令和元年度～５年度　文部科学省　科学研究費補助金
新学術領域研究（研究領域提案型）

「身体－脳の機能不全を克服する潜在的適応力のシステム論的理解」

令和２年度　研究成果報告

HYPER-ADAPTABILITY

領域略称名：超適応
領域番号：8102
研究期間：令和元年度～５年度
領域代表者：太田　順（東京大学）

https://www.hyper-adapt.org/

目　次

領域概要・総括班の活動報告
領域代表　　太田　順　（東京大学大学院工学系研究科　教授）

A 班（実験解析班）活動報告
班代表　　伊佐 正　（京都大学大学院医学研究科　教授）
A01 研究項目の研究成果報告
研究代表者　伊佐 正　（京都大学大学院医学研究科　教授）
A02 研究項目の研究成果報告
研究代表者　関 和彦　（国立精神・神経医療研究センター神経研究所　部長）
A03 研究項目の研究成果報告
研究代表者　今水 寛　（東京大学大学院人文社会系研究科　教授）
A04 研究項目の研究成果報告
研究代表者　高草木 薫（旭川医科大学医学部　教授）
A05-1 研究項目の研究成果報告
研究代表者　出江 紳一（東北大学医工学研究科　教授）
A05-2 研究項目の研究成果報告
研究代表者　雨森 賢一（京都大学白眉センター　准教授）
A05-3 研究項目の研究成果報告
研究代表者　松本 理器（神戸大学大学院医学研究科　教授）
A05-4 研究項目の研究成果報告
研究代表者　小林 和人（福島県立医科大学医学部　教授）
A05-5 研究項目の研究成果報告
研究代表者　阿部 十也（国立精神・神経医療研究センター
脳病態統合イメージングセンター　室長）
A05-6 研究項目の研究成果報告
研究代表者　飛田 秀樹（名古屋市立大学大学院医学研究科　教授）
A05-7 研究項目の研究成果報告
研究代表者　宮脇 寛行（大阪市立大学大学院医学研究科　助教）
A05-8 研究項目の研究成果報告
研究代表者　前田 貴記（慶應義塾大学医学部　講師）
A05-9 研究項目の研究成果報告
研究代表者　近藤 崇弘（慶應義塾大学医学部　助教）

A05-11 研究項目の研究成果報告

研究代表者　大須 理英子（早稲田大学人間科学学術院　教授）

A05-12 研究項目の研究成果報告

研究代表者　武内 恒成（愛知医科大学医学部　教授）

A05-13 研究項目の研究成果報告

研究代表者　藤山 文乃（北海道大学大学院医学研究院　教授）

A05-14 研究項目の研究成果報告

研究代表者　正水 芳人（理化学研究所脳神経科学研究センター副チームリーダー）

A05-16 研究項目の研究成果報告

研究代表者　肥後 範行（産業技術総合研究所人間情報インタラクション研究部門研究グループ長）

A05-17 研究項目の研究成果報告

研究代表者　吉田正俊　（北海道大学人間知・脳・AI 研究教育センター特任准教授）

B 班（数理モデル班）活動報告

班代表　　近藤 敏之（東京農工大学大学院工学研究院　教授）

B01 研究項目の研究成果報告

研究代表者　近藤 敏之（東京農工大学大学院工学研究院　教授）

B02 研究項目の研究成果報告

研究代表者　小池 康晴（東京工業大学科学技術創成研究院　教授）

B03 研究項目の研究成果報告

研究代表者　淺間 一　（東京大学大学院工学系研究科　教授）

B04 研究項目の研究成果報告

研究代表者　太田　順　（東京大学大学院工学系研究科　教授）

B05-1 研究項目の研究成果報告

研究代表者　林部 充宏（東北大学大学院工学研究科　教授）

B05-2 研究項目の研究成果報告

研究代表者　野崎 大地（東京大学大学院教育学研究科　教授）

B05-3 研究項目の研究成果報告

研究代表者　荻原 直道（東京大学大学院理学系研究科　教授）

B05-4 研究項目の研究成果報告

研究代表者　南部 功夫（長岡技術科学大学大学院電気電子情報工学専攻准教授）

B05-5 研究項目の研究成果報告

研究代表者　小林 祐一（静岡大学大学院総合科学技術研究科　准教授）

B05-6 研究項目の研究成果報告

研究代表者　長谷川 泰久（名古屋大学大学院工学研究科　教授）

B05-7 研究項目の研究成果報告

研究代表者　野村 泰伸　（大阪大学大学院基礎工学研究科　教授）

B05-8 研究項目の研究成果報告

研究代表者　坂本 一寛　（東北医科薬科大学医学部　准教授）

B05-9 研究項目の研究成果報告

研究代表者　櫻田 武　　（立命館大学理工学部　助教）

B05-10 研究項目の研究成果報告

研究代表者　稲邑 哲也　（国立情報学研究所情報学プリンシプル研究系　准教授）

B05-11 研究項目の研究成果報告

研究代表者　金沢 星慶　（東京大学大学院情報理工学系研究科　特任助教）

令和２年度活動報告

令和２年度研究業績リスト

メンバーリスト

領域概要と総括班活動

太田　順
東京大学 大学院工学系研究科 人工物工学研究センター

I. 本領域の目的

過去に無いペースで急速に超高齢化が進む我が国では，脳卒中，脊髄損傷などの脳・運動機能障害と，極度に身体・脳機能が低下した，いわゆるフレイルティが急増している．ここには，これらの身体―脳システムの変容に我々自身がうまく適応できない，という共通の問題があると考える．

人の身体，脳は，例えば「脊髄の損傷で片手が麻痺しても，脳が発達の過程で喪失した同側運動野からの制御を再度活性化して，麻痺した手を通常とは異なる神経経路で制御する(Isa, 2019, Ann Rev Neurosci)」等の高い冗長性を有している．このような事実を踏まえて，我々は「超適応」の解明が上述の「共通の問題」を解決に導くと考えている．これは，従来の身体運動科学が扱ってきた「通常の適応」とは明らかに異なる．

脳機能への障害に対する神経系の超適応原理を脳神経科学とシステム工学の密な連携によってアプローチし，急性／慢性の障害及び疾患やフレイルティの原理を包括的に理解することが本領域の目的である．

II. 本領域の内容

人は急性／慢性障害及び疾患や高齢化に伴うフレイルティの場合に，普段抑制されている神経ネットワークの脱抑制や，進化や発達の過程で喪失していた潜在ネットワークの探索・動員等により，新たな神経ネットワークを作り直す．我々は，この機能代償の過程を「生体構造の再構成」と呼び，超適応を可能にする具体的な神経実体と考える．この再構成された神経ネットワークをうまく活用して運動機能を実現するためには，これを利用して，現状の脳・身体を正しく認知し，適正な運動制御のための新しい制御系を獲得する必要がある．このためには，積極的に意欲をもって，高コストな新規ネットワークを駆動し，認知-予測-予測誤差処理の計算を反復しながら，このネットワークの利用を強化する必要がある．このような新たな制御空間で再び行動を適正化するための学習サイクルを，「行動遂行則の再編成」と呼び，超適応を可能にする神経計算原理と考える．

上記の一連の仮説を検証するためには脳神経科学の知見が必須である．しかしながら実験解析的なボトムアップアプローチのみでは，神経ネットワークのシステム的挙動により発現する超適応の解明が困難である．そこで本領域では，システム工学の構成論的数理モデル化技術と脳神経科学を融合した学際的アプローチを展開する．2020 年 4 月には新たに公募班メンバー（A05 出江，雨森，松本，小林（和），阿部，飛田，宮脇，前田，近藤，大須，武内，藤山，正水，肥後，吉田の計 15 研究項目ならびに B05 林部，野崎，荻原，南部，小林（祐），長谷川，野村，坂本，櫻田，稲邑，金沢の計 11 研究項目）が加わり，図 1 に示す研究組織が構成された．その融合技術基盤として，「ウィルスベクターや光・化学遺伝学的方法論，脳刺激法等の介入脳神経科学手法に，ロボット工学・Virtual Reality 技術によって感覚・運動情報を時間・空間的に統制できる実験系を融合することにより，脳活動と機能との因果性の検証を実現する」ロボティック介入脳神経科学法と，「これまでの精緻な脳神経科学研究により得られた各領野の機能に関する知見を組み入れたモデルを構成し，その内部パラメータや領野間の関係をニューラルネットワーク等の柔軟な関数近似器で記述する，または，統計的手法によりモデルの構造を推定するグレイボックスモデリングを行う」機能推定可能な

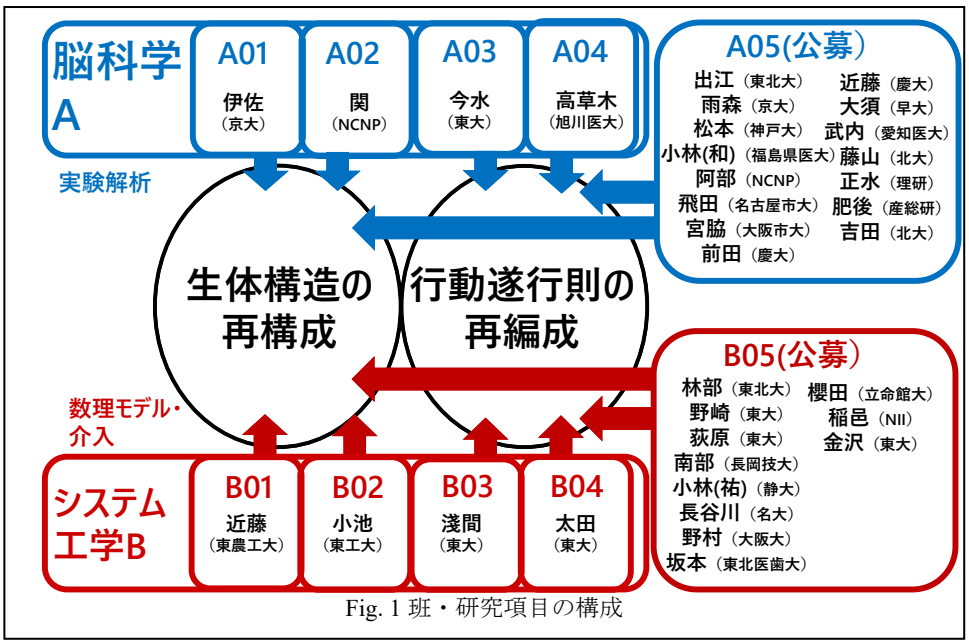


Fig. 1 班・研究項目の構成

脳情報デコーディング法という２つの新たな解析法を採用する．

III. 班構成

総括班は，研究代表者（太田），3 名の研究分担者（伊佐，近藤，舩戸），14 名の研究協力者（関，今水，高草木，小池，淺間，内藤，花川，井澤，筒井，相澤，千葉，温，安，四津）から構成される．

IV. 活動

当領域では，以下の活動を行った．

A. 領域主催の活動

-第 4 回総括班会議
日時：2020 年 5 月 15 日（金）12:00〜13:00
場所：オンライン
内容：領域の運営方法，領域会議やシンポジウムのコロナへの対応等について話し合った．

- 第 1 回一般公開シンポジウム
日時：2020 年 10 月 10 日（土）10:00-17:10
場所：オンライン
内容：「ポストコロナ社会における超適応」をテーマとし、コロナ禍によって活動が制限されたことによる身体運動機能の低下と、それが引き起こす身体・脳の関係の不適応、及び解決の展望についての講演を行った．太田による概要説明の後、伊佐、高草木、筒井、前田、淺間、花川から 7 件の講演を行い、その後ポストコロナと超適応等をテーマとしたパネルディスカッションを行った．

-第 5 回総括班会議
日時：2020 年 10 月 10 日（土）12:00〜12:50
場所：オンライン
内容：領域の運営方法，会議・シンポジウムの担当，広報や領域内の支援活動等について話し合った．

-B 班会議
日時：2020 年 11 月 7 日（土）10:00 〜17:00
場所：オンライン
内容：B 班内外の交流を目的とした班会議を行った．班代表による趣旨説明の後、計画班の研究代表者、公募研究の研究代表者らによる研究発表を行った．常時 45 名以上の研究者が参加し、計画班および公募班の班間連携に関する話題も含め、活発な議論が行われた．

- A 班会議
日時：2020 年 11 月 13 日（金）、14 日（土）
場所：オンライン
内容：A 班の各研究項目の研究計画の紹介と項目間の交流を主目的とした班会議を行った．24 名の班員が 3 名ずつのブロックで 10 分講演+10 分質疑応答を行い、各ブロック間には Zoom のブレークアウトルーム機能を用いた「バーチャルコーヒーブレーク」を行い、活発な交流が行われた．

- 第 2 回領域全体会議
日時：2021 年 3 月 5 日（金）〜6 日（土）
場所：オンライン
内容：領域代表及び研究項目の研究者より研究報告を行った．

- 第 6 回総括班会議
日時：2021 年 3 月 5 日（金）11:40〜13:00
場所：オンライン
内容：領域の運営方法，国際シンポジウム、中間評価に向けた領域活動の促進とまとめ方等について話し合った．

B. 広報活動

- ニュースレターの発行
2020 年の 5 月と 2021 年 1 月にそれぞれニュースレターを発行した．下記 URL から公開している．
https://www.hyper-adapt.org/newsletter/

V. 若手の会の活動

当領域では，安琪（九州大学）を委員長として，若手の会を組織し，若手研究者の活動を促進している．本年度の活動を以下に示す．

A. 国際ワークショップの実施

2020 年 07 月 18 日に国際会議 EMBC2020 にて本領域に関するワークショップをオンラインにて開催した．本領域からは太田領域代表，高草木，千葉，白藤，林，安が参加し，領域に関する研究発表と参加者を交えた議論が行われた．

B. 勉強会の実施

2020 年 10 月から 11 月にかけて伊藤宏司著「身体運動の制御と適応」に関して勉強会が開催された．領域内の若手研究者による各章の解説と議論がなされた．また本勉強会の資料や動画は領域 HP 内にて共有され，共通の知識基盤の拡充に努めている．

C. 国際欧文誌における特集号の企画と実施

日本ロボット学会が発行する欧文誌である Advanced Robotics において本領域に関する特集号「Hyper-Adaptability for Overcoming Body-Brain Dysfunction」を企画した．領域の内外から投稿があり，2021 年 07 月の発行に向け準備中である．

D. Slack による情報共有基盤の構築

本領域における若手研究者による議論や情報共有を促進するために新たに Slack の利用を開始し，次年度は領域全体に拡張する予定である．

VI. 今後の予定

次年度の総括班の活動として，2021 年 5 月に第 1 回国際シンポジウム（オンライン開催），2022 年 3 月に第 3 回領域全体会議を行う予定である．

A 班（脳科学）の活動報告

伊佐　正
京都大学大学院　医学研究科　神経生物学分野　教授
Isa.tadashi.7u@kyoto-u.ac.jp

I. 目的

A 班（脳科学担当）は、脳や脊髄の急性損傷や、高齢化とともに起きるフレイルのような慢性的な脳・運動機能障害に対する生体の応答として、従来の身体運動化学が扱ってきた「通常の適応」を超える「超適応機構」における「生体構造の再構成」及び「行動遂行則の再編成」を脳科学の実験的研究によって明らかにすることを目指している。ただ、そのためには実験研究によって得られるデータを眺めるだけではその背後に潜むシステムとしての原理の解明には至らない。そこで実験データの解析のみならず、実験デザインの段階から B 班（システム工学担当）と緊密に連携して研究を推進する。

II. 班構成

A01 班（伊佐、内藤、相澤、浅田）は、脳・脊髄損傷後の回復過程（サル）、及び老化の過程（高齢者）で起きる大規模な「脱抑制」現象とそのメカニズム解明を目指す研究（齧歯類を用いた研究を行った。特にサルを用いた研究（伊佐）では、頚髄亜半切モデルの回復過程において両半球の運動野、運動前野間の相互作用が健常時の抑制性から促通性に転じることを明らかにした。また、内藤らは MRI の negative BOLD 信号を指標として、ヒトの脳領域間抑制機構の加齢による劣化を明らかにした。
A02 班（関）は、サルにおいて筋再配置手術によって急激に身体構造を変化させたときの中枢神経系の適応を、筋シナジー制御の観点から解析し、早期段階で一度入れ替わった筋シナジーがその後再びもとに戻ることを見出した。現在このような現象について B 班とも連携し、コストの定量評価という観点から解析を進めている。
A03 班（今水、筒井）は「身体認知や意欲などの情動が運動学習を促進する」という仮説の検証に取り組んでいる。今水は B03 班との共同で、感覚運動学習課題において、直前の運動を自己に帰属した場合はそうでない場合と比較して短期的な学習率が向上することを示した。また、筒井はサルにおいて反復経頭蓋時期刺激法を用いて前頭葉の様々な領域の局所脳活動の抑制を行い、運動学習課題遂行への影響を調べ、前部帯状皮質の抑制時に意欲の低下による課題のパーフォーマンス低下を観察した。
A04 班（高草木、花川）はドパミンやアセチルコリンなどの神経伝達物質等の動的変化に伴う脳活動ダイナミクスの変容が超適応にどのように関与するかを調べている。そのため、高草木はリーチィング運動遂行中のネコの最適姿勢制御則を解析する実験系を立ち上げ、花川は脳波-fMRI 同時計測を利用した脳活動・結合ダイナミクス計測法を開発している。2020 年度は以下 15 名の公募班メンバーが A05 班として新たに加わった。
・出江紳一「脳卒中患者の上肢麻痺回復過程における超適応機構の解明」
・雨森賢一「不安障害と回復期にみられる霊長類辺縁皮質―線条体の神経振動の同期現象」
・松本利器「ヒト運動前野の超適応メカニズムの解明：皮質脳波からの電気的コネクトミクス研究」
・小林和人「パーキンソン病モデルにおける学習障害回復の基盤となる神経回路再編成メカニズム」
・阿部十也「ヒト脳・脊髄間接経路の活性化を最大化する脳刺激法の決定」
・飛田秀樹「脳内出血後のリハビリテーションによる運動回復に伴う運動調節系変化の解析」
・宮脇寛行「恐怖記憶による不適応状態からの超適応を支える脳領域間ネットワーク変化の制御機構」
・前田貴記「主体間(Sense of Agency)の精度向上による神経疾患・精神疾患における超適応の促通」
・近藤崇弘「抑制性ニューロンの観察・操作による巧緻性再獲得メカニズムの解明」
・大須理英子「脳刺激やモチベーション操作による障害側身体空間を志向する神経回路の活性化」
・武内恒成「細胞外環境とシナプスコネクトによる超適応機能」
・藤山文乃「加齢と疾患による大脳基底核神経路の変遷と再構成を検証する」
・正水芳人「超適応によって脳機能を回復させるための先進的基盤技術開発」
・肥後範行「脳損傷後に第脳梁半球で生じる適応機構」
・吉田正俊「マーモセット半側空間無視モデルの確率と回路操作」

III. 活動報告

2020 年 11 月 13 日（土）-14 日（日）にオンラインにて A 班の領域会議を行い、相互連携の構築に努めた。

IV. 今後の予定

近々に 2021 年度の領域会議を実施する。また、B 班との連携構築を急ぎたい。

A01 生体構造の再構成による超適応機構の解明と潜在適応力低下防止への挑戦

伊佐　正
京都大学大学院　医学研究科　神経生物学分野　教授
内藤栄一
情報通信研究機構　脳情報通信融合研究センター　研究マネージャー
相澤秀紀
広島大学大学院　医学系研究科　教授
浅田稔
大阪大学　先導的学際研究機構　特任教授

***Abstract*—We have demonstrated the existence of disinhibition interhemispheric pathway in the monkeys with spinal cord injury using electrophysiology and aged humans using fMRI. We are also studying the involvement of dopamine system in the global disinhibition I the rodent model.**

I. はじめに

A01 班では、主に超適応機構の「生体構造の再構成」の観点から、大規模脳領域での脱抑制が生体構造の再構成による超適応機構の基盤であるという仮説を、班員それぞれの研究を融合・発展させて検証する。

II. 目的

我々は、「超適応の基盤は神経系の脱抑制機構である」という仮説を立て、齧歯類、サル、ヒトの脳研究をシームレスにつなぎながら、大規模脳領域で作動する脱抑制のメカニズムを解明し、高齢者におけるこの機能劣化の証明をもとに、この機能改善に有効な戦略を提案することを目的とする。具体的には、1)サルの脊髄損傷や視覚野損傷からの回復過程における広範な脳領域での脱抑制機構について、大規模領域間活動の因果律解析を基に薬理学的手法やウイルスベクターにより因果律を実証する。2) 回復過程における広範な神経活動修飾や動機づけの基盤となるモノアミン汎性修飾系の機能を霊長類・齧歯類の動物モデルで解析する。3)運動野等の半球間抑制などに着目し、人の脳活動抑制の指標となりうる BOLD 信号(シナプス活動を反映)の抑制(NEGATIVE BOLD；SHMUEL ET AL., 2006)と動物モデルの電気生理データとの関係を B01 のグレイボックスモデル等で統合し、加齢に伴う脱抑制(抑制消失)進行度合などを指標として、脳機能訓練による劣化防止手法の開発に挑む。

III. 研究成果

本年度の具体的成果を以下に３つ挙げ，それぞれ概要を説明する．Supplement the data from the aged population

A. ニホンザルの脳・脊髄損傷後に起きる超適応

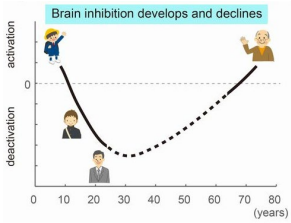
昨年度までの研究で、中部頚髄亜半切後はサルの手指と腕の運動機能は大きく傷害され，腕をほとんど動かすことができないが、毎日の訓練の結果、1-2 か月で不完全ながら到達一把持運動が回復すること、そしてその過程で．運動関連領域と運動ニューロンとの結合性を調べるために，ECoG の電極を通じて一次感覚野，一次運動野，運動前野に電気刺激を行い，損傷側の前肢の筋収縮を記録したところ、損傷前は，肩，肘，後肢で筋収縮が生じた．損傷直後から損傷前には観察されなかった上腕二頭筋で筋収縮が誘発され，1 か月後のスリットを利用した把持ができる始める時には，多くの部位で筋収縮が誘発された．損傷後 80 日以降は，筋収縮の大きさは少し小さくなったが，多くの部位で筋収縮が誘発されるということ、また．損傷反対側の一次運動野でも同様に，多くの部位で筋収縮が誘発されることを観察した。今年度は２頭目において同様な結果を確認した。さらにこのような過程で、両半球間の相互作用は損傷前は抑制的であったのに対し、回復過程においては促通性に変化することを見出した。以上の結果から，損傷後の回復過程において，損傷反対側の運動前野と一次運動野を中心に，脳内の抑制が外れる脱抑制が生じることが示唆された．

[1] Kato R, Hayashi T, Onoe K, Yoshida M, Tsukada H, Onoe H, **Isa T**, Ikeda T (2021) The posterior parietal cortex contributes to visuomotor processing for saccades in blindsight macaques. *Communications Biology*, in press.
[2] Koshimizu Y, Isa K, Kobayashi K, **Isa T** (2021) Double viral vector technology for selective manipulation of neural pathways with higher level of efficiency and safety. *Gene Therapy*, doi: 10.1038/s41434-020-00212-y.
[3] Zubair M, Murris S, Isa K, Onoe H, Koshimizu Y, Kobayashi K, Vanduffel W, **Isa T** (2021) Divergent whole brain projections from the ventral midbrain in macaque monkeys. *Cerebral Cortex*, doi: 10.1093/cercor/bhaa399.
[4] Takakuwa N, Isa K, Onoe H, Takahashi J, **Isa T** (2020) Contribution of the pulvinar and lateral geniculate nucleus to the control of visually guided saccades in blindsight monkeys. *Journal of Neuroscience*, JN-RM-2293-20. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2293-20.2020.
[5] Tokuoka K, Kasai M, Kobayashi K, **Isa T** (2020) Anatomical and electrophysiological analysis of cholinergic projections from the

parabigeminal nucleus to the superficial superior colliculus. *Journal of Neurophysiology,* 124(6):1968-1985.
[6] Chen C-Y, Matrov D, Veale R, Onoe H, Yoshida M, Miura K, **Isa T** (2020) Properties of visually-guided saccadic behavior and bottom-up attention in marmoset, macaque, and human. *Journal of Neurophysiology*, 125:437-457.
[7] Isa K, Sooksawate T, Kobayashi K, Kobayashi K, Redgrave P, **Isa T** (2020) Dissecting the tectal output channels for orienting and defense responses. *eNeuro*, 7(5): ENEURO.0271-20.2020.
[8] Vancraeyenest P, Arsenault JT, Li X, Zhu Q, Kobayashi K, Isa K, **Isa T**, Vanduffel W (2020) Selective mesoaccumbal pathway inactivation affects motivation but not reinforcement-based learning in macaques. *Neuron*, 108:568-581.
[9] Suzuki M, Onoe K, Sawada M, Takahashi N, Higo N, Murata Y, Tsukada H, **Isa T**, Onoe H, Nishimura Y (2020) The ventral striatum is a key node of cortical reorganization required for functional recovery of finger dexterity after spinal cord injury in monkeys. *Cerebral Cortex,* 30: 3259-3270.

B. Negative BOLD を指標にしたヒトの脳領域間抑制機構の発達と加齢による劣化の可視化（内藤・浅田）

研究分担者内藤は、研究分担者浅田と共同で、右手の運動課題中に機能的 MRI で計測できる Negative BOLD を指標にした、ヒトの脳領域間抑制機構の発達と加齢による劣化を可視化した。



若年成人においては、右手運動中に、同側（右）運動野の手領域でみられる半球間抑制、足や顔などの体部位間抑制、視覚野や聴覚野などのクロスモダル抑制、さらにはデフォルトモードネットワークの抑制などが同定できた。これらはすべて小学生から成人にかけて発達し、加齢とともに減弱または消失するというライフスパンでの変化を示すことが明らかにした（図 Morita et al. 2021 より）。また、半球間抑制に関しては、右手運動中の同側（右）運動野手領域の抑制は右手指の器用さと関連し、抑制が発達している小学生ほど、ペグテストで評価された右手指の器用さが発達していることを明らかにした（Naito et al. 2020)。反対に、高齢者では同側（右）運動野手領域の抑制が減弱・消失しており、これが右手指の不器用さに関係していた。2 か月の両手指運動トレーニングをすると、この抑制を改善でき、これに伴って手指の器用さも改善した。

[1] Naito E, Morita T and Asada M Importance of the primary motor cortex in development of human hand/finger dexterity. Cerebral Cortex Communications 1: 1-12, https://doi.org/10.1093/texcom/tgaa085, 2020.

[2] Morita T, Asada M and Naito E Examination of the development and aging of brain deactivation using a unimanual motor task. Advanced Robotics accepted 2021.

C. げっ歯類を用いた超適応モデルの開発とドーパミン神経系の役割

研究分担者相澤は、超適応誘導時のモノアミン神経系の関与を調べるため、急性ストレス下のマウス側坐核における細胞外ドーパミン濃度のリアルタイム測定を行った（Cui et al., 2020）。尾懸垂下では絶望状態と闘争行動の二種類の行動パターンが交互に現れたが、闘争行動への移行に先んじて側坐核における細胞外ドーパミン濃度が一時的に減少することを明らかにした。このドーパミン神経伝達が闘争行動への移行を誘導するかを調べるため、伊佐 G と共同で光遺伝学による側坐核ドーパミン放出の抑制を行ったところ、尾懸垂状態で側坐核ドーパミン放出の光抑制を行ったマウスは、闘争行動を頻繁に示すようになった。さらに、ドーパミン受容体１型を側坐核特異的にノックアウトすることでも闘争行動を誘導することができた。これらの事実は、ドーパミン神経伝達と闘争行動誘発という適応行動の因果関係を示すものである。また、伊佐 G や内藤 G で示唆されているヒト・サルにおける脱抑制の機構を詳細に調べるため、マウス大脳皮質の電気生理学的を応用し（Aizawa et al., 2020）、半球間抑制の実験系を立ち上げた。さらに、感染症などの全般的ストレスからの超適応へげっ歯類モデルを発展させるため、マウス敗血症モデルにおける病態や脳機能の経時的変化について調べ、論文発表した（Kikutani et al., 2020; Giga et al., 2020）。

[1] Giga H, Ji B, Kikutani K, Fukuda S, Kitajima T, Katsumata S, Matsumata M, Suhara T, Yamawaki S, Shime N, Hosokawa K, Aizawa H. Pharmacological and Genetic Inhibition of Translocator Protein 18 kDa Ameliorated Neuroinflammation in Murine Endotoxemia Model. Shock. 2020 *in press*

[2] Kikutani K, Giga H, Hosokawa K, Shime N, Aizawa H. Microglial translocator protein and stressor-related disorder. Neurochem Int. 2020 Nov;140:104855.

[3] Ito H, Nozaki K, Sakimura K, Abe M, Yamawaki S, Aizawa H. Activation of proprotein convertase in the mouse habenula causes depressive-like behaviors through remodeling of extracellular matrix. Neuropsychopharmcology. 2021 46(2):442-454.

[4] Cui W, Aida T, Ito H, Kobayashi K, Wada Y, Kato S, Nakano T, Zhu M, Isa K, Kobayashi K, Isa T, Tanaka K, Aizawa H. Dopaminergic Signaling in the Nucleus Accumbens Modulates Stress-Coping Strategies during Inescapable Stress. J Neurosci. 2020 Sep 16;40(38):7241-7254.

[5] Aizawa H, Sun W, Sugiyama K, Itou Y, Aida T, Cui W, Toyoda S, Terai H, Yanagisawa M, Tanaka K. Glial glutamate transporter GLT-1 determines susceptibility to spreading depression in the mouse cerebral cortex. Glia. 2020 68(12):2631-2642.

おわりに　最後に本年度の成果をまとめ，次年度以降の展望を述べる．

研究代表者伊佐は、今年度までに明らかにした広汎脱抑制機構について論文化するとともに相澤と連携してその生理学的基盤の解明を目指す。

研究分担者内藤は、来年度は、追加実験を行いながら、高齢者の知見をまとめると同時に、浅田グループと共同して、E/I バランスの発達および劣化に関する数理モデル化に挑む。

研究分担者相澤は、今年度明らかにしたドーパミンの役割を基盤として半球間抑制やストレス下におけるモノアミンの役割をげっ歯類を用いた薬理学および遺伝学的手法で調べる。

A02 研究項目の研究成果報告

関　和彦
国立精神・神経医療研究センター　神経研究所

***Abstract*—In the FY2020, our experimental studies were basically halted under the effect of Covid19. However, we've made significant progresses for data analysis as well an writing manuscripts.**

I. はじめに

本研究項目では、主に超適応の生体構造の再構成の観点から、急激な筋骨格構造の改変に伴う脳神経機能の適応様式を調べ、その背景にある原理の解明を行う。

II. 目的

本研究項目の具体的な目的はヒトと筋骨格構造が類似しているサルを対象に、筋再配置手術によって急激に身体構造を変化させ、それに対する中枢神経系の適応を神経細胞レベルで神経生理学的に評価することである。

III. 研究成果

本年度は、年度当初よりの Covid-19 感染拡大による出勤制限、及び NCNP 動物実験施設の給排水管改修工事に伴う実験停止（全個体を外部機関に飼育委託）により研究の進展が大幅に遅れた。本報告書を執筆している２月の時点では、新たなサルの環境順化が終わり、具体的な行動訓練を開始した段階である。従って、本年度は本プロジェクトについての実験は充分に行うことができず、新たな研究成果は上がっていない。一方、出勤自粛などの期間を利用して、１）データ解析、２）論文執筆には進展が認められてので、今回はそれぞれについて簡単に報告する。

１）データ解析

昨年度１２月から３月まで、浅指屈筋と総指伸筋の相互再配置手術を施したサル１頭について、行動と筋電図活動の記録を行い実験を終了したので、同手術を施したサル（n=2）についての解析に注力した。第一に、行動解析については、実験中２方向から計測した高速度カメラによる動画から、４種類の把握オブジェクトに対するそれぞれリーチング、把握に要した時間を抽出した。サル A については術前４０日から術後３ヶ月のデータ、サル B については術前３日及び術後２ヶ月のデータを用いた。その結果、サル A,B ともにリーチング、把握時間は術後一時的に有意な延長を認めたが、術後３０日程度でほぼ術前の時間に回復 (early 相)し、その後の変化は緩徐であった（late 相）。この結果からは、筋再配置手術への中枢神経系の適応は術後１ヶ月程度で完了することが予想できた。そこで、神経系の適応評価の指標として、再配置筋の筋電図活動、及び非再配置筋を含めた筋シナジーの経時的な変化を解析した。いずれも、同一の筋からの筋電図/筋シナジーの術前記録と術後の各計測日との相互相関解析によって、回復を評価した。その結果、まず上記行動評価指標の回復と同時期に再配置筋・再配置筋が含まれる主要な筋シナジーにおける相互相関係数の低下が最大となった。一方、配置先の筋及び筋シナジーとの相互相関係数は同時期に最大化していた。従って、筋再配置手術によって、再配置筋はもともとの配置先筋の活動/筋シナジーの時間活動を示すことが明らかになった。また、この現象は浅指屈筋と総指伸筋両者において認められた事から、中枢神経系は再配置された屈筋と伸筋の活動、屈筋・伸筋シナジーを入れ替える戦略を用い、それによって行動成績を改善させている事が推察された。

しかし、一度低下した、再配置筋の筋活動・筋シナジーの相互相関係数は、２頭のサルにおいて術後６０日程度で再び上昇し、術前の値まで戻ることが分かった。この傾向は浅指屈筋と総指伸筋両者において認められた事から、中枢神経系の運動制御様式は、early phase で「一度入れ替わった」筋活動と筋シナジーが、late phase で「再びもとに戻る」、2 段階の適応を示している事が明らかになった。次に、late phase の適応の機能的な意義を調べるためにより詳細な動作観察を行った。すると、late phase での適応までは、術前には認められなかった非合理的な運動様式が観察され、それが late phase 後に消失した。これらの結果は、early phase における中枢神経系における運動制御戦略の変化は、運動の円滑な遂行という観点からは合理的でなく、late phase 以前は非合理的な制御様式で、多分高いコストをかけて運動を成功させていたと推察される。そのため当該制御様式を使わず、従来の制御様式に戻すことにより、より円滑な運動を行うことができるようになったと考察した。今後は、上記

のコストの定量評価、また、late phase 後とコントロール時の制御様式の差異などについて、さらなる解析が必要である。

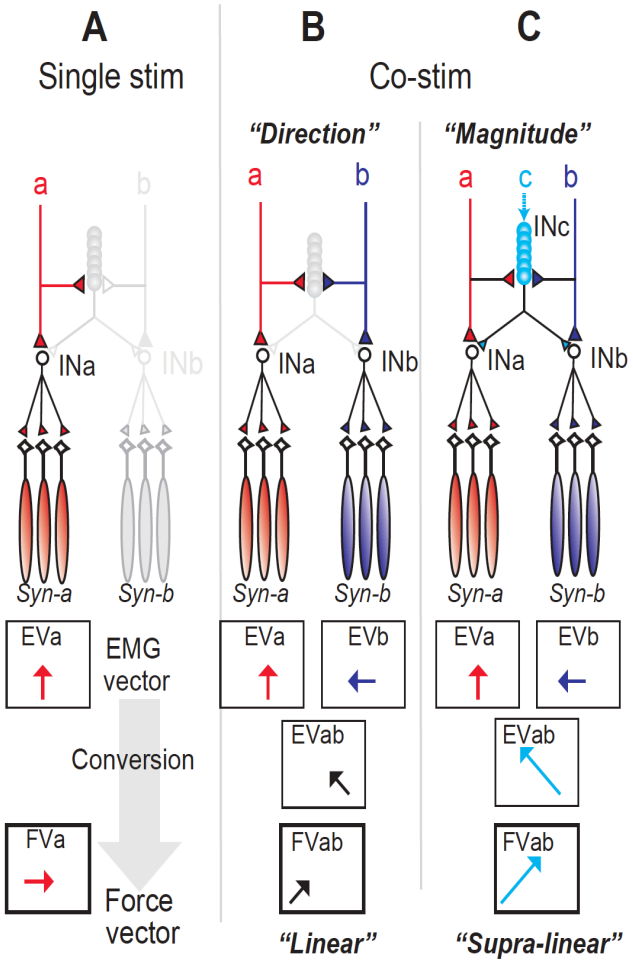
２) 論文執筆

本プロジェクトでは、身体変化に対する脳機能適応の評価軸の一つに筋シナジーを想定している。筋シナジーは運動のモジュール仮説に基づいている。つまり、神経系には運動の方向（筋活動の組み合わせ）を表現する神経細胞群（モジュール）が少数存在し、脳はそれらをいろんな割合で組み合わせて使うことによって、多様な動きの方向や大きさを作り出しているという考えである。しかし、この運動モジュールはこれまで主としてカエルの神経系では実験的に発見されていたが、ヒトや霊長類の神経系では証明していなかった。

そこで我々は、霊長類の神経系におけるこの運動モジュールの存在を実験的に検証した。特に、歩行運動などの中枢がある脊髄に注目し、カエルで用いられていたものと同じ実験方法で実験を行った。脊髄内の２つの異なった位置を同時に電気刺激して引き起こされる腕運動の方向は、それぞれを単独に刺激した際の運動方向の単純な線形和で説明可能なことを証明した。この結果は、カエルの脊髄での実験結果と同一であり、サルの脊髄に運動方向を決めるモジュールが存在することが世界で初めて証明された。次に、運動の大きさに注目すると、予想外の発見があった。運動の方向と異なり、運動の大きさは複数の脊髄部位を同時に刺激すると単一刺激に比べて数倍から数十倍大きな運動が引き起こされた。この現象はカエルや齧歯類では報告されておらず、霊長類特有のものである可能性がある。また、解析により、この超線形和現象は手首や手指の筋において顕著に超線形和現象が現れることを見出した。

以上の結果から、霊長類の腕の運動の方向と大きさは、脊髄に存在する同じ運動モジュールを異なった様式で利用することによって効率的に制御されていることが示唆された（上図）。まず運動の方向の制御は、脳からの指令が異なった運動方向を生み出す二つの筋肉のセットを活動させる運動モジュール（脊髄介在ニューロン群（INa、INb））を適切な割合で刺激することによって実現する。すなわち、INa、INb からの運動出力の線形和が、実行したい運動方向と一致するようにそれぞれを活動させるという方法である。この戦略は、カエルや齧歯類でも認められていることから、脊椎動物共通の運動制御戦略と考えることができる。

一方、私たちの日常生活では、同じ方向の運動であっても異なる大きさの力を出す必要がある場合がある。例えば、水がいっぱいに満たされているグラスと、少ししか入っていないグラスを持ち上げて口に運ぶ場合、グラス



をテーブルから口まで運ぶために必要な軌道（運動方向）は同一だが、持ち上げるために必要な筋力（運動の大きさ）は異なる。そこで上記のシステムを用いれば、図中 a b を活動させることで運動の方向を決めておきながら、水の量に合わせてまた別の上位モジュール c を活動させることにより、運動の方向と大きさを別々に制御できる。齧歯類やカエルに比較して、霊長類は多様な外部環境を腕を用いて操作することが日常生活において求められる。本研究で新たに発見された運動モジュールと、それを用いた運動方向とサイズの独立制御は、このような霊長類に特有の多機能な手指や手首の運動を効率的に行うために有効に使われていると考えられる。

IV. おわりに

次年度は、実験を再開し、筋活動変化の神経実態の解明を目指す。

REFERENCES

[1] Yaron A, Kowalski D, Yaguchi H Takei T, Seki K : Forelimb force direction and magnitude independently controlled by spinal modules in the macaque. **PNAS** 117(44): 27655 - 27666, 15 October 2020

A03 研究項目の研究成果報告

今水　寛[1]・筒井 健一郎[2]
[1]東京大学　大学院人文社会系研究科
[2]東北大学　大学院生命科学研究科

本研究項目では，超適応の観点から「身体認知や意欲などの正の情動が，運動学習を促進する」という仮説を検証，そのメカニズムを解明する．今年度の主な成果として，1) 身体認知の一種である「運動主体感」（自身が運動を引き起こしているという感覚）と運動学習の関係を複数の行動実験で明らかにした，2) 運動主体感の基礎的なメカニズムを実験心理学と脳活動計測で明らかにした，3) 動物（サル）における簡便な意欲の評価法を確立した，4) 意欲にかかわる脳領域を脳機能介入実験によって明らかにした，などが挙げられる．

I. はじめに

従来の神経科学や心理学における運動学習研究では，運動誤差や報酬予測誤差といった，外部からのフィードバック情報が学習にどのように役立てられるかを調べてきた．しかし，近年，学習者の内部状態，すなわち，意欲などの情動や身体認知が，運動学習に影響を与えることが注目されるようになった．例えば，意欲の高低が脊髄損傷後の運動機能回復を左右すること，運動学習の過程で運動主体感が強くなること，などが指摘されている．しかし，意欲や身体認知が運動学習に影響を与える理論的な枠組みや，神経生理学的なメカニズムは未解明である．その解明は，意欲や身体認知をコントロールすることで，困難な状況でも，効率良く運動学習を進められる技術の開発に繋がると期待される．

II. 目的

本研究項目の目的は，1) 意欲や身体認知が，困難な運動学習を促進するメカニズムの解明，2) 意欲や身体認知への操作介入を通して，運動学習を促進する技術の開発である．これらの研究を通して「超適応」のメカニズムを理解するとともに，「超適応」を誘導・促進する技術の基礎を構築することを目指す．

III. 研究成果

A. 運動主体感と運動学習の関係性の解明

１）運動主体感が運動学習に与える影響：研究代表者らのグループ（田中・今水）は，B03 項目の井澤と共同で，昨年度に運動主体感の基礎となる「運動の自己帰属」が，運動学習を促進することを示す行動実験を開始した（**図 1**）．今年度は，被験者数を 20 名に増やした．その結果，感覚運動学習課題において，直前の運動を自己に帰属した場合は，そうでない場合と比較して，短期的な学習率が有意に向上することを示した（**図 2**）．

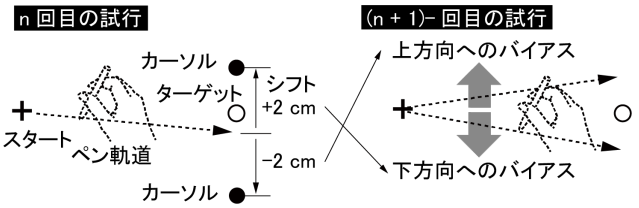


図 1　運動主体感が短期的な運動学習に与える影響を調べる実験．前の試行でカーソル位置をシフトさせ，次の試行で手先の動きにどの程度バイアスが加わるかを短期的な学習率として調べる．前の試行の運動を自己に帰属したときと，他者と帰属したときで学習率を比較する．

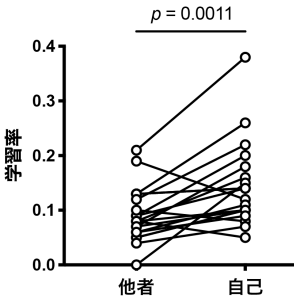


図 2　運動の自他帰属による学習率の違い

２）報酬としての運動主体感・操作感：研究代表者ら（田中・大畑・今水）と B03 項目の井澤らは，意図した通りに操作することが，主観的な報酬としての価値を持つかを調べる心理実験を開始した．被験者は，右または左に表示されるターゲットに向かってカーソルを動かす．右と左ではカーソルの動きに加わるランダムノイズの分散が異なる．右と左で報酬がもらえる確率を揃えたときに，被験者がノイズ分散の少ない方（操作性の良い方）を選好するかを調べる実験を開始した．また，研究分担者の筒井らと共同で，デバイスの操作性に応じて，サルの脳内の意欲指標（内側および外側前頭前野の神経細胞活動）がどのように変化するかを調べる実験パラダイムを考案し，実験準備を開始した．

３）操作性の知覚感度と運動学習：運動主体感の基礎となる操作性の感度には個人差がある．研究代表者のグループは，B03 項目の温らと共同で，操作性の感度と運動学習の関係を調べた．その結果，操作性の増加に敏感なひとほど，運動学習の効率が良いことを明らかにした．また，操作性を知覚する上で重要な自己受容感覚を向上させると運動学習の効率が向上することを示した[1].

B. 運動主体感の基礎研究

１）発話における運動主体感：発話における運動主体感の変容は，幻聴体験に繋がるとされている．しかし，これまでの運動主体感は，手や腕の運動が主に使われてきた．研究代表者のグループ（大畑・今水）は，自然な発話における運動主体感を心理学的に測定する実験を行った．その結果，発話の主体感では，感覚と運動の同期性

も重要であるが，音声に内在する自己の特徴が大きな役割を果たすことを明らかにした.

２）運動主体感の認知心理学的な解明： B03 項目の温らと共同で，認知心理学の立場から運動主体感へのアプローチを進めた．操作性の違いを能動的に認知するときに現れる行動パターンは，1)初期の探索，2)操作性の多寡に応じた精査，２段階で説明できることを示した[2]．また，操作性の認知は，認知心理学におけるカテゴリー知覚の枠組みで説明できることを明らかにした[3].

３）運動主体感の数理モデル：B01 項目の近藤・矢野，A05-8 項目の前田らと共同で数理モデルを構築し，運動主体感は，ベイズ推定の枠組みにおいて，環境の内部モデルの尤度として定式化できることを明らかにした[4].

４）運動主体感の個人差を規定する脳のネットワーク：研究代表者のグループ（山下・今水）は，A05-8 項目の前田らと共同で，運動主体感を測る心理課題と安静時 fMRI 脳活動の関係を調べ，尾状核や右頭頂葉を中心とするネットワークが，運動主体感の個人差に関わることを明らかにした．また脳のネットワークの解析技術に関する論文を発表した[5].

C. 意欲に関わる基礎研究

１）動物において意欲を客観的に評価する手法の確立：手指運動の巧緻性を評価するための Brinkman Board 課題（板に空けられた縦あるいは横向きの多数の溝から, エサの小片をつまみ出す課題）を, 意欲を評価するために改変して利用していたが, 短時間かつ少ない試行数で実施できる汎用性の高い方法として確立した[6].

２）反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）の脳機能介入法としての効果の検証：rTMS の脳機能介入法としての効果を検証するため, サルの一次運動野に rTMS を施し, その前後で皮質表面電位（ECoG）と運動誘発電位（MEP）の同時記録を行った. 刺激周波数の条件を, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20 Hz というように, 段階的に設定し, それぞれの効果を比較したところ, 反復刺激後に MEP の振幅がもっとも小さくなったのは 1 Hz 条件, もっとも大きくなったのは 10 あるいは 20 Hz 条件で, それぞれが、神経活動の抑制および促進に最適の条件であることが明らかになった。また、ECoG 波形に対して周波数スペクトル解析を行ったところ、1 Hz rTMS（抑制刺激）によって, θ から β の比較的低い周波数帯域のパワーが減少すること, また、10 あるいは 20 Hz rTMS （促進刺激）によって, γ 帯域のパワーが増加することが明らかになり, ECoG や, 測定条件のいい脳波（EEG）が, rTMS 効果の指標となり得ることが示唆された[7].

３）意欲にかかわる脳領域の同定：1 Hz rTMS により、前頭葉内のさまざまな領域をターゲットにして局所脳活動の抑制を行い, 改変 Brinkman Board 課題を用いて, 意欲レベルの変化を評価した. その結果, 前部帯状皮質の膝下部, あるいは, 膝前部と標的としたときだけ, 課題のパフォーマンスに変化があった. エサの入った溝の幅が大きく, 簡単な条件ではセッション遂行数に変化はなかったが, 溝の幅が小さく, 難しい条件ではセッション遂行数が少なくなった. この行動の結果は、単なる動機付け（drive）の低下では説明できず, 課題を遂行しようとする意欲（motivation）の低下によるものであると解釈された. このような意欲の低下は, 社会性の低下や, 血中コルチゾール濃度の上昇といった行動および生理指標の変化も伴っていたので, 総合的に判断すると, 軽度のうつ病のような状態であると考えられた[8].

IV. おわりに

本年度は，運動主体感と運動学習の関係を調べる行動実験を進め，両者の関係を複数の実験データで実証した．また，運動主体感の認知心理学的なメカニズムや脳のネットワークとの関係も明らかにした．意欲に関しては, 動物における意欲の評価法を確立し, 意欲と関連の深い脳領域を同定した.今後は，B03 項目の井澤も交え，ヒトとサルにおいて，運動主体感の報酬としての役割を明らかにすることで，運動学習を促進するメカニズムを明らかにする予定である.

REFERENCES

[1] Chiyohara, S., Furukawa, J. I., Noda, T., Morimoto, J., & Imamizu, H. (2020). Passive training with upper extremity exoskeleton robot affects proprioceptive acuity and performance of motor learning. ***Scientific reports***, 10(1), e11820.

[2] Wen, W., Shibata, H., Ohata, R., Yamashita, A., Asama, H., & Imamizu, H. (2020). The Active Sensing of Control Difference. ***iScience***, 23(5), 101112.

[3] Wen, W., Shimazaki, N., Ohata, R., Yamashita, A., Asama, H., & Imamizu, H. (2020). Categorical Perception of Control. ***eNeuro***, 7(5), ENEURO.0258-20.2020.

[4] Yano, S., Hayashi, Y., Murata, Y., Imamizu, H., Maeda, T., & Kondo, T. (2020). Statistical Learning Model of the Sense of Agency. ***Frontiers in psychology***, 11, e539957.

[5] Yamashita, A., … （中 21 人）… Imamizu, H. (2020). Generalizable brain network markers of major depressive disorder across multiple imaging sites. ***PLoS biology***, 18(12), e3000966.

[6] Nakamura, S, Ogawa, K, Tsutsui, KI. Modified Brinkman board test for evaluating motivational state in monkeys. (*in prep.*)

[7] Honda, Y., Nakamura, S., Ogawa K., Tobler, P., Nishimura Y., Tsutsui KI. Changes in beta and high-gamma power in resting-state electrocorticogram induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex in unanesthetized macaque monkeys. ***Neuroaceince Research*** (*under revision*)

[8] Nakamura, S., Kishimoto Y., Sekino M., Nakamura, M., Tsutsui, KI. Depression-like state induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation targeting ventral medial frontal cortex in monkeys. (*in prep.*)

A04. 神経伝達物質の異常に伴う超適応を誘発する脳活動ダイナミクスの変容

高草木薫[1]・花川 隆[2]
[1]旭川医科大学・生理学講座神経機能分野
[2]京都大学 大学院 医学研究科/ 国立精神神経研究センター

***Abstract*— The present research project (A04) is designed to test the hypothesis that the alteration of neural dynamics following abnormal DA or ACh neurotransmissions may lead to the change of "rule of the conduct" as an underlying mechanism of "hyper-adaptation". For this purpose, we employed both basic animal studies and clinical human studies in elder persons. In the second year, Takakusaki and colleagues examined the role of the parietal cortex in the optimization of predictive postural control during multi-task voluntary movements (from gaze fixation in quiet standing to postural preparation and forelimb reaching) in the cat. Hanakawa and colleagues used a simultaneous EEG-fMRI for evaluating a dynamic profile of functional connectivity between distinct neural networks. They also examine neuromelanin MRI and DA transporter (DAT) SPECT for evaluation of dopamine systems. These studies will clarify relationship across cognitive functions, neural network dynamics and neurotransmitters underlying the generation of hyper-adaptation.**

I. はじめに

加齢に伴い脳と身体には様々な変化が生じる. 脳内のドパミン(DA)やアセチルコリン(ACh)等の神経伝達物質も例外ではない. 高次脳機能や運動機能が障害されるパーキンソン病(PD)やアルツハイマー病(AD)の患者数は加齢に伴い増加し, 各々, DA と ACh の減少が関与すると考えられている[1].

A04 項目の目標は, 上記神経伝達物質や関連分子の動態変化に伴う脳活動ダイナミクスの変容メカニズムを解析することにより, これらの因子がヒトや動物の適応機能の発現や, 高齢者における適応則の変容(超適応)にどのように関与するかを解明することである.

第2年次となる 2020 年度は, 動物実験における「視覚認知-随意運動関連課題の遂行における頭頂皮質機能の解明」と, 臨床研究における「脳活動・結合ダイナミクス計測法の開発」, ならびに,「DAイメージング法の開発と検証」についての研究を実施した.

II. 目的

上記の目標を果たすため, 本研究では, モデル動物を用いた基礎実験とヒトにおける臨床研究を展開する. 高草木グループ(研究代表者;旭川医大)らは動物実験を担当し, 認知-運動連関に対する ACh 系や DA 系の機能を評価する. 初年度(2019 年度)は, ネコの視覚認知−運動連関に基づくマルチタスク実験標本とその姿勢制御を評価する解析法を確立した(Fig. 1). 本年度は, 随意運動を遂行する際の"最適姿勢制御則"を見出すとともに, 姿勢制御に及ぼす頭頂連合野の役割の解明を目指す. 花川グループ(研究分担者;京都大学/NCNP)は臨床研究を遂行する. 2019-2023 年の 5 年間の研究期間において, 現在構築中の健常高齢者, 認知症, PD を対象とした PADNI コホート(https://padni.org/)[1]のデータを活用しつつ, DA 低下や Aβ蓄積の有無を確認した高齢者を対象に, 脳波-fMRI の同時計測を行う. これにより, 加齢に伴うヒトの脳活動ならびに脳の各領域の結合ダイナミクスの変化と, 認知機能を中心とする脳活動変化を統合的に計測し, 数理モデル構築のためのデータ提供を目指す. またこれらの研究と並行して, DA 低下, 脳活動・結合ダイナミクスの計測法の信頼性向上のための基礎研究(Neuromelanin MRI や DA transporter (DAT) -SPECT)を行う.

III. 研究成果

A. 最適姿勢制御における頭頂皮質の機能

ネコを四足立位させ, 前後肢に生じる床反力から圧力中心(center of vertical pressure; CVP)を算出する(Fig.1A). ネコは前方パネルの標的(餌)を注視(○→●)し, 一側前肢を挙上し(●)でリーチングする(●). Fig.1Ba に示すように, ネコは標的を注視した後, 0.2~0.4 s で姿勢変化を開始し(●), 0.2~0.6 m/s の速度で CVP を右側に移動させ(●), 0.1~0.2 s 後に左前肢の挙上とリーチングを終了する(●). Fig.1Ca はタスクにおける CVP 座標の変化である. 標的を注視する(◈)際, CVP は基準座標(○)から約 20 mm 前方に移動し, 前肢挙上前(◈)には, 右に約 30 mm 移動した. しかし, 前肢挙上からリーチング終了時(◈)まで, CVP はほぼ移動しない. 即ち, 随意運動に先行する最適姿勢制御則は,「指向性動作の開始前に, 運動終了後の姿勢状態を予測・生成すること」であると考えられる. 次いで, GABA 作動性物質であるムシモールを頭頂皮質に微量注入し, 最適姿勢制御のパラメータがどの様に修飾されるのかを解析した(Fig.1Bb, Cb). 内側頭頂皮質にムシモールを微量注入すると, 姿勢制御時間の顕著な延長と CVP 速度の減少, 分布範囲の縮小, 移動距離の減少が認められた. 一方, 内側部へのムシモール注入は, 標的注視頻度の顕著な増加とリーチングに要する時間の延長を誘発した. 従って, 頭頂皮質の内側部は随意運動における姿勢制御に, 外側部は正確なリーチング動作の制御に関与する可能性がある.

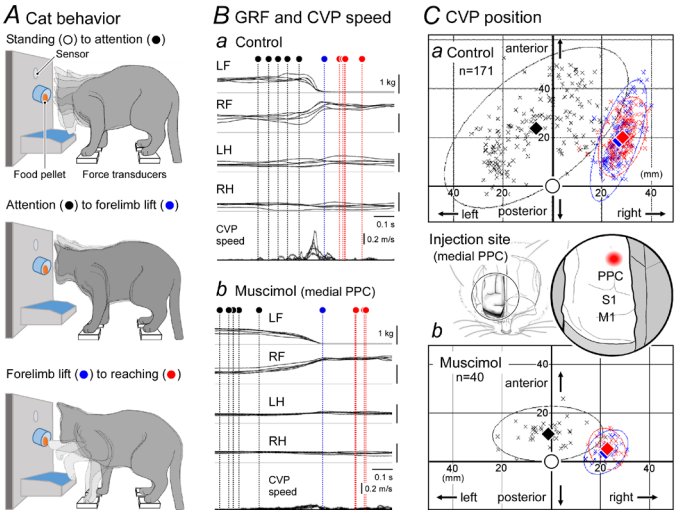


Fig. 1. Forelimb reaching task in the cat.

A; ネコの姿勢維持-前肢リーチング. B; 床反力と CVP 速度の変化, C; 標的注視時, 前肢挙上時, リーチング時の CVP 座標. (a), (b) は各々, Control と Muscimol 注入時を示す. C の挿入図は右頭頂皮質へのムシモールの注入(10μg/2μl)部位. 詳しい説明は本文を参照.

B. 脳活動・結合ダイナミクス計測法の開発

研究協力者の吉永健二（京都大学）と分担者の花川隆（京都大学/NCNP）らは，今後の高齢者への応用を睨み，脳波-fMRI の同時計測を利用した脳活動・結合ダイナミクス計測法の開発を継続している[2]．fMRI の独立成分解析（ICA）によりデフォルトモードネットワーク，背側注意ネットワーク，サリエンスネットワークおよび中枢実行ネットワークから時系列データを抽出し，fMRI 信号のネットワーク間の相関（FC）を，時間窓を区切って検討すると領域間 FC はダイナミックに変動する．4 つのネットワークの変動パターンについてのクラスタリング解析を行うと，ネットワークが密に結合する状態と，疎に結合する状態の少なくとも 2 つの状態が存在することが明らかになった．PADNI 研究 [1] の既存 MRI データを用いて，健常高齢者，パーキンソン病およびレビー小体型認知症の間で，二種類のネットワーク間結合状態を比較したところ，レビー小体型認知症では疎の結合状態が目立った．

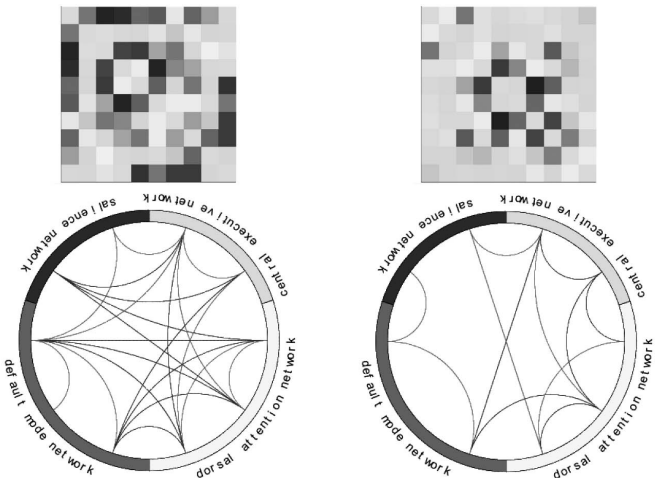


Fig. 1. Dense and sparse states of functinal connectivity across default mode network, salience network, dorsal attentional network, and central executive network.

C. DA イメージング法の開発と検証

研究分担者の花川（京都大学/NCNP）らのグループは，PD において従来測定してきた DAT SPECT に加えて近年 DA 産生評価が可能な MRI 技術として注目されている neuromelanin MRI の検討と組織学的実態解明のための環境整備を継続している．本年度は，さらにヒト構造 MRI から，黒質および黒質と他の大脳基底核の入出力線維を反映している可能性のあるコントラストを見出した．現在，多症例での検討を進めている．

IV. おわりに

高草木らのグループは，実験動物（ネコ）がマルチタスク遂行時に誘発される最適姿勢制御と指向性動作の生成に頭頂皮質が関与することを見出した．コリン作動性投射が障害される AD において頭頂葉の変性が強いことを考慮すると，上記成績は，この AD における易転倒性の原因の一つに高次脳機能に依存する姿勢調節障害が存在することを示唆する．次年度以降は，薬理学的手法や光-分子遺伝学的研究手法と神経生理学的解析手法を組み合わせて，最適姿勢制御を実現させる大脳皮質機構をさらに詳しく解析すると共に，運動性下行路の同定，並びに，DA-ACh 系の機能的役割について解析を進める予定である．

本年度，花川らのグループは，は，脳活動・結合ダイナミクス計測法の開発を行った [2, 3]．本手法と DA イメージングについての基礎的検討を重ねつつ，研究期間内にこれらの技術を PADNI コホートに応用する．また，PADNI コホートでは DAT-SPECT を用いて線条体 DA 低下を検出する予定であったが，neuromelanin MRI を追加測定している．ただし，黒質 DA 産生を反映すると言われる neuromelanin MRI のコントラストの形成には不明な点も多いため，並行して基礎的検討も行っていく．

REFERENCES

[1] T. Hanakawa: Parkinson's disease and Alzheimer's disease Dimensional Neuroimaging Initiative in Japan. Dementia Japan 35:39-44, 2021.

[2] K. Yoshinaga, M. Matsuhashi, T. Mima, H. Fukuyama, R. Takahshi, T. Hanakawa, A. Ikeda: Comparison of different phase synchronization measures for identifying event-related functional connectivity in human magnetoencephalographic and simulated data. Front Neurosci 14:648, 2020.

[3] D. Nishida, K. Mizuno, E. Yamada, T. Hanakawa, M. Liu, T. Tsuji: The physiological mechanism of gait improvement with rhythmic sound stimulation in patients with Parkinson's disease – A functional MRI study. Parkinson Relat Disord (in press).

A05-1 研究項目の研究成果報告

出江 紳一
東北大学大学院医工学研究科

***Abstract*—脳卒中後の上肢麻痺の回復に使用頻度が重要とされるが，臨床上の大きな問題に学習性不使用がある[1] .不使用の要因は多岐にわたるが，身体意識の変容が近年注目されている．我々はこれまでに，身体特異性注意の測定法を開発し，慢性期の学習性不使用を身体意識の側面から計測した初めての知見を得た．しかし，発症から慢性期までに至る身体特異性注意，上肢使用頻度および脳機能の長期的変容やこれらの間の関係は不明であった．本研究では，脳卒中患者を対象とし，上肢使用頻度と身体特異性注意をそれぞれ加速度計と心理物理的手法を用いて縦断的に計測した．また，脳の可塑的な変化を fMRI・DTI を用いて計測し，これらの回復過程における関係の解明を目指した．本年度は脳卒中患者 30 例を登録し，計測した亜急性期のデータ解析と慢性期までの縦断データ計測を行った．**

I. はじめに

脳卒中後の最も共通した障害として一側大脳半球損傷の対側に起こる上肢麻痺があり，脳卒中患者の 80%以上が急性期にこの状態を経験し，40%以上において慢性期にも障害が残存する[2]．上肢麻痺は日常生活動作に影響を与え，QOL を著しく損なうとされている[3].

上肢麻痺に対する効果的なリハビリテーションを確立するため，これまでに中枢神経系の可塑的変化を基盤とする様々な治療技術が開発されてきた．たとえば，非麻痺側上肢を拘束して日常生活での麻痺肢の使用を促し，麻痺手を徐々に使用しなくなるという学習性不使用を克服する CI 療法，促通反復療法，運動観察，Brain-computer interface（BCI），仮想現実（VR），視覚誘導性自己運動錯覚，ロボット訓練，神経筋電気刺激，非侵襲的脳刺激などが報告されている[4]．しかし，脳卒中片麻痺の病態と回復過程は多様であり，それを反映して治療効果には個人差が大きい．個々の患者にどの治療技術を適用すればよいかを示す基準は確立されていない．また，様々な治療技術の組合せも研究されているが，最適な組合せの種類とタイミングは明らかではない[5].

これらの問題を克服するため，我々は新学術領域「脳内身体表現の変容機構の理解と制御：身体性システム」（2014～2018 年度）にリハビリテーション班代表として参画し，システム工学，脳科学の研究者と共同で脳と身体を仲介する神経基盤（脳内身体表現）の変容機構の数理モデルによる理解とそのモデルに基づくリハビリテーション治療の開発に取り組んできた．これらの一連の研究の中で，我々はこれまでに，身体意識のマーカーの一つとして身体に特異的に向けられる注意である身体特異性注意を定量化する方法を開発し，慢性期脳卒中患者では発症からの期間が長く手指機能が低い患者ほど身体特異性注意が低下していることを明らかにした[6]. これは，慢性期脳卒中患者における学習性不使用を身体意識の側面から計測した初めての知見と言える．しかし，発症から慢性期までに身体特異性注意がどのように変化するのか，また上肢使用頻度や脳活動とどのような関係にあるのかは明らかではない.

II. 目的

本研究の目的は，脳卒中片麻痺患者の上肢麻痺回復過程における上肢使用頻度と麻痺手の身体特異性注意，脳活動の長期的変容やこれらの間の関係を明らかにすることである.

III. 研究成果

研究デザインは縦断的前向き観察研究である．対象は，発症後 2 週を過ぎ全身状態が安定した亜急性期脳卒中患者 30 名とし，多発性脳卒中，高次脳機能障害，重篤な合併症がある患者は除外した．計測時期は，初回（登録後），2 週，1 ヵ月，2 ヵ月，6 ヵ月，1 年とした. 評価内容は，臨床的な上肢機能評価として Fugl-Meyer Assessment（FMA），物品操作能力の評価として Action Research Arm Test（ARAT）を測定した．生活内の上肢使用頻度を，3 軸加速度計内蔵活動量計（ウエアラブル活動量計 ActiGraph Link，GT9X アクチジャパン株式会社）を用いて測定した．加速度計は両手関節に装着した（Fig．1A）．測定期間は 3 日間とし，1 日装着時間は起床時から臥床時までとした．入浴など濡れる場面は外した．身体意識を反映する指標として，麻痺手の身体特異性注意を視覚刺激検出課題にて測定した[6]．MATLAB（MathWorks，version 2017b，USA）にて視覚刺激検出課題を作成した（Fig．1B）．麻痺手に対する身体特異性注意の量を確認するために，模造手上の視覚刺激が提示された際の反応時間の平均から麻痺手上の視覚刺激が提示された際の反応時間の平均を引いた値を麻痺手に向けられる身体特異性注意の量と定義した．脳活動は fMRI にて確認した(Fig．1C)．運動課題は，手指の屈曲・伸展動作を 1Hz のペースで行った．30 秒毎のブロックデザインを用いた（30 秒安静，30 秒手指運動）．麻痺手，非麻痺手，両手の３条件を行った．撮像した画像は，MATLAB の動作環境下で，脳機能画像解析ソフ

トウェアである SPM12（Statistical Parametric Mapping : Wellcome Trust Center for Neuroimaging, University College London, UK）を用い，前処理を行った．前処理後のデータを用いて，個人解析・集団解析を行った．

研究期間中のリハビリテーションに関しては，全身状態に合わせた通常の作業療法・理学療法を実施した（早期離床，ADL 訓練，自己管理・生活指導）．上肢練習の内容と量は，1 日 1 時間の標準化された上肢プログラム Graded Repetitive Arm Supplementary Program（GRASP）を用いて統制した[7].

A. 亜急性期脳卒中患者の麻痺側上肢の機能・使用頻度・身体意識の変化

亜急性期脳卒中患者の麻痺側上肢機能（FMA, ARAT）と上肢使用頻度（活動量計），身体意識のマーカーである身体特異性注意の変化と，これらの間の関係を明らかにするために現在まで取得しているデータを解析した．

結果，上肢機能は 2 ヵ月まで改善し，6 ヵ月まで維持した．上肢使用頻度と身体特異性注意は 1 ヵ月まで増加し，6 ヵ月までの変化は緩やかだった．身体特異性注意の変化量と上肢使用頻度の変化量との間に相関関係がみられた．今後，登録後 1 年までのデータ取得を継続し，長期的な変容を明らかにする．

B. 亜急性期脳卒中患者の脳機能・構造ネットワークの変化

脳機能画像解析により，麻痺手運動時の脳活動領域の変化を調べた．対象となった脳卒中患者の損傷側を揃えるために，撮像した機能・構造画像を反転して集団解析を実施した．脳活動は, 麻痺手運動時の初期にみられた対側半球を含む広範な活動は徐々に手の領域に限局した．

脳機能画像の取得時に，あわせて Diffusion tensor imaging（DTI）を撮像し，脳損傷による皮質脊髄路をはじめとする構造的なネットワークの状態を評価した．全脳での白質線維の変化を確認するために TBSS を行った．また，脳損傷後の回復に重要と考えられる関心領域を用いた ROI 解析も実施した．損傷脳に関する DTI 解析については各種議論が行われており，より正確なデータを得るために最適な解析手法の確立を目指した．現在取得された画像データを用いて概ね仮説を支持する結果を得られているが，より正確な解析手法の確認を継続している．今後は，得られた機能・構造画像データと各時期における行動指標間の相関関係の解析を行う．

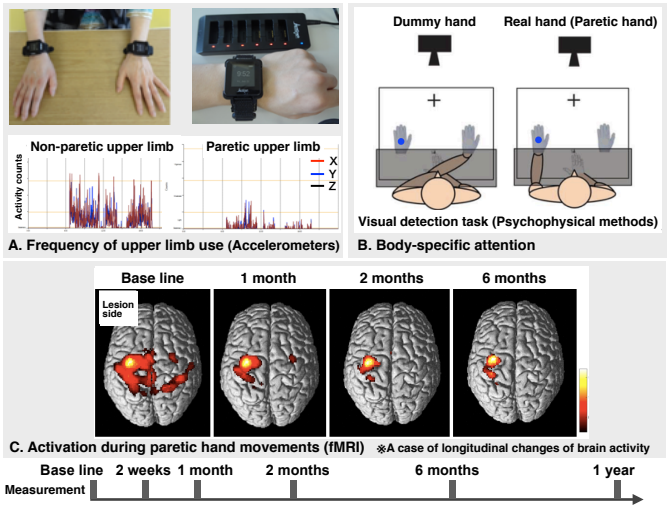


図 1. 本研究の概要　A. 腕時計型の 3 軸加速度計 (右) を両手関節に装着した (左)．麻痺手・非麻痺手の各活動量の時系列データを記録し (下)，麻痺手の使用頻度を算出した．B. 模造手もしくは麻痺手上に青の刺激が提示された際に素早く非麻痺手でボタンを押し，反応時間を計測した．模造手に対する反応時間の平均値から麻痺手に対する反応時間の平均値を差し引いた値を身体特異性注意量として算出した．C. 麻痺手運動時の脳活動を fMRI を用いて記録した．画像は代表例であり，登録時から 6 ヵ月までの間に麻痺手運動時に動員される脳領域が変化することが確認された．

IV. おわりに

上肢麻痺回復過程において，身体意識を反映する身体特異性注意が使用頻度と関係する可能性が示唆された．脳卒中の病期や病態に応じて身体意識を増強し使用頻度を高めるリハビリテーション戦略の構築に寄与する結果と考える．次年度は脳卒中患者の脳機能・構造ネットワークと行動指標の相関分析を行う．これにより，使用頻度や身体特異性注意などの指標と関連のある脳機能ネットワークを明らかにする．

REFERENCES

[1] E. Taub, G. Uswatte, and T. Elbert, “New treatments in neurorehabiliation founded on basic research,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 3, no. 3, pp. 228–236, 2002.

[2] S. C. Cramer *et al.*, “A Functional MRI Study of Subjects Recovered From Hemiparetic Stroke,” *Stroke*, vol. 28, no. 12, pp. 2518 LP – 2527, Dec. 1997.

[3] D. S. Nichols-Larsen, P. C. Clark, A. Zeringue, A. Greenspan, and S. Blanton, “Factors influencing stroke survivors’ quality of life during subacute recovery,” *Stroke*, vol. 36, no. 7, pp. 1480–1484, 2005.

[4] N. Takeuchi and S. I. Izumi, “Rehabilitation with poststroke motor recovery: A review with a focus on neural plasticity,” *Stroke Research and Treatment*. 2013.

[5] N. Takeuchi and S. I. Izumi, “Combinations of stroke neurorehabilitation to facilitate motor recovery: Perspectives on Hebbian plasticity and homeostatic metaplasticity,” *Front. Hum. Neurosci.*, 2015.

[6] N. Aizu, Y. Oouchida, and S. Izumi, “Time-dependent decline of body-speci fi c attention to the paretic limb in chronic stroke patients,” *Neurology*, vol. 91, pp. e751-758, 2018.

[7] J. E. Harris, J. J. Eng, W. C. Miller, and A. S. Dawson, “A self-administered graded repetitive arm supplementary program （GRASP） improves arm function during inpatient stroke rehabilitation: A multi-site randomized controlled trial,” *Stroke*, vol. 40, no. 6, pp. 2123–2128, 2009.

A05-2 研究項目の研究成果報告

雨森 賢一
京都大学 高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点

***Abstract*— Clinical studies have shown that patients with anxiety disorders exhibited coactivation of limbic cortices and basal ganglia. We hypothesized that excessive synchronization of the neural oscillations of the cortical-striatal network could be involved in the induction of the abnormal anxiety states. To investigate this, we will produce a monkey model of an anxiety disorder using the electrical stimulation of the striatum. Using a multi-site neural recording method, we will simultaneously record neural activity in the network of the limbic cortex and striatum. We will analyze how the activities of each region synchronized during the pathologically anxiety state and recovery phases.**

I. はじめに

不安障害における霊長類の脳機能変容は、辺縁系ネットワーク間の情報伝達の異常によって引き起こされる。研究代表者は、前帯状皮質膝前部（pregenual anterior cingulate cortex, pACC）を中心とした辺縁系の神経振動の過剰な同期が、異常な不安状態を引き起こすとの仮説を立てた。これを調べるため、本研究項目では、マルチサイト記録法により、辺縁皮質－線条体の神経活動を同時記録し、病態期と回復期における神経振動を記録・解析する。

II. 目的

本研究項目の具体的な目的として、まずこれまで代表者がマルチサイト記録法により記録してきた、pACC、subgenual cingulate cortex (SCC) の間の神経活動の違いや、局所電場電位 (local field potential, LFP) の同期現象などを解析し、刺激によって誘導される不安状態とその回復状態で、神経活動や同期現象がどのように変化するかを明らかにする。これまで、接近回避の意思決定課題（approach-avoidance decision-making task）を用い、マカクザルの不安生成を定量的に取り扱い、線条体の微小電気刺激により、不安障害に似た悲観的意思決定が誘導できることを明らかにし 論文誌にて発表した[1, 2]。

特に、線条体ベータ波は、大きく２グループ（Ap、Av グループ）に分けられることを見出し、論文誌にて発表した[3]。Av グループの振動強度は、不安状態と相関して増加する可能性がある。本研究では、ベータ波神経振動に着目し、その領野間の同期現象を明らかにする。

III. 研究成果

本年度の具体的成果を以下に３つ挙げ，それぞれ概要を説明する。

A. pACC を起点とした、不安関連ネットワークの解剖学的な解明

まず、我々は、ヒトにマカクザルと同様の葛藤課題を行ってもらい、fMRI によって神経応答を調べ、接近回避葛藤に関わる神経活動を、pACC を起点とした、さまざまな領野で見出し、関連ネットワークがマカクザルとヒトで共通することを明らかにし、Biol Psychiatry 誌にて発表した[4]。

この不安関連ネットワークは、ヒトとマカクザルで共通すると考えられる。このネットワークウを明らかにするため、刺激により悲観的な意思決定（不安）が誘導される pACC の部位にウイルストレーサーを打ち、不安にかかわるネットワークを解剖学的に同定することにした。まず、pACC の投射先が線条体ストリオソーム構造であることを突き止め、EJN 誌にて発表した[5]。

Fig. 1. pACC から扁桃体への投射

さらに、pACC から扁桃体に対する投射があり（Fig. 1）、ネットワークを形成していることを突き止め、不安生成にかかわるネットワークの詳細を明らかにしつつある (Fig. 2)。一連の結果を、現在 Frontiers 誌に投稿中である[6]。

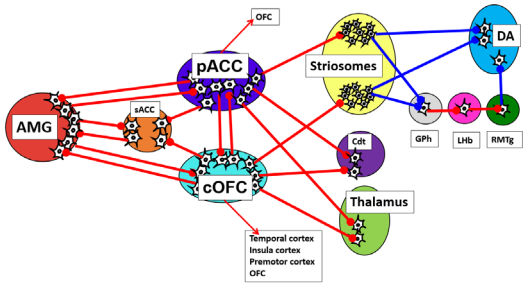


Fig. 2. pACC、cOFC を起点とした不安関連ネットワークの解剖学的な結合関係のまとめ。

B. pACC、SCC、線条体などの不安関連ネットワークからの同時記録とコヒーレンス解析

次に、我々は、不安障害やうつ病治療のための深部脳刺激術（DBS）の重要なターゲットである SCC [7] と、

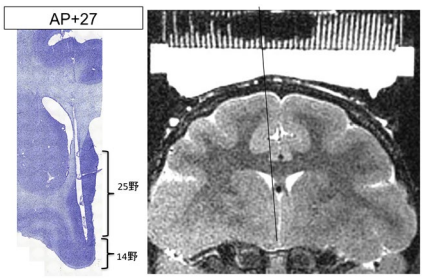


Fig. 3. SCC の電極位置の確認。pACC、SCC、線条体からの同時記録がなされていたことを確認。

pACC からの同時記録を行った。マルチサイト記録法を用いて、課題遂行中のサルの線条体、pACC、SCC から神経活動を同時記録した。そのうち、線条体の神経活動とベータ波に関しては解析を終え、Frontiers 誌で発表した[3]。本研究項目では、pACC と SCC の関係性を調べる。2 つの領野の関係性を表す重要な指標の一つに、ベータ波の同期（つまりコヒーレンス）があげられる。線条体刺激によって悲観状態を引き起こし、コヒーレンス強度が刺激効果と相関するかを調べる。もし、2 つの領野の膜電位が、ベータ波と同じように振動しているとすると、ベータ波が非同期の場合には、2 つの領野間のスパイクの影響は非常に弱い一方、膜電位が同期していると、スパイクも伝達しやすい状態になっていると考えられている（communication through coherence 仮説）[8]。本年度は、組織学的に電極の位置を再構成し、pACC や、SCC に電極が刺入されていたことを確認した（Fig. 3）。今後、領野間のコヒーレンスが、不安状態によって変化するかどうかを調べる。

C. 線条体ドーパミン濃度とベータ波振動の逆相関の変容の発見

こうした線条体ベータ波が、不安状態と相関するならば、線条体ドーパミン濃度などの神経修飾物質の濃度と相関するかもしれない。また、パーキンソン病などによるドーパミンの低下が、線条体ベータ波の増強を伴うため、ドーパミン濃度との関連がある可能性がある。これを調べるために、In vivo fast-scan cyclic voltammetry (FSCV) 法と呼ばれる電気化学の手法を用いて、電気生理学的手法による神経活動記録を同時に行うことで、ベータ波振動と、ドーパミン濃度の変化を同時に記録した。我々はこのシステムを、報酬獲得のための行動課題遂行中のマカクザルの線条体から多チャンネルで計測し、ベータ波と、ドーパミン濃度の関係性を明らかにし、Sci Adv. 誌にて発表した[9]。

IV. おわりに

最後に本年度の成果をまとめ、次年度以降の展望を述べる。pACC と SCC の LFP の間のコヒーレンスを計算し、同期の度合いを計算したところ、高ベータの帯域で特に強い同期（コヒーレンス）があることがわかってきた（Fig. 4）。こうしたデータ解析を進め、さらに、不安が誘導されたときに pACC と SCC の相関関係がどのように変化するかを明らかにする。

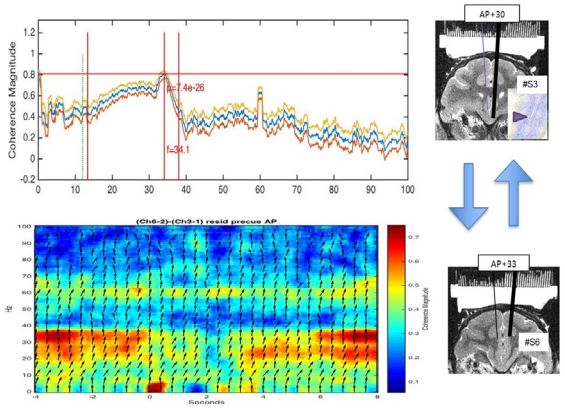


Fig. 4. SCC と pACC のコヒーレンスの例。今後は、不安誘導とコヒーレンスの関係を詳しく調べる。

REFERENCES

[1] Amemori K, Graybiel AM. Localized microstimulation of primate pregenual cingulate cortex induces negative decision-making. Nat Neurosci. 2012 May;15(5):776-85.

[2] Amemori KI, Amemori S, Gibson DJ, Graybiel AM. Striatal Microstimulation Induces Persistent and Repetitive Negative Decision-Making Predicted by Striatal Beta-Band Oscillation. Neuron. 2018 Aug 22;99(4):829-841.e6.

[3] Amemori KI, Amemori S, Gibson DJ, Graybiel AM. Striatal Beta Oscillation and Neuronal Activity in the Primate Caudate Nucleus Differentially Represent Valence and Arousal Under Approach-Avoidance Conflict. Front Neurosci. 2020 Feb 7;14:89.

[4] Ironside M, Amemori KI, McGrath CL, Pedersen ML, Kang MS, Amemori S, Frank MJ, Graybiel AM, Pizzagalli DA. Approach-Avoidance Conflict in Major Depressive Disorder: Congruent Neural Findings in Humans and Nonhuman Primates. Biol Psychiatry. 2020 Mar 1;87(5):399-408.

[5] Amemori S, Amemori KI, Yoshida T, Papageorgiou GK, Xu R, Shimazu H, Desimone R, Graybiel AM. Microstimulation of primate neocortex targeting striosomes induces negative decision-making. Eur J Neurosci. 2020 Feb;51(3):731-741.

[6] Amemori S, Graybiel AM, Amemori KI. Causal evidence for induction of anxiety-like behavior in primates by the network including fronto-orbital cortex and striosomes, Front. Neurosci. 2021 (under review).

[7] Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron. 2005 Mar 3;45(5):651-60.

[8] Fries P. Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. Neuron. 2015 Oct 7;88(1):220-35.

[9] Schwerdt HN, Amemori K, Gibson DJ, Stanwicks LL, Yoshida T, Bichot NP, Amemori S, Desimone R, Langer R, Cima MJ, Graybiel AM. Dopamine and beta-band oscillations differentially link to striatal value and motor control. Sci Adv. 2020 Sep 25;6(39):eabb9226.

A05-3 研究項目の研究成果報告

松本理器
神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学分野

***Abstract*—In order to elucidate the Hyper-Adaptability mechanism of motor function under aging and pathological condition, it is essential to understand hyper-adaptability of the premotor cortex that integrates the information top down from the prefrontal cortex and bottom up from the parietal lobe. We record electrocorticogram (ECoG) in epilepsy patients who undergo intracranial electrode implantation in the frontal and parietal lobes for preoperative evaluation of epilepsy surgery. We probe neural signatures of higher-order motor control by recording wide-band ECoG activities during higher-order motor tasks. In order to understand the brain network associated with motor control, we make an electrophysiological connectome by using cortico-cortical evoked potentials (CCEPs) as an index of effective connectivity, which were obtained by systemic evaluation of the whole implanted electrodes. We extract structural features such as cluster coefficient or centrality, and attempt to clarify modifications of the connectome by epilepsy pathology or variations by different strategies for higher-order motor tasks.**

I. はじめに

老化や病態による運動機能低下に対する適応メカニズムの解明のためには、運動前野、および同領域と結合している前頭葉、頭頂葉を含めた神経ネットワークの理解が重要である。難治部分てんかんの外科治療には、てんかん焦点の切除と同時に焦点周囲の脳機能の温存が大切であり、病態による機能可塑性、脳機能の適応メカニズムを加味した包括的な脳機能マッピングが必要となる。てんかん焦点が機能野近傍に位置する場合や非侵襲的検索では焦点の同定が難しい場合、硬膜下電極の慢性留置による侵襲的術前評価を施行する。硬膜下電極を用いた臨床脳機能マッピングには、課題遂行中の脳活動計測（事象関連電位や高ガンマ活動計測）と高頻度皮質電気刺激（Electrical cortical stimulation: ECS）が用いられるが、正確な切除後の脳機能障害、代償による回復の予測は難しい。

本新学術「超適応」の基盤となった新学術「身体性システム」に公募班（2 期, 4 年）として参加し、てんかん外科の頭蓋内電極を用いた術前精査に携わる立場から道具使用、運動主体感に関わる腹側前頭葉、頭頂葉の神経基盤と代償機転の解明に携わってきた。本新学術領域においては運動機能の適応メカニズムの解明のため、前頭前野からの top down、頭頂葉からの bottom up の情報を統合する運動前野のネットワーク的理解が必要と考え、高頻度皮質電気刺激や皮質切除術などの介入に対するネットワークレベルの超適応メカニズムの解明を目指した。

II. 目的

本研究では、てんかん外科手術の術前評価のために前頭葉・頭頂葉に頭蓋内電極を慢性留置し、本研究に同意を得られた患者を対象として（京大医の倫理委員会 C533, 443, 1062）、留置電極から高次運動課題中の超低周波～高ガンマ帯域の皮質脳律動を探索した。次に、網羅的な低頻度皮質電気刺激から、皮質間結合を介して皮質・皮質間誘発電位(CCEP)を記録し、脳内の実効的結合の指標として皮質間結合の電気的コネクトームを作成した。作成したコネクトームに関して、グラフ理論における中心性などの構造特徴を抽出し、運動ストラテジーの個人差・てんかん病態によるコネクトームの多様性・変容解明を試みた。

また臨床脳機能マッピングのために運動前野を高頻度電気刺激する場合、運動関連ネットワークが攪乱され、高次運動の変容が出現する。刺激中に他領域に惹起される皮質律動でネットワークの攪乱を、３次元動作計測システムで高次運動の変容を定量評価し、両者の時間・空間的関係から、刺激介入に対する脳の即時の対応メカニズムの解明を試みた。

てんかん外科手術のために臨床的必要性から運動前野の一部を切除する場合は、作成した CCEP によるコネクトーム情報を基に切除領域を除いたコネクトームを再構築した。シミュレーションした切除前後のネットワークの構造変化を術直後の運動障害およびその回復と比較し、ネットワークレベルの運動に関する超適応メカニズムの解明を目指した。

III. 研究成果

本年度の具体的成果を以下に 3 つ挙げ、概説する。

A. 個人での運動前野の包括的な電気生理的コネクトームの作成

留置電極（100 電極超/患者）から、自発単純運動（顔・手・肩・足）そして道具パントマイム・到達把持運動・指巧緻運動・Go/NoGo 課題といった高次運動課題中の広周波数帯域（超低周波～高ガンマ帯域）の皮質脳律動を探索し、電極の解剖情報とともにローカライザとして参照した。NoGo 課題においては課題特異的な運

動関連準備電位(Event-related potential: ERP)が内側前頭葉、背側運動前野を中心に記録された[1]。次に、全電極を通じて網羅的に低頻度皮質電気刺激を与え、皮質間結合を介して記録される皮質・皮質間誘発電位(CCEP)を実効的結合の指標として、運動前野の包括的な電気生理的コネクトームを個人とグループレベルで作成した。下前頭回刺激時の CCEP では結合性の勾配があり、吻側の pars orbitalis は側頭葉前方や角回に、尾側の pars opercularis は側頭葉後方や縁上回に分布することを示した[2]。腹側運動前野は ECS で陰性運動反応（舌・手・足の反復運動が停止）を示すことが知られている（陰性運動野）が、陰性運動野では他の一次運動感覚野や言語野と比較して有意に outbound の結合が多いことを示した[3]。またこれらはてんかんを有する患者群における結合性であるため、てんかんによりどのように脳内ネットワークがあるかを検討し、てんかん原性領域では結合性が強まり、それ以外の領域では弱まる傾向であることを示した[4]。今後個人のコネクトームをグループデータと比較し、てんかん病態や運動ストラテジー(例.Go/NoGo 課題の戦術など)によるコネクトームの変容を明らかにする。また、CCEP の第一人者として、術中 CCEP 機能マッピングについて総説や教科書を執筆した [5] [6]。

B. 高頻度電気刺激によるネットワークの撹乱に対する脳の即時対応メカニズムの解明

Go／NoGo 課題において、ECS で NoGo 課題で障害を認めた電極においては、障害を認めなかった電極と比較して CCEP で結合を認める電極が多い傾向であり、NoGo 課題が刺激電極以外も含めたネットワークの異常により起こる可能性が示唆された。また高頻度刺激の刺激アーチファクトの除去作業をフィルタリングやスプライン変換などで行うことで、運動前野の刺激部位からネットワークを介して誘発される皮質律動(intra-stimulus discharge: ISD)の伝播様式を同定した。身体性システムでは運動前野刺激時には ISD は CCEP を認めた生理学的結合の範囲内に出現するものの、ISD を認めた電極の内、ECS で陰性運動反応を認めた電極は少数にとどまり、ECS による症状の大部分は刺激直下の皮質由来による可能性を示していた[5]。今後は刺激部位のコネクトーム情報からの推定と比較検討から、運動前野の高頻度皮質電気刺激によるネットワークの攪乱様式を同定する。高頻度刺激介入時の高次運動課題遂行の変容（運動の停止・エラー、運動促進、運動抑制の促進・抑制など）を、患者内省、反応時間・エラー率や３次元動作計測システムによる定量的評価で明らかにし、ネットワークの攪乱様式との対比から、介入に対する脳の即時の対応メカニズムを同定し、同様の解析を言語関連のタスクでも行っていく予定である。予備的検討として、脳後方領域での生物・非生物視覚性刺激に対する神経活動の情報伝播様式を比較した．その結果，生物では非生物と比較し，側頭後頭部葉底面内での伝播が大きいことを示した[8,9]. 今後同様のタスクを用いて電気刺激が視覚性刺激の modality に与える影響の違いの解析も検討している．

C. 運動前野切除（脳外科手術）によるネットワークレベルの超適応の解明

新型コロナ禍で今年に本研究を遂行することが困難であった。臨床的必要性から運動前野の一部を切除する場合（脳外科手術）は、全電極間の網羅的な実効的結合情報(CCEP)を基に切除領域を除いた運動前野コネクトームを再構築し、切除前後のネットワークの構造変化のシミュレーションを行う。このシミュレーションを術直後の運動障害とその後の回復と比較し、各電極のクラスター係数や媒介中心性などの指標からネットワークレベルの超適応を明らかにする。さらに、研究計画 B 理論班との共同研究を推進し、皮質脳波の網羅的コネクトーム情報をベースに運動前野損傷時の超適応の構成論的数理モデル化を行い、術直後の運動障害とその回復過程の推定をめざす。

IV. おわりに

本公募研究では、ヒトの運動前野に焦点を当て、運動前野に関連する電気生理学的コネクトームの作成、およびネットワークにおける特徴の解明を推進した。令和３年度も引き続き、上記研究計画を推進する。新型コロナ禍で患者リクルートが困難であるが、前方視的に 5 名の動員を予定する。既に、てんかんネットワークや脳機能ネットワーク同定のために網羅的な実効的結合（CCEP）測定を行い、前述の予備的研究のために運動関連皮質律動測定を行った 20 症例を後方視的に動員し、グループ解析を行い、ネットワーク解析・介入に対する超適応の解明を目指す。理論班との共同研究によるネットワーク解析手法や超適応機構の数理モデル化手法の構築に貢献できる。臨床システム神経科学の観点からの知見は、工学的知見によるモデル構築・検証やリハビリ介入によるネットワークの変容の重要な参照データとして「超適応」メカニズムの体系化へ貢献が期待される。

References

[1] Takeyama H et al. In preparation

[2] Nakae T, Matsumoto R, et al. Connectivity Gradient in the Human Left Inferior Frontal Gyrus: Intraoperative Cortico-Cortical Evoked Potential Study. ***Cereb Cortex***, 30:4633-4650, 2020

[3] 十河正弥 ， 松本理器ら．ヒト一次運動感覚野と高次運動/言語皮質における皮質間ネットワークの特徴の差異：皮質皮質間誘発電位を用いた検討．第 43 回日本神経科学学会．July 2020

[4] 十河正弥 ， 松本理器ら．難治部分てんかん患者における皮質間ネットワークの特徴と臨床所見との関連：皮質皮質間誘発電位を用いた検討. 第 50 回臨床神経生理学会．Nov 2020

[5] Yamao Y, Matsumoto R, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Miyamoto S. Intraoperative brain mapping by cortico-cortical evoked potential. ***Front Hum Neurosci*,** accepted, doi: 10.3389/fnhum.2021.635453

[6] Matsumoto R, Dionisio S, Staudt M, Bulacio J, Nair D. Functional Mapping with Neurophysiologic Techniques (Chapter 78). In: Wyllie E, Gidal B, Goodkin H, Loddenkemper T, Jehi L. ***Wyllie's Treatment of Epilepsy 7th edition***, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, pp891-904 2020、書籍（分担執筆）ISBN/ISSN 9781496397690

[7] 十河正弥 , 松本理器 , 下竹昭寛ら．高頻度皮質電気刺激による高次運動障害の発現機構の検討:皮質刺激誘発反応と行動解析の包括的検討．第 48 回臨床神経生理学会．Nov 2018

[8] Usami K, Matsumoto R, et al. Neural processes during picture naming are lateralized and category-biased in occipitotemporal areas. 第 61 回日本神経学会学術大会. Aug 2020

[9] 宇佐美清英, 松本理器ら. 生物・非生物の視覚刺激は脳後方で異なる神経活動伝播をもたらす．第 50 回臨床神経生理学会．Nov 2020

A05－4 パーキンソン病モデルにおける学習障害回復の基盤となる神経回路再編成メカニズム

小林　和人
福島県立医科大学医学部

***Abstract*—Model rats for Parkinson's disease generated by degeneration of nigrostriatal dopamine neurons impairs the acquisition of sensory discrimination learning, but the impairment is recovered gradually through the continuous trials. To understand this recovery mechanism, our research group aims to addres the role of dopaminergic neuronal pathway originating from the ventral tegmental area (VTA) and projecting to the nucleus accumbens (NAc) in the learning recovery.**

I. はじめに

中枢神経系を構成する神経回路は、障害や損傷に対して大規模な再編成を示し、機能の代償や回復に重要な役割を果たすことが知られている。このようなネットワークの再編成は、失われた機能を代償し回復させるため、動物にとって極めて重要な超適応戦略となっている。この超適応戦略のメカニズムは、これまで、主に運動機能の回復をモデルに研究が進んできたが、学習や認知機能など高次脳機能障害に関しては、研究がまだ進んでいないのが現状である。

我々の研究グループは、これまでオペラント学習課題を用いて弁別学習の獲得や実行過程を制御する大脳皮質―基底核ネットワーク回路のメカニズムについて研究を実施してきた。これらの一連の研究の中で、特に、背側線条体機能の損傷による学習障害は、課題の継続によって徐々に回復すること、その回復には側坐核（nucleus accumbens/NAc）の機能が重要な役割を果たすことを見出してきた。この結果は、パーキンソン病で認められる、背側線条体を中心とする神経回路の障害が、NAc が関与する回路機能によって補償される可能性を示唆した。従来の薬理学的な研究から、背側線条体に投射する黒質ドーパミン神経の変性を誘導したパーキンソン病モデルラットにおいて、弁別学習実行の障害が認められ、その障害が訓練によって回復することが知られている。しかし、薬理学的研究では、黒質ドーパミン神経の線維が損傷後に増加することから、黒質ドーパミン神経自身の補償的な機能亢進によって学習障害の回復が誘導されると考えられてきた。そのため、背側線条体を中心とする神経回路の障害が、NAc を介する回路によって補償されるか否かについては不明なままである。そこで、本研究では、超適応の脳内メカニズムを解明する研究として、パーキンソン病で認められる学習障害が、訓練によって回復する際、NAc を介する神経回路がその回復効果を媒介する可能性について検証することに取り組む。

II. 目的

本研究では、中脳腹側被蓋野（ventral tegmental area/VTA）から NAc へ投射するドーパミン神経系に着目し、学習障害回復における本経路の役割を経路選択的な神経回路操作技術を用いて解析する。この目的を遂行するために、第一に、障害回復の過程で目的の細胞種の活動を抑制あるいは亢進するための化学遺伝学の技術が必要である。従来、化学遺伝学技術として代謝型受容体の変異体を用いる方法が用いられてきたが、この方法は内在の二次メッセンジャー系などシグナル伝達系を必要とするため、個々の細胞種ごとに応答が異なる可能性が示唆される。そこで、われわれのグループは、イオン透過型受容体を用いる化学遺伝学技術を利用することとした。抑制性のイオン透過型受容体としては、グルタミン酸―塩素イオンチャネルが応用でき、これはリガンドであるイベルメクチンに応答し、標的の神経細胞の活動を抑制できることが報告されてる。一方、行動変容を誘導できる促進性イオン透過型受容体を用いた化学遺伝学技術はこれまで知られていないため、その技術の開発に取り組んだ。第二に、VTA-NAc ドーパミン系を選択的に機能操作するためには、この細胞種特異的に Cre 組み換え酵素を発現する遺伝子改変ラット系統を樹立する必要がある。われわれのグループは、チロシン水酸化酵素(tyrosine hydroxylase/TH)遺伝子座に Cre 組み換え酵素遺伝子をノックインしたラット系統を作製することとした。

III. 研究方法

促進性イオン透過型受容体を用いた化学遺伝学の開発：ショウジョウバエのイオン透過型受容体(IRs)はグルタミン酸受容体スーパーファミリーに含まれ、特に IR84a と IR8a サブユニットから構成される複合体はフェニルアセトアルデヒドあるいはフェニル酢酸に対して興奮性の細胞応答を誘導する。TH 遺伝子プロモーターの制御下に GFP-IR84a-2A-IR8a をコードする導入遺伝子を持つトランスジェニックマウス系統を作製した。この系統の青斑核(locus coeruleus/LC)において導入遺伝子の発現が免疫染色法および in situ hybridization 法によって確認された。マウス後脳から調製したスライスを用いて in vitro の電気生理実験を行い、リガンド応答を解析した。またリガンドの圧注入法を用いて in vivo 電気生理実験を行った。刺激によるノルアドレナリン分泌をマクロダイアリシス

法で解析した。 LC のリガンド刺激による行動への影響を解析するために、味覚嫌悪条件付け課題をテストした。

TH-Cre ノックインラット系統の作製：ラット TH 遺伝子の C 末端アミノ酸と終始コドンの間に、Combi-CRISPR 法を用いて 2A-Cre-ポリ A シグナル配列を挿入するゲノム編集を行った。受精卵にガイド RNA、編集用 DNA、Cas9 をエレクトロポレーションによって導入し、偽妊娠雌ラットに移植した。仔ラットの尾 DNA を PCR により解析することにより、ノックイン個体を同定した。

IV. 研究成果

本年度は、学習障害回復における VTA-NAc 経路の機能操作を行うために、以下の２つの研究課題に取り組んだ。本年度の具体的成果について概要を説明する.

A. 標的細胞種を選択的に活性化するイオン透過型化学遺伝学技術の開発

本技術では、目的の細胞種においてショウジョウバエ IR84a/IR8a 複合体を発現させ、その動物の特定脳領域にリガンドを投与することにより、標的細胞の活性化を誘導する（図１A）。マウス後脳よりスライスを調製し、in vitro 電気生理実験を行ったところ、フェニル酢酸(0.1%)を灌流することによりトランスジェニックマウスの LC 細胞において顕著な発火頻度の増加と膜電位の上昇が認められた（図１B）。In vivo 電気生理実験では、フェニル酢酸の微量圧注入によりトランスジェニックマウス LC 細胞において著明な発火頻度の増加が誘導された（図１C）。また、トランスジェニックの LC にフェニル酢酸を微量注入した際、投射領域においてノルアドレナリン分泌の亢進が認められた。さらに、味覚嫌悪条件付けしたマウスの LC にフェニル酢酸を微量注入した際、トランスジェニックマウスにおいて嫌悪反応の発現する潜時が顕著に短縮されることが示された（図１D）。以上の結果から、IR84a/IR8a 発現細胞はリガンドに対して促進性の細胞応答を示し、その結果、動物の行動変容を誘導できることが明らかとなった（文献１）。

B. ドーパミン細胞で Cre 組み換え酵素を発現するノックインラットの作製

Combi-CRISPR 法を用いて、TH 遺伝子の C 末端アミノ酸と終始コドンの間に、2A-Cre-ポリ A シグナル配列を挿入したノックインラットを作製した（文献２）。このラットの脳内における Cre の発現を免疫染色により解析し、中脳ドーパミンニューロンや LC ノルアドレナリンニューロンに導入遺伝子の発現を検出した。ノックインラットの中脳や後脳に Cre 依存的に GFP を発現するウィルスベクターを注入した結果、細胞種特異的な GFP の発現誘導を確認した。

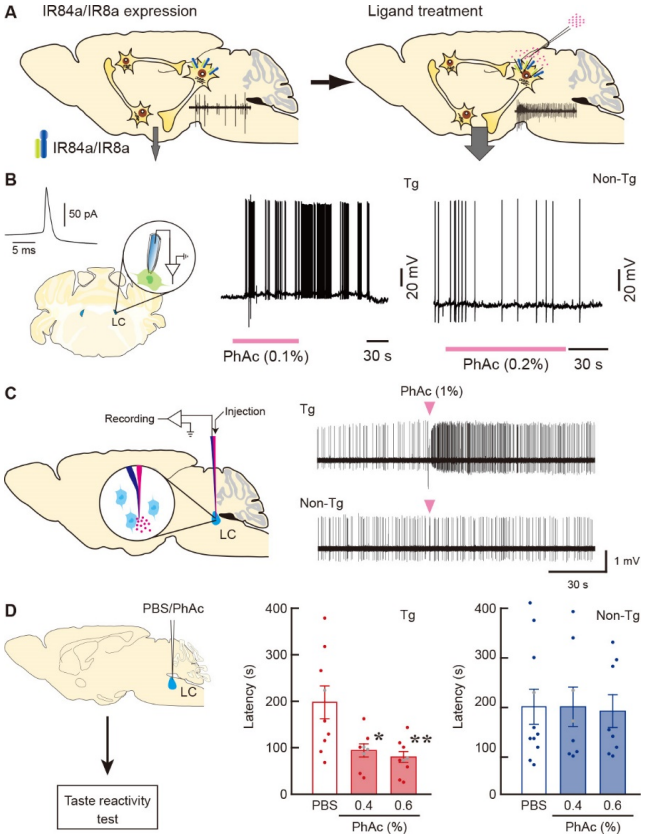


図１. 促進性イオン透過型化学遺伝学： (A) 実験ストラテジー、(B) スライス電気生理、(C) in vivo 電気生理、(D) 味覚嫌悪学習課題の記憶想起に対するリガンド注入の影響（文献１より改変）

V. おわりに

VTA-NAc 経路の機能操作を行うために必要な促進性のイオン透過型化学遺伝学の開発とカテコールアミン細胞特異的に遺伝子発現を誘導するノックインラットの作製に成功した。今後、このラットを用いてパーキンソン病モデルラットを作成し、そのモデルの VTA-NAc 経路をイオン透過型化学遺伝学によって活動の亢進あるいは抑制を誘導することによって学習障害回復への影響を解析する。このアプローチを通じて、パーキンソン病モデルの障害回復における VTA-NAc 経路の役割を検証する。

REFERENCES

[1] Fukabori, R., Iguchi, Y., Kato, S., Takahashi, H., Eifuku, S., Tsuji, S., Hazama, A., Uchigashima, K., Watanabe, M., Mizuma, H., Cui, Y., Onoe, H., Hikishima, K., Yasoshima, Y., Osanai, M., Inagaki, R., Fukunaga, K., Nishijo, T., Momiyama, T., Benton, R., and Kobayashi, K. Enhanced retrieval of taste associative memory by chemogenetic activation of locus coeruleus norepinephrine neurons. **J. Neurosci.** 40 (43): 8367-8385 (2020).

[2] Yoshimi, K., Oka, Y., Miyasaka, Y., Kotani, Y., Yasumura, M., Uno, Y., Hattori, K., Tanigawa, A., Sato, M., Oya, M., Nakamura, K., Matsushita, N., Kobayashi, K., and Mashimo, T. Combi-CRISPR: combination of NHEJ and HDR provides efficient and precise plasmid-based knock-ns in mice and rats. **Hum. Genet.** 140 (2): 277-287 (2021)

A05-5 研究項目の研究成果報告

阿部 十也 [1], 上原 一将 [2]

国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター

自然科学研究機構生理学研究所

***Abstract*—手指巧緻運動を担う運動経路は二種類ある. 一次運動野(M1)からの入力を単シナプスで脊髄に送る直接経路, 両側 M1 からの入力を統合して脊髄に送る間接経路である. 本研究課題では, 直接経路の損傷で手指巧緻運動が障害された時, 間接経路で機能代償できることに着目し, 間接経路を活性化させる脳刺激法を開発する. 本年度は, 経路活性化を計測する核磁気共鳴法(MRI)技術を開発した. これにより間接経路の中継核上位脊髄, 脳幹活動の計測を可能とする. さらに, 昨年領域班会議の助言を踏まえ, 間接経路の刺激伝導性を計測する電気生理/MRI 融合技術の開発を進めた.**

I. はじめに

マカクサルで遺伝子導入技術による間接経路の機能操作が可能となり, 手指巧緻運動における間接経路の役割が明らかになりつつある [1]. ヒトでは間接経路の動員を示す直接証拠はない. 我々は M1 と脊髄の神経活動情報をもとに, 両側 M1 からの入力が統合する「間接経路モデル」を解析に組み入れ, 間接経路の動員を推定した(図 1) [2, 3]. このモデル解析から間接経路が左手の運動に関与するとの仮説を提示した. 本研究では, M 1 経頭蓋電磁気脳刺激を介して間接経路を活性化させる方法を開発する. 活性を最大化させる脳刺激法を開発するにあたり, 経路活性化の優劣の比較を MRI 技術で評価する. 脳刺激による間接経路の活性化は運動時, および随意運動を行わない安静時の二条件で評価する. ①随意運動で間接経路の活動の変化を脳刺激前後で観察する. ②安静時にテスト刺激を M1 に与え, 経路の刺激伝導度の変化を脳刺激前後で観察する.

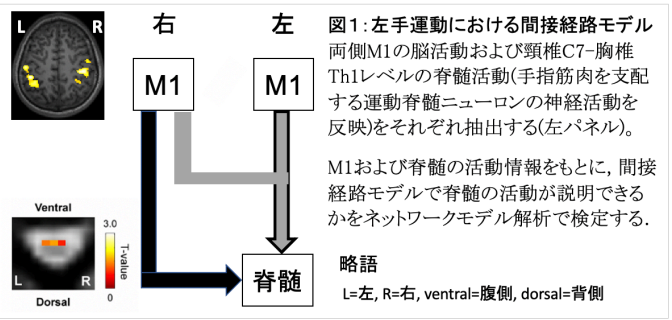


図1：左手運動における間接経路モデル
両側M1の脳活動および頸椎C7-胸椎Th1レベルの脊髄活動(手指筋肉を支配する運動脊髄ニューロンの神経活動を反映)をそれぞれ抽出する(左パネル)。

M1および脊髄の活動情報をもとに, 間接経路モデルで脊髄の活動が説明できるかをネットワークモデル解析で検定する.

II. 目的

本研究項目の主題は, ヒト間接経路の活性化を最大化させる経頭蓋電磁気脳刺激法の開発である. 本年度は刺激法の優劣を比較するための MRI 技術を確立する. さらに, 間接経路の刺激伝導度の測定技術の開発を進める.

III. 研究成果

本年度の具体的成果を以下に２つ挙げ, それぞれ概要を説明する.

A. 経路活性化の MRI 計測技術の確立

間接経路は M1 からのシグナルを脳幹や上位脊髄(頸髄 C3-C4 レベル)で統合し, 手指筋肉を支配する頸髄 C7-胸椎 Th1 レベルの脊髄運動ニューロンに送る. 図 1 では入力統合をモデル化したが、入力統合を反映する活動の検出は行っていない。図 1 で示した関心領域のみに絞っ

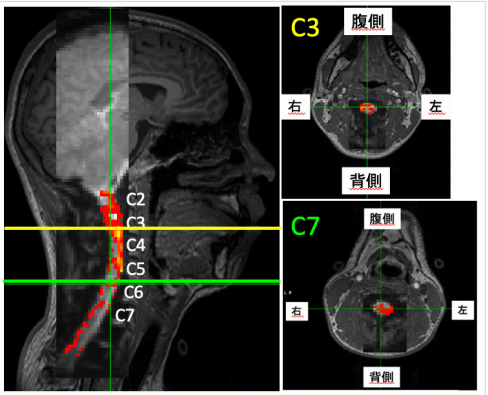


図2：左手運動時の脊髄活動マッピング. 安静時に対して左手運動時に高い活動を示す部位を網羅的に探索した(左パネル). 椎骨に沿って解剖学的な頸椎C2−C7レベルを示した. 脊髄運動ニューロンの髄節レベルは椎骨レベルは一椎体分ずれている(例えば椎骨C6レベルが髄節C7レベル)ことに注意. 脊髄活動(左パネル, 緑線の脊髄レベル)の描出だけでなく, C3−C4レベルの脊髄活動 (左パネル, 緑線の脊髄レベル) も観察した.

て活動を抽出するアプローチでは, その他の部位の活動情報を解析に組み入れることができない. そこで, 脳から脳幹, 脊髄をカバーする MRI 撮像法を開発した. これによって脳—脳幹—脊髄の探索型活動マッピングが可能になる. 並行して, 既存のソフトウエア (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki [FSL], https://spinalcordtoolbox.com/en/stable/ [Spinal Cord Toolbox])を組み合わせる形で, 探索型の画像解析手法の開発を進めている.

ここでは, Spinal Cord Toolbox を用いて被験者 1 名分の脊髄活動マッピングを提示した. 手指運動を担当する C7 レベルだけでなく, 脊髄 C3 レベルでも有意な活動を示した. ここでは脊髄に限定した活動探索の例を提示した. これを既存の大脳レベルの活動探索と組み合わせることで脳—脳幹—脊髄探索を可能にする.

B. 間接経路の刺激伝導度の測定技術の開発

刺激伝導度はテスト刺激を与え誘導された活動電位を記録することで計測できる. ヒト臨床電気生理学の検査では非侵襲的に脊髄の電気生理学的な活動を計測することはできない. そこで我々の開発した脳脊髄 MRI と脳刺激技術を組み合わせ [4, 5], テスト刺激で誘導された脳幹, 脊髄活動を計測することで間接経路の刺激伝導度を推定する. つまり, M1 にテスト刺激を与え, 脳幹もしくは上位脊椎における誘発神経活動を cs-fMRI で計測する. その神経活動情報を用いて刺激伝導度を計算する. この実験系は脳刺激を MRI 計測系に組み込む必要がある. この技術を実現化するには, テスト刺激のパルスを取り込み MRI 撮像と筋電図計測の開始タイミングを合わせる技術が必要となる. 以前に構築した脳刺激/MRI 融合技術を調整し, 本研究課題に用いる準備を行っている.

IV. おわりに

本年度は, 間接経路の活性化を計測する MRI 技術を確立した. 数名のパイロット実験を行い, 予備結果を検討している. 来年度にこの実験系を用いて本実験を行う.

REFERENCES

[1] Isa T, Kinoshita M, Nishimura Y. Role of Direct vs. Indirect Pathways from the Motor Cortex to Spinal Motoneurons in the Control of Hand Dexterity. Front Neurol. 2013;4:191.

[2] 高澤 英嗣, 阿部 十也, 飯塚 伯, 設楽 仁, 高岸 憲二, 筑田 博隆, 花川 隆. 脊椎疾患のニューロイメージングの近未来 脳脊髄機能的 MRI による皮質脊髄路の神経機能評価法とその展望. 日本整形外科学会雑誌 92(2) S335-S335 2018 年

[3] 高澤 英嗣, 阿部 十也, 飯塚 伯, 設楽 仁, 高岸 憲二, 花川 隆. 脳脊髄機能的 MRI による皮質脊髄路の機能評価法の開発. Journal of Spine Research 7(9) 1366-1372. 2016 年

[4] Hanakawa T, Mima T, Matsumoto R, Abe M, Inouchi M, Urayama S, Anami K, Honda M, Fukuyama H. Stimulus-response profile during single-pulse transcranial magnetic stimulation to the primary motor cortex. Cerebral Cortex. 19(11):2605-15. 2009.

[5] Abe M, Fukuyama H and Mima T. Water diffusion reveals networks that modulate multiregional morphological plasticity after repetitive brain stimulation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 111(12):4608-13. 2014.

A05-6 脳内出血後のリハビリテーションによる運動回復に伴う運動調節系変化の解析

飛田　秀樹
名古屋市立大学医学研究科・脳神経生理学

***Abstract*—In the FY2020, we established the methods for our project such as multi-electrode analysis from the cerebellum and double-virus infection into dentate nucleus and red nucleus, showing that we are ready to analysis for our project in near future.**

I. はじめに

脳血管障害後の有効なリハビリテーション法に、麻痺側上肢の集中的な使用（CIMT 法）がある。CIMT 法の作用機序の解明を目指し、内包部の小出血により大きな運動機能障害がみられる内包出血モデルラットを用いて、これまでに、１）脳出血後の CIMT 法による運動機能が回復すること、２）運動野−赤核間の神経回路（皮質赤核路）に因果関係があること、さらに３）皮質網様体路が代償しうることを明らかしてきた。しかし、CIMT 法による機能の獲得過程において、小脳を介した調節機構のダイナミックな変化は未だ不明である。

II. 目的

本研究項目の最終目的は、二重ウイルスベクター感染法を用いた赤核−オリーブ核−小脳路−赤核の回帰経路における神経核間回路の選択的遮断法を用い、脳出血後のリハビリテーションによる運動機能の回復過程において、小脳が関与する調節機構の適応的変化を解析することである。

この最終目的に向けた本年の目的は、１）リハビリテーションによる運動機能の回復に関係すると考えられる赤核(小細胞部)へ入出力経路の確認、２）小脳核（歯状核）およびプルキンエ細胞からの多点電極を用いた電気応答確認の可否、３）ウイルス二重感染法の小脳および赤核への適応の可否を含む最終目的に向けた実験系確立、とした。

III. 研究成果

本年度の目的に対する具体的成果について、それぞれ概要を説明する.

A. 赤核（小細胞部）への入出力経路の確認

当初、逆行性トレーサーの Mini-Ruby を赤核の２カ所に注入し、対側小脳の小脳核、同側帯状回および同側運動野の染色性を検討した。

その結果、小脳の歯状核、中位核、室頂核において Mini-Ruby 陽性細胞が検出できた。また sham 群、脳内出血群、脳内出血＋リハビリ群の３群間に陽性細胞数に有意な差は認められなかった。すなわち、より限局した赤核へのトレーサー注入が必要であることが明らかになった。

次に、赤核小細胞部のみへの Mini-Ruby 注入および小脳歯状核へ順行性ビオチンデキストランアミン(BDA)注入の神経トレース実験を実施した。

その結果、赤核の１箇所(A: -5.2mm, L: 1.6mm, V: 7.5mm)への Mini-ruby 投与により、反対則歯状核に比較的限局した陽性細胞の検出を確認した（図１）。また、順行性トレーサーBDA の歯状核への投与により、対側赤核において BDA 陽性線維が確認できた。さらに、小脳歯状核への Mini-ruby 投与によってプルキンエ細胞層に陽性細胞体が確認できた。

以上の結果から、プルキンエ細胞—小脳歯状核—赤核小細胞部の神経連絡が確認できた。

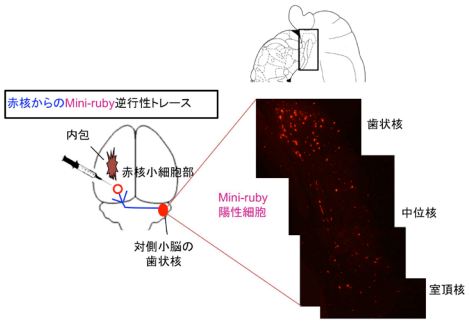


図１　赤核へのMini-Ruby注入による小脳核の逆行性トレース

B. 小脳歯状核およびプルキンエ細胞からの電気応答の確認

脳出血後のリハビリテーションによる運動調節系での電気応答変化を計測するため、その前段階として正常ラットのプルキンエ細胞において多点電極法による電気応答の検出を目指した。（Solages et al, Neuron 2008）

その結果、脳固定器を用いた麻酔下において前肢対応部位の小脳皮質からスパイク応答を記録することが可能

になった。また記録シグナルのスパイク解析から、単純スパイクおよび複雑スパイクの各応答が検出できていることが明らかになった（図２）。すなわち、脳出血後のリハビリテーションによる小脳プルキンエ細胞での電気応答変化を、多点プローブを用いた方法により計測することが可能となった。（Apps et al, Nature Rev Neurosci 2009）

一方、小脳歯状核における電気応答変化の解析についても、現在進めている。（Ishikawa et al, Plos One 2014）

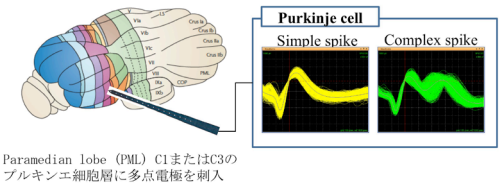


図2　小脳プルキンエ細胞からのスパイク検出と解析

C.　ウイルス二重感染法に向けた実験系の確立

小脳歯状核—赤核小細胞部の神経連絡をウイルス二重感染法によって選択的神経遮断をするため、研究協力者の生理学研究所の小林健太准教授と情報交換を行い、今後の実験計画を決定した。

すなわち、小脳歯状核へアデノ随伴ウイルスベクター(AAV-DJ-EF1-DIO-hM4D(Gi)-mCherry)を注入、赤核小細胞部へレトルウイルスベクター(FuGE-MCSV-Cre)を注入することに決定した。

現在、Cre に応答して EGFP のみを発現する AAV-DJ ベクター（DREDD システム無し）を用い、小脳歯状核へのウイルスベクターの注入量の最適化を検討している。

IV. おわりに

本年度は、最終目的である脳出血後のリハビリテーションによる運動機能の回復過程における小脳が関与する調節機構の適応的変化を解析ために、その前段階となる１）赤核(小細胞部)へ入出力経路の確認、２）小脳プルキンエ細胞からの多点電極を用いた電気応答の確認、３）ウイルス二重感染法の小脳および赤核への適応の可否を含む実験系確立を行った。

今後は、小脳歯状核へのウイルスベクター注入の最適化を行った後、ウイルスベクターを二重感染させた脳出血＋リハビリテーション群のラットに対し、DREDD により機能阻害されることを確認する。さらに、上肢機能（ペレットリーチ試験）を評価する予定である。

References

[1] Camille de Solages, Germán Szapiro, Nicolas Brunel, Vincent Hakim, Philippe Isope, Pierre Buisseret, Charly Rousseau, Boris Barbour, Clément Léna, High-frequency organization and synchrony of activity in the purkinje cell layer of the cerebellum, Neuron. 2008;58(5):775-88.

[2] Richard Apps, Richard Hawkes, Cerebellar cortical organization: a one-map hypothesis., Nat Rev Neurosci. 2009;10(9):670-81.

[3] Takahiro Ishikawa, Saeka Tomatsu, Yoshiaki Tsunoda, Jongho Lee, Donna S Hoffman, Shinji Kakei, Releasing dentate nucleus cells from Purkinje cell inhibition generates output from the cerebrocerebellum, PLoS One. 2014;9(10):e108774.

A05-7 恐怖記憶による不適応状態からの超適応を支える脳領域間ネットワーク変化

宮脇 寛行
大阪市立大学 大学院医学研究科

***Abstract*—Animals that have experienced strong aversive experiences fall into mal-adaptation states in which they cannot take adaptive behaviors due to the fearful memories. Through the following hyper-adaptation process, the animals recover their adaptive behaviors. Accumulating evidence suggests that multiple brain regions such as amygdala, ventral hippocampus, and prefrontal cortex are involved in the fear memory related transitions to the mal-adaptation states and ones to the hyper-adaptation states, but it is still elusive how inter-regional networks change through these state transitions. Furthermore, it is barely known what kind of network activities regulates the changes. To elucidate these points, we performed simultaneous large-scale electrophysiological recording in the amygdala, ventral hippocampus, and prelimbic cortex of fear-conditioned rats. We found that amygdala–prelimbic cortex and ventral hippocampus–prelimbic cortex cell ensemble pairs coactivated in post- but not in pre-conditioning non-rapid eye movement sleep epochs. We also observed that these inter-regional coactivations were hosted by fast network oscillations. These findings suggest fast oscillation may regulate inter-regional communications that are crucial for the transition to mal-adaptation states. Further studies are warranted to elucidate how inter-regional ensemble coactivations are involved in the hyper-adaptation process.**

I. はじめに

げっ歯類での恐怖記憶の形成と消去は、ヒトの心的外傷後ストレス障害（PTSD）の発症と治療の動物モデルとして精力的に研究されている。恐怖記憶が形成されると、その記憶が強すぎるために適応的な行動が取れなくなる不適応状態に陥る。一方、恐怖記憶の消去は、恐怖の記憶を保持しつつも新たな学習を行い適応的な行動を回復する超適応過程であると考えられている[1]。この恐怖記憶の形成と消去には、扁桃体・腹側海馬・大脳皮質前頭前野などが重要な役割を担っている[2]。しかし、これらの脳領域間のネットワークが恐怖記憶による不適応状態・超適応状態への遷移の際にどのように変化し、その変化がどのように制御されているのかは不明である。これらを解明することにより、PTSD や不安障害などの記憶・情動機能関連障害の治療法を確立するための基礎となる知見が得られると期待される。

II. 目的

本研究項目では、恐怖記憶による不適応状態からの超適応を支える脳領域間ネットワークの変化と、その制御機構を明らかにすることを目的とする。この目的のため、まず不適応状態への変化によって何が変化しているのかを明らかにし、それを踏まえた上でどのような補償機構により不適応状態からの超適応が達成されているのかを明らかにする。本年度は特に、不適応状態への遷移に注目し、その際のネットワーク動態とその制御メカニズムを明らかにすることを目標とし研究を行った。

III. 研究成果

A. 多点同時・大規模電気生理学記録法を用いた 3 領域同時記録

自由に行動しているラットの複数の脳領域から多数の神経細胞の活動を一斉に記録できる「多領域同時・大規模電気生理学記録法」を用い、扁桃体基底外側部（BLA）・腹側海馬 CA1 領域（vCA1）・大脳皮質前頭前野の前辺縁皮質第 5 層（PL5）の 3 領域から 17 時間の長時間連続記録を行った（図 1）。さらに、この記録中に眼瞼電極からの刺激を無条件刺激として用いた恐怖条件づけ学習[3]と消去学習を行った。

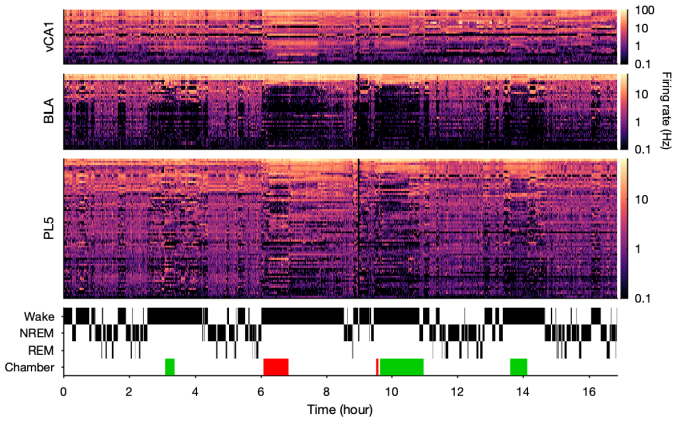


図 1 多領域同時・大規模電気生理学記録法を用いた vCA1、BLA、PL5 からの同時記録の例。同時に計測された 133 細胞の発火頻度を示している（各行は各細胞の 10 秒ごとの平均発火頻度）。下部は睡眠・覚醒状態と行動実験のタイミングを示している。

B. 恐怖記憶の形成による脳領域横断的な同期活動

まず、独立成分分析（ICA）を用い「セル・アンサンブル」を同定し、各タイムポイントにおける各セル・アンサンブルの活動強度の推定値である「瞬間活動強度」を推定する手法[4]を用いることにより、恐怖条件づけ時の BLA・vCA1・PL5 それぞれの領域で見られるセル・アンサンブルを決定し、条件づけ前後の睡眠中の各アンサンブルの瞬間活動強度を推定した。次に、これらの瞬間活動強度の活動の相互相関関数を計算することでセル・アンサンブルの脳領域横断的な相互作用を評価した。その結果、恐怖条件づけ学習後のノンレム睡眠（non-rapid eye movement sleep）中に BLA–PL5 ならびに vCA1–PL5 の間のセル・アンサンブルの同期活動が見られることが明らかとなった（図 2）。一方、恐怖条件づけ学習前のノンレム睡眠中にはこのような同期したセル・アンサンブル活動は見られなかった。これらの結果は、恐怖記憶による不適応状態への遷移にともない、BLA–PL5 および vCA1–PL5 の間に同期した活動が生じることを示唆している。

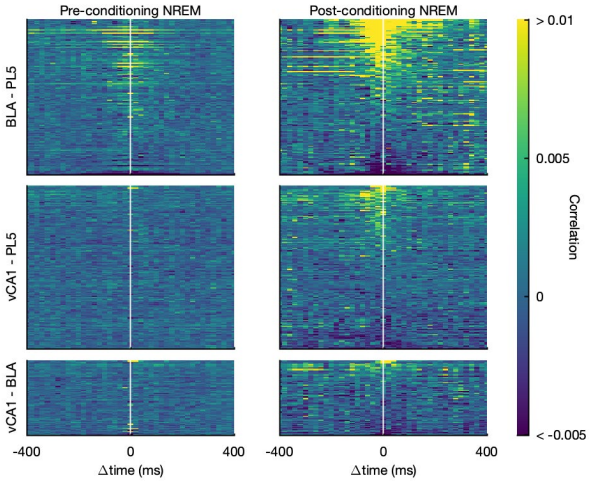


図 2 恐怖条件づけ前後のノンレム睡眠中の脳領域横断的なセル・アンサンブル瞬間活動強度の相互相関関数。各行は各セル・アンサンブルのペアを示す。

C. 局所電場電位に見られる速い振動の脳領域横断的な同期活動への関与

次に、脳領域横断的なセル・アンサンブルの同期活動を制御しているネットワーク活動パターンについて検討を行った。具体的には、まず上述の ICA による瞬間活動強度をもとに、脳領域横断的なセル・アンサンブルの「瞬間同期活動強度」を推定した。さらに、瞬間同期活動強度シグナルに閾値処理を行うことにより、個々の同期活動イベントを検出した。次に、これらの同期活動イベントをトリガーとして、BLA、vCA1、PL5 のそれぞれの局所電場電位（LFP）のウェーブレットパワーの平均を計算した（図 3）。その結果、BLA–PL5 および vCA1–PL5 の間のセル・アンサンブルの同期活動の際にはそれぞれ BLA および vCA1 において 100 – 300 Hz 程度の強い振動が生じることを認めた。これらは、扁桃体の高周波数振動（HFO: high frequency oscillation）[5]ならびに海馬の鋭波リップル振動（SWR: sharp-wave ripples） [6]を反映していると考えられる。実際、HFO ならびに SWR をトリガーとして瞬間同期活動強度の平均を計算したところ、これらのイベントの周辺で同期活動が一過的に亢進していることを示す結果が得られた。これらの結果は、HFO や SWR が不適応状態への遷移にともない現れる脳領域横断的な同期活動と密接に関係していることを示唆している。

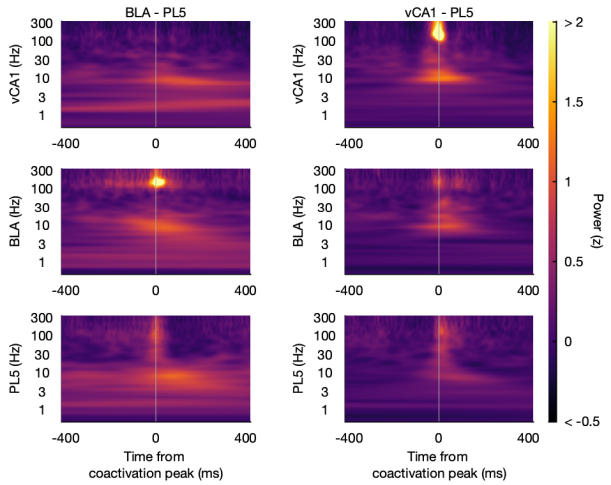


図 3 BLA–PL5 同期活動イベントおよび vCA1–PL5 同期活動イベントをトリガーとした LFP のウェーブレットパワーの平均。ウェーブレットパワーは各周波数スケール内で z-score に変換して示している。

IV. おわりに

本年度の研究を通し、恐怖記憶による不適応状態への遷移にともない脳領域横断的なセル・アンサンブルの同期活動が生じることが明らかとなった。さらに、その同期活動に HFO や SWR といった一過的な速い LFP 振動が関与することを示唆する結果を得た。今後は、２領域間の相互作用にとどまっている解析を３領域間にまで広げ、不適応状態への遷移にともなう脳領域間ネットワーク動態の全体像の把握を目指す。さらに、消去学習により生じるネットワークの変化を解析し、本年度に得られた結果と対比することにより、超適応を支える脳領域間ネットワーク動態の解明に貢献したい。

REFERENCES

[1] Furini, C., J. Myskiw, and I. Izquierdo, *The learning of fear extinction.* Neurosci Biobehav Rev, 2014. **47**: p. 670-83.

[2] Tovote, P., J.P. Fadok, and A. Luthi, *Neuronal circuits for fear and anxiety.* Nat Rev Neurosci, 2015. **16**(6): p. 317-31.

[3] Johansen, J.P., et al., Neural substrates for expectation-modulated fear learning in the amygdala and periaqueductal gray. Nat Neurosci, 2010. **13**(8): p. 979-86.

[4] Giri, B., et al., Hippocampal Reactivation Extends for Several Hours Following Novel Experience. J Neurosci, 2019. **39**(5): p. 866-875.

[5] Ponomarenko, A.A., T.M. Korotkova, and H.L. Haas, *High frequency (200 Hz) oscillations and firing patterns in the basolateral amygdala and dorsal endopiriform nucleus of the behaving rat.* Behavioural Brain Research, 2003. **141**(2): p. 123-129.

[6] Buzsaki, G., *Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning.* Hippocampus, 2015. **25**(10): p. 1073-188.

A05-8 研究項目の研究成果報告

前田貴記
慶應義塾大学医学部精神神経科

Abstract

本研究項目では、神経疾患・精神疾患において異常な状態にある心身機能を「回復」させるために、主体の意識・アウェアネスのレベルからトップダウンに神経系にはたらきかけ、神経系の再編成を駆動し、心身機能の超適応を促通する方法の確立を目指す。具体的方法として、「主体感：Sense of Agency（SoA）」の精度を向上させるための認知リハビリテーション方略を開発した。主体感という、人間が環境に適応して生きていくための基盤となる意識・アウェアネスの精度を向上させることにより、疾患・病態横断的に心身機能の「回復」がみられることが期待される。いわば、こころ（体験）から脳へと介入し、脳を変えようという試みである。ボトムアップな神経科学的アプローチと相補的に進めることで、超適応が、より高い水準で実現できるものと考えている。本年度の成果としては、我々が開発してきた『SoA Task (Keio method)』を用いた研究において、1）主体感の生成のための予測モデルの学習がベイズ更新で行われていることを示したこと、2）定型発達の正常小児における主体感が成人とは異なることについて示したこと、3）発達障害の一型である DCD: developmental coordination disorder における主体感異常について示したこと、4）主体感の精度を向上させるための認知リハビリテーション方略として、汎用のためのアプリケーションを開発し、研究者のみならず一般にも提供可能としたことが挙げられる。

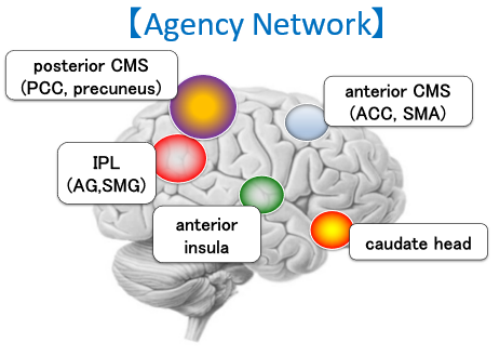
I. はじめに

超高齢化が進む我が国においては、加齢や神経疾患・精神疾患による運動機能障害、高次脳機能障害（認知症、意欲低下、気分障害など）が問題になっている。心身の機能が低下した「フレイルティ」状態は、QOL を低下させるだけでなく、要介護に至ることにもなる。健康で幸福な生活を送るために、心身機能を「回復」させるための治療・リハビリテーションの理論、方略の確立が求められている。

低下した心身機能を「回復」させるための研究アプローチとしては、まずはニューロンレベル、さらには神経回路レベルでのボトムアップな神経科学的アプローチが重要であるが、一方、心身機能の「回復」には、ボトムアップアプローチだけでは十分ではなく、生きる主体自身の意欲、気分、動機付けなど、意識・アウェアネスのレベルからトップダウンに心身機能にはたらきかけることも重要である。ボトムアップアプローチは、ターゲットとなる心身機能を直接支えている神経系のうち、より局所の神経系へのアプローチとなってしまうが、潜在している、より広汎な神経系を駆動させ、機能を「回復」させるためには、トップダウンアプローチが重要であるものと考える。我々は、このトップダウンアプローチが、いかに効果的に神経系を再編成させて、心身機能の超適応を促通し、「回復」に至らしめるかについての理論、方略の確立を目指す。いわば、こころから脳へと介入し、脳を変えようという試みである。ボトムアップな神経科学研究と相補的に進めることで、超適応が、より高い水準で実現できるものと考える。

近年、主体感（sense of agency：SoA）という自己意識が注目されている。主体感とは、自己が行為の「作用主体（agent）」であるという意識、すなわち自己の行為とそれに伴って生じる外的事象を自己の意志によって制御できるという意識のことである。治療・リハビリテーションの要諦は、主体感を維持することであるとも言え、主体感が伴わなければ、やる気はなくなり、廃用となり、フレイルティに至る。主体感を賦活し、主体感に導かれながら、リハビリテーションを駆動しつづけることが、心身機能の超適応のための神経系の再編成にとって重要である。超適応が進めば、主体感はさらに賦活され、リハビリテーションにおいて、好循環に入るのである。

我々は、独自の『SoA task (Keio method)』を考案し（特許：第 6560765 号）、統合失調症の病態生理研究として主体感の研究を進めてきた。主体感の神経機構としてのニューラルネットワーク、すなわち“Agency Network”を明らかにしてきた。“Agency Network”としては、島皮質、頭頂葉下部領域（縁上回および角回）、皮質正中内側部構造（後部帯状回および楔前部）が、さらに、皮質下領域では、尾状核頭の重要性を明らかにしてきた。



PLoS ONE 8(8):e72267,2013.
Front. Psychiatry 10:171,2019.

図 1：Agency Network

II. 目的

神経疾患・精神疾患に対して、主体感の精度向上のための認知リハビリテーションを行い、主体感の精度向上に伴い、“Agency Network”の再編成がどのように生じるかについて、Resting state fMRI を用いた connectivity 解析により検証する。

III. 研究成果

A. 主体感の生成のための予測モデルの学習がベイズ更新で行われている

【A03】今水寛先生、【B01】近藤敏之先生、矢野史朗先生との共同研究として、『SoA task (Keio method)』において、予測モデルの学習がどのように行われているかについて、数理モデル用いて解析を行い、ベイズ更新を用いて行われていることを示した[1]。主体感の生成における予測モデルの学習メカニズムの知見は、我々の先行研究において示した“Agency Network”における尾状核頭の役割を考える上で重要である。運動学習における主体感は、ある種の報酬であると考えられており、中脳黒質から背側線条体（尾状核など）へのドパミン系に支えられているものと考えられており、この系と、ベイズ更新の関係について考える上で、貴重である。

B. *定型発達の小児における主体感が成人とは異なる*

大人と子どもでは主体感の時間窓が異なっており、子どもの方が、狭いことを明らかにした[2]．主体感の時間窓が狭いということは，主体と環境との繋がりが固定的であり，適応性/柔軟性が低いことを示唆し，逆に主体感の時間窓が広いことは，主体と環境の間の繋がりが柔軟であり，適応行動に寄与している可能性がある。発達によって、時間窓が広くなっていくことは、適応という観点から重要な知見である。主体感の認知リハビリテーションにおいて、発達に応じた望ましい時間窓について考える上でも、参考となる知見である。

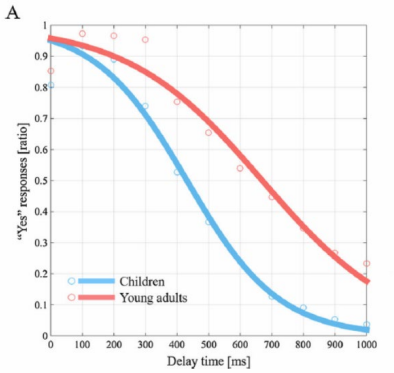


図 2：大人と子供の主体感の差異

C. *発達障害の一型である DCD: developmental coordination disorder における主体感の異常*

DCD を有する児では，主体感の異常がみられ（時間窓が延長している）ことを初めて明らかにした。DCD において、主体感の生成のための予測モデルの障害が示唆された[3]。予測モデルの障害を、詳細に分析するために、時間順序判断課題を行い、DCD を有する児は，視覚依存傾向が有意に強いことが示された[4]。

D. *主体感の精度を向上させるための認知リハビリテーション方略として、汎用のためのアプリケーションを開発*

主体感の精度を向上させるための認知リハビリテーション方略を開発した[5][6]。Keio method において、一試行ごとに「自 vs.非自」についての正解・不正解をフィードバックすることで、不適切な学習を修正し、SoA 異常を正常パターンに近づけようという試みであり、主体感の精度を向上させようという認知リハビリテーションである。

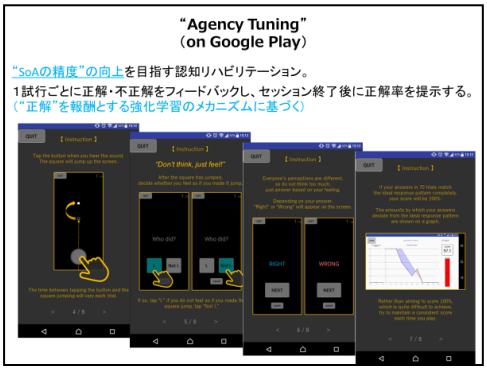


図 3：“Agency Tuner” for Agency Tuning

IV. おわりに

本年度は、プロジェクトの基礎研究、準備段階としての成果ではあるものの、今後のプロジェクトのために重要な成果が得られた。次年度は、実際に神経疾患・精神疾患に対して、広く主体感の精度を向上させるための認知リハビリテーションを行い、各疾患において、主体感の精度がどのように変化していくかについて、学習という観点から検証を進めていきたい。

REFERENCES

[1] Yano S., Hayashi Y., Murata Y., Imamizu H., **Maeda T.**, Kondo T.: Statistical Learning Model of the Sense of Agency. Frontiers in Psychology 11 (539957), 2020.

[2] Nobusako S., Tsujimoto T., Sakai A., Shuto T., Hashimoto Y., Furukawa E., Osumi M., Nakai A., **Maeda T.**, Morioka S.: The time window for sense of agency in school-age children is different from that in young adults. Cognitive Development 54（100891）, 2020.

[3] Nobusako S., Osumi M., Hayashida K., Furukawa E., Nakai A., **Maeda T.**, Morioka S.:Altered sense of agency in children with developmental coordination disorder. Research in Developmental Disabilities 107 (103794), 2020.

[4] Satoshi Nobusako, Michihiro Osumi, Emi Furukawa, Akio Nakai, **Takaki Maeda**, Shu Morioka: Increased visual bias in children with developmental coordination disorder: Evidence from a visual-tactile temporal order judgment task. Human Movement Science 75 (102743), 2020.

[5] **前田貴記**：「AGENCY TUNER」（APP on Google Play）, Apr 6, 2020.（特願：2019-166203）

[6] **前田貴記**：PCT 国際特許出願「主体感に関するゲーム装置及びプログラム」,Sep 11, 2020.（PCT/JP2020/03448）

A05-9 抑制性ニューロンの観察・操作による巧緻性再獲得のメカニズム解明

近藤　崇弘
慶應義塾大学医学部生理学教室

***Abstract*—本年度の具体的成果は，大きく分けて次の３項目である．マーモセットにおける皮質脊髄路損傷モデルを確立およびリハビリテーションモデルの確立，およびそれらの評価系の確立である．**

I. はじめに

新しい運動技能の獲得，または脳や脊髄損傷後の回復期において，脳は機能再編成を生じる．この可塑性の調節には抑制性の神経伝達物質である GABA が重要な役割を担うと考えられている．ヒト運動学習中では学習初期の GABA 濃度の低下がその後の学習の大きさと強く相関することが報告されている[1]．また，脳卒中や脊髄損傷などの中枢神経障害後において運動野では機能性編成がおこることが知られているが[2]，これらの変化と抑制性制御との関連性についてはほとんどわかっていない．

II. 目的

本研究項目の具体的な目的はマーモセット脊髄損傷モデルを用いて，カルシウムイメージングにより運動野の GABA 作動性ニューロンの活動を観察することで，運動機能回復過程においてこれらのニューロンがどのような spatiotemporal pattern の変化を示すか追跡する．

III. 研究成果

A. マーモセット巧緻性リハビリテーションモデルの構築

マーモセットはマカクザルのように親指と示指で小さなものをつまむプレシジョングリップを行うことができないが，小さな隙間に指を入れて採餌するシザーグリップを行うことができる[3]．マーモセットにおける巧緻性リハビリテーションを行うため，同じ新世界ザルのリスザル研究を参考に[4]，マーモセット用のレバーを開発した．このレバー引きタスク中の手指動作を既に確立したハイスピードカメラにより kinematics 解析を行ったところ，小さい隙間の場合では狙い方や指の角度変化に違いが生まれることがわかった．

B. マーモセット皮質脊髄路損傷モデルの構築

マーモセットの第 4 頸髄レベルで皮質脊髄路を損傷するモデルを確立した．これによりマーモセットは後述するレバー引き課題において非リハビリテーション群(n=3)において 28.6%の成功率となることがわかった．一方で，リハビリ群(n=2)では 94.2%程度まで成功率が回復することがわかった．

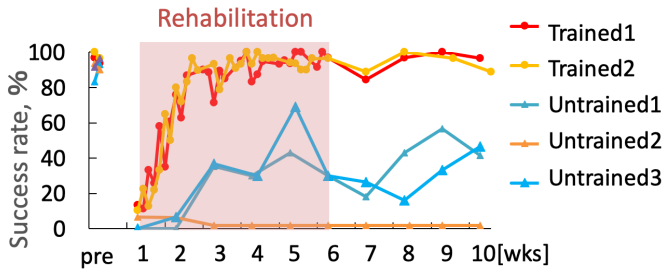


Fig. 1. マーモセットにおける上肢リハビリテーションの効果

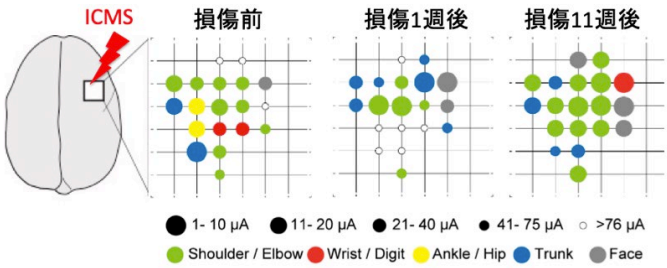


Fig. 2. 運動機能回復に伴い，運動マップで手指領域が出現する

これらのモデルにおいて，運動野の皮質微小電気刺激 Intracortical microstimulation (ICMS)を行ったところ，リハビリテーション群では手指領域の運動マップが拡大することを確認しており，マーモセット脊髄損傷後にリハビリテーションをおこなうことで脳の機能再編成を生じる

ことが示唆された(図 2)．これらの可塑性が生じた領域の構造変化を検証するためにゴルジ染色をおこなったところ，リハビリテーション群で手指領域が新たに出現した領域において樹状突起の伸長が認められ，構造的な再編成がおきたことが示唆された(図 3)

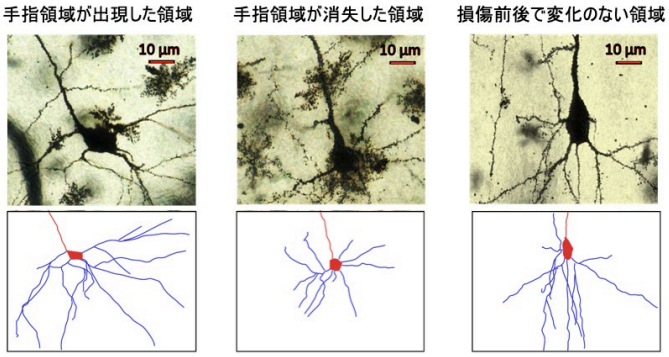


Fig. 3. リハビリ群における構造的再編成

IV. おわりに

最後に本年度の成果をまとめ，次年度以降の展望を述べる．本年度はマーモセット脊髄損傷モデルおよびリハビリテーションモデルを確立し，運動野における機能的・構造的再編成を検証した．次年度は本モデルにおいてカルシウムイメージングにより運動野の GABA 作動性ニューロンの活動を観察することで，運動機能回復過程においてこれらのニューロンがどのような spatiotemporal pattern の変化を示すか追跡する．

REFERENCES

[1] J. Kolasinski, E. L. Hinson, A. P. Divanbeighi Zand, A. Rizov, U. Emir, and C. J. Stagg, “The dynamics of cortical GABA in human motor learning,” J. Physiol. 2019 Jan;597(1):271-282.

[2] T. Isa, “Dexterous Hand Movements and Their Recovery After Central Nervous System Injury,” Annu Rev Neurosci. 2019 Jul 8;42:315-335.

[3] B. Tia, M. Takemi, A. Kosugi, E. Castagnola, A. Ansaldo, T. Nakamura, D Ricci, J. Ushiba, L. Fadiga, A. Iriki,” Cortical control of object-specific grasp relies on adjustments of both activity and effective connectivity: a common marmoset study” J Physiol. 2017 Dec 1;595(23):7203-7221

[4] R. J. Nudo, G. W. Milliken, “Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys” J Neurophysiol . 1996 May;75(5):2144-9.

A05-11 脳刺激やモチベーション操作による障害側身体空間を志向する神経回路の活性化

大須理英子
早稲田大学人間科学学術院
平山健人
早稲田大学人間科学研究科
吉田太樹
早稲田大学人間科学研究科・藤田医科大学保健衛生学部

***Abstract*—Hand choices—deciding which hand to use to reach for targets—represent continuous, daily, unconscious decisions. The posterior parietal cortex (PPC) contralateral to the selected hand is activated during a hand-choice task, and disruption of left PPC activity with a single-pulse transcranial magnetic stimulation prior to the execution of the motion suppresses the choice to use the right hand but not vice versa. These findings imply the involvement of either bilateral or left PPC in hand choice. To determine whether the effects of PPC's activity are essential and/or symmetrical in hand choice, we increased or decreased PPC excitability in 16 healthy participants using transcranial direct current stimulation (tDCS; 10 min, 2 mA, 5 × 7 cm) and examined its online and residual effects on hand-choice probability and reaction time. After the right PPC was stimulated with an anode and the left PPC with a cathode, the probability of left-hand choice significantly increased and reaction time significantly decreased. However, no significant changes were observed with the stimulation of the right PPC with a cathode and the left PPC with an anode. These findings, thus, reveal the asymmetry of PPC-mediated regulation in hand choice.**

I. はじめに

脳卒中などの中枢神経系の損傷による機能障害を回復し、その機能を維持するためには、障害を受けた身体部位の機能そのものを回復するだけではなく、障害を受けた身体空間に注意を向け、また日常生活の中で、その部位を、意識せずとも積極的に使用したくなる気持ちを醸成することが必要である。すなわち、嫌悪しがち、無視しがちな障害側の身体や空間に対する志向性、preference を向上させることが重要である。そこで、本研究課題では、脳刺激による神経モジュレーションや VR 技術をつかった空間の操作、モチベーションの操作により、障害側の身体空間への preference 神経回路を顕在化・活性化する手法とメカニズムを明らかにすることを目指す。

特に本年度は、脳刺激によって無意識に使用する手の選択率を変更できるかどうかについて検証した[1]。

II. 目的

日常生活で、目の前の対象物に手を伸ばしてつかむ時、我々は無意識に左右どちらかの手を選んでいる。身体空間の右にある対象物に対しては右手を、左にある対象物には左手を伸ばすが、中心付近にある対象物に対しては、その時々で右を使ったり左を使ったりし、この選択確率は対象物の空間位置に対するロジスティック関数で近似することができる。左右を 50%の確率で使う対象物の位置を選択均衡線とすると、右利きの人では、選択均衡線は身体中心より少し左寄りになり、右手をより頻繁に使用するエリアが、左手をより頻繁に使用するエリアより広くなる（図１）。脳卒中によって体の片側が麻痺した場合には、麻痺した手を使わなくなるため、この選択均衡線が体の中心から大きく麻痺側にずれてしまう。選択均衡線付近で、どちらの手を使うかは右手を使うかは、脳内で無意識のうちに計算して判断している。

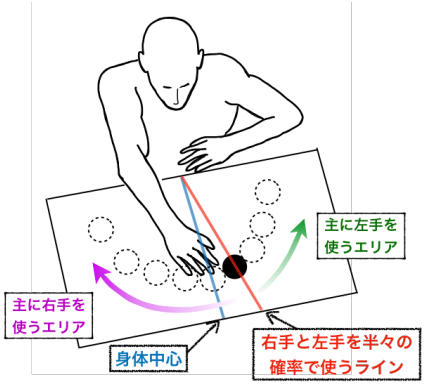


図1　使う手の選択

これまでの研究では、手を選択する時には左右両半球の脳の後頭頂葉が活動することが fMRI の実験によって報告されている[2]。また、単発経頭蓋磁気刺激（単発 TMS）によって左の後頭頂葉の活動に瞬間的にノイズを付加すると、右手の選択が妨害されることが分かってお

り[3]、後頭頂葉が手の選択に重要な機能をもつことが示唆されている。後頭頂葉に介入し、手の選択にバイアスを加えることができれば、麻痺手を使うように誘導するリハビリテーションへの応用可能性が期待される。しかし、単発 TMS では、効果は瞬間的であり、持続的な効果は得られない。そこで、シナプスの可塑的変化を誘導し、後頭頂葉の活動を持続的に高めたり弱めたりすることができる経頭蓋濁流電気刺激（tDCS）を利用し、後頭頂葉の活動性を修飾することで手の選択にバイアスを加えることができるかどうかを検証した。

III. 研究方法

右利きの実験参加者 16 名を対象に、tDCS をつかい、左側の後頭頂葉の活動を弱め、同時に右側の後頭頂葉の活動を高める刺激と、反対に、左側の後頭頂葉の活動を高め、同時に右側の後頭頂葉の活動を弱める刺激の２種類を実施した。実験参加者は、左右どちらかの手をつかい、パソコン画面上の色々な位置にランダムに出現する黒い丸（ターゲット）に、手をすばやく到達させる課題をおこなった（図２）。tDCS 刺激前、刺激中、刺激後にそれぞれ同じ課題をおこない、選択均衡線の変化を刺激前と比較した（図３）。

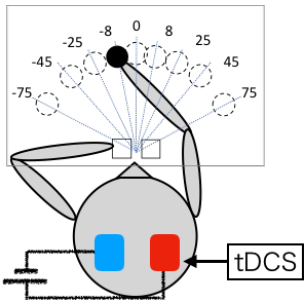


図 2　実験課題

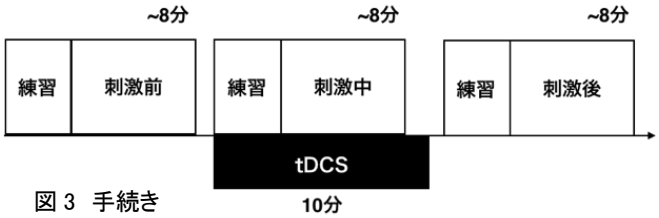


図 3　手続き

IV. 研究成果

左の後頭頂葉の活動を弱め（陰極）、右の後頭頂葉の活動を高める（陽極）刺激を行ったあと（刺激後）、選択均衡線が右側にずれて、左手担当エリアが広がった（図４、５）。一方で、左側の後頭頂葉の活動を高め、同時に右側の後頭頂葉の活動を弱めた場合は、明らかな変化はなかった。この結果から、tDCS で後頭頂葉を刺激すると、刺激終了後のしばらくの間、左手を使うエリアを広くすることができることが明らかとなった。さらに、左右の後頭頂葉は、左と右が同じように関係しているのではなく、非対称に関係していることが示唆された。

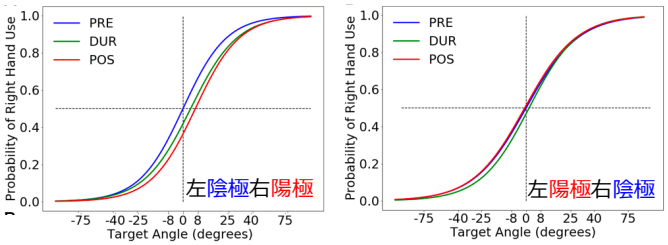


図 4　ターゲット位置に対する選択率
PRE：刺激前、DUR：刺激中、POS：刺激後

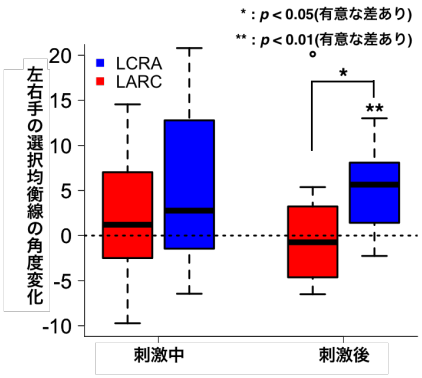


図 5　刺激前に対する選択均衡線の変化
LCRA：左陰極右陽極、LARC:左陽極右陰極

また、反応時間については、実験初日において、左の後頭頂葉の活動を弱め、右の後頭頂葉の活動を高める刺激を行ったあと、反応時間がより短くなった。

V. おわりに

本研究の結果は、手の選択に対して、左右の後頭頂葉が非対称に、そして因果的に関与していることを明らかにした。さらに、刺激をやめた刺激後にも持続的に手の選択に変化を与えられることから、脳卒中によって片側の体が麻痺した当事者に対して、麻痺した手を使うことを促す治療として応用できる可能性がある。

今後は、より局所を刺激できる高精細経頭蓋直流電気刺激法により、左右後頭頂葉を個別に刺激することで、左右後頭頂葉それぞれの影響を明らかにしたい。また、末梢神経刺激などのより簡便な方法で選択にバイアスを加えることが可能かどうかを探索する。

REFERENCES

[1] K. Hirayama, T. Koga, T. Takahashi, and R. Osu, "Transcranial direct current stimulation of the posterior parietal cortex biases human hand choice," Sci Rep, 11, 204, 2021.

[2] A.M. Fitzpatrick, N.M. Dundon, and K.F. Valyear, "The neural basis of hand choice: An fMRI investigation of the Posterior Parietal Interhemispheric Competition model," Neuroimage, 185, 208-221, 2019.

[3] F.T. Oliveira, J. Diedrichsen, T. Verstynen, J. Duque, and R.B. Ivry, "Transcranial magnetic stimulation of posterior parietal cortex affects decisions of hand choice," Proc Natl Acad Sci U S A, 107, 17751-6, 2010.

A05-12　シナプスコネクトと細胞外環境による超適応機能 - 脊髄損傷回復と AI トレース -

武内　恒成
愛知医科大学 医学部　および　研究創出センター

***Abstract*— 本年度の具体的成果は，大きくは次の３項目である．１．人工キメラタンパク質シナプスコネクターを用いた脊髄損傷治療モデルに成功し，これまでにない早期回復を示すこと，さらには治療回復に向けてこれまで方法のなかった損傷後の亜急性期から慢性期での回復可能性を見出した．２．神経回路再編のための微細環境整備として，神経再生阻害因子であるコンドロイチン硫酸の発現を阻害する核酸医薬の導出を行い，その評価に至った．３．これまで観察者の主観的評価によることが多かったモデル動物の機能改善評価系に，AI トレースシステムを導入し，まずはマウスの後肢踏み落とし（Footfall 解析）における自動計測系を構築した．これらから，中枢神経系の損傷後機能回復における神経回路の人為的な超適応を導くこと，かつその評価と解析のためのシステムの構築を行うことができた．**

I. はじめに

本研究項目では，既存の脊髄損傷モデルマウス・ラットの生理的回復スピードと機能改善をはるかに凌駕するモデル系の構築を試みて，損傷中枢神経モデルの機能回復における適応力の人為的介入と回路再編のメカニズムの解明を目指している．この急速回復モデル作成とともに，その運動回復過程の解析に AI モーションキャプチャーを取り入れた新規画像解析システムを確立し，神経再編と再生過程に対応する特徴的な行動変化・要素を抽出する．マウスモデルを高等動物およびヒトの生理回復系と同等のレベルに引き上げ，評価可能なハイスループット評価系を構築することも目的とする．本研究項目は，研究代表者（武内），研究分担者（笹倉，池野）と研究協力者（柚崎（慶応大），柳原（東大））から構成されている．

II. 目的

本研究項目の具体的な目的は，①再生阻害因子コンドロイチン硫酸(CS)の不活性化および，②シナプス形成因子シナプスコネクターの導入という，神経回路の微細再生環境整備①とシナプスを人為的に接合再編②の方法論を併用することで，脊髄損傷からの亜急性期から慢性期における再生モデルを提案することにある．さらに③リハビリテーションを組み合わせることで，損傷後の機能改善をさらに促進させ，損傷からの迅速な回復を目指すことにある．とくに，①においては応用可能性も含めて核酸医薬を用いた回路再編を試みる．②においては，これまでにない画期的な各種シナプスコネクターの脊髄損傷治療への応用を計画する．この回復システムを用いての，マウス生理機能回復評価系を AI トレースシステムも導入して確立することを目的とし，検討する．

III. 研究成果

本年度の具体的成果を以下に３つ挙げ，それぞれ概要を説明する．

A. 人工キメラタンパク質シナプスコネクターCPTX の作成と脊髄損傷への応用

研究代表者らのグループ（武内）は，研究協力者・笹倉を中心として，人工シナプスコネクター（CPTX と命名）を用いて脊損回復の検討解析を行なってきた．イギリス Oxford 大&MRC・Radu Aricescu およびドイツ神経変性疾患研究所 DZNE・Alexander Dityatev との国際共同研究により，CPTX はアルツハイマーモデルマウスおよび小脳運動失調の一過的な神経機能改善・回復を示し，脊髄損傷ではより強力な持続的な回復を認める画期的な機能を示すことを報告した（*Science. 2020*）[1]．とくに，脊髄損傷では損傷後マウスの歩行（リハビリテーション効果）も加わり，長期の生理運動機能回復とその神経回路の回復と適応が認められた．今後の治療応用への適応も大きく示唆することが可能となった[2].

CPTX は，プレシナプス分子(Nrx：ニューレキシン)とポストシナプスの分子(AMPAR：AMPA 受容体)を架橋する新規合成分子である．小脳で Nrx に結合する Cbln1 分子領域と，AMPAR に結合する NP1 分子領域の人工キメラタンパク質（CPTX）として作成された(図１)．

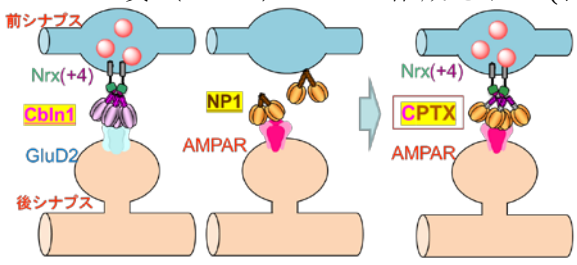


図1 シナプスを人為的に結合させるシナプスコネクター“CPTX”
（前シナプス結合のCbln1と、後シナプス受容体結合NP1
のキメラ人工タンパク質によるシナプス再構築） Science 2020

これは in vitro, in vivo いずれにおいても de novo なシナプス形成を誘導し，脊髄組織の超解像度顕微鏡による解析からも，確かにシナプス間に局在し新規のシナプスを架橋し，回路再編による超適応を導いている結果が得られた（図２）．

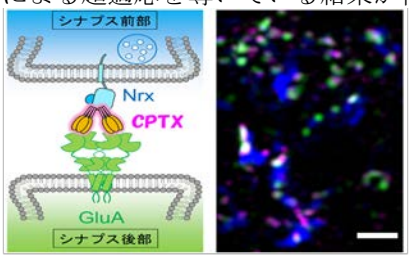


図２ シナプスコネクターは脊髄損傷部におけるプレ・ポスト間シナプスを構築し人為的回路適応を引き起こす（右：重なりがCPTX）

世界的にも初めて任意のシナプスを人工的に結合させ，回路再編が可能となった．驚くことに，損傷後１週間後（損傷後亜急性期）に CPTX を投与したマウスも劇的な回復を示した[1]（図３）．臨床への可能性を示すとともに，回路再編による回復の強力なツールとなることを示した[3]．今後，回路再編の詳細と，生理機能との適応を解析することと応用を目指す．さらに，新しいバージョンの CPTX（抑制性神経の接続など可能とする）による脊髄回路での検証や生理機能の適応現象の解明を目指す．

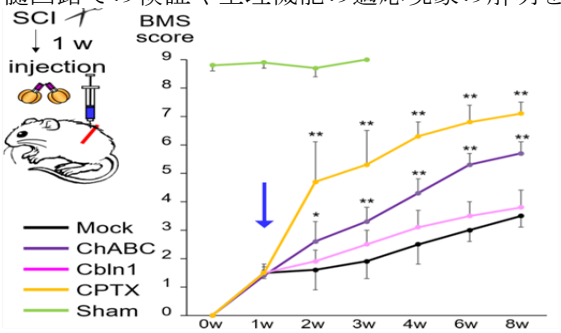


図3 亜急性期（損傷後１週間後）CPTX投与の回復

B. 神経再生阻害因子コンドロイチン硫酸の抑制による再生環境整備と超回復モデルの適応

研究代表者らは，これまで脊髄損傷後の神経再生の最大の阻害因子であるコンドロイチン硫酸（CS）KO マウスが劇的な損傷後回復を示すことを報告し[3]，その応用への有効性や展望が外部からも示されてきた[4]．本年度は，臨床応用を指向，回路編成と機能適応の解析のため，組織部位特異的 CS 発現をノックダウン可能とするアンチセンスオリゴ（ASO）の開発を行った．効果の予想される ASO 配列はすでに見出していたが，その新しい DNA 化学修飾を行ったマウス配列 ASO を用い，マウスで脊髄損傷後の生理機能回復効果のあることを確認した．またさらに CPTX との併用による効果の可能性を示すことができた．2 つの全く異なるコンセプトである①再生阻害因子 CS の ASO による阻害による再生環境の整備，および，②シナプスコネクターCPTX による積極的人為的な神経回路接続による超回復モデルの作成を遂行している．現在，双方の適切な投与タイミングと用量の最適化を進めており，超回復モデルの作成を行う．

C. AI トレースシステムの構築による①再生環境整備，②シナプスコネクターによる超回復モデル解析

我々が目指す脊髄損傷後超回復モデルの定量的な運動機能と神経再編と運動機能の相関を得るための，機能回復評価への AI の導入などを進めている．本年度はまず，一般的に損傷後回復の定量化に利用され，画像から情報を抽出しやすく，ヒトによる評価に頼らざるを得なかった後肢の踏み落とし（Footfall 解析）において，その自動化とシステムの評価を行った（図４）．

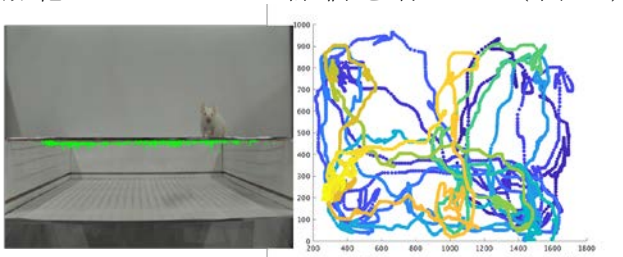


図4 AIを用いた自動解析システムによるフットフォール解析

脊髄損傷後の回復過程マウスを，一定時間グリッド上を自由歩行させて，数か所からの録画動画を用いた．マウス尾の基部を AI により自動追尾させて全体の歩行運動距離と速度を抽出し（右），同時にグリッドから落とした後肢だけを自動認識する（左）システムを構築し，これまで観察者による計測に頼っていた Footfall 解析の完全自動化に成功した．我々の超回復モデルを用いた経時的および投与薬剤量による回復度の評価に用いることで，条件設定のスループット化を図る．さらに，今後は後肢の運動機能やベクトル解析を研究協力者の柳原の強力を得つつリハビリテーション効果を導入，構築予定である．

IV. おわりに

本年度は CPTX の脊髄損傷応用において初期の計画以上の亜急性期・慢性期への適応などの成果を得ることができた．CS 抑制のための ASO などの材料もそろったため，超回復モデルの作成とともに並行してＡＩトレースシステムの拡充を図る．新しい抑制性神経接続を可能とする新規 CPTX の開発も進んでおり，抑制系の制御など様々な観点から損傷後回復からの人為的介入による超適応と回復系を目指す．

REFERENCES

[1] Suzuki K, Elegheert J, Song I, Sasakura H,et.al., A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits. Science 369 ;6507 : eabb4853 (2020)

[2] Patricia C. Salinas, Restoring neuron connections, Science. 369; 6507, 1052-1053.(2020)

[3] Takeuchi K. et al., Chondroitin sulphate N-acetylgalactosaminyl-transferase-1 inhibits recovery from neural injury. Nat. Comm. 4, 2740 (2014)

[4] Mercedes Balcells, “Two Proteins, One Stone” Science Translational Medicine 11:5, Issue 215, pp. 215ec203 (2014)

[5] 武内恒成, “脊髄損傷治療に向けた核酸医薬の応用展開” 第 20 回日本再生医療学会　企画シンポジウム．

A05-13 加齢と疾患による大脳基底核神経路の変遷と再構成を検証する

藤山 文乃
北海道大学大学院　医学研究院　組織細胞学教室

***Abstract*—One of the inevitable changes faced by animals is the "aging" and the search for a desirable adaptation to the inevitable changes is an unavoidable problem in the aging society, which is becoming increasingly serious. Also, although "aging" is a risk factor for many neurodegenerative diseases, few studies have clearly delineated the relationship between aging and disease factors. Is the decline in neurotransmitters as a result of degeneration of certain nerve cells the only cause of neurodegenerative disease in older people? Or does the age-related decline in physical function affect the rearrangement of neural circuits? In other words, the possibility that neurons degenerate gradually over time and that the neural pathways may be rearranged to compensate for the effects of their slow decrease in dopamine has also been completely ignored. In this study, we investigate how the basal ganglia pathways are adaptively rearranged in young and old animals, isolating aging from neurotransmitter effects.**

I. はじめに

フレイルティは、加齢による筋骨格系あるいは心肺機能などの身体機能の低下のみならず、モチベーションの低下を含む認知機能の低下など、精神的な面での低下が認められ、総合的に社会生活が損なわれていく多面的な状況を指す。つまり、加齢とともに、運動機能と脳機能は、どちらが原因とも結果とも言い難く、連動しながら障害されていく。一方、多くの神経変性疾患の発症率は、加齢とともに上昇する。たとえば、パーキンソン病は、中脳黒質のドーパミン神経細胞の変性脱落を病因としており、高齢になるほど発症率および有病率は増加している。しかし、これまでの基礎研究の多くで使われた実験動物は若年成体であり、加齢、もしくはドーパミン量の変化による神経路の可塑性については、全く解明されていない。本研究では、この問題を解明するために、加齢と神経伝達物質の影響とを切り分けつつ、大脳基底核神経路がどのように適応的に作り変えられているかを解明する.

II. 目的

本研究の目的は、加齢、および加齢によるドーパミンの緩徐な減少による大脳基底核の解剖学的および電気生理学的可塑性を解明することである.

III. 研究成果

以下の研究は全て研究協力者の苅部冬紀博士、平井康治博士、角野風子氏とともに行った。
老齢マウスの入手及び臨床解析には北海道大学大学院医学研究院の皮膚科学教室および腎泌尿器外科学教室の協力を得た。

研究代表者を含む全ての研究者は、動物愛護管理法及び関係基準等を遵守し、動物福祉の基本概念である 3R (Replacement · Reduction · Refinement) の原則及び動物実験倫理、動物愛護管理法及び基本指針等に基づき「国立大学法人北海道大学動物実験に関する規程」を遵守したうえで、適正な動物実験を行っている。

本年度の具体的成果を以下に３つ挙げ，それぞれ概要を説明する.

A. 若齢および老齢マウスの運動能力解析

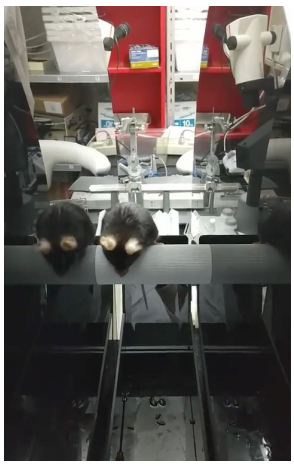


図 1　運動解析中のマウス

運動機能を評価するためロータロッド試験を実施した (12 週齢　雄 =5; 60-70 週齢　雄 =4　,雌 =　5。ロータロッド試験はマウス用ロータロッド装置 (MK-610A, Muromachi)により行い、条件設定は理研 BRC のマウス表現型解析プロトコル (Rota-rod test v1) を参考にした。
60 週齢以上のマウスでは、12 週齢のマウスに比べて走行時間が短い傾向が見られたが、この差異が体重増加に依存する可能性も否定できないため、今後同週齢で体重を変化させたマウスの比較を加えていく必要がある。また、60-70 週齢マウスは今後も加齢による変化を経時的に観察していく。現在のところ雌雄による有意差は認められないが、個体数を増やしていく必要がある。

B. 若齢および老齢マウスの形態学的解析

B-1. ドーパミン神経細胞のサブクラスと分布

ドーパミン神経細胞は生化学的・遺伝学的に複数のサブクラスに分類されるが、パーキンソン病あるいは加齢により変性するドーパミン神経細胞のサブクラスは同じものなのだろうか？　パーキンソン病により優先的に変性脱落するサブクラスは calbindin 陰性のドーパミン神経細胞であることがわかっているため、老齢マウスにおいて calbindin とドーパミン合成過程の律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (TH) の二重免疫染色を行った。

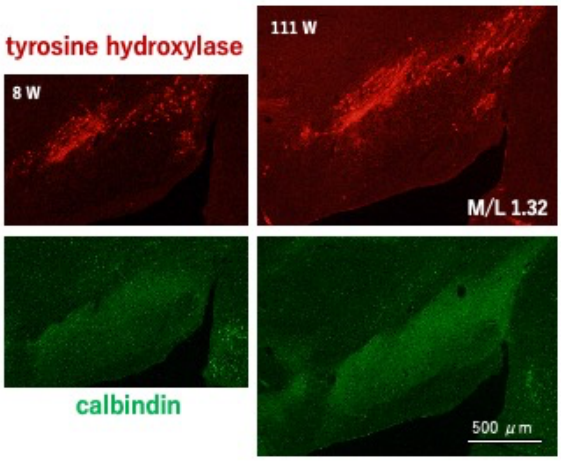


図 2 中脳黒質における TH と calbindin の二重染色

B-2. 線条体におけるドーパミン投射量

現在サイクリックボルタンメトリーを購入し、電気化学的にドーパミン量を測定する準備を進めている。しかしまず TH の免疫染色により、中脳黒質から線条体へのドーパミン投射量を観察した。calbindin 免疫染色は、線状態のパッチ（ストリオソーム）・マトリックス構造を可視化するために行った。

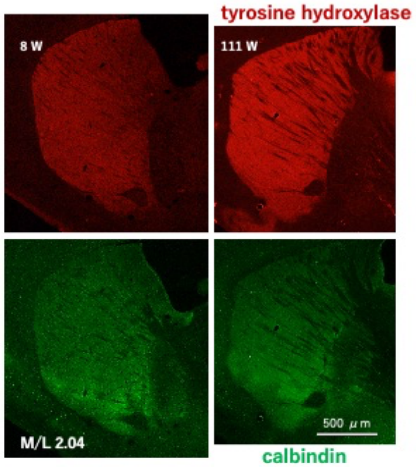


図 3 線条体における TH と calbindin の二重染色

IV. おわりに

本年度は、同志社大学から北海道大学への研究代表者および研究協力者の異動、COVID-19 感染拡大帽子のための実験規制による実験動物の搬入制限などのため、研究環境を整え、得難い加齢動物の入手経路を作ることに多くの時間を費やした。しかしようやく研究環境が整ったため、次年度は(A) 神経軸索標識により、加齢により変化した神経投射を検出する (B) この神経投射が解剖学的にシナプスする相手のニューロンを、共焦点顕微鏡解析で明らかにする (C) 光学的に確認されたシナプス部位における受容体の変化を共焦点もしくは電子顕微鏡解析で確認する (D) 解剖学的に同定したシナプス結合を、スライス標本を用いたパッチクランプ細胞記録で電気生理学的に確認する。このように、本研究を通じて、シナプスからマクロレベルまで、加齢による神経路の変遷を詳細に解明する予定である。また、老齢動物の入手に関しては、令和３年度東北大学加齢医学研究所共同利用・共同研究に申請しており、より安定して老齢動物を入手できるよう努力していく。

REFERENCES

[1] Okamoto S, Yamauchi K, Sohn J, Takahashi M, Ishida Y, Furuta T, Koike M, Fujiyama F, Hioki H. Exclusive labeling of direct and indirect pathway neurons in the mouse neostriatum by an adeno-associated virus vector with Cre/lox system. Star Protocols, 2(1), 2021, 100230

[2] Okamoto S, Sohn J, Tanaka T, Takahashi M, Ishida Y, Yamauchi K, Masato Koike, Fumino Fujiyama, Hiroyuki Hioki. Overlapping Projections of Neighboring Direct and Indirect Pathway Neostriatal Neurons to Globus Pallidus External Segment. iScience, 2020, 101409

[3] Karube F, Takahashi S, Kobayashi K, Fujiyama F: Motor cortex can directly drive the globus pallidus neurons in a projection neuron type-dependent manner in the rat. eLife. 2019, e49511

[4] Fujiyama F, Unzai T, Karube F: Thalamostriatal projections and striosome-matrix compartments. Neurochemistry International 125, 2019, 67-73

[5] Nakano Y, Karube F, Hirai Y, Kobayashi K, Hioki H, Okamoto K, Kameda H, Fujiyama F: Parvalbumin-producing striatal interneurons receive excitatory inputs onto proximal dendrites from the motor thalamus in male mice. J. Neurosci. Res. 96, 2018, 1186-1207

[6] Unzai T, Kuramoto E, Kaneko T, Fujiyama F: Quantitative analyses of the projection of individual neurons from the midline thalamic nuclei to the striosome and matrix compartments of the rat striatum. Cerebral Cortex 27(2), 2017, 1164-1181

[7] Oh Y-M, Karube F, Takahashi S, Kobayashi K, Takada M, Uchigashima M, Watanabe M, Nishizawa K, Kobayashi K, Fujiyama F: Using a novel PV-Cre rat model to characterize pallidonigral cells and their terminations. Brain Struct. Funct. 222, 2017, 2359-2378

[8] Mizutani K, Takahashi S, Okamoto S, Karube F, Fujiyama F: Substance P effects exclusively on prototypic neurons in mouse globus pallidus. Brain Struct. Funct. 222, 2017, 4089-4110

[9] Fujiyama F, Nakano T, Matsuda W, Furuta T, Udagawa J, Kaneko T: A single-neuron tracing study of arkypallidal and prototypic neurons in healthy rats. Brain Struct. Funct. 221(9), 2016, 4733-4740.

A05-14 超適応によって脳機能を回復させるための先進的基盤技術開発

正水　芳人
理化学研究所　脳神経科学研究センター

***Abstract*—Previous studies have mainly focused on the transplantation of cell suspension and have not established a method to create the neural circuit. In this study, the aim is to develop techniques to improve brain functions by using hyper-adaptability. In details, the transplantation of neuronal fibers could bypass the damaged areas of the brain. And then, we reveal the neural activity during the recovery of brain function with *in vivo* calcium imaging.**

I. はじめに

脳障害の対処法として、障害部位に神経幹細胞の懸濁液を移植する方法が、有用である[1]。移植した神経幹細胞が分化し、障害を受けた部位の機能を一部担い、かつ損傷を受けていない脳領域の潜在的機能を再構成することによって、脳機能が改善すると考えられる。このように、これまでの研究では細胞懸濁液の移植が主であり、神経回路レベルでの対処法は、まだ確立されていない。本研究では、マイクロ流体デバイスで作製した神経細胞ファイバーを脳に移植することによって、神経回路レベルでの対応を目指す。

II. 目的

本研究では、脳機能を回復させるための基盤技術の開発を目指す。具体的には、神経細胞ファイバーを脳に移植し、脳の損傷部位をバイパスする（図 1 左）。さらに機能回復過程における脳の活動変化を、長期間、多細胞で同一の神経細胞の活動を観察可能な *in vivo* カルシウムイメージングで解明する（図 1 右）。

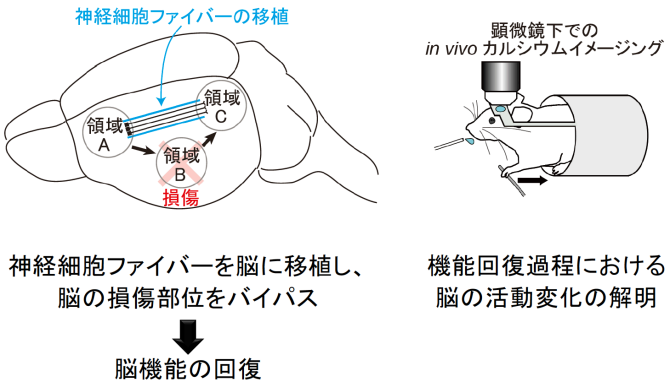


図 1 研究目的

III. 研究成果

本年度の具体的成果を以下に 2 つ挙げ，それぞれ概要を説明する．

A. 神経細胞ファイバー作製法の確立

研究代表者は、マイクロ流体デバイス[2]を用いて、神経細胞ファイバーを作製する系を確立した。具体的には、中心部分に神経細胞等の懸濁液を、周りにアルギン酸ナトリウム水溶液を流し、さらに、凝固剤の塩化カルシウム水溶液を流すことによって、アルギン酸カルシウムゲルでコートされた細胞ファイバーを作製した（図２）。このようにして作製した神経細胞ファイバーがどれくらいの期間、生存するのかを確認した。またアデノ随伴ウイルスを用いて蛍光カルシウムセンサー（蛍光カルシウムセンサーのシグナル変化は、神経活動と相関関係があることが知られている[3]）を遺伝子導入し、顕微鏡下で発火することを確認した。さらに免疫染色することによって、どのような種類の細胞から構成されているのかも確認した。

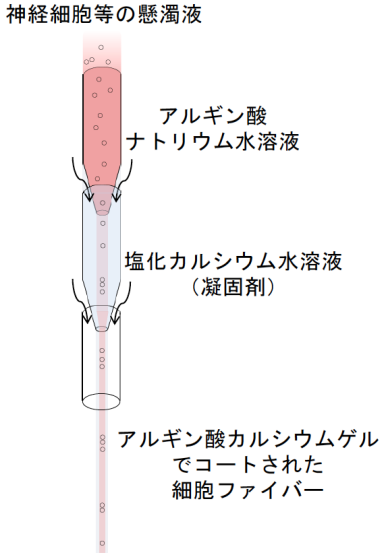


図 2 マイクロ流体デバイスを用いた
細胞ファイバーの作製

B. 運動課題の検討

研究代表者は、げっ歯類のマウスを用いて、頭部固定状態での運動課題の検討を行った（図 3）。今後、大脳皮質の損傷によって、運動課題の成功率・成功回数が減少するかどうかを検討する予定である。

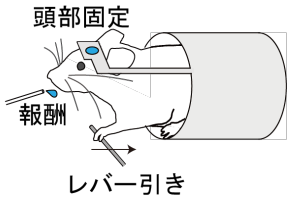


図 3 頭部固定状態で報酬を伴うレバー引き運動課題

IV. おわりに

最後に本年度の成果をまとめ，次年度以降の展望を述べる．

本年度は、マイクロ流体デバイスを用いて、神経細胞ファイバーを作製する方法を確立した。さらにげっ歯類のマウスを用いて、頭部固定状態で報酬を伴うレバー引き運動課題の検討を行った。

次年度は、げっ歯類のマウス・大脳皮質の損傷モデルを作製する。モデルが作製できたかどうかに関しては、運動課題の成功率・成功回数が減少するかどうかで検討する。次に神経細胞ファイバーの脳への移植する系の確立を目指す。さらに、これまでの研究で研究代表者らが確立した *in vivo* カルシウムイメージングの系[4]を用いて、機能回復過程における脳の活動変化の解明を目指す。緑色の蛍光カルシウムセンサーと赤色の蛍光カルシウムセンサーを用いることによって、2 色 *in vivo* カルシウムイメージングで、移植した神経細胞ファイバーと脳の活動を同一個体から計測する。蛍光カルシウムセンサーは、cpEGFP（circularly permuted enhanced green fluorescent protein）もしくは cpRFP（circularly permuted red fluorescent protein）、カルモジュリン、ミオシンのカルモジュリン結合部位 M13 からなる。カルシウムイオンがカルモジュリンと結合すると、カルモジュリンは M13 と結合できるようになり、立体構造が変化し、励起光によって緑色もしくは赤色の蛍光を発する[3, 5]。神経細胞が興奮する際には、細胞内のカルシウムイオン濃度が上昇するため、蛍光カルシウムセンサーを神経細胞に遺伝子発現させることによって、神経活動の可視化ができる。なお観察部位のガラス窓を工夫すること[6]によって、長期間、多細胞で同一の神経細胞の活動を観察（図 4）することを目指す。

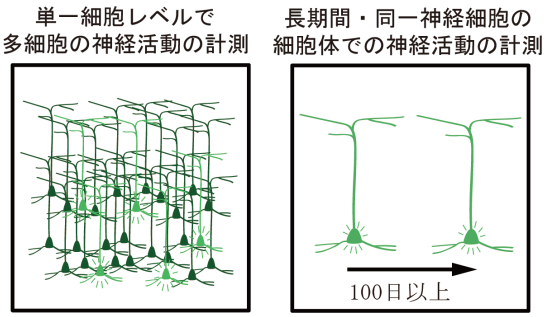


図 4 *in vivo* カルシウムイメージングの特徴

REFERENCES

[1] Burns TC, Verfaillie CM, Low WC. Stem cells for ischemic brain injury: a critical review. *Journal of Comparative Neurology*, 2009;515(1):125-44.

[2] Onoe H, Okitsu T, Itou A, Kato-Negishi M, Gojo R, Kiriya D, Sato K, Miura S, Iwanaga S, Kuribayashi-Shigetomi K, Matsunaga YT, Shimoyama Y, Takeuchi S. Metre-long cell-laden microfibres exhibit tissue morphologies and functions. *Nature Materials*, 2013;12(6):584-90.

[3] Chen TW, Wardill TJ, Sun Y, Pulver SR, Renninger SL, Baohan A, Schreiter ER, Kerr RA, Orger MB, Jayaraman V, Looger LL, Svoboda K, Kim DS. Ultrasensitive fluorescent proteins for imaging neuronal activity. *Nature*, 2013;499(7458):295-300.

[4] Masamizu Y[#], Tanaka YR[#], Tanaka YH, Hira R, Ohkubo F, Kitamura K, Isomura Y, Okada T, Matsuzaki M. ([#] Co-first authors) Two distinct layer-specific dynamics of cortical ensembles during learning of a motor task. *Nature Neuroscience*, 2014;17(7):987-94.

[5] Dana H, Mohar B, Sun Y, Narayan S, Gordus A, Hasseman JP, Tsegaye G, Holt GT, Hu A, Walpita D, Patel R, Macklin JJ, Bargmann CI, Ahrens MB, Schreiter ER, Jayaraman V, Looger LL, Svoboda K, Kim DS. Sensitive red protein calcium indicators for imaging neural activity. *eLife*, 2016;5:e12727.

[6] Sadakane O[#], Masamizu Y[#], Watakabe A[#], Terada S[#], Ohtsuka M, Takaji M, Mizukami H, Ozawa K, Kawasaki H, Matsuzaki M, Yamamori T. ([#] Co-first authors) Long-term two-photon calcium imaging of neuronal populations with subcellular resolution in adult non-human primates. *Cell Reports*, 2015;13(9):1989-99.

A05-16 研究項目の研究成果報告

肥後　範行
産業技術総合研究所人間情報インタラクション研究部門

***Abstract*— In the present research project, we have investigated neuronal plastic changes, which underlie both motor recovery and pain syndromes after brain damage, using macaque models. In the studies reported here, we examined temporal changes of macrophages and microglia (MΦ/MG) after focal infarction of the internal capsule using a macaque model we recently established. Immunoreactivity for Iba1, a general marker for MΦ/MG, in the periinfarct core gradually increased from 0 days to 2–3 weeks after infarction, and the increased immunoreactivity continued at least until 6 months. We also found that Iba1-positive MΦ/MG transiently increased in layer V during several weeks after the infarction. Therefore, the time course of MΦ/MG activation differs between the perilesional area and the remote brain area where secondary damage occurs to tissue initially preserved after the infarct. Detailed analyses using the functional phenotype markers as well as cytokines released by cells with each phenotype suggest an anti-inflammatory role for activated MΦ/MG both in the periinfarct core during the chronic phase and in the primary motor cortex. In addition, to investigate changes in neuronal structures associated with central post-stroke pain (CPSP), we performed voxel-based morphometry (VBM) using T1-weighted magnetic resonance imaging and immunohistochemical analysis with our established CPSP monkey model. The present VBM analysis revealed a decrease in gray matter volume in the pain-related areas after weeks. Furthermore, immunohistochemical staining in the ipsilesional posterior insular cortex (ipsi-PIC), where the greatest reduction in gray matter volume was observed in the VBM result, displayed a significant reduction in both excitatory and inhibitory synaptic terminals compared to intact monkeys. Our results suggest that progressive changes in neuronal morphology, including synaptic loss in the ipsi-PIC, are involved in the pathogenesis of CPSP.**

I. はじめに

脳損傷後にダイナミックな脳神経系の可塑的変化が生じ、失われた脳機能が回復することがある。この変化は、脳卒中などで脳に損傷を受けた後に行うリハビリテーション訓練の基盤となっている。一方視床を中心とした体性感覚情報の中継領域に脳卒中が発症した後に不適切な可塑的な変化が生じる結果痛みが生じることもある。これは脳卒中後疼痛（central post-stroke pain, CPSP）と呼ばれており、患者の QOL を大きく損なうのみならずリハビリテーション訓練を阻害する要因となる。いわば脳損傷後に生じる“超適応変化”は良い側面と悪い側面を持っている。

II. 目的

私たちはヒトと脳や筋骨格構造が近いマカクサルをモデル動物として、第一次運動野損傷後の回復過程を調べてきた。これまでの研究で、第一次運動野損傷後に弛緩性麻痺が生じるが、損傷後のリハビリ訓練によって、ヒトや一部のサルにしかできない、母指と人差し指の先端で把握する「精密把握」の回復が促進することを明らかにした[1]。さらにリハビリ訓練による運動機能回復の背景として、失われた領域の機能を代償する神経活動の変化があることを解明した[2]。これまで第一次運動野損傷モデルに対して適応した実験技術を内包および視床脳卒中サルモデルに応用し、臨床にシームレスに応用可能な知見を得ることを本研究プロジェクトの目的とする。

III. 研究成果

本年度の具体的成果を以下に 2 つ挙げ，それぞれ概要を説明する．

A. マカクサル内包梗塞後のミクログリア変化

研究代表者らのグループは、マカクサルを用いた第一次運動野損傷実験による成果を臨床応用に展開するために、脳卒中の好発部位であり運動出力に密接に関係する皮質下の内包後脚に脳卒中を有する脳卒中マカクサルモデルを確立した[3]。今年度の研究では、このマカクモデルを使用して、内包後脚梗塞後のマクロファージ・ミクログリア（MΦ/ MG）の時間的変化を調べた。 MΦ/ MG の一般的なマーカーである Iba1 の梗塞周囲領域における免疫反応性は、梗塞後 0 日から 2〜3 週間まで徐々に増加し、その増加は少なくとも梗塞後 6 ヶ月まで続いた（Fig. 1）。げっ歯類脳梗塞モデルを用いた先行研究では、Iba1 免疫反応性細胞の増加がこれほど長い間生じるという報告はなく、長期間の MΦ/ MG の増加は霊長類脳に特異的であると考えられる。

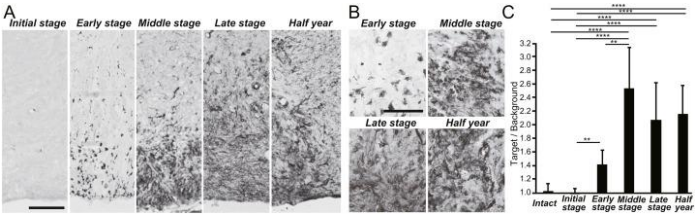


Fig. 1　Temporal changes of Iba1-immunoreactivity in the perilesional area. (A, B) Lower- (A) and higher- (B) magnification immunostaining images showing immunoreactivity of Iba1 in the periinfarct core from Early

stage to Half year after infarction. (C) Quantitative analysis of Iba1 immunoreactivity in the periinfarct core. Iba1 immunoreactivity in the periinfarct core gradually increased from Initial stage to Middle stage. Although the immunoreactivity then decreased, it remained significantly elevated relative to the intact animals until Half year, the last time period assessed after infarction. **P < 0.01, ****P < 0.0001 (Kruskal–Wallis one-way analysis of variance and Dunn's post hoc test). Scale bars = 200 μm in A; 50 μm in B.

内包梗塞後数週間の時期において、大脳皮質から運動出力を担う下降路が起始する第一次運動野の V 層のニューロンの逆行性萎縮または変性が二次的損傷として見られるとともに、Iba1 陽性の MΦ/ MG が一時的に増加することを明らかにした（Fig. 2）。したがって、MΦ/ MG 増殖・活性化の時間経過は、梗塞周囲領域と二次的損傷が発生する脳領域の間で異なると考えられる。機能的表現型マーカーCD68、CD86、および CD206、および各表現型の細胞によって放出されるサイトカインを使用した詳細な解析により、慢性期の梗塞周囲領域と第一次運動野の両方における活性化 MΦ/ MG が抗炎症性の役割を有していることが示唆された。本研究成果を国際ジャーナルに公表した[4]。

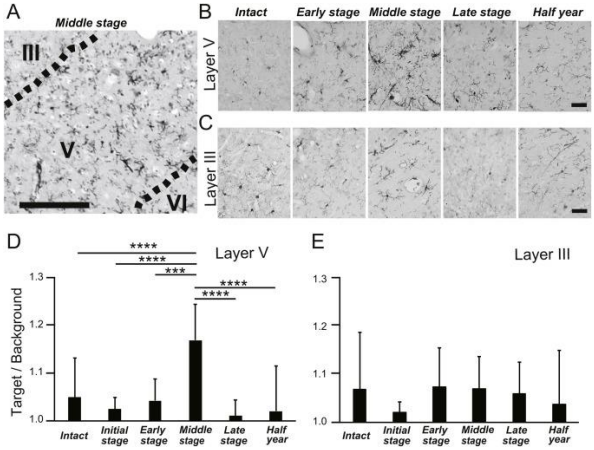


Fig. 2. Time-dependent changes of Iba1-immunoreactivity in the primary motor cortex. (A) Lower-magnification image of immunoreactivity for Iba1 at Middle stage. (B, C) Higher-magnification images of immunoreactivity for Iba1 in layers V (B) and III (C) in the intact tissue and at different time periods after infarction. (D, E) Quantitative analysis indicated that Iba1-immunoreactivity in layer V was significantly higher at Middle stage than in the intact animals and animals at other periods after infarction (D), whereas no increase was observed in layer III (E). ***P < 0.001, ****P < 0.0001 (Kruskal–Wallis one-way analysis of variance and Dunn's post hoc test). Scale bars = 200 μm in A; 50 μm in B, C.

B. マカク脳卒中後疼痛モデルにおける構造変化

脳卒中後疼痛（central post-stroke pain, CPSP）は、体性感覚経路の脳卒中病変によって引き起こされる慢性的な痛みである。 CPSP 患者を対象とした脳画像研究から、その背景にある病態生理学的メカニズムとして、痛みに関連する脳領域で生じる不適応な可塑的変化があることが示唆されている。ただし、CPSP 患者の脳画像を用いた研究からは、不適応な可塑的変化が生じる時間的プロファイル、およびそれらの細胞レベルの基盤は明らかになっていない。本研究では、私たちが確立した CPSP サルモデルを対象に[5]、T1 強調磁気共鳴画像法を用いた voxel-based morphometry（VBM）解析およびシナプス構成タンパクに対する免疫組織化学的染色を行った。片側半球の視床後腹側外側核への脳出血の数週間後、サルは異痛症を反映していると解釈される行動変化を示した。これまでの研究で、このモデルサルにおいて痛みに関連する脳領域における活動上昇が生じることが明らかになっている[6]。VBM の結果から、脳出血の初期ではなく、数週間後に痛みに関連する領域の灰白質が減少することが示唆された。さらに免疫組織化学的染色の結果、VBM 解析により灰白質の最大の減少が示唆された、同側半球の後部島皮質において、健常マカクサルと比較して興奮性シナプス終末と抑制性シナプス終末の両方で有意な減少が示された。本結果は、同側半球の後部島皮質のシナプス喪失を含むニューロン形態の進行性変化が CPSP の病因に関与していることを示唆している。

IV. おわりに

今後、内包脳卒中サルモデルを対象に、脳損傷後に生じる脳活動および解剖学的変化を明らかにする。例えば、視床脳卒中サルモデルを対象に行った VBM と免疫組織化学染色を組み合わせた解析を内包脳卒中モデルマカクサルに対しても進めている。これらの研究を通じて、脳損傷後に生じるダイナミックな適応的、および不適応的可塑的変化を解明する。

REFERENCES

[1] Y. Murata, N. Higo, T. Oishi, A. Yamashita, K. Matsuda, M. Hayashi, S. Yamane, "Effects of motor training on the recovery of manual dexterity after primary motor cortex lesion in macaque monkeys", J Neurophysiol 99, pp. 773-786, 2008

[2] Y. Murata, N. Higo, T. Hayashi, Y. Nishimura, Y. Sugiyama, T. Oishi, H. Tsukada, T. Isa, H. Onoe, "Temporal plasticity involved in recovery from manual dexterity deficit after motor cortex lesion in macaque monkeys", J Neurosci 35, pp. 84-95, 2015

[3] Y. Murata, N. Higo, "Development and Characterization of a Macaque Model of Focal Internal Capsular Infarcts", PLoS ONE 11(5): e0154752,, 2016

[4] J.Kato, Y. Murata, I. Takashima, N. Higo, "Time- and area-dependent macrophage/microglial responses after focal infarction of the macaque internal capsule", Neurosci Res. https://doi.org/10.1016/j.neures.2020.12.001

[5] K. Nagasaka, I. Takashima, K. Matsuda, N. Higo, "Late-onset hypersensitivity after a lesion in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus: A macaque model of central post-stroke pain". Scientific Reports 7(1):10316, 2017

[6] K. Nagasaka, I. Takashima, K. Matsuda, N. Higo, "Brain activity changes in a monkey model of central post-stroke pain". Exp Neurol 323, 113096

A05-17 マーモセット半側空間無視モデルの確立と回路操作

吉田 正俊
北海道大学 人間知・脳・AI 研究教育センター

***Abstract*— Unilateral spatial neglect (USN) is a phenomenon characterized by an inability to response to the contralateral stimuli in patients with damages in the (mainly right) brain. Our group (A05-17) aims to establish an animal model of USN by making surgical lesions in the ventral attention network of common marmosets. In this fiscal year, we tried to establish 1) the target of the lesion, 2) how to evaluate their behavior and 3) how to measure the brain activity. For 1), we identified temporo-parieto-occipital association area using electrocorticogram (ECoG). For 2), we established the methods for eye-tracking during free-viewing. For 3), we succeeded in measuring Ca signals from the posterior parietal cortex.**

I. はじめに

半側空間無視とは主に右大脳半球の損傷によって引き起こされる、損傷と反対側の空間の感覚刺激に対する反応が欠如・低下する現象のことを指す。近年のヒト患者を対象とした研究から半側空間無視とは、右半球の前頭連合野と側頭連合野を結ぶ腹側注意経路の損傷によって、前頭連合野と頭頂連合野を結ぶ背側注意経路の半球間バランスが崩れるネットワーク病であることが示唆されている。半側空間無視の病態と機能回復メカニズムの解明のためには、動物モデルの開発が必須である。そこで本研究では、マーモセットを用いた半側空間無視モデルの確立と、大脳注意経路のネットワーク活動の計測、モデル化、介入を目指した研究を実施した。

II. 目的

本研究項目の具体的な目的は以下の通りである。1) これまでの研究代表者のマカクザルでの研究を元にして、腹側注意経路の相同部位である右 TPO 野に外科的に損傷を作成して行動を評価することによって半側空間無視の動物モデルの確立を行う。そのうえで 2) ECoG による大脳皮質全体からの網羅的な記録を行うことによって、無視症状の発現と機能回復に伴って脳内ネットワークがどのように変動するか計測する。さらに 3) 内視鏡型 Ca イメージング装置による記録から、局所回路レベルの変化を明らかにする。このようにして得られたデータから 4) 脳内ネットワークを計算論モデルを用いてモデル化する。そして 5) モデルからの予測に基づいて光遺伝学的な刺激などの介入を行う。これによって背側および腹側注意経路が半側空間無視に因果的に関与しているか検証するとともに、機能回復の方法を開発する。

III.

IV. 研究成果

A. 損傷標的部位の確定

これまでの研究代表者によるマカクザルを対象とした実験では、ヒト腹側注意経路の相同部位である右 superior temporal gyrus (rSTG) (Fig.1 左マゼンタ部分)の損傷を行い、半側空間無視と類似した症状を再現することに成功している。

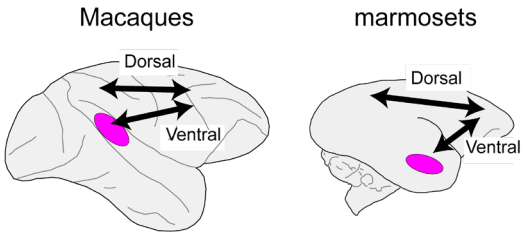


Fig. 1. Candidate of the lesion site

そこでマーモセットにおいても、ヒト腹側注意経路の相同部位[1]である右 temporo-parieto-occipital association area (rTPO) (Fig.1 右マゼンタ部分)を本研究においての損傷標的部位の候補として選んだ。

また、マーモセットにおける皮質注意経路との相同部位を見つけるため、96chECoG 電極をマーモセットに埋設して[2]、視覚性ミスマッチ課題(Fig.2)を用いて、視覚的サプライズに関連する脳部位を探索した。

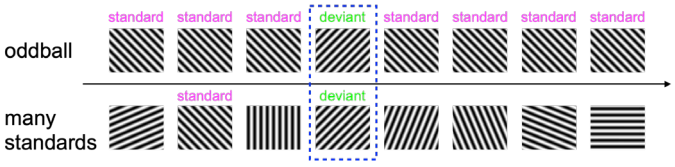


Fig. 2. Visual mismatch task

視覚性ミスマッチ課題(Fig.2)では、頭部を固定したマーモセットの前に orientation grating 刺激を提示した。刺激は 0.5sec ON, 0.5sec OFF を 300 回繰り返した。Oddball 条件(Fig.2 上)においては、1/8 の確率で傾き 45 度の刺激

が、7/8 の確率で傾き 135 度の刺激がランダムに提示された。Many standards 条件(Fig.2 下)においては、1/8 の確率で 8 種類の傾きの刺激がランダムに提示された。両条件の deviant 刺激に対する応答を比較することによって、サプライズに関連する脳領域が明らかにできる。この方法によって側頭連合野にサプライズに関連する脳領域を同定した。このようにして神経生理学的に腹側注意経路に相当する脳領域を同定する方法を確立した。

B. 行動の評価法の確立

これまでの研究代表者によるマカクザルを対象とした実験では、フリービューイング中の視線の計測を行い、損傷作成後に視線が損傷と同側(右側)に偏ることを明らかにしている。

そこで研究代表者は頭部固定条件でのマーモセットにおいて、フリービューイング中の視線の計測を行い、両眼においての視線計測、そしてサッケードの検出、ケタミン筋注によるサッケード長の減少などの解析が可能であることを確認した(Fig. 3)。

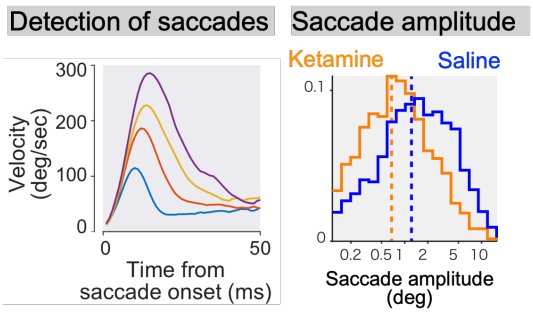


Fig. 3. Detection of saccades

また、京大伊佐グループとの共同研究において、フリービューイング中のマーモセットの視線位置が視覚的顕著性[3]の高いところに誘引されることについても明らかにしている[4]。

C. 脳活動計測法の確立

これまでの研究代表者によるマカクザルを対象とした実験では、resting-state fMRI を用いて、BOLD シグナルの領域間相関(いわゆる機能的結合性)が損傷後に変動することを明らかにしている。

マーモセットにおいては、さらに詳細な脳内メカニズムの解明を目指して、96ch ECoG 電極[2]による全大脳でのネットワーク活動の計測、そして内視鏡型 Ca イメージング装置(Inscopix 社 nVoke)による局所回路での多ニューロン神経活動の同時計測を組み合わせてゆく。

これまでに 96ch ECoG 電極による記録では、前述の視覚性ミスマッチ課題における活動の記録だけでなく、フリービューイング中の活動の計測に成功している。サッケードの開始時間を用いた ECoG シグナルを平均したところ、サッケードに関連する電位が前頭連合野、側頭連合野、頭頂連合野 PPC から記録された。これらの電位はサッケードの向きによって異なる挙動を示した。

これらのデータを元にして、Ca イメージングを行う脳部位としては頭頂連合野 PPC を選択した。AAV によって GCaMP6 を導入し、TET-off システムを用いてシグナルを増幅した[5]。この結果、PPC より Ca イメージングを行うことに成功した(Fig. 4 左)。

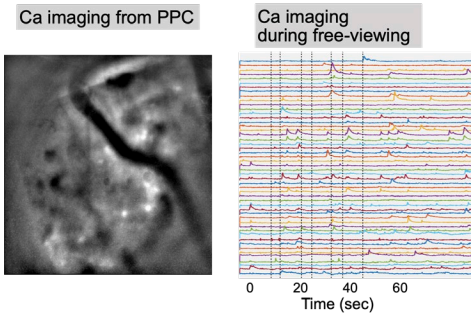


Fig. 4. Ca imaging from PPC

フリービューイング中の活動記録(Fig. 4 右)では、視覚刺激の提示およびサッケードに関連して活動するシグナルを同定した。

V. おわりに

本年度はマーモセットを用いた半側空間無視モデルの確立のために必要な実験方法の確立を行った。今後は次年度以降の脳損傷実験の実現に向けてさらに実験データを加えてゆく。

REFERENCES

[1] Majka, P., Bednarek, S., Chan, J.M., Jermakow, N., Liu, C., Saworska, G., Worthy, K.H., Silva, A.C., Wójcik, D.K., and Rosa, M.G.P. (2021). Histology-Based Average Template of the Marmoset Cortex With Probabilistic Localization of Cytoarchitectural Areas. Neuroimage 226, 117625.

[2] Komatsu, M., Kaneko, T., Okano, H., and Ichinohe, N. (2019). Chronic Implantation of Whole-cortical Electrocorticographic Array in the Common Marmoset. J. Vis. Exp. 221, 4–9.

[3] Yoshida, M., Itti, L., Berg, D.J., Ikeda, T., Kato, R., Takaura, K., White, B.J., Munoz, D.P., and Isa, T. (2012). Residual attention guidance in blindsight monkeys watching complex natural scenes. Curr. Biol. 22, 1429–1434.

[4] Chen, C.-Y., Matrov, D., Veale, R.E., Onoe, H., Yoshida, M., Miura, K., and Isa, T. (2020). Properties of visually-guided saccadic behavior and bottom-up attention in marmoset, macaque, and human. J. Neurophysiol. 437–457.

[5] Sadakane, O., Masamizu, Y., Watakabe, A., Terada, S.-I., Ohtsuka, M., Takaji, M., Mizukami, H., Ozawa, K., Kawasaki, H., Matsuzaki, M., et al. (2015). Long-Term Two-Photon Calcium Imaging of Neuronal Populations with Subcellular Resolution in Adult Non-human Primates. Cell Rep. 13, 1989–1999.

B班（システム工学）の活動報告

近藤 敏之
東京農工大学大学院工学研究院
t_kondo@cc.tuat.ac.jp

I. 目的

システム工学班では，構成論的数理モデル化による超適応現象の理解を目指している．本領域研究の推進において，システム工学班が果たすべき具体的役割としては，以下３点が挙げられる．

- 数理モデル構築による理解の促進
- 因果関係の解明を狙った介入技術・戦略の開発
- 新たな実験仮説の提案

現象を数理モデル化するためには，神経生理学・心理物理学実験のデータから推察される仮説をもとに数式を立ててモデル化するホワイトボックスモデル，ニューラルネットなどの関数近似器でモデルを表現し，そのパラメータを機械学習アルゴリズムによって最適チューニングするブラックボックスモデル，ならびにその両方を組み合わせたグレイボックスモデルがある．特に本領域では，神経生理学的知見を積極的に組み込んだグレイボックスモデルにより，機能推定可能な脳情報デコーディング技術を開発する．

超適応現象の理解に向けて重要なことは，因果関係の解明に取り組むことである．そのための方法論として，本領域では，ロボティック介入脳神経科学法を提案している．その実現には，実験条件を統制するための適切な介入技術・戦略を工学的に開発し，システム工学研究者も神経生理学実験に積極的に参画することが重要である．ロボティック介入脳神経科学法の具体例としては，機能推定可能な脳情報デコーディングの結果に基づいて脳の特定部位を刺激することや，ロボットを用いた感覚・運動への介入などが考えられる．したがって，この目的のためにもモデルが必要となる．

また，モデルを構築する目的として，実験していない条件下のふるまいを予測することが挙げられる．したがって，構築したモデルに基づいてシミュレーションを行い，その結果に基づいて新たな実験仮説を提案することも，システム工学班に期待される役割のひとつである．

II. 班構成

上述の目的を達するため，B 班には計画研究として４つの研究項目，公募研究として 11 の研究項目が設置されている．各研究項目の体制と本年度の取り組みについて以下に簡潔に述べる．

研究項目 *B01*　生体構造の再構成に関わる潜在回路に基づく超適応メカニズムのモデル化

研究代表者 近藤 敏之（農工大），研究分担者 千葉 龍介（旭川医大）

研究概要：人やサルの脳活動・筋活動・行動などの長期マルチモーダルデータの背後にある生体構造を定量化するモデル化手法を提案するとともに，高齢者に見られる機能的抑制の減退メカニズムをモデル化し，生体構造の再構成を促進する運動課題の開発に取り組む．本年度は，テンソル分解による脳活動（脳波）からの基底抽出と動的グラフ構造推定（TVGL）法の提案・評価，二重課題による姿勢制御への影響のモデル化とシミュレーション，学習者の適応力を高める運動支援ロボットのスキル調節アルゴリズムの設計などに取り組んだ．

研究項目 *B02*　身体変容への超適応のモデル化

研究代表者 小池 康晴（東工大），研究分担者 舩戸 徹郎（電通大）

研究概要：筋再配置に伴って生じる生体構造の再構成の学習機序を，人を対象とする仮想手術実験ならびに筋骨格モデルを用いた解析によって解明する．本年度は，サルの筋再配置をシミュレートする筋骨格系モデルの構築，脳情報デコーディングによる再構成過程の解明に取り組んだ．

研究項目 *B03*　認知・情動に着目した超適応現象のシステム論的理解と実現

研究代表者 淺間 一（東大），研究分担者 井澤 淳（筑波大），温 文（東大），安 琪（九大）

研究概要：認知や情動が行動適応，運動学習に及ぼす影響をシステム論的に明らかにし，それをもとに有効なリハビリ手法を提案することを目指す．本年度は，運動主体感に着目した VR 運動リハビリシステムの構築，運動制御の変化に対する知覚の敏感さが運動学習に及ぼす影響の解析，逆動力学計算による起立動作中の筋活動推定，げっ歯類用ロボットマニピュランダムの開発に取り組んだ．

研究項目 *B04*　姿勢制御における神経伝達物質の作用を考慮した超適応モデリング

研究代表者 太田 順（東大），研究分担者 四津 有人（東大）

研究概要：パーキンソン病患者にみられるマルチタスク下の姿勢制御機能の低下を，神経伝達物質のダイナミクスに関するミクロレベルから，行動変容のマクロレベルまでを階層的にモデル化し，治療戦略を提案することを目指す．本年度は．これまでに開発した神経系姿勢制御モデルに前庭脊髄路を模した制御の導入，マルチタスク下の姿勢制御における神経伝達物質の役割検証，半側空間無視マウスモデルの作成などに取り組んだ．

研究項目 *B05*　公募研究

本年度から以下に示す 11 件の公募研究が加わった．各研究項目の本年度の成果は，それぞれの報告書を参照されたい．

研究項目 *B05-1*　深層強化学習における運動シナジー発現のメカニズムの解明

研究代表者 林部 充宏（東北大）

研究項目 *B05-2*　閉ループ筋電気刺激外乱システムを用いた立位姿勢制御系適応能力の解明

研究代表者 野崎 大地（東大）

研究項目 *B05-3*　足部の進化的身体変容に対する二足歩行運動の超適応メカニズム

研究代表者 荻原 直道（東大）

研究項目 *B05-4*　超適応の解明に向けた脳状態空間表現の同定と非侵襲脳刺激による操作

研究代表者 南部 功夫（長岡技科大）

研究項目 *B05-5*　写像間の変換推定にもとづく部分ダイナミクスの再利用を行う運動学習モデルの開発

研究代表者 小林 祐一（静岡大）

研究項目 *B05-6*　身体化されたロボットアームへの *AI* による運動介入時の操作者適応支援技術

研究代表者 長谷川 泰久（名大）

研究項目 *B05-7*　ヒト立位姿勢の間欠制御の脳内メカニズムに関するシステム工学的研究

研究代表者 野村 泰伸（阪大）

研究項目 *B05-8*　無限定環境への適応を可能にする動的状態空間強化学習モデル

研究代表者 坂本 一寛（東北医薬大）

研究項目 *B05-9*　テイラーメード神経活動修飾法による注意機能改善がもたらす高齢者の運動学習促進

研究代表者 櫻田 武（立命館大）

研究項目 *B05-10*　*VR* リハビリテーションにおける運動回復プロセスのモデル化とリハビリ戦略の最適化

研究代表者 稲邑 哲也（NII）

研究項目 *B05-11*　筋骨格身体の急峻な変化を伴う発達初期における感覚-運動ダイナミクスの超適応

研究代表者 金沢 星慶（東大）

III. 活動報告

本年度は，班として以下の活動を行った．

- 2020 年 7 月 18 日 IEEE EMBC2020 Workshop（オンライン）
  コロナ禍のためオンラインでの開催となった．太田領域代表，A04 項目の高草木教授，B01 項目の林叔克准教授，千葉准教授，B04 項目の白藤助教，B03 項目の安准教授による研究発表があり，活発な議論が行われた．
- 2020 年 11 月 7 日 B 班会議 （オンライン）
  公募班も含む B 班メンバー全員による初めての班会議をオンライン（Zoom）により実施した．常時，約 45 銘の参加があり，今後の連携方法も含めて活発な議論が行われた．

IV. 今後の予定

2021 年度は，B 班の中で各研究項目が推進している研究テーマを対象・モデル化アプローチの観点からクラスタリングし，トピックごとに計画・公募研究の間で密に議論することで研究を推進する．また，脳神経科学班との連携・共同研究を本格的に開始する．

B01-1 研究項目の研究成果報告

近藤 敏之
東京農工大学大学院工学研究院
t_kondo@cc.tuat.ac.jp

***Abstract*— To understand the adaptability mechanism of a large-scale and complex network system such as the brain, constructive approach is indispensable, where a phenomenon can be modeled with the minimum degrees of freedom, and behavior of the model is verified by computer simulations. This research project aims to realize systems modeling of hyper-adaptability mechanism with functional "dis-inhibition" observed in the impaired brain, especially from the viewpoint of reconstruction of neural structure.**

I. はじめに

障害等による急速な身体の変化や高齢化に伴うゆっくりとした身体の変化に対し，我々の脳は，普段は抑制されている神経ネットワークの脱抑制 (dis-inhibition) や，発達過程で使用されなかった潜在ネットワークを動員することによって新たな神経ネットワークを再構築し，適応していると考えられる．我々は脳が示すこのような適応力を超適応 (hyper-adaptability) と呼ぶ．数多の脳神経科学的研究の知見が，超適応が我々の脳内で生じていることを示している．解析的なアプローチのみでは，神経ネットワークのシステム的挙動により発現する超適応のメカニズム解明は困難であると考えられる．そこで本領域では，システム工学の構成論的数理モデル化技術と脳神経科学的知見を融合した学際的研究を展開する．

II. 目的

本研究項目では，主に生体構造の再構成の観点から，広汎な脱抑制による脳の超適応機構をモデル化することに取り組む．脳のように大規模かつ複雑なネットワークシステムの適応過程を明らかにするためには，現象を必要最小限の自由度で記述・モデル化するアプローチが有用である．我々は観測データの背後にある低次元構造を抽出する統計的研究手法と，計算機シミュレーションによりモデルの挙動を検証する構成論的研究手法を軸に，生理学的理解の深化を目指す．

本項目では，(1) A01・A02 項目から提供されるサルや人の脳活動・筋活動・行動などの長期マルチモーダルデータに確率的潜在変数モデルを適用することで，データの背後にある生理学的構造を解釈・可視化することを試みる (Fig. 1)．また，皮質脳波から脳内の広汎な脱抑制構造の長期的変容を定量化するため，脳波と筋電図を統合した同時解析手法を確立する．(2) 若年者と高齢者で様相が異なる機能的抑制の減退メカニズムを解明するため，運動・認知間リソース配分などの臨床医学に基づく知見に加え，リソース制限や抑制強度などの未知パラメータを仮設することで脳内ネットワークのグレイボックスモデルを構成する (Fig. 2)．この脳内ネットワークモデルと筋骨格系モデルを統合して姿勢制御シミュレータを B04 項目と協調して構築する．人を対象とした姿勢制御実験の結果と比較することで，モデルの未知パラメータを推定する．(3) VR・ロボット技術を用いて脳と身体の関係を任意に変更可能な実験系を構築し，これを用いて健常若年者，高齢者を対象とした協調運動学習実験を行い，生体構造の再構成を促進する運動課題を A01 と共同して開発する．これらの結果を総合することで，障害・疾患からの回復過程における生体構造の再構成を推定する超適応モデルを実現し，効果的な治療・訓練のための知見を得ることを目的とする．

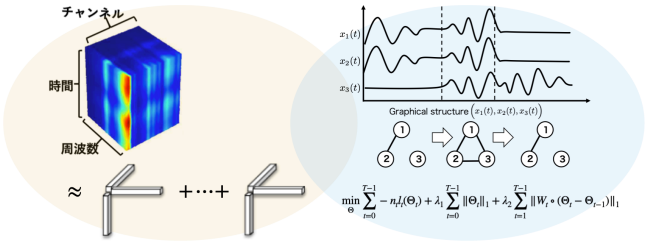


Fig. 1. Tensor decomposition and TVGL with GGM for brain modeling.

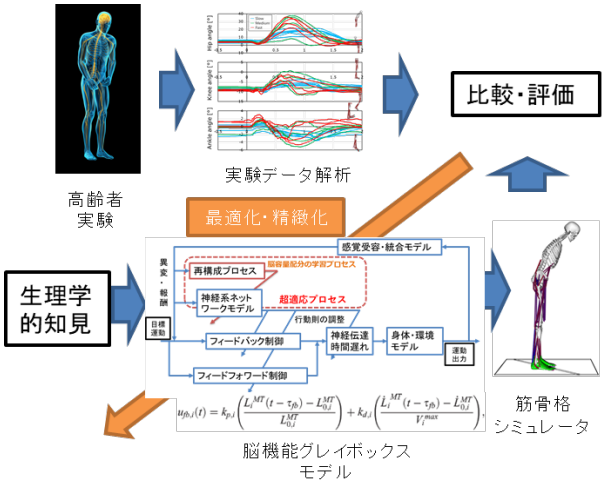


Fig. 2. Constructive modeling approach.

III. 研究成果

A. 長期マルチモーダルデータへの確率的潜在変数モデルの適用

研究代表者の近藤（東京農工大学）は，研究協力者の矢野（トヨタ自動車）と協働して，脳活動・筋活動の同時計測によるマルチモーダル時系列データから，それらの協調

的活動をネットワーク構造推定する統計手法の構築に取り組んでいる．超適応により普段使用しない脳活動領域へと活動がシフトする前後のネットワーク構造の時間変化を推定し，予測することを目指す．

本年度は，テンソル分解による脳活動の基底抽出（低次元化）と動的グラフ構造推定（ガウシアングラフィカルモデル）による基底間の相関解析を経時的に行う手法を提案し，人工データ [1] および実データ（睡眠時脳波）で評価を行った (Fig.1)．人工データの実験結果からは，データ生成モデルのグラフ構造（真値）が既知であり，概ねその構造を推定することが確認された．また，実データによる解析結果からは，教師ラベルとして付された睡眠ステージ (Wake，REM，Non-REM stage 1–4) と整合するグラフ構造を抽出することができた．また，A03 と連携し，運動主体感 (Sense of Agency) の閾値の脳内学習過程がベイズ推定にしたがうことを数理モデルにより明らかにした [2]．

B. 脳内ネットワークモデルと筋骨格系モデルの統合

研究分担者の千葉（旭川医科大学）のグループは，若年者と高齢者の脳内ネットワークの相違をモデルによって推定するべく，立位姿勢維持タスクと計算認知課題の二重タスクに着目している．若年者と高齢者の二重タスクにおける結果の相違をもたらす要因を筋骨格系身体モデルを用いた姿勢制御シミュレータのパラメータの相違によって推定することを当面の目標としている．

本年度は上記の目標に向け，二重課題における姿勢制御の変化を説明するべくシミュレータの改良を行った．特に立位のみならず立位から歩行への遷移を考慮するため，歩行の計算機シミュレーション環境を構築した．これは，我々が仮説的に検討している「高齢者の筋緊張の亢進が運動機能の低下をもたらす」ことが歩き出しに関わるためである．構築したシミュレーション環境では立位・歩行における筋緊張を変化することが可能である．立位は開脚・閉脚，歩行は障害物のない平地歩行を対象とした．その結果，立位では開脚より閉脚に筋緊張を必要とし，歩行においては筋緊張の亢進により不規則な歩容となった．これらは計算機モデルの妥当性を示していると考え，立位と歩行における筋緊張亢進の影響を推定可能となった．

また，実験系の構築には二重課題の効果が表面化しやすい運動課題と認知課題の設計が必須である．そのために，高齢者を対象とした運動・認知の二重課題に対する予備実験として，北海道興部地域の高齢者 25 名を対象とした立位・計算二重課題を行った．立位課題は開脚と閉脚での立位維持を採用し，計算課題はランダムな 3 桁の数字から繰り返し減算する課題とした．その結果，二重課題における動揺の増加を確認した他，プロトコル・インストラクションにおいて高齢者独特の注意点も確認した．具体的には，閉脚で立位維持ができなく場合があり，また指示内容の簡素化も必要であった．本予備実験により，高齢者を対象とした計測実験が可能となり，モデル構築への知見および検証へのデータ収集の準備は整った．

本年度は COVID-19 の影響により被験者実験および学会講演などに支障をきたした．次年度以降は情勢の鎮静化を観て，筋緊張を考慮可能な歩き出しのモデル化と高齢者実験を行う．高齢者実験においては近赤外分光脳計測も同時に行い，A01・A04 研究項目と共同することで筋緊張に影響する脳内ネットワークを浮き彫りにする．

C. VR・ロボット技術を用いた運動学習実験

研究代表者の近藤（東京農工大学）は，環境変化への適応力 (adaptability) を高める運動課題を探索するため，VR 技術と力覚呈示ロボット技術を組み合わせた到達運動課題を考案して運動学習実験を行っている．本年度は，課題難易度に介入するロボットエージェントを用いた運動学習実験を行い，学習後の被験者の運動ならびに汎化能力と学習条件（ロボットの介入支援方策）の関係を運動成績より評価することを試みた．実験の結果，ロボットによる運動支援が学習者の運動成績に合わせて変化する技能レベル調節 (skill-level adjust) アルゴリズムにより訓練を行うことで，学習者の適応力 (adaptability) を高めることが期待できることを示唆する結果を得た [3]．

また，HR ニューロンモデルや Kuramoto モデルの弱結合系（ランダム結合または Small-world 結合）が概ね同期した状態 (Collective Almost Synchronization, CAS) になることや，CAS モデルの出力波形を時間基底として脳波データを線形近似することで，脳波データの時系列予測特性が高まること，などを報告した [4]．

IV. おわりに

本年度は，前年度に引き続き，脳神経科学班から皮質脳波，筋電図などの神経生理学データの提供を受けるための準備として，統計的モデルと構成論的モデルの両面から，基礎となるモデル構築の方法論の深化を試みた．また，学習者の適応力 (adaptability) を高める運動学習への介入アルゴリズムについて実験的な検証を試みた (Fig.3)．

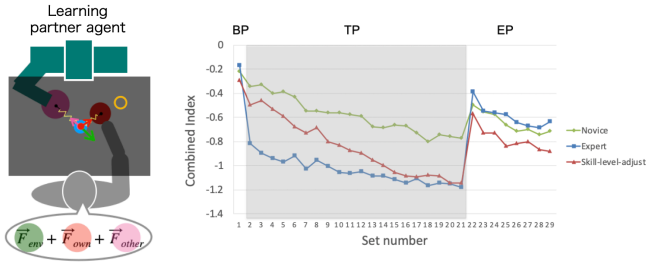


Fig. 3. Model-based robotic intervention for adaptability.

REFERENCES

[1] Sakai, K., Yano, S., and Kondo, T., Extraction of graphical structure embedded in human periodic motions, *Proc. the 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS)*, Virtual Conference, Montreal (7/20-24, 2020).

[2] Yano, S., Hayashi, Y., Murata, Y., Imamizu, H., Maeda, T., Kondo, T., Statistical Learning Model of the Sense of Agency. *Frontiers in Psychology*, 11:539957, 2020.

[3] Yoshikawa, Y., Hayashi, Y., Yano, S., and Kondo, T., How Does Intervening Strategy in Cooperative Motor Task Affect Individual Motor Adaptation?, *Proc. the 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS)*, Virtual Conference, Montreal (7/20-24, 2020).

[4] Nguyen, P.T.M., Hayashi, Y., Baptista, M.D.S., Kondo, T., Collective almost synchronization-based model to extract and predict features of EEG signals. *Scientific Reports*, 10, 1:16342, 2020.

B02 身体変容への超適応のモデル化

小池　康晴 *, 舩戸 徹郎 †
* 東京工業大学　科学技術創成研究院,
† 電気通信大学 大学院情報理工学研究科 機械知能システム学専攻

***Abstract*—本年度の具体的成果は、大きく分けて次の 2 項目である。1. A02 班の筋再配置実験の前後の筋シナジーを解析し、数理モデルによる検証を行なった。また、既存のヒトの上肢筋骨格モデルによる運動のシミュレーションを行った。2. 指の運動中の筋活動、脳波を同時計測し、筋シナジーを用いて運動方向の推定を行った。また、そのときの脳波から信号源を計算し指の運動方向の識別に関連する部位を探索した。**

I. はじめに

本研究では、主に超適応機構の生体構造の再構成の観点から、身体変容に伴う運動の再獲得メカニズムのモデル化研究を行う。筋再配置による身体変容に対して、神経系は制御系の最適化と学習を繰り返すことで運動の適応を行うが、人や動物の実験から、神経系の変化の過程で神経系が持つモジュール構造：筋シナジーの再構成（生体構造の再構成による超適応）を伴う不連続的な変化を生じる例が報告されている。このような構造の再構成は身体と環境との相互作用を最適化及び学習する過程で自動的に行われると予想される。一方で、従来行われていた最適化や学習によるシステム工学的なアプローチにおいて、このような不連続な構造の再構成に注目し、そのメカニズムに迫る研究はほとんど行われていなかった。

II. 目的

本研究では、主に超適応機構の生体構造の再構成の観点から、身体変容に伴う運動の再獲得メカニズムのモデル化の研究を行う。筋再配置による身体変容に対して、神経系は制御系の最適化と学習を繰り返すことで運動の適応を行う。人や動物の実験から、このような神経系の変化の過程で筋シナジーの再構成（生体構造の再構成による超適応）を伴う不連続的な変化を生じる例が報告されている。構造の再構成は身体と環境との相互作用を最適化及び学習する過程で自動的に行われると予想される。この過程をモデル化するために、1) 仮想手術による人の長期的身体変容の影響を調べる実験系の構築、2) 脳活動と筋活動のデコーディング手法の構築、3) 筋再配置による身体変容を数理的に再現する筋骨格系モデルの構築を行う。これらのモデル研究を通して、生体構造の再構成を伴う超適応過程のメカニズムを明らかにする。

さらに、人の身体変容に伴う運動機能の変化を Virtual Reality を用いて仮想的に実現する実験系の構築と、力学シミュレーション環境の構築を行う。これにより、長期/短期の身体変容に伴う生体情報を得る実験系と、身体変容の力学過程を扱う情報処理環境を整備し、身体変容後の生体情報の変化のメカニズムに迫るためのシステムを確立する。

III. 研究成果

本年度の具体的成果を以下に 2 つ挙げ概要を説明する.

A. サルの筋再配置をシミュレートする筋骨格系モデルの構築

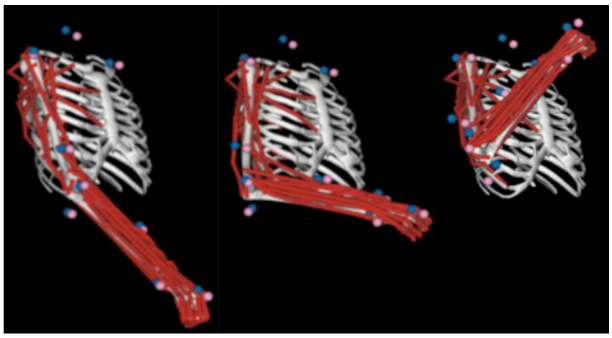


Fig. 1. 筋骨格モデルによる到達動作

腱再配置後の回復過程を調べるために、A02 班と共同で、二頭のマカクサルに対して指を屈曲･伸展させる二種類の筋肉の腱の再配置を行い、二ヶ月以上にわたり筋活動を計測し、統計解析によって筋シナジーを解析した。回復中の筋シナジーの時系列を調べると、腱再配置直後に、複数の筋シナジーの活動パターン（時間基底）が入れ替わり、しばらくして元の関係に戻る様子が見られた。その間、筋シナジーの構造には変化が見られなかった。筋シナジーの時間基底で見られた、入れ替わって元に戻る過程で筋活動にどのような変化が表れているのかを調べるために、既存の筋シナジーによって説明される活動と、計測された筋活動の相関を調べた。その結果、入れ替わって元に戻る過程で、既存のシナジーによって説明される成分が低下している様子が見られた。このことから、回復の過程では、

既存のシナジー以外の筋活動の戦略が探索され、探索が完了するにつれて元の構造に戻ったと考えられる。

このような筋シナジーの変化と動作の回復との関係を調べるために、筋活動から動作のシミュレーションが可能な力学モデルの構築を行っている。サルで行っている上肢の到達運動タスクを実現する筋骨格モデルの構築にあたり、筋骨格シミュレーションソフト OpenSim 上で、既存のヒトの上肢筋骨格モデル [1] による運動のシミュレーションを行った（図 1）。現在までに、計測したヒトの到達運動を動作指標とし、逆動力学解析による筋活動の推定と、推定した筋活動を入力とする到達運動の力学シミュレーションを行った。今後、筋骨格モデルをサルの骨格に合わせる修正と必要な筋肉の追加を行うことで、サルの筋再配置の影響がシミュレーション可能な筋骨格モデルの構築を行う。

B. 脳情報デコーディングによる再構成則過程の解明

仮想手術と筋再配置実験で得られた動作-筋電-脳波の活動情報を元に、身体変容後の運動再獲得がどのような過程で行われたかを明らかにする。生体情報の特徴の中で、特に複数の筋活動間の協調構造である筋シナジーに着目し、筋シナジーの構造の変化の過程を調べることで、生体構造の再構成則を明らかにする。筋シナジーが脳のどこで表現されているのかを確認することを目的とし、動作―筋電図―脳波を同時計測したデータを用いて、筋電図から計算した筋シナジーと、脳波から推定した信号源との関係を調べた。表面筋電図には表層の筋活動と深部の筋活動が混在しているが、指の運動は前腕の深部にある筋肉も運動に関係しているため、それぞれの筋活動を分離して解析する必要がある。独立成分分析を用いて筋活動を分離し、その後非負値行列因子分解を用いて筋シナジーを求めた [2]。

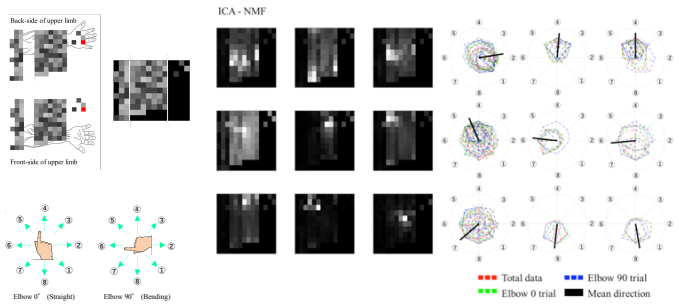


Fig. 2. 指の方向に応じた筋シナジー

また、脳波から運動の識別に関係する要素を独立成分分析により求め、その脳内位置を独立成分の値から計算した。指の運動方向を識別するデコーダの重みを解析した結果、右舌状回（right lingual）, 左後帯状皮質（left posterior cingulate）, 左下側頭回（left inferior temporal）と右楔前部（ right precuneus）の領域が指の運動の識別に関係していた [3]。

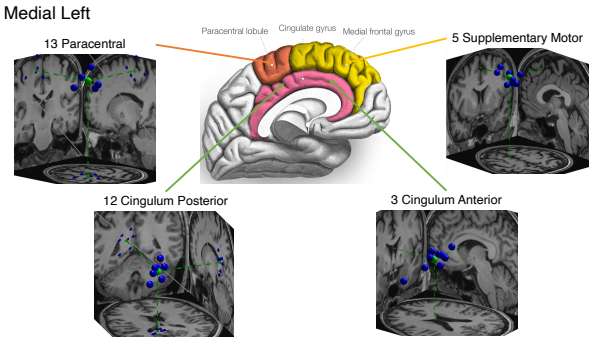


Fig. 3. 識別に関係する独立成分の位置

これらの結果より、アレイ型電極により得られる特定の作業中の筋活動から、作業に関連する筋シナジーが指の運動レベルで推定でき、さらに、同時に計測した脳波から作業の識別に関連する脳部位が推定できるようになったため、仮想手術などの課題中の脳波と筋電図より、筋シナジーの獲得過程が解析できるようになった。また、脳領野間の関係については、fMRI などを用いて解析できるため、今回得られた脳部位が運動学習中にどの程度関連するのかを明らかにするために、指の運動学習中の fMRI データを獲得することで、脳部位の特定も併せて行う必要があると考えられる。

IV. おわりに

本年度は、昨年に引き続き A02 班と共同で行っているサルの指の運動の解析と、上肢の到達運動タスクを実現する筋骨格系モデルの構築を行っている。また、筋シナジーが脳のどの領域で学習が行われるのかをヒトを対象とした実験を行った。来年度以降は、他のグループとの共同研究なども進めて行く予定である。

REFERENCES

[1] K. R. Saul, X. Hu, C. M. Goehler, M. E. Vidt, M. Daly, A. Velisar, and W. M. Murray, “Benchmarking of dynamic simulation predictions in two software platforms using an upper limb musculoskeletal model.” *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, vol. 18, no. 13, pp. 1445–1458, 2015.

[2] Y. Kim, S. Stapornchaisit, M. Miyakoshi, N. Yoshimura, and Y. Koike, “The effect of ica and non-negative matrix factorization analysis for emg signals recorded from multi-channel emg sensors,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 14, p. 1254, 2020. [Online]. Available: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2020.600804

[3] M. M. Tellache, H. Kambara, Y. Koike, M. Miyakoshi, and N. Yoshimura, “Investigating neural representation of finger-movement directions using electroencephalography independent components,” *Journal of Biomedical Science and Engineering*, vol. in Press, 2021.

B03 研究項目の研究成果報告

浅間　一
東京大学大学院工学系研究科精密工学専攻

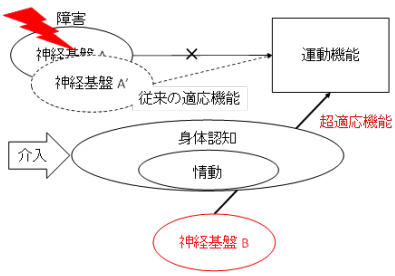
本研究項目では身体認知・情動が超適応の獲得の過程に与える影響を解明し，身体制御の変化を定量的予測可能な数理モデルを構築し，検証することを目的とする．さらに，数理モデルを基づいて，身体認知・情動を介して，超適応機能を促すモデルベースの介入手法の提案と検証を行う．本年度の主な成果として，１）身体意識を介した運動リハビリ手法を開発した，２）片麻痺患者の回復過程の評価モデルの構築を行った，３）げっ歯類用ミニチュアロボットマニピュランダムの開発を行った．

I. はじめに

B03 項目は身体認知・情動といった認知的な側面に注目し，新たな介入手法が身体認知・情動を介して，超適応機能を動員する過程をシステム論的理解し，超適応を実現するための介入手法を提案することを目指す．超適応過程を定量的に測定し，数理モデルを構築するため，意味推定可能な脳情報デコーディング技術を開発し，身体認知・情動を定量的測定する手法を確立する．さらに，モデルベースの介入手法を検証するために，ロボティック介入脳神経科学プラットフォームの開発を行う．具体的に，脳損傷後の片麻痺の患者おいて，超適応過程の定量化測定とモデル化を行う．超適応の数理モデルに基づき，モデルベースの介入手法を提案し，検証する．

II. 目的

本研究項目の具体的な目的は，図１に示されるように，介入または長期的な運動学習において，生体の身体認知・情動，および身体運動の再編成過程を定量的に測定し，予測が可能な数理モデルを構築し，モデルベースの最適な介入手法を提案し，検討する．



コンポーネント	定量的測定
運動機能	筋シナジー 運動パフォーマンス
身体認知	運動主体感，身体所有感のデコーディング
情動	生理信号による情動の推定
介入手法	圧力センサーやモーションキャプチャによる理学療法士の動作計測
神経基盤	脳波による脳活動の計測

図１　身体認知・情動を介した超適応機能の過程，および超適応機能の過程を定量化測定する手法

III. 研究成果

本年度の具体的成果を以下に３つ挙げ，それぞれ概要を説明する．

A. 運動主体感に着目した運動リハビリシステムの構築とモデル化

研究代表者浅間と研究分担者温らのグループ（東京大学）は，脳卒中患者における上肢運動リハビリのため，バーチャルリアリティ（VR）を用いた運動リハビリ課題を開発した．開発された課題では，VR 上課題遂行者の手の位置を提示し，上方に手を上げる運動を行った（図２）．介入条件において，課題遂行者の手の位置を上げる方向に実際の手の位置よりも少し上に提示し，気付かれない程度にポジティブな視覚的フィードバックを VR 上で行った．このような介入を行った場合，介入なし条件よりも，運動主体感が向上し[1]，筋電の立ち上がりの速さを通して，課題遂行のモチベーションの向上が確認された．本提案課題の介入手法は，ポジティブな視覚フィードバックを介して，運動主体感を向上し，さらに運動モチベーションを促進する効果があると考えられる．このプロセスのモデルは図３に示す[1]．運動意図と一致した視覚介入によって，予測誤差が減少し，運動主体感が向上することを介して，運動意図の向上に繋がると考えられる．

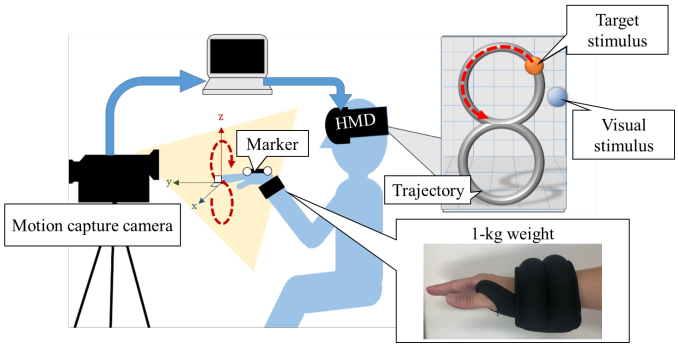


図２　VR を用いた運動リハビリ課題のシステム構成[1]

また，B03 項目浅間・温は A03 項目（今水，大畑）と共同で，運動制御の変化に対する知覚の敏感さと適応的運動学習の関連を調べた．その結果，運動制御の増加を

敏感に検知できる人は，適応的運動学習も早いことが分かった．一方，運動制御の低下に対して敏感さは適応的運動学習の速さと関連しないことも分かった．運動主体感の増加と減少を知覚する認知プロセスはそれぞれある程度独立し，運動学習に異なる関連を持つことが考えられる．

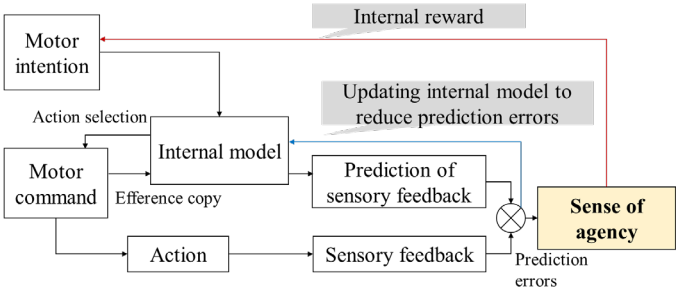


図３　視覚介入が運動主体感を向上し，運動意図を促進するプロセスを記述したモデル[1]

B. 片麻痺患者の回復過程の評価モデルの構築

研究分担者の安琪（九州大学）らのグループは，運動機能が低下した片麻痺患者の回復過程に関する超適応プロセスを調査している．今までの研究では，片麻痺患者が立ち上がり動作を行う際に，理学療法士が介入する前後で筋シナジーの活動タイミングを改善することが分かり，また筋シナジーの活動タイミングの違いから各患者に対して適切なリハビリテーション手法を提案してきた [2]．このように，片麻痺患者においては重症度や機能回復に応じて筋シナジーの活動タイミングが変化することが分かってきた．

しかしながら，片麻痺患者の回復において筋の活動タイミングだけではなく，筋が発揮する力についても変化があると考えられる．表面筋電図を用いて片麻痺患者の筋活動を調べる際には計測日が異なると，皮膚のインピーダンスや貼り付け箇所が異なり，筋電位を単純に比べることができない．これに対して本年度では，逆動力学計算によって算出した起立動作中の関節トルクから，最適化計算によって運動中の筋活動を推定する手法を開発した．本手法から，計測日が異なる片麻痺患者において筋活動のタイミングの変化だけではなく，発揮する力の大きさを比較できるようになった．本結果は国際会議 International Conference on Neural Rehabilitation (ICNR2020) にて発表され，Best Paper Award が授与された [3].

C. げっ歯類用ミニチュアロボットマニピュランダムの開発

研究分担者の井澤（筑波大学）は，B04 班との共同研究で，超適応を主な要因となる運動学習率の学習率の変化に関して，内部生成する誤差の観測が学習率を変化させることを明らかにした[4].

このような超適応機構の神経基盤解明を目的として，ロボティック神経科学の基盤技術となる，げっ歯類用ミニチュアロボットマニピュランダムを開発した．リハビリテーションによる機能回復機能機構を計算論的にかつ神経生理学的に解明するためには，運動学習中における脳神経回路への介入や神経活動の計測が必要になる．そこで，光遺伝学やイメージング技術が発展している齧歯類による運動学習実験を実現するために，齧歯類用のミニチュアロボットマニピュランダムを開発した．開発したロボットマニピュランダムは 5mm-20mm の手先運動を行うことができ，手先に粘性力場や力チャネル等の任意の力場を提示することができる．また手先に力センサを搭載しているため，運動記憶の更新を定量的に評価することが可能である．本装置により計算論的モデルのげっ歯類を用いた評価が可能になった．

IV. おわりに

B03 項目では本年度において，身体意識に着目した運動リハビリ手法を提案し，片麻痺患者の回復過程の定量的評価を行い，さらに，齧歯類用ミニチュアロボットマニピュランダムを開発した．次年度では，脳卒中の患者において提案したリハビリ手法を検証し，片麻痺患者における回復過程において筋シナジーの振幅の変化を調査し，麻痺側と非麻痺の両側から回復過程を評価するモデルを構築し，さらにげっ歯類用マニピュランダムを用いて運動学習の計算論モデルを構築する．

REFERENCES

[1] Aoyagi, K., Wen, W., An, Q., Hamasaki, S., Yamakawa, H., Tamura, Y., Yamashita, A., & Asama, H.. “Modified sensory feedback enhances the sense of agency during continuous body movements in virtual reality”, Scientific Reports, (accepted).

[2] Yang, N., An, Q., et al., “Temporal muscle synergy features estimate effects of short-term rehabilitation in sit-to-stand of post-stroke patients”, IEEE Robotics and Automation Letter, vol. 5, no. 2, pp. 1796-1802, 2020.

[3] Wang, R., An, Q. et al., “Muscle tension analysis in stroke patient sit-to-stand motion by joint torque-based normalization”, Proceedings of the 5th International Conference on NeuroRehabilitation (ICNR2020), 2020/Oct (Best Paper Award).

[4] Tanamachi, K., Izawa, J., Yamamoto, S., Ishii, D., Yozu, A., & Kohno, Y., “Motor neuroscience experience of after-effect of memory update reduces sensitivity to errors during sensory-motor adaptation task”, Frontiers in Human Neuroscience (in print).

B04 研究項目の研究成果報告

太田 順
東京大学 大学院工学系研究科 人工物工学研究センター

I. はじめに

本研究項目では，主に超適応機構の行動遂行則の再編成の観点から，以下の仮説の検証を目指している．「ドーパミン（Dopamine; DA）等，神経変性疾患等において減少する神経伝達物質が，脳領域の活動量・神経回路間の結合強度を調節し，マルチタスク機能を制御する．」ここで，マルチタスク機能とは，複数の作業を円滑に同時並列的に実行する機能を意味する．その達成のため，姿勢制御における神経伝達物質の役割を考慮した数理モデル構築を行う．以下の 3 項目に取り組んでいる．1) 神経伝達物質の姿勢制御における役割の検証．パーキンソン病などの神経変性疾患患者では，マルチタスクの遂行に必要な機能が障害され，その背景には神経細胞の変性や神経伝達物質の異常が存在すると考えられている．そこでパーキンソン病で変化する神経伝達物質に着目し，マルチタスクの遂行における神経伝達物質の役割を検証する．2) 姿勢制御における神経伝達物質の役割を考慮したマルチタスク表現モデルの開発．神経伝達物質というミクロな情報と，その情報処理後の結果として現れる行動-生理反応というマクロな情報の統合を目指す．「マルチタスクの数理モデル」を開発する．3) 構築した数理モデルの検証．生体より得られたデータを用いて構築した「マルチタスクの数理モデル」の検証を行う．

本研究項目は，研究代表者（太田），研究分担者（四津）と 13 名の研究協力者（白藤，上西，尾村，石井，濵田，河野，岸本，唯根，石橋，江藤，宮田，尾崎，金谷）から構成されている．

II. 研究成果と今後の計画

A. 神経系姿勢制御モデルへの前庭脊髄路を模した制御の導入

太田らは，A04 計画班の高草木，B01 計画班の千葉（旭川医科大学）らと共同で，姿勢制御における神経伝達物質の役割を考慮した数理モデル構築を行っている．

本年度は，ヒトの姿勢制御において重要な役割を果たす下行路である前庭脊髄路を模した制御を，計算機モデルに導入することを目指した．前庭脊髄路は，全身の筋緊張を調節する網様体脊髄路と共に，姿勢制御を司る．これまで開発してきた神経系姿勢制御モデルに，以下の知見を基に前庭脊髄路を模した制御を導入した：1) 脊髄全体に投射し，身体全体の筋活動を調整する；2) 身体を垂直位置に保つことで，頭部を安定した垂直位置に維持する；3) 入力として，脳幹内の前庭神経核において主に前庭感覚を受け取る；4) 出力として，伸筋には興奮性，屈筋には抑制性の効果を持つ（Fig. 1）[1]．この神経系姿勢制御モデルを用いて，19 の関節自由度と 94 の筋を持つ筋骨格モデルを制御するシミュレーションを行い，神経系姿勢制御モデルの妥当性を検証した．

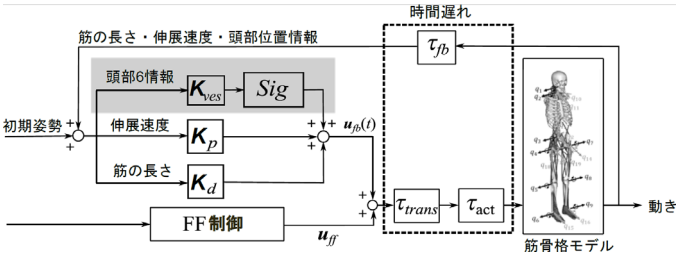


Fig.1 前庭脊髄路を模した制御を追加した神経系姿勢制御モデル．

シミュレーション結果の足圧中心速度をプロットすると，ほぼ全ての筋緊張条件で，前庭脊髄路ありの場合の値が，前庭脊髄路無しの場合の値より小さくなった（Fig. 2）．これは片側前庭機能障害患者を対象とした実験の結果に沿うものであり，作成した神経系姿勢制御モデルの妥当性が確認された．

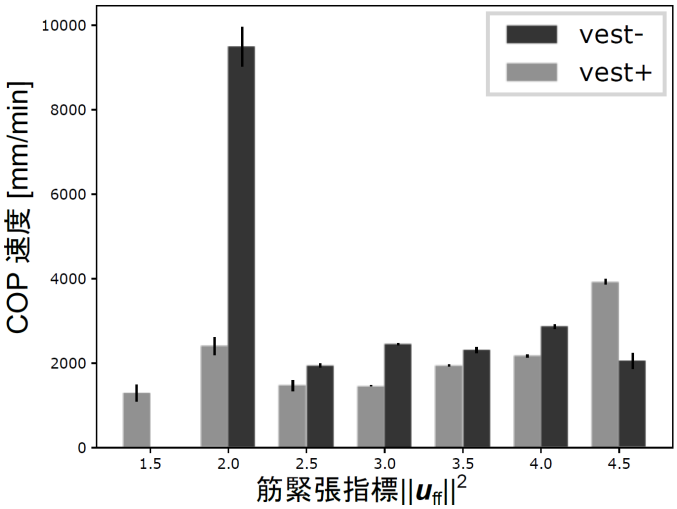


Fig.2 筋緊張指標$\|\boldsymbol{u}_{ff}\|^2$と前後方向の足圧中心速度．黒色が前庭脊髄路無し，灰色が前庭脊髄路ありの条件での結果を示す．

今後はこの神経系姿勢制御モデルを用いて，パーキンソン病等，下行路の働きの亢進・低下が見られる疾患

の計算機上での表現を目指す．またヒトの実験の結果と合わせて，神経伝達物質，姿勢制御メカニズム，そしてあらわれる挙動の関係を記述することを目指す．

この他に，筋骨格シミュレーションを通して，ヒトの立位姿勢維持における腕の役割を調べることを試みている．腕の無い筋骨格モデル，腕のある筋骨格モデルを，神経系姿勢制御モデルを用いて制御し，そこに外力を与える順動力学シミュレーションを行った．結果，腕の有る筋骨格モデルを用いた条件では，重心動揺が小さくなり，腕の存在が立位姿勢の維持に貢献していることが示唆された[2].

B. マルチタスク下の姿勢制御における神経伝達物質の役割の検証

四津らは，マルチタスク下の姿勢制御における神経伝達物質の役割を検証している．a）姿勢課題と認知課題を用いたマルチタスクの設計を行い，b）設計したマルチタスク中の運動学・生理学的反応を計測するシステムを構築し，c）構築したシステムを用い，パーキンソン病患者で計測を行った．

a）姿勢課題と認知課題を用いたマルチタスクの設計

パーキンソン病患者でも遂行可能な課題とするため，姿勢課題は 30 秒間の静止立位を採用した．認知課題は，Granacher らの先行研究を参考に与えられた数字から 7 を引き続ける計算課題を採用した[3].

b）タスク中の運動学・生理学的反応を計測するシステムの構築

計測する運動学的データとして，身体各部位の位置データおよび center of pressure の軌跡を計測する．生理学的データとして各筋の表面筋電図を計測する．Center of pressure の計測には重心動揺計（アニマ，東京）を用い，サンプリングレートは 20Hz とした．表面筋電図は頸部傍脊柱筋，胸鎖乳突筋，腰部傍脊柱筋，大殿筋，大腿直筋，半腱様筋，前脛骨筋，ヒラメ筋の筋電位（全て左右）を計測した．筋電位の計測には，ワイヤレス EMG システム（Delsys, Tokyo, Japan）を用いた．

c）パーキンソン病患者での計測

静止立位のみ→静止立位＋計算課題→静止立位のみの 3 トライアルで計測し，マルチタスクの影響を検証した．今回はパーキンソン病患者 2 名を対象とした．神経伝達物質の影響を検証するために，レボドパ製剤内服前（最終内服から 12 時間以上経過）および投与後（内服後 45 分以上経過した時点）の 2 ポイントで計測した．具体的には，朝食前，午前，午後の 1 日 3 回の計測を行った．結果，症状に日内変動が見られ，それに応じて，Center of pressure や，筋電図の変化が一部見られた．現在結果を国際誌に投稿中である．

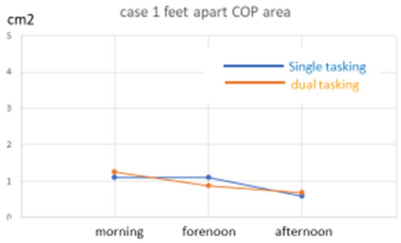


Fig.3 パーキンソン病患者の center of pressure の変動の例

C. 半側空間無視マウスモデルの作製

半側空間無視（Unilateral Spatial Neglect: USN）は，大脳半球の損傷により生じる高次脳機能障害の 1 つで，損傷した大脳半球とは反対側へ注意を向けることや反応することが障害される．USN 患者では脳の損傷部位が様々であり，呈する症状も一定でないことからリハビリテーションの効果を検証するのが難しく，USN に対するエビデンスの高い訓練は少ない[4]．そこで，四津らは USN のモデル動物の作製を目指し，統制された条件下で効果的な治療法の開発へと展開するための研究を行った．光血栓法を用いてマウスの右 Medial agranular cortex（AGm）に脳梗塞を作製し，8 方向放射状迷路を用いて半側空間無視の評価を全 10 回実施した．半側空間無視の症状は，左選択率として算出した．半側空間無視の最終評価後（脳梗塞後 18 日目），脳を取り出し，ニッスル染色後に損傷領域を同定した．その結果，吻側 AGm 損傷マウスは回復率が低く，半側空間無視の回復には吻側 AGm での神経可塑性が必要であることを示唆している．今後は機能代償を担うよりミクロなメカニズムの解明を目指す．

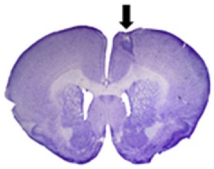


Fig.4 脳梗塞の作製

REFERENCES

[1] Y. Omura, K. Kaminishi, R. Chiba, K. Takakusaki and J. Ota, " Investigation of effects of vestibulospinal tract on muscle tone by musculoskeletal simulation", in 2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2020.

[2] 上西, 千葉, 高草木, 太田, “外力に対する立位姿勢維持における腕の役割を理解するための筋骨格シミュレーション”, 日本ロボット学会第 38 回学術講演会予稿集, RSJ2020AC1H3-04, pp. 1-2, 2020.

[3] Granacher U, Bridenbaugh SA, Muehlbauer T, Wehrle A, Kressig RW. “Age-related effects on postural control under multi-task conditions,” Gerontology. Vol. 57, pp. 247-255, 2011.

[4] Bowen, A, Hazelton, C, Pollock, A. & Lincoln, N. B. Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. Cochrane Database Syst Rev, CD003586, 2013.

B05-1 深層強化学習における運動シナジー発現のメカニズムの解明

林部 充宏
東北大学 大学院工学研究科 ロボティクス専攻

***Abstract*—In this study, we apply Deep Reinforcement Learning for handling full-dimensional 7 degrees of freedom arm reaching, and demonstrate the relations among motion error, energy, and synergy emergence during the learning process, to reveal the mechanism of employing motor synergy. Although synergy information has never been encoded into the reward function, the synergy effect naturally emerges, leading to a similar situation as human motion learning. To the best of our knowledge, this is a pioneer study verifying synergy development in DRL for multi-directional reaching tasks.**

I. はじめに

人間の運動制御では、日常生活の中で行われるタスク空間の次元数よりも、身体の自由度（Degrees of Freedom、DOF）の方が高くなっている。この冗長性は、一定の運動精度を維持しつつ、生体力学的拘束条件を考慮したより容易な運動協調を見出して、運動課題を遂行することを可能にするために有利である。このように、人間は複雑な筋骨格系を駆使して、高度に協調した効率的な運動を実現することができる。このような複雑さを克服して、人間の運動の神経制御を再現する制御戦略を解明することは、人間の運動制御分野において中心的な課題である。

過去数十年にわたり、人間の運動の最適化のためのいくつかの指標が提案されており、例えばシステムが最小のXでタスクを達成することを定義することによって計算が行われた。Xはジャーク、トルクの変化、運動命令、またはエネルギー消費のいずれかで研究が行われた。冗長マニピュレータでは、最適化の過程でモデルベースのコスト関数が一般的に採用される。しかしながら、これらのモデルベース最適化計算は、物理的な逆動力学モデルまたは近似ベースのモデルなど事前に既知として与えられる情報に依存している。

筋の活性化、関節トルク、関節運動の間の複雑で非線形な動的関係性のため、人間の動きを制御することは中枢神経系（Central Nervous System, CNS）にとって困難な課題である。実際、神経科学分野の研究者は、一連の制御要素の中でタスクを整理・単純化する上位の運動シナジー機構 [1] が中枢神経系の中に存在することを証明してきた。

強化学習 (Reinforcement Learning、RL) に深層学習技術を適用することで、深層強化学習 (DeepRL) は複雑な学習問題を克服するための有望なモデルフリーのアプローチを提供する。これによりロボットは環境との相互作用から直接学習することが可能になる。深層強化学習はロボット工学研究において注目度が高まっており、高次元ヒューマノイドロボットの最適な学習方針を得る上での強みを示している。しかし現在の DRL アルゴリズムでは，協調的運動を考慮していないため，不自然でぎこちない制御結果になりがちであることが指摘されている。

本研究では高次元 7 自由度アームを用いた多方向のリーチングタスクに深層強化学習を適用し、学習過程における運動誤差，エネルギー、運動シナジーの発生の関係を示すことで運動シナジーを活用するメカニズムを明らかにする。多方向リーチングのための深層強化学習の枠組みの中で、誤差-エネルギー指数が実際にどのようにシナジー概念と関連しているのかをよりよく理解することは、運動制御課題の高次元問題を解くための深層強化学習アルゴリズムの改善に役立つ知見を与えると考える。

II. 研究方法

A. Deep Reinforcement Learning Algorithm

深層強化学習は、エージェントが環境との試行錯誤の相互作用によって最適な行動を学習することを可能とする。強化学習のタスクは、状態空間 $\mathcal{S} \in \mathbb{R}^n$ とエージェントが利用可能なアクションのセット $\mathcal{A} \in \mathbb{R}^m$ を構成するタプル $(\mathcal{S}, \mathcal{A}, p, r)$ によって特徴付けられるマルコフ決定過程 (Markov decision processes: MDP) のフレームワークによって記述することができる。未知の状態遷移確率 $p : \mathcal{S} \times \mathcal{A} \times \mathcal{S} \rightarrow [0, \infty)$ は、ある時間 t におけるエージェントの現在の状態 $s_t \in \mathcal{S}$ とある行動 $a_t \in \mathcal{S}$ が与えられたときの次の状態 $s_{t+1} \in \mathcal{S}$ の確率密度を表す。その一方で、報酬関数 $r : \mathcal{S} \times \mathcal{A} \rightarrow \mathbb{R}$ は、状態 s_t で行動 a_t を起こした後、エージェントに即時の報酬 $r(a_t, s_t)$ を返す。ある方策 $\pi(a_t|s_t)$ によって誘起される軌跡分布は、ρ_π を用いて示す。

複雑なロボティクスの運動制御課題を未知の環境として学習アルゴリズムを用いて解決するため、本研究では、未知の環境においても安定的かつ効率的に探索できる深層強化学習アルゴリズムを選択することが不可欠である [2]。深層強化学習の一般的な目標は、(1) に示すように、エージェントの期待リターンを最大化する方策 π を見つけることである。これに対して、soft actor-critic (SAC) は、確率的な方策を最適化するアルゴリズムである。特に、SAC の目的は、エントロピー項 α で加重した方策 π_{SAC} の期待エントロピーと並行して、エージェントの期待リターンを最大化する方策を見つけることである。

$$\pi = \text{argmax} \sum_{t=0}^{T} E_{(s_t,a_t)\sim\rho_\pi} [r(s_t, a_t)] \tag{1}$$

$$\pi_{SAC} = \text{argmax} \sum_{t=0}^{T} E_{(s_t,a_t)\sim\rho_{\pi_{SAC}}} [r(s_t, a_t) + \alpha \cdot H(\pi_{SAC}(\cdot|s_t))] \tag{2}$$

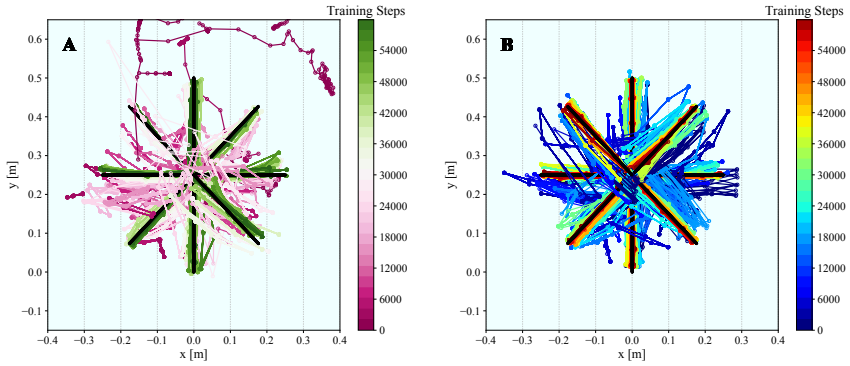


Fig. 1. Endpoint transition for multi-directional reaching. (A) with DRL algorithm, and (B) with DRL with feedback control.

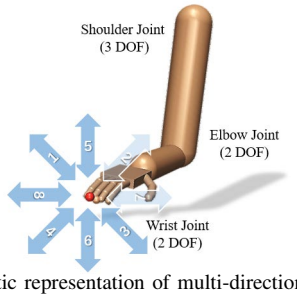


Fig. 2. Schematic representation of multi-directional reaching task.

III. 運動シナジーの発現プロセスの検証

A. シミュレーション環境

本研究では、DRL の研究に広く利用されている MuJoCo と呼ばれる物理シミュレーションエンジンを用いて、エージェントを模擬した学習を行った。提案した DRL 制御方式を人間と同様のスケールと自由度の 7 自由度ロボットアームに適用し、Fig.2 に示すような多方向のリーチング運動に対して学習時の運動挙動を解析した。

B. 運動学習制御結果

提案手法の冗長ロボットアームに対する性能を評価するため、まず DRL とフィードバック制御付き DRL のリーチング結果を比較する。Fig.1 に終点の遷移の様子を示す。(A) は DRL アルゴリズムの運動制御結果で、(B) にフィードバック制御付き DRL での結果を示す。DRL には PiYG カラーマップ（紫から緑まで）を、フィードバック制御付き DRL にはジェットカラーマップを使用し、逐次学習の遷移を示す。興味深いのは、フィードバック付き DRL の方がランダムな探索が少なく、最終的なトラッキング性能が高いことである。この現象はフィードバック制御要素が、システムがその教師信号に向かって行動を選択するよう導く機能を果たしている可能性があると考えられる。フィードバック付き DRL は、不必要なランダム探索を行うことなく、より速く実現可能な解を得ることができた。

C. 関節レベルの運動シナジー解析

運動学習結果の関節角度に対して PCA を適用し、関節シナジーの行列 W と活性化信号の行列 C を推定する。関節シナジー W と活性化信号 C が決まった後、元の運動信号が抽出されたシナジーにより、どの程度の精度で再構成できるかを R^2 で検証した。Fig.3 に示すように運動学習が進むにつれてどのように再構成率が変化するかを示している。色が濃くなるごとに時間が経過し同じシナジー数で再構成できる再構成率が上昇している様子がわかる。これは学習が進むとより高い R^2 精度に到達するために必要とされるシナジー成分が少なくなるためである。この現象は緑の矢印で示されている。これらの結果は、DRL アルゴリズムを用いた多方向リーチにおいて、関節シナジーが発現するという興味深い現象を示している [3]。

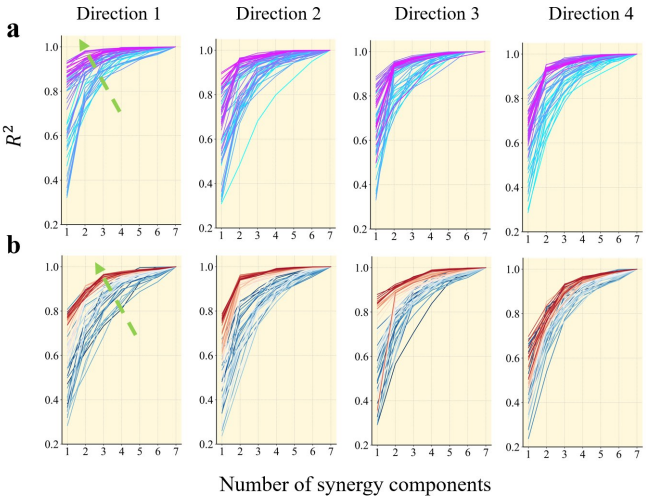


Fig. 3. Graph of R^2 accuracy vs the number of synergy components in multi-directional reaching. (*a*) with DRL, (*b*) with DRL with feedback control.

IV. おわりに

本研究では高次元 7 自由度アームを用いた多方向のリーチングタスクに深層強化学習を適用し、学習過程における運動誤差，エネルギー、運動シナジーの発生の関係を調査した。学習が進むにつれて運動シナジーを活用する運動に変化していく様を多方向リーチングの深層強化学習の枠組みで再現することができた。次年度も引き続きシナジーを生み出すメカニズムの背景に何があるのか調査していく予定である。

References

[1] F. M. Ramos, A. d' Avella, and M. Hayashibe, *Identification of Time-Varying and Time-Scalable Synergies From Continuous Electromyographic Patterns*, IEEE Robotics and Automation Letters, vol.4, no.3, pp.3053–3058, 2019.

[2] J. Chai and M. Hayashibe, *Motor Synergy Development in High-Performing Deep Reinforcement Learning Algorithms*, IEEE Robotics and Automation Letters, vol.5, no.2, pp.1271–1278, 2020.

[3] J. Han, J. Chai and M. Hayashibe, *Emergence of Motor Synergy in Multi-directional Reaching with Deep Reinforcement Learning*, IEEE/SICE International Symposium on System Integration, 2021.

B05-2 閉ループ筋電気刺激外乱システムを用いた立位姿勢制御系適応能力の解明

野崎 大地 [1]、萩生翔大 [2]
[1] 東京大学 大学院教育学研究科
[2] 京都大学 大学院人間・環境学研究科

***Abstract*—This study aims to elucidate the ability of the human postural control system to adapt to a wide variety of dynamical environments. To this end, we propose a novel methodology to alter the dynamics of the body during quiet stance using closed-loop electrical muscle stimulation. Our idea is that the dynamics can be artificially altered if the ankle joint torque can be modulated by the electrical muscle stimulation depending on the position, velocity, and acceleration of the center of body mass. This year, we developed the system to validate this idea and obtained preliminary data showing how the human postural control system adapts to the change in postural dynamics.**

I. はじめに

我々ヒトは多様な環境の下で不安定なダイナミクスを持つ立位姿勢を安定化させる能力を有する．この安定化は立位姿勢制御系が，視覚，前庭感覚，固有感覚などの感覚情報を，環境に応じて適切な運動指令に変換することで達成されていると考えられる[1]．しかし，立位姿勢制御系の感覚運動変換・適応能力動態については未だ十分に理解が進んでいない．これは，現在の立位姿勢制御動態を調べるための手法が，静止立位時の重心動揺の解析や，支持面・視覚などへの一過性の外乱に対する応答を調べることに留まっていたことに起因している．

手を標的に向かって伸ばす腕到達運動を対象とした研究においては、ロボットマニピュランダムと呼ばれる装置を用いて、腕キネマティクスに応じて変化する外力を腕に加え、制御対象である腕ダイナミクスを変化させる実験が行われる[2]。このとき、適応が進むにつれて制御系の動態がどのように変化するかを行動学的、神経生理学的に調べることにより、制御系が持つ柔軟な適応性の性質、その適応性を支える神経メカニズム、神経表象などが次々と明らかにされてきた。本研究は，腕運動制御・学習動態の解明に大きく寄与してきた，身体ダイナミクスを操作・変化させたときの運動の適応過程を調べるという強力な方法論を，立位姿勢制御系研究に適用しようとするものである．

II. 目的

腕到達運動を対象とした手法を立位姿勢制御系に適用することは、その制御機序の理解に大きく寄与すると考えられる。しかし，腕到達運動で利用されている外乱装置を，立位姿勢研究用に開発することは技術的に非常に困難である．例えば、外骨格ロボット[3]や、身体をワイヤなどで引っ張るというような外乱装置が候補として考えられるものの、装置は非常に高価なものになると同時に、微小な身体の揺れに応じて精度良く外乱力を操作することは極めて難しい。さらに、この装置の存在自体が、元々の制御対象である身体のダイナミクスに干渉してしまうという欠点もある。我々は，通常の静止立位中にはほとんど活動しない下腿前部の前脛骨筋を天然の外乱装置として利用できるのではないかと考えた．前脛骨筋への筋電気刺激強度を身体重心位置・速度に応じて調節し，足関節トルクを操作すれば，擬似的に身体ダイナミクスを変えたことと等価となる（Fig.1）．本研究は，この新しいアイデアを実装した実験システムを構築し、立位姿勢時の身体ダイナミクスを変化させた状態で長時間立位を維持したときの制御系の適応動態を解明しようとするものである。

前脛骨筋を天然の外乱装置として利用するという新しいアイデアにもとづき、(i)立位姿勢時の身体ダイナミクスを自在に操作する実験システムの開発、(ii)立位姿勢調節系が新奇なダイナミクスを有する身体を制御する機序・適応動態の解明を目的とする。初年度となる2020年度はシステム開発とともに予備的な適応実験を実施した。

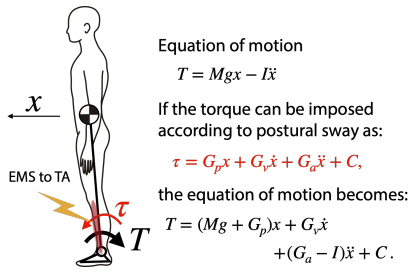


Fig.1 筋電気刺激を用い、重心情報に応じて変化する足関節トルクを印加し、静止立位時の身体ダイナミクスを変化させる。

III. 研究成果

A. 閉ループ筋電気刺激実験システムの構築

腰部（身体重心位置）の前後方向の位置をレーザー変位計（IL-2000、キーエンス）によって計測し、その位

置および速度に応じて前脛骨筋への電気刺激強度を変化させる（刺激装置 ULI-100C-S1、ユニークメディカル）システムを構築した（Fig.2）。

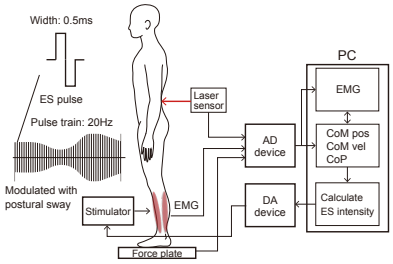


Fig.2 身体ダイナミクスを変化させるための閉ループ筋電気刺激システム

B. 任意の足関節背屈トルクを作り出すための筋電気刺激強度の同定

筋電気刺激には幅 0.5ms の二相性矩形波を用い、周波数は筋疲労が生じにくいとされる 20Hz に設定[4]した。まず、刺激強度（振幅）を様々な周波数で変化させたときに発生する足関節背屈トルクを実測することにより、刺激強度から足関節背屈トルクへの伝達関数を同定した(Fig.3)。この伝達関数から、実現したい足関節背屈トルクを入力、電気刺激強度を出力とする高周波遮断逆システムの伝達関数を求めた。

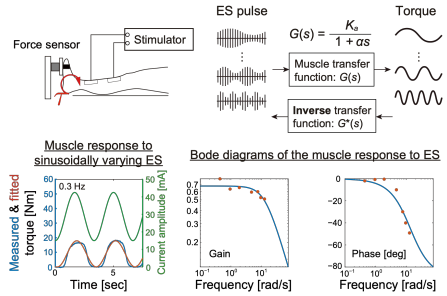


Fig.3 筋電気刺激から足関節背屈トルクへの伝達関数の同定。様々な周波数で正弦波状に振幅を変化させたときに発生する足関節トルクを実測し、ゲインとフェイズから伝達関数を同定した。

次に、この逆システムの伝達関数を用いることで、静止立位時の重心位置、速度に依存して変化する足関節背屈トルクを実現できるかどうかを検討した(Fig.4)。具体的には、予め別の被験者から計測しておいた重心位置、速度のそれぞれ、もしくは両方に定数を乗じることにより足関節背屈トルクを算出し、これを逆システムへの入力とすることで、電気刺激強度変化パターンを求めた。この電気刺激を筋に実際に加えたときの足関節背屈トルクを実測し、設定した足関節背屈トルクと比較した。その結果、位置依存、速度依存、位置・速度依存の足関節トルクを実現可能であることが示された(Fig.4)。

C. システムを用いた新奇ダイナミクスへの適応

このシステムを用いて、重心位置、重心速度、その両方に依存して変化する足関節背屈トルクを印加した状

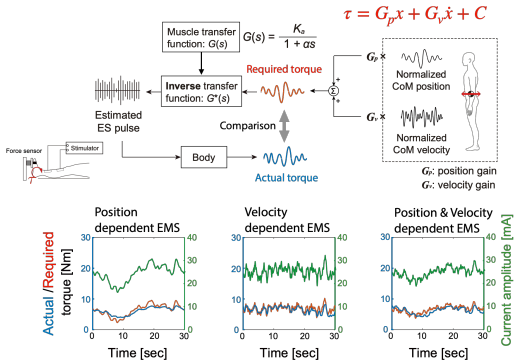


Fig.4 逆システムの伝達関数によって設定どおりの足関節背屈トルクを誘発できるかどうかの検証。

況に適応させる予備的実験を行った。7 分間の適応フェイズ中、30 秒毎にステップ状の EMS を加えることで重心を前方に動かす外乱に対する姿勢調節系の応答の変化を調べたところ、適応したダイナミクスに応じた変化パターンを示す可能性が示唆された (Fig.5)。

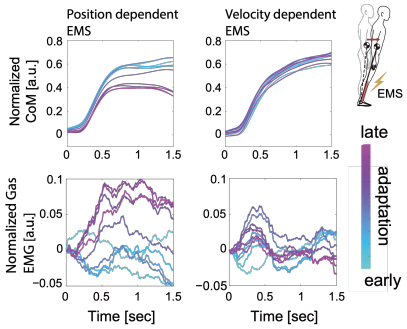


Fig.5 COM 位置、速度に依存して変化する足関節トルクを印加した新しいダイナミクスを持つ環境に適応するにつれ、身体を前方を倒す外乱への応答が環境特異的に変化する。

IV. おわりに

今年度は主にシステム・方法論の確立を主眼とした研究を行った。来年度は適応実験を本格的に進めていく。さらに、前庭感覚刺激を閉ループ化したシステムの開発および実験を行う予定である。

REFERENCES

[1] “Balance, Gait, and Falls” Eds. Day B. L. and Lord S. R. Elsevier, 2018.

[2] R. Shadmehr and F. A. Mussa-Ivaldi. “Adaptive representation of dynamics during learning of a motor task”. J Neurosci 14, 3208–3224 1994.

[3] I. Cajigas, A. Koenig, G. Severin, M. Smith, and P. Bonato. “Robot-induced perturbations of human walking reveal a selective generation of motor adaptation”. Sci Robotics 2, eaam7749–10, 2017.

[4] T. Moritani, M. Muro, and A. Kijima. “Electromechanical changes during electrically induced and maximal voluntary contractions: Electrophysiologic responses of different muscle fiber types during stimulated contraction”. Exp. Neurol. 88, pp. 471-483

B05-03 足部の進化的身体変容に対する二足歩行運動の超適応メカニズム

荻原 直道
東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻

I. はじめに

生得的に四足性であるニホンザルは、訓練により上手に二足で歩くことができる。我々のグループでは、このような二足歩行ザルの二足歩行運動を、二足歩行を獲得した直後の初期人類のモデルとして捉えて運動学的・動力学的に分析し、ヒトの二足歩行と対比することを通して、ヒトの直立二足歩行の起源と進化の解明を目指す研究を推進してきた[1-4]。その結果、ニホンザルの二足歩行は、膝関節と股関節が相対的に大きく屈曲し、その垂直床反力もヒトに見られる特徴的な二峰性波形を示さないなど、一見上手に歩いているように見えてもヒトのそれと大きく異なっていること、またこのような二足歩行の運動学・動力学の違いは、本質的には両者の身体、すなわち筋骨格系の構造や形態の差に起因していることが明らかにした。さらに、足部アーチ構造の形成や足趾の短縮などヒトに見られる足部構造の特殊化が、ヒトの直立二足歩行の獲得の鍵となる本質的に重要な構造改変であることが、明らかになりつつある。

二足歩行運動は、地面から足部に作用する反力を適切に作用させることによって、身体をある位置から別の位置に移動させる力学現象である。すなわち二足歩行の成否は、歩行中に足部に作用する反力をいかにコントロールするかにかかっている。しかし、足部構造の改変は、足部と地面との力のやりとりを直接的に変化させるため、本来不安定な二足歩行の力学的秩序形成に大きな影響、それも普通に考えれば秩序を乱す方向に影響を及ぼすはずである。ヒトの二足歩行が足部の構造改変に選択圧が働くことで進化してきたという事実は、足部構造の変化に対してそれを正しく認知・活用し、二足歩行遂行則を再構成できる適応能力を、歩行神経系が前適応として有していることを強く示唆している。この、足部の身体変容に伴う「超適応」のメカニズムを解明することができれば、ヒトの二足歩行運動の進化の神経基盤を明らかにすることに寄与するばかりでなく、加齢や機能低下に伴う身体変容に対する運動再獲得のメカニズムの解明や、その効果的介入法の確立に大きく寄与するものとなる。

II. 目的

本研究では、ヒトの進化過程における足部の身体変容に対して、新しい神経制御系を獲得する過程を、神経筋骨格モデルに基づく二足歩行シミュレーションによって解析し、足部構造の改変によって生じる二足歩行の「超適応」メカニズムを明らかにすることを目的とする。具体的には、神経筋骨格モデルに基づくニホンザルの二足歩行シミュレーションを構築し、その足部構造を改変したときに生じる「超適応」メカニズムを構成論的に明らかにすることを目指す。

III. 方法

A. ニホンザル筋骨格モデルの構築

二足歩行の順動力学シミュレーションのために、ニホンザルの 2 次元筋骨格モデルを構築した。我々のグループでは、X 線 CT 積層断層像から取得した身体 3 次元形状情報と、実解剖データに基づいて、ニホンザルの解剖学的に精密な筋骨格モデルをすでに開発している[5]が、この 3 次元精密筋骨格モデルに基づく歩行シミュレーションは、現在のところ技術的に困難である。このため、3 次元精密筋骨格モデルを簡略化した 2 次元筋骨格モデルを構築し、2 足歩行シミュレーションを実現することを試みた。具体的には、ニホンザルの身体力学系を 9 節（体幹節、大腿節、下腿節、足部 2 節（足部、指部））の直鎖型剛体リンクモデルとしてモデル化した（図 1）。各節の質量、重心位置、慣性モーメントなどの物理パラメータは、CT データから算出した。筋系については、2 足歩行の生成に重要な片側 10 筋を考慮し、解剖して取得した位置情報に基づいて、起始点から停止点を、経由点を介して結ぶワイヤーとしてモデル化した。各筋は、脊髄に存在するα運動ニューロンから送られる運動指令（0～1 の連続量）に比例した筋力を生成する。各筋が生成しうる最大筋力は、筋の生理学的断面積の大きさに比例すると仮定してモデル化した。

B. 神経系モデルの構築

歩行運動のような動物のリズム運動は、歩行パターン生成器（Central Pattern Generator: CPG）と呼ばれる脊髄

に存在するリズム生成神経回路網が発生する交代性の運動指令により基本的には生成されていると考えられている。また近年、CPG は，歩行の基本的リズムを作り出すリズム生成層（RG）と，そこから出力される位相信号に基づいて各筋へのフィードフォワード的な基本運動指令を作るパターン生成層（PG）の 2 層で構成されていることが生理学的に示唆されている。この知見を参考に、リズム生成層は位相振動子で、パターン生成層は各筋の運動指令を 2 つのガウス関数の和により表現できると仮定して歩行神経系をモデル化した（図 2）。接地情報に基づく CPG の位相リセットと、体幹の姿勢制御機構もモデル化した。

歩行運動を生成するには，各筋の活動パターンを規定する 6 つのパラメータを計 10 筋について適切に定める必要がある．ここでは計 60 個のパラメータを，歩行距離，エネルギー消費，体幹揺動，接地率を評価関数として遺伝的アルゴリズムを用いて探索することで、ニホンザルの二足歩行を仮想空間内に再現することを試みた。

また、足部構造を改変したときの二足歩行をシミュレートし、足部構造の改変がニホンザルの二足歩行に与える影響を評価することを試みた。ヒトの足部は踵が発達しており、ヒトは二足歩行の際に踵から接地し、足裏全体を地面に接触させて歩行するのに対して、ニホンザルは踵骨が相対的にほっそりしており、踵骨隆起が上方を向くため、踵から接地することはできず、踵を浮かせて歩く。本研究では、この踵の構造改変が二足歩行中の身体と環境との力学的相互作用に大きな影響を与えていると考え、ニホンザル筋骨格モデルの足部形態をヒトの足部に類似させる方向に変化させたときの歩行をシミュレートし、そこで起きる「超適応」を観察することを試みた。

IV. 結果・考察

神経系のパラメータを遺伝的アルゴリズムで探索することにより、仮想空間内にニホンザルの二足歩行運動を再現することが可能となった。また生成された歩行はニホンザルの実歩行とほぼ一致した。

足部形態をヒトのそれに類似する方向に改変した結果、ニホンザルの二足歩行時の床反力が一峰性から二峰性に変化した。また、二足歩行の移動効率が向上することが明らかとなった。そのときに起こる神経系パラメータの変化については、現在解析中である。

V. おわりに

神経筋骨格モデルに基づくニホンザルの二足歩行シミュレーションを構築し、足部の構造改変が、二足歩行中の身体と環境との力学的相互作用に大きな影響を評価することを可能とした。現在の神経回路モデルは、CPG のみを考慮したものになっているが、この枠組みのみでは、神経系のモデルとして不十分である。次年度は、動物の

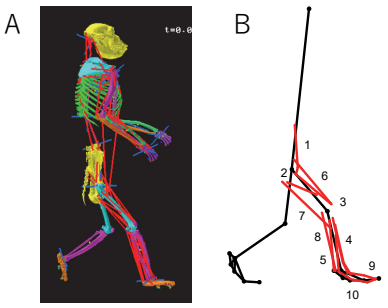


Fig. 1. Musculoskeleta model of the Japanese macaque. A: 3D whole-body model. B: 2D model used in the present study.

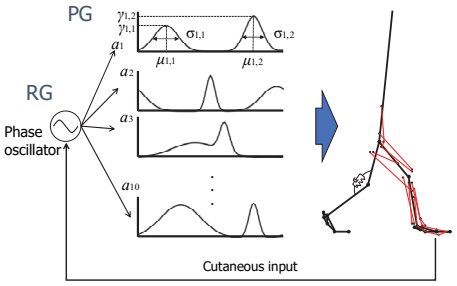


Fig. 2. Nervous system model.

姿勢制御や歩行に関与する下行路であり、特に姿勢や筋緊張レベルの調節に関与する網様体脊髄路と、外乱に対して姿勢の崩れを未然に防ぎ、体平衡を保つ前庭脊髄反射を担う前庭脊髄路が、身体変容に対する歩行の超適応の基盤を成しているとの考えに基づき、それら神経機構のモデル化に取り組む。具体的には、CPG を駆動する歩行誘発野からの入力を、網様体脊髄路ニューロンは中継するため、ここに身体変容に伴う歩行中の感覚情報の変化に対応して、筋緊張レベルを調整する機構をモデル化する。さらに、頭部に加わった加速度に基づいて、四肢の筋緊張を変化させる前庭脊髄路の機能を神経生理学的知見に基づいてモデルに組み込み、歩行生成を試みることを通して、身体変容に伴う「超適応」のメカニズムの構成論的理解を目指す。

REFERENCES

[1] Ogihara, N., Hirasaki, E., Kumakura, H., Nakatsukasa, M., 2007. Ground-reaction-force profiles of bipedal walking in bipedally trained Japanese monkeys. J. Hum. Evol. 53, 302–308.

[2] Ogihara, N., Makishima, H., Nakatsukasa, M., 2010. Three-dimensional musculoskeletal kinematics during bipedal locomotion in the Japanese macaque reconstructed based on an anatomical model-matching method. J. Hum. Evol. 58, 252–261.

[3] Ogihara, N., Kikuchi, T., Ishiguro, Y., Makishima, H., Nakatsukasa, M., 2012. Planar covariation of limb elevation angles during bipedal walking in the Japanese macaque. J. R. Soc. Interface. 9, 2181–2190.

[4] Ogihara, N., Hirasaki, E., Andrada, E., Blickhan, R., 2018. Bipedal gait versatility in the Japanese macaque (Macaca fuscata). J. Hum. Evol. 125, 2-14.

[5] Ogihara, N., Aoi, S., Sugimoto, Y., Tsuchiya, K., Nakatsukasa, M., 2011. Forward dynamic simulation of bipedal walking in the Japanese macaque: Investigation of causal relationships among limb kinematics, speed, and energetics of bipedal locomotion in a nonhuman primate. Am. J. Phys. Anthropol. 145, 568–580.

B05-4 研究項目　研究成果報告

南部　功夫
長岡技術科学大学 大学院工学研究科

***Abstract*—This project aims to find low-dimensional space in the brain networks and manipulate its state using non-invasive brain stimulation to understand the mechanism of the "hyper-adaptability." In this year, I tried to develop a method to identify the low-dimensional state using combination of time-varying graphical lasso, calculating Kullback-Leibler divergence, and multi-dimensional scaling. The method worked for the simulated data with four dimensions. However, the distinct low dimensional representations for different tasks were not found in the public dataset measured by electroencephalogram, suggesting need for improving the method.**

I. はじめに

ヒトの身体運動では，ノイズにより必ずバラツキが生じる[1]．近年，この身体運動のバラツキはノイズだけでなく，運動計画時の神経活動群から構成される低次元の状態空間（Neural Manifold)での位置に依存することが明らかになっている[2]．例えば，サルの運動野神経活動を計測した実験で，運動計画時の神経活動群の状態に依存して反応時間の早さが決まる可能性が示唆され，運動は計画時の神経活動群の状態を入力（初期位置)としたダイナミクスによって実現されるという仮説が提案されている［3]．前述の神経生理学研究（例[2, 3])では，運動野における低次元空間を同定しその重要性を明らかにした．一方，ヒトの脳イメージング研究において運動野以外の領域においてエラーや運動精度の関係が報告されているが[4, 5]，これら複数の脳領域がどのように運動のバラツキと関連し，エラーが生じてしまうのか，その脳領域間の関係性や相互作用は明らかになっていない．また，ヒトの知覚や行動のパフォーマンスには，事前背景脳活動(pre-stimulus activity)もしくは安静時脳活動（resting-state activity）が影響している可能性が報告されている［6, 7]．この背景脳活動がどのように知覚･行動に影響を与えるのかは未だ不明であるが，前述したバラツキを生成するダイナミクス［3]との関連から，運動計画時の脳状態空間表現は，背景脳状態空間に影響されている可能性が高いと考えられる．そして，この異なる脳状態空間表現こそ「超適応」の基盤ではないかと考えられる．そこで，本研究では，ヒトの身体運動に関与している脳活動を全脳レベルの状態空間ダイナミクスとして同定し，さらに脳刺激による「疑似超適応」時の情報処理機構を解明することで，「超適応」の脳状態の解明を目指す．

II. 目的

本研究項目の目的は超適応の解明に向けた脳状態空間表現の同定と非侵襲脳刺激による操作である．この目的のため，ヒトの到達運動の運動時の脳波計測を用いて，運動のばらつきに着目した研究を実施する．具体的には①運動計画時の状態を初期値としたダイナミクスに基づき生成されていること(仮説 1)，②初期状態はさらにその直前の運動前（背景）脳活動状態(pre-stimulus activity)に影響され，その操作により脳内表現が変化すること(仮説 2)，という 2 つの作業仮説を検証する．まず仮説１の検証のため，到達腕運動時の脳波(EEG)計測と低次元状態空間(Neural Manifold)の同定を検討する(Step 1)．次に仮説２の検証のため，非侵襲脳刺激(t-ACS)による脳状態の操作(Step 2)を用いた運動前脳状態との関連の解明を試みる．

III. 研究成果

A. 脳波低次元空間同定手法の検討

ヒトの超適応解明に向けたアプローチのための第一歩として，本研究ではヒトの脳領域間における低次元空間同定の手法を検討した．今回は非侵襲で脳活動が計測できる脳波（Electroencephalogram: EEG）を対象とし，そのうちの一つとしてグラフィカルモデルを用いた低次元空間可視化手法を検討した．脳波で計測した脳活動から脳領域間の結合を調べる手法としては相関を用いた解析手法や，位相同期度に基づく結合度の同定などがある[8]．一方，脳波自体は動的に変化する信号であり，領域間の結合度も時々刻々と変化する．そのため，このような動的な性質を考慮したモデルを構築することが望ましい．先行研究ではガウス型マルコフ確率場を用いた確率的グラフィカルモデルである Time-Varying Graphical Lasso（TVGL）を提案し，機能的磁気共鳴画像法で計測された安静時脳活動に利用している[9]．この手法は Graphical Lasso で時間変化する要素を考慮できるように拡張したモデルであり，動的な脳領域間の結合を調べられる可能性がある．

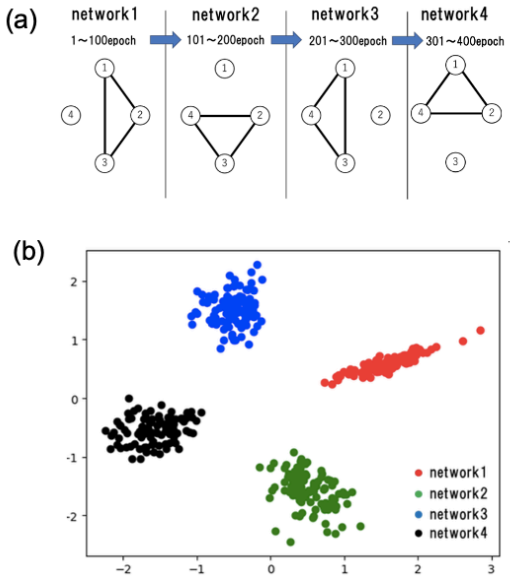


Fig. 1. The results of simulation.
(a) Simulation data and its structure. (b) A low-dimensional map for different network states.

そこで，本研究ではまずこの TVGL を基にした脳波低次元空間表現の抽出を試みた．TVGL を用いることで得られる共分散行列（精度行列）に対してカルバックライブラーダイバージェンスに基づく距離行列を作成して各成分の距離（類似度）を算出した後，低次元空間として多次元尺度構成法を用いて 2 次元の低次元空間を可視化することを試みた．この方法を検証するため，4 変数の多変量ガウス分布に従う人工データを生成し，この変数間の関係が時間によって変化するようなものを作成した（Fig. 1A）．その結果，100 エポック（サンプル）毎に変化する変数間の関係（構造）を 2 次元空間内で可視化することができた（Fig. 1B）． 次に，このデータを実際の脳波データに適用した．今回は検証のため，脳波ブレインコンピューターインターフェース用に公開されているデータセット(BCI competition 2008 Graz A [10])を使用した．4 種類の運動想起課題（左手，右手，足，舌）時の脳波データの時間変化を検出できるか検討を行った結果，どの課題のデータも同じような低次元空間に分布されており，その差は明確ではなかった（Fig. 2）．以上の結果から，今回検討した手法については，人工データでは低次元空間の可視化に成功したが，脳波データでは明確な可視化はできなかった．これは，データの複雑さと，データに含まれるノイズなどの影響で共分散行列の推定に誤差が出てしまった可能性などが考えられる．そのため，今後は脳波データでも低次元空間への可視化が可能な手法への拡張を検討していく．

IV. おわりに

本研究では，ヒト脳波を用いた脳状態空間表現の同定のための手法を検討した．本年度は TVGL を用いた手法

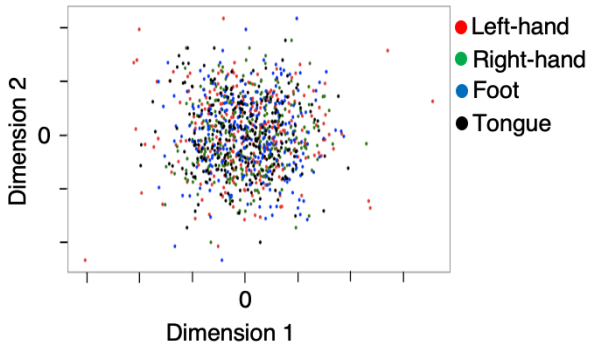


Fig. 2. The results of real EEG data. Each axis indcates dimension identified by multi-dimensional scaling. Each color indicates task-state, respectively.

を拡張して低次元空間表現を求める手法を提案したが，実際の脳波データではその有効性は未だ確認できておらず，その検証が今後の課題となる．次年度は実際に運動がバラツキを持っているデータの取得やそのデータに対する解析の検討，さらには非侵襲脳刺激を用いた脳状態の操作を行う．今後は計画班 B01 班など同様のアプローチを行っているグループとの連携を深め，脳低次元空間の同定ならびに超適応状態の解明を目指す．

REFERENCES

[1] A. A. Faisal, L. P. J. Selen and D. M. Wolpert, "Noise in the nervous system", Nature Rev. Neurosci., vol. 9, no. 4, pp. 292-303, 2008.J. Clerk Maxwell, A Treatise on Electricity and Magnetism, 3rd ed., vol. 2. Oxford: Clarendon, 1892, pp.68-73.

[2] J. A. Gallego, M. G. Perich, L. E. Miller and S. A. Solla, "Neural manifolds for the control of movement", Neuron, vol. 94, no. 5, pp. 978-984, 2017.

[3] K. V. Shenoy, M. T. Kaufman, M. Sahani and M. M. Churchland, "A dynamical systems view of motor preparation: Implications for neural prosthetic system design", Progr. Brain Res., vol. 192, pp. 33-58, Jan. 2011.

[4] N. Mizuguchi, S. Uehara, S. Hirose, S. Yamamoto, and E. Naito. Neuronal substrates underlying performance variability in well-trained skillful motor task in humans. Neural plasticity, 2016.

[5] R. L. Perri, M. Berchicci, G. Lucci, D. Spinelli, and F. Di Russo. “Why do we make mistakes? Neurocognitive processes during the preparation–perception–action cycle and error-detection”. Neuroimage, vol. 113, pp. 320-328, 2015.

[6] H. van Dijk, J. Schoffelen, R. Oostenveld and O. Jensen, "Prestimulus oscillatory activity in the alpha band predicts visual discrimination ability", *J. Neurosci.*, vol. 28, no. 8, pp. 1816-1823, 2008.

[7] A. Kucyi, M. J. Hove, M. Esterman, R. M. Hutchison and E. M. Valera, "Dynamic Brain Network Correlates of Spontaneous Fluctuations in Attention", *Cerebral Cortex (New York N.Y.: 1991)*, vol. 27, no. 3, pp. 1831-1840, Mar. 2017.

[8] H. Yokoyama., I. Nambu., J. Izawa, and Y. Wada. Alpha Phase Synchronization of Parietal Areas Reflects Switch-Specific Activity During Mental Rotation: An EEG Study. *Frontiers in human neuroscience*, vol. *12*, pp. 259, 2018.

[9] B. Cai *et al.*, "Capturing Dynamic Connectivity From Resting State fMRI Using Time-Varying Graphical Lasso," in *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 66, no. 7, pp. 1852-1862, July 2019.

[10] M. Tangermann, "Review of the BCI competition IV", *Frontiers Neuroscience*, vol. 6, no. 55, pp. 1-31, 2012

B05-5 写像間の変換推定にもとづく部分ダイナミクスの再利用を行う運動学習モデルの開発

小林 祐一
静岡大学 工学部機械工学科

***Abstract*—本研究では，人の運動学習過程における部分的な制御知識の再利用過程を説明可能なモデルを構築することを目指し，対象とする運動制御系の部分的なダイナミクスの推定にもとづいた学習法の構築ならびにそれを用いた部分ダイナミクス間の変換推定法の構築を行った．2 つの異なるスケールをもった腕の制御器を自動生成により獲得し，その過程で得られた部分ダイナミクス（Jacobian）の間のスケール変化を推定することで，片側の腕の制御器に部分的な欠損が生じた際にもう一方の腕の制御器の情報を用いた制御器の再構成が可能であることを示した．**

I. 研究の背景と目的

人間の適応力には，身体または脳に部分的機能不全が起きた際に，過去に獲得した神経回路を再利用して機能を適応的に回復させる能力が含まれる．例えば，神経回路の代替の例として，片手が麻痺した場合，その手を通常とは異なる神経回路によって制御できることが分かっている [1]．人間の運動学習モデルとしてはこれまでに多くの研究例があり，例えば複数のダイナミクス推定モデルを統合することで多様な運動を学習し状況に応じて適切なモデルを活性化させて環境の変化に適応する過程が説明できることがわかっているが（例えば [2]），神経回路の再利用や代替という過程についてはモデル化が十分に達成できているとは言えない．このようなモデルを構築することができれば，人の適応過程についての理解を深め，リハビリテーションなどへの応用につなげることが期待できる．

そこで本研究では，一度獲得された運動制御モデルの中の一部分を状況に応じて再利用する過程を説明することのできる運動学習モデルを構築することを目指す．運動制御において種々のセンサ信号の間の依存関係を推定し制御器を自動生成するモデルを過去の研究成果 [3] にもとづいて提案し，そのモデルに新たに写像間の変換推定という機構を導入することで，過去に獲得した制御器の中の部分的なダイナミクスを再利用する過程を説明する運動学習モデルを開発する．

II. 研究成果

本年度の具体的成果として下記 2 点の概要を述べる．

A. 部分ダイナミクス推定にもとづく運動学習モデルの構築

提案する写像間の変換推定というモデルを成立させる前提として，対象となるシステムの最終的な入出力のみに着目した従来型の運動学習モデルとは異なり，観測できるセンサ変数間の関係（写像）を部分ダイナミクスとして推定し，その組み合わせにより運動制御器を自動的に生成するアルゴリズムを構築・検証した．

本研究で対象とする筋骨格アームシステムの構造を Fig.1 に示す．アームロボットは 3 つのリンクと 2 つの関節からなり，ベースとなるリンクは固定されている．関節はそれぞれ 2 本の人工筋肉により駆動される．人工筋肉のモデルとして，熱に反応して収縮する人工筋肉である Coiled Polymer Actuator（CPA）を想定する．このアクチュエータは一般的に電線により加熱するが，本研究ではロボットへの制御入力は筋肉の温度とする．

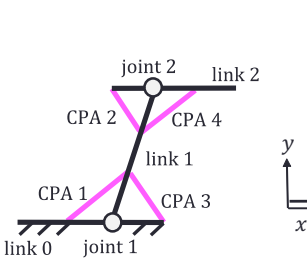


Fig. 1. Musculoskeletal arm model

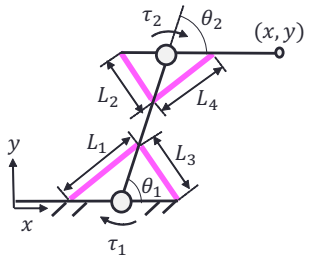


Fig. 2. Variables of manipulator

TABLE I
SENSOR VARIABLES

$\dot{\boldsymbol{\theta}}$ [rad/s]	$\boldsymbol{d}_1 \in \mathbb{R}^2$	$\boldsymbol{\tau}$ [N/m]	$\boldsymbol{d}_7 \in \mathbb{R}^2$
$\dot{\boldsymbol{x}}$ [m/s]	$\boldsymbol{d}_2 \in \mathbb{R}^2$	$\dot{\boldsymbol{L}}$ [m/s]	$\boldsymbol{d}_8 \in \mathbb{R}^4$
$\boldsymbol{\theta}$ [rad]	$\boldsymbol{d}_3 \in \mathbb{R}^2$	$\boldsymbol{L}$ [m]	$\boldsymbol{d}_9 \in \mathbb{R}^4$
$\boldsymbol{x}$ [m]	$\boldsymbol{d}_4 \in \mathbb{R}^2$	$\ddot{\boldsymbol{L}}$ [m/s^2]	$\boldsymbol{d}_{10} \in \mathbb{R}^4$
$\ddot{\boldsymbol{\theta}}$ [rad/s^2]	$\boldsymbol{d}_5 \in \mathbb{R}^2$	$\boldsymbol{F}$ [N]	$\boldsymbol{d}_{11} \in \mathbb{R}^4$
$\ddot{\boldsymbol{x}}$ [m/s^2]	$\boldsymbol{d}_6 \in \mathbb{R}^2$	$\boldsymbol{T}$ [°C]	$\boldsymbol{d}_{12} \in \mathbb{R}^4$

この観測可能なセンサ変数を TABLE I に示す．$\boldsymbol{x}, \boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{L}$, $\boldsymbol{\tau}$, $\boldsymbol{F}$, $\boldsymbol{T}$ はそれぞれエンドエフェクタの位置，各関節の角度，筋肉の長さ，関節トルク，筋力，筋肉温度を表す．センサ値にノイズは含まれていないものとする．各変数とロボットの構成要素との対応を Fig.2 に示す．ロボットの構造が未知であることを再現するため，各センサ変数の物理的意味は未知とする．そのため $\boldsymbol{x}$, $\boldsymbol{\theta}$ などの各センサ変数は $\boldsymbol{d}_1$, $\boldsymbol{d}_2$ のように扱われる．ただし変数間の時間微分の関係（$\boldsymbol{\theta}$，$\dot{\boldsymbol{\theta}}$，$\ddot{\boldsymbol{\theta}}$ の関係など）と，制御入力 $\boldsymbol{\mu} = \boldsymbol{d}_{12} = \boldsymbol{T}$ は既知とする．アームロボットの目標は制御量であるエンドエフェクタ位置 $\boldsymbol{d}_{\text{target}} = \boldsymbol{d}_4 = \boldsymbol{x}$ を目標値 $\boldsymbol{d}_{\text{des}}$ へ収束させる制御則を生成することである．

相互情報量を用いてセンサ情報間の関係性を評価し，関係性の弱さをコストと定義し制御目標から制御入力までのコスト最小の変数のつながりをダイクストラ法により探索する．その変数のつながりを Chain と定義し，Chain に基づいた制御測生成アルゴリズムによりフィードバック制御を実現する．制御則生成には，[3] で提案されている Locally weighted regression と呼ばれる局所線形近似モデル [4] にも

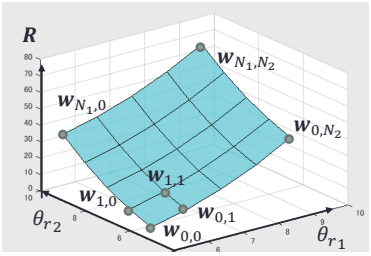


Fig. 3. A partial visualization of Jacobian in the state space with self-organizing elastic grid model.

とづいた制御生成則を用いる．この局所線形近似モデルが，本研究における，「推定された部分ダイナミクス」の役割を果たす．

B. 部分ダイナミクス間の変換推定

上記の運動学習モデルにもとづいて，左右 2 本の腕の運動学習がなされるという前提のもとで，2 本の腕の制御器の間での部分ダイナミクスの変換推定を行うモデルを提案・構築した．ここで獲得される左右各腕における部分ダイナミクスを ${}^{L}\boldsymbol{R}_{i,j}$（制御器 L）と ${}^{R}\boldsymbol{R}_{i,j}$（制御器 R）と表記する．部分ダイナミクス間の変換は，

$$ {}^{R}\boldsymbol{R}_{i,j} \approx \boldsymbol{T}({}^{L}\boldsymbol{R}_{i,j}) \tag{1}$$

のように表される．

Fig.3 に左右の部分ダイナミクスの間での変換 $\boldsymbol{T}$ の推定を行うための self organizing elastic grid を可視化したものを示す． この変換推定は，部分ダイナミクス $\boldsymbol{R}$ が定義される変数空間において定義される格子状に分布するノード群により表現される．各ノードは空間中に位置情報を持ち，その位置における左右の $\boldsymbol{R}$ の間のスケール変換係数を保持する．この変換係数が適切な値を取れば，左右の $\boldsymbol{R}$ が (1) の関係を満たす．このマッチングをコスト関数として表現し，その最小化問題を勾配法により解くことでマッチング問題を解く．コスト関数としては，マッチングとマッピングの正則化を表現したエネルギー関数を定義する．

制御器 R における部分ダイナミクスの消失を想定した数値実験例を Fig.4，Fig.5 に示す．${}^{R}\boldsymbol{R}_{i,j}$ を利用できない場合に，${}^{L}\boldsymbol{R}_{i,j}$ と推定した変換 $\boldsymbol{T}$ から，$\boldsymbol{T}({}^{L}\boldsymbol{R}_{i,j})$ の形で代用する．この際，制御則の自動生成アルゴリズムにより生成されたフィードバック制御測を利用し，新たな右腕制御器の生成を行う．図中の ordinary control と表される区間では，手先位置の参照軌道を獲得された運動制御器により追従している．これに対して，制御器を構成する部分ダイナミクスに欠損を生じさせた区間が partial disorder と表記された区間である．適切な制御ができないために手先位置が指定された領域外に出るたびに手先位置を再配置（リセット）するため，頻繁にリセットがおきていることがわかる．その後，推定された $\boldsymbol{T}$ を用いて $\boldsymbol{T}({}^{L}\boldsymbol{R}_{i,j})$ により代用された部分ダイナミクスを用いた制御器を用いることで，再び参照軌道を追従する制御が回復できていることが確認された．

III. まとめと次年度以降の展望

2020 年度の研究により，以下の成果を得た．

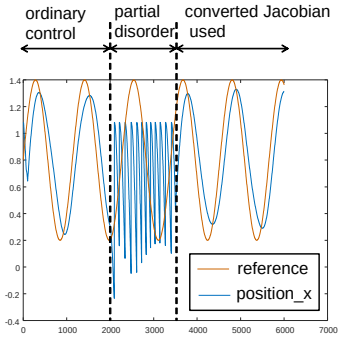


Fig. 4. Partial disorder and its recovery process based on conversion of Jacobian (x position).

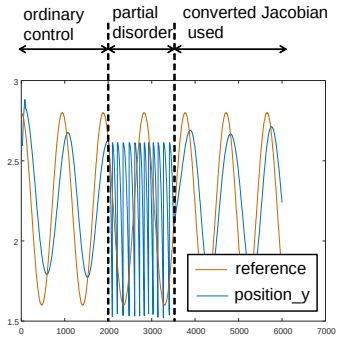


Fig. 5. Partial disorder and its recovery process based on conversion of Jacobian (y position).

- リンクの長さに関するスケール変化を有する 2 つのアームシステムにおいて，部分ダイナミクスの推定にもとづいた制御則自動生成アルゴリズムにより各腕の手先位置制御器が生成できることが確認された．
- 上記のスケール変化を吸収できる部分ダイナミクス間の変換推定により一方の腕の制御器の情報が失われた場合に，他方の腕の制御器の部分ダイナミクスを転用することで適切な運動制御ができることが確認された．

今後の展望として，今年度実装された変換推定法を [5] などの運動学習法なども参考により多様な変換に適用可能な形に拡張すること，ならびに，人の運動学習に関する実験を行い，提案する運動学習モデルの説明可能性に関する検証を行うことがあげられる．

REFERENCES

[1] T. Isa, M. Mitsuhashi, R. Yamaguchi, Alternative routes for recovery of hand functions after corticospinal tract injury in primates and rodents, Current opinion in neurology, Vol.6, No.5, pp.836-843, 2019.
[2] 春野雅彦，予測と制御による階層的運動学習, バイオメカニズム学会誌 25(4), 172-176, 2001.
[3] Y. Kobayashi, K. Harada and K. Takagi, Automatic Controller Generation Based on Dependency Network of Multi-modal Sensor Variables for Musculoskeletal Robotic Arm, Robotics and Autonomous Systems, Vol. 118, pp. 55-65, 2019.
[4] C. G. Atkeson, A. W. Moore, and S. Schaal, Locally weighted learning for control, Artificial Intelligence Review, 11(1), pp.75-113, 1997.
[5] F. Arjonilla and Y. Kobayashi, Supervised learning of mapping from sensor space to chained form for unknown non-holonomic driftless systems Industrial Robot, in press.

B05-6 研究項目の研究成果報告

長谷川　泰久、森田　智也
名古屋大学 大学院工学研究科

***Abstract*—The goal of this research is to enable an operator to enhance embodiment of a robot through robot operation, which is under a shared control with an AI robot controller. As a result, the operator could operate skillful manipulation remotely, using the robot as if it were a part of his or her own body . In this year, we constructed an experimental environment to evaluate effects of intervention of the robot controller with AI on the operator's sense of agency and then conducted experiments to evaluate them. In this environment, an operator sends motion commands to a robot for object handling through an intuitive teleoperation system with VR devices and then the robot controller adjusts the operator's commands to compete a target task if necessary. Through experiments, we confirmed that the operator's sense of agency tended to decrease when the robot controller intervened operator's manipulation. On the contrary, other results suggest that the sense of agency increases if the intervention from the AI robot controller is not conscious for the operator.**

I. はじめに

極限作業ロボットなど人に代わって遠隔で作業するロボットの研究は長年行われてきたが，近年では，ブルーカラーのテレワークなど社会に存在するロボットを遠隔地から操作し作業を行うニーズが高まりつつある．ただし，遠隔操作によって，ロボットの持つ多くの自由度のすべてを人が操作することは，操作の負担や安全面からも困難なものとなる．そこで，人からの操作指令とロボット自身が判断して計画した操作指令を融合してロボットが作業を実行する Shared Control によって作業の軽減，安全の向上が期待できる．この Shared Control は，作業現場から得られる多くのリアルタイム情報によってロボットが自ら判断・行動するリアルタイム操作と，受信した情報に基づいて操作者が行う高度な認知・判断による知的操作を両立することができるからである．これは操作者の意図を反映することができ，車輌の運転アシストやリハビリテーションロボットの制御などへ応用されている．

このような遠隔操作では，作業空間への没入感やロボットの操作性が，作業実現に大きな要因となる．近年の VR デバイスにより没入感と操作性は大きく向上しているが，ロボット身体性により更なる操作性の向上が期待できる．このロボット身体性とは，ロボットのアームやロボット自身を自分の身体と錯覚することであり，これにより，あたかも自分の身体運動のようにロボットの運動を計画し操作することができる．このロボット身体化を促進する要因の 1 つとして自己主体感 (観察された物体の運動が自身によって引き起こされていると認知する感覚 [1]) が重要となるが，先程の Shared Control により，操作者からの操作指令にロボット自身の判断による操作介入がある場合には，その自己主体感の低下が予想される．

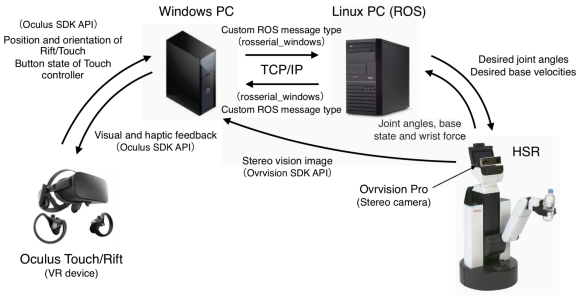


Fig. 1. Configuration of the teleoperation system with HSR and Oculus Rift /Touch[2]

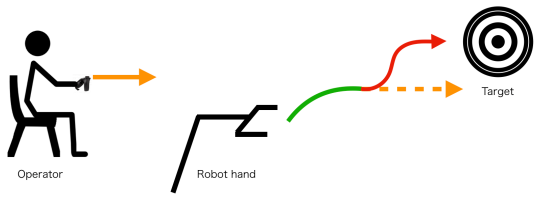


Fig. 2. Image of operational intervention: When the robot arm approaches near the target position, it moves there regardless of the operator's controller operation.

II. 目的

本研究では，ロボットアームの遠隔操作にて，ロボットの身体化を低下させることなく人の適応性を最大限活用しながら，自己主体性を持ってロボット操作が可能なる操作インタフェースに取り組む．具体的には，自他のロボット操作を区別する認識機能を抑制または錯覚を誘導する手法や，ロボット操作者の適応能力を促進する条件を探索し，それをもとに，操作インタフェースの開発を行う．これにより，ロボット制御器の介入によって巧みな操作を実現しつつ，操作者が主体性を感じながらロボットを自分の体の一部のように操作可能となることを目指す．

III. 研究成果

本年度の具体的成果を以下に 2 つ挙げ概要を説明する．

A. 直感的遠隔操作システムを用いた操作介入

ロボットの遠隔操作において，ロボット制御器による操作介入が生じた際の影響を調べるために，本研究室が開発してきた直感的遠隔操作システムを使用した [2].

直感的遠隔操作システムは，トヨタ自動車の HSR(Human Support Robot) を VR デバイス (ヘッドマウントディスプレイおよびコントローラ) で遠隔操作するシステムである (Fig. 1)．このシステムでは，操作者の左手の位置・姿勢が，

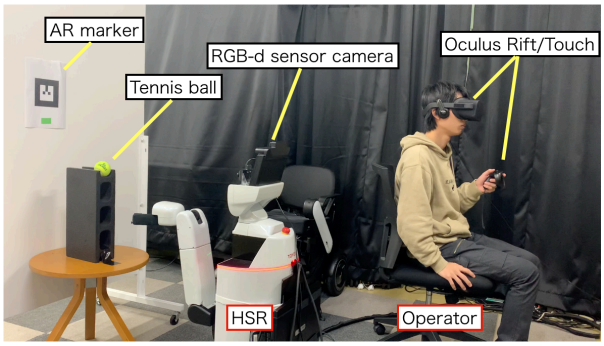


Fig. 3. The experiment to evaluate the Sense of Agency

HSR のアーム先端位置・姿勢に対応し，操作者の頭部位置・姿勢が，HSR の頭部カメラ位置・姿勢に対応するようにリアルタイムで制御される．また，ロボット頭部に搭載した複眼カメラの映像がヘッドマウントディスプレイに表示され，操作者に視差のある映像が提示される．このシステムにより，ロボットへの没入感のある遠隔操作を実現する．

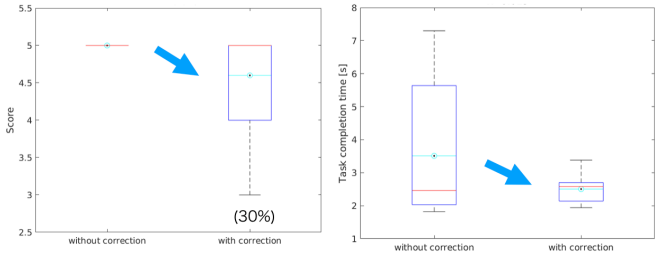
今年度は，HSR のアーム先端位置を補正する操作介入によって物体把持等の操作を支援する機能を本システムに導入した．アーム先端位置と目標位置との距離が一定値以下となった場合に，操作者のコントローラ操作によらずにアーム先端位置が目標位置へと移動する (Fig. 2)．この補正により，アームの位置決め精度の向上が見込まれるが，それと同時に，操作者の自己主体感が低下することも予想される．操作者の自己主体感を低下させることのない正確な操作を実現するためには，操作への介入と自己主体感の関係を明らかにする必要がある．自己主体感への影響を評価するために，導入した機能を用いて実験を実施する．

B. 操作介入が自己主体感へ及ぼす影響の評価

ロボットの遠隔操作における操作介入が操作者の自己主体感に及ぼす影響を調べるために，評価実験を行なった．HSR 頭部の 3D カメラで，壁に表示されている AR マーカーを認識し，それを基準とした目標位置にテニスボールを設置した (Fig. 3)．ボールを把持可能な位置までロボットアームを移動させるタスクを設定し，補正あり条件と補正なし条件をランダムに変更した．各条件 5 回，計 10 回を 1 セットとし，一人あたり 2 セット実施した．

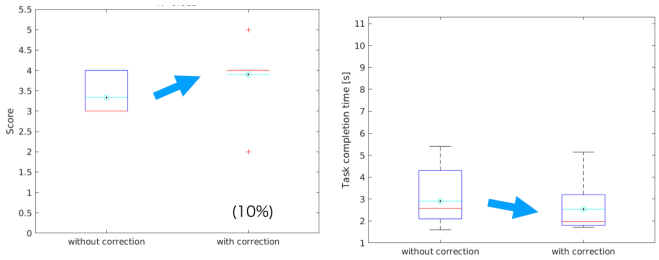
アーム操作に対する自己主体感，タスク達成時間，補正 (違和感) を感じるまでに要した時間を評価指標とし，補正あり/なしでの比較をした．自己主体感に関しては，各試行後に被験者にアンケート調査を実施し，「自身の操作がロボットアームの動きに反映されていたか」という問いに対して 1〜5 の 5 段階で評価を求めた．また，補正 (違和感) を感じるまでに要した時間を測定するために，補正 (違和感) を感じた瞬間にコントローラのトリガを引くように被験者に指示をした．

比較条件として，補正の強度や自由度を変更して評価実験を実施した．被験者 A の自己主体感とタスク達成時間を補正あり/なし条件で比較した結果を Fig. 4 に示す．結果に個人差はあるが，補正によってタスク達成時間は短縮され，自己主体感が低下する傾向が得られた．しかし，被験者 B



(a) Score of questionnaire (b) Task completin time

Fig. 4. Experimental results of the subject A: With/without correction at gain K = 0.015, which determines the intensity of the correction. (Figures in parentheses indicate the percentage of times the trigger was pulled. Average value is calculated excluding outliers of task completion time.)



(a) Score of questionnaire (b) Task completin time

Fig. 5. Experimental results of the subject B: With/without correction at gain K = 0.015, which determines the intensity of the correction. (Figures in parentheses indicate the percentage of times the trigger was pulled. Average value is calculated excluding outliers of task completion time.)

では，トリガーを引く割合が低い場合に，補正によって自己主体感が向上した (Fig. 5).

IV. おわりに

最後に本年度の成果をまとめ，次年度以降の展望を述べる．

本年度は，ロボットアームの遠隔操作へ操作介入を行う環境を構築し，操作介入が操作者の自己主体感へ及ぼす影響について評価実験を実施した．

遠隔操作しているロボットアームに位置補正が生じると，操作者が感じる自己主体感が低下する傾向が得られた．しかし，操作者が補正に気づく割合が低い場合に，補正によって自己主体感が向上するケースも確認された．これは，肯定的なタスクパフォーマンスが操作者の自己主体感に影響を与えたことを示唆している [3].

今後はさらに被験者を追加し，操作速度や軌道などを考慮した介入手法についても検討・評価を行う予定である．

REFERENCES

[1] S. Gallagher, “Philosophical Conceptions of the Self: Implications for Cognitive Science,” *Trends Cogn. Sci.*, vol. 4, no. 1, pp. 14-21, 2000.

[2] J. Nakanishi, S. Itadera, T. Aoyama, and Y. Hasegawa, “Towards the Development of an Intuitive Teleoperation System for Human Support Robot using a VR Device,” *Advanced Robotics*, vol. 34, no. 19, pp. 1239-1253, 2020.

[3] W. Wen, A. Yamashita, H. Asama, “The Sense of Agency during Continuous Action: Performance Is More Important than Action-Feedback Association,” *PLOS ONE*, vol. 10, no. 4, p. e0125226, doi: 10.1371/journal.pone.0125226 April 20, 2015.

B05-7 ヒト立位姿勢の間欠制御の脳内メカニズムに関するシステム工学的研究

野村 泰伸
大阪大学 大学院基礎工学研究科

***Abstract*—The intermittent control is a novel hypothetical neural strategy for stabilizing upright posture during quiet stance. Although intermittency in the action of nonlinear postural controllers have been well established in the literature, and recent studies are beginning to associate intermittency with a healthy control strategy and loss of intermittency with deterioration in postural function, it is still controversial whether such time-discontinuous, nonlinear controllers are more physiologically plausible compared to the traditional time-continuous linear controllers. Here, we are conducting a research to uncover information processing in the brain as a neural basis of the intermittent control during quiet stance.**

I. はじめに

ヒト静止立位姿勢はふくらはぎの抗重力筋の持続的緊張と伸張反射に因る足関節の高剛性によって安定化されるとされてきた(持続制御仮説)．10 年前，我々はこの定説に対立する間欠制御仮説を提唱した[1]．近年，複数の研究グループが，我々の新仮説モデルを姿勢ゆらぎデータにデータ同化した研究成果を発表し，古典的持続制御モデルよりも，新仮説の方が，データ当てはめの精度が高いことを明らかにしている．本研究では，生体システムモデル論，健常者およびパーキンソン病患者の姿勢計測，運動関連脳波・筋電図計測，ベイズ推論に基づくデータ同化，経頭蓋磁気刺激による皮質興奮性の評価，経頭蓋反復磁気刺激による脳活動と身体運動の変調によるアプローチを統合することで，立位姿勢の間欠制御の脳内メカニズムの解明を目指す．

II. 目的

ヒト立位姿勢の間欠制御仮説では，姿勢制御を司る脳神経系は，姿勢の状態，すなわち立位姿勢の傾き角度および角速度に関する神経伝達時間遅れを伴う体性感覚情報に依存した適切なタイミングで，ふくらはぎ筋の一つである内側腓腹筋の筋活動を抑制(オフ)・促進(オン)している，すなわちフィードバック制御器のオフとオンを間欠的にスイッチしていると考える．間欠制御モデルでは，内側腓腹筋を「弛緩」させるタイミングが姿勢の安定化にとって重要な役割を果たす．「緊張」ではなく「抑制」が重要であるという逆説的性質のおかげで，間欠制御モデルは若年健常者の姿勢動揺が呈する長期相関性を伴う「姿勢ゆらぎ」を生成できる．別の言い方をすると，間欠制御仮説の本質は，身体機械力学系の状態に依存して内側腓腹筋を支配する脳部位(脚橋被蓋核からの投射を受ける脳幹毛様体)を興奮させるか(Go)，抑制するか(NoGo)に関する自動的運動選択メカニズムである．大脳基底核を中核とする大脳基底核ループの直接路(興奮)・間接路(抑制)は，まさにこうした情報処理の座である．

令和２年度に実施した研究の第１の目的は，若年・高齢健常者とパーキンソン病患者の静止立位時姿勢ゆらぎデータに対してモデル・データ両駆動型データ同化を行う我々自身による解析により，健常者は間欠制御，姿勢障害のあるパーキンソン病患者は古典的持続制御（すなわち間欠的なスイッチングが失われた制御）を姿勢の安定化に用いていることを定量的に示すこととした．

第２の目的は，最近，我々が新規に見出した，立位姿勢の微小外乱応答時に高次運動関連領野の脳波に，長潜時（1.5 秒程度）でかつ長時間（3 秒程度）に渡って現れる高周波 β 帯域の事象関連同期 (Event Related Synchronization: ERS)，および θ 帯域の事象関連脱同期 (Event Related Desynchronization: ERD)の特性を定量的に明らかにすることとした．特に，高周波 β 帯域 ERS は，beta rebound あるいは status quo 等と呼ばれ，再帰性体性感覚情報に基づく運動制御・脳活動に対応するとも考えられるが，我々は，それが内側腓腹筋の活動制御に関わる運動指令のオフとオンの選択プロセスを反映した姿勢のアクティブモニタリングであるという仮説を立てている．令和２年度では，この仮説の妥当性検証までは至らないが，令和３年度に実施予定の経頭蓋磁気刺激(TMS)に基づく姿勢状態に依存した皮質興奮性変調の計測，およびパーキンソン病患者の姿勢・脳波・筋電図計測に関する情報を統合することで，この仮説を検証する計画である．

III. 研究成果

A. 健常者とパーキンソン病患者の姿勢動揺データを用いたデータ同化解析

若年・高齢健常者およびパーキンソン病患者を含む数百人から計測した静止立位姿勢動揺データの個々に対してデータ同化解析を行い，各個人の姿勢変動を統計的に尤もよく再現する姿勢制御モデルを同定した[2].

図 1 に健常者およびパーキンソン病患者の静止立位時姿勢動揺を尤もよく再現する姿勢制御モデルのパラメータの事後分布を示す．図 1 上および下の最下段が 6 個のモデルパラメータをベイズ推定した事後分布で，その内，左から 3 番目のパラメータ ρ が，制御の間欠性を表す．ρ =1.0 は完全な持続制御を表し，ρ =0.5 程度が典型的な間欠制御を表す．上図および下図，それぞれ，若年健常者およびパーキンソン病患者の姿勢動揺に対するパラメータ推定結果である．図から分かるように，若年健常者の ρ は 0.5 付近に，パーキンソン病患者の ρ は 1.0 付近に分布する結果となった．

この結果は，健常者の立位姿勢はスイッチド・ハイブリッドシステムの一種である間欠制御によって安定化されていること，および，一部の高齢者やパーキンソン病患者における姿勢の不安定化は，適切なスイッチが行われなくなること（持続的な制御になってしまうこと）に起因することを意味する[2].

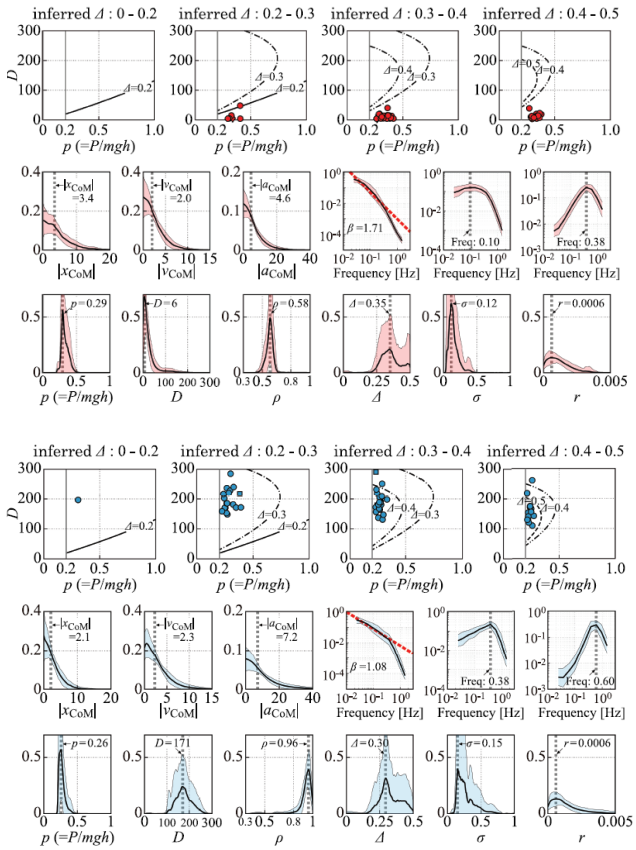


図 1. 上図：健常者の姿勢動揺データを尤もよく再現するモデルパラメータの事後分布．下図：パーキンソン病患者の姿勢動揺データを尤もよく再現するモデルパラメータの事後分布．パラメータ ρ が制御の間欠性を表し，ρ =1.0 は完全な持続制御を表し，ρ =0.5 程度が典型的な間欠制御を表す．

B. 微小外乱からの直立姿勢回復過程に現れる脳波 β 帯域の ERD と ERS

立位姿勢の床面微小外乱応答時に高次運動関連領野に発生する中等時間潜時の高周波 β 帯域 ERD，長潜時（1.5 秒程度）でかつ長時間（3 秒程度）持続する同帯域 ERS（β リバウンド），および β リバウンドと並行して発生する θ 帯域 ERD を定量化した[3].

β 帯域 ERS と θ 帯域 ERD は，直立位置から摂動された姿勢が，静止立位時の姿勢動揺と同じ程度小さな変位に回復した時間帯に発生した．β 帯域の ERD と ERS は，Go/NoGo 課題で発生すること，およびパーキンソン病患者では ERS のパワーが減弱することから，大脳基底核ループが関与した運動実施の意思決定の脳内プロセスを反映していると言われている．従来知られているヒトを対象とした β 帯域 ERD・ERS はすべて手指・上肢の運動におけるもので，立位姿勢における類似現象の存在を明らかにしたのは本研究が初めてであると考えている．上肢と立位姿勢における β 帯域 ERD・ERS の間には，複数の相違点があるものの，自動運動の立位姿勢制御にも，随意的な運動実行のときと類似した自動化された「意思決定」機構が存在し，それが姿勢制御の間欠性の脳内メカニズムの一端である可能性が考えられる．

IV. おわりに

本年度の成果は，(1)姿勢動揺データのデータ同化解析により，健常が行っている立位姿勢の間欠制御の崩壊が，パーキンソン病患者の姿勢不安定化の一因であることを示したこと，(2)平衡位置から摂動された姿勢が回復する過程の終盤で長時間持続する脳波 β 帯域の ERS が発生することを示したことである．令和 3 年度は，経頭蓋磁気刺激(TMS)に基づく姿勢状態に依存した皮質興奮性変調の計測，およびパーキンソン病患者の姿勢・脳波・筋電図計測に関する情報を統合することで，高周波 β 帯域 ERS は，再帰性体性感覚情報に基づく運動制御・脳活動に対応し，それが「内側腓腹筋の活動のオフとオン(運動モード)の選択プロセスを反映した姿勢のアクティブモニタリングである」という間欠制御の脳内メカニズムに関する仮説の検証を進める予定である．

REFERENCES

[1] Y. Asai, Y. Tasaka, K. Nomura, T. Nomura, M. Casadio and P. Morasso, “A model of postural control in quiet standing: robust compensation of delay-induced instability using intermittent activation of feedback control,” *PLoS ONE*, vol. 4(7), e6169, 2009.

[2] Y. Suzuki, A. Nakamura, M. Milosevic, K. Nomura, T. Tanahashi, T. Endo, S. Sakoda, P. Morasso and T. Nomura, “Postural instability via a loss of intermittent control in elderly and patients with Parkinson’s disease: A model-based and data-driven approach,”, *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol. 30 (11), 113140, 2020.

[3] A. Nakamura, Y. Suzuki, M. Milosevic and T. Nomura, “Long-lasting event-related beta synchronizations of electroencephalographic activity in response to support-surface perturbations during upright stance,” *submitted*.

B05-8 研究項目の研究成果報告

坂本 一寛
東北医科薬科大学・医学部，東北大学大学院・医学系研究科

***Abstract*—In this research, we studied the learning mechanism for adapting to an indefinite environment, where the possible states of the environment are not even determined, through the exploration-exploitation trade-off problem in reinforcement learning. In this year, we developed a prototype neural network reinforcement learning model that performs a target search task in which the exploration and exploitation trial periods appear alternately. In addition, through a meta-analysis of cognitive and behavioral tasks in mice with leptin-related gene mutations, we discussed the relationship between learning and memory, depression, and anxiety, and obtained a foothold for adapting the idea of "hyper-adaptability" to mental activity.**

I. はじめに

不確実さには二種類ある。一つはサイコロのように状態空間は決まっているが、どの状態を取るかが確率的なもの。もう一つは状態空間すら決まっていないものである。後者をはらむ環境を無限定環境と呼ぶ。生命システムは、現存の機械より、はるかに高い無限定環境への適応能力を備えているように思われる。

強化学習は、正誤情報のみから環境への適応能力を獲得する理論的枠組みをもたらす。強化学習における大きな問題の一つに、探索－知識利用トレードオフ問題が挙げられる(Sutton and Barto, 1998)。つまり、時事刻々変化する環境において、これまでの経験を生かして行動するのか（知識利用）、それとも、新しい有効な行動を探索するのか（探索）という一見相反するストラテージーをどう使いわけるのか、という問題である。本研究では、この探索－知識利用トレードオフ問題を通じて、高い無限定環境への適応能力を持つ学習の枠組みを探究する。

II. 目的

本研究項目の具体的な目的は、我々が以前、霊長類の生理実験に用いたターゲット探索課題(Kawaguchi et al., 2015)を遂行する神経機構を解明することである。課題（１ターゲット探索課題, Fig.1）では、被験者は固視点を固視していると４点が提示され、その中の隠れた１つのターゲットを見ると報酬が与えられる。規定試行数連続正解すると被験者には知らされず、別の点が隠れたターゲットになる。その際、被験者は試行錯誤と正解不正解を通じて新たなターゲットを探し出す。つまり、見つけたターゲットを繰り返し見て正解を得る知識利用試行期間と新たなターゲットを探さねばならない探索試行期間が交互に訪れる。従って、本課題は、探索－知識利用トレードオフ問題を扱うのにふさわしい。

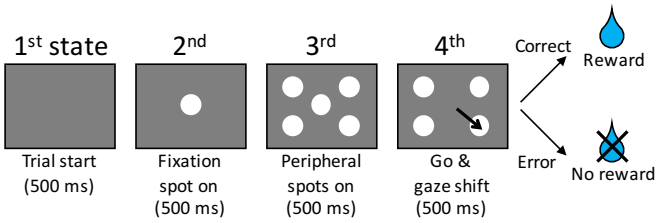


Fig. 1. The event sequence of the target search task.

III. 研究成果

本年度の具体的成果を以下に３つ挙げ、それぞれ概要を説明する。

A. １ターゲット探索課題を学習するニューラルネット強化学習モデルの試作

今年度は、１ターゲット探索課題を学習するニューラルネット強化学習モデルを試作した[1]。ニューラルネット部分は入力層 I と出力層 O からなり(Fig.2A)、出力層の活動をもとに softmax 関数が行動を決定する。

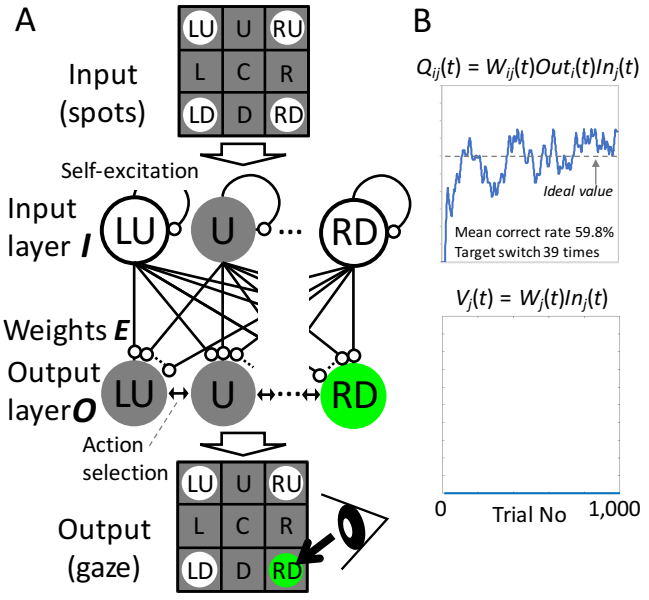


Fig. 2. Schematic view of the input–output part of the proposed model (A) and its performance (B).

入力層と出力層の間の結合荷重 E は、報酬予測誤差 δ に基づき変更するが、δ を計算する上で必要な行動価値

関数 Q を入力 In と出力 Out の組み合わせについて求めることにより、限定された結合荷重のみが変更され、結果、ターゲットが繰り返し変更されても短時間で新しいターゲットを発見することができる(Fig. 2B 上：t は計算の時間ステップ、W は Q ないしは V 計算のための重み)。しかしながら、価値関数を入力のみについて計算する状態価値関数 V とした場合は、変調される E が限定されず、結果、課題は正しく学習されなかった(Fig. 2B 下)。

B. レプチンおよびレプチン受容体欠損マウスの認知行動課題についてのメタ分析

上述の報酬予測誤差 δ は、脳では中脳黒質のドパミン細胞の活動により担われていると考えられている(Schultz et al., 1997)。過食症などの依存症では、このドパミン細胞の活動、報酬予測誤差 δ の計算に変調をきたしている可能性がある。そこで本年度は、脂肪細胞由来の摂食活動抑制ホルモンとして知られているレプチン欠損(*ob/ob*)およびレプチン受容体欠損(*db/db*)マウスの認知・行動課題を行った論文についてのメタ解析を取得した 54 本の論文のうち基準を満たした 34 論文について行った[2]。

解析の結果、これら遺伝子変異マウスは、モリス水迷路課題(Fig. 3A)等の記憶関連課題、及び、尾懸垂試験等のうつ病様行動の判定に使用される課題では、対照群と比べて有意なパフォーマンスの異常が見られたが、高架式十字迷路試験等の不安様行動の判定に使用される課題では有意な変化が認められなかった(Fig. 3B)。

依存は不安に関係していると言われ、

$$\delta(t) = \max\{ r(t) + \gamma Q(t+1) - Q(t) + D, D\}$$

のように、報酬予測誤差 δ 計算におけるバイアス D としてモデル化できるという考えが提唱されている（t は計算の時間ステップ、r は報酬、γ は割引率、Q は行動価値関数）(Redish, 2004)。一方、近年、うつ病は、割引率の低下との関連が示唆されている(Yoshida et al., 2019)。つまり、上記の式には、学習・記憶に伴う神経回路変調の量に関わる δ、うつ病に関わる γ、不安に関わる D が１つの式に異なる寄与として統合されているのである。向精神薬には抗不安作用と抗うつ作用の両方を示すものも存在するが、本研究で扱った遺伝子変異マウスにおけるうつ様行動と不安様行動の乖離は、これらは密接に関連するものの異なる要因であることを示唆し、上記の定式化を否定するものではない。本領域の超適応というコンセプトを高次脳機能、精神活動にまで適用していく上で、本研究結果は大きな示唆を与えた。

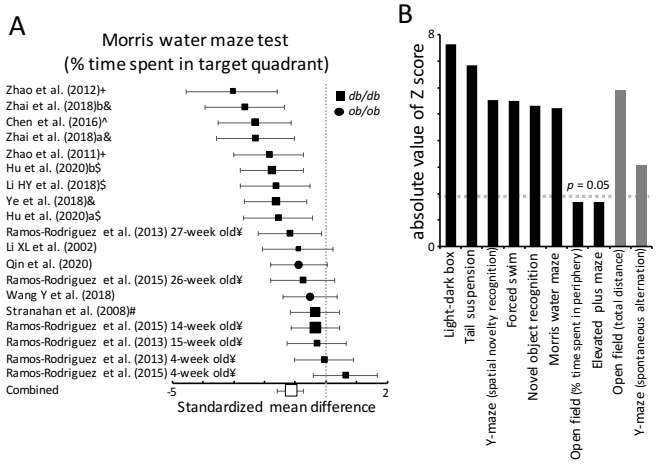


Fig. 3. Integrated behavioral measures obtained from behavioral tests analyzed. (A) The Morris water maze test. (B) Z scores in all tests analyzed.

C. 行動計画中の局所場電位の時間周波数パタンは外側前頭前野の背側と腹側で異なる

上記のほかに、行動計画課題（形操作課題）遂行中のサル前頭前野から記録した局所場電位(local field potential, LFP)の時間周波数解析を行った。腹側部では課題開始直後、最初の図形が提示される直前に θ 波が一過性に強まるが、背側部では、行動計画が可能になる２番目の図形が提示される直前に θ 波が一過性に強まるという違いを見出した[3,4]。

IV. おわりに

本年度の１ターゲット探索課題を遂行できるモデルをベースに、次年度は２ターゲット探索課題（４光点のうち２点が交互にターゲットとなる課題）を遂行するモデルを構築する。また、関連する生理実験についても成果を上げる。一方、コロナ禍で思うように進まなかった領域内交流・共同研究にも積極的に取り組む。

REFERENCES

[1] 佐藤彰紀, 奥崎秀武, 虫明元, 坂本一寛, "ターゲット探索課題を段階的に学習するニューラルネット強化学習モデル," 第 30 回　日本神経回路学会全国大会, P1-19, 12 月, 2020.

[2] T. Watanabe, K. Sakamoto, "Meta-analysis of cognitive and behavioral tests in leptin- and leptin receptor-deficient mice," Neurosci. Res., in press.

[3] K. Sakamoto, N. Kawaguchi, H. Mushiake, "Differences in task-phase-dependent time-frequency patterns of local field potentials in the dorsal and ventral regions of the monkey lateral prefrontal cortex," Neurosci. Res., Vol. 156, pp. 41-49, July 2020.

[4] 坂本 一寛, 川口 典彦, 虫明 元, "シータおよびガンマ振動はサルの外側前頭前野内のサブ領域の違いを特徴付ける," 第 43 回 日本神経科学大会 2P-171, 7 月, 2020.

B05-9 研究項目の研究成果報告

櫻田 武
立命館大学 理工学部

***Abstract*—本研究項目では，脳活動から個々人の注意制御能力を定量化する手法を応用し，脳波によるニューロフィードバックを用いた高齢者の運動機能・認知機能改善のためのテイラーメード訓練系を確立する．この系の特徴である，個人差を考慮した訓練によって，運動中に注意を適切に向けるための神経回路再構築が促進され，それに伴い運動学習能力が向上することを示す．本年度の主な成果として，１）ニューロフィードバック訓練において利用する脳波を誘発するためのノイズレスな感覚刺激装置を製作し，２）感覚誘発電位からリアルタイムで注意状態を定量化する生体情報処理アルゴリズムを完成させた．さらに，３）本訓練システムを用いて該当脳波の変調（増幅）を試みた．**

I. はじめに

本研究では，個々人の注意制御能力に基づいたテイラーメードなニューロフィードバック訓練による神経回路再構築促進の実証と，訓練効果に関する予測モデル提案を行う．従来のニューロフィードバック訓練プロトコルは，脳機能個人差を考慮しない画一的なゴールを設定したものであり、訓練効果の個人差が大きいという問題がある[1]．この問題を解決するため，運動中において「身体動作」あるいは「外部環境」のどちらに注意を向けることで学習効果が促進されるかについての個人差[2][3]，およびその注意制御能力個人差に応じた低次感覚野特性[4]を踏まえ，ニューロフィードバックによって構築すべき神経回路のゴールを個人ごとに適切に設定する新しい訓練プロトコルを提案し，その効果を検証する．

II. 目的

本研究項目の目的は，図 1 に示すような，リアルタイムで定量化（推定）された個人の注意状態を呈示するニューロフィードバックシステムを用いた訓練により，適切に注意を向けるために必要な神経回路の賦活を促し，運動機能・認知機能の向上を実現することである．特に，訓練後においては，高齢者の外部環境に対する適応能力や運動学習能力の向上を期待する．この際，本訓練システムにおいては，注意制御を担う前頭前野や頭頂連合野などを関心領域とするのではなく，低次感覚野の応答から注意状態を抽出するという特徴がある．さらに，訓練者の脳機能に関する個人差に基づく訓練効果予測モデルを構築し，適切な訓練プロトコルの選択の下で，最大限の脳機能改善実現を目指していく．

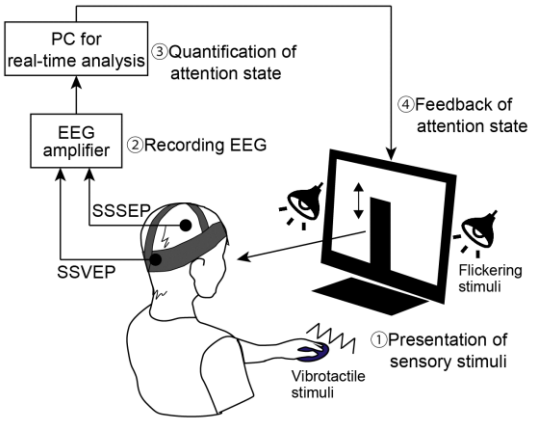


図 1 ニューロフィードバック訓練システム

III. 研究成果

本年度の具体的成果を以下に３つ挙げ，それぞれ概要を説明する．

A. ノイズレスな感覚刺激装置の製作

本研究においては，体性感覚野ならびに視覚野から観察される感覚誘発電位（Steady-state somatosensory evoked potentials: SSSEP および Steady-state visual evoked potentials: SSVEP）をニューロフィードバック系において利用する．SSSEP 誘発に関しては，速度制御性能に優れるブラシレス DC モーターにより，任意の振動周波数呈示が可能なデバイスを製作した（図 2）．この振動刺激装置は，直流電流で駆動するモーターの回転運動を直動運動に変換する機構を有しており，脳波信号に対するノイズの影響をなくすことに成功している．一方，SSVEP を誘発する視覚刺激装置に関しても，コンピュータから LED の点滅周波数を制御する装置の実装が完了した．

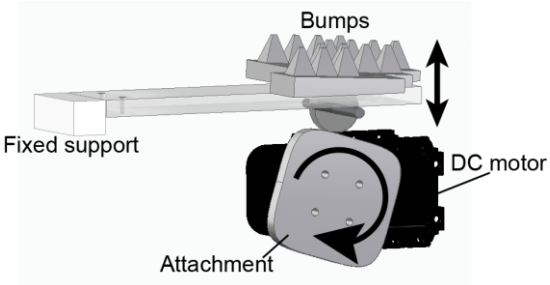


図 2 振動刺激装置

B. *注意状態推定のためのアルゴリズム実装*

SSSEP および SSVEP は受動的に刺激を受けている時よりも，刺激に対して能動的に注意を向けることで応答強度が増すという特性を有しており，注意に関する認知的プロセスを反映した脳波である．そこで，本ニューロフィードバック訓練系においては，SSSEP 計測においては左右体性感覚野・SSVEP 計測においては左右視覚野を関心領域とした．これら低次感覚野から，リアルタイムにストリーミングした脳波を数秒間バッファし，その脳波データに対して周波数解析することにより SSSEP あるいは SSVEP を抽出するものとした．さらに，刺激に注意を向けていない状態（刺激を提示しつつ，他の認知課題を実施している状態）を基準とし，実際に感覚刺激に対して注意を向ける教示が与えられた際の SSSEP あるいは SSVEP 強度の変調を算出するアルゴリズムを実装した．最終的に，算出された SSSEP あるいは SSVEP の変調の程度を聴覚フィードバックとして提示することにより，訓練者本人へ注意状態を認識させるものとした．

注意状態に関するフィードバックモダリティとして，視覚情報を利用することがしばしばある．しかしながら，視覚を利用した場合，注意リソースがフィードバック情報に大きく割かれてしまい，訓練者が適切に感覚刺激に注意を向ける状態が作りにくくなる難点がある．現在，本ニューロフィードバック訓練系に適したフィードバックモダリティとして，視覚と聴覚のどちらが訓練効果を促進するかについての検証も進めている．

C. *ニューロフィードバックシステムを用いた脳活動変調の検証（SSSEP）*

上記 B に記述した，注意状態推定アルゴリズムをニューロフィードバック訓練系に組み込み，健常若年者を対象とした予備検討を実施した．訓練は 3 日間に渡って行われ，訓練前後において脳波応答を評価した．関心領域として，左右体性感覚野にそれぞれ 2 チャンネルずつ電極を配置し脳波を計測した．前述 A に記載したノイズレス振動刺激装置の上に左右の手先を載せ，左手に 22Hz・右手に 25Hz の刺激を提示した．図 3 に訓練後の SSSEP 応答の一例を示す．計測された脳波に関するスペクトラムパワーを算出すると，左体性感覚野において右手への刺激である 25Hz のピークが，一方右体性感覚野においては左手への刺激である 22Hz のピークが観察される．これらのピークが SSSEP であり，本ニューロフィードバック訓練系において該当脳波が適切に誘発されていることが確認された．図 3 に示す例は，予備検討の中で比較的きれいな応答が観察された参加者の結果であり，参加者によっては 3 日間の訓練前後においても応答強度に顕著な変調が見られない場合も存在した．このように，SSSEP による訓練では脳活動変調に成功しない例が，SSVEP による訓練で成功するか否かを検証していく．また，訓練前に実施する個人の注意制御能力の評価結果も照らし合わせながら結果の解釈を行っていく．

現時点では，脳波応答の変調を起こすことができることの確認に注力しているため，訓練者自身の脳波をフィードバックする条件（Real 群）で訓練を実施しているが，今後は統制群（Sham 群）として，事前に記録した他人の脳活動を疑似的にフィードバックする群のデータも合わせて評価していく．

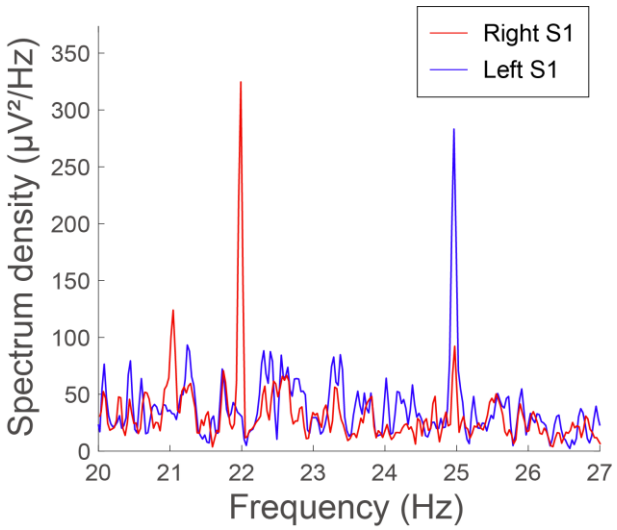


図 3 訓練後における体性感覚野応答の一例

IV. おわりに

B05-9 項目では，本年度において，ニューロフィードバック訓練のためのノイズレスな感覚刺激装置の開発およびリアルタイムでの注意状態定量化手法の実装を行った．さらに，構築した系により SSSEP および SSVEP の応答強度を増幅する訓練に関する予備検討を行った．次年度では，脳活動の変調に伴って運動学習が促進されるかについても併せて評価し，本ニューロフィードバック訓練系が運動機能・認知機能向上に有用であることを示す．また，健常若年者に加え，高齢者も対象としてデータを集めるとともに，個々の脳機能改善度を最大化するための訓練効果予測モデル提案を目指す．

REFERENCES

[1] K.C. Kadosh, and G. Staunton, “A systematic review of the psychological factors that influence neurofeedback learning outcomes,” NeuroImage, vol. 185, pp. 545-555, 2019.

[2] T. Sakurada, M. Hirai, and E. Watanabe, “Individual optimal attentional strategy during implict motor learning boosts frontoparietal neural processing efficiency: A functional near-infrared spectroscopy study,” Brain Behav., vol. 9(1), e01183, 2019.

[3] T. Sakurada, A. Goto, M. Tetsuka, T. Nakajima, M. Morita, S. Yamamoto, M. Hirai, and K. Kawai, “Prefrontal activity predicts individual differences in optimal attentional strategy for preventing motor performance delicne: a functional near-infrared spectroscopy study,” Neurophotonics, vol. 6(2), 025012, 2019.

[4] 櫻田 武, 吉田 将貴, 永井 清, 運動学習における注意適正個人差を反映する体性感覚・視覚野の応答特性, 第 41 回 バイオメカニズム学術講演会, オンライン開催, 2020.

B05-10 VR リハビリテーションにおける運動回復プロセスのモデル化とリハビリ戦略の最適化

稲邑　哲也
国立情報学研究所／総合研究大学院大学 複合科学研究科

I. はじめに

従来までの運動機能障害のリハビリテーションは，理学療法士が定めた方針に沿って，患者がリハビリプログラムに取り組み，その過程を理学療法士が観察し身体機能の回復状況を推定しながらリハビリの方針を策定するという，主観や経験則による戦略決定の側面が少なくなかった．本研究は，そのような理学療法士と患者のインタラクションの過程を最適化し，患者個人の状態に応じて最適なリハビリプログラムを提供するシステムの実現を目指す．運動障害がある現状の運動機能の状態 X に対して，リハビリテーションの戦略 f を施すことによって，運動機能を状態 Y に回復させるというリハビリ過程 $Y=f(X)$の関数 f をモデル化する事ができれば，効果の高いリハビリテーション戦略を最適化できる道が拓ける．本研究の目的はこのリハビリ戦略 f のモデル化の方法論を明らかにする事である．

II. 研究方法

リハビリプロセスを $Y=f(X)$と表現した際の fは，単に機械学習等で X と Y の関係をマッピングすることでは得ることができない．f は数週間から数ヶ月にわたる，中長期的な理学療法士と患者のインタラクションの過程そのものであり，試行錯誤をしながら X を Y の状態に遷移させようとする理学療法士の意図が働いているからである．

モデル化を実現するための鍵となるアイデアは，理学療法士と患者のインタラクション過程の記録とデータベース化にある．従来の臨床の現場では，カルテ内に記述される主観的な言語表現によるリハビリ履歴は残るものの，情報学的な解析の対象となりうる形での時系列データは存在していない状況であった．理学療法士が呈示するリハビリ課題（VR 映像や課題となる運動パターン）と，それに対する患者のリアクション（身体の反応動作や筋電位パターン），および理学療法士による評価を長期間に渡り記録し，リハビリテーションプロセスのモデル化を情報学的に理解するためのデータを収集し，データに基づいてリハビリ戦略を最適化させる事が可能かどうかを検証する．

次に患者の認知的・内面的な状態を考慮することでリハビリの効率を高める事を狙う．姿勢の違いに応じて変動する身体保有感の確度[1]を利用した，運動介入リハビリの効果が高まる姿勢 θ_1，および VR による運動拡張呈示（金子らによる KINVIS[2]）を行う際の拡張係数 θ_2）を中間パラメータとし，これらの中間パラメータ利用した $Y=f(X; \theta_1, \theta_2)$という形でのリハビリ戦略 fの最適化方法を確立させる．

明らかにしようとする Research Question は以下の２点である．

Q1) リハビリテーションプロセスの記録により，効果的な運動機能回復を実現するリハビリテーション戦略モデルを構築可能か？

上記に述べた $Y=f(X)$で示す関係のモデル化は，中長期にわたるリハビリテーションプロセスの記録を行う場合にのみ可能であるという仮説を立てる．中長期に渡って記録した患者の身体運動機能および患者への呈示刺激パターンを用いる場合／用いない場合の 2 条件で機械学習を用いた f の同定を行い，精度の違いを分析することで仮説を検証する．

Q2) 身体保有感の確度 θ_1，および，VR による運動拡張呈示機能における拡張係数 θ_2 という中間的パラメータを用いることで，リハビリテーションプロセスのモデル化精度が向上するか？

中長期間にわたる運動機能状態 X,Y の履歴を用いたとしても，リハビリ戦略 f を求めるのは困難が予想される．一つの要因は患者の認知的な内的状態を反映するデータの欠如である．そこで，身体保有感や VR 上で実際の運動を拡張させて視覚刺激を生成する拡張係数など，患者の認知状態に関するパラメータを導入し，それによって fの同定精度が高まるかどうかを検証する．

III. リハビリプロセスのモデル化

リハビリプロセスのモデル化にあたり，リハビリ課題に対する運動 X と中間パラメータ θ_1,θ_2 の関係について，θ_1,θ_2から X を求める予測の問題と，X を最適化するための θ_2を求める制御の問題の二つの観点から考察する．それぞれ時系列データ X を対象とすることと，θ_1が確率分布に相当する要因を持つことから，確率生成モデルの枠組みを用いて以下のようにモデル化した．

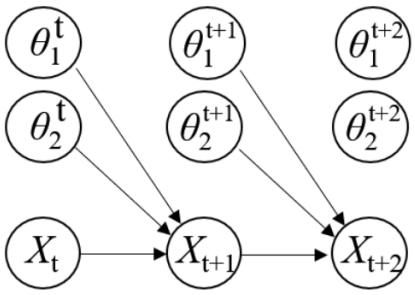


Fig. 1. A prediction model of X from hyper parameterof $\theta_1$andθ_2

ここで，θ_1 はセンサなどで簡単に計測できるパラメータではなく，分布を求めるための被験者実験に数十分の時間が必要なコストの高い値である．そのため時刻 t における分布を使い続ける事を基本とし，被験者実験を行い θ_1 を観測した直後に値を更新する．

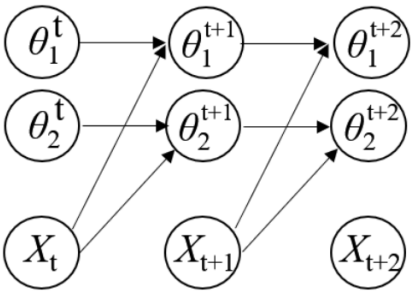


Fig. 2. An optimization model of θ from X

また Fig.2 のように，運動 X から背後にある $\theta_1\theta_2$ を推測するためにグラフの遷移方向を変えたモデルも用意し，観測データから学習を行う．学習には時系列データの予測を確率分布を用いて行うための確率的生成モデル[3][4]を用いる．

IV. モデルの評価方法

このモデルの利用において問題となるのが，時系列データのうち，対象とするデータの時間範囲とサンプリングレートをどのように決定するか，という点がある．短期的なリハビリによる運動変化を捉えるのか，中長期的なリハビリの効果を対象とするのかでこの設定は変動する．スローダイナミクス／ファストダイナミクスの観点から，学習対象とする時系列データの範囲を自動的に調整し，モデル学習が効果的となる対象時間幅を検討する事が一つ目のモデルの評価方法である．

また，Research Question (Q2)に対応する評価として，計測コストの高いパラメータである θ_1 をモデルに組み込むか否かで，の推定精度がどのように変動するかを評価し，θ_1 の寄与率，およびどの程度の頻度で計測をするべきかという費用対効果を検討する．

現状では確率的生成モデルの検討と VR による実験システムの構築を終えた段階であり，被験者実験によるデータ収集と分析は未着手な状況である．引き続きリハビリ施設における被験者実験が予定通りに進まない状況が想定されるため，健常者実験での予備実験を進め，モデル構造およびモデル学習法の評価を進めて行く．

V. おわりに

本年度はコロナ禍によってリハビリ施設や病院での被験者実験を実施することが困難となったため，VR デバイスを用いた実験を遠隔で行うための基盤システムの構築も同時並行で進めた．従来までに VR による運動主体感・身体保有感の研究システム構築を行ってきた[5]が，それを発展させる形で AWS[i]を用いてクラウド型 VR プラットフォームを構築した．これにより，被験者が自宅などで HMD を装着し，遠隔地にいる理学療法士と VR 空間内のリハビリ施設に集まる事でリハビリを進めることが可能となる．現状ではロボット競技会システム[ii]として運用を開始している．本課題とは異なるドメインでの運用ではあるものの，その有効性の確認は取れている[6]ため，必要に応じてクラウド型 VR プラットフォームの活用したコロナ禍対応も行っていく予定である．

次年度以降の展望としては，上記システムを活用するなどして被験者実験を開始し，考案した確率生成モデルによる運動 X の予測精度，およびリハビリ戦略 θ_2 の最適化の有効性について検証を行って行く．

REFERENCES

[1] 近藤敏之他，身体性システムとリハビリテーションの科学 2，第 4 章「身体意識の数理モデル」,東京大学出版会,2018

[2] M. Okawada, F. Kaneko et al., “Kinesthetic illusion induced by visual stimulation influences sensorimotor event-related desynchronization in stroke patients with severe upper-limb paralysis: A pilot study,” Restor. Neurol. Neurosci., vol. 38, no. 6, pp. 455–465, Jan. 2021.

[3] S. Gigante, D. van Dijk, K. R. Moon, A. Strzalkowski, G. Wolf, and S. Krishnaswamy, “Modeling Global Dynamics from Local Snapshots with Deep Generative Neural Networks,” in 2019 13th International conference on Sampling Theory and Applications, 2019, pp. 1–4.

[4] J. Yoon, D. Jarrett, and M. van der Schaar, “Time-series Generative Adversarial Networks,” in Advances in Neural Information Processing Systems 32 (NeurIPS 2019), 2019.

[5] T. Inamura, S. Unenaka, S. Shibuya, Y. Ohki, Y. Oouchida, and S. Izumi, “Development of VR platform for cloud-based neurorehabilitation and its application to research on sense of agency and ownership,” Advanced. Robotics, vol.31, no.1–2, pp. 97–106, 2017.

[6] ロボットとの身体性を伴う対話実験をクラウドソーシング化する VR プラットフォーム, 水地 良明，山田 裕基，稲邑 哲也，第 38 回日本ロボット学会学術講演会，2E2-06, 2020.

[i] Amazon Web Service: https://aws.amazon.com/jp/

[ii] RoboCup@Home Simulation: https://sites.google.com/view/robocup-athome-sim/home

B05-11. 筋骨格身体の急峻な変化を伴う発達初期における感覚-運動ダイナミクスの超適応

金沢 星慶
東京大学 大学院情報理工学系研究科

***Abstract*— From early developmental phase, human infants exhibit complex and various spontaneous whole-body movements. It is often assumed that sensorimotor experiences evoked by such kinds of spontaneous movements have an essential role for development of sensorimotor coordination. In the same phase, they also exhibit acute physical growth, which would affect sensorimotor interactions. Although developmental changes of motor patterns have been well characterized, how a human infant develops their sensorimotor coordination in the midst of drastic changes remains unclear. Here, we quantifiably estimated sensorimotor information of human infant and constructed musculoskeletal dynamic simulation to understand mechanisms underlying early sensorimotor development with acute physical growth.**

I. はじめに

発達初期の運動感覚経験に伴い自然発生する『脳-身体-環境の相互ダイナミクス』が認知/行動の発達に寄与するという概念が提唱されており、脳-身体-環境間を繋ぐ中間要素である『感覚入力』と『運動出力』が発達的行動変容の礎になる可能性が示唆されている。このような概念に注目されている一方で、脳-身体-環境間の相互ダイナミクスが急峻に変化する発達初期において、連続的に変化する感覚入力および運動出力をどのように利用し、その後の行動適応を可能としているかは具体的には検証されていない。

B05-11 では、筋骨格身体に生じる急峻な発達的変化のモデル化を目指すとともに、身体発育を伴った感覚-運動ダイナミクスを介して創発される発達的行動変容のメカニズムを追究する。

2020 年度には実乳児の運動データを基に運動感覚構造の抽出をするとともに、発達シミュレーションの実装に向け、乳児筋骨格身体モデルを作成・修正を進めた。

II. 目的

ヒトは新生児期から乳児期初期に特異的な自発的全身運動を行うことが知られており、この自発運動によって生じる感覚入力や運動出力が後の行動獲得の礎を築いている可能性が指摘されている。一方で、急峻な身体発育を伴う発達初期にこのような複雑な感覚運動情報構造を学習・利用し、行動獲得する機序については調査が進んでいない。

本項目では、実乳児計測実験とシミュレーションを複合することで、乳児期初期の劇的な身体的変化の中で生じる発達メカニズム（超適応）を追究する（Fig. 1）。

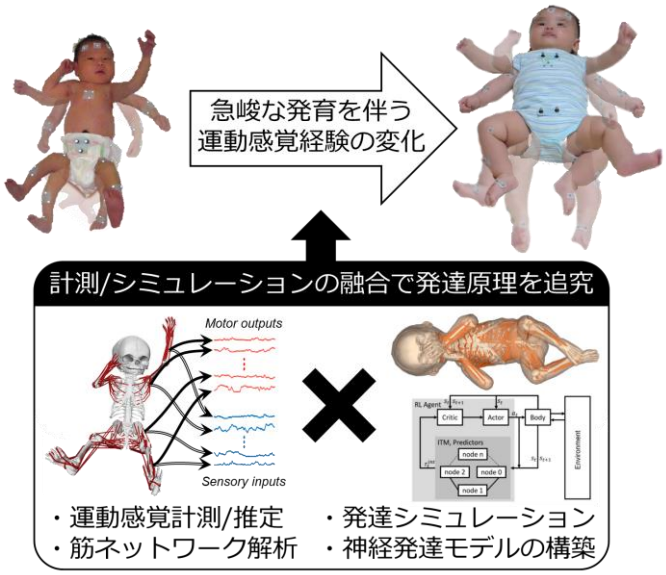


Fig. 1. 計測とシミュレーションを併用した発達原理の追究

III. 研究成果

本年度の具体的成果を以下に 2 つ挙げ，それぞれ概要を説明する。

A. 乳児自発運動で生じる運動感覚情報構造の調査

発達期の脳・脊髄神経系にみられる時間的・空間的パターンを持った自発発火は、神経回路形成に重要な役割を担っていることが知られている。出生前後の新生児・乳児が見せる特有の全身性自発運動にも複雑な空間的、時間的パターンおよび発達的変化を示すことが知られており、神経細胞の自発発火と同様の環境適応に向けた自己調整を含有していると考えられている。ここでは、主に筋骨格系の固有感覚入力および骨格筋活動出力に注目し、発達初期の自発運動によって生じる脳・脊髄神経系の情報構造を定量評価した。新生児（生後 0 ヵ月、10 名）と乳児（生後 3 ヵ月、10 名）を対象として全身関節運動を計測し、全身 144 筋で構成した乳児筋骨格モデルおよび逆動力学解析を用いて筋活動度および固有感覚入

力を推定した。続いて、筋活動度-固有感覚入力間の情報伝達を計算することで、 sensorimotor interactions（以下、SMIs、Fig. 2、左上）として定量化した。二値化した SMIs（Fig. 2、左下）に無限関係モデルを適応することで、感覚運動モジュールとして空間的パターンを抽出した。続いて、短時間窓ごとに瞬時的な SMIs を算出した上で、時間的パターンとその動的遷移を抽出した（Fig. 2 右）。最終的に、新生児―乳児間の差異として、感覚運動モジュール数の増加や動的状態の存在割合やその遷移確率の変化を確認した。この結果から、乳児自発運動時に生じる感覚運動系の神経活動の特性として、共通した感覚運動モジュールを持つとともに、発達に伴い分離/統合する形でその数を増加させること、特異的な動的遷移を持つことが示唆された[1, 2]。

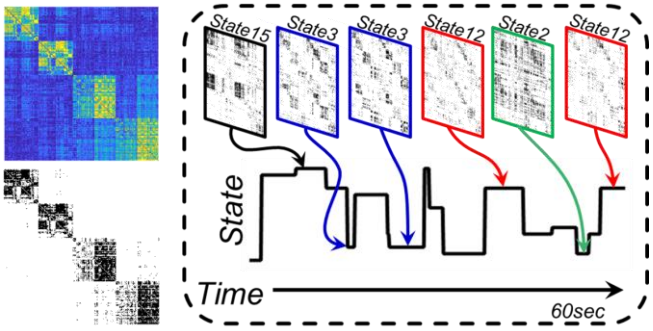


Fig. 2. sensorimotor interactions and state transition

B. 乳児筋骨格身体モデルの作成・修正

A の結果から、発達初期に感覚運動情報が統合/分離しながら変化することが示唆されたが、計測実験からではその変化を説明する学習則やメカニズムは調査できない。我々は発達メカニズムの追究に向けて、胎児・新生児筋骨格モデルを用いた独自の発達シミュレーションを開発・利用してきたが[3]、これまで開発・利用してきた乳児筋骨格モデルには、骨リンク間の協調運動モデルや筋走行の制約モデルが含まれていなかった。ここでは、フリーソフト OpenSim 用に公開されている上腕モデル（MoBL-ARMS Dynamic Upper Limb）および下肢モデル（LaiArnold2017 model）をもとに、骨格標本から抽出した新生児骨格モデルに合わせて筋の起始、停止、中継点や筋走行の制約モデルを修正することで乳児筋骨格モデルを新たに作成した（Fig. 3）。さらに、OpenSim 上では十分な衝突計算や接触計算が不可能であったため、多自由度モデルの接触計算に適した MuJoCo 環境へ移行した。最終的に作成した乳児筋骨格モデルに神経振動子モデルと脊髄反射回路を導入することで自発的な筋活動を生成し、床や自己身体との接触を含めた新生児・乳児自発運動のシミュレーションを可能とした（未発表）。

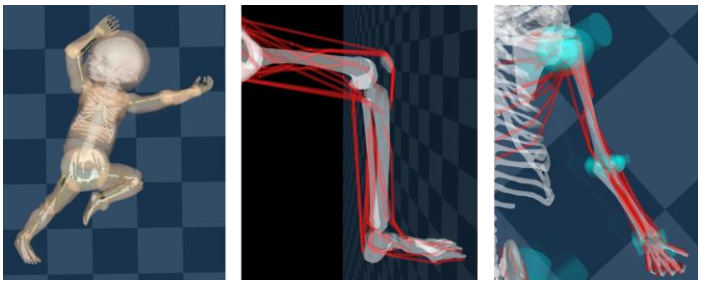


Fig. 3. Newborn and infant simulation on MuJoCo

IV. おわりに

B05-11 では 2020 年度において、ヒト新生児および乳児の自発運動時に生じている感覚運動情報構造の定量評価とその状態遷移について解析し、感覚運動情報が発達に伴って変化していることを示した。また、乳児筋骨格身体モデルに関節協調および筋走行の制約を実装し、MuJoCo 上での乳児自発運動シミュレーションを可能とした。次年度では、計測実験で示した感覚運動情報構造の発達的変化を説明する学習モデルの開発を目指す。

REFERENCES

[1] H Kanazawa, Y Yamada, K Tanaka, M Kawai and Y Kuniyoshi, Developmental change of sensorimotor modules during early infancy, International Congress of Infant Studies, 2020

[2] 金沢星慶、発達初期の自発的全身運動から紐解く脳神経系回路形、日本赤ちゃん学会　第 20 回学術集会、2020

[3] Y Yamada, H Kanazawa, and Y Kuniyoshi. Embodied Brain Model for Understanding Functional Neural Development of Foetuses and Infants Chapter in J. Lockman & C. Tamis-Lemonda (Eds.), Cambridge handbook of infant development.

2020 年度活動報告リスト

1. 日時：2020/4/2
   名称：B04 項目研究打ち合わせ
   場所：web 会議
   内容：研究の進め方について議論した

2. 日時：2020/4/6
   名称：研究打ち合わせ
   場所：web 会議
   内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

3. 日時：2020/4/20
   名称：研究打ち合わせ
   場所：web 会議
   内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

4. 日時：2020/4/22
   名称：B04 項目研究打ち合わせ
   場所：web 会議
   内容：研究の進捗確認をし、今後の進め方について議論した

5. 日時：2020/4/22
   名称：A01 研究打合せ
   場所：zoom
   内容：論文校正の議論

6. 日時：2020/4/30
   名称：研究打ち合わせ
   場所：web 会議
   内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

7. 日時：2020/4/30
   名称：A01-B01 合同班会議
   場所：オンライン会議
   内容：今後の班間連携について議論した

8. 日時：2020/5/13
   名称：B04 項目研究打ち合わせ
   場所：web 会議
   内容：研究の進捗確認をし、今後の進め方について議論した

9. 日時：2020/5/21
   名称：研究打ち合わせ
   場所：web 会議
   内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

10. 日時：2020/6/5
   名称：研究打ち合わせ
   場所：web 会議
   内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

11. 日時：2020/6/17
   名称：研究打ち合わせ
   場所：web 会議
   内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

12. 日時：2020/6/19
   名称：B04 項目研究打ち合わせ
   場所：web 会議
   内容：研究の進捗確認をし、今後の進め方について議論した

13. 日時：2020/6/19
   名称：A01 項目研究打合せ
   場所：zoom
   内容：論文作成の打ち合わせ

14. 日時：2020/6/25
   名称：A02、B02 班会議
   場所：Web 会議
   内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

15. 日時：2020/6/29
   名称：研究打ち合わせ
   場所：web 会議
   内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

16. 日時：2020/7/2
   名称：A03 項目研究打ち合わせ
   場所：web 会議
   内容：サルとヒトに共通の実験課題に関する議論

17. 日時：2020/7/7
   名称：A03・B03 項目研究打ち合わせ

場所：web 会議
内容：サルとヒトに共通の実験課題と，モデル化の対象に関する議論

18. 日時：2020/7/10
名称：A02、B02 班会議
場所：Web 会議
内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

19. 日時：2020/7/13
名称：B04 項目研究打ち合わせ
場所：web 会議
内容：研究の進捗確認をし、今後の進め方について議論した

20. 日時：2020/7/13
名称：研究打ち合わせ
場所：web 会議
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

21. 日時：2020/7/25
名称：A03・B03 項目研究打ち合わせ
場所：web 会議
内容：サルにおける運動主体感を計測する実験の打ち合わせ

22. 日時：2020/7/28
名称：A02、B02 班会議
場所：Web 会議
内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

23. 日時：2020/7/29
名称：研究打ち合わせ
場所：web 会議
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

24. 日時：2020/7/31
名称：研究打ち合わせ
場所：web 会議
内容：研究の今後の進め方について議論した

25. 日時：2020/8/4
名称：A02、B02 班会議
場所：Web 会議
内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

26. 日時：2020/8/11
    名称：A02、B02 班会議
    場所：Web 会議
    内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

27. 日時：2020/8/18
    名称：A03/B05-8 項目研究打ち合わせ
    場所：web 会議
    内容：運動主体感に関わる脳のネットワーク解析の結果と今後の方針について検討

28. 日時：2020/8/19
    名称：B04 項目研究打ち合わせ
    場所：Web 会議
    内容：研究の進捗確認をし、今後の進め方について議論した

29. 日時：2020/8/21
    名称：研究打ち合わせ
    場所：web 会議
    内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

30. 日時：2020/8/28
    名称：A02、B02 班会議
    場所：Web 会議
    内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

31. 日時：2020/9/1
    名称：研究打ち合わせ
    場所：web 会議
    内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

32. 日時：2020/9/15
    名称：A02、B02 班会議
    場所：Web 会議
    内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

33. 日時：2020/9/16
    名称：B04 項目研究打ち合わせ
    場所：web 会議
    内容：研究の進捗確認をし、今後の進め方について議論した

34. 日時：2020/9/16
    名称：研究打ち合わせ

場所：web 会議
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

35. 日時：2020/9/24
名称：A02、B02 班会議
場所：Web 会議
内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

36. 日時：2020/10/1
名称：A01 項目研究打合せ
場所：zoom
内容：研究打合せ

37. 日時：2020/10/2
名称：研究打ち合わせ
場所：web 会議
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

38. 日時：2020/10/2
名称：A02、B02 班会議
場所：Web 会議
内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

39. 日時：2020/10/9
名称：A02、B02 班会議
場所：Web 会議
内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

40. 日時：2020/10/10
名称：第 1 回一般公開シンポジウム
場所：オンライン
内容:「ポストコロナ社会における超適応」と題して本領域の 7 名の研究者が広く一般に向けて講演, パネルディスカッションを行った

41. 日時：2020/10/13
名称：研究打ち合わせ
場所：zoom 会議
内容：げっ歯類および霊長類における情動行動異常の検討課題について議論した

42. 日時：2020/10/15
名称：B04 項目研究打ち合わせ
場所：web 会議

内容：研究の進捗確認をし、今後の進め方について議論した

43. 日時：2020/10/15
    名称：研究打ち合わせ
    場所：web 会議
    内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

44. 日時：2020/10/16
    名称：A02、B02 班会議
    場所：Web 会議
    内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

45. 日時：2020/10/22
    名称：筋活動解析打ち合わせ
    場所：zoom 会議
    内容：動物実験の行動・筋活動解析について議論した

46. 日時：2020/10/22
    名称：A02、B02 班会議
    場所：Web 会議
    内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

47. 日時：2020/10/30
    名称：研究打ち合わせ
    場所：web 会議
    内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

48. 日時：2020/10/30
    名称：A02、B02 班会議
    場所：Web 会議
    内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

49. 日時：2020/11/5
    名称：B03 班会議
    場所：オンライン会議
    内容：研究の進捗発表とディスカッション

50. 日時：2020/11/5
    名称：A02、B02 班会議
    場所：Web 会議
    内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

51. 日時：2020/11/7

名称：B 班会議
場所：オンライン
内容：B 班の計画・公募班研究代表者全員が研究内容を講演し，項目間連携について議論した

52. 日時：2020/11/11
名称：研究打ち合わせ
場所：web 会議
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

53. 日時：2020/11/12
名称：A02、B02 班会議
場所：Web 会議
内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

54. 日時：2020/11/17
名称：A01 項目研究打合せ
場所：zoom
内容：研究打合せ

55. 日時：2020/11/18
名称：B04 項目研究打ち合わせ
場所：web 会議
内容：研究の進捗確認をし、今後の進め方について議論した

56. 日時：2020/11/19
名称：A02、B02 班会議
場所：Web 会議
内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

57. 日時：2020/11/26
名称：研究打ち合わせ
場所：web 会議
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

58. 日時：2020/11/26
名称：A02、B02 班会議
場所：Web 会議
内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

59. 日時：2020/12/10
名称：研究打ち合わせ
場所：web 会議

内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

60. 日時：2020/12/10
名称：A02、B02 班会議
場所：Web 会議
内容：サルの腱再配置の解析に関する打合せ

61. 日時：2020/12/13
名称：姿勢制御実験セットアップ
場所：茨城県立医療大学
内容：研究のセットアップを行い，プロトコルについて議論した

62. 日時：2020/12/14
名称：A02、B02、B05-3 班会議
場所：Web 会議
内容：サルの腱再配置のモデリングに関する打合せ

63. 日時：2020/12/18
名称：A01 項目研究打合せ
場所：zoom
内容：EI バランスのモデル化についての議論

64. 日時：2020/12/21
名称：B04 項目研究打ち合わせ
場所：web 会議
内容：研究の進捗確認をし、今後の進め方について議論した

65. 日時：2020/12/22
名称：研究打ち合わせ
場所：web 会議
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

66. 日時：2020/12/23
名称：A05 項目　新規共同研究打合せ
場所：Zoom 会議
内容：班内における今後の共同研究について議論した

67. 日時：2020/12/28　2020/12/20
名称：B03 班,B05-8 班、研究討論
場所：東北工業大学　伊藤仁研究室
内容：超適応と即興性について議論した

68. 日時：2021/1/6

名称：研究打ち合わせ
場所：web 会議
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

69. 日時：2021/1/26
名称：A01 項目研究打合せ
場所：zoom
内容：論文確認作業

2020 年度研究業績リスト

学術論文（英文誌）

1. Suzuki M, Onoe K, Sawada M, Takahashi N, Higo N, Murata Y, Tsukada YH, Isa T, Onoe H, Nishimura Y, The ventral striatum is a key node of cortical reorganization required for functional recovery of finger dexterity after spinal cord injury in monkeys, Cerebral Cortex, 30, 3259-3270, 2020

2. K. Kaminishi, R. Chiba, K. Takakusaki, and J. Ota, Investigation of the effect of tonus on the change in postural control strategy using musculoskeletal simulation, Gait & Posture, 76, 298-304, 2020

3. W. Wen, and P. Haggard, Prediction error and regularity detection underlie two dissociable mechanisms for computing the sense of agency, Cognition, 195, 104074, 2020

4. M. Toeda, S. Aoi, S. Fujiki, T. Funato, K. Tsuchiya, D. Yanagihara, Gait Generation and Its Energy Efficiency Based on Rat Neuromusculoskeletal Model, Frontiers in Neuroscience, 13, 1337, 2020

5. N. Yang, Q. An, H. Kogami, K. Yoshida, H. Yamakawa, Y. Tamura, S. Shimoda, H. Yamasaki, M. Sonoo, M. Itkonen, F. Alnajjar, N. Hattori, M. Kinomoto, K. Takahashi, T. Fujii, H. Otomune, I. Miyai, A. Yamashita, H. Asama, Temporal muscle synergy features estimate effects of short-term rehabilitation in sit-to-stand of post-stroke patients, IEEE Robotics and Automation Letters, 2020

6. R. Ohata, T. Asai, H. Kadota, H. Shigemasu, K. Ogawa, and H. Imamizu, Sense of agency beyond sensorimotor process: Decoding self-other action attribution in the human brain, Cerebral Cortex, 30, 7, 4076-4091, 2020

7. Y. Koike, T. Kawase, H. Kambara, N. Schwighofery, N. Yoshimura, Muscle Synergy Analysis for Rehabilitaion, Examines in Physical Medicine and Rehabilitation, 2, 5, 1-2, 2020

8. D. Tamura, S. Aoi, T. Funato, S. Fujiki, K. Senda, K. Tsuchiya, Contribution of Phase Resetting to Adaptive Rhythm Control in Human Walking Based on the Phase Response Curves of a Neuromusculoskeletal Model, Frontiers in Neuroscience, 14, 17, 2020

9. W. Wen, H. Shibata, R. Ohata, A. Yamashita, H. Asama, and H. Imamizu, The Active Sensing of Control Difference, iScience, 23, 101112, 2020

10. Takeru Honda, Hiroshi Mitoma, Hirotaka Yoshida, Kyota Bando, Hiroo Terashi, Takeshi Taguchi, Yohane Miyata, Satoko Kumada, Takashi Hanakawa, Hitoshi Aizawa, Shiro Yano, Toshiyuki Kondo, Hidehiro Mizusawa, Mario U Manto, Shinji Kakei, Assessment and rating of motor cerebellar ataxias with the Kinect v2 depth sensor: extending our appraisal, Frontiers in Neurology, 11, 179, 2020

11. Xinzhe Li, Bruno Mota, Toshiyuki Kondo, Slawomir Nasuto, and Yoshikatsu Hayashi, EEG Dynamical

Network Analysis Method Reveals the Neural Signature of Visual-Motor Coordination, PLoS ONE, 15, 5, e0231767, 2020

12. Y. Nagumo, Y. Ueta+, H. Nakayama+, H. Osaki, Y. Takeuchi, N. Uesaka, M. Kano, M. Miyata*, Tonic GABAergic inhibition is essential for nerve injury-induced afferent remodeling in the somatosensory thalamus and ectopic sensations, Cell Reports, 31, 12, e107797, 2020

13. Aizawa H, Sun W, Sugiyama K, Itou Y, Aida T, Cui W, Toyoda S, Terai H, Yanagisawa M, Tanaka K, Glial glutamate transporter GLT-1 determines susceptibility to spreading depression in the mouse cerebral cortex, GLIA, 2020

14. Chiyohara S, Furukawa J, Noda T, Morimoto J, and Imamizu H, Passive training with upper extremity exoskeleton robot affects proprioceptive acuity and performance of motor learning, Scientific Reports, 10, e11820, 2020

15. Vancraeyenest P, Arsenault JT, Li X, Zhu Q, Kobayashi K, Isa K, Isa T, Vanduffel W, Selective mesoaccumbal pathway inactivation affects motivation but not reinforcement-based learning in macaques, Neuron, 108, 568-581, 2020

16. Cui W, Aida T, Ito H, Kobayashi K, Wada Y, Kato S, Nakano T, Zhu M, Isa K, Kobayashi K, Isa T, Tanaka K, Aizawa H, Dopaminergic signaling in the nucleus accumbens modulates stress-coping strategies during inescapable stress, J Neurosci, in press, 2020

17. Suzuki K, Elegheert J, Song I, Sasakura H, Senkov O, Matsuda K, Kakegawa W, Clayton AJ, Chang VT, Ferrer-Ferrer M, Miura E, Kaushik R, Ikeno M, Morioka Y, Takeuchi Y, Shimada T, Otsuka S, Stoyanov S, Watanabe M, Takeuchi K, Dityatev A, Aricescu AR, Yuzaki M, A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits, Science, 369, 6507, eabb4853, 2020

18. Ito H, Nozaki K, Sakimura K, Abe M, Yamawaki S, & Aizawa H, Activation of proprotein convertase in the mouse habenula causes depressive-like behaviors through remodeling of extracellular matrix, Neuropsychopharmacology, in press, 2020

19. Nguyen P.T.M, Hayashi Y, Baptista M.D.S, and Kondo T, Collective almost synchronization-based model to extract and predict features of EEG signals, Scientific Reports, 10, 1, 16342, 2020

20. Kikutani K, Giga H, Hosokawa K, Shime N, Aizawa H, Microglial translocator protein and stressor-related disorder, Neurochem Int, in press, 2020

21. Wen W, Shimazaki N, Ohata R, Yamashita A, Asama H, & Imamizu H, Categorical perception of control, eNeuro, 7, 5, ENEURO.0258-20.2020, 2020

22. Okamoto S, Sohn J,Tanaka T, Takahashi M, Ishida Y, Yamauchi K, Koike M, Fujiyama F, Hioki H, Overlapping Projections of Neighboring Direct and Indirect Pathway Neostriatal Neurons to Globus Pallidus External Segment, iScience, 23, 9, 2020

23. Giga H, Ji B, Kikutani K, Fukuda S, Kitajima T, Katsumata S, Matsumata M, Suhara T, Yamawaki S, Shime N, Hosokawa K, Aizawa H, Pharmacological and genetic inhibition of translocator protein 18 kDa ameliorated neuroinflammation in murine endotoxemia model, SHOCK, in press, 2020

24. Yaron A, Kowalski D, Yaguchi H Takei T, Seki K, Forelimb force direction and magnitude independently controlled by spinal modules in the macaque, PNAS, 117, 44, 27655-27666, 2020

25. Yamashita A, Sakai Y, Yamada T, Yahata N, Kunimatsu A, Okada N, Itahashi T, Hashimoto R, Mizuta H, Ichikawa N, Takamura M, Okada G, Yamagata H, Harada K, Matsuo K, Tanaka SC, Kawato M, Kasai K, Kato N, Takahashi H, Okamoto Y, Yamashita O, Imamizu H, Generalizable brain network markers of major depressive disorder across multiple imaging sites, PLos Biology, 18, 12, e3000966, 2020

26. Watanabe T, Sakamoto K, Meta-analysis of cognitive and behavioral tests in leptin- and leptin receptor-deficient mice, Neuroscience Research, in press, 2020

27. Oya T, Takei T, Seki K, Distinct sensorimotor feedback loops for dynamic and static control of primate precision grip, Communications Biology, 3, 156, 2020

28. Piovanelli Enrico, Piovesan Davide, Shirafuji Shouhei, Su Becky, Yoshimura Natsue, Ogata Yousuke, & Ota Jun, Towards a simplified estimation of muscle activation pattern from MRI and EMG using electrical network and graph theory, Sensors, 20, 3, 724, 1-20, 2020

29. Yano S, Hayashi Y, Murata Y, Imamizu H, Maeda T, and Kondo T, Statistical Learning model of the Sense of Agency, Frontiers in Psychology, 11, 539957, 2020

30. Inada R, Miyamoto K, Tanaka N, Moriguchi K, Kadomatsu K, Takeuchi K, Kusunoki S, Chondroitin sulfate N-acetylgalactosyltransferase-1 knockout shows milder phenotype in experimental autoimmune encephalomyelitis than in wild type, Glycobiology, in press, 2020

31. Suzuki Y, Nakamura A, Milosevic M, Nomura K, Tanahashi T, Endo T, Sakoda S, Morasso P, Nomura T, Postural instability via a loss of intermittent control in elderly and patients with Parkinson's disease: A model-based and data-driven approach, Chaos, 30, 11, 113140, 2020

32. Sakamoto K, Kawaguchi N, Mushiake H, Differences in task-phase-dependent time-frequency patterns of local field potentials in the dorsal and ventral regions of the monkey lateral prefrontal cortex, Neuroscince Research, 156, 41-49, 2020

33. Kato J, Yamada T, Kawaguchi H, Matsuda K, Higo N, Functional near-infrared-spectroscopy-based measurement of changes in cortical activity in macaques during post-infarct recovery of manual dexterity, Scientific Reports, 10, 1, 1-12, 2020

34. Amemiya K, Morita T, Hirose S, Ikegami T, Hirashima M, Naito E, Neurological and behavioral features of locomotor imagery in the blind, Brain Imaging and Behavior, 2020

35. Naito E, Morita T, Asada M, Importance of the primary motor cortex in development of human hand/finger dexterity, Cerebral Cortex Communications, 2020

36. Reinhard Blickhan, Emanuel Andrada, Eishi Hirasaki, Naomichi Ogihara, Trunk and leg kinematics of grounded and aerial running in bipedal macaques, Journal of Experimental Biology, jeb.225532, 2020

37. Isa K, Sooksawate T, Kobayashi K, Kobayashi K, Redgrave P, Isa T, Dissecting the tectal output channels for orienting and defense responses, eNeuro, 7, ENEURO.0271-20.2020, 2020

38. Tokuoka K, Kasai M, Kobayashi K, Isa T, Anatomical and electrophysiological analysis of cholinergic projections from the parabigeminal nucleus to the superficial superior colliculus, J Neurophysiol, 124, 1968-1985, 2020

39. Matsumoto M, Sakurada T, Yamamoto SI, Distinct bilateral prefrontal activity patterns associated with the qualitative aspect of working memory characterized by individual sensory modality dominance, PLoS ONE, 15, 8, e023835, 2020

40. Schwerdt HN, Amemori K, Gibson DJ, Stanwicks LL, Yoshida T, Bichot NP, Amemori S, Desimone R, Langer R, Cima MJ, Graybiel AM, Dopamine and beta-band oscillations differentially link to striatal value and motor control, Sci Adv, 25,6(39), eabb9226, 2020

41. J. Chai, M. Hayashibe, Motor Synergy Development in High-performing Deep Reinforcement Learning algorithms, IEEE Robotics and Automation Letters, 5(2), 1271-1278, 2020

42. D. Achanccaray, M. Hayashibe, Decoding Hand Motor Imagery Tasks within the Same Limb from EEG Signals Using Deep Learning, IEEE Transactions on Medical Robotics and Bionics, 2(4), 692-699, 2020

43. Inoue T, Kobayashi K, Matsumoto R (CA), Inouchi M, Togo M, Togawa J, Usami K, Shimotake A, Matsuhashi M, Kikuchi T, Yoshida K, Kawawaki H, Sawamoto N, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A, Engagement of cortico-cortical and cortico-subcortical networks in a patient with epileptic spasms: An integrated neurophysiological study, Clin Neurophysiol, 131, 2255-2264, 2020

44. Nakatani M, Matsumoto R (CA), Kobayashi K, Hitomi T, Inouchi M, Matsuhashi M, Kinoshita M, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Hattori N, Ikeda A, Electrical Cortical Stimulations Modulate Spike and Post-Spike Slow-Related High-Frequency Activities in Human Epileptic Foci, Clin Neurophysiol, 131, 1741-1754, 2020

45. Nakae T, Matsumoto R (CA), Kunieda T, Arakawa Y, Kobayashi K, Shimotake A, Yamao Y, Kikuchi T, Aso T, Matsuhashi M, Yoshida K, Ikeda A, Takahashi R, Lambon Ralph MA, Miyamoto S, Connectivity Gradient in the Human Left Inferior Frontal Gyrus: Intraoperative Cortico-Cortical Evoked Potential Study, Cerebral Cortex 30, 4633-4650, 2020

46. Shibata S, Yamao Y, Kunieda T, Inano R, Nakae T, Nishida S, Inada T, Takahashi Y, Kikuchi T,

Arakawa Y, Yoshida K, Matsumoto R, Ikeda A, Mima T, Miyamoto S, Intraoperative electrophysiological mapping of medial frontal motor areas and functional outcomes, World Neurosurgery, 138, e389-e404, 2020

47. Oga K, Yozu A, Kume Y, Seki H, Tsuchiya N, Nakai K, Matsushita A, Mutsuzaki H, Kohno Y, Robotic rehabilitation of the paralyzed upper limb for a stroke patient using the single-joint hybrid assistive limb: a case study assessed by accelerometer on the wrist, Journal of Physical Therapy Science, 32, 2, 192-196, 2020

48. Koseki K, Yozu A, Takano H, Abe A, Yoshikawa K, Maezawa T, Kohno Y, Mutsuzaki H, Gait training using the Honda Walking Assist Device® for individuals with transfemoral amputation: A report of two cases, J Back Musculoskelet Rehabil, 33, 2, 339-344, 2020

49. Hiroshi Kishimoto, Arito Yozu, Yutaka Kohno, Hirotaka Oose, Nutritional improvement is associated with better functional outcome in stroke rehabilitation: A cross-sectional study using controlling nutritional status, Journal of Rehabilitation Medicine, 52, 3, jrm00028, 2020

50. Okamoto S, Yamauchi Y, Sohn J, Takahashi M, Ishida Y, Furuta T, Koike M, Fujiyama F, Hioki H, Exclusive Labeling of Direct and Indirect Pathway Neurons in the Mouse Neostriatum by an Adeno-Associated Virus Vector with Cre/lox System, Star Protocols, 19, 2021

51. Ishii D, Osaki H, Yozu A, Ishibashi K, Kawamura K, Yamamoto S, Miyata M, Kohno Y, Ipsilesional spatial bias after a focal cerebral infarction in the medial agranular cortex: A mouse model of unilateral spatial neglect, Behav Brain Res, in press, 2021

52. Kato J, Y Murata Y, Takashima I, Higo N, Time- and area-dependent macrophage/microglial responses after focal infarction of the macaque internal capsule, Neuroscince Research, in press, 2021

53. Kei Aoyagi, Wen Wen, Qi An, Shunsuke Hamasaki, Hiroshi Yamakawa, Yusuke Tamura, Atsushi Yamashita and Hajime Asama, Modified sensory feedback enhances the sense of agency during continuous body movements in virtual reality, Scientific Reports, 11, 2021

54. Morita T, Naito E, Asada M, Examination of the development and aging of brain deactivation using a unimanual motor task, Advanced Robotics, in press, 2021

55. Kato R, Hayashi T, Onoe K, Yoshida M, Tsukada H, Onoe H, Isa T, Ikeda T, The posterior parietal cortex contributes to visuomotor processing for saccades in blindsight macaques, Communications Biology, in press, 2021

56. Chen C-Y, Matrov D, Veale R, Onoe H, Yoshida M, Miura K, Isa T, Properties of visually-guided saccadic behavior and bottom-up attention in marmoset, macaque, and human, J Neurophysiol, 125, 437-457, 2021

57. Takakuwa N, Isa K, Onoe H, Takahashi J, Isa T, Contribution of the pulvinar and lateral geniculate

nucleus to the control of visually guided saccades in blindsight monkeys, J Neurosci, in press, 2021

58. Zubair M, Murris S, Isa K, Onoe H, Koshimizu Y, Kobayashi K, Vanduffel W, Isa T, Divergent whole brain projections from the ventral midbrain in macaque monkeys, Cerebral Cortex, in press, 2021

59. Koshimizu Y, Isa K, Kobayashi K, Isa T, Double viral vector technology for selective manipulation of neural pathways with higher level of efficiency and safety, Gene Therapy, in press, 2021

60. J. Han, J. Chai, M. Hayashibe, Synergy Emergence in Deep Reinforcement Learning for Full-dimensional Arm Manipulation, IEEE Transactions on Medical Robotics and Bionics, in press, 2021

61. Arjonilla FJ, Kobayashi Y, Supervised learning of mapping from sensor space to chained form for unknown non-holonomic driftless systems, Industrial Robot, in press, 2021

62. Ken-ichi Okada, Kenichiro Miura, Michiko Fujimoto, Kentaro Morita, Masatoshi Yoshida, Hidenaga Yamamori, Yuka Yasuda, Masao Iwase, Mikio Inagaki, Takashi Shinozaki, Ichiro Fujita, Ryota Hashimoto, Impaired inhibition of return during free-viewing behaviour in patients with schizophrenia, Scientific Reports, 11, 3237, 2021

国際会議　講演・発表

1. Takai A, Rivela D, Lisi G, Noda T, Teramae T, Imamizu H, and Morimoto J, Neural investigation towards motor skill improvements through brain-computer interface-based training, The 6th International Conference Brain-Computer Interface: Science and Practice (BCI Samara 2020), Online, 2020

2. Takeuchi K, Suzuki K, Yuzaki M, A synthetic synapse organizer restores the functions from spional cord injuries, Federation of Europian Neuroscience Societies 2020, Online, UK, 2020

3. Takakusaki K, Takahashi M, Fukuyama S, Noguchi T, Chiba R, Possible pathophysiological mechanisms of postural disturbance in Parkinson's disease, EMBC 2020, Online, Canada, 2020

4. Takakusaki K, Takahashi M, Noguchi T, Chiba R, Postural control during movements by an interaction between the reticulospinal tract and flexion reflex afferents, Online, Japan, 2020

5. Ruoxi Wang, Qi An, Ningjia Yang, Hiroki Kogami, Kazunori Yoshida, Hiroyuki Hamada, Shingo Shimoda, Hiroshi Yamasaki, Moeka Sonoo, Fady Alnajjar, Noriaki Hattori, Kouji Takahashi, Takanori Fujii, Hironori Otomune, Ichiro Miyai, Atsushi Yamashita and Hajime Asama, Muscle Tension Analysis in Stroke Patient Sit-to-Stand Motion by Joint Torque-Based Normalization, 5th International Conference on NeuroRehabilitation (ICNR2020), Online, Spain, 2020

6. H Kanazawa, Y Yamada, K Tanaka, M Kawai and Y Kuniyoshi, Developmental change of sensorimotor modules during early infancy, International Congress of Infant Studies, Online, UK, 2020

7. Isa T, Systems neuroscience of functional recovery after brain and spinal cord injury, Plenary lecture in the 1st Taiwan Society for Neuroscience Meeting, online, Twaiwan, 2020

8. Isa T, How does the non-conscious visuo-motor function emerge after damage to the primary visual cortex?, 1st CU-KU Symposium "Advances in Neuroscience Research", Bangkok, Thailand, 2020

9. Isa T, Neurobiology of recovery after brain and spinal cord injury in macaque models, NIH Neuroscience Seminar Series, Bethesda, USA, 2020

10. Ken-ichi Amemori, Identifying the function of primate striosome-related circuitry on pessimistic valuation and anxiety, The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Online, Japan, 2020

11. Ken-ichi Amemori, Physiological approach to identify primate cortico-basal ganglia circuits that generate anxiety, The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Online, Japan, 2020

12. J. Han, J. Chai, M. Hayashibe, Emergence of Motor Synergy in Multi-directional Reaching with Deep Reinforcement Learning, IEEE/SICE International Symposium on System Integration, Online, Japan, 2020

13. Matsumoto R, Cortico-Cortical Evoked Potential, Online Conference from the Intraoperative Monitoring Spanish Association 2020 (AMINE 2020), Online, Spain, 2020

14. Matsumoto R, Probing connectivity & epileptogenicity using cortico-cortical evokedpotential, 2nd Xuanwu Epilepsy & Brain Science International Forum, Online, China, 2020

国内会議　講演・口頭発表

1. 太田順，超適応への道のり，計測自動制御学会 第 32 回自律分散システム・シンポジウム，芝浦工業大学芝浦キャンパス，2020
2. 上西 康平, 千葉 龍介, 高草木 薫, 太田 順, 床面水平外乱時の筋緊張が姿勢制御戦略に及ぼす影響, 第 32 回自律分散システム・シンポジウム，芝浦工業大学芝浦キャンパス，2020
3. 四津有人，石井大典，金澤淳史，松下明，河野 豊，パーキンソン病の静止立位中の重心動揺：服薬前後の変動と日差変動，第 32 回自律分散システム・シンポジウム，芝浦工業大学芝浦キャンパス，2020
4. 尾村 優一郎，上西 康平，千葉 龍介，高草木 薫，太田 順，パーキンソン病の姿勢制御モデル構築のための計算機モデルにおける姿勢異常の表現，第 32 回自律分散システム・シンポジウム，芝浦工業大学芝浦キャンパス，2020
5. 三ツ木 知愛, 舩戸 徹郎, 小松 拓実, 酒井 隆太郎, 鴻巣 暁, 柳原 大，歩行の予期的動作の解明のためのラットの VR 実験環境の構築，第 32 回自律分散システム・シンポジウム，芝浦工業大学芝浦キャンパス，2020
6. 藤田 章寛, 鴻巣 暁, 舩戸 徹郎, 柳原 大，予測可能な傾斜外乱に対するラットの姿勢動作学習の解析，第 32 回自律分散システム・シンポジウム，芝浦工業大学芝浦キャンパス，2020
7. 高草木薫，脳幹のモノアミンと歩行と睡眠，脳幹アミンの会，東京（小児神経学クリニック），2020
8. 今水 寛，操作感の脳科学，東京大学オープンイノベーションフォーラム「ロボティクスの新展開」，ベルサール八重洲（東京都中央区八重洲），2020
9. 今水 寛，感覚-運動学習のメカニズム，日本ボバース研究会・関東甲信越神ブロック成人部門合同症例発表会・特別講演，TKP 西新宿カンファレンスセンター（東京都新宿区西新宿），2020
10. 山下 歩，八幡憲明，國松 聡，岡田直大，板橋貴史，橋本龍一郎，水田弘人，市川奈穂，高村真広，岡田剛，山形弘隆，原田健一郎，松尾幸治，田中沙織，川人光男，笠井清登，加藤進昌，高橋英彦，岡本泰昌，山下宙人，今水 寛，独立施設で撮像されたデータに汎化する大うつ病の安静時機能的結合マーカー，第 43 回日本神経科学大会 基礎-臨床連携シンポジウム「人工知能とビッグデータは精神神経疾患の神経科学に何をもたらすか？」，オンライン開催，2020
11. Koizumi A, Cortese A, Ohata R, and Imamizu H, Integrating diverse events to form holistic fear memories in the human brain, 第 43 回日本神経科学大会 シンポジウム「Emergence and regulation of fear - from mouse behavior to human imagination」，オンライン開催，2020
12. 今水 寛，心理学・神経科学から見た「男性脳・女性脳」，第 19 回東京大学ホームカミングデイ文学部企画・文学部が見てきた「女性と社会」，YouTube ライブ，2020
13. 今水 寛，人工物と脳：人工物への適応と脳活動の変化，第 3 回「サスティナブルな日本のものづくり」研究会，オンライン開催，2020
14. 太田 順，身体性システム科学と超適応の科学，第 30 回 日本神経回路学会全国大会(JNNS2020),

オンライン開催，2020

15. 太田 順，超適応の科学：概要，第 50 回 日本臨床神経生理学会学術大会 関連学会合同シンポジウム 超適応の臨床生理学，ハイブリッド開催（京都（国立京都国際会館)），2020
16. 太田 順，人に対する長期的な支援を指向した人工物システム設計，第 3 回人工物工学コロキウム「人・もの・社会の共存を目指す人工物工学」，オンライン開催，2020
17. 太田 順，「超適応の科学」への道のり，計測自動制御学会 第 32 回自律分散システム・シンポジウム，東京（芝浦工業大学芝浦キャンパス)，2020
18. 太田 順，人を長期的に支えるロボット技術，東京大学国際オープンイノベーションフォーラム ロボティクスの新展開，東京（ベルサール八重洲)，2020
19. 佐藤彰紀，奥崎秀武，虫明元，坂本一寛，ターゲット探索課題を段階的に学習するニューラルネット強化学習モデル，第 30 回 日本神経回路学会全国大会(JNNS2020)，オンライン開催，2020
20. 坂本 一寛，川口 典彦，虫明 元，シータおよびガンマ振動はサルの外側前頭前野内のサブ領域の違いを特徴付ける，第 43 回 日本神経科学大会，オンライン開催，2020
21. 高草木薫，パーキンソン病の姿勢と歩行，第 61 回　日本神経学会，岡山，2020
22. 高草木薫，大脳基底核の機能と姿勢制御，第 9 回　北海道神経難病リハビリバージョン研究会，オンライン開催，2020
23. 高草木薫，パーキンソン病の姿勢と歩行，第 3 回　神奈川リハビリバージョン研究会，オンライン開催，2020
24. 高草木薫，Challenged Person と ポストコロナ，新学術領域「超適応」第 1 回公開シンポジウム，オンライン開催，2020
25. 高草木薫，進化と退化から観る二足歩行のメカニズム，第 35 回　日本脊髄外科学会，神奈川＋オンライン開催，2020
26. 高橋未来，中島敏，宮岸沙織，福山秀青，野口智弘，千葉龍介，高草木薫，ネコ前肢リーチング運動に随伴する姿勢制御の時空間的定量化，北海道医学大会　生理系地方会，オンライン開催，2020
27. 中島敏，高橋未来，福山秀青，高草木薫，猫がターゲット位置変化を予測したか否かが到達運動前の姿勢に反映される，第 67 回中部日本生理学会，オンライン開催，2020
28. Qi An，山川博司，湖上碩樹，吉田和憲，王若曦，山下淳，淺間一，石黒周，下田真吾，楊濘嘉，山崎弘嗣，園尾萌香，　Alnajjar Fady，服部 憲明，高橋幸治，藤井崇典，乙宗宏範，宮井一郎，倉爪亮，片麻痺患者の起立動作中の手すりにかかる力を用いた運動障害の度合の分類，第 38 回日本ロボット学会，オンライン開催，2020
29. 湖上碩樹，安琪，吉田和憲，王若曦，山川博司，楊濘嘉，山崎弘嗣，Fady Alnajjar，園尾萌香，下田真吾，服部憲明，高橋幸治，崇典，乙宗宏範，宮井一郎，田村雄介，山下淳，淺間一，リハビリテーションにおける片麻痺患者の起立動作の改善課程の解明～滑らかさと安定性による評価～，計測自

動制御学会システム・情報部門学術講演会 2020 講演論文集（SSI2020），オンライン開催，2020

30. 内藤栄一，Negative BOLD 現象の発達変化から推測する脳の抑制機構の発達と機能分化，JST 戦略的創造研究推進事業（CREST）脳領域／個体／集団間のインタラクション創発原理の解明と適用 Zoom 講演，オンライン開催， 2020
31. 内藤栄一，小脳の発達変化から考察するヒトの運動機能発達，JST 戦略的創造研究推進事業（CREST）脳領域／個体／集団間のインタラクション創発原理の解明と適用　Zoom 講演，オンライン開催，2020
32. 内藤栄一，人の脳内身体表現の発達，Motor Control 研究会　Zoom 講演，オンライン開催，2020
33. 内藤栄一, 脳内身体表現の理解と応用, 新化学技術推進協会　ライフサイエンス技術部会　脳科学分科会　講演会，オンライン開催，2020
34. 内藤栄一, 人の脳内身体表現の理解と応用, 応用脳科学アカデミー＆ワークショップ　アドバンスコース「ブレインヘルスケアとリハビリテーション」第 1 回　講演会，オンライン開催，2020
35. 金沢星慶，発達初期の自発的全身運動から紐解く脳神経系回路形成，日本赤ちゃん学会　第 20 回学術集会，オンライン開催，2020
36. 宮脇寛行，水関健司，徐波睡眠時における脳領域横断的な細胞間相互作用のダイナミクス，第 43 回日本神経科学大会，オンライン開催，2020
37. 雨森賢一,「不安の源」は脳の中にある，第 43 回日本神経科学大会 市民公開パネルディスカッション「2050 年の脳科学と社会」，オンライン開催，2020
38. 雨森賢一, 接近回避葛藤の柔軟な切り替えを行う線条体モジュール仮説, 生理研研究会２０２０　意思決定研究の新展開　~ 社会共感・主観価値の生成・葛藤に関わる神経メカニズム ~，オンライン開催，2020
39. 猪股 映史，Felipe M. Ramos，沓澤 京，大脇 大，林部 充宏，サイクリング運動の速度・負荷変化に対する筋シナジー適応解析，第 38 回日本ロボット学会学術講演会，オンライン開催，2020
40. 清水寛子，沓澤 京，大脇 大，林部 充宏，深層強化学習を用いたばね付き準受動歩行モデルにおける歩容生成，第 21 回計測自動制御学会 SI 部門講演会，オンライン開催，2020
41. 松本理器，頭蓋内脳波 state-of-the art（教育講演 11），第 50 回日本臨床神経生理学会学術大会，オンライン開催，2020
42. 松本理器，言語機能マッピング guidelines and beyond 2020，第 18 回 Awake Surgery 学会，オンライン開催，2020
43. 松本理器，てんかん病態から垣間見る高次脳機能とその変容（教育講演 II），第 44 回日本神経心理学会学術集会，オンライン開催，2020
44. 松本理器，脳機能局在の知（特別企画 2　脳科学の知），第 40 回日本脳神経外科コングレス総会，オンライン開催，2020

45. 武山博文，The engagement of secondary motor areas in response inhibition: A combined study of human epicortical ECoG and direct cortical stimulation during the Go/No-Go task，The 708th Human Brain Research Center Seminar，オンライン開催，2020
46. 十河正弥，松本理器，ヒト一次運動感覚野と高次運動/言語皮質における皮質間ネットワークの特徴の差異：皮質皮質間誘発電位を用いた検討，第 43 回日本神経科学学会，オンライン開催，2020
47. 十河正弥，松本理器，難治部分てんかん患者における皮質間ネットワークの特徴と臨床所見との関連：皮質皮質間誘発電位を用いた検討，第 50 回臨床神経生理学会，オンライン開催，2020
48. 十河正弥，松本理器，Characteristics of intercortical epileptic network in focal epilepsy patients: a cortico-cortical evoked potential study，第 61 回日本神経学会学術大会，オンライン開催，2020
49. 四津有人，小児のリハビリテーション--脳性麻痺を中心に--，幼・小児の成長期における脳機能と運動の発達に関する多領域共同研究，オンライン開催，2020
50. 坂本 一寛，キーワードは無限系環境〜複雑系神経科学の視座〜，実装フェスタ関西 2020，オンライン開催，2021
51. 宮脇寛行，水関健司，恐怖記憶を支える脳領域横断的なセル・アンサンブルの同期活動の多領域同時・大規模電気生理学記録法を用いた解析，第 98 回日本生理学会大会，オンライン開催，2021
52. 松本理器，内科系―SEEG の作業仮説とその適応.，第 1 回定位的頭蓋内脳波（SEEG）技術講習会，オンライン開催，2021

書籍

1. 社会脳から見た自己と身体意識，日本学術協力財団（編）学術会議叢書 26「社会脳から心を探る〜他者と自己をつなぐ社会適応のメカニズム」第 6 章，日本学術協力財団，2020
2. 脳の働きと身体運動，武道の可能性を探る，月刊「武道」，2020
3. Embodied Brain Model for Understanding Functional Neural Development of Fetuses and Infants, The Cambridge Handbook of Infant Development, Cambridge University Press, 2020
4. 不安回路と社会貢献の関係性，beyond smart life 好奇心が駆動する社会，日本経済新聞出版，2020
5. 身体を感じる脳メカニズム，連合野ハンドブック完全版，医学書院，2021

受賞

1. Ruoxi Wang, Qi An, Ningjia Yang, Hiroki Kogami, Kazunori Yoshida, Hiroyuki Hamada, Shingo Shimoda, Hiroshi Yamasaki, Moeka Sonoo, Fady Alnajjar, Noriaki Hattori, Kouji Takahashi, Takanori Fujii, Hironori Otomune, Ichiro Miyai, Atsushi Yamashita and Hajime Asama, the 5th International Conference on NeuroRehabilitation (ICNR2020), Best Paper Award, 2020
2. 清水寛子，沓澤 京、大脇 大，林部 充宏，SI2020 優秀講演賞（第 21 回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会），2020

その他（特許等）

1. 前田貴記：「AGENCY TUNER」（APP on Google Play）, Apr 6, 2020.（特願：2019-166203）
2. 前田貴記：PCT 国際特許出願「主体感に関するゲーム装置及びプログラム」,Sep 11, 2020.（PCT/JP2020/03448）

報道発表

1. 2020 年 7 月 2 日，今水寛の運動主体感とニューロフィードバックに関わる研究が電波新聞に紹介された.
2. 2020 年 8 月 28 日，武内恒成と慶応大医らの研究成果が朝日・日経・毎日新聞等主要紙ほか東京新聞など多くの地方紙に神経回路再編成再接続に成功として紹介された.
3. 2020 年 9 月 2 日，武内恒成の研究成果が NHK おはよう日本（全国）に人工たんぱく質で神経機能回復と紹介された.
4. 2020 年 10 月 4 日，内藤栄一が NHK スペシャルミラクルボディ「驚異の人体“超適応”車いすレーサー」に出演し，車椅子レーサーの脳の特殊性を運動制御を解説.

メンバーリスト

総括班 X00　身体-脳の機能不全を克服する潜在的適応力のシステム論的理解の総括研究

研究代表者　太田 順　（東京大学大学院工学系研究科　教授）
研究分担者　伊佐 正　（京都大学大学院医学研究科　教授）
研究分担者　近藤 敏之　（東京農工大学大学院工学研究院　教授）
研究分担者　舩戸 徹郎　（電気通信大学大学院情報理工学研究科　准教授）
研究協力者　内藤 栄一　（情報通信研究機構脳情報通信融合研究センター　研究マネージャー）
研究協力者　相澤 秀紀　（広島大学大学院医系科学研究科　教授）
研究協力者　関 和彦　（国立精神・神経医療研究センター神経研究所　部長）
研究協力者　今水 寛　（東京大学大学院人文社会系研究科　教授）
研究協力者　筒井 健一郎　（東北大学大学院生命科学研究科　教授）
研究協力者　高草木 薫　（旭川医科大学医学部　教授）
研究協力者　花川 隆　（京都大学大学院医学研究科　教授）
研究協力者　千葉 龍介　（旭川医科大学医学部　准教授）
研究協力者　小池 康晴　（東京工業大学科学技術創成研究院　教授）
研究協力者　淺間 一　（東京大学大学院工学系研究科　教授）
研究協力者　井澤 淳　（筑波大学システム情報系　准教授）
研究協力者　温 文　（東京大学大学院工学系研究科　特任准教授）
研究協力者　安 琪　（九州大学大学院情報システム科学研究院　准教授）
研究協力者　四津 有人　（東京大学大学院工学系研究科　准教授）

研究項目 A01　生体構造の再構成による超適応機構の解明と潜在適応力低下防止への挑戦

研究代表者　伊佐 正　（京都大学大学院医学研究科　教授）
研究分担者　内藤 栄一　（情報通信研究機構脳情報通信融合研究センター　研究マネージャー）
研究分担者　相澤 秀紀　（広島大学大学院医系科学研究科　教授）
研究分担者　浅田 稔　（大阪大学先導的学際研究機構　特任教授）
研究協力者　尾上 浩隆　（京都大学大学院医学研究科　特定教授）
研究協力者　武井 智彦　（京都大学白眉センター　特定准教授）
研究協力者　山口 玲欧奈　（京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点　特定助教）
研究協力者　山本 勇祐　（京都大学大学院生命科学研究科　博士課程学生）
研究協力者　川崎 敏生　（京都大学大学院医学研究科　博士課程学生）
研究協力者　上野 里子　（京都大学大学院医学研究科　博士課程学生）
研究協力者　三橋 賢大　（京都大学大学院医学研究科　博士課程学生）
研究協力者　守田 知代　（大阪大学先導的学際研究機構　特任准教授）
研究協力者　廣瀬 智士　（情報通信研究機構脳情報通信融合研究センター　研究員）
研究協力者　木村　和夏　（情報通信研究機構脳情報通信融合研究センター　研究員）

研究協力者　松股 美穂　　（広島大学大学院医系科学研究科　助教）
研究協力者　Deepa Kamath Kasaragod（広島大学大学院医系科学研究科　助教）
研究協力者　半田 高史　　（広島大学大学院医系科学研究科　助教）

研究項目 A02　身体変容への超適応の神経機構の解明

研究代表者　関 和彦　　（国立精神・神経医療研究センター神経研究所　部長）
研究協力者　大屋 知徹　　（国立精神・神経医療研究センター神経研究所　室長）
研究協力者　梅田 達也　　（国立精神・神経医療研究センター神経研究所　室長）
研究協力者　Roland Phillipp（国立精神・神経医療研究センター神経研究所　研究員）
研究協力者　Amit Yaron　　（国立精神・神経医療研究センター神経研究所　研究員）
研究協力者　窪田 慎治　　（国立精神・神経医療研究センター神経研究所　研究員）
研究協力者　小杉 亮人　　（国立精神・神経医療研究センター神経研究所　研究員）
研究協力者　原 友紀　　（筑波大学医学医療系整形外科　講師）

研究項目 A03　超適応を促す身体認知・情動機構の解明

研究代表者　今水 寛　　（東京大学大学院人文社会系研究科　教授）
研究分担者　筒井 健一郎　（東北大学大学院生命科学研究科　教授）
研究協力者　大畑 龍　　（東京大学大学院人文社会系研究科　研究員）
研究協力者　弘光 健太郎　（東京大学大学院人文社会系研究科　研究員）
研究協力者　浅井 智久　　（国際電気通信基礎技術研究所認知機構研究所　研究員）
研究協力者　門田 宏　　（高知工科大学総合研究所脳コミュニケーション研究センター准教授）
研究協力者　今泉 修　　（お茶の水女子大学人間発達教育科学研究所　助教）
研究協力者　中村 晋也　　（東北大学大学院生命科学研究科　助教）
研究協力者　大原 慎也　　（東北大学大学院生命科学研究科　助教）
研究協力者　細川 貴之　　（川崎医療福祉大学医療技術学部　准教授）
研究協力者　高木 優　　（東京大学大学院人文社会系研究科　特任研究員）

研究項目 A04　神経伝達物質の異常に伴う超適応を誘発する脳活動ダイナミクスの変容

研究代表者　高草木 薫　　（旭川医科大学医学部　教授）
研究分担者　花川 隆　　（京都大学大学院医学研究科　教授）
研究協力者　野口 智弘　　（旭川医科大学生理学講座　講師）
研究協力者　中島 敏　　（旭川医科大学生理学講座　助教）
研究協力者　高橋 未来　　（旭川医科大学生理学講座　客員助教）
研究協力者　福山 秀青　　（旭川医科大学脳神経外科学講座　助教）
研究協力者　奥村 利勝　　（旭川医科大学内科学講座 消化器　教授）
研究協力者　野津 司　　（旭川医科大学教育センター　教授）
研究協力者　松本 成史　　（旭川医科大学教育研究推進センター　教授）
研究協力者　笹島 仁　　（旭川医科大学教育研究推進センター　講師）

研究協力者　宮園 貞治　（旭川医科大学教育研究推進センター　講師）
研究協力者　吉永 健二　（国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター研究員）
研究協力者　東口 大樹　（国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター研究員）
研究協力者　松島 斗真　（東京農工大学生命工学科　学部生（国立精神・神経医療研究センター先進脳画像研究部　研究見習生））

研究項目 A05-1　脳卒中患者の上肢麻痺回復過程における超適応機構の解明

研究代表者　出江 紳一　（東北大学医工学研究科　教授）
研究協力者　大瀧 亮二　（東北大学大学院医学系研究科　博士課程学生）
研究協力者　須藤 珠水　（大内病院 研究員（東北大学大学院医学系研究科 非常勤講師））
研究協力者　石母田 竜子　（東北大学大学院医学系研究科　研究事務担当者）
研究協力者　会津　直樹　（藤田医科大学保健衛生学部　助教）
研究協力者　呉 娟　（東北大学大学院医学系研究科　大学院生）

研究項目 A05-2 不安障害と回復期にみられる霊長類辺縁皮質－線条体の神経振動の同期現象

研究代表者　雨森 賢一　（京都大学白眉センター 准教授）
研究協力者　オ ジョンミン　（京都大学霊長類研究所 博士課程学生）
研究協力者　雨森 智子　（京都大学霊長類研究所 技術補佐員）

研究項目 A05-3 ヒト運動前野の超適応メカニズムの解明：皮質脳波からの電気的コネクトミクス研究

研究代表者　松本 理器　（神戸大学大学院医学研究科 教授）
研究協力者　下竹 昭寛　（京都大学大学院医学研究科 助教）
研究協力者　菊池 隆幸　（京都大学大学院医学研究科 助教）
研究協力者　宇佐美 清英　（京都大学大学院医学研究科 助教）
研究協力者　武山 博文　（京都大学大学院医学研究科 助教）
研究協力者　十河 正弥　（神戸大学大学院医学研究科 助教）
研究協力者　林 梢　（京都大学大学院医学研究科 大学院生）
研究協力者　的場　健人　（神戸大学大学院医学研究科 大学院生）

研究項目 A05-4 パーキンソン病モデルにおける学習障害回復の基盤となる神経回路再編成メカニズム

研究代表者　小林 和人　（福島県立医科大学医学部 教授）

研究項目 A05-5 ヒト脳・脊髄 間接運動経路の活性化を最大化する脳刺激法の決定

研究代表者　阿部 十也　（国立精神･神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター 室長）
研究協力者　上原 一将　（自然科学研究機構生理学研究所神経ダイナミクス研究部門 助教）

研究項目 A05-6 脳内出血後のリハビリテーションによる運動回復に伴う運動調節系変化の解析

研究代表者　飛田 秀樹　（名古屋市立大学大学院医学研究科 教授）

研究協力者　田尻 直輝　　（名古屋市立大学医学研究科 准教授）
研究協力者　清水 健史　　（名古屋市立大学医学研究科 講師）
研究協力者　小林 憲太　　（自然科学研究機構・生理学研究所 ウイルスベクター開発室 准教授）
研究協力者　上野 新也　　（名古屋市立大学医学研究科 助教）

研究項目 A05-7 恐怖記憶による不適応状態からの超適応を支える脳領域間ネットワーク変化の制御機構
研究代表者　宮脇 寛行　　（大阪市立大学大学院医学研究科 助教）

研究項目 A05-8 主体感（Sense of Agency）の精度向上による神経疾患・精神疾患における超適応の促通
研究代表者　前田 貴記　　（慶應義塾大学医学部 講師）
研究協力者　山下 祐一　　（国立精神・神経医療研究センター神経研究所 室長）
研究協力者　沖村 宰　　（慶應義塾大学医学部）
研究協力者　大井 博貴　　（慶應義塾大学医学部）

研究項目 A05-9 抑制性ニューロンの観察・操作による巧緻性再獲得のメカニズム解明
研究代表者　近藤 崇弘　　（慶應義塾大学医学部 助教）
研究協力者　佐藤 裕太　　（慶應義塾大学理工学部 博士課程学生）

研究項目 A05-11 脳刺激やモチベーション操作による障害側身体空間を志向する神経回路の活性化
研究代表者　大須 理英子　（早稲田大学人間科学学術院 教授）
研究協力者　吉田 太樹　　（早稲田大学人間科学学術院 博士課程学生）
研究協力者　平山 健人　　（早稲田大学人間科学学術院 博士課程学生）

研究項目 A05-12 細胞外環境とシナプスコネクトによる超適応機能
研究代表者　武内 恒成　　（愛知医科大学医学部 教授）
研究協力者　笹倉 寛之　　（愛知医科大学医学部 助教）
研究協力者　池野 正史　　（愛知医科大学医学部 准教授）
研究協力者　森岡 幸　　（愛知医科大学医学部 研究技術員）

研究項目 A05-13 加齢と疾患による大脳基底核神経路の変遷と再構成を検証する
研究代表者　藤山 文乃　　（北海道大学大学院医学研究院 教授）
研究協力者　苅部 冬紀　　（北海道大学大学院医学研究院 助教）
研究協力者　平井 康治　　（同志社大学大学院脳科学研究科 助教）
研究協力者　角野 風子　　（北海道大学医学研究院 大学院生）

研究項目 A05-14 超適応によって脳機能を回復させるための先進的基盤技術開発
研究代表者　正水 芳人　　（理化学研究所脳神経科学研究センター 副チームリーダー）

研究項目 A05-16 脳損傷後に大脳両半球で生じる適応機構

研究代表者　肥後 範行　（産業技術総合研究所人間情報インタラクション研究部門 研究グループ長）
研究協力者　山田 亨　（産業技術総合研究所人間情報インタラクション研究部門 主任研究員）
研究協力者　川口 拓之　（産業技術総合研究所人間情報インタラクション研究部門 主任研究員）

研究項目 A05-17 マーモセット半側空間無視モデルの確立と回路操作

研究代表者　吉田 正俊　（北海道大学人間知・脳・AI 研究教育センター 特任准教授）
研究協力者　松井 大　（北海道大学人間知・脳・AI 研究教育センター 博士研究員）
研究協力者　Polyakova Zlata　（北海道大学人間知・脳・AI 研究教育センター 博士研究員）

研究項目 B01　生体構造の再構成に関わる潜在回路に基づく超適応メカニズムのモデル化

研究代表者　近藤 敏之　（東京農工大学大学院工学研究院　教授）
研究分担者　千葉 龍介　（旭川医科大学医学部　准教授）
研究協力者　伊藤　宏司　（東京工業大学　名誉教授）
研究協力者　林　叔克　（レディング大学　准教授）
研究協力者　須藤 珠美　（東京農工大学大学院工学研究院　特任助教）

研究項目 B02　身体変容への超適応のモデル化

研究代表者　小池 康晴　（東京工業大学科学技術創成研究院　教授）
研究分担者　舩戸 徹郎　（電気通信大学大学院情報理工学研究科　准教授）
研究協力者　吉村 奈津江　（東京工業大学科学技術創成研究院　准教授）
研究協力者　柳原 大　（東京大学大学院総合文化研究科　教授）
研究協力者　青井 伸也　（京都大学大学院工学研究科　講師）
研究協力者　土屋 和雄　（京都大学大学院工学研究科　名誉教授）
研究協力者　藤木 聡一朗　（獨協医科大学医学部　助教）

研究項目 B03　認知・情動に着目した超適応現象のシステム論的理解と実現

研究代表者　淺間 一　（東京大学大学院工学系研究科　教授）
研究分担者　井澤 淳　（筑波大学システム情報系　准教授）
研究分担者　温 文　（東京大学大学院工学系研究科　特任准教授）
研究分担者　安 琪　（九州大学大学院情報システム科学研究院　准教授）
研究協力者　矢野 雅文　（東北大学　名誉教授）
研究協力者　山下 淳　（東京大学大学院工学系研究科　准教授）
研究協力者　濵田 裕幸　（東京大学大学院工学系研究科　特任助教）
研究協力者　楊 濬嘉　（東京大学大学院工学研究科　特任研究員）

研究項目 B04　姿勢制御における神経伝達物質の作用を考慮した超適応モデリング

研究代表者　太田 順　（東京大学大学院工学系研究科　教授）

研究分担者　四津 有人　（東京大学大学院工学系研究科　准教授）
研究協力者　白藤 翔平　（東京大学大学院工学系研究科　助教）
研究協力者　上西 康平　（東京大学大学院工学系研究科　特任研究員）
研究協力者　尾村 優一郎（東京大学大学院工学系研究科　修士課程学生）
研究協力者　石井 大典　（茨城県立医療大学医科学センター　助教）
研究協力者　濵田 裕幸　（文京学院大学保健医療技術学部　助手）
研究協力者　河野 豊　（茨城県立医療大学医科学センター　教授）
研究協力者　岸本 浩　（茨城県立医療大学付属病院　講師）
研究協力者　唯根 弘　（茨城県立医療大学作業療法学科　助教）
研究協力者　石橋 清成　（茨城県立医療大学付属病院　理学療法科）
研究協力者　江藤 人拓　（東京大学工学部　学部生）
研究協力者　宮田 麻理子（東京女子医科大学医学部 教授）
研究協力者　尾崎 弘展　（東京女子医科大学医学部 助教）
研究協力者　金谷 萌子　（東京女子医科大学医学部 助教）

研究項目 B05-1　深層強化学習における運動シナジー発現のメカニズムの解明

研究代表者　林部 充宏　（東北大学大学院工学研究科 教授）
研究協力者　沓澤 京　（東北大学大学院工学研究科 助教）

研究項目 B05-2 閉ループ筋電気刺激外乱システムを用いた立位姿勢制御系適応能力の解明

研究代表者　野崎 大地　（東京大学大学院教育学研究科 教授）
研究協力者　萩生 翔大　（京都大学大学院人間・環境学研究科 講師）

研究項目 B05-3 足部の進化的身体変容に対する二足歩行運動の超適応メカニズム

研究代表者　荻原 直道　（東京大学大学院理学系研究科 教授）

研究項目 B05-4 超適応の解明に向けた脳状態空間表現の同定と非侵襲脳刺激による操作

研究代表者　南部 功夫　（長岡技術科学大学大学院電気電子情報工学専攻 准教授）
研究協力者　和田 安弘　（長岡技術科学大学大学院電気電子情報工学専攻 教授）
研究協力者　横山 寛　（自然科学研究機構・生理学研究所神経ダイナミクス研究部門 特任助教）

研究項目 B05-5 写像間の変換推定にもとづく部分ダイナミクスの再利用を行う運動学習モデルの開発

研究代表者　小林 祐一　（静岡大学大学院総合科学技術研究科 准教授）
研究協力者　松浦 太星　（静岡大学工学部）

研究項目 B05-6 身体化されたロボットアームへの AI による運動介入時の操作者適応支援技術

研究代表者　長谷川 泰久（名古屋大学大学院工学研究科 教授）
研究協力者　森田 智也　（名古屋大学大学院工学研究科）

研究項目 B05-7 ヒト立位姿勢の間欠制御の脳内メカニズムに関するシステム工学的研究

研究代表者　野村 泰伸　（大阪大学大学院基礎工学研究科 教授）
研究協力者　鈴木 康之　（大阪大学大学院基礎工学研究科 講師）
研究協力者　中村 晃大　（大阪大学大学院基礎工学研究科 博士課程学生）
研究協力者　Matija Milosevic（大阪大学大学院基礎工学研究科 助教）
研究協力者　中澤 公孝　（東京大学大学院総合文化研究科 教授）
研究協力者　佐古田 三郎　（国立病院機構刀根山医療センター 名誉院長）
研究協力者　遠藤 卓行　（国立病院機構刀根山医療センター 医師）

研究項目 B05-8 無限定環境への適応を可能にする動的状態空間強化学習モデル

研究代表者　坂本 一寛　（東北医科薬科大学医学部 准教授）
研究協力者　虫明 元　（東北大学大学院医学研究科 教授）
研究協力者　洞口 学志　（東北大学大学院医学研究科 博士課程学生）

研究項目 B05-9 テイラーメード神経活動修飾法による注意機能改善がもたらす高齢者の運動学習促進

研究代表者　櫻田 武　（立命館大学理工部 助教）

研究項目 B05-10 VR リハビリテーションにおける運動回復プロセスのモデル化とリハビリ戦略の最適化

研究代表者　稲邑 哲也　（国立情報学研究所情報学プリンシプル研究系 准教授）
研究協力者　金子 文成　（慶應義塾大学医学部 特任准教授）

研究項目 B05-11 筋骨格身体の急峻な変化を伴う発達初期における感覚-運動ダイナミクスの超適応

研究代表者　金沢 星慶　（東京大学大学院情報理工学系研究科 特任助教）
研究協力者　國吉 康夫　（東京大学大学院情報理工学系研究科 教授）
研究協力者　金 東敏　（東京大学大学院情報理工学系研究科 大学院生）
研究協力者　河井 昌彦　（京都大学大学院医学研究科　准教授）