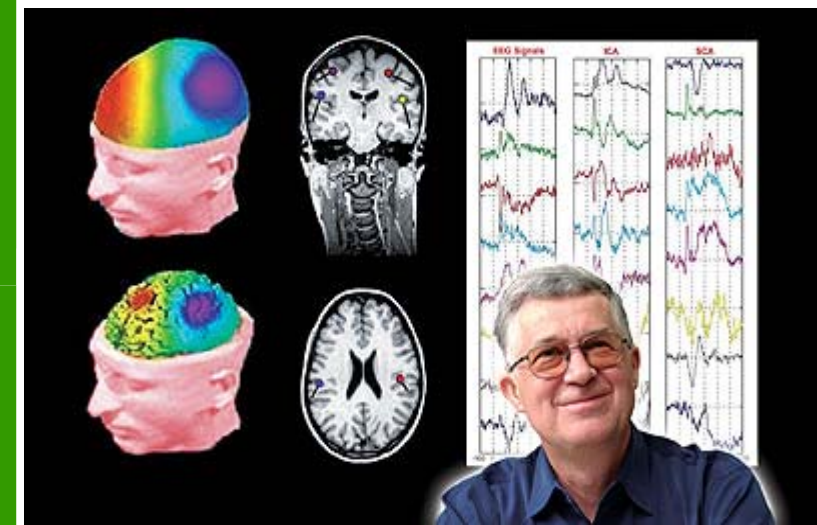


- [Never Missing the Target](#)  
[Glyco-chain DNA Microarray](#)



- [Developing Tools for Analyzing Brain Signals](#)

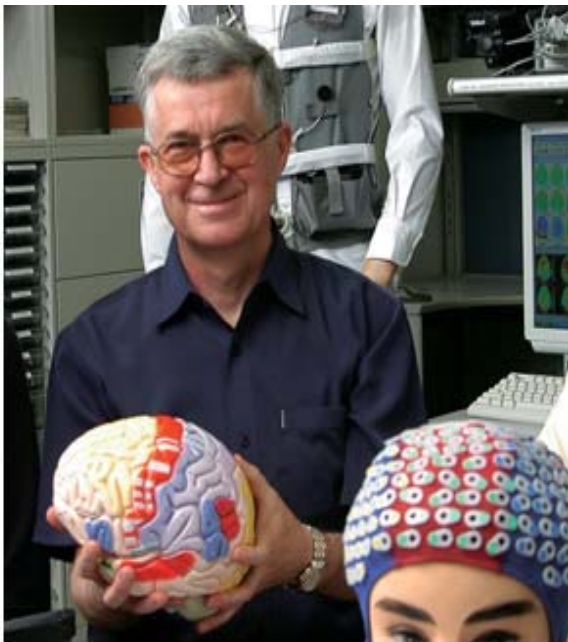


---

## Developing Tools for Analyzing Brain Signals

### Andrzej Cichocki

RIKEN Brain Science Institute  
Brain-Style Computing Group  
Laboratory for Advanced Brain Signal Processing  
Laboratory Head, Andrzej Cichocki, Ph. D., Dr. Sci.



It is the goal of the Laboratory for Advanced Brain Signal Processing to develop "new tools for analyzing brain signals and patterns" by using noninvasive brainwave recordings. They are a complex mixture of true brain signals generated from various brain activities. Thus, the information we want to know is hidden in recordings (measurements) on the scalp by using electroencephalography (EEG). The Laboratory for Advanced Brain Signal

Processing consists of several researchers from various backgrounds such as neuroscience, engineering, and applied mathematics. They are undertaking a joint study to analyze complex brainwaves. In other words, they are making efforts to develop a tool for analyzing brain signals. The tool can be used to find some of the markers of Alzheimer's disease by extracting the information we want to know from brain signals by the unique technique of Independent Component Analysis (ICA). These components can be also used directly to control a computer, or to classify psychological mental states and to model complex mechanisms in the brain.

*Brain signals consist of various component signals,  
where the important information we want to know is hidden.  
It is our subject of research to “extract the hidden information”  
from the brain signals.*

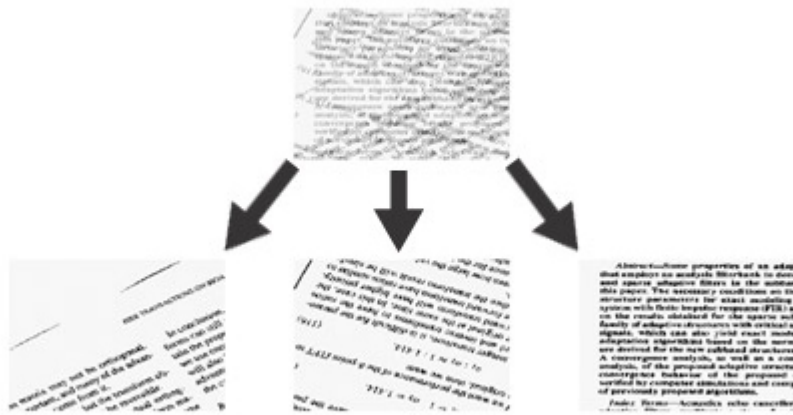
### **Separating the information we want to know**

The brain is a huge and very complex network consisting of more than 10 billion neurons that can generate electric signals. Individual signals are so weak that it is almost impossible for us to measure them directly from outside without damaging the brain. However, when more than about hundred thousands neurons generate electric signals simultaneously, we can measure them outside the brain on the scalp level as changes in electric potentials. Those are brainwaves recorded by EEG or MEG systems. Such brainwaves are a complex mixture of component waves related to all brain activities including those that control breathing and walking and those that allow us to recognize what we see, smell, or hear, in addition to noises related to heartbeats, eye movements, or blinks.

Dr. Andrzej Cichocki from the Warsaw University of Technology, Poland, Head of the Laboratory, came to Japan 10 years ago as an expert in signal processing, and organized a research team for analyzing brainwaves in RIKEN. He is a world-recognized researcher along with Dr Shun-ichi Amari, Director of the RIKEN Brain Science Institute, in the research of Independent Component Analysis (ICA), which is a technique to extract the information you want to know from measured signals consisting of various components. ICA is an advanced mathematical method of analysis of signals and images. For example, you can extract an individual picture image from many overlapping images or noise (**Figure 1**).

Using these unique ICA techniques, what kind of information does the Laboratory for Advanced Brain Signal Processing, headed by Dr. Cichocki, try to extract from brainwaves for subsequent analysis?

Figure 1: An application of the Independent Component Analysis (ICA) technique



The ICA technique can be used, for example, to separate the three original documents (lower) from three overlapping documents (upper).

### Finding the symptoms of Alzheimer's disease from brainwaves

The Laboratory for Advanced Brain Signal Processing developed a new method of finding the symptoms of Alzheimer's disease from brainwaves in very early stage of the disease. Alzheimer's disease is a progressive dementia that results in personality destruction due to the deterioration of the brain caused by nerve cell death. The detection rate of the disease increases with advancing age. Thus, our aging society is sure to see a rapid growth in the number of patients, but we have no ultimate cure for the disease, especially in the advanced stage. However, finding the symptoms of Alzheimer's disease as early as possible is important because some drugs that slow the course of the disease are being developed and they are effective only in the early stage of the disease.

Dr. Cichocki says, "Early detection of Alzheimer's disease before reaching the stage where the clinical symptom can be found by 'routine diagnosis' is a big challenge. To cope with this, we have proposed a completely new approach, and are subsequently continuing development improving procedures. This new approach refers to a series of signal processing techniques that can be used to detect specific brainwave patterns or markers that are related to Alzheimer's disease several years before the appearance of any clinical symptoms. This approach will exploit the possibility of regular non-expensive group check-ups for middle-aged and elderly people."

New diagnostic techniques for Alzheimer's disease, such as positron-emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI), are currently being developed. Diagnosis by these techniques, however, is too expensive to be economically competitive.

In contrast, diagnosis based on the approach that has been developed by the Laboratory is much less expensive because the approach is based on the analysis of data measured with a standard electroencephalograph used in normal hospitals. Furthermore, this approach is simpler and safer because it does not involve administration of a compound that is labeled with traces of radioactive isotope as found in PET measurement, or the powerful magnetic field used in MRI measurement. Successful development would lead to the spread of this approach as a means of regular group checkups.

The symptoms of Alzheimer's disease begin with debilitating memory loss, apathy, and a

state of depression. However, it is considered that several years before the appearance of early symptoms, nerve cells begin to die in the region called the entorhinal cortex and hippocampus, located deep in the brain. If nerve cells die, the brain generates slightly different electric signals, which should be reflected in a time-varying pattern of frequency or amplitude in brain signals. This pattern can be used as a clue to find the early symptoms of Alzheimer's disease.

Firstly, noise should be removed to extract exclusively the information we want to know from EEG brainwaves. Then, ICA is used to separate EEG signals into independent physiologically meaningful components. Finally, the separated components are displayed as neuro-images to indicate the portion in the brain to which each component is attributed (lower picture on the cover page). "Among the separated components, you should find three to four brainwave patterns indicating that some nerve cells are dying in the entorhinal cortex," says Dr. Cichocki. The separated component signals are usually very weak. Thus, to detect those weak components, we had no choice but to use a special technique called "additional averaging," which requires measuring the brainwaves about 200 or 300 times for specific stimuli. However, it takes too much time to be applied to regular group checkups. Using ICA, the Laboratory for Advanced Brain Signal Processing aims at a single-trial brainwave measurement to accurately detect the weak components. To find the brainwave patterns that show a sign of Alzheimer's disease, it is necessary to investigate statistically the difference in brainwaves between healthy age-matched individuals and those who showed clinical symptoms of Alzheimer's disease several years later. However, nobody knows who will show these symptoms several years later. Thus, it is necessary for us to regularly measure EEG brainwaves of all elderly people, and to conduct follow-up reviews to see if they showed a risk of Alzheimer's disease. The Laboratory, with the collaboration of medical institutions, collected about 100 follow-up data samples each, and compared them with the previous data. Thus, we found the brainwave patterns that are unique only for persons who showed symptoms of Alzheimer's disease (**Figure 2**). This pattern can be used as a clue to find persons who will show symptoms of Alzheimer's disease several years before on-set of the disease with about a 92% probability.

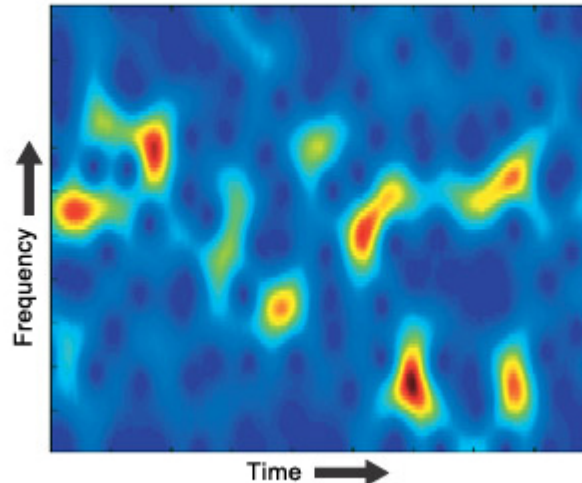
"Our current two challenges are (1) to confirm whether nerve cell death due to Alzheimer's disease is actually reflected in the newly discovered brainwave pattern, and (2) to confirm the validity of this diagnostic technique both by analyzing large quantities of EEG data gathered in many places in the world, and by using advanced computer simulation technology."

The technique should be available not only for Alzheimer's disease, but also for many other brain-related diseases such as Parkinson's disease. It will also serve to evaluate progression of the disease or to assess the efficacy of drug therapy. "There are a few research groups in the world who are trying to diagnose brain diseases such as Alzheimer's disease by using EEG brainwaves using similar approaches that we do. However, we are leading in this diagnosis because we have the unique ICA and several alternative techniques," says Dr. Cichocki confidently.

Furthermore, Dr. Cichocki thinks that the ICA techniques, for diagnostic applications, serve to measure biological signals produced in every part of the human body, such as the heartbeat-related electrocardiogram. "For example, the technique can be used to measure the biological signals of a pregnant woman, which are, in turn, used to separate out only

the electrocardiogram signals from a fetus in the womb. Thus a slight anomaly can be found."

Figure 2: A brainwave pattern considered to indicate the symptoms of Alzheimer's disease



### **Operating a computer by brainwaves**

The Brain Computer Interface (BCI), which is a technique to directly operate a computer by EEG brainwaves, has recently been studied extensively. For example, some successful experiments are reported where electrodes are embedded into the motor area of a monkey's brain to detect the electrical signals generated by the neurons and thereby move the cursor of a computer, or operate a robot arm. For a person who is suffering from a decline in muscle strength, or who has lost motor control due to damage to the spinal cord, the BCI technique could be an important support to their lives. In the United States, there is a trend to put the embedding of electrodes for BCI into medical practice in five to ten years.

On the other hand, the Laboratory for Advanced Brain Signal Processing is making efforts to develop BCI safely and noninvasively without the operation. If physically impaired people (after some training) can move the cursor of a computer from right to left or up and down by their brainwaves, and if they can even click on the items they want, they will have no difficulty in using various computer operations, thus leading to improvement in their quality of life.

The Laboratory for Advanced Brain Signal Processing analyzed some measured brainwave EEG data and succeeded in moving the cursor of a computer in the desired, directions with about a 70% probability. Performance improvement and real-time operation are the next challenges for practical applications. In other words, our goal is to develop safe and reliable methods to allow the cursor of a computer to move to the specific directions quickly and reliably once you think that the cursor should move in that direction. The Laboratory aims at operating three-dimensional robot arms in the future.

### **Probing psychological states or the thinking process through brainwave analysis**

Brain science has greatly improved with the advent of PET and fMRI, which are used, to diagnose brain activity with a higher spatial resolution. However, PET and MRI are

inferior in respect to time resolution because they detect the change in blood flow or metabolism associated with nerve cell activities. In other words, even if the brain is excited by an external stimulus, those techniques cannot measure brain activity in real time. Furthermore, the head must be fixed for measurement using an apparatus.

In contrast, in EEG measurement, a patient is only required to wear a helmet with electrodes in it. Thus the measurement is available for various types of more natural experiments. Because brainwaves are changes in electric potential, brain activity can be analyzed to a time resolution of 1 ms, or higher. However, conventional brainwave measurements have offered only limited information because it is very hard to separate the component signals you want to know from brainwave signals, and to attribute the signals with higher spatial resolution to a portion in the brain.

Brainwave analysis based on the ICA technique will without doubt detect brain activities that are difficult to detect by using other methods, and contribute to the development of computational brain science. The Laboratory, using ICA-supported brainwave analysis, is now advancing the research of detailed classification of psychological and mental states such as sadness, fear, happiness, surprise, irritation, and frustration. If brainwaves allow the estimation of those detailed psychological states, such research may attract much attention, although it has been pushed aside because it has been considered unsuitable as a subject of scientific research. Other examples include the measurement of a driver's psychological state such as fatigue or attention, which will be used to automatically stop the car in case of emergency. Furthermore, the evaluation of the impact of advertising will also be possible.

The Laboratory has also been using brainwaves to investigate the brain patterns during various mental and perceptive tasks. The brain integrates different information such as sound, image, and smell to make a judgment, or process signals, paying attention only to the important information. The integration mechanism is still one of the mysteries of brain. The Laboratory is trying to clarify the mystery by investigating the change in component signals with high time resolution during signal processing of different information. Dr. Cichocki relates his dream: "We want to analyze the higher mechanism, develop theoretical models, and apply these models to control a computer or a robot." The tools for analyzing brains signals, which are being developed by the Laboratory for Advanced Brain Signal Processing, will have a significant impact on various fields of science including brain and medical science, and robotics. ■

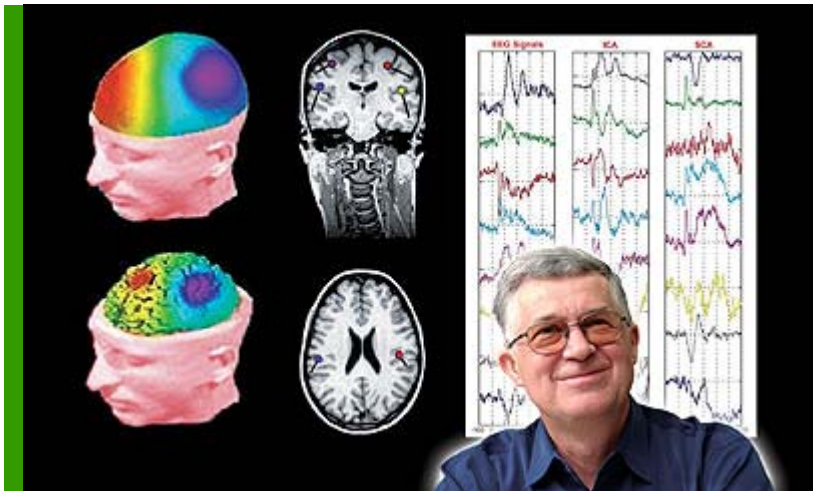
---

Interview with A. Cichocki, PhD  
Translation to English: Intergroup Corporation  
Responsibility for publication in RIKEN News (August 2005):  
RIKEN Public Relations Office  
Adviser: RIKEN Brain Science Institute  
Brain-Style Computing Group  
Laboratory for Advanced Brain Signal Processing  
Laboratory Head, Andrzej Cichocki, Ph. D., Dr. Sci.

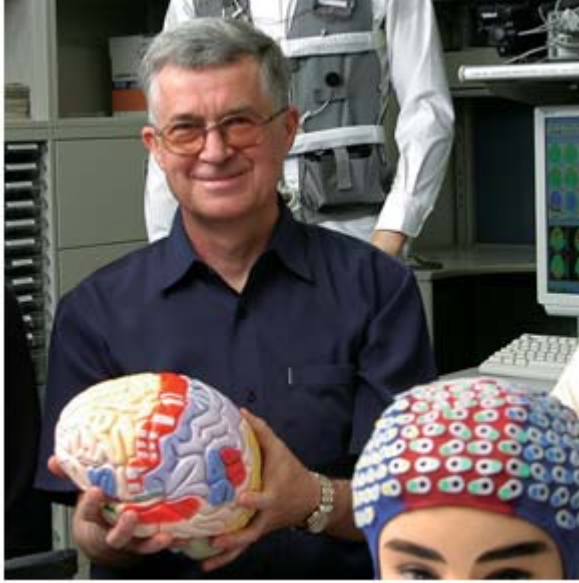
研究最前線

黙●って座ればピタリと当たる糖鎖 DNA マイクロアレイ

● 脳の解読装置をつくる







脳波から脳活動をとらえる“脳の解読装置”をつくる。それが脳信号処理研究チームの目標である。ただし、脳波にはさまざまな脳活動に伴う成分が複雑に混じり合っていて、知りたい情報が隠れてしまっている。その複雑な脳波を解読するために、脳信号処理研究チームには神経科学や工学、応用数学など、さまざまな分野の研究者が集まり、共同研究を行っている。そして、独立成分分析（ICA）という独自の手法を用いて脳波から

知りたい情報だけを引き出し、アルツハイマー病の兆候を見つけたり、コンピュータを直接操作したり、心理状態の計測や脳の情報処理メカニズムを解明できる脳の解読装置をつくろうとしている。

**脳が発する信号には  
さまざまな成分が複雑に混じり合っていて、  
知りたい情報が隠されている。  
“脳から隠れた情報を引き出す”  
それが私たちの研究テーマです。**

### 脳波から知りたい情報だけを引き出す

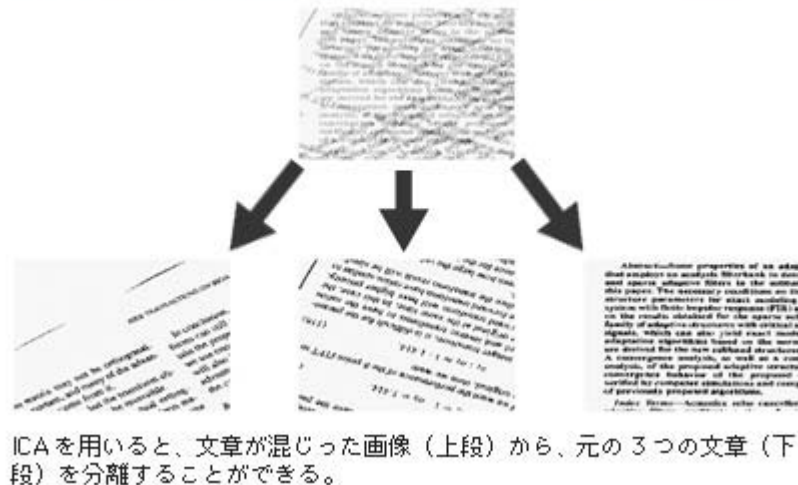
脳は電気信号を発する神経細胞が 100 億個以上集まって巨大なネットワークをつくっている。その一つ一つの神経細胞が発する電気信号はとても弱いのので、脳を傷つけずに外側から計測することはできない。しかし約 1000 個以上の神経細胞が同時に活動して電気信号が発生すると、脳の外側で電位の変化として計測できる。それが脳波だ。

脳波には、呼吸や歩行をコントロールする活動や、見たり聞いたりしたものを認識する活動など、脳のあらゆる活動に伴う成分が複雑に混じり合い、さらに心臓の拍動（はくどう）やまばたきなどに伴うノイズも混じっている。

ポーランド出身の Andrzej Cichocki（アンジェイ チホツキ）チームリーダーは、信号処理の専門家として 10 年前に来日し、脳波を解読する研究チームを理研で立ち上げた。さまざまな成分が混じった信号の中から、知りたい情報だけを引き出す「ICA（Independent Component Analysis：独立成分分析）」の研究において、Cichocki チームリーダーは、脳科学総合研究センターの甘利俊一センター長と並び、世界的に著名な研究者である。ICA は高度な数学的手法を用いた解

析方法で、例えば複数の画像が重なったものから、元の画像を分離することができる（図1）。Cichocki チームリーダー率いる脳信号処理研究チームでは、このICAという独自技術を用いて、脳波からどのような情報を引き出し、解読しようとしているのだろうか。

図1 独立成分分析 (ICA) の応用例



### 脳波からアルツハイマー病の兆候を発見する

2004年、脳信号処理研究チームは、脳波からアルツハイマー病の兆候を高い確率で発見できる可能性を示し、大きな反響を呼んだ。アルツハイマー病は神経細胞の細胞死により脳が萎縮（いしゆく）し、人格が破壊されていく進行性の認知症（痴呆（ちほう）症）である。アルツハイマー病は加齢とともに発症率が増加するので、高齢化社会の進展により患者数が急増することが確実視されているが、根本的な治療法はまだない。ただし、病気の進行を遅らせる薬が開発されつつあるので、できるだけ早い段階でアルツハイマー病の兆候を発見することが重要である。

「通常の診断で発見できる症状が表れる前の段階で、アルツハイマー病を早期発見することは非常に難しい課題です。この課題に対して私たちはまったく新しい手法を提案し、開発を続けています。症状が表れる数年前に、アルツハイマー病に伴う脳波のパターンや特徴を検出することができる一連の信号処理手法です。この手法は中・高齢者を対象にしたアルツハイマー病の定期集団検診の可能性を拓くものです」とCichocki チームリーダーは語る。

現在、PET（陽電子放射断層撮影装置）やMRI（核磁気共鳴画像診断装置）などによりアルツハイマー病を診断する方法が開発されつつあるが、その診断にはかなりのコストがかかる。

一方、Cichocki チームリーダーらが開発を進めている手法は、一般の病院で既に使われている標準的な脳波計を用いた測定データを解析するため、格段に安価な診断法となる。またPETによる計測では微量の放射性同位元素でラベル

した化合物の投与が、MRIによる計測では強力な磁場が必要だが、脳波の計測ではそのような必要がなく、簡便で安全性が高い。開発に成功すれば、アルツハイマー病の定期集団検診の手法として一気に普及するだろう。

アルツハイマー病の症状は、記憶力の低下や無気力、うつ状態などに始まるが、そうした具体的な初期症状が表れる何年か前から、海馬と呼ばれる脳の奥にある領域で神経細胞の細胞死が始まると考えられている。神経細胞が死ぬと電気信号を出さなくなる。それを反映して脳波の周波数や振幅の時間変動パターンが変化するはずだ。それを目印に、アルツハイマー病の兆候を発見するのだ。

脳波から知りたい情報だけを引き出すには、まずノイズを取り除く必要がある。その後、ICAを使って、それぞれ独立した成分に分離する。さらに、分離した成分が脳のどこで発生したものを画像として示すことができる（[表紙下段](#)）。「分離した成分の中に、海馬で神経細胞が死に始めたことを示す脳波のパターンが3~4個ほど見つかるはずですよ」と Cichocki チームリーダーは語る。ただし、分離された成分は極めて微弱である。従来はそのような微弱な成分は、脳波を200~300回も計測し、加算平均という手法で検出する以外に方法がなかった。しかしそれでは検査に長時間かかり、集団検診に応用できない。研究チームでは、ICAを用いて1回の脳波計測で微弱な信号を検出することを目指している。

アルツハイマー病の兆候を示す目印となる脳波パターンを見つけるには、数年後にアルツハイマー病を発症した人と正常の人の脳波を比べて、統計的に違いを探し出す。しかし、誰が数年後にアルツハイマー病を発症するかは、事前には分からない。多くの中・高齢者の脳波を定期的に計測するとともに、症状が表れたかどうかを追跡調査する必要がある。研究チームでは医療機関の協力を得て、それぞれ100名ほどのデータを集めて比較し、アルツハイマー病の症状が数年後に表れた人だけに見られる脳波パターンを発見した（[図2](#)）。このパターンを目印にすると、数年後にアルツハイマー病になる人を約92%の確率で発見できる。

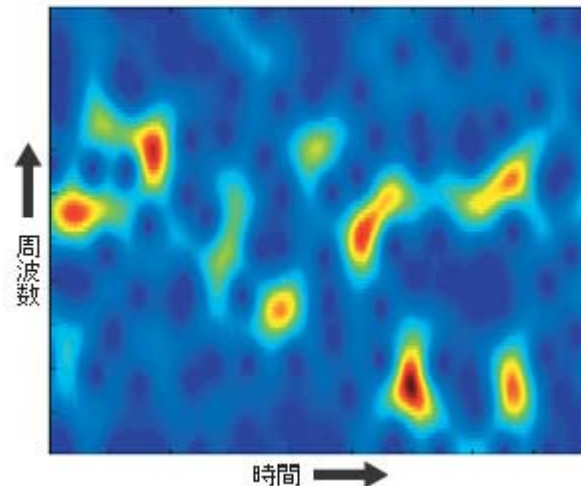
「見つかった脳波のパターンが、本当にアルツハイマー病による神経細胞の細胞死を反映したものなのかを確かめるとともに、世界各地から採取された大量のデータの解析とコンピュータシミュレーションにより、この診断法の有効性を確認することが今後の課題です」

この方法は、アルツハイマー病だけでなく、パーキンソン病など脳のさまざまな病気にも有効なはずだ。また病状がどの段階かを診断したり、投薬の効果を調べることもできるだろう。「私たちと同じように脳波でアルツハイマー病など脳の病気を診断しようという研究グループが、世界に2~3ヶ所ありますが、ICAという独自の方法を持つ私たちが世界をリードしていると思います」と Cichocki チームリーダーは自信を見せる。

さらにICAを用いたこの方法は、脳波だけでなく、例えば心臓の拍動に伴う心電図など、体のあらゆるところから発生している生体信号を計測して診断に応用することができる、と Cichocki チームリーダーは考えている。「例えば、

妊婦の生体信号を計測して胎児の心電図の成分だけを分離し、わずかな異常を見つけることもできるでしょう」

図2 アルツハイマー病の兆候を示すと考えられる脳波のパターン



### 脳波でコンピュータを操る

脳の信号によりコンピュータを直接操作する BCI (Brain Computer Interface) の研究が、近年盛んに行われている。例えばサル脳の運動野に電極を埋め込み、神経細胞が発する電気信号をとらえてコンピュータのカーソルを動かしたり、ロボットアームを操る実験の成功例が報告されている。筋力が衰える病気の人や、脊髄(せきずい)が傷つき体の自由が奪われた人にとって、BCI は生活上の重要な手段となり得る。米国では BCI を目的とした電極の埋め込み手術を 5～10 年後に医療行為として実用化しようという動きがある。

一方、脳信号処理研究チームでは、手術することなく、脳波で BCI を行うことに挑んでいる。脳波でコンピュータのカーソルを上下左右に動かし、クリックすることさえできれば、さまざまなコンピュータ操作が可能となり、障害を持つ人の QOL (Quality of Life : 生活の質) は大きく向上する。

現在、研究チームでは計測した脳波のデータをコンピュータに取り込んで ICA を駆使して解析し、カーソルを約 70% の確率で左右の望む方向へ動かすことに成功している。実用化への課題は、その確率を高めるとともに、リアルタイムで操作できるようにすることだ。つまり、「カーソルよ、右へ行け」と 1 回考えただけで、素早く、確実にカーソルが右へ動くようにすることである。将来は、ロボットアームを 3 次元で動かすことを目指している。

### 脳波で心理状態や思考過程に迫る

脳を傷つけずにその活動を高い空間分解能で調べることができる PET や MRI の登場により、脳科学が大きく進展している。しかし、神経細胞の活動に伴う

血流量や代謝量の変化をとらえる PET や MRI は、原理的に時間分解能があまり高くない。何か外部から刺激を与えて脳が活動しても、それをリアルタイムで計測できないのだ。しかも装置の中に脳を固定して測定しなければならない。

一方、脳波は脳を固定せずに電極を付けた帽子をかぶるだけで計測できるので、さまざまな課題を行う実験ができる。また脳波は神経細胞の電気信号に伴う電位の変化なので、1000 分の 1 秒以下の時間分解能で脳活動をとらえられる。ただし従来、脳波から知りたい成分だけを分離し、その成分がどの領域から発生したものか高い空間分解能で突き止めることが難しかったため、脳波から解析して得られる情報には限りがあった。

ICA を駆使して脳波を解析すれば、これまで計測できなかった脳活動をとらえ、脳科学の発展に貢献できるはずだ。例えば、従来は脳波を解析しても、気持ちが良いか悪いかくらいしか判別できなかった。研究チームでは、悲しい・怖い・うれしい・驚く・いらいらする・じれったい、などの細かい心理状態を、ICA を駆使して脳波で計測する研究を進めている。脳波で心理状態を細かく計測できれば、自然科学の研究テーマになりにくかった心理学的な研究を推進できるだけでなく、例えば自動車のドライバーの心理状態を計測して危険な場合は自動的に止まるようにしたり、広告のインパクトを計測したりすることもできるだろう。

脳の情報処理過程を、脳波によって調べる研究にも取り組んでいる。脳は視覚や聴覚など異なる情報を統合して判断したり、大切な情報だけに注目して情報処理を行うことができる。そのメカニズムは脳科学における最大の謎の一つだ。研究チームでは、異なる情報処理に伴う脳波の各成分がどのように変化するかを高い時間分解能で調べて、この謎を解明しようとしている。「仕組みを解明して理論モデルをつくり、ロボットに応用したいと考えています」と

Cichocki チームリーダーは夢を語る。

脳信号処理研究チームが開発している脳の解読装置は、脳科学や医学、ロボット工学などあらゆる分野に大きなインパクトを与えることだろう。■