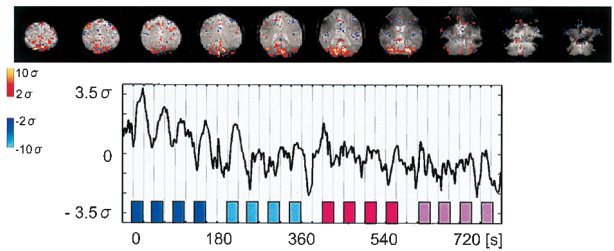


Fig. 3. In this subject (KK), first independent component was distributed over V5 and V1.

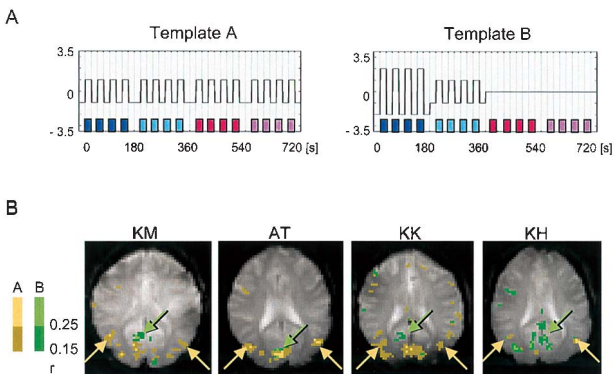


Fig. 4.

A : Hypothesized temporal profiles derived from the ICA results.

B : Spatial distributions revealed by the cross correlation analysis. On a pixel-by-pixel basis, the cross correlation analysis was applied twice using Template A and B. Yielded correlation coefficients were compared pixel-by-pixel, and higher correlation coefficients were demonstrated in yellow (Template A) or green (Template B). Yellow arrows indicate yellow pixels detected over V5, and green arrows indicate green pixels detected over anterior V1.

離された ICA の時間波形を近似することを試みた (線形回帰解析法¹³⁾).

$$f(t-\Delta) = a \cdot w_1(t) + b \cdot w_2(t) + c \dots \dots \dots (1)$$

この式で $w_1(t)$ は速さ $20^\circ/s$ のタスクでの結果に対応する矩形波, $w_2(t)$ は速さ $4^\circ/s$ のタスクでの結果に対応する矩形波, a, b はそれぞれの感受性係数, c は定数項, $f(t)$ は振幅の異なる矩形波の線形和を表しており, Δ が時間遅れを表している. この a, b, c, Δ のパラメータは, 実際の ICA の時間波形と, $f(t)$ との累積二乗誤差が最小になるように求めた. こうすることで, テンプレート B の a/b 比を, 客観的に設定できると考えられる.

このようにして得られたテンプレート B が, 実際の ICA の時間波形をどの程度近似できたかというフィットの良さを示す指標として, 式(2)で求められる決定係数 (R^2) を用いた. 決定係数は 0 から 1 の範囲の値を取り, 1 に近いほど, 実際の ICA の時間波形を良く近似できたことを示す.

$$R^2 = 1 - (\sum(f(t) - F(t))^2 / \sum(F(t) - f)^2) \dots (2)$$

この式で $F(t)$ は実際の ICA の時間波形, $f(t)$ は振幅の異なる矩形波の線形和, f は実際の ICA の時間波形の時間平均, t は時間を表わす.

その結果, 時間遅れ Δ が 4 s, $a=2, b=1$ のときに最大の決定係数 0.55 を得た. このことから, テンプレート B における振幅の比は, $a/b=2$ とするのが最適であると導き出された (Fig. 4A 右).

こうして作成されたテンプレート A, テンプレート B (Fig. 4A) を用いて, fMRI の元データに対して, ピクセルごとに相互相関解析を行った. 得られたそれぞれの相関係数を比較し, テンプレート A でより高い相関係数を得た場合には黄色で, テンプレート B でより高い相関係数を得た場合には緑色で表示した (Fig. 4B). すべての被験者において, テンプレ

レート A に対しては V5, V1 後方部を中心とする領域に, テンプレート B に対しては V1 前方部を中心とする領域に, より強い相関が認められているのが分かる. この結果は, 「刺激が移動する場合に常にはほぼ一定の脳活動を示す領域と, 固視点がある場合にはあまり活動しないが, 固視点がなく, 刺激の移動速度が速い場合に特に脳活動を示す領域とが混在しており, それぞれ V5 から背側経路と V1 後方部を含む領域, そして V1 前方部を含む領域に分布している」との我々の仮説の妥当性を示すものと言える.

考 察

ICA の有用性について

今まで fMRI 信号の解析に一般的に用いられていた解析方法が, 信号変化の時間変化に関するアプリアリな仮定が必要であったのに対し, ICA は, こうした仮定を一切置かないので, あらかじめ仮定することの困難な時間変化をおこすような脳の領域の検出に適するということが示されている⁴⁾. 我々はこうした ICA の有用性を十分に利用し, ICA の結果から, 各脳領域における活動変化に関する仮説を立て, その仮説の妥当性を相互相関法で評価した. その結果, 視運動関連視野の fMRI 信号変化と視覚刺激の速度の関係に新発見を得ることができた.

V5 を含む背側経路の脳領域について

サルを用いた生理学的な実験により, V5 の神経細胞が, 強い方向選択性をもつことが知られている³⁾. 今回の我々の結果でも, V5 領域の fMRI 信号は背景が動く場合に常に変化しており, V5 領域が動きを検出に深く関与していることを支持する結果となった. さらに, 分離された独立成分の結果を見ると, V5 のみ単独の成分としては分離されず, V5 から後頭頂葉へと連続して分布する成分として分離された. 動きの知覚が失われた臨床例の報告によると, V5 のみならずより広い領域の損傷が認め

られている¹⁴⁾。これは、独立成分分析の結果分離された空間分布が、いわゆる背側経路、つまり特定の機能系を反映していることを示唆し興味深い。

V1を含む脳領域について

サルを用いた生理学的な実験により、V1の神経細胞が、速い動きよりもより遅い動きに対して高い発火確率をもつことが知られている²⁾。今回の我々の結果で、固視点がある場合のV1の信号には、視覚刺激の移動速度を4°/s, 20°/sにした場合で差が認められなかったのは、レチナルスリップが大きすぎ、逆にV1の神経細胞の活動が抑えられたためであると考えられる。これに対し、固視点がない場合にはV1において視覚刺激の移動速度が速いほど、強いfMRI信号変化が認められた。OKR時のレチナルスリップを概算すると、視覚刺激の移動速度を20°/sにした場合でおよそ4°/sとなった。レチナルスリップでは、固視点がなく視覚刺激の移動速度が20°/sの場合と、固視点があり視覚刺激の移動速度が4°/sの場合とが対応することになり、V1におけるfMRI信号の変化は、レチナルスリップのみでは説明できないことになる。こうした現象を説明するための十分なデータは、過去のサルを用いた生理学的な実験からはまだ得られていない。この特徴的な信号変化はICAを用いた解析によって見いだされたものであり興味深いだが、その生理学的な意味については、今後慎重な検討が必要と考えられる。

結 語

- 視機性刺激呈示時に計測したfMRI信号を、ICAを用いて解析した。
- ICAは、脳領域におけるfMRI信号の時間変化に関する情報を、客観的に与えた。
- 時間波形に関するアプリオリな仮定をおかないICAを利用することで、広い視野の移動速度が速いほど、V1前方部のfMRI信号変

化率が大きいことを見いだした。

謝 辞

本稿の準備に当たり、有益なご助言をくださいました北澤茂先生に深謝します。加えて、ICAに関して様々なご助言をいただきました梅山伸二先生、赤穂昭太郎先生、西森康則さん、線形回帰解析法に関してご助言を頂きました五味裕章先生、竹村文さんに感謝します。また、実験およびデータ解析に多大なる労をそそいでいただいた小林晴子さん、川守田光紀さんに感謝します。最後に、本研究を行う機会を与えてくださいました千葉大学脳神経外科教授、山浦晶先生に深謝します。

文 献

- 1) Kawano K: Ocular tracking: behavior and neurophysiology. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 467-473
- 2) Mikami A, Newsome WT, Wurtz RH: Motion selectivity in macaque visual cortex. II: spatiotemporal range of directional interactions in MT and V1. *J Neurophysiol* 1986; 55: 1328-1339
- 3) Maunsell JHR, Van Essen DC: Functional properties of neurons in middle temporal visual area of the macaque monkey. I. Selectivity for stimulus direction, speed, and orientation. *J Neurophysiol* 1983; 49: 1127-1145
- 4) Kansaku K, Muraki S, Takahashi T, et al.: Independent component analysis applied to fMRI signals during finger movements. *Soc Neurosci Abst* 2000; 26(2): 2205
- 5) Oldfield RC: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113
- 6) McKwelon MJ, Makeig S, Brown CG, Jung T-P, Kindermann S, Bell AJ, Sejnowski TJ: Analysis of fMRI by blind separation into independent spatial components. *Human Brain Mapping* 1998; 6: 160-188
- 7) McKwelon MJ, Jung T-P, Makeig S, Brown CG,

- Kindermann S, Lee T-W, Sejnowski TJ : Spatially independent activity patterns in functional MRI data during the Stroop color naming task. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 803–810
- 8) Bell AJ, Sejnowski TJ : An information-maximisation approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Computation* 1995 ; 7 : 1129–1159
 - 9) Karhunen J, Oja E, Wang L, Vigario R, Joutsensalo J : A class of neural networks for independent component analysis. *IEEE Trans on Neural Networks* 1997 ; 8 : 486–504
 - 10) Nishimori Y : Learning algorithm for independent component analysis by geodesic flows on orthogonal group. *Proceedings of IJCNN* 1999 ; 2 : 933–938
 - 11) Zeki SM : Functional organization of a visual area in the posterior bank of the superior temporal sulcus of the rhesus monkey. *J Physiol* 1974 ; 236 : 549–573
 - 12) Ungerleider LG, Mishkin M. Two cortical visual systems. In: Ingle DJ, Goodale AM, Mansfield RJW, eds. *Analysis of Visual Behavior*. Cambridge, MA, USA : MIT Press, 1982 ; 549–586
 - 13) Gomi H, Shidara M, Takemura A, Inoue Y, Kawano K, Kawato M : Temporal firing patterns of Purkinje cells in the cerebellar ventral paraflocculus during ocular following responses in monkeys I. Simple spikes. *J Neurophysiol* 1998 ; 80 : 818–831
 - 14) Zihl J, Von Cramon D, Mai N, Schmid CH : Disturbance of movement vision after bilateral posterior brain damage. *Brain* 1991 ; 114 : 2235–2252

Independent Component Analysis Applied to fMRI Signals during Optokinetic Responses

Kenji KANSAKU^{1,2}, Kenichirou MIURA^{1,2}, Shigeru MURAKI¹,
Kouki HASHIMOTO^{1,2}, Toshimitsu TAKAHASHI^{1,2}, Ruiting XIAO^{1,2},
Toshio IJIMA^{1,2}, Kenji KAWANO^{1,2}

¹Neuroscience Research Institute, National Institute of AIST and ²CREST/JST
Tsukuba Central 2, 1-1-1 Umezono, Tsukuba 305-8568

When looking through the window of a moving train, our eyes move in a typical sawtooth pattern, known as optokinetic response (OKR). It is also known that some neurons in the visual cortices show speed-dependent firing patterns. Using an fMRI technique we attempted to find speed-dependent responses in the visual cortices. We applied independent component analysis (ICA) to the fMRI data. We did this because ICA may be useful in detecting brain regions with temporal profiles beyond usual expectations.

The ICA successfully decomposed characteristic temporal patterns. Independent components distributed over anterior V1 showed a speed-dependent increase during OKR. However, independent components distributed over V5 did not show speed-dependency. These characteristic temporal profiles observed in each region of the brain were justified by conventional cross-correlation analyses using modified box-car functions derived from the ICA results. A combination of ICA and conventional cross-correlation analysis was applied to fMRI signals during OKR. From this combination, speed-dependent responses in anterior V1 were successfully determined.