

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3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)

### A05-3 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)

### A05-5 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 部長)

### 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)

- A05-16 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 浅間 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3年度活動報告

令和3年度研究業績リスト

メンバーリスト

# X00 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られる。

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、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。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. 活動

当領域では、以下の活動を行った。

### A. 領域主催の活動

- International Symposium on Hyper-Adaptability HypAd 2021

日時：2021年5月26日（水）16:00-20:00

2021年5月27日（木）16:00-19:00

場所：オンライン

内容：国際会議 The 1st International Symposium on Hyper-Adaptation (HypAd2021) を開催した。招待講演として、イタリア・メッシーナ大学 Andrea d'Avella 教授に「Virtual surgeries to investigate motor learning and to enhance motor rehabilitation」という題目で講演を頂いた。本領域でも超適応のモデルとしている筋再配置後の学習過程に関連する内容で、領域の研究を発展させる上で有益な示唆を与える内容であった。トークセッションでは、計画班の代表者がこれまでの進捗状況を報告し、ポスター発表では、公募班の代表者を中心に発表を行った。領域内関係者に限定した会議であったが、参加登録者は161人、ポスター発表は58件という多くの発表が行われ、盛会のうちに終了した。

-第7回総括班会議

日時：2021年5月27日（木）10:30~12:00

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。

-B 班会議

日時：2021年9月7日（火）13:00~15:10

場所：オンライン

内容：B 班全体の研究推進に関わる研究内容を中心に、3 件の領域研究者の講演を行った。講演は「RNN モデルを用いた超適応の理解：安琪（九州大学）、「2 足直立ラットの運動計測とシステムモデルに基づく姿勢制御系の定量評価」：船戸 徹郎（電気通信大学）、「超適応の解明に向けた時間変化する脳機能結合の同定に関する検討：南部 功夫（長岡技術科学大学）」であった。

#### - A 班会議

日時：2020 年 9 月 16 日（木）13:30～16:00

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。22 名の班員が講演を行い、また、講演後にはヴァーチャル会議システム oVice を用いた交流会を行った。

#### - 第 3 回領域全体会議

日時：2022 年 3 月 7 日（月）～8 日（火）

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 8 回総括班会議

日時：2022 年 3 月 8 日（火）12:20～13:20

場所：オンライン

内容：領域の運営方法、一般公開シンポジウム等の次年度の会議について話し合った。

### B. Journal Special Issue・学会 OS

- Journal 特集号: Advanced Robotics 誌

Advanced Robotics, Vol. 35, no. 13-14 において、“Hyperadaptability for overcoming body-brain dysfunction” と題した特集号を行った。特集号では 9 件の論文が公表された。

- 学会 OS：第 44 回日本神経科学大会

日時：2021 年 7 月 28 日

内容：シンポジウム「脳の超適応」を開催し、5 件の演者からの講演を行った。

- 学会 OS：MHS 2021(32nd International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science)

日時：2021 年 12 月 6 日

内容：シンポジウム「Hyper-Adaptability」を開催し、Keynote Talk 1 件を含む 7 件の講演を行った。

- 学会 OS：第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会

日時：2021 年 12 月 16 日

内容：シンポジウム「超適応の神経生理学」を開催し、4 件の講演を行った。

- 学会 OS：第 34 回自律分散システム・シンポジウム

日時：2022 年 1 月 22 日

内容：OS「超適応」を開催し、9 件の発表を行った。

- 学会 OS：第 99 回日本生理学会大会

日時：2022 年 3 月 18 日

内容：シンポジウム「ヒト生物学高等研究拠点(WPI-ASHBi)超適応の生理学」を開催し、講演を行う。

### C. 広報活動

- 公募説明会の開催

2022 年度採択の公募班への広報として、

2021 年 9 月 7 日（火）15:30-15:50

2021 年 9 月 16 日（木）13:00-13:20

の日程で、公募説明会を行った。公募説明会では、領域の概要の説明と公募に関わる質疑を行った。

### IV. 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. 勉強会の開催

本年度は本領域で用いられる解析手法や実験手法について理解を深めるため下記の 3 回の勉強会を開催し、若手研究者による解説と議論が行われた。勉強会における資料は領域 HP や Slack にて公開され、共通の知識基盤の拡充に努めている。

－ 2021 年 06 月～07 月 Winter 著「バイオメカニクス-人体運動の力学と制御」の勉強会

－ 2021 年 12 月 神経科学における実験手法の勉強会（光遺伝学・カルシウムイメージング・化学的遺伝学）

－ 2022 年 01 月～02 月 電気生理学の勉強会

#### B. 講演会の開催

本領域において重要な研究トピックである情動や運動制御に関して領域内外の研究者を招いた講演会をオンラインにて下記の通り 3 回実施し、若手研究者を始め活発な議論が行われた

－ 2021 年 09 月 06 日 筒井健一郎教授（東北大学）

－ 2021 年 09 月 07 日 野村泰伸教授（大阪大学）

－ 2021 年 10 月 07 日 佐藤弥チームリーダー（理化学研究所）

#### C. シンポジウムの開催

新学術領域「脳情報動態」と「時間生成学」と合同で次世代脳プロジェクト 冬のシンポジウムにて若手研究者合同シンポジウムを開催した。本領域からも温文特任准教授、金沢星慶特任助教の 2 名の研究者が講演を行い、またパネルディスカッションでは、参加者も交えた議論が行われた。

### V. 今後の予定

COVID-19 の状況下での次年度の領域の活動として、以下を開催予定である。

- 2022 年春～夏: 新公募班メンバーを加えた領域全体会議

- 2022 年 10 月: 一般公開シンポジウム

- 2023 年 3 月: 年度末の領域全体会議

# 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を行った。特にサルを用いた研究（伊佐）では、頸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進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った。前年度までに動物モデルを作出する手技はほぼ確立したので、今年度は適応の背景メカニズムの研究に必要な、感覚予測誤差に介入する基盤技術の確立を行なった。具体的には特定種類の感覚神経を対象に、外来遺伝子を霊長類（マーモセット）に高効率で導入する手技の確立を目指した。

**A03 項目（今水、筒井）**は、運動主体感（自身が運動を引き起こしているという感覚）と意欲が、運動を促進するメカニズムを解明する研究を行った。今水らのグループは、運動主体感が運動学習を促進する現象を複数の心理実験で明らかにした。また、高精度な非侵襲脳刺激で、感覚運動情報と運動主体感の関係に介入できることを確認した。筒井らのグループは、運動主体感と意欲との関係を調べるためのヒト・サル共通の装置を開発した。ま

た、大脳皮質の広い範囲から長期間安定して皮質表面電位を記録する方法を確立した。

**A04 班（高草木、花川）**は、加齢に伴う運動機能（姿勢制御機能）と脳神経回路ダイナミクスの変化に関する研究を遂行した。高草木らは、ネコにおける動物実験の成績から、パーキンソン病（PD）におけるドーパミン系とコリン系の変性に伴って生じる網様体脊髄路と前庭脊髄路の活動変化が、前方への屈曲姿勢を誘発させる可能性を示した。花川らは、fMRI における主要な 4 ネットワーク間の結合状態を解析し、健常高齢者や PD では大きな変化が無かったが、認知機能の低下した PD とアルツハイマー型認知症では結合状態が疎であることを見出した。

2021 年度は以下 11 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」亜急性期脳卒中患者を 6 ヶ月間観察し、麻痺側上肢の使用頻度が回復及び麻痺手の身体特異性注意と関係することを明らかにした。この結果は使用依存性可塑的变化と身体表象の関係を示唆する。

- ・**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ティクス研究」網羅的電極刺激による皮質皮質間誘発電位（CCEP）解析から、電気生理学的コネクティクスを作成し、高次運動野では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明らかにした。

- ・**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」手指運動において両側一次運動野が協同して脊髄神経活動を調整する回路を見つけた。使用手と反対側の大脳半球が損傷した時、その回路の動員が機能回復の鍵となる。回路の長期増強を誘導する脳刺激開発法を開発する。

- ・**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」「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」の研究課題に関し、ウイルス二重感染法による小脳赤核路の選択神経遮断を用いて麻痺側上肢集中使用による運動回復が有意に消失することを示し、リハビリ回復過程における小脳赤核路の関与を明らかにした。

- ・**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」自由行動中醫歯類からの多領域同時・大規模電気生理学を用いて恐怖記憶に関わる不適応・超適応の神経基盤を検討し、

不適応状態への遷移後には速い脳波振動を伴う領域間同期活動が生じることを明らかにした。

・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進」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 (Agency Tuning) を開発し、臨床研究を進め、統合失調症、自閉スペクトラム症、ADHD などの精神疾患において、主体感の生成のための予測モデルの学習に違いがあることを示した。

・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」脊髄損傷後の運動障害と再建過程を理解するために、中枢神経系により制御される関節運動協調パターンを分析した。その結果、関節運動における協調性の障害度は、脊髄の組織学的損傷度と相関することを明らかにした。

・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」手関節への経皮的電気刺激によって右手を使うか左手を使うかの選択にバイアスを加えることを示した。脳卒中患者のリハビリに対する動機づけは外発的要因で構成されることを示し、動機づけ評価の質問紙を開発した。

・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」人工キメラ分子シナプスコネクターが脊髄損傷マウス損傷後“慢性期”でも回復効果があることを見出し、さらに抑制性シナプスを制御することに着手した。さらに人為的シナプス結合による機能回復を機械学習で抽出することに成功した (B02 計画班：柳原・船戸と共同)

・肥後範行「脳損傷後に第脳梁半球で生じる適応機構」内包梗塞マカクサルモデルを対象に MRI による VBM 解析および SMI-32 抗体を用いた免疫組織化学的染色を行った結果、運動機能回復が見られた時期には梗塞対側運動前野腹側部で灰白質および錐体細胞の樹状突起分枝の増加が確認された。

・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」半側空間無視モデルを確立するために、1) ECoG によって損傷標的領域(TPO 野)を同定した。2) 視覚サリエンスへの視線の応答を計測した。3) 両側の頭頂連合野から Ca シグナルを同時計測した。

### III. 活動報告

2021年9月16日(木)にオンラインにてA班の領域会議を行い、ヴァーチャル会議室 oVice を用いた意見交換会も開催し、相互連携の構築に努めた。

### IV. 今後の予定

近々に2022年度の領域会議を実施するので、B班との連携をさらに推進したい。

# 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 critical role of interhemispheric inhibition in the monkeys with spinal cord injury using the pathway-selective manipulation, and in 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

### A. ニホンザルの脊髄損傷後における超適応 (伊佐)

これまで、ニホンザルにおいて頸髄 C4/C5 髄節で皮質脊髄路を切断すると、サルの手指の精密把持運動は一旦障害されるが訓練によって数週間で回復することを見出し、その際の回復初期過程において同側運動野の活動の増加が重要な役割を果たすことを、GABA 受容体アゴニストムシモルの同側運動野への局所注入が回復途上の精密把持運動を障害することにより証明した(Nishimura et al. *Science*, 2007)。そして回復途上の両側の皮質運動前野 (PM)、一次運動野、一次体性感覚野からの大規模な皮質脳波記録から、損傷反対側 PM から損傷同側 PM への信号の流れが増強されることを Granger causality(GC)解析によって明らかにした(Chao et al. *Cerebral Cortex*, 2019)。そこでこの同側運動野の活動の増加が反対側 PM から同側 PM への投射経路によってもたらされることを証明するため、この経路の選択的遮断を試みた。同側 PM に AAV2retro-Cre、反対側 PM に AAV2.1-DIO-hM4Di を注入し、DCZ をサルに投与したところ、反対側から同側への GC が一方向性に減弱することから半球間投射経路の遮断ができていることを確認した。そして頸髄損傷前は、この経路の遮断は精密時把持運動に影響を与えなかったが、損傷後の回復初期に DCZ を投与すると回復してきていた精密把持運動が再度障害された。以上の結果から反対側 PM から同側 PM への信号の流れが、回復初期における同側運動野の貢献に重要な役割を果たすことが証明された。

[1] Suzuki M, Inoue K-I, Nakagawa H, Ishida H, Kobayashi K, Isa T, Takada M, Nishimura Y (2022) Multisynaptic pathway from the ventral midbrain to spinal motoneurons via the primary motor cortex in monkeys” *Journal of Physiology (London)*, doi: 10.1113/JP282429.

[2] Isa K, Tokuoka K, Ikeda S, Karimi S, Kobayashi K, Sooksawat T, Isa T (2021) Amygdala underlies the environment-dependency of defense responses induced via superior colliculus. *Frontiers in Neural Circuits*, 15:768647. doi: 10.3389/fncir.2021.768647. eCollection 2021.

[3] Kasai M, Isa T (2021) Effects of light isoflurane anesthesia on organization of direction and orientation selectivity in the superficial layer of the mouse superior colliculus. *Journal of Neuroscience*, JN-RM-1196-21. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1196-21.2021.

- [4] Kato R, Zeghib A, Redgrave P, Isa T (2021) Visual instrumental learning in blindsight monkeys. *Scientific Reports*, 11, 14819. doi.org/10.1038/s41598-021-94192-7
- [5] Zubair M, Murriss 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*, bhaa399. doi: 10.1093/cercor/bhaa399.
- [6] Takakuwa N, Isa K, Onoe H, Takahashi J, Isa T (2021) Contribution of pulvinar and lateral geniculate nucleus to the control of visually guided saccades in blindsight monkeys. *Journal of Neuroscience*, 41:1755-1768.
- [7] 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*, 4(1):278. doi: 10.1038/s42003-021-01804-z.
- [8] Isa T (2021) Double viral vector intersectional approaches for pathway-selective manipulation of motor functions and compensatory mechanisms. *Experimental Neurology*, 349:113959. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113959.
- [9] Isa T, Yoshida M (2021) Neural mechanism of blindsight in a macaque model. *Neuroscience*, (Forefront review), 469: 138-161. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.06.022
- [10] Isa T, Marquez-Legorreta E, Grillner S, Scott EK (2021) The tectum/superior colliculus as the vertebrate solution for spatial sensory integration and action. *Current Biology* (review), 31(11):R741-R762.

## B. ヒト運動野の半球間抑制機構の理解の促進と加齢により劣化した抑制機構のトレーニングによる改善 (内藤・浅田)

研究分担者内藤は、研究分担者浅田と共同で、機能的MRIを用いて、ヒト運動野の半球間抑制機構の理解を促進した。ヒトは2足歩行をするため左右運動野足領域間の半球間抑制は弱いという説がある。健常若年成人において、片足のみの運動実行時には顕著な半球間抑制が観察できなかったが、片足の運動感覚情報処理時には顕著な半球間抑制がみられることを突き止めた(Naito et al. Brain Science 2021)。つまり、運動野足領域間にも半球間抑制機構は存在し、運動実行時にはこの抑制が弱まっていることがわかった。また、右手運動中の同側(右)運動野手領域の抑制が劣化している高齢者ほど、ペグテストで評価された右手指の器用さが低下していることを明らかにした。そこで、65-78歳の健常高齢者を2群に分け、両手群では左右の手指で異なる運動を行うコーディネーショントレーニングを2か月間行い、右手群では右手のトレーニングのみを行った。どちらの群もペグテストそのもののトレーニングをしていなかったが、トレーニング後には、両手群のみで手指の器用さが改善した。さらに、手指の器用さがよく改善した人ほど、同側運動野の活動が抑制されていることを明らかにした(Naito et al. Scientific Reports 2021)。この研究は、加齢により劣化した半球間抑制機構はコーディネーショントレーニングにより改善でき、これが運動の改善にもつながることを示した。

[1] Naito E, Morita T, Kimura N, and Asada M Existence of interhemispheric inhibition between foot sections of human primary motor cortices: Evidence from negative blood oxygenation-level dependent signal. *Brain Sciences*, 11, 1099. https://doi.org/10.3390/brainsci11081099, 2021.

[2] Naito E, Morita T, Hirose S, Kimura N, Okamoto H, Kamimukai C and Asada M Bimanual digit training improves right hand dexterity in older adults by reactivating declined ipsilateral motor-cortical inhibition. *Scientific Reports*, 11, Article number: 22696, 2021.

## C. げっ歯類を用いた半球間抑制の修飾機構と適応行動測定法の研究

研究分担者相澤は、伊佐グループ及び内藤・浅田グループで観察された超適応時の大脳皮質半球間抑制の神経機構を分子レベルで調べるため、光遺伝学と電気生理学を組み合わせたマウス実験系を開発した。この実験系を用いてマウス大脳皮質 M2 領域の半球間抑制を薬理的に調べたところ、GABA<sub>B</sub> 受容体作動薬・阻害薬が半球間抑制をそれぞれ増強・減弱させることが明らかとなった。一方、アセチルコリン受容体阻害薬は半球間抑制を亢進させる作用を示したことから、これらの神経伝達物質が半球間抑制の修飾に関与する可能性が示唆された。さらに大脳皮質の過剰興奮や虚血などに適応する際の脳活動として拡張性脱分極の分子機構を調べ論文発表した(Terai et al., J Neurophysiol, 2021)。また、超適応時に生じる動物の適応行動を効率的に測定するためにマウス輪回し行動をオンライン測定する実験系を確立した(Zhu et al., eNeuro, 2021)。本計測システムではマウスホームケージに設置可能なIoT機器を用いて計測データをクラウドサーバーへ保存することでマウス適応行動のリアルタイム計測が可能になった。実際、敗血症や化学遺伝学により生じた行動異常をリアルタイム測定することに成功し、論文発表した。

[1] Terai H, Gwedela MNV, Kawakami K, Aizawa H. Electrophysiological and pharmacological characterization of spreading depolarization in the adult zebrafish tectum. *J Neurophysiol*. 126(6):1934-1942. doi: 10.1152/jn.00343.2021, 2021.

[2] Zhu M, Kasaragod DK, Kikutani K, Taguchi K, Aizawa H. A Novel Microcontroller-Based System for the Wheel-Running Activity in Mice. *eNeuro*. 8(6) doi: 10.1523/ENEURO.0260-21.2021, 2021.

## 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。

伊佐グループは脊髄損傷後の回復の初期において、損傷反対側運動前野から同側運動前野への半球間経路の果たす役割を選択的経路遮断法によって実証した。

内藤・浅田グループは、これまでに運動野の半球間抑制機構の理解を促進し、加齢により劣化した抑制機構はトレーニングによって改善できることを示した。次年度は、手指複雑運動時にみられる同側運動野の脱抑制様式に関して、若年成人と高齢者との相違を明らかにし、また、両足が不自由な車椅子レースのトップパラリンピアン脳でみられる超適応現象をまとめ、これらの成果を発表する予定である。

相澤グループは、これまでに半球間抑制のマウス実験系を確立し、その修飾物質の同定を進めてきた。次年度は、光遺伝学および電気生理学を用いて広汎修飾系として知られるモノアミン系や適応時に脳以外の臓器から放出されるホルモンが半球間抑制に与える影響を明らかにする予定である。

# 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 FY2021, our research group aimed to establish a physiological way to manipulate sensory prediction error by artificially changing sensory feedback at specific peripheral afferent. As the first step, we developed a novel method to introduce marker gene into the specific type of peripheral afferent.

## 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。

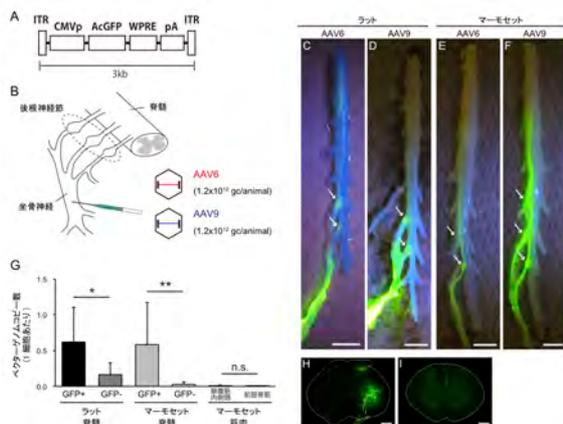


図1: AAVベクターの神経内注入

A, B) GFP 遺伝子を組み込んだ AAV ベクターをマーモセットの左側坐骨神経に注入することにより、感覚神経細胞へ遺伝子導入を行う。C-F) AAV ベクター注入1ヶ月後の脊髄と後根神経節(白矢印)における蛍光タンパク遺伝子 GFP の発現例。G-I) 標的的部位以外への AAV ベクターの導入は非常に少ない。注入部位近傍の脊髄(GFP+, H)と遠位の脊髄(GFP-, I)、および注入部位近傍の筋肉(腓腹筋内側頭)と遠位の筋肉(前脛骨筋)における AAV ベクターコピー数の比較。

## 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。前年度までに動物モデルを作出する手技はほぼ確立したので、今年度は適応の背景メカニズムの研究に必要な、感覚予測誤差に介入する基盤技術の確立を行なった。具体的には特定種類の感覚神経を対象に、外来遺伝子を霊

長類(マーモセット)に高効率で導入する手技の確立を目指した。

## III. 研究成果

本年度は、第一により実験を円滑に進めるために、新たな実験環境を構築した。具体的には、機械学習による行動自動解析システムの導入、無線筋電図計測系の導入である。さらに、筋シナジー可塑性の神経機構を調べるため、硬膜下電極の埋め込みを行い、実験を継続している。並行して、超適応の駆動要素の一つである感覚予測誤差に介入できる動物モデルの開発を目指した研究を行なった。以下、この研究成果について報告する。

マーモセットの感覚神経細胞に遺伝子導入を行うため、蛍光タンパク遺伝子である GFP を組み込んだアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを座骨神経に注入した(図1 A, B)。先行研究との比較のため、げっ歯類のラットに対しても同様の実験を行なった。AAVはそのタイプに

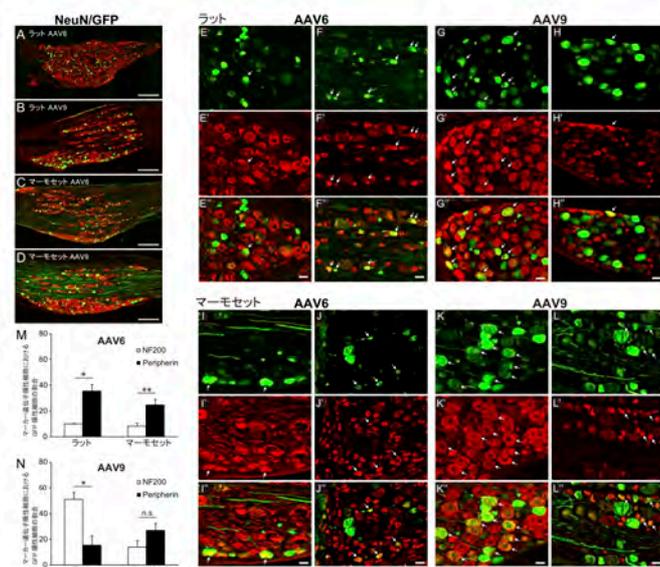


図2: 感覚神経細胞への蛍光タンパク分子の導入と指向性

感覚神経細胞の遺伝子導入例。感覚神経細胞(NeuN, 赤)と神経細胞への遺伝子発現を表す蛍光マーカー(GFP, 緑)との重ね合わせにより、AAV6 および AAV9 ベクターともに蛍光タンパク分子が神経細胞に導入されているのが分かる(A-D)。さらに、感覚神経細胞を有髄神経(E-E", G-G", I-I", K-K", 赤)と無髄神経(F-F", H-H", J-J", L-L", 赤)に区別して、それぞれ蛍光マーカー(緑)との重ね合わせを見ると、AAV6 では、ラットもマーモセットも無髄神経により多く遺伝子導入される。一方、AAV9 では、ラットは有髄神経により多く遺伝子導入されるが、マーモセットでは有髄・無髄神経とも遺伝子導入に優位な差は見られなかった(M, N)。

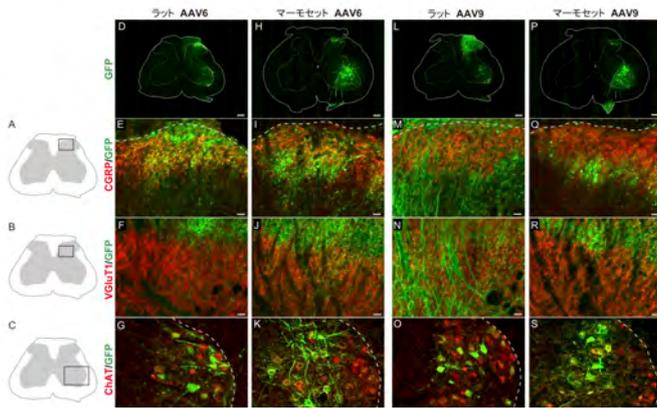


図3: 脊髄での蛍光タンパク分子の導入と指向性

感覚神経細胞に導入された蛍光タンパク分子は、感覚情報の伝達先である脊髄でも確認された(図4)。ラット脊髄およびマーモセット脊髄におけるAAV6とAAV9の遺伝子導入例。AAV6では、ラットもマーモセットも無髄の侵害受容性神経細胞に遺伝子導入が見られたが(E, I)、有髄の体性感覚に関わる神経細胞には導入されなかった(F, J)。一方、AAV9では、ラットは有髄神経に遺伝子導入が見られたが(N)、マーモセットでは無髄神経の一部に導入され(Q)、有髄神経には導入されなかった。なお、脊髄の前角では運動ニューロンに遺伝子導入が見られた(G, K, O, S)。

応じて異なった組織や細胞に指向性(より優先的に感染しやすい性質)を持つことが知られているが、特にAAV6はげっ歯類において痛覚神経に指向性があることが分かっている。そこで実験ではAAV6と、比較対象として触覚や筋感覚に指向性のあるAAV9を用いた。結果を精査すると、目的どおり感覚神経細胞に遺伝子導入されていることが確認された(図1 C-F)。また、標的組織以外への遺伝子導入について調べたところ、ベクターを注入した部位より遠位の脊髄や注入周辺の筋肉では、ベクターの導入量は非常に少なく、神経組織への高い選択性が確認された(図1 G-I)。次に、感覚神経細胞におけるAAV6およびAAV9それぞれの指向性を確認した。その結果、AAV6に関しては、マーモセットもラットと同様に無髄神経細胞に指向性を有していたが、AAV9に関しては、有髄神経細胞に指向性を持つラットとは異なり、マーモセットでは指向性が認められなかった(図2)。感覚神経細胞の中でも、無髄神経は主に痛みなど痛覚に関与し、有髄神経は触覚や筋感覚に関与している。さらに、病理学的検査を行ったところ炎症性細胞の浸潤などは認められず、AAVの毒性による影響はほとんど無いことが確認された。最後に、感覚神経細胞の情報の伝達先である脊髄においても、AAV6およびAAV9それぞれの指向性が確認された。脊髄でも、感覚神経細胞と同様に、AAV6はマーモセットもラットも無髄線維に指

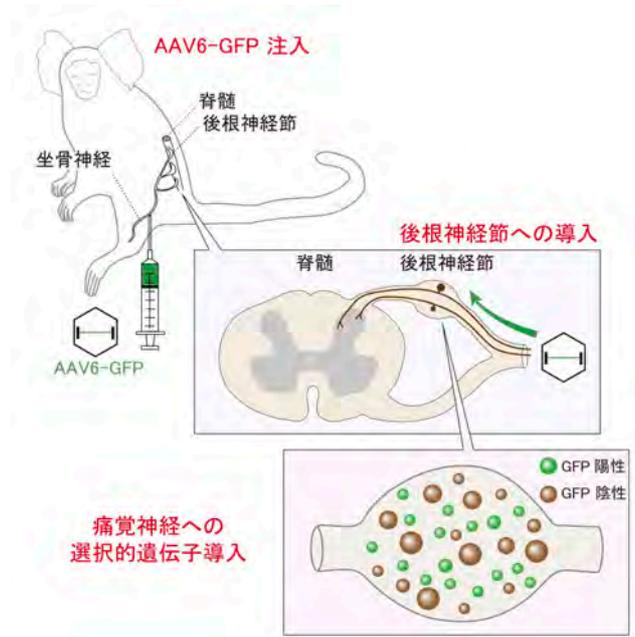


図4: マーモセットへAAV6タイプのベクターを注入すると、痛覚神経へ選択的に遺伝子を導入することが可能に

向性を有していた。一方、AAV9に関しては、ラットでは有髄線維に指向性を持っていたのに対し、マーモセットでは、無髄線維に指向性を持つ傾向が見られた(図3)。この結果、マーモセットに関して、AAV6のタイプを選択すると、痛覚神経に選択的に遺伝子を導入することが可能であることが示された(図4)。

#### IV. おわりに

当初の予想に反して、霊長類では有髄神経へのAAV9の指向性が失われていた。運動時の感覚予測誤差介入のためには、霊長類で指向性のあるベクターやプロモーターの検索が必要である。次年度は、現在行なっている実験を継続し、筋シナジーの2相性変化の背景にある神経基盤を硬膜下脳波記録などの解析から明らかにしてゆきたい。その後、上記の方法を応用し、その可塑性自体への介入方法を探る予定である。

#### REFERENCES

- [1] Kudo M, Wupuer S, Fujiwara M, Saito Y, Kubota S, Inoue K, Takada M, Seki K: Specific gene expression in unmyelinated dorsal root ganglion neurons in nonhuman primates by intra-nerve injection of adeno-associated virus 6 vector. *Molecular Therapy : Methods and Clinical Development*, 6 Aug 2021

# A03 研究項目の研究成果報告

今水 寛<sup>1</sup>・筒井 健一郎<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東京大学 大学院人文社会系研究科

<sup>2</sup>東北大学 大学院生命科学研究所

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）が運動学習を促進することを複数の行動実験で明らかにした、2) 高精度な非侵襲脳刺激で、感覚運動情報と運動主体感の関係に介入できることを確認した、3) サルを対象とした非侵襲脳刺激により、前頭連合野の複数の領域の意欲との関わりを明らかにした、4) 運動主体感と意欲との関係を調べるためのヒト・サル共通の装置を開発した、5) サルを用いて、大脳皮質の広い範囲から長期間安定して皮質表面電位を記録する方法を確立した、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) 運動主体感が短期的な運動学習に与える影響：研究代表者らのグループ（田中大・今水）は、B03 項目の井澤と共同で、運動学習を促進する現象の特定を行っている。昨年度までに、運動主体感の自発的な変動と、短期的な運動学習の効率に関係性があることを、心理実験で

見いだした。今年度は、運動主体感（運動の自他帰属）を実験的に操作した場合に、学習効率に変化が現れるかを検証した。具体的には、2人の実験協力者が隣り合った状態で、それぞれペン・タブレットを用いてカーソルをターゲットに移動させる課題を同時に行った（図1A）。各試行で、画面に表示されるカーソルが、自分のものであるか（自己条件）、他者のものであるか（他者条件）を、試行の前または後に教示した。また、カーソルとペンの位置関係に外乱を加え、前の試行の外乱が、次の試行に与える影響（短期的な学習率）を状態空間モデルで推定した。その結果、学習率は他者条件よりも自己条件で有意に高いことが解った（ $p=0.0027$ ; 図1B）。しかし、他者条件の学習率は、有意にゼロよりも大きく（ $p < 0.0001$ ）、教示に関わらず、外乱は短期的な学習に一定の影響を与えることが解った。以上の結果は、短期的な運動学習には、主体感の影響を受ける要素と受けにくい要素があることを示唆している。

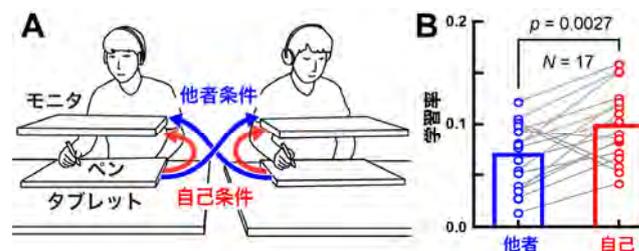


図1 自他帰属の教示による操作(A)と学習率の変化(B)

2) 操作性の知覚感度と運動学習：研究代表者のグループと B03 項目の温らが共同で行った操作性の感度と運動学習の個人差に関する研究（昨年度成果）が論文として掲載された[1]。

### B. 非侵襲脳刺激による運動主体感への介入

研究代表者らのグループ（弘光・浅井・今水）は、高精度経頭蓋交流刺激（HD-tACS）を用いて、運動主体感に介入する実験を開始した。過去の研究から、右半球の下頭頂小葉と下前頭回付近の神経結合が、運動主体感の判断に貢献するとの仮説を立てて検証した。参加者はジョイスティックを用いてカーソルを操作し、決められた軌道を追従する課題を行った。カーソルの運動には、予め記録した他者の運動を一定の割合（10, 50 または 90%）で混入させ、課題終了後に「どれくらい自分の動きらしかったか」（主体感の評価）と「その回答にどれくらい自信があるか」（確信度）を報告してもらった。下頭頂小葉と下前頭回に布置した電極から、運動中に交流電流を流した。刺激条件は同期、反同期、刺激なしの3条件

で行った (図 2 A) . その結果, 他者運動の割合と主体感の評価の関係に有意な変化は見られなかったが, 反同期条件において, ジョイスティックとカーソルの距離 (≒予測誤差) と主体感評価の相関関係が, 刺激なし条件と比較して有意に変化した (図 2 B) . 予測誤差が大きくなると, 主体感は低下することが知られているように, 予測誤差と主体感には負の相関関係がある. この効果は, 確信度が高いときにより顕著であった. 刺激により, 誤差にもとづく主体感の評定が正確になり, この相関関係が強まった可能性がある. 今後さらに検討を進める予定である.

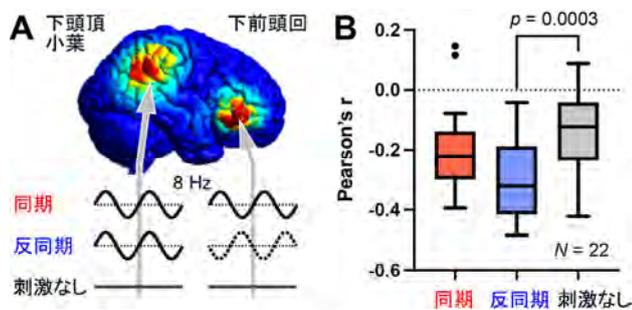


図2 刺激方法 (A) と条件ごとの効果 (B)

### C. 運動主体感の基礎研究

研究代表者らのグループ (大畑・浅井・今泉・今水) が行った発話の運動主体感に関する研究 (昨年度成果) の論文が受理された [2]. B03 項目の温と共同で執筆した運動主体感の展望論文が受理された [3]. また, 研究代表者らはロボット・リハビリテーションの効果を, 個人ごとの初期状態から予測するモデルを開発して論文化した [4].

### D. 非侵襲脳刺激による意欲への介入 (サル)

研究分担者らのグループ (筒井・中村) は, サルを対象として反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) による脳機能介入を行い, 前頭葉の異なる領域の意欲への関わりを調べた. 内側前頭皮質腹側部 (vmMFC) と背外側前頭前野 (dlPFC) を対象として, 高頻度/低頻度 rTMS を施して局所神経活動を促進/抑制したときの行動変化を調べることとした. 意欲における, 食欲などの生理的動因の影響と, 認知的要因を分離して調べるために, 他のサルと向かい合わせで競合的にボード上の餌を取得させる「競合的餌取り課題」を行わせた. ボード上に並んだ餌を 2 頭のサルで競って取らせると, いずれのサルも自分に近いところから多く餌を取り, 相手に近い場所にある餌にはあまり手を伸ばさないという傾向が認められた. vmMFC への介入では, 抑制刺激を施したときに, 相手に近い場所に手を伸ばす事が少なくなり, そのため, 餌の総獲得量も少なくなった. 一方で, 単独で餌取りを行わせた場合の行動には変化が無かった. 従って, vmMFC の神経活動の抑制によって, 認知的な動機付けが低下することが示唆された. 一方で, dlPFC への介入では, 促進刺激を施したときに, 相手に近い場所に手を伸ばす事が少なくなり, そのため, 餌の総獲得量が多くなった. 一方で, 単独で

餌取りを行わせた場合の行動には変化がなかった. 従って, dlPFC の神経活動の促進によって, 認知的な動機付けが増加することが示唆された.

### E. 運動主体感と意欲との関係を探るためのヒト・サル共通の装置の開発

研究分担者らのグループ (筒井・中村) は, 運動主体感と意欲との関係を神経活動記録や脳機能介入を行いながら調べるために, ヒト・サルに共通して用いることができる装置を開発した. この装置では, 視界の大きな部分を覆うディスプレイ越しに, 自分の手や操作対象を見る装置で, 左右・上下の反転や, 時間的な遅延をリアルタイムに加えることができるようになっている. 自らの運動に対する視覚フィードバックに空間的あるいは時間的なゆがみを生じさせることにより, パラメトリックに運動主体感を操作することができると期待される. これまで, サルがこの装置越しにボード上に配置された餌を取る「餌取り課題」を行うことを確認した.

### F. 大脳皮質の広い範囲から長期間安定して皮質表面電位を記録する方法の確立 (サル)

研究分担者らのグループ (筒井・中村) は, 皮質表面電位を記録する電極や手術の方法などを改良し, 長期間 (1 年以上) にわたって安定して大脳皮質の広い範囲から皮質表面電位の多点記録を行う方法を確立した.

## IV. おわりに

運動主体感に関しては, 実験的な操作で学習効率を変化させること, 脳刺激による主体感の操作に部分的に成功し, 主体感の操作で学習を促進する技術の開発に向けて大きく前進した. また, 運動主体感が影響を与える学習要素と与えない要素があることが解り, 今後の促進方法の設計に重要な示唆が得られた. 意欲に関しては, 大脳皮質において動機付けの認知的側面に関わっている領域を複数同定することができ, 今後の神経活動の記録における主なターゲットを特定する事ができた. 実験の方法論に関しては, ヒト・サルで共通した装置・課題を用いて神経活動を長期間にわたって記録するための基盤を確立することができた.

## REFERENCES

- [1] Wen, W., Ishii, H., Ohata, R., Yamashita, A., Asama, H., Imamizu, H. (2021) Perception and control: individual difference in the sense of agency is associated with learnability in sensorimotor adaptation. *Scientific Reports*, 11(1), e20542.
- [2] Ohata, R., Asai, T., Imaizumi, S., Imamizu, H. (in press) My voice, therefore I spoke: The sense of agency over speech is enhanced by hearing self-voice. *Psychological Science*.
- [3] Wen, W. and Imamizu, H. (in press) The sense of agency in perception, behaviour, and human-machine interactions. *Nature Reviews Psychology*.
- [4] Takai, A., Lisi, G., Noda, T., Teramae, T., Imamizu, H., Morimoto, J. (2021) Bayesian Estimation of Potential Performance Improvement Elicited by Robot-Guided Training. *Front Neurosci.*, 15, e704402.

# 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<sup>1</sup>・花川隆<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 旭川医科大学・生理学講座神経機能分野  
<sup>2</sup> 京都大学医学研究科・脳統合イメージング分野

**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 third year, Takakusaki and colleagues has examined the role of brainstem ACh system and the brainstem-spinal cord pathways involved in postural control in the cat. Hanakawa and colleagues has been developing 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。

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3年次 (2021年度) は、動物実験において「脳幹 ACh 系による脳幹-脊髄姿勢制御機構の解析」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

上記目標を果たすため、モデル動物での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) は動物実験を担当し、認知-運動連関における ACh 系と DA 系の機能を評価する。本年度は、脳幹 ACh 系と脳幹-脊髄下行路による姿勢制御機構を解析した。立位姿勢の維持には抗重力能を有する網様体脊髄路 (RST; 荷重支持) と前庭脊髄路 (VST; 身体の伸展と平衡調節) が必須である[1]。脳幹 ACh 系は加齢や脳変性疾患において障害されるため、これに伴う姿勢制御下行路機能の変容と姿勢変化の

対応関係を説明できる作業仮説を立案すると共に、姿勢制御数理モデル構築に必要なデータ獲得を目指す。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/>) [2] 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。また上記研究と並行して、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解析 (Neuromelanin MRI や DA transporter (DAT) -SPECT) [3] を実施し、これらの信号の意義を解明する基礎的検討を行う。

## III. 研究成果

### A. 脳幹 ACh 系による網様体脊髄路と前庭脊髄路の調節

除脳ネコ標本において、脳幹 ACh 系の起始核である脚橋被蓋核 (PPN)、橋延髄網様体 (RF)、外側前庭神経核 (LVN) の機能的接続様式を微小電気刺激法と細胞外記録法を用いて解析した。その結果、ACh neuron が存在する PPN 筋緊張抑制野と RF の筋緊張抑制野には興奮性の相互接続が存在すること、また、PPN 抑制野から LVN には多シナプス性の興奮性接続が存在することが明らかとなった。特に、PPN-ACh 系は半数以上の RST neuron と約3割の VST neuron に興奮作用を誘発した。従って、PPN-ACh 系による姿勢筋緊張の調節には RST と VST の双方が関与すると考えられる (図 1A)。

PD では DA neuron に加えて PPN-ACh neuron や RF と LVN の存在する脳幹に著しい変性 (Lewy 小体; LB) が出現する。この病理所見に本成績を適用すると、PD では促通性 RST よりも抑制性 RST や VST が強く障害されることになる。従って、PD では、促通性 RST の相対的活動亢進に伴う伸-屈筋の共収縮が筋強剛 (rigidity) を、そして、VST の活動低下が屈曲姿勢を誘発するという作業仮説 (図 1B, C) を提案することができる。今後、この作業仮説を証明すること共に、PPN に投射する DA 作動系の役割を解析し、DA 作動系 ACh 作動系による脳幹姿勢制御系の機能解明を試みる。加えて、基底核のみならず、大脳皮質や小脳からも強い入力を受ける脳幹の姿勢制御系が、PD や AD において、どのような姿勢制御機能の異常に関与するかを解明する必要がある。

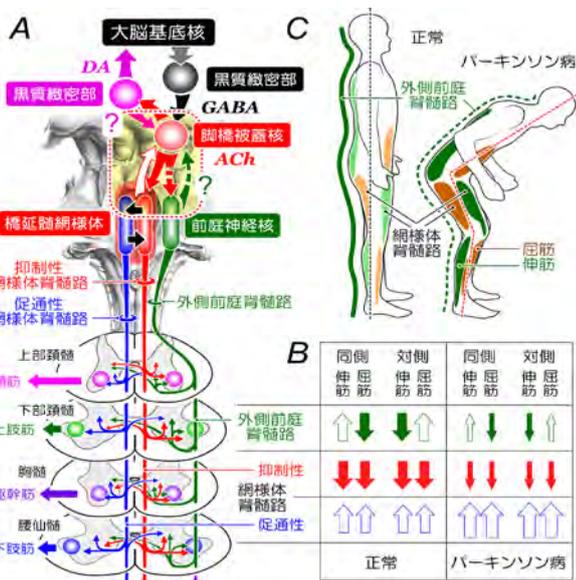


Fig. 1. 脳幹 ACh 系と脳幹-脊髄下行路による姿勢制御機構

A; 脳幹 ACh 系と網様体脊髄路と前庭脊髄路による姿勢制御神経回路仮説. B-C. 健康ならびに PD における両下行路の活動 (B) とこれによって誘発される立位姿勢 (C). 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) らは、今後の高齢者への応用を睨み、脳波と fMRI の同時計測、及び安静時機能結合 MRI [4] 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. 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進め、ネットワークが密に結合する状態と、疎に結合する状態、さらにその中間状態を見出した. PADNI 研究 [2] の既存 MRI データを用いて、健康高齢者、パーキンソン病 (PD)、認知機能の低下した PD (レビー小体型認知症を含む)、及びアルツハイマー病 (AD) の間でネットワーク間結合状態を比較したところ、健康高齢者と PD の間には大き

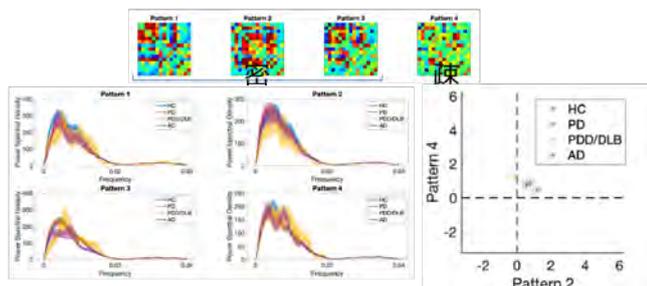


Figure 2: Comparison of 4 dFC patterns (dense, sparse, and two intermediate connections) across Healthy elderly (HC), Parkinson's disease (PD), PD with cognitive disturbance (PDD/DLB) and Alzheimer's disease (AD).

な変化は認めなかったが、認知機能の低下した PD と AD では疎の結合状態が目立った (Figure 2) .

### C. DA イメージング法の開発と検証

研究分担者の花川らのグループは、PD において従来から測定してきた 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. 本年度は死後脳における高解像度 MRI 撮像技術の開発に取り組んだ (Figure 3) . 今後、生体 MRI における黒質信号情報並びに免疫染色等の組織学的情報との連結を進める.

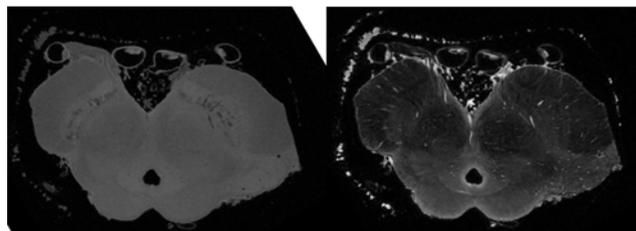


Figure 3: High-resolution T1W and T2W MRI of the midbrain of a postmortem human brain.

### IV. おわりに

高草木らのグループは、これまでの研究において随意運動遂行時の最適姿勢制御の基本原理の同定に成功した[5]. 次年度以降は、この最適姿勢制御を実現させる大脳皮質機構を解析すると共に、脳幹姿勢制御系における DA-ACh 系の機能的役割の解析を進める.

本年度、花川らのグループは、PADNI コホートデータ [2] を活用した脳活動・結合ダイナミクス解析法を開発するとともに (Figure 2), 高齢者における脳波と fMRI の同時計測に着手した. また本手法と DA イメージング [3] についての基礎的検討を重ねている. PADNI コホートでは DAT-SPECT をと neuromelanin MRI を測定している. 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、引き続き基礎的検討も行っていく (Figure 3) .

### REFERENCES

- [1] Takakusaki K, Takahashi M, Noguchi T, Chiba R. Neurophysiological mechanisms of gait disturbance in advance Parkinson's diseases. *Neurol Clin Neurosci.* (in press)
- [2] N. Wakasugi N and T. Hanakawa: It is time to study overlapping molecular and circuit pathophysiology in Alzheimer's disease and Lewy body disease spectrums. *Front Systems Neurosci* 15:777706, 2021.
- [3] J. Ikezawa, F. Yokoch, R. Okiyama, S. Kumada, M. Tojima, T. Kamiyama, T. Hanakawa, H. Matsuda H, F. Tanaka, Y. Nakata, E. Isozaki E: Is Generalized Dystonia Accompanied with Impairments of Dopaminergic System? *Front Neurol* 12:751434, 2021.
- [4] 花川 隆: Q&A-神経科学の素朴な疑問: fMRI で測定されるゆっくりした脳活動の変動による脳領域間機能連関の神経基盤はどこまで解明されているのでしょうか? *Clin Neurosci* 39(8): 1043, 2021.
- [5] Takahashi M, Nakajima T, Takakusaki K. Preceding postural control during forelimb reaching movements in cats. *Front Sys Neurosci* 2022; 15:792665

# 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。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、上肢使用頻度の長期的変容やこれらとの関係は不明であった。本研究では、亜急性期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、これらの回復過程における関係の解明を目指した。結果、麻痺手に対する身体特異性注意の増加は上肢使用を促進し、上肢使用頻度の増加は上肢機能回復と関連することが示された。この結果は、上肢使用頻度を高める新たなリハビリテーション戦略の開発に貢献するものと考えられる。また、身体特異性注意の特性をより深く理解するために、健常者を対象に手と足に対する身体特異性注意を計測し、身体特異性注意と感覚運動機能との関係を明らかにした。更に、身体意識の一つである身体所有感の喪失が感覚閾値に与える影響を検討し、これらには負の相関があることを明らかにした。これらの成果は、脳卒中患者の上肢麻痺の病態を身体意識の観点から多角的に理解することに寄与するものと考えられる。以上の研究成果の論文も着実に進めた。

## 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。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。

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变化を基盤とする様々な治療技術が開発されてきた。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。

これらの問題を克服するため、我々は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。この一連の研究の中で、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[1]。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上肢機能とどのような関係にあるのかは明らかではない。また、四肢に対する身体特異性注意の特性や、身体所有感などの身体意識と感覚機能の関連も十分に検討されていない。

## II. 目的

本研究の目的は、1) 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の長期的変容やこれらとの関係を明らかにすることである。これにより、脳卒中片麻痺者の身体意識を高めることで上肢使用を促進する新たなリハビリテーション戦略構築に貢献することを目指した。2) また、健常者を対象に、手と足に向けられる身体特異性注意の特性、更には身体所有感の低下が感覚機能に与える影響を明らかにすることである。これにより、脳卒中片麻痺者の病態を身体意識の観点から多角的に理解するための基礎的知見を得ることを目指した。

## III. 研究成果

本年度の具体的成果を以下に 3 つ挙げ、それぞれ概要を説明する。

### A. 亜急性期脳卒中患者の麻痺側上肢の身体特異性注意・使用頻度・機能の縦断的变化とこれらとの関係

初発の亜急性期脳卒中患者 25 名を対象に、縦断的前向き観察研究を行った。測定時点は、登録後のベースライン (T<sub>BL</sub>)、2 週間後 (T<sub>2w</sub>)、1 カ月後 (T<sub>1M</sub>)、2 カ月後 (T<sub>2M</sub>)、6 カ月後 (T<sub>6M</sub>) とした。上肢機能は、Fugl-Meyer Assessment (FMA) と Action Research Arm Test (ARAT) によって測定した。上肢使用頻度は加速度計を両手首に装着して計測した。また、麻痺手の身体特異性注意は心理物理的手法によって測定した。結果、上肢機能は T<sub>6M</sub> まで改善した。上肢使用頻度は T<sub>1M</sub> までは増加し、T<sub>6M</sub> までにはゆっくりと改善した。身体特異性注意の縦断的变化は、個人差は大きいものの最初の 1 カ月で最も大きな変化を示した。身体特異性注意力の T<sub>BL</sub> から T<sub>1M</sub> までの変化量は、上肢使用頻度の T<sub>BL</sub> から T<sub>6M</sub> までの変化量、T<sub>1M</sub> から T<sub>6M</sub> までの変化量との間に正の相関があり、1 カ月以降の使用頻度の変化量とより強い

相関を示した。上肢使用頻度の  $T_{BL}$  から  $T_{2M}$  までの変化量は、上肢機能の  $T_{BL}$  から  $T_{2M}$  までの変化量、 $T_{BL}$  から  $T_{6M}$  までの変化量との間に正の相関があった。身体特異性注意と上肢機能の間には相関関係はなかった。脳卒中片麻痺患者の回復過程において、身体特異性注意の増加は上肢使用を促進し、上肢使用頻度の増加は上肢機能回復と関連することが示唆された。この結果は、脳内の身体表象の適応的变化を促進し、実生活での上肢使用頻度を高めるための新たなリハビリテーション戦略の構築に貢献するものと考えられる。[2]

#### B. 手と足に対する身体特異性注意の特性：健常者における検討

手に対する身体特異性注意はこれまでに検討されているが、足に対しては検討されていない。我々は、手と足に対する身体特異性注意の存在を確認し、その運動機能や感覚機能との関連を行動学的な観点から検討することを目的とした。研究対象は、健常成人 27 名の 2 グループであった。身体特異性注意の測定には、視覚検出課題を使用した。自己身体上または自己身体外の視覚刺激に対する反応時間を測定し、自己身体外の反応時間から自己身体上の反応時間を差し引いたものを身体特異性注意の値として算出した。参加者は、身体特異性注意の値に基づき、低注意群と高注意群に分類された。運動機能は、手については握力とボール回転課題、足については姿勢制御に関わる足趾把持力を計測した。感覚機能は、手と足の触覚閾値を測定した。その結果、両手とも、手への視覚刺激に対する反応時間は、身体外に比べて有意に短かった。足では、この促進効果は右足で見られたが、左足では見られなかった。左足では身体特異性注意と姿勢制御に影響するといわれている足趾把持力との間に相関が見られ、身体特異性注意が姿勢制御に影響を及ぼすことが示唆された。手では、巧緻運動の難易度や左右の手に関係なく、高注意群の方が低注意群よりもボールの回転数が多かった。しかし、握力課題では、この関係はなかった。つまり、手に対する身体特異性注意は、巧緻運動において重要な要素であることが示された。また、手足ともに、高注意群では低注意群よりも触覚閾値が高かった。この結果は、触覚機能の低い手足に対して多くの身体特異性注意が向けられ、脳に到達する感覚情報処理をサポートしていることを示唆する結果であった。したがって、身体特異性注意は脳に到達する感覚情報を調節し、運動制御を助けていることが示唆された。[3]

#### C. 身体所有感の低下による触覚感度閾値への影響：ラバーバンド錯覚を用いた観察研究

自分の身体が自分のものであるという感覚は身体所有感と呼ばれ、視覚、触覚、固有感覚などの情報の統合により生成される。しかし、身体機能障害により身体の一部が長期間使われない状態になると多感覚統合が妨げられ、結果として身体所有感が低下することがある。ラバーバンド錯覚(RHI)は、身体所有感を操作する実験手法の 1 つである。この錯覚では、被験者は目の前にあるゴ

ムの手が自分の手であるかのように感じる。その一方で、自分の手が自分の手のように感じられなくなるという状態を引き起こすとされる。身体の錯覚によって引き起こされる身体所有感の低下は、体性感覚誘発電位の減衰や皮膚温の低下などの神経生理学的な変化を伴う。身体所有感の低下が神経生理学的機能の低下を伴う場合、身体所有感の低下を訴える患者の機能障害を増悪させる可能性がある。本研究では、RHI を用いて被験者の手の身体所有感の低下を誘発し、身体所有感の低下によって触覚感度閾値が変化するかどうかを検討した。質問紙により、被験者は RHI 操作後に所有感の低下を報告したと同時に、触覚評価において、触覚感度閾値が上昇することが示された。また、RHI 操作前後の触覚検出率変化は、身体所有感喪失スコアの変化と負の相関が見られた。これらの結果は、被験者が自分の手を「自分のものではないようだ」と感じる身体所有感の低下が、触覚感度の低下につながったことを示している。また、本研究結果は、錯覚による身体所有感の操作が患者の感覚障害の悪化の程度を推定するためのツールになることを示唆している。身体所有感を最適化する新たな介入方法の検討は、脳卒中後の感覚障害に対する新たなリハビリテーション戦略に貢献する可能性があると考えられる。[4]

#### 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は上肢使用頻度と関連があることが明らかになった。手足の身体特異性注意の特性や身体所有感の低下が感覚機能に与える影響も明らかになり、脳卒中患者の病態を身体意識の側面から深く理解する基礎的知見を得ることに成功した。これらは、脳卒中後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ものと考えられる。今後は使用行動や身体特異性注意の神経基盤を調べ、脳卒中患者の回復過程における身体意識と使用行動に関する脳機能・構造ネットワークの長期的な変容を明らかにする。

#### REFERENCES

- [1] N. Aizu, Y. Oouchida, and S. Izumi, "Time-dependent decline of body-specific attention to the paretic limb in chronic stroke patients," *Neurology*, vol. 91, pp. e751-758, 2018.
- [2] R. Otaki, Y. Oouchida, N. Aizu, T. Sudo, H. Sasahara, Y. Saito, S. Takemura, S. Izumi, "Relationship Between Body-specific attention to a Paretic Limb and Real-World Arm Use in Stroke Patients: A Longitudinal Study," *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 15, 2022.
- [3] N. Aizu, R. Otaki, K. Nishii, T. Kito, R. Yao, K. Uemura, S. Izumi, K. Yamada, "Body-Specific Attention to the Hands and Feet in Healthy Adults," *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 15, Jan. 2022.
- [4] K. Ataka, T. Sudo, R. Otaki, E. Suzuki, and S.-I. Izumi, "Decreased Tactile Sensitivity Induced by Disownership: An Observational Study Utilizing the Rubber Hand Illusion," *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 15, Jan. 2022.

# 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 and hyper-adaptive reorganization, we made 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 explored the network property of higher brain functions such as the premotor and language areas, and the effect of epilepsy upon the network integrity. For its clinical application, we validated the safety and feasibility of CCEP both for acute and chronic evaluations with intracranial electrodes, and proposed the intraoperative CCEP protocol.

## 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す。

COVID-19 の影響があり前向き患者リクルートが予想通り進まず、2021年度は後方視および一部前方視的に蓄積した皮質・皮質間誘発電位（CCEP）データから、ネットワークレベルの超適応メカニズムの解明に必須となる皮質脳波コネクトームの作成を網羅的な低頻度電気刺激による因果的結合解析から進めた。高次脳機能を有する皮質におけるネットワークの構造上の特徴を明らかに臨床応用をめざすためには、網羅的 CCEP 計測の安全性の検証や術中 CCEP 計測のプロトコル確立および麻酔の影響の検討が重要であり、これらの研究も推進した。

## 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 CCEP を記録し、脳内の因果的結合の指標として皮質間結合の電気生理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、高次脳機能固有のネットワーク特性の同定やてんかん病態によるコネクトーム変容の解明を試みた。

個々の患者の網羅的 CCEP 解析から tailor-made に超適応メカニズムを同定し臨床応用することが臨床脳科学上の目的であるが、そのためには網羅的 CCEP 計測の安全性の検証や術中 CCEP 計測のプロトコル確立および麻酔の影響の検討が重要であり、本年度はこれらの点についても解析を進めた。

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コネクトームを再構築した。2020年度に引き続き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. 包括的な電気生理的コネクトーム生成による脳機能ネットワークの特徴抽出と病態による可塑性の検討

8例での網羅的電極刺激によるCCEP解析から、電気生理学的コネクトームを作成した。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、陰性運動野など高次運動野では、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明らかにした。一方、言語野は他の領野と比較してinboundの結合が多かった[1]。てんかん病態による電気生理的コネクトームの変容は、患者毎のtailor madeの超適応メカニズムの解明には重要であり解析を進めた。CCEPのN1・N2成分において、てんかん焦点ではN1 inboundが増加、N2 outboundも変化することを明らかにした[2,3]。その後、網羅的電極刺激によるCCEP解析を25例に広げデータベースを構築し、脳機能ネットワークおよびてんかん原性の観点から変容様式をさらに解析し、成果を今春に国内学会で発表予定である（十河ら、第63回日本神経学会）。

#### B. 電気生理的コネクトームの臨床応用にむけた術中急性および慢性留置のCCEPプロトコルと安全性の検討

網羅的電極刺激によるCCEP計測について、後方視的に29例1283刺激での安全性について検討した。てんかん発作誘発は非てんかん焦点刺激では0.09%と低く安全であること、てんかん焦点刺激でも2.5%と低いものの誘発率は非焦点刺激に比べ有意に高いことを明らかにした[4]。脳腫瘍などの脳外科手術中の高次運動・言語ネットワークの同定や可塑性の変容の解明にCCEPは有用であるが、全身麻酔下でも覚醒下手術と同様の分布でCCEPが記録可能であることを明らかにし[5]、術中のCCEPプロトコルとその有用性について報告した[6,7]。

CCEP研究の第一人者として、CCEPの歴史およびコネクトーム研究による将来展望を含めて、国内外の学会・ワークショップで特別講演・教育講演で講演を行った[8-13]。また、ヒト高次運動機能の臨床脳生理学者として、Handbook of Clinical Neurophysiologyに運動関連脳活動について分担執筆した[14]。

#### 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

新型コロナ禍が続き、本研究にかかわる症例の増加がほとんどなく、本格的に検討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、切除前後のネットワークの構造変化のシミュレーションを後期公募班で予定する。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、各電極のグラフ理論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理論班と着手した共同研究を推進し、高次運動課題遂行時の皮質活動および網羅的コネクトーム情報から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、網羅的な低頻度電気刺激・CCEP計測による電気生理学的コネクトームの作成を個人脳、そしてグループで行い、高次運動ネットワークの特性、てんかん病態による可塑性の変容について解析を進めた。次期公募班では、網羅的電気生理的コネクトームのデータベースを用いたシミュレーションから、個々の患者での脳切除前後のネットワークの構造上の変化、超適応による回復の予測を予定したい。本研究で作成する電気生理的コネクトームは、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] Togo M, Matsumoto R, Nakae T, et al. Characteristics of intercortical networks created with late cortico-cortical evoked potential 第62回日本神経学会 2021年5月19日（最優秀演題候補として口演）
- [2] 十河正弥, 松本理器, 中江卓郎ら. Connectivity strength modification in interareal cortical networks from the seizure onset zone: a cortico-cortical evoked potential study 第54回日本てんかん学会 2021年9月23日
- [3] Togo M, Matsumoto R, Nakae T, et al. Modification of effective connectivity strength in interareal cortical networks from the seizure onset zone: a cortico-cortical evoked potential study. 第13回アジアオセアニアてんかん学会 2021年6月12日
- [4] Kobayashi K, Matsumoto R, Usami K, et al. Cortico-cortical evoked potential by single-pulse electrical stimulation is a generally safe procedure. *Clin Neurophysiol* 132:1033-1040, 2021.
- [5] Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, et al. Effect of propofol on cortico-cortical evoked potentials: findings of intraoperative dorsal language pathway monitoring. *Clin Neurophysiol* 132:1919-1926, 2021.
- [6] Yamao Y, Matsumoto R, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Miyamoto S. Intraoperative brain mapping by cortico-cortical evoked potential. *Front Hum Neurosci*, 15:55, 2021. doi: 10.3389/fnhum.2021.635453 (review)
- [7] Yamao Y, Matsumoto R. Intraoperative cortico-cortical evoked potential recording for monitoring the arcuate fasciculus; Feasible under general anesthesia? *Clin Neurophysiol* S1388-2457(21)00737-9.
- [8] 松本理器. 皮質皮質間誘発電位：着想から臨床応用への道のり. 第27回日本脳神経モニタリング学会, 2021年7月3日
- [9] 松本理器. 脳機能マッピングの過去・現在・未来. 15回日本てんかん学会関東甲信越地方会, 2021年11月27日
- [10] 松本理器. 皮質皮質感誘発電位(CCEP): 歴史と展望. 第51回日本臨床神経生理学会学術大会, 2021年12月16日
- [11] Matsumoto R. Intraoperative Brain Mapping by Cortico-Cortical Evoked Potential. *ON-LINE Meeting Spanish Society of Clinical Neurophysiology (SENEFC 2021)*, Oct 16th, 2021
- [12] Matsumoto R. Cortico-cortical evoked potential: its past, present and future. *Grand Round, Cleveland Clinic Epilepsy Center*, June 4, 2021
- [13] Matsumoto R. Physiology and pathology of the higher brain function: insights from intracranial EEG recordings. *Chaucer Club (web seminar), MRC Cognition and Brain Sciences Unit*. University of Cambridge, Apr 29, 2021
- [14] Hallett M, DelRosso LM, Elble R, et al. (松本 9 番目) Chapter 1. Evaluation of movement and brain activity. *Clinical Neurophysiology of Movement Disorders, 2nd Edition Handbook of Clinical Neurophysiology, Clin Neurophysiol* 132:2608-2638. doi: 10.1016/j.clinph.2021.04.023. (review)

# A05-5 研究項目の研究成果報告

阿部 十也<sup>1</sup>, 上原 一将<sup>2</sup>

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**—我々は核磁気共鳴法(MRI)技術を用いて手指巧緻運動で動員されるヒト運動経路が二つあることを示した: 使用手と反対側の一次運動野(M1)が脊髄運動ニューロンの活動を調整する経路(反対側 M1 経路), 両側 M1 が協同して脊髄運動ニューロンの活動を調整する経路(両側 M1 経路)である. 本研究課題では, 反対側 M1 経路の損傷で手指巧緻運動が障害された時, 両側 M1 経路で機能代償できる可能性に着目し, 両側 M1 経路を活性化させる脳刺激法を開発することを掲げた. 2年の研究期間で以下のことを示した. 左手運動が両側 M1 経路を動員することを示した. 特に C3-C4 頸椎の神経活動が高いことに注目した. この部位を不活性化すると両側 M1 経路を遮断できることが分かっている. この部位の神経可塑性を誘導すれば両側 M1 経路を活性化できると仮説を立て電気生理実験に着手した. この方法を開発すれば新しい神経リハビリテーション治療法を提案できる.

C3-C4 レベル)の神経活動が両側 M1 経路に組み込まれていると考えている. この部位をウイルスベクターで不活性化すると両側 M1 経路が機能的に遮断されることがサル研究で示されている.

我々は, 電気生理学手法で同部位の神経可塑性を誘導すれば両側 M1 経路を活性化できると仮説を立てた. 頸髄 C3-C4 で刺激を重合させる電気生理技術は既報告で確立されている. ①その方法に倣い神経可塑性の誘導実験系を開発する, ②可塑性誘導で頸髄 C3-C4 の神経活動の上昇を観察し, その活動と手指巧緻運動の改善が関係することを示す計画を立てた. ここでは, 初めに頸髄 C3-C4 に注目するに至った成果を述べ, その後の研究進捗を報告する.

## I. はじめに

ヒト研究で使用手と同側大脳半球の運動関連脳領域が手指巧緻運動に関与することが分かった. しかも脳梗塞後の機能回復において同側運動関連領域の関与が注目されている. しかし, 同側脳領域を巻き込む脳脊髄回路は実証されていない. 我々は M1 と脊髄の神経活動情報をもとに両側 M1 からの入力統合する両側 M1 経路を仮定し, その経路の動員を推定した(図1)<sup>2,3</sup>. このモデル解析から両側 M1 経路が左手運動に関与することを支持した.

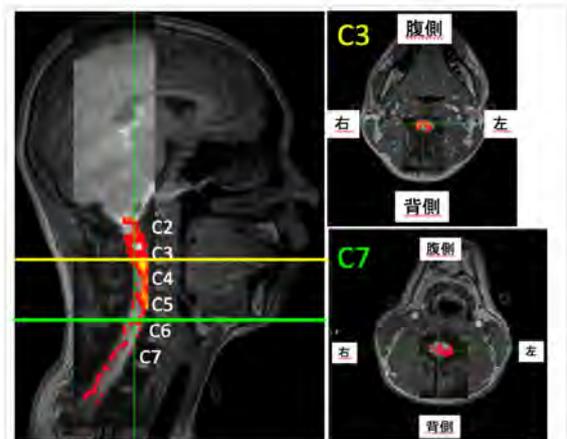
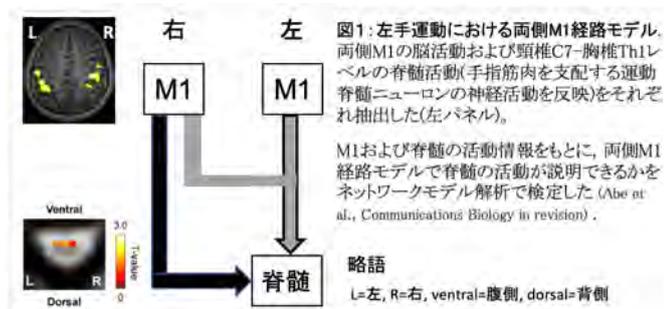


図2: 左手運動時の脊髄活動マッピング. 両側M1経路は左手運動で動員され, 右手運動で動員されない (Abe et al., Communications Biology in revision). 左手運動の脊髄C3-C4の神経活動の有無を脊髄神経活動マッピングで調べた(左パネル). 椎骨に沿って解剖学的な頸椎C2-C7レベルを示した. 脊髄運動ニューロンの髄節レベルは椎骨レベルは一椎体分ずれている(例えば椎骨C6レベルが髄節C7レベル)ことに注意. C3-C4レベルの脊髄活動(左パネル, 黄色線の脊髄レベル)を観察した. 手指固有筋の筋出力に関係するC7/Th1(左パネル, 緑線の脊髄レベル)の活動も確認した.



本研究では, 両側 M1 経路を活性化させる方法を開発する. 根拠は研究成果の項目で述べるが, 上位脊髄(頸髄

## A. 脊髄神経活動のMRI計測技術の確立

マカクサルの知見を参考にすると、両側 M1 経路は脳幹や上位脊髄(頸髄 C3-C4 レベル)で中継神経核を持つ。左手運動で両側 M1 経路の動員を示した(図 1)。図 2 は左手運動で観察した一症例の脊髄神経活動結果である。頸髄 C3-C4 レベルの活動が確認された。

この予備結果をもとにデータ収集を行い、右手運動と比べて左手運動で頸髄 C3-C4 レベルの神経活動が高いことを群解析で示した(図 3)。

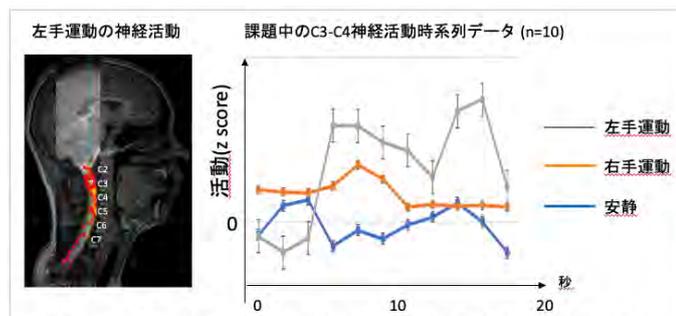


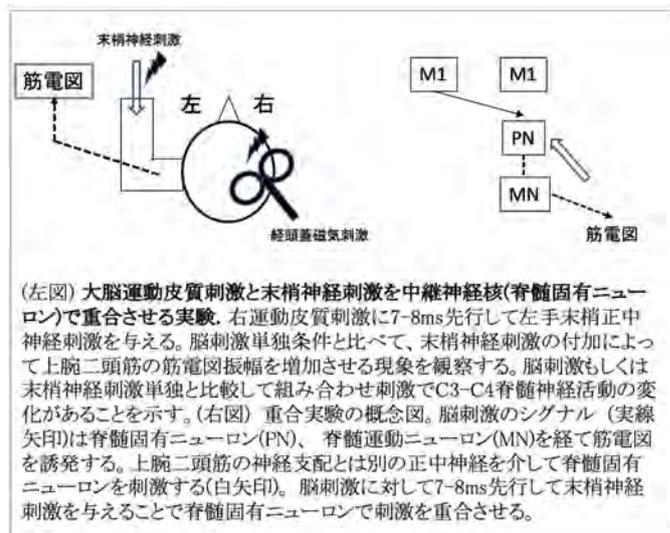
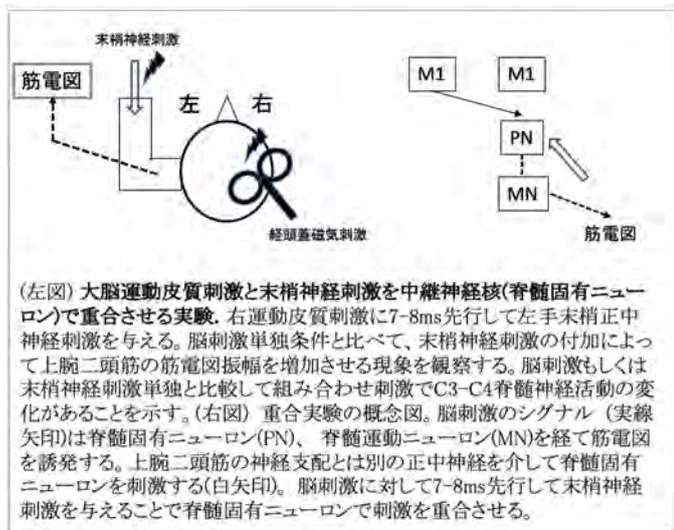
図3: 左手運動 > 右手運動でC3-C4神経活動の有意な上昇。右手もしくは左手運動課題をさせた時のC3-C4頸椎髄節の神経活動を計測した。20秒間の課題中の時系列データを示した。プロットは10名分の平均値を示し、barは標準誤差を示す。左手運動では一貫して右手運動より神経活動が高かった。

C3-C4 髄節は呼吸・心拍の制御にも関わる。日常生活であまり使わない左手を用いた運動負非利き手その要因を除外してより純度の高い神経活動抽出の技術を並行して開発する。

上記の結果は機能的脊髄 MRI の解析技術の開発で実現した。既存のソフトウェア

(<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki> [FSL], <https://spinalcordtoolbox.com/en/stable/> [Spinal Cord Toolbox])をベースに解析パイプラインを構築した。

## B. 両側 M1 経路の C3-C4 脊髄神経に神経可塑性を誘導する技術の開発



マカクサル知見によると、C3-C4 脊髄には固有脊髄ニューロンが局在する。このニューロンは両側 M1 シグナルを中継する機能の他に、末梢感覚入力を受け取る特徴を持つ。ヒト電気生理実験では、両側 M1 刺激の重合がどの潜時で起こるか分かっていない。M1 単独刺激で誘発される筋電位がタイミング依存的に末梢神経刺激の付加で筋電位が変化することは分かっている<sup>6</sup>。この現象はヒト脊髄固有ニューロンの機能を反映していると考えられている。M1・末梢神経刺激の重合が C3-C4 脊髄の神経活動を変化させるか MRI 計測技術で示す。刺激重合を反復させると重合部位の神経可塑性を誘導できる。これで両側 M1 経路の活性化ができるかを検証する実験準備を進めている。

## II. 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脳内出血後の麻痺側上肢集中使用による機能回復における小脳赤核路の関与

飛田 秀樹

名古屋市立大学 大学院医学研究科 脳神経生理学

**Abstract— In the FY2021, we performed selective blockage in the cerebellum-rubral pathway using double-virus infection method, following to confirmation of optimum infection condition. In the skilled reaching test, CNO treatment caused the inhibition of the functional recovery that is induced by forced-limb use after intracerebral hemorrhage. The CNO effect to the cerebellum-rubral pathway is also supported by the electrophysiological analysis.**

## I. はじめに

脳内出血後のリハビリテーション法である麻痺側上肢集中使用 (CIMT 法) の作用機序の解明を目指し、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にしている。本研究では、内包出血モデルラットを用い、麻痺側上肢集中使用による機能回復過程における小脳を介した調節機構のダイナミックな変化の解析を進めている。

## II. 目的

赤核-オリブ核-小脳-赤核という回帰性回路の神経核間の選択的神経遮断を用い、脳出血後の麻痺側上肢集中使用による運動機能回復過程における小脳が関与する調節機構の適応的变化を解析することが、本研究の最終目的である。

昨年度に小脳および赤核へのウイルス二重感染の実験系確立が達成できたため、本年度は以下を目的とした。

すなわち、脳出血後の麻痺側集中使用によって運動機能が回復した動物に対し、1) 小脳へ AAV-DJ-EF1-DIO-hM4D(Gi)-mCherry を赤核小細胞部へ FuGE-MCSV-Cre を二重感染させ、2) CNO 投与による DREDD 法を用いペレットリーチ試験の上肢機能評価を実施する。さらに、3) 多極電極法によって、機能変化に伴う小脳-赤核路の神経活動の変化を傍証として捉える。

これにより、脳出血後のリハビリテーションによる機能回復過程における小脳を介した調節機構のダイナミックな変化を解析する。

## III. 研究成果

上記の目的に対する本年度の具体的な成果を以下に 3 つ挙げ、それぞれ概要を説明する。

### A. 小脳赤核路のウイルスベクター二重感染の最適化

ウイルスベクター注入の最適化を検証するため、小脳外側核へ AAV-DJ-CAGGS-FLEX-EGFP を、赤核へ FuG-E-MSCV-Cre を投与し、注入条件 (量、回数、速度) を検証した。Cre に応答し発現する EGFP 陽性細胞をマーカーとして確認した結果、表 1 のような条件により小脳-赤核路へウイルスベクターを効率的に二重感染させることが可能であることが判明した。

	各左右	注入量	AD	ML	DV	傾斜角
赤核 小細胞部	1箇所	0.8 $\mu$ l /4min	-5.2	$\pm$ 1.6	脳表 7.5	側方5度
小脳 外側核	2箇所	0.6 $\mu$ l /3min	-11.0	$\pm$ 3.5	4.4	垂直
			-11.4	$\pm$ 3.6	4.3	

表 1 小脳赤核路へのウイルス二重感染の条件

### B. DREDD 法を用いた小脳赤核路の神経遮断による上肢運動機能の評価

6 週齢 Wistar ラットを用い 2 週間のプレトレーニングを実施した後、8 週齢で赤核へレトルウイルスベクター (FuG-E-MSCV-Cre) を投与、さらに 1 週後に小脳外側核へアデノ随伴ウイルスベクター (AAV-DJ-EF1-DIO-hM4D(Gi)-mCherry) を投与した。脳内出血モデル作成の直前 2~3 日目のプレトレーニング時のリーチング機能を評価した。脳内出血 1 日後から 7 日間を麻痺側上肢集中使用 (リハビリテーション) させ、出血 12 日後に機能評価し、出血 16, 20 日後に CNO 投与 30 分後のリーチング機能を評価、さらに脳出血 28 日後に CNO 非投与条件下で上肢機能を評価した (図 1)。

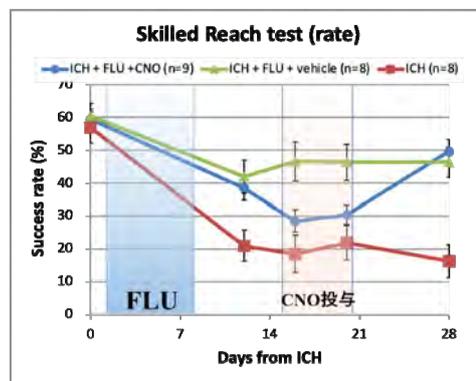


図 1 CNO 投与による小脳赤核路の神経遮断

その結果、脳出血後のリハビリテーションにより 12 日後に改善を示した上肢機能が、CNO 投与によりその改善効果が消失することが明らかになった。さらに脳出血 28 日後の CNO 非投与時にはリハビリテーション改善効果が認められることも確認できた。一方、CNO 作用は投与 3 時間後には消失し、再度リハビリテーション改善効果が確認できることも確認している（データ省略）。

以上より、CNO 投与による小脳-赤核路の選択的神経遮断によって、脳出血後の麻痺側集中使用による上肢機能の改善が有意に消失することが示された。

### C. 小脳外側核刺激による赤核での電気応答変化の確認

昨年度に、多点電極プローブを用いる電気生理学的な実験手法と解析技術を獲得している。この技術を用いて以下の実験に取り組んだ。

前述のような小脳-赤核路の神経遮断により脳出血後のリハビリテーションによる上肢機能改善の阻害が示されたため、その傍証として小脳外側核の電気刺激に対する赤核応答性の解析を、多点電極プローブを用い実施している。

小脳外側核（AP: -13.2, ML:3.5, DV:4.5 後方 20 度傾斜）を電気刺激（10~200 $\mu$ A, duration: 0.1msec, interval: 3.3msec, 10 trains）し（Joyal et al, Behav Brain Res 2001）、赤核小細胞部から多点電極プローブより得られた 3 train 後の集合電位を計測評価した（Ishida et al, J Neurosci 2019）。

これまでに個体数は生食投与コントロール群および CNO 投与群ともに n=1 であるが、小脳外側核刺激に応

答する集合電位は生食投与 1 時間後まで大きな変化がないのに対し、CNO 投与群では投与 20 分以降に最大 35% 程度の電位の減少が確認された。今後 n 数を増やす必要はあるが、CNO 投与による小脳-赤核路の神経遮断効果の電気生理学的な傍証が推測される。

### 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。

内包出血後の麻痺側上肢集中使用による運動機能回復が、CNO 投与による小脳赤核路の神経遮断により有意に低下することを、行動学および電気生理学的に示した。

次年度以降は、この小脳赤核路を介する運動調節の詳細なメカニズムについて、1) 小脳赤核路の活性化が生じる時間的経過の解析、2) DeepLabCut を用いた markerless な上肢動作の詳細な解析と小脳赤核路との関連性の解析、を実施することを検討している。

### REFERENCES

- [1] C C Joyal, C Strazielle, R Lalonde Effects of dentate nucleus lesions on spatial and postural sensorimotor learning in rats. Behav Brain Res. 2001; 122(2): 131-37.
- [2] A Ishida, K Kobayashi, Y Ueda, T Shimizu, N Tajiri, H Hida Dynamic Interaction between Cortico-Brainstem Pathways during Training-Induced Recovery in Stroke Model Rats. J Neurosci. 2019; 39(37), 7306-20.

# A05-7 研究項目の研究成果報告

宮脇 寛行

大阪市立大学 大学院医学研究科

**Abstract**—Due to fearful memories of an excess aversive experience, animals fall into maladaptation states in which the animals take inadequate behaviors (e.g. freezing in safe environments). The animals recover adaptive behavior through the following hyper-adaptation process induced by extinction learning. It is well established that the amygdala is essential for fear-related maladaptation and hyper-adaptation. In addition, recent studies indicate other brain regions, such as the ventral hippocampus and prefrontal cortex, are also involved in the maladaptation and hyper-adaptation processes. However, it remains unclear how these brain regions interact with each other and whether the interaction changes with transitions to maladaptation or hyper-adaptation states. To investigate these points, we performed multi-regional large-scale electrophysiology in fear-conditioned rats. We found that cell-ensembles, groups of synchronously activated neurons, in the amygdala, ventral hippocampus, and prefrontal cortex are simultaneously activated during sleep periods following the fear-conditioning. Such synchronous activation was not detected in sleep preceding the conditioning. We also revealed that the triple-activation accompanies fast network oscillations in the involved regions. These findings suggest that the development of inter-regional interaction supports the transition to mal-adaptation states, and fast network oscillations may have important roles in the inter-regional interaction. Further studies are warranted to elucidate how inter-regional ensemble coactivations are involved in the maladaptation and hyper-adaptation process.

## I. はじめに

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、げっ歯類における恐怖記憶の形成と消去が精力的に研究されている。強すぎる恐怖の記憶のために一種の「不適応状態」に陥った動物では、安全な環境下であってもすみ行動を示すなどの不適切な行動が見られる。その後、恐怖記憶に対する消去学習を行うことにより、恐怖の記憶を保持しつつも適応的な行動を回復する[1]という超適応をひきおこすことができる。この恐怖記憶の形成・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が[2]、不適応状態・超適応状態への遷移の際にこれらの脳領域間ネットワークがどのように変化し、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は、PTSD や不安障害などの記憶・情動機能関連障害の神経基盤に深い洞察を与え、ひいてはこれらの疾患に対する神経生理学に基づいた新たな治療法の開発につながるかと期待される。

## II. 目的

本研究項目では、脳領域間ネットワークがどのように変化することで恐怖記憶による不適応状態からの超適応が可能となり、その変化がどのように制御されているか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遷移にともなう変化を解明し、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、不適応状態への変化にともなうネットワーク動態の変化と、その変化を制御している神経活動パターンを明らかにすることを目標として研究を行った。

## 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領域同時記録とセル・アンサンブルの同定

これまでに開発した「多領域同時・大規模電気生理学記録法」を用いることにより、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領域の多数の神経細胞の活動を約 17 時間連続して記録した (Fig. 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た恐怖条件づけ学習[3]と消去学習を行った。このようにして得られたデータに対し独立成分分析 (ICA) を適用することで、各脳領域におけるセル・アンサンブルを同定し、ICA の投射行列を基に各セルアンサンブルの瞬間活動強度 [4]を推定した。

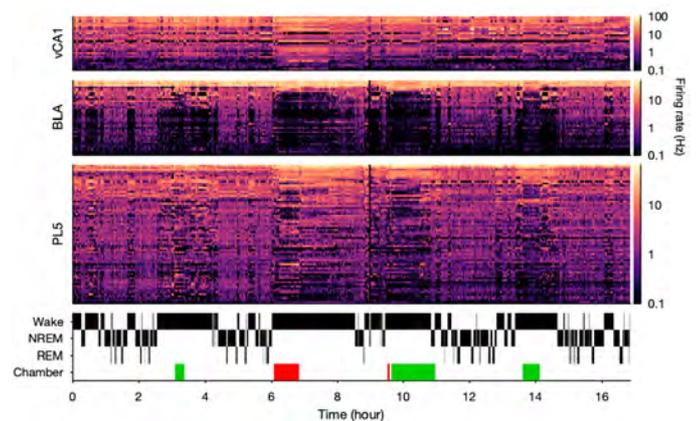


Fig.1 多領域同時・大規模電気生理学記録法を用いた3領域同時記録

## B. 恐怖記憶獲得後に生じる3領域同期活動

恐怖記憶の形成後の睡眠中には、BLA、vCA1、PL5の3つの脳領域のセル・アンサンブルが一過的に同期して活動する現象が観察された (Fig. 2)。この同期活動を定量するため、相関関数解析 (CCG) を3変数へと拡張した Triple CCG を定義し (Fig. 3)、そのピークの有意性をランダム・シャッフリングにより検定した。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) 中には、恐怖条件づけ学習前のノンレム睡眠中に比べ、BLA-vCA1-PL5の3領域同期活動を示すアンサンブルの組み合わせが有意に増加することが明らかとなった。この結果は、恐怖記憶による不適応状態への遷移にともない、BLA・vCA1・PL5におけるセル・アンサンブルの活動を同期させる領域横断的なネットワークが構築されることを示唆している。

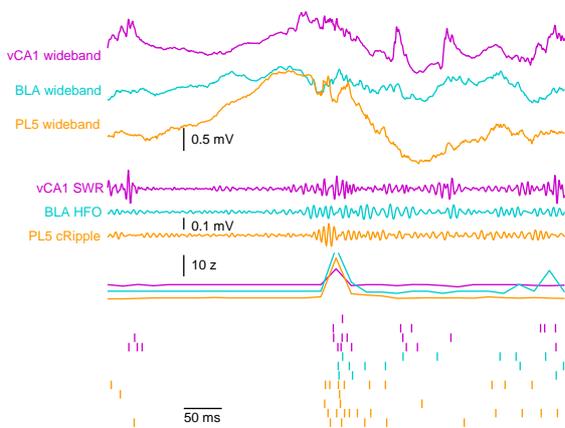


Fig. 2 恐怖条件づけ後のノンレム睡眠中の3領域同期活動の例。

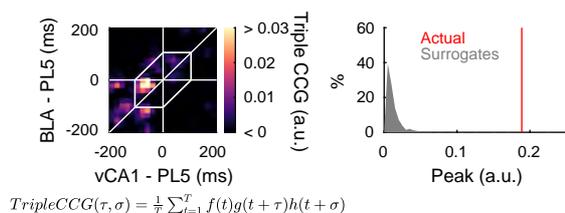


Fig. 3 Triple CCG を用いた3領域同期活動の解析例。

## C. 局所電場電位に見られる速い振動の3領域同期活動への関与

次に、どのような局所ネットワーク活動のパターンが3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のかについて検討を行った。具体的には、まずICAによる瞬間活動強度をもとに、3領域のセル・アン

サンブルの「瞬間3重活動強度」を推定した。さらに、瞬間3重活動強度シグナルに閾値処理を行うことにより、個々の3領域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 (Fig. 4)。その結果、間のセル・アンサンブルの同期活動の際にはこれら3つの脳領域において、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 high frequency oscillation (HFO) [5]、海馬 sharp-wave ripples (SWR) [6]、大脳皮質の cortical ripple (cRipple) [7]をそれぞれ反映していると考えられる。これらの結果は、不適応状態への遷移にともない現れる3領域同期活動と HFO、SWR、cRipple といった速い LFP 振動が密接に関係していることを示唆している。

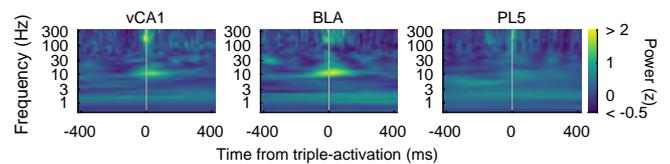


Fig. 4 3領域同期活動の際のLFPのウェーブレット解析の例。

## 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、速い LFP 振動を介した3領域間のセル・アンサンブル同期活動が生じることが明らかとなった。今後は、消去学習により生じるネットワークの変化を解析し、これまで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] Buzsáki, G., *Hippocampal Sharp Wave-Ripple: A Cognitive Biomarker for Episodic Memory and Planning*. *Hippocampus*, 2015. **25**(10): p. 1073-1188.
- [7] Khodagholy, D., Gelinas, J.N., and Buzsáki, G. *Learning-Enhanced Coupling Between Ripple Oscillations in Association Cortices and Hippocampus*. *Science* 2017 **358**, 369-372.

# 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、神経系の再編成を通じて、心身機能の超適応を促通する方法の確立を目指している。具体的アプローチとして、「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 (Agency Tuning) を開発し、将来的な介入研究の基盤研究として、観察研究を進めている。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、Agency Tuning のために開発してきた『Agency Tuner』を用いた研究において、1) 『Agency Tuner』を、我が国のみならず、米国でも公開し、広く研究ツールとして社会実装を展開したこと、2) パイロットデータとして、統合失調症、自閉スペクトラム症、ADHD などの精神疾患において、主体感の生成のための予測モデルの学習に違いがあることを示したこと、3) 心身機能の超適応による「回復」をとらえるための一方法として、スマートフォンのライフログからユーザーの QOL/Wellbeing を推定する技術を確認したこと、などが挙げられる。

## 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/Wellbeing 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ている。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ている。

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。さらに、『SoA task (Keio method)』を改変し、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 (Agency Tuning) を考案し、そのためのアプリケーション『Agency Tuner』を開発して公開し、広く研究ツールとして社会実装を展開している (図 1)。

## 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、主体感の精度向上がどのように生じるかについて、計算論的手法を用いて検証する。

## III. 研究成果

### A. 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考案し、汎用のためのアプリケーション『Agency Tuner』を開発して米国でも公開。

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 (Agency Tuning) を考案し、そのためのアプリケーション『Agency Tuner』を開発し、我が国に加え、米国においても公開した (図 1) [1]。『SoA task (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る。毎日連続で施行していただき、主体感の精度の向上について、計算論的手法を用いて評価する (図 2)。



図 1 : Agency Tuner

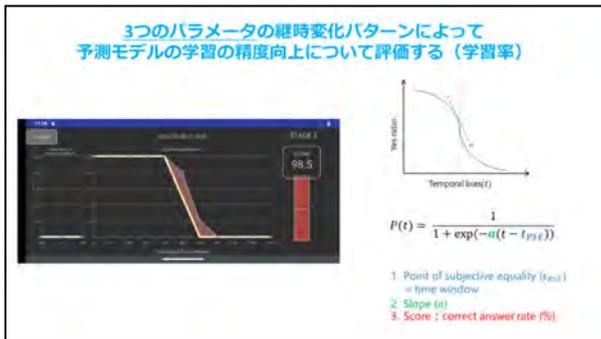


図 2 : 主体感の精度向上の評価方法

B. 統合失調症、自閉スペクトラム症、ADHD などの精神疾患において Agency Tuning を施行し、パイロットデータとしてはあるが主体感の精度の向上の違いを示した

精神疾患ごとに、異なったパターンでの主体感の精度の向上のパターンがみられた (図 3~5)。



図 3 : 健常者の学習パターン

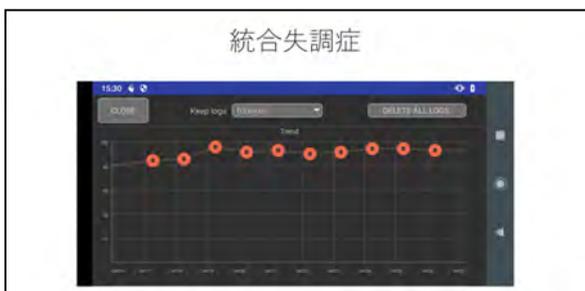


図 4 : 統合失調症の学習パターン



図 5 : ADHD の学習パターン

C. 心身機能の超適応による「回復」をとらえるための一方法として、スマートフォンのライフログからユーザの QOL/Wellbeing を推定する技術を確認した

スマートフォンは、今日、我々にとって自分の分身のように一体のものとなっており、ユーザが生活している環境情報に加え、ユーザの行動の passive & active sensing が可能であり、ライフログとしてのデータが得られ、ユーザの状態について、様々な側面から推定することが可能である。これまでに、我々は、ストレス状態の推定を行ってきたが、今年度は、QOL/Wellbeing の推定の方法を確認した[2]。本領域は人間の超適応のプロセスの解明を目指しているが、最終的に、対象となる人間の QOL/Wellbeing がどのように変化するかについて評価するための、一つの指標となるものと考えている。

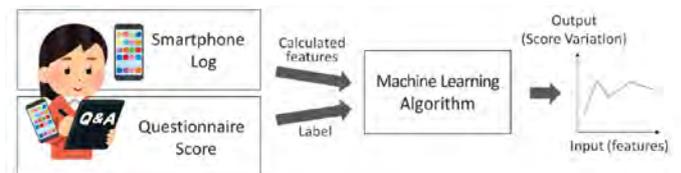


図 6 : 研究の概要

IV. おわりに

本年度は、将来的に進めていく介入研究の、基盤研究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。今後、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としての介入研究を行い、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。さらには、神経系の再編成の検証のために、介入前後で、resting fMRI を施行し、connectivity 解析を行ってきたい。

REFERENCES

[1] 前田貴記 : 「AGENCY TUNER」 (APP on Google Play in US) , Aug 31, 2021  
 [2] Wenhao Yao, Kohei Kaminishi , Naoki Yamamoto, Takashi Hamatani, Yuki Yamada, Takahiro Kawada, Satoshi Hiyama, Tsukasa Okimura, Yuri Terasawa, **Takaki Maeda**, Masaru Mimura and Jun Ota: Passive Way of Measuring QOL/Well-being Levels Using Smartphone Log. Frontier in Digital Health 2022.842460.

# 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、マウスおよびマーモセット脊髄損傷モデルにおける解析方法の確立である。脊髄損傷後の運動障害と再建過程を理解するために、中枢神経系により制御される関節運動協調パターンを分析した。その結果、関節運動における協調性の障害度は、脊髄の組織学的損傷度と相関することを明らかにした。

## I. はじめに

新しい運動技能の獲得、または脳や脊髄損傷(SCI: Spinal Cord Injury)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SCI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 SCI 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. 脊髄損傷モデルマウスにおける歩行解析系の構築

SCIの根本的なメカニズムを理解するために、げっ歯類モデルが一般的に使用される。SCI後の運動機能障害を測定するための重要な技術であるキネマティクス解析は、これまで骨性ランドマーク上に物理的マーカーを設置して行われてきた。しかし、物理的マーカーを用いた研究では時間のかかる手動の関節追尾やマーカーによる自然な運動の障害など、実験上の大きなハードルに直面している。そこで本研究では、ディープラーニングを用いた

マーカーレス2次元運動学解析法を開発し、関節位置の自動追跡を実現した。軌道を抽出するためのネットワークの訓練には、比較的少数の(200枚未満)の手動でラベル付けしたビデオフレームで十分であることを見出した。テスト誤差は無傷マウスで平均3.43ピクセル、SCIマウスで平均3.95ピクセルであり、手動追跡誤差と同程度であった。その後、30個の歩行運動パラメータを抽出し、歩幅や股関節の最大振幅など特定のパラメータが無傷とSCIの運動量を区別することを明らかにし(図1)、Neuroscience Research誌に発表した[3]。

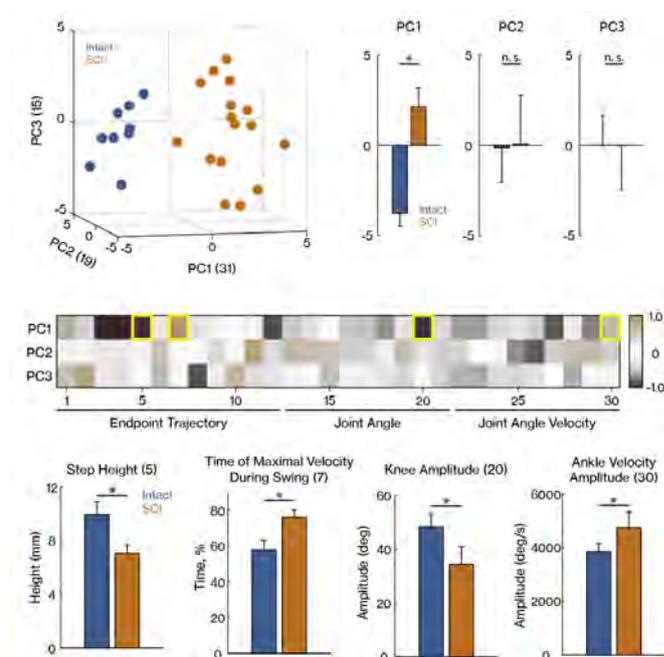


Fig. 1. 歩行パラメータからSCIマウスと健常マウスの歩行を区別。

### B. 脊髄損傷モデルマウスの歩行運動中のキネマティックシナジーと組織損傷度の検証

SCIでは脊髄のモジュール構造への運動指令が途絶え、歩行能力が制限される。これらのモジュールは、げっ歯類からヒトまで種を超えて保存されており、協調的な関

節運動（キネマティックシナジー）を制御することによって適応的な歩行を補助していると考えられている[4]. SCI は歩行時の下肢の関節運動の協調性を失わせるので、それを制御するモジュール構造に障害がある可能性がある。この複雑な過程を理解するために SCI マウスのトレッドミル歩行時のキネマティクスを記録し、主成分分析を適用してキネマティックシナジーを抽出した。SCI マウスの多くはトレッドミル上を安定して歩行したが、運動学的シナジーは無傷のマウスとは概して異なっていた。我々は、抽出した第 1~3 成分の類似性に基づいて、SCI マウスの運動シナジーを 3 群に分類した。その結果、これら 3 つの群では脊髄損傷の程度が異なることがわかり、キネマティックシナジーの違いが SCI の神経病理を反映していることを示唆された(図 2)。これらの結果は、運動制御と回復のメカニズムを理解するために、異なるリハビリテーションアプローチの開発や将来の生理学的実験の指針になると可能性があり、Neuroscience Research 誌に発表した[5].

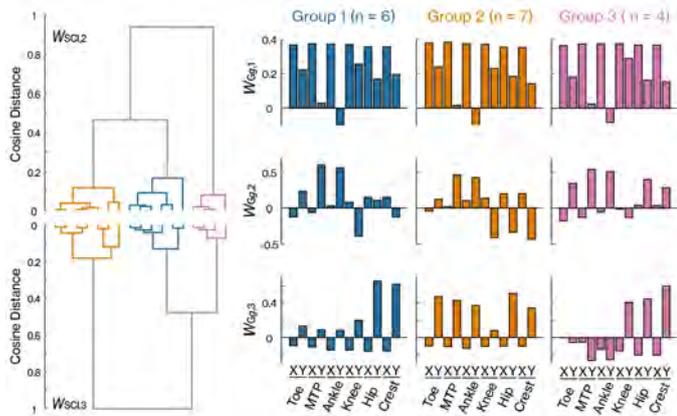


Fig. 2. キネマティックシナジー

### C. 脊髄損傷モデルマウスの歩行運動中の歩行解析

ヒトを含む霊長類は、脊髄の一部を損傷するとある程度の運動機能を回復するが、その運動パターンは損傷前とは異なることが知られている。このことは、リハビリテーション戦略の改善に多くの示唆を与えるが、そのメカニズムはよく分かっていない。本研究では、コモンマウス半断端 SCI モデルを用いて、運動パターンの時間変化、特に左後肢の分節間協調性を検討した。マウスでは、左頸髄片側切断後、左前肢および後肢の検出可能な機能の喪失が認められた。受傷後 2 週間では、左前肢の体重負荷は制限されたが、左後肢は足踏みが可能であった。その後、マウスは徐々に歩行能力の回復を示したが、運動学的解析により終点軌道と関節角の動きに違いが見られた。さらに、平面共分散で表される左後肢の節間協調性は受傷後経時的に維持されていた。これまでの研究で、脳卒中や脊髄損傷患者では平面共分散

が乱れ、平面共分散の改善がリハビリテーション後の歩行能力の回復と相関することが報告されている。本研究では、四足歩行のマウスは脊髄損傷後もバランスを崩すことなく歩行することができた。二足歩行と四足歩行で必要となるバランス感覚が異なることが、平面共分散の違いにつながっている可能性がある。その結果、頸部片側半断端後、すべての時点において平面共分散が保たれていることがわかった(図 3)。これらの結果を Behavioral Brain Research 誌に発表した[6].

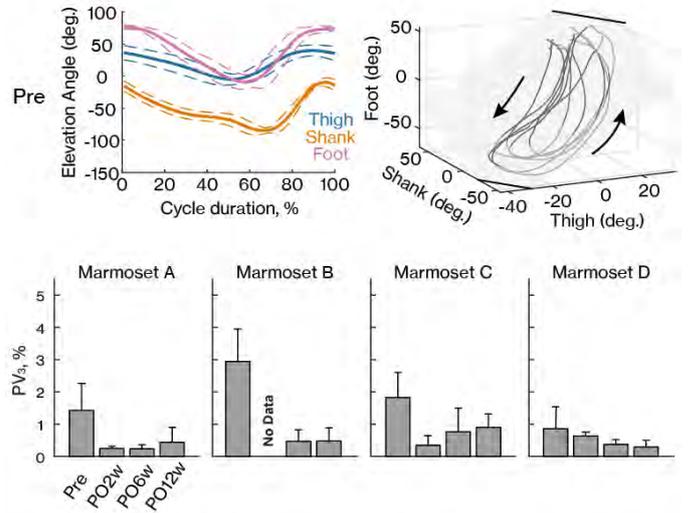


Fig. 3. 頸髄半切後の平面共分散性

### IV. おわりに

本年度はマウスおよびマウス脊髄損傷モデルにおいて歩行解析系を確立し、論文として報告した[3,5-6]。これらの解析および前年度確立したリハビリテーションモデルを用いて更なる検証をすすめる。

### 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] Sato Y, Kondo T, Shinozaki M, Shibata R, Nagoshi N, Ushiba J, Nakamura M, Okano H, "Markerless analysis of hindlimb kinematics in spinal cord-injured mice through deep learning" *Neurosci Res.* 2021 Sep 8;S0168-0102(21)00203-0.
- [4] Y P Ivanenko 1 , G Cappellini, I A Solopova, A A Grishin, M J Maclellan, R E Poppele, F Lacquaniti, "Plasticity and modular control of locomotor patterns in neurological disorders with motor deficits"
- [5] Sato Y, Kondo T, Shibata R, Nakamura M, Okano H, Ushiba J, "Functional reorganization of locomotor kinematic synergies reflects the neuropathology in a mouse model of spinal cord injury" *Neurosci Res.* 2021 Dec 15:S0168-0102(21)00248-0.
- [6] Sato Y, Kondo T, Uchida A, Sato K, Yoshino-Saito K, Nakamura M, Okano H, Ushiba J, "Preserved Intersegmental Coordination During Locomotion after Cervical Spinal Cord Injury in Common Marmosets" in press.

# A05-11 研究項目の研究成果報告

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 リハビリテーション

**Abstract**—Hand choice is an unconscious decision that we frequently make in our daily lives. It has been shown that the probability of hand choice was biased by modulating neural activity in the posterior parietal cortex by magnetic or electrical stimulation using the transcranial magnetic stimulation or the transcranial direct current stimulation. However, the effect of transcutaneous electrical stimulation from peripheral body regions such as the wrist on hand selection has not been investigated. In this study, we focused on hand choice at the equilibrium point of the left and right-hand choice during a quick reach to a target in front of us and examined whether sensory stimulation by electrical stimulation to unilateral hand immediately before hand choice facilitates or inhibits subsequent hand choice. Electrical stimulation of the wrist significantly increased the choice of the stimulated hand. These results suggest that the prior sensory stimulation facilitates subsequent action selection.

## 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。

本年度は、手関節への経皮的電気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。

## 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がる(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。

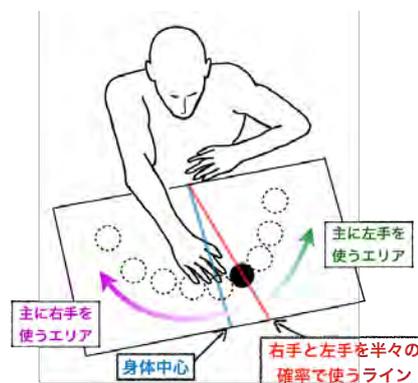


図1 使う手の選択

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[1]。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[2]、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。そこで、昨年度までの研究では、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ことを示した[3]。しかし、tDCS は、病院での使用は可能であるが、日常生活場面における *preference* の介入に使用するのは難しい。そこで、より簡便に、経皮的な刺激によって選択にバイアスをかけることができな

### III. 方法

右利きの実験参加者 14 名を対象に、図 2 のように電極を配置し、左右の手関節に運動閾値の 80% の電気刺激を行った (正中神経刺激) (図 2 左)。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 9 箇所 (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 右)。手関節への電気刺激は右手のみ、左手のみ、両手、刺激なしの 4 条件で、ターゲットが提示されると同時、もしくは、300ms 前、もしくは 600ms 前に付加された。この 12 条件がランダムに提示された (図 3)。また、ターゲットが二つ同時に提示される両手リーチ条件と、ターゲットが提示されない注視点条件も含まれた。

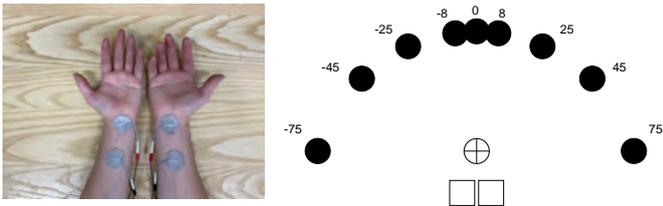


図 2 電気刺激位置とターゲット設定

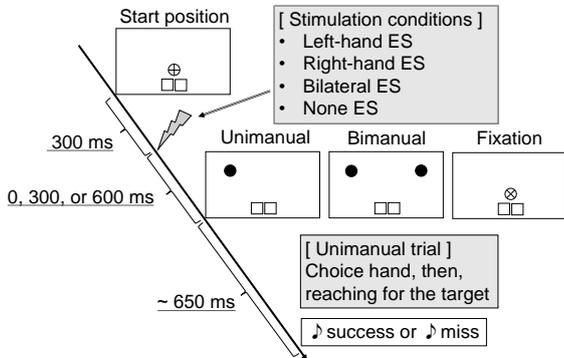


図 3 手順

### IV. 研究成果

各ターゲットにおける右手の選択率を算出し、シグモイド曲線を当てはめることで、選択が 50% になる角度 (point of subjective equality : PSE) を算出した。これが右にシフトすると左手の選択が、左にシフトすると右手の選択が多くなることを示す。図 4 に示すように、手関節を刺激した場合は、刺激なしや両手刺激の場合に比べてより右手を選択する確率が有意に上昇し ( $p < .05$ )、逆に、左手首を刺激した場合は、刺激なしや両手刺激の

場合に比べて、左手を選択する確率が有意に上昇している ( $p < .05$ ) ことが判明した。

また、刺激のタイミングについては、ターゲット提示時刻に近づくにつれて選択率への影響が大きくなることが示唆された。

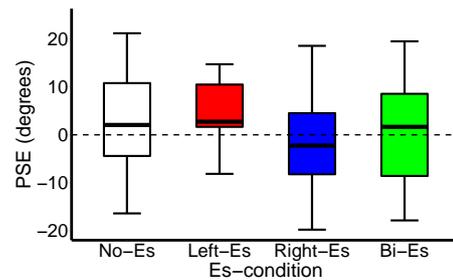
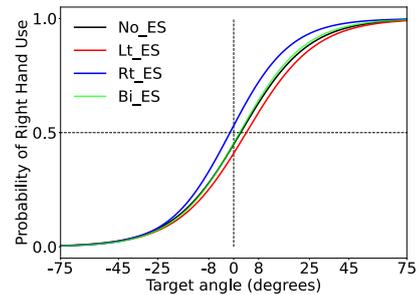


図 4 ターゲット位置に対する選択率(上)と PSE(下)  
NoES: 刺激なし、LtES: 左手、RtES: 右手、BiEs: 両手

### V. おわりに

本研究の結果は、選択を開始する前の抹消からの入力とその後の選択意思決定に影響を与えることを示唆しており、意思決定のメカニズムに示唆を与えるものである。また、抹消への電気刺激という比較的簡便な手法で意思決定に介入できることから、自宅でのリハビリにおいて活用しうる可能性がある。

今後は、末梢への刺激が同様な経路で選択に影響を及ぼしたかを脳波などによって検証するとともに、臨床への応用を検討する。

### REFERENCES

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.

# A05-12 シナプスコネク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**— Synapse connector “CPTX” is an synthetic chimeric protein inspired by a synaptic organizer “Cbln1”, and has rapid and strong synaptic formation ability by cross-linking pre-and post-synaptic molecules. We have shown that this synaptic connector enables recovery from chronic-phase of spinal cord injury (chronic-SCI) models. This chronic phase was difficult despite various trials for recovery of SCI. In addition, a synaptic connector and a system for improving the regenerative environment that facilitates the hyper-adaptation have been prepared. In order to analyze the physiological recovery process by these interventions after SCI, we also proceeded with the constructions of AI systems that analyzes motor function in detail. Taking advantage of this result, we will challenge the control of inhibitory neuronal circuits using next generation- synaptic connectors (2<sup>nd</sup> Ver CPTX).

## I. はじめに

脊髄損傷をはじめとする中枢神経損傷においては、根本治療法がなく、iPS 細胞移植をはじめとし様々な再生医療治療が試みられている[1]。しかし、いかなる神経の再生強化が必要であるか、リハビリテーションを含めて人為的介入が可能であるか、損傷後修復における超適応を進めることは可能か、など臨床に向けての疑問と解明すべき課題は多い。神経回路再編や超適応現象を探るにあたって、治療を待つ罹患者臨床への応用だけではなく脊髄損傷モデルは極めて有効な解析系でもある。

我々は、神経シナプス形成を制御するシナプスオーガナイザーにヒントを得て、人為的に興奮性シナプスを接続する人工シナプスコネクターの作成とその応用による脊髄損傷治療回復を示してきた。さらにシナプス再生環境を維持するための神経再生阻害因子の発現を抑え、神経再編成を加速する遺伝子制御システムの構築を進めている。これらを融合した、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るとともに、この系を活かした機能回復における適応力的人為的介入（リハビリテーションなど）と回路再編のメカニズム、さらには抑制性神経の人為的制御による機能回復との相関解明を目指している。

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・要素の抽出を進めている。

## 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)の不活性化による再生環境整備、と②シナプス形成因子シナプスコネクターの導入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。さらに、その際の生理的回復過程との相関を③リハビリテーションによる介入なども進めながら、汎用性のある生理機能回復評価系と、重要な要素抽出を進めることを目的として検討する。

## III. 研究成果

### A. 人工キメラタンパク質シナプスコネクターCPTX により亜急性期および慢性期の脊髄損傷への応用

人工シナプスコネクター (CPTX と命名) は、慶応大・柚崎グループおよびイギリス 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設計と合成および検証を進めてきた人工キメラタンパク質である[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(AMPA：AMPA 受容体)を架橋することで迅速かつ強力なシナプス形成能を持つ (*Science*. 2020) [2]。この CPTX を用いて、脊髄損傷の亜急性期・慢性期という極めて治療の難しい（全く治療法はなく iPS 細胞等の再生治療でも回復は困難な）状況での応用を模索した。

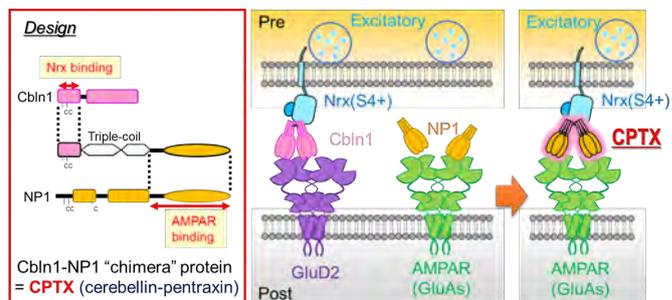


図1 人工シナプスコネクターの設計と機能

これまで脊髄損傷後1週間後（損傷後・亜急性期）のCPTX投与により劇的な回復を示すことはすでに示したが[1]、今回4週間後（亜急性期・後期）およびさらには

6週後（慢性期）のモデルマウスへのCPTX投与によっても、損傷後の生理機能回復を示した（図2）。これはこれまでのさまざまな脊髄損傷治療においても例のない画期的な結果である。臨床への大きな可能性を示すとともに、神経の積極的な回路再編接続という新しいコンセプトによる強力なツールとなることを示した[3]。現在、慢性期においてどの回路の接続が重要か、生理機能回復からの運動機能抽出との相関解析を進めている。また、慢性期からの回復では一時的な上昇から回復が低下傾向を示すことから“リハビリテーション”の重要性を示唆しており、このモデルでのリハビリテーションによる回復の強化の検討を開始した。

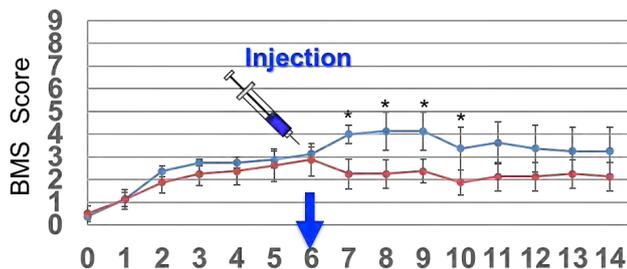


図2 慢性期モデル(脊損後6週後)投与によっても、脊髄損傷後の生理機能は改善する(BMSスコア)

#### B. 神経再生阻害因子の抑制による再生環境整備と超回復モデル

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 マウスの劇的な損傷後の回復から、その応用への有効性が示されてきた[4][5]。臨床応用を指向し、さらに回路編成と機能解析のため、組織部位特異的にその発現をノックダウン可能とするアンチセンスオリゴ (ASO) 創薬の開発を進め、昨年までに有効な ASO を確認した。この ASO を投与することによって、亜急性期での損傷後の機能改善を認めることを明らかにした。A の解析系とともに、神経回路再編と超適応を誘導するために有効な手法となった。この系とシナプスコネクターとの併用を現在進め、神経系の局所における超適応を誘発するためにも有効であることを示すことが出来ている。

#### C. AI トレースシステムの構築による超回復モデル系からの運動機能解析

脊髄損傷後からの超回復モデルを利用して、定量的な運動機能解析とその因子の抽出を通して神経再編の相関を得るため、AI 導入など徹底した歩行機能解析を進めている。昨年までに後肢の踏み落とし (Footfall 解析) などの自動化とシステムの評価を行ったが、さらに回復過程における歩行時の特徴を抽出するためのシステム構築と解析を推進した (図4)。本研究では、当 A05-12 班 (および B02 計画班の研究協力者でもある) 東京大学の柳原大教授との班内共同研究であり、B02 班の電通大船戸教授からの研究支援を受けつつ行われ、推進している。

脊髄損傷後の回復過程にあるマウスの自由歩行路での動き、各個体に装着した赤外反射マーカを指標に 4 台

のハイスピードカメラで得た動画データから DeepLabCut を用いた 2 次元位置を算出、Dipp-Motion を用いたマーカーの 3 次元一座標を算出し、正確な運動機能回復を追跡した。

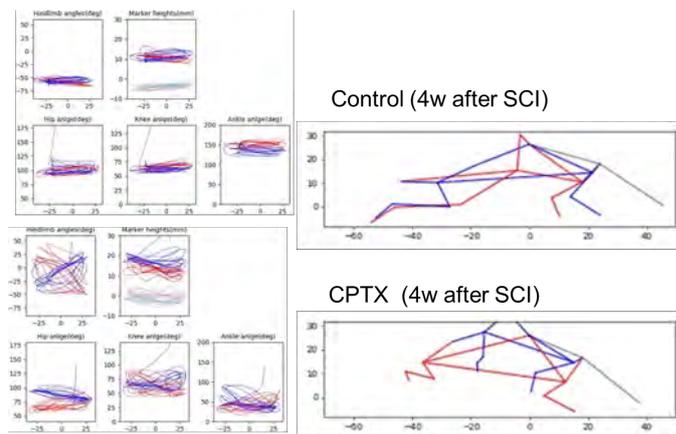


図3 脊髄損傷後の回復(超回復)過程 後脚の角度・周期などのパラメータ抽出からの解析

様々な時系列の中での解析と比較検討から、CPTX 投与により人為的シナプス接続を誘発することによる超回復における特徴的な回復パターンを抽出することに成功した。さらに慢性期治療への解析の応用とリハビリに依る効果、さらには脱抑制における運動機能を今後解析する。

#### IV. おわりに

シナプスコネクターCPTX の脊髄損傷応用において慢性期への適応などの成果を得た。この回復過程から AI トレースして生理機能回復の重要な要素を抽出し、接続回路との相関を解析できるようになった。これらの解析からさらに“感覚受容の回復”が生理機能改善に重要であることも解りつつある[6]。当該研究の最終目的である、“脱抑制”による超適応機能を、新規 CPTX によりこの脊髄損傷モデルから解析し、抑制系回路の生理回復における機能を直接的に証明する解析を開始しつつあり生理機能との相関の解析から、超適応への人為的介入とその解析を進めてゆく予定である。

#### REFERENCES

- [1] Christopher S. et.al., Traumatic spinal cord injury. Nature Reviews Disease Primers volume 3, Article number: 17018 (2017)
- [2] Suzuki K, Elegheert J, Song I, Sasakura H, et.al., A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits. Science 369 ;6507 : eabb4853 (2020)
- [3] Patricia C. Salinas, Restoring neuron connections, Science. 369; 6507, 1052-1053.(2020)
- [4] Takeuchi K. et al., Chondroitin sulphate N-acetylgalactosaminyl-transferase-1 inhibits recovery from neural injury. Nat. Comm. 4, 2740 (2014)
- [5] Mercedes Balcells, “Two Proteins, One Stone” Science Translational Medicine 11:5, Issue 215, pp. 215ec203 (2014)
- [6] Habuchi H. et.al., Bone marrow derived mast cells injected into the osteoarthritic knee joints of mice induced spontaneous pain., PLoS One;16(6):e0252590 (2021)

# 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 motor recovery after brain damage, using macaque models. In the studies reported here, we examined both functional and structural changes after focal infarction of the macaque internal capsule. Brain imaging using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) suggested compensatory increase of brain activity in the ventral premotor cortex during voluntary movements after motor recovery. Voxel-based morphometry (VBM) analysis using T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and immunohistochemical staining using SMI-32 antibody suggested compensatory structural changes in pyramidal neurons in the ventral premotor cortex of the contralesional hemisphere. In the next step, we plan to elucidate the changes of neuronal projections that occur after brain damage. Specifically, we will perform diffusion tensor imaging (DTI) using MRI after recovery in order to clarify the projection changes underlying functional compensation. In addition, compensatory projection changes will be investigated at cellular level using anatomical tracers. We will also perform pharmacological inactivation experiments to investigate a causal relationship between the anatomical changes and functional recovery.

## I. はじめに

脳卒中患者などで脳が損傷を受けると脳機能の障害が生じるが、リハビリテーションなどによってダイナミックな脳神経系の可塑的変化が誘発され、失われた脳機能が回復することがある。その背景には脳の構造及び機能的な変化があると考えられており、これは脳が持つ“超適応変化”の典型例であるといえる。その変化を解明することは脳の適切な変化を誘導する革新的なニューロリハビリテーション技術に繋がる。

## II. 目的

これまで本プロジェクトの代表者ら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、脳からの運動出力の中枢領域である第一次運動野損傷後の回復過程を調べてきた。その結果、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]。ただし臨床的には皮質下の

白質で生じる脳出血や梗塞が問題になることが多い。そこで、これまで第一次運動野損傷モデルに対しておこなった実験テクニックを、運動出力線維が走行する内包に局所脳梗塞を作成したマカクサルに応用し、臨床にシームレスに応用可能な知見を得ることを目的とする。

## III. 研究成果

本年度の具体的な成果を以下に 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代償的脳活動変化

研究代表者らは、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]。さらに機能的近赤外分光分析法 (fNIRS : functional near-infrared spectroscopy) を用いて簡便かつ安定してマカクサルの運動皮質の活動を計測する技術を確立し[4]、把握課題中の運動皮質の活動を計測した。梗塞前は把握動作の遂行に伴って第一次運動野の手領域の活動上昇が見られたのに対して、機能回復時には運動前野腹側部の活動上昇が見られた (Fig. 1) [5]。内包後脚の梗塞が小さい個体では梗塞を作製した半球と同側の運動前野腹側部の活動が上昇したのに対し、梗塞が大きい個体では対側半球運動前野腹側部の活動上昇が見られた。活動上昇が見られた半球の運動前野腹側部に GABA<sub>A</sub> 受容体のアゴニストであるムシモールを投与し活動を一時的に不活性化すると、上肢の運動障害が再発した。このことから、活動上昇が見られた領域は梗塞による脳損傷を受けた領域の機能の代償に関わると考えられる。この結果は脳卒中患者で報告された臨床研究の結果とも整合性を持ち、本実験系が脳卒中後の機能回復メカニズムを調べるための最適な実験系であることを示すとともに、fNIRS を用いた脳機能回復モニタリング技術開発の可能性を提案する。

fNIRS は核磁気共鳴画像装置 (MRI) と比べて安価であり身体を拘束せず運動中の脳活動計測が可能であるためリハビリ中の脳活動計測に適している。一方、その計測原理から脳表面の活動のみしか計測できないというデメリットがある。この問題を解決するため Diffuse optical tomography (DOT) を fNIRS 計測データに適用し、血流動態変化の 3 次元画像推定を試みた[6]。随意運動遂

行中の健常マカクサルにおいて、DOT による解析から脳溝の中を含む運動関連大脳皮質領野の活動が推定され、その時間及び空間的变化はこれまでに知られている生理学的知見とも一致していた (Fig.2)。本手法による解析を fNIRS から得られたデータに用いることで、脳卒中後の機能回復過程で生じる脳活動変化をより詳細に同定できると考えられる。

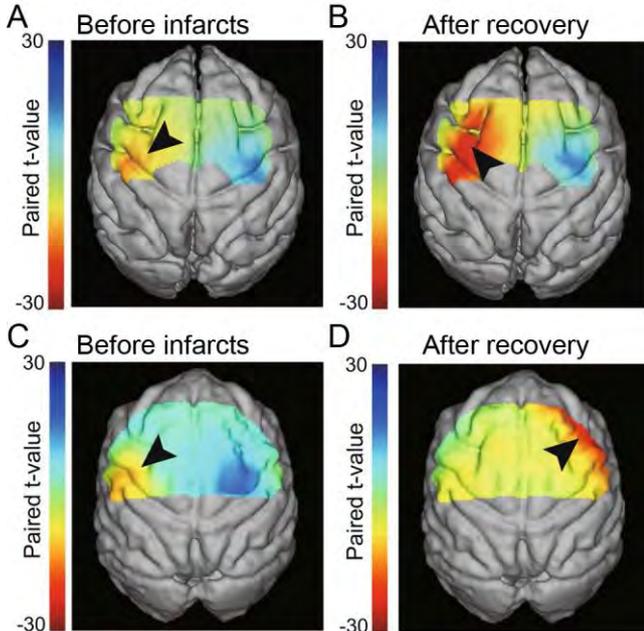


Fig. 1 fNIRS imaging of brain activation during voluntary hand movements before infarcts (A, C) and after motor recovery from the internal capsular infarcts in the macaque (B, D). Before infarcts, focal activation was observed in the hand area of the primary motor cortex (arrowhead in A, C). After motor recovery, increased activation of the premotor area was identified (arrowhead in B, D). The cortex contralateral to the stroke plays a greater role in recovery when lesions are more severe (D).

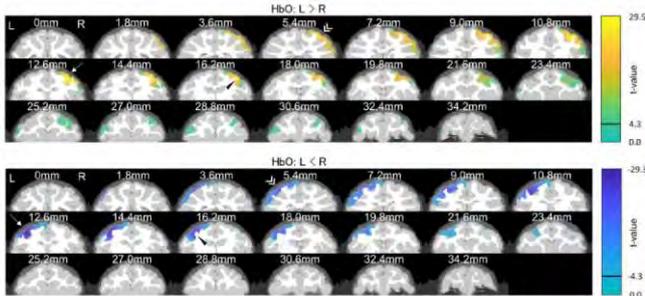


Fig. 2. Brain activation during voluntary hand movements in the intact macaque. Color map of t-values (activated-area map) for HbO that exceeded the significance level of 0.5%. Plots are based on the reconstruction results using a DOT algorithm.

### B. マカクサル内包脳梗塞モデルにおける構造変化

脳機能が発現するためには適切な構造的基盤が必要である。そのため上述した内包梗塞後の代償的脳活動変化の背景には神経細胞の構造変化があると考えられる。そこで、私たちが確立した内包梗塞マカクサルモデルを対象に[3]、T1 強調 MRI を用いた voxel-based morphometry

(VBM) 解析および錐体細胞を染色する SMI-32 抗体を用いた免疫組織化学的染色を行った。VBM 解析の結果から、脳梗塞後運動機能回復が見られた時期には梗塞対側運動前野腹側部で灰白質の増加が示唆された。免疫組織化学染色の結果では、梗塞同側半球の第一次運動野 V 層に存在する錐体細胞の縮退が見られた。これは内包梗塞後による逆行的神経変性によると考えられる。一方、運動前野腹側部 V 層に存在する錐体細胞では、樹状突起の分枝が増加していることが明らかになった。本結果は、対側運動前野腹側部の運動出力細胞における代償的構造変化が内包梗塞後の運動機能回復に重要であること、VBM 解析で見られたシグナル変化の背景として樹状突起の構造変化があることを示唆している。

### IV. おわりに

本プロジェクトのこれまでの研究により、内包梗塞後の機能回復で生じる機能及び解剖学的変化の一部を解明することができた。今後、内包脳梗塞サルモデルを対象に、脳損傷後に生じる解剖学的変化の詳細を神経回路レベルで明らかにする。具体的には、機能的適応の背景にある投射変化を明らかにするため、回復後に MRI を用いた拡散テンソルイメージング (diffusion tensor imaging, DTI)を行う。さらに機能代償領域に解剖学トレーサーを注入し、その分布を個体間で比較する。とくに損傷対側半球が同側手の運動を担うために形成される投射経路に着目する。さらに新しい投射経路が形成される脳領域を不活性化した時の行動変化を解析し、その領域が運動機能回復にもたらす効果を検証する。

### 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] T. Yamada, H. Kawaguchi, J. Kato, K. Matsuda, N. Higo, Functional near-infrared spectroscopy for monitoring macaque cerebral motor activity during voluntary movements without head fixation. *Scientific Reports* 8: 11941, 2018
- [5] J. Kato, T. Yamada, H. Kawaguchi, K. Matsuda, N. Higo, Functional near-infrared-spectroscopy-based measurement of changes in cortical activity in macaques during post-infarct recovery of manual dexterity. *Scientific Reports*, 10 (1), Article number: 6458, 1-12, 2020
- [6] R. Hayashi, O. Yamashita, T. Yamada, H. Kawaguchi, N. Higo, Diffuse optical tomography using fNIRS signals measured from the skull surface of the macaque monkey, *Cerebral Cortex Communications*, in press

# 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 respond 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 lesions in the ventral attention network of common marmosets. In this fiscal year, we tried to establish 1) the target and the method of the lesion, 2) how to evaluate their behavior and 3) how to measure the brain activity. For 1), we identified area TPO using ECoG. For 2), we established how to evaluate saliency-guided eye movements during free-viewing. For 3), we succeeded in measuring Ca signals simultaneously from bilateral posterior parietal cortices.

## I. はじめに

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) 腹側注意経路の相同部位である右 TPO 野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) 内視鏡型 Ca イメージング装置を用いた複数視野からの同時記録から、腹側注意経路の変容を明らかにする。このようにして得られたデータから 3) 脳内ネットワークをモデル化したうえで、4) 光遺伝学的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. 損傷標的的部位および損傷作成法の確定

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うち TPJ 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。

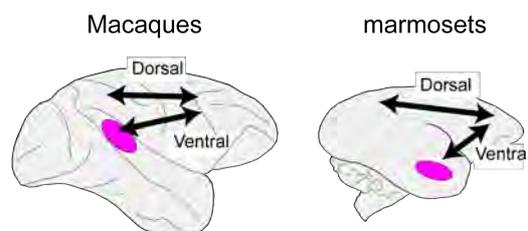


Fig. 1. Candidate of the lesion site

マーモセットにおいては、TPJ の相同部位は解剖学的には TPO 野 (Fig.1 右マゼンタ部分)であると考えられている。そこでマーモセットの TPO 野を生理学的に同定するために、96chECoG 電極をマーモセットに埋設して [1]、視覚性ミスマッチ課題 (Fig.2 左) および聴覚性ミスマッチ課題を用いて、サプライズに関連する脳部位を探索した。

視覚性ミスマッチ課題 (Fig.2 左) 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。Oddball 条件 (Fig.2 左上) では、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 左下) では、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 刺激に対する応答の差がサプライズに該当する。同一個体で聴覚性ミスマッチ課題の応答の計測も行った。

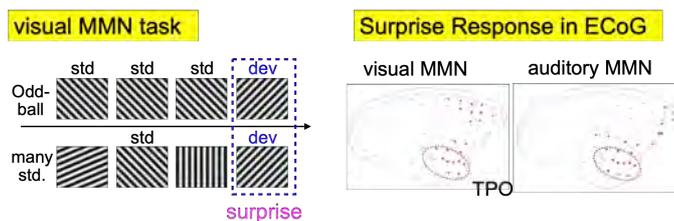


Fig. 2. ECoG 計測の結果

3 頭の計測結果から、側頭連合野の TPO 野が視覚性および聴覚性のサプライズの両方に関連することを見出した (Fig.2 右)。TPO 野が感覚モダリティーに依存しないサプライズに関わっているという本知見は、マーモセットにも腹側注意経路が存在する強い証拠となる ([2]にて

学会発表済み)。以上の結果から、本研究の損傷標的部位を rTPO 野に決定した。

脳損傷の作成には、マーモセット視覚野で実績のあるエンドセリン 1 を用いた局所脳虚血の誘導 [3] を用いる。2 月後半を目処に損傷作成手術の準備中である。

### 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、昨年度はサッケードの特性について明らかにしてきた[4]。

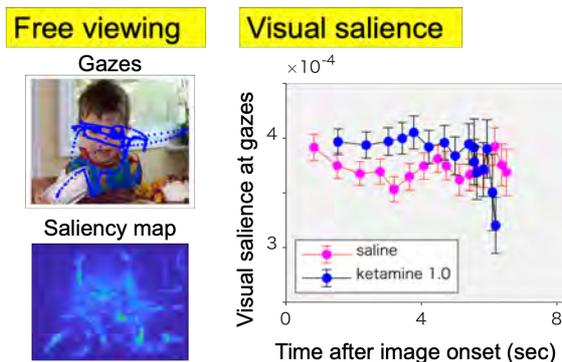


Fig. 3. Free-viewing task

今年度は、視線の位置の視覚サリエンスを定量化することで、マーモセットの視線が視覚サリエンスの高いところに誘引されることを明らかにした(Fig.3)。さらに低用量ケタミンの注入によって視覚サリエンスへの応答が増強されることを明らかにした([5]にて学会発表済み)。

以上によって脳損傷作成後の行動評価法を確立した。

### 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 によって BOLD シグナルを計測して、背側注意経路(DAN)の半球間での相関が損傷後に低下することを明らかにしている(Fig.4 左)。

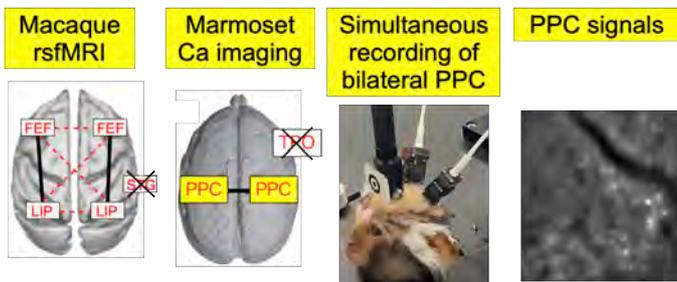


Fig. 4. Ca imaging from bilateral PPC

そこで本研究では、マーモセットにおいて DAN の半球間での相関を細胞レベルで明らかにすることを目指した(Fig.4 中左)。昨年度は健常動物の片側の頭頂連合野 PPC に AAV を注入することで GCaMP6f を導入し、内視鏡型 Ca イメージング装置(Inscopix 社 nVoke)を用いて、PPC からの Ca シグナルの計測に成功した。そこで今年度は両半球の PPC に AAV を注入することで、両半球の PPC からの Ca シグナルを Inscopix 社 nVoke および nVista を用いて同時計測した(Fig.4 中、右)。

フリービューイング中の計測によって、視覚刺激の提示に同期して活動するシグナル(Fig.5 左)、およびサッケードに関連して活動するシグナルを見出した。

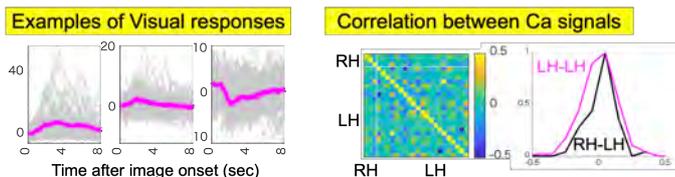


Fig. 5. Ca imaging from bilateral PPCs

Ca シグナル間の相関を左半球 LH の計測(n=17)、右半球 RH の計測(n=3)とその間で評価したところ、半球内(LH-LH)および半球間(RH-LH)それぞれで弱い正の相関が見られた(Fig.5 右)。今後は脳損傷個体において、損傷の前後でシグナルの相関に変動があるか検証する。

以上によって、損傷前後での背側注意経路 DAN のネットワークの変動を計測する方法を確立した。

### V. おわりに

本年度の研究によって、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をほぼ確立できた。ひきつづき、年度内に予定している脳損傷作成実験によって、本方法の有効性を検証してゆく。

### REFERENCES

- [1] Komatsu, M., Kaneko, T., Okano, H., and Ichinohe, N. (2019). Chronic Implantation of Whole-cortical Electrographic Array in the Common Marmoset. *J. Vis. Exp.* 221, 4-9.
- [2] Matsui H., Komatsu M., Kaneko T., Okano H., Ichinohe N., Yoshida M. (2022) Visual and auditory mismatch negativities from whole-cortical electrocorticogram (ECoG) arrays in common marmosets. The 11th annual meeting of Japan marmoset society.
- [3] Teo L, Bourne JA. (2014) A reproducible and translatable model of focal ischemia in the visual cortex of infant and adult marmoset monkeys. *Brain Pathol.* 24(5):459-74.
- [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] Zlata P., Komatsu M., Yamamori T., Yoshida M. (2022) The effect of ketamine on the saccadic amplitudes and pupil size during free-viewing of images in common marmosets. The 11th annual meeting of Japan marmoset society.

# 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実例としては、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。

### 計画研究

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、動的ニューロンモデルの弱疎結合系による脳内ネットワークの構成論的モデル化に関する研究、高齢者の立位姿勢からの歩行開始動作の数理モデル化に関する研究、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 船戸 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、筋再配置実験前後の筋シナジー解析ならびに数理モデルによる検証、ヒトの上肢筋骨格モデルによる運動シミュレーション、グレイボックスモデリングによる力場適応過程のシミュレーション、などに取り組んだ。

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 浅間 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りハビリ手法を提案することを目指す。本年度は、運動主体観のモデル化とモデルパラメータ特定のための行動実験、自己音声空間知覚に与える影響と統合失調症との関係解明、VRにおける身体所有感が運動学習に与える影響の解析、起立動作の筋シナジー解析、など開発に取り組んだ。

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、神経系姿勢制御モデルに網様体脊髄路・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。

## 公募研究

B 班には以下に示す 11 件の公募研究が参画している。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 テイラーメイド神経活動修飾法による注意機能改善を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。

- 2021 年 9 月 7 日 B 班会議（オンライン）  
公募班を含む B 班メンバー全員参加の班会議をオンライン（Zoom）により実施した。昨年度の班会議で提案されたトピックごとに密な議論を行う方式を採用し、「超適応のシステムモデル」について B03 の安准教授が、「筋シナジー」について B02 項目の船戸准教授が、「動的構造推定」について B05 項目の南部准教授がそれぞれ話題提供した。常時、約 45 銘以上の参加があり、活発な議論が行われた。
- 2021 年 12 月 7 日 HMS2021（名古屋大学、オンライン）  
コロナ禍のため昨年度に引き続きオンラインでの開催となった。プレナリー講演として、B05 の林部教授（東北大）に講演頂いた。また、本領域のオーガナイズドセッションでは、B04 の上西助教によるキーノート講演を含む 7 件の発表があり、活発な議論が行われた。
- 2021 年 1 月 21-22 日 計測自動制御学会 自律分散システム・シンポジウム 超適応オーガナイズドセッション（オンライン開催）  
3 セッション 9 件の発表があり、運動制御、筋シナジー解析、脳活動解析、数理モデルなどのトピックについて活発な議論が行われた。

## IV. 今後の予定

2022 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深化させる。また、脳神経科学班との連携・共同研究を引き続き推進する。

# B01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回路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、我々の脳内で超適応が生じていることを示しているが、脳活動データを統計処理する解析的アプローチのみでは、神経ネットワークのシステムの挙動により発現する超適応のメカニズムを解明すること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の両面から、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) とともに、脳神経ネットワークの構成論的モデルによるデータ同化を試みる。(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性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。

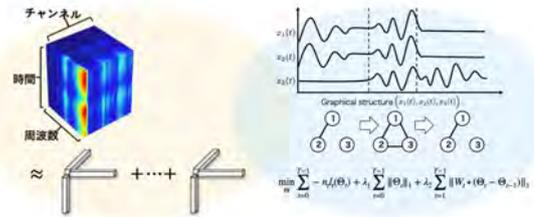


Fig. 1. Tensor decomposition and TVGL with GGM for brain modeling.

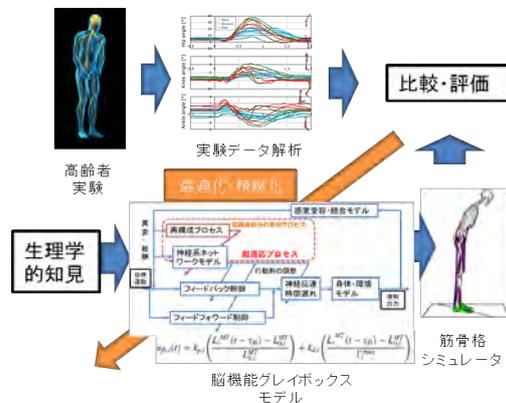


Fig. 2. Constructive modeling approach.

## 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的解析手法の構築に取り組んでいる。

本年度は、主として構成論的モデル化に関する研究を推進した。具体的には、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)」と呼ばれるカオス力学系になることや、CAS モデルの出力波形を基底関数として脳波データを線形近似するモデル化により脳波時系列の予測精度が高まること、さらには CAS モデルのパラメータを特徴量として深層ニューラルネットワークと組み合わせることで、高性能な時系列パターン識別器として用いることができることなどを報告した [1]。また、Blackbox 最適化の観点から強化学習アルゴリズムを導出し、制約がある条件下におけるロボットアームの到達運動学習に適用し、その有用性を示した [2]。

さらに、脳波から運動状態を推定するモデル構築に向けた解析的研究として、把持力目標の動的変化に対して姿勢や力を調節する際に ERD が発生するという仮説をもとに、参加者ごとの最大発揮力を基準とした 3 段階の運動負荷と、筋力発揮量の視覚フィードバックの有無を組み合わせた 6 条件での把持を維持する運動を行い ERD への影響を調査した。その結果、負荷は運動野ではなく体性感覚野の ERD にのみ影響を与えること、運動の維持中においては視覚フィードバックがある時に ERD が発生する傾向が見られた。この視覚フィードバックを与えることで参加者は力の調節が可能となることから、手の姿勢・目標の更新が ERD の発生に関与している可能性が示唆された [3]。

## 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、高齢者の更なる相違を検出するべく、立位姿勢からの歩行開始動作に着目した。高齢者は歩行開始時に躓き・転倒が社会的な問題になっている。また、歩行開始時（立位姿勢）の足圧中心 (Center of Pressure: CoP) の移動量・移動時間が健康若年者に比較して、ともに短くなっている報告がされている。これに対し、我々は”立位姿勢維持における筋緊張が亢進し、歩行開始時の抑制が不十分である”ためであると仮説を立てている。

そこで我々は立位姿勢維持および歩行を可能とする神経系コントローラを提案し、その妥当性を調査した。ここでは筋骨格モデルを用いることで筋緊張を考慮可能にした。最適化計算によるパラメータ調整の結果、適切な姿勢維持・歩行が可能となった。更に拮抗筋群の共収縮を与え歩容をシミュレートした結果、躓きによる転倒が観察された [4]。これにより、高齢者の歩行中の転倒が筋緊張の亢進による可能性が示された。

また、上記の姿勢維持・歩行をつなぐ歩行開始動作の神経系コントローラの提案も行った。姿勢維持制御から歩行制御に切り替えることでは転倒することがシミュレーションにより確認された。そのため、立位状態から異なる姿勢に遷移させ、適切なタイミングで歩行に切り替える手法を提案した。遷移先の姿勢および切り替えのタイミングは最適化計算によって獲得した。その結果、やや上体の前傾は

大きいものの歩行につながる動作が獲得され、上記の CoP の移動に近似したものが観察された。これは歩行動作への予期的姿勢調節の可能性があり、CoP 移動を意図した設計でなく歩行遷移のみを意図した設計にも拘わらず、これが観察されたことは興味深い。

今後は上記の仮説を検証することから神経系モデルの推定を行う予定である。

## C. VR・ロボット技術を用いた運動学習実験

研究代表者の近藤は、環境変化への適応性 (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、人対人の二者協調運動学習実験を行い、学習後の各被験者の適応性を、初めてペアを組んだ相手との協調運動課題の成績から評価することを試みた [5], [6]。実験の結果、初心者同士で協調運動学習課題を経験した被験者は、熟練者（実験者）を組んで課題を経験した被験者よりも事後の適応性が高いことを示唆する結果を得た。また、没入型 VR 環境下の運動適応実験を行い、仮想上肢の運動を拡大提示介入することで、左右の肢選択頻度を改変できることを明らかにした [7]。

## IV. おわりに

本年度は、脳神経科学班から皮質脳波や安静時 fMRI などの神経生理学データの提供を受け、提案モデルに基づいた生体信号解析手法の適用・評価に着手した。また、弱疎結合な多変量力学系を基にした構成論的モデルを用いた新たな脳波解析手法を提案した。立位から歩行への遷移に出現する高齢者の特徴に着目し、仮説検証のための計算機モデルを構築した。これにより歩行開始動作の推定が可能となった。また、ピアレベルの相手との協調運動学習の経験が、新規の相手との協調運動における適応性を向上させることを実験的に検証した。

## REFERENCES

- [1] Nguyen T.M.P., Minh K.P., Hayashi, Y., Baptista, M.D.S., and Kondo, T., Collective Almost Synchronization Modeling Used for Motor Imagery EEG Classification, *Proc. the 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS)*, Virtual Conference, (11/1-5, 2021).
- [2] Miyashita, M., Kondo, T., and Yano, S., Reinforcement learning with constraint based on mirror descent algorithm, *Results in Control and Optimization*, 4, 2021, 100048.
- [3] Nakayashiki, K., Tojiki, H., Hayashi, Y., Yano, S., and Kondo, T., Brain Processes Involved in Motor Planning Are a Dominant Factor for Inducing Event-Related Desynchronization, *Frontiers in Human Neuroscience*, 15:764281, 2021.
- [4] Etoh H., Omura Y., Kaminishi K., Chiba R., Takakusaki K., Ota J., Proposal of a Neuromusculoskeletal Model Considering Muscle Tone in Human Gait, 2021 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC), pp. 289-294, 2021, doi: 10.1109/SMC52423.2021.9658889.
- [5] Nishimura, K., Sarachasi, O.O., Hayashi, Y., and Kondo, T., Cooperative Visuomotor Learning Experience with Peer Enhances Adaptability to Others, *Advanced Robotics*, 35, 13, pp.835-841, 2021
- [6] Sarachasi, O.O., Harwin, W., Kondo, T., and Hayashi, Y., Mutual Skill Learning and Adaptability to Others via Haptic Interaction, *Frontiers in Neurobotics*, 2021.
- [7] Sakabe, N., Altukhaim, S., Hayashi, Y., Sakurada, T., Yano, S., and Kondo, T., Enhanced Visual Feedback Using Immersive VR Affects Decision Making regarding Hand Use with a Simulated Impaired limb, *Frontiers in Human Neuroscience*, 2021, 15:677578.

# B02身体変容への超適応のモデル化

小池 康晴\*, 船戸 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. グレイボックスモデルにより力場適応の過程をシミュレーションし、力場の性質に応じて学習の様態が異なることを見いだした。

## 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

腱再配置に伴う神経系の変化の推定を目的として、上肢の筋骨格モデルを構築した(図1)。筋骨格シミュレーションソフト OpenSim 上で、ヒトの上肢モデル MoBL-ARMS[1] をサルの計測データに合わせてスケールリングし、サルの解剖学データ [2] を基に骨格や筋肉の付着位置を編集することでモデルを構築した。サルの到達運動のモーションデータを用いて逆運動学解析によって筋骨格モデルの動作を生成し、さらに逆動力学解析、Static Optimization によって生成した動作を再現する最適な筋活動を推定したところ、筋骨格モデルの41本の筋活動を推定することができた。

構築した筋骨格モデル上で、(サルで行っている筋再配置と同様の) 指の屈曲と伸展に関わる総指伸筋 EDC と浅指屈筋 FDS を付け替え、再配置後のモデルに対して再配置前と同じモーションデータを再現する筋活動の推定を行った。さらに再配置前後のモデルに対して、筋活動及び筋活動から求めた筋シナジーの比較を行った。その結果、筋骨格モデルでは、筋再配置の前

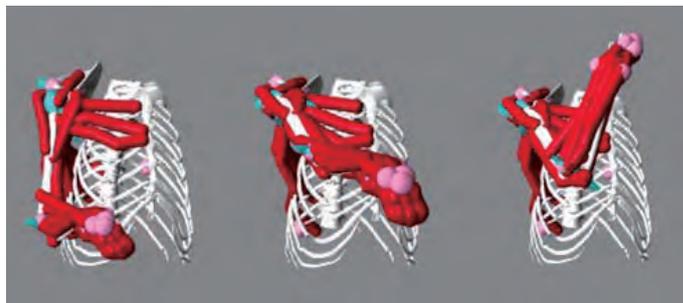


Fig. 1. 筋骨格モデル



# 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、数理モデルに基づいて、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) 運動主体感のベイズ統合モデルの構築と検証を行った、2) 身体意識と運動学習のスロー・ファーストダイナミクスの関係の解明を行った、3) 片麻痺患者の回復過程の評価モデルの構築を行った。

## 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、ロボティクス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において、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。

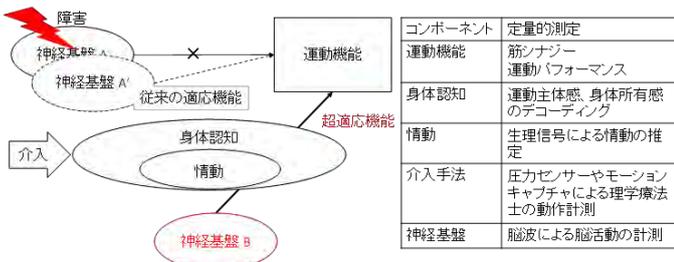


図1 身体認知・情動を介した超適応機能の過程、および超適応機能の過程を定量化測定する手法

## 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. 運動主体感のベイズ統合モデルの構築と検証

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、身体意識の重要な側面である運動主体感に着目し、その生起過程を説明するベイズ統合モデルを提案し[1]（図2）、モデルの検証とパラメータの特定手法の確立のため行動実験を行った。提案モデルでは、人の意図を認知レベルと感覚運動レベルに分け、それぞれのレベルにおいて、入力に対する事前分布を仮定し、実際の感覚入力に基づいて、自分が主体である確率を計算する。さらに、それぞれのレベルの事前分布の分散の大きさに基づき、重み付けて運動主体感の判断を行う。このモデルでは、従来のモデルでは説明できない個人差、他者の存在などの要因が運動主体感に与える影響を説明でき、様々な現象と整合性がある。行動実験から得られた中間結果から、認知レベルと感覚運動レベルの寄与が確認でき、さらに、統合における感覚運動レベルの優位性を確認することができた。

The Bayesian integration model

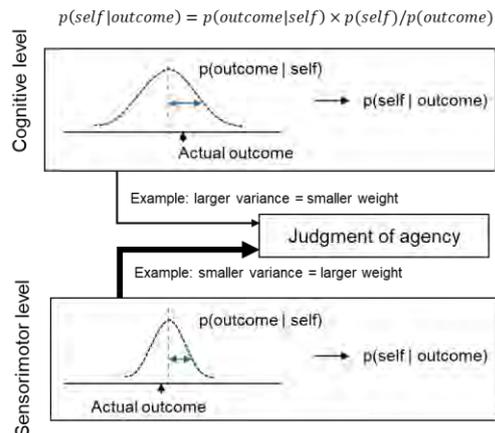


図2 運動主体感のベイズ統合モデル[1]

また、B03 グループは自己音声に対する空間知覚を調べ、自己の意識生起が知覚処理に与える影響を検討した。その結果、他者の音声を聞いた場合よりも、人間は自己の音声を聞いた場合、音源距離を過大に評価することが発見された[2]。さらに、自己音声の音源距離に対する過大評価の傾向は、実験参加者の schizotypal のアンケート

得点と相関したことが分かった。さらに、公募班 A05-8 と連携し、統合失調症患者の運動主体感判断の下位プロセスを解明する研究を実施し、運動主体感の視点から統合失調症を診断する手法の開発を検討してきた。

最後に、B03 グループは、運動学習を促進するニューロモジュレーション手法を構築するため、運動学習中の脳波パワースペクトルの特徴を調査してきた[3]。運動学習過程における脳波パワースペクトルの変化が理解されることで、ニューロモジュレーション介入における適切な周波数帯や刺激部位が同定できると考え、手の運動学習中の脳波を測定した。その結果、 $\gamma$ 帯における活動増加が前頭、外側頭頂、後頭領域にて観察され、これらの帯域・部位は、ニューロモジュレーション介入手法の候補として同定された。

#### B. 身体意識と運動学習との関係をスローシステム、ファーストシステムの観点から解明

運動学習や機能回復に少なくとも異なる時定数を持つ2種類のシステムが関わっている。このスローシステムとファーストシステムの組み合わせが、運動学習のスピードや記憶の保持のダイナミクスに強い影響を与えることが明らかになっている。一方、本領域では身体所有感や身体操作感が超適応を生み出すメカニズムを明らかにすることを目的としている。研究分担者の井澤（筑波大学）らのグループは、バーチャルリアリティ空間上で身体運動に対して視覚運動変換を導入した状態で被験者に到達運動の練習を繰り返し行わせた。この際、練習ブロック間に身体所有感と身体操作感を回答させた。実験はアバターの目と被験者の目が一致した状態で、アバターの右手を被験者の右手で操作する 1PP-ipsi、アバターの左手を被験者の右手で操作する 1PP-cont、アバターを第3者視点で操作する 3PP 条件の3条件で行われた。その結果、これらアバターと自己との関係性によって、運動学習のカーブが大きく異なることが明らかになった。次に、学習カーブから運動学習更新を担う2つのシステム（スローシステム、ファーストシステム）の貢献度を推定した。その結果、身体所有感は主にファーストシステムによって駆動されているのに対し、身体操作感はスローシステムによって駆動されていることが明らかになった。これは、自己意識がファーストセルフ、スローセルフと呼ぶべき異なるダイナミクスを持つ最小単位によって構成されていることを意味している[4]。また、新しい身体構造（多自由度な運動空間から自由度の低いタスク空間までの関係性）を学習するタスクにおいては、探索行動が重要であることが明らかになった[5]。

#### C. 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（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。本年度は運動機能の改善が定常状態になると言われる発症3か月までの患者の起立に着目し、

退院時に ADL 能力が良好群と非良好群の間には差があるのではないかと仮説を立てた。発症3か月以内の患者を退院時の FIM の点数から重度な群と中程度の群の2つに分け、起立動作の筋シナジー構造と運動学的指標を比較した。中程度の群と重度な群でともに筋シナジーを4つ抽出し、筋協調を表す空間パターンに違いはなかったが、時系列の重み変化を表す時間パターンでは中程度の群では重度な群よりも伸展に寄与する筋シナジー3のピークが遅かった。中程度の群では麻痺側を使用したため、動作時間が長くなり筋シナジー3のピークが遅くなったと考えられる。発症3か月までの時点では運動機能に2群の違いはなかったが、麻痺側を使用していた中程度の群の方が退院時には ADL 能力がより回復することが分かった。すなわち、起立では特に離臀から伸展のときに麻痺肢の使用を試みた方が退院時までの ADL 能力がより回復することを明らかにした [6]。この成果は片麻痺患者の機能回復における超適応を促進するために有効である。

#### IV. おわりに

B03 項目では本年度において、身体意識の重要な側面である運動主体感のモデル化を行い、モデル検証とパラメータ特定の為の行動実験を実施した。また、自己音声が空間知覚に与える影響を解明し、統合失調症傾向との関連を示した。A05-8 項目と共に、統合失調症患者の運動主体感失調の下位プロセスの解明を推進してきた。さらに、バーチャルリアリティにおける身体所有感が運動学習に与える影響を調べ、運動学習のスローダイナミクスとファーストダイナミクスのメカニズムを検討してきた。最後に、運動機能が低下した片麻痺患者の回復過程において、起立動作の筋シナジー構造を解明し、片麻痺患者の機能回復を定量的に解析し、超適応を促進する要素を検討してきた。

#### REFERENCES

- [1] Wen, W. & Imamizu, H. "The sense of agency in perception, behaviour and human-machine interactions." *Nature Reviews Psychology*, (accepted).
- [2] Wen, W., Okon, Y., Yamashita, A., & Asama, H. "The over-estimation of distance for self-voice versus other-voice." *Scientific Reports*, 2022, vol. 12, article no. 420.
- [3] 濱田 裕幸, 温 文, 川崎 翼, 山下 淳, 浅間 一, 運動学習の習熟に関与する脳波パワースペクトルの特徴, 第 34 回自律分散システム・シンポジウム, オンライン開催, 2022
- [4] Ishikawa, R., Ayabe-Kanamura, S., & Izawa, J. "The role of motor memory dynamics in structuring bodily self-consciousness." *iScience*, 2021, 24.12: 103511.
- [5] Dal'Bello, L. R. & Izawa, J. "Task-relevant and task-irrelevant variability causally shape error-based motor learning." *Neural Networks* 2021, 142: 583-596.
- [6] Kogami, H., An, Q., Yang, N., Wang, R., Yoshida, K., Hamada, H., Yamakawa, H., Tamura, Y., Shimoda, S., Yamasaki, H., Sonoo, M., Alnajjar, F., Hattori, N., Takahashi, K., Fujii, T., Otomune, H., Miyai, I., Yamashita, A., & Asama, H. "Analysis of muscle synergy and kinematics in sit-to-stand motion of hemiplegic patients in subacute period." *Advanced Robotics*, 2021, vol. 35, pp. 867-877.

# B04 研究項目の研究報告

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行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20名の研究協力者(白藤, 上西, 高御堂, 尾村, 石井, 濱田, 河野, 岸本, 唯根, 石橋, 江藤, 宮田, 尾崎, 金谷, 川野, 金井, 園田, 森, 長谷川, 牧野)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に導入した下行路を模した制御の影響の検証

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、まず、網様体脊髄路と共に姿勢制御を司る前庭脊髄路を模した制御を、計算機モデルに導入し、前庭脊髄路の有無がもたらす影響を調べた[1]。既存の神経系姿勢制御モデルに、以下の知見を基に新たに制御を導入した: 1) 身体全体の筋活動を調整する; 2) 頭部を安定した垂直位置に維持する; 3) 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) 伸筋には興奮性、屈筋には抑制性の効果を持つ (Fig. 1)。

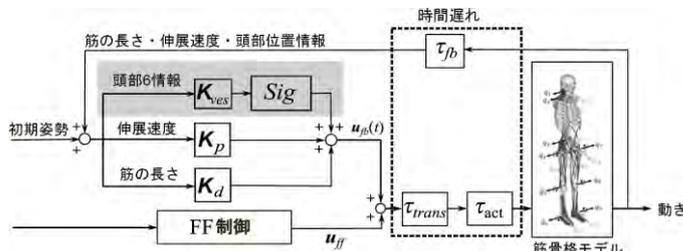


Fig.1 前庭脊髄路を模した制御を追加した神経系姿勢制御モデル。

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の立位を維持させたシミュレーションでは、ほぼ全ての筋緊張条件で、前庭脊髄路ありの場合の足圧中心速度の値が、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。

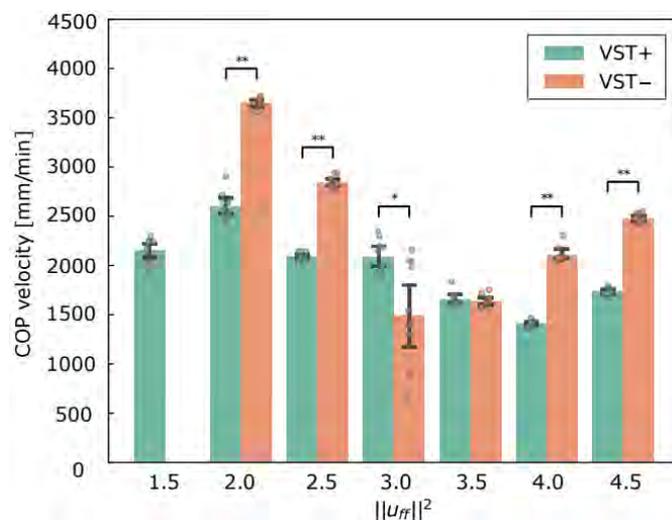


Fig.2 筋緊張指標 $\|u_{ref}\|^2$ と前後方向の足圧中心速度。緑色が前庭脊髄路あり、オレンジが前庭脊髄路なしの条件での結果を示す。エラーバーは標準偏差を示す。\*は $p < 0.05$ , \*\*は $p < 0.01$ である。

また、同じ神経系姿勢制御モデルを用いたシミュレーションで、網様体脊髄路による筋緊張の亢進が、パーキンソン病等でみられる屈曲した姿勢につながる可能性を確認している。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。またモデルパラメータと、画像化された脳内神経伝達物質および実際の立位の特徴との関係を調べる。

このほか、立位姿勢維持実験のデータを解析し、モデル化する上で重要な要素を抽出する試みを行った。スライドテーブル上に参加者を立たせる実験を行い、筋緊張が姿勢回復時の姿勢制御戦略に影響する可能性を示した[2]。また機械学習手法により、脳卒中患者の立位データを分類・クラスタリングし、姿勢や動揺の大きさが、脳梗塞・脳出血というサブカテゴリ間で異なる可能性を示した[3, 4]。

## 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。

1) パーキンソン病患者における、神経伝達物質がマルチタスクに与える影響の検証  
2名のパーキンソン病患者を対象とし、[静止立位]→[静止立位+計算課題]→[静止立位]のタスクを計測した。計算課題は、数字から7を引き続ける計算課題を採用した。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）の時点にて計測を行った。結果、症状に日内変動が見られ、Center of pressure や筋電位も、部分的に連動する可能性が見られた。結果は国際誌に採択された[5]。

2) 健常者の立位における随意動揺の姿勢制御の解析  
パーキンソン病患者の姿勢制御の解明のための基礎的な研究として、健常者の立位における随意動揺の解析を行った。若年者10名を対象とし、体幹・骨盤・股関節等の関節角度、center of pressure の軌跡、体幹と下肢の表面筋電位を計測した。計測条件は、立位における前後の重心移動課題とし、重心移動の速度を10段階に分けた。結果、健常者は重心移動の速度により体幹、膝の関節角度に違いがあった。結果は、国際誌に投稿準備中である。今後は、パーキンソン病患者で計測・解析を行い、姿勢制御における神経伝達物質の役割を検証していく。

## C. 脳卒中回復期の運動 FIM (Functional Independence Measure; 機能的自立度評価法) 利得と非麻痺側骨格筋量変化との関連

脳卒中患者の回復における、制御の適応と身体の回復の2要素を分別するための予備的研究として、非麻痺側骨格筋量変化と運動 FIM 利得の関連を検討した。対象は回復期病棟に入院した脳卒中患者とした。入院時と比較し退院時に非麻痺側骨格筋量が維持増加した群を維持増加群、減少した群を減少群とし、運動 FIM 利得を比較した。運動 FIM 利得を目的変数、入院日数・入院時運動 FIM・入院時四肢骨格筋指数および非麻痺側骨格筋量を説明変数として重回帰分析を行った。対象者 63 例

のうち、維持増加群は 45 例、減少群は 18 例であった。運動 FIM 利得は、維持増加群、減少群の順に 23.6、23.4 点であり、両群で有意な差はなかった。重回帰モデルでは、非麻痺側骨格筋量は運動 FIM 利得と有意な関連がなかった。このことから、脳卒中回復期の非麻痺側骨格筋量の維持増加・減少と運動 FIM 利得の関連は認められなかった。以上より、脳卒中後機能回復の主体は筋肉量増加によるものではないと推測される。

## D. 半側空間無視モデルマウスの作製

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。そこで、我々は 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。さらに、運動機能の評価するため、Ladder rung walking task を実施した。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。また運動機能評価は現在解析中である。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。

## REFERENCES

- [1] Y. Omura, K. Kaminishi, R. Chiba, K. Takakusaki and J. Ota, "A neural controller model considering the vestibulospinal tract in human postural control," *Frontiers in Computational Neuroscience*, accepted.
- [2] K. Kaminishi, R. Chiba, K. Takakusaki, and J. Ota, "Increase in muscle tone promotes the use of ankle strategies during perturbed stance," *Gait & Posture*, vol. 90, pp. 67-72, 2021.
- [3] D. Li, K. Kaminishi, R. Chiba, K. Takakusaki, M. Mukaino, and J. Ota, "Evaluating quiet standing posture of post-stroke patients by classifying cerebral infarction and cerebral hemorrhage patients," *Advanced Robotics*, vol. 35, no. 13-14, pp. 878-888, 2021.
- [4] D. Li, K. Kaminishi, R. Chiba, K. Takakusaki, M. Mukaino, and J. Ota, "Evaluation of Postural Sway in Post-stroke Patients by Dynamic Time Warping Clustering," *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 15, 731677, 2021.
- [5] A. Yozu, K. Kaminishi, D. Ishii, Y. Omura, A. Matsushita, Y. Kohno, R. Chiba, and J. Ota, "Effects of medication and dual tasking on postural sway in Parkinson's disease: A pilot case study." *Advanced Robotics*, vol. 35, pp. 889-897, 2021

# 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**—Deep reinforcement learning (DRL) offers a promising model-free approach for handling high-dimensional control problems. It still remains an open problem on how we can create human-like synergetic motion using learning algorithms. In this study, we apply DRL for managing full-dimensional arm manipulation. Although synergy information has never been encoded into the reward function, the synergy naturally emerges along with feedforward control, leading to a similar situation as human motion learning. To the best of our knowledge, this is a pioneer study demonstrating the error and energy optimization issue exists behind the motor synergy employment.

## I. はじめに

バイオンニックアーム制御における究極の目標は、人間のよう自然な運動を実現することである。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。また人間の制御と同様にエネルギー効率の良い運動を行うため、ロボット工学や神経科学における冗長性問題の解決には、いわゆる数理最適化に基づくアプローチが最先端の手法として用いられてきた。しかしながら、このような最適化アプローチは、マニピュレータと環境の事前ダイナミクス情報が明示的に与えられている場合のみ計算が可能であり最適解を提供することができる。マニピュレーションタスクの場合、ダイナミクス条件は常に未知であるか、接触状況や手の負荷によって常に変化する。また人間の腕の全ての7自由度の力学方程式を数学的に導き出すことは容易ではない。

物理的に複雑で高次元の問題を扱うため、強化学習 (Reinforcement Learning, RL) に深層学習技術を適用する深層強化学習 (DeepRL) は、モデルフリーなアプローチとして有望である。これは、あらかじめ定義された動的条件ではなく、行動や状態に基づいて、環境との相互作用からロボットが直接学習することを可能にする。DRLはロボット研究において脚光を浴びており、腕の操作タスクにおいて印象的な結果を得ている。しかし、現在のDRLアルゴリズムは、運動協調的な動作を考慮していないため、OpenAIのウェブサイトで公開されている学習済みの動作を参照しても、不自然でぎこちない制御結果になりがちである。

従来の手法は、アルゴリズムが高次元の冗長問題を扱えないため、7自由度のリーチング課題への適用が難しかった。本研究では、深層強化学習を応用して全ての次元の腕の操作を扱い、学習過程における運動誤差、エネルギー、シ

ナジー効果の発現の関係を検証し、運動シナジーを利用するメカニズムを明らかにする。我々の知る限り、DRLアルゴリズムを用いてどのように人間らしい協調的なリーチング動作を実現できるかは、まだ未解決の問題である。本研究は、全次元腕の操作において、運動シナジーの採用の背後に誤差-エネルギー最適化の問題が存在することを初めて示したものである。

## II. PDRL CONTROL FRAMEWORK

ここでは、2種類のDRL制御を検証している。腕のモデルにDRLを適用した場合、Fig.1(a)の青線で示すように、行動コマンドはエージェントに与えるべき開ループ入力として学習される。これはDRLのフレームワークの標準的な手法である。このようにDRLからのアクションはフィードフォワード信号とみなすことができる。さらに、他の黒線で表されるフィードバック制御ループを持ちながらDRLを適用する、PD制御とDRL制御を組み合わせたものを「PDRL」と名付けた。

本制御案の神経学的な解釈としては、基本的に小脳のいわゆる内部モデル理論を適用することができる。ブルキンエ細胞に入力される登坂繊維は運動指令座標の誤差信号を伝え、その時間波形は力学モデルを用いてよく再現することができる。この神経機能は、学習過程での状態フィードバックにより予測型神経回路網を展開し、フィードフォワード信号を形成するDRLボックスに相当する。DRLボックスは内部モデルとして発達していると考えられる。運動学習過程におけるフィードバック制御からフィードフォワード制御へ遷移する過程は、小脳の内部モデルを得ることによってもたらされることはこれまでによく示されている。学習後はフィードフォワード運動は感覚フィードバックなしに生成され、与えられたダイナミクスへの予測的性質を示す。これに対しフィードバック制御は、システムの状態を感知し、エラー検出の情報を現在の運動の修正に利用する。

制御アーキテクチャは、Fig.1(a)のブロック図に示すように定式化されており、ループ内の以下の要素から構成されている。

- フィードバック誤差は、目標に向かう方向で表される目標追従の意思を、目標と現在の終点との比例誤差 ( $p$ ) を用いて示す。
- フィードバック誤差は、腕のヤコビアン転置を用いて関節空間へ写像される。
- 局所PD制御とは、主に筋紡錘の機能として局所反射ループを表す。この部分により、関節角度をスムーズに変化させることができる。
- 灰色のボックスで表示されている項が、DRLアルゴリズムによる動作指令に相当する。

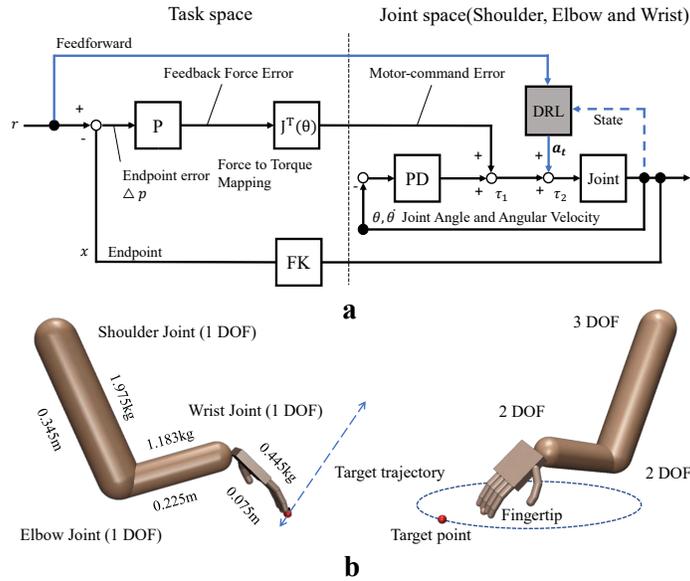


Fig. 1. a) Block diagram of motor learning, where P represents proportional, D represents derivative, and  $a_t$  is the action from DRL algorithm. b) The configuration of our simulated agents.

### III. MOTOR CONTROL RESULT

提案法の性能評価のため、1) PD feedback controller、2) DRL、3) PDRLの制御結果を比較する。PD制御は図1(a)の黒線に相当する。DRLは青線に対応する。PDRLコントローラは両方の線に対応する。

運動制御では、エネルギー効率も重要な指針である。エネルギー消費量に対する運動精度の割合を評価するため追従誤差とエネルギー両方を考慮した連成指標を提案した。それをE-E指数と名付け、1/Error/Energyを意味する。単純に消費エネルギーあたりの追跡精度率とみなせる。

DRLとPDRLの両方で、E-E指数の性能が最適化されていることを確認した。PD制御、DRL制御、PDRL制御のE-E指標を統計的に評価した実験結果をFig.2に示す。棒グラフは3自由度と7自由度のアームモデルの5回の実験結果を平均化したもので、PDRLとPDRLのE-E指数を統計的に評価した結果である。PDRLのE-E指数はどのケースでもDRLのみのE-E指数より概ね大きくなるのが分かる。フィードバック信号により学習速度も3割向上した。

### IV. CONCLUSION

冗長性の高い7自由度において、人間らしい協調運動を力学モデルなしに自動生成することは、従来のアプローチでは未解決の課題であった。我々は、報酬関数に関節間のシナジーを明示的に記述しなかったが、学習過程でシナジー現象が自然に出現することを確認した(昨年度報告書)。この結果は、シナジーの背後に誤差エネルギー最適化の問題が存在することを示唆している。運動シナジー採用は誤差エネルギー基準を最適化するための手段である可能性が高い。

さらに提案したフィードバック増幅型DRL制御の結果は、シナジーの発達と誤差エネルギー指数の点でDRLよりも優れた能力を示している。これは、フィードバック制御が不必要なランダム探索を回避することでフィードフォワード項の発展を支援し、探索効率の向上につながることを示

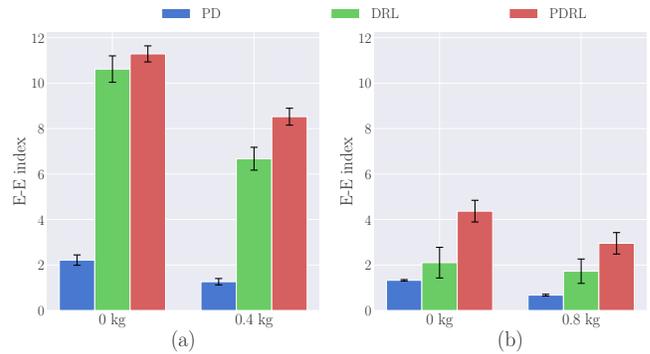


Fig. 2. Bar plots showing the result of the E-E index with PD, DRL and PDRL control under different hand load for (a) 3-DOF robotic arm case (b) 7-DOF robotic arm case.

唆している。また、この概念をソフトロボット適応やスパイクニューラルネットワークに適用し、適応的でエネルギー効率の高いモータ制御を実現することに成功した。

### REFERENCES

- [1] 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.
- [2] J. Han, J. Chai and M. Hayashibe, *Synergy Emergence in Deep Reinforcement Learning for Full-dimensional Arm Manipulation*, IEEE Trans. on Medical Robotics and Bionics, vol.3, no.2, pp.498–509, 2021.
- [3] T. Sugiyama, K. Kutsuzawa, D. Owaki and M. Hayashibe, *Individual Deformability Compensation of Soft Hydraulic Actuators through Iterative Learning-Based Neural Network*, Bioinspiration and Biomimetics, vol.16, 056016, 2021.
- [4] K. Naya, K. Kutsuzawa, D. Owaki and M. Hayashibe, *Spiking Neural Network Discovers Energy-efficient Hexapod Motion in Deep Reinforcement Learning*, IEEE Access, Vol.9, pp.150345–150354, 2021.



筋電気刺激が与えられた初期の歩行においては、当然のことながら、刺激を受けた筋がまたぐ関節（前脛骨筋の刺激では足関節、大腿二頭筋への刺激では膝関節）に変化が生じる。しかし、このような刺激の存在下で歩行運動を継続して行くと、歩行パターンは刺激がないときの元々のパターンに復帰するのではなく、刺激には直接関係のないはずの他の下肢関節の角度変化パターンを大域的に変えながら、新しい歩行パターンへの収束していった。さらに、こうして生じた歩行パターンの変化は、電気刺激を停止した後 10 分経っても残存していた。

この結果は、歩行運動においては理想的な下肢の動作パターンが存在するのではないこと、何らかの規範に則り下肢の動きのパターンを大域的に変化させていること、また、先行研究[2]でロボティクスを使って実現された歩行パターンの変化を、本研究の EMS を用いた方法によっても実現できたことを示している。

#### C. 前庭感覚刺激に対する静止立位姿勢の適応

静止立位の安定性維持には筋や関節の感覚情報だけでなく、前庭感覚も大きな役割を果たしている。こうした異なるモダリティの感覚情報がどのように統合され、姿勢の安定化に寄与しているのかは未だに明確な結論の出していない重要なテーマである。

本研究は、体性感覚と前庭感覚がどのように統合され、直立姿勢の安定化に用いられているのかを検討するため、閉ループ前庭電気刺激（GVS）システムを構築した。静止立位時に、両耳の後ろ（頭部乳様突起部）に電極を配置し微弱な電流を流すと前庭器官が刺激され、身体が陽極側に傾く。レーザー変位計を用いて、前後の重心動揺を計測し、重心速度に依存して GVS を変調させるように設定することで、体性感覚と前庭感覚の間に新たな関係性が構築されるようにした。

この設定により、重心が前方に倒れると（重心速度が正になると）、その速度に応じた GVS が与えられ、電極の極性により身体重心が右方向もしくは左方向に変位する。1cm/s の重心速度に対して 1mA の GVS が与えられるようにすると、最大 GVS 強度が 1.5mA 以内に抑えられ、GVS の痛みや目眩を感じることなく、静止立位を保持できることがわかった。

このような GVS の存在下で、静止立位を保持することを続けると、3つの適応応答が起こることが考えられる。まずこの設定で生じる重心の左右方向への擾乱は小

さいため姿勢制御系は特になんの適応応答を示さない可能性がある。次に重心の左右方向の変位を抑えるために、その原因となる重心の前後方向の移動速度を小さくする適応がありえる。最後に、重心の前後方向の移動に伴って GVS による擾乱とは逆方向に重心を動かすという適応動態も考えられる。このシステムを用いて、この3つの可能性のうちどれが実際に生じるのか検討を進めている。

#### D. 身体動作パターンを変容させるシステムの構築

研究項目 A, B の結果から、身体動作に依存させて筋電気刺激を加えることにより、動作変容を促すことが可能になると考えられる。投球動作や歩行、走行、キック動作、ジャンプ動作に至るまでの多様な動作中に筋電気刺激を加えるシステムを構築した。

このようなシステムを構築する上で重要なのは簡便に身体動作が計測できること、また計測データをリアルタイムで処理し筋電気刺激強度の調節に使用できることである。本研究では、身体動作を簡便に取得するために比較的安価な C-Stretch センサ（Kisco 社）を利用した。このセンサはゴムのように伸び縮みし、その伸縮量に応じた電圧信号を出力する。このセンサを上肢、下肢の関節角度を計測することに用い、その出力を元に上腕二頭筋や大腿四頭筋、ハムストリングスなどの筋への電気刺激強度をほぼ遅延なく加えることのできるシステムを構築した。

#### IV. おわりに

閉ループ筋電気刺激により、高価で大掛かりな装置を用いることなく外乱を加えることができるようになり、身体運動の新奇環境への適応動態を調べたり、適応を介して動作を変容させることが可能になる。実験システムの構築が終わったばかりの研究項目 C, D については今後さらに研究を継続し、閉ループ電気刺激システムによる行動変容の可能性について更に研究を進めていきたい。

#### REFERENCES

- [1] “Balance, Gait, and Falls” Eds. Day B. L. and Lord S. R. Elsevier, 2018.
- [2] 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.

# 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

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

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・動力学的違いは、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なった。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 $\alpha$ 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。各筋が生成する最大筋力は、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。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[6]。

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。

## 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した結果、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 (図 2A)。

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、この踵の構造変化が二足歩行中の身体と環境との力学的相互作用、ひいては二足歩行生成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 (図 2B) の歩行をシミュレートし、そこで起きる「超適応」を観察した。その結果、ニホンザルの二足歩行時の床反力波形が一峰性から二峰性に変化することが明らかとなった (図 2C)。また、二足歩行の移動仕事率が減少した。二峰性床反力は、倒立振子メカニズムを活用して移動効率良く二足で歩けることと密接に関係する。こうした構成論的な試みにより、ヒトの進化において二足歩行に選択圧が作用する上で、足部の構造変化が本質的に重要であることを明らかにした[6]。

## 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、その足部を仮想進化させることで、ヒトの直立二足歩行の進化には足部の構造変化が本質的に重要であることを明らかにした。ただし、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、神経系のモデルとしてこの枠組みのみでは不十分である。今後、動物の姿勢制御や歩行に関与する下行路、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をシミュレーションに組み込み、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解明をさらに進めていきたいと考えている。

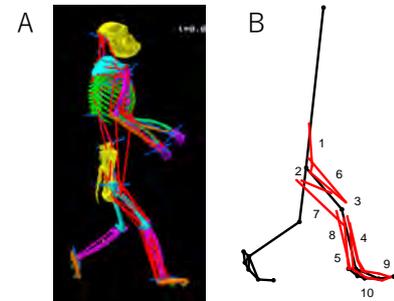


Fig. 1. Musculoskeletal model of the Japanese macaque. A: 3D whole-body model. B: 2D model used in the present study.

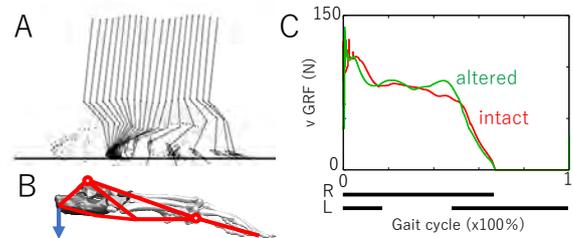


Fig. 2. Simulation results. A: Stick diagram of the simulated locomotion. B: Virtual alteration of foot morphology. C: Comparisons of the changes in vertical ground reaction force (vGRF).

## 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.
- [6] Oku, H., Ide, N., Ogihara, N., 2021. Forward dynamic simulation of Japanese macaque bipedal locomotion demonstrates better energetic economy in a virtualised plantigrade posture. *Commun. Biol.*, 4, 308.

# 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, we continued to develop a method to identify the low-dimensional state based on the time-varying graphical lasso. In addition, we tried to develop a method to find directed graph information using auto-regressive models and Kalman filter. We tested these two methods for different datasets.

## I. はじめに

近年、身体運動の脳内表現は、運動計画時や実行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 [1]. これまでの神経生理学研究 (例 [1, 2]) 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。一方で、運動に関連する複数の脳領域がどのように関連しているのか、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。このような複数の脳領域が関与する全脳レベルでの低次元ダイナミクス遷移が明らかになれば、ヒトの運動や適応、学習などを深く理解できる可能性がある。また「超適応」においてはそのようなダイナミクスの変化が起きている可能性も高い。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。これらの目的のため、具体的には、到達腕運動時の脳波計測と低次元状態空間の同定を検討する。昨年度から検討している無向グラフを用いた低次元空間同定手法 (TVGL-based method) と、有向グラフをもちいた低次元空間同定手法 (AR-based method) の 2 つについて手法の検討を行った。

## 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. 脳波低次元空間同定手法 (TVGL-based method) 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。特に、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 [6]. 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 [7]. 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。この手法については昨年度から検討を行っており、今回は異なるデータセットへの適用を行った。

昨年度と同様に公開データセット (BCI competition [8]) に対して複数の運動 (運動想起) 時の変化を調べたところ、おおまかではあるがタスクの違いを可視化できる可能性が示された。また、運動前の安静時と課題時のデータに対して可視化を行ったところ、低次元空間上で同じような位置から安静時が開始され、その後、運動を行うことで異なる状態に遷移している結果を得ることができた (Fig. 1)。これにより、時間的に変化する脳機能結合を本手法で可視化できる可能性を示した。

一方、このデータを別の到達運動のデータに対して適用した結果も検討した [9]. この実験では、被験者が異なる大きさの円への到達運動を行っているときの脳波を計測したものであり、安静時と準備 (cue)、運動実行時のデータが含まれている。このデータに本解析手法を適用した結果、準備時と運動実行時のデータは低次元空間上で重なるような形になっており、はっきりとした遷移は見られなかった (Fig. 2)。

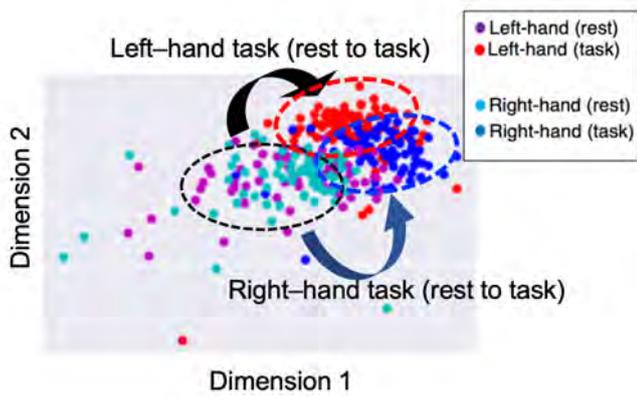


Fig. 1. Task transitions in the low dimensional states for BCI competition datasets.

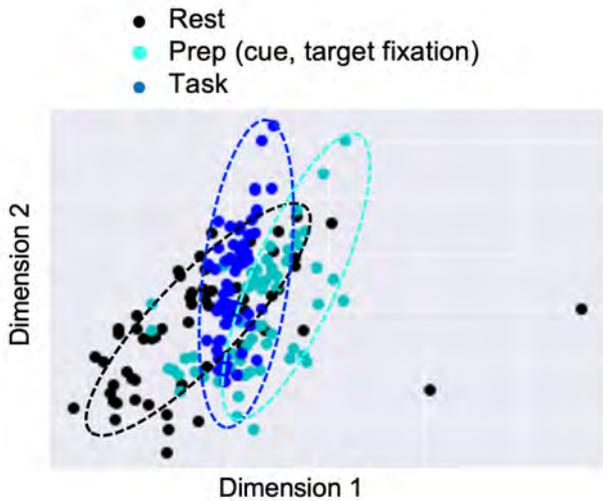


Fig. 2. Task transitions in the low dimensional states for the reaching data.

### B. 脳波低次元空間同定手法 (AR-based method) の検討

次に、有向グラフを用いた手法として、自己回帰モデル (auto-regressive models) とカルマンフィルタを用いた手法について検討を行った。

上述の TVGL-based method はノード (脳波計測チャネル) 間で双方向性の結合がある無向グラフを生成するモデルである。しかし、無向グラフの場合には、脳領域間での情報伝達がどのようになっているのかを捉えることが難しい。そこで、今回、機能結合の方向性を明らかにできる有向グラフのモデルとしてよく使われる自己回帰モデルを用いた手法を検討した。また、この自己回帰モデルの係数の推定には、カルマンフィルタを用いた手法を使い、複数の係数を正確に求める手法を構築した。

その後、推定した係数の距離を算出し、多様体学習を用いて可視化を行った。

人工データを用いたシミュレーションの結果、異な

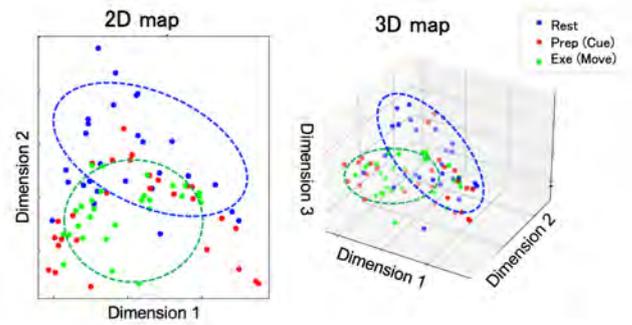


Fig. 3. Two-dimensional (left) and three-dimensional representation of the states using AR-based models for the reaching data.

る機能結合を可視化できる可能性が示された。そのため、この解析手法を上述の到達運動実験データに対して適用した。単試行解析を行った結果、多様体学習の手法によっては安静時と運動時で異なる状態を可視化できる可能性を示した (Fig.3)。しかし、準備時のデータの分布は固まっておらず、単試行解析のため、分布がはっきり分離できているかは今後検証する必要がある。

### IV. おわりに

本研究では、脳機能結合の低次元空間表現を明らかにするために、脳波に対して 2 つの低次元空間同定手法を検討した。両手法においても、異なるタスク状態を可視化できる可能性を示唆する結果を得ることができた。今後、さらに検証を行い、手法を確立させると同時に両手法の比較、そして別のデータへの適用を検討していく。

### REFERENCES

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] M. Tangermann, "Review of the BCI competition IV", *Frontiers Neuroscience*, vol. 6, no. 55, pp. 1-31, 2012
- [8] T. Semoto., I. Nambu., and Y. Wada. The Relationship Between the Movement Difficulty and Brain Activity Before Arm Movements. In *International Conference on Neural Information Processing*, pp. 522-529, 2018

# 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。左右対称の運動学的特性をもつ双腕の手先位置制御課題を想定し、左右の腕の制御器内の部分的な情報を再利用する過程を説明可能な運動学習の枠組みを提案した。左腕制御器の内部で表現されている観測変数間の部分的な因果関係を、入力の変換によって右腕制御器で利用可能にするための座標変換が分散的な計算方法によって獲得できることを示した。

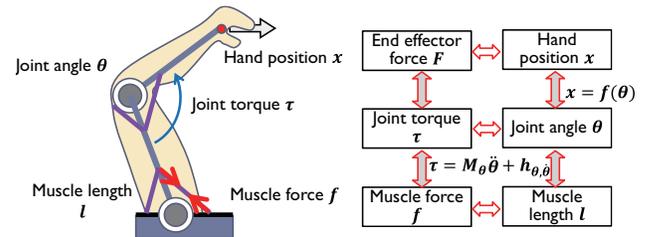


Fig. 1. 上肢運動制御における部分的な因果関係の例

## 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]。これまでの人間の運動学習モデル（例えば [2]）では十分に表現できていなかった「神経回路の再利用」という側面を説明することを目指し、本研究では、一度獲得された運動制御モデルの中の一部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。Fig.1 に示す上肢の運動制御においては、筋肉長、筋収縮力、関節トルク、関節角度、手先位置など、異なるモダリティをもつ複数のセンサ変数（体性感覚情報）によりその状態を表現することができる。さらに、それらのセンサ変数間には、関節角度と手先位置を関係づける運動学、関節角トルクと関節角加速度を関係づける運動方程式など、複数の因果（依存）関係が存在する。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因果関係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

### A. 部分的な因果関係間の変換推定

部分的な因果関係の変換を通じた運動機能回復の例として、例 Fig.2 に示すような左右対称な 2 自由度の腕を考える。左の腕と右の腕は、腕が閉じる方向を正、開く方向を負、というように関節角度を対称に定義する。一方、手先位置は共通の直交座標系で計測するものとする。このとき、両腕は鏡像の関係にあり、左右の腕の同じ関節角度値に対する手先位置は正負の反転とオフセットをとるような関係で表される。

このような左右の腕において、[3] の方法にもとづいて独立に制御器を構成する。この制御器の中で獲得・利用さ

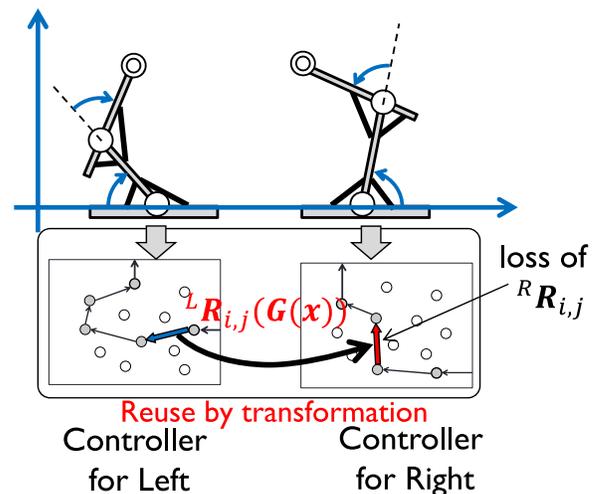


Fig. 2. 左右両腕の間の鏡像関係の発見を行う変換推定

れる部分的な物理的因果関係の 1 つとして、逆微分運動学 (Jacobian の逆行列) の関係がある。左右の逆微分運動学 (関数) の間には鏡像の関係があり、その関係を入力の変換  $G$  によって表現する。つまり、制御器の内部情報の再利用の問題を、2 つの関数をマッチングさせるような入力変換の推定問題として定式化する。入力変換の表現には、Fig.3 に示すような適応的格子配置方法を用いる [5], [6]。

格子点位置ベクトルに対して、エネルギー関数を定義し、そのエネルギー関数を最小化することで入力変換後の関数が一致するような変換を推定する。このような関数の一致を評価するために、エネルギー関数は、関数の一致度を 0 次、1 次の局所近似の一致度を評価する項と、格子点配置の滑らかさを評価する正則化に対応する項の和として構成する。このエネルギー関数の最小化が、望ましい入力変換の推定に対応する。

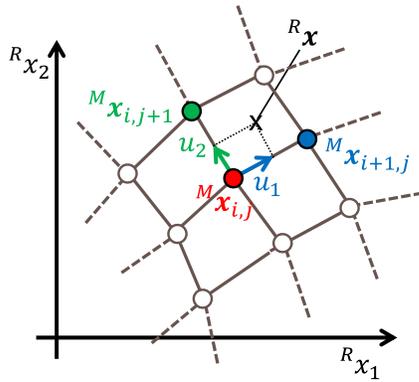


Fig. 3. 適応型格子点による座標変換推定

エネルギー関数の最小化法として、遺伝的アルゴリズムを用いた実装を行った [7], [8]. 格子点群  $\mathbf{X}$  の位置情報を遺伝子としてコード化し、複数の個体を乱数により生成する。これらの個体について、評価関数  $E(\mathbf{X})$  にもとづいて選択を行い、選択された個体に対して交叉と突然変異を起こすことでよりよい解を探索させる。例題として、2自由度マニピュレータの運動学を表す関数のマッチングを対象として検証した。

2次元格子がランダムな初期位置から開始して最終的に望ましい関数のマッチングを発見する様子を Fig.4 に示す。図中 (a) に格子の初期配置と最終的なマッチングを行うべき配置を示す。このような格子の方向が異なるパターン同士の場合は、勾配法による連続的な変動のみでは局所解にトラップされて適切なマッチングが行えない。提案した遺伝的アルゴリズムによる最適化によって、探索開始時は異なる方向に設定されている座標系に対して、適切なマッチングを行うことのできる座標変換の推定に成功していることがわかる。

一方、より格子のサイズを大きくした関数同士のマッチングには本実装手法では成功しなかった。この原因の一つとして、格子状のパターン (関数) が部分的にマッチングしている場合であっても、格子全体の評価が必ずしも良くならないため、そのような解を保存した探索が行えていないことが考えられる。このような問題に対処するためには、関数を表現する格子を固定されたものとして位置情報のみを探索させるのではなく、格子を段階的に成長させながらマッチングする解を探索させることが考えられる。

### III. まとめ

本研究では、運動学習過程における運動制御器の情報の再利用を可能にする運動学習モデルの提案のために、適応的な格子による関数のマッチングを行うことによる部分的な因果関係の間の変換推定手法を提案した。格子状に分布するノードによる分散型のアルゴリズムによる座標間の対応づけ方法を提案し、エネルギー関数によって変換の滑らかさを正則化項として用いながら関数同士のマッチングを探索する実装方法を提案した。実装方法の一つとして遺伝的アルゴリズムを用いた最適化を検証し、鏡像の関係にある左右の腕の運動学を模した関数マッチングの問題において、望ましい変換の推定を行えることを確認した。ここで検証

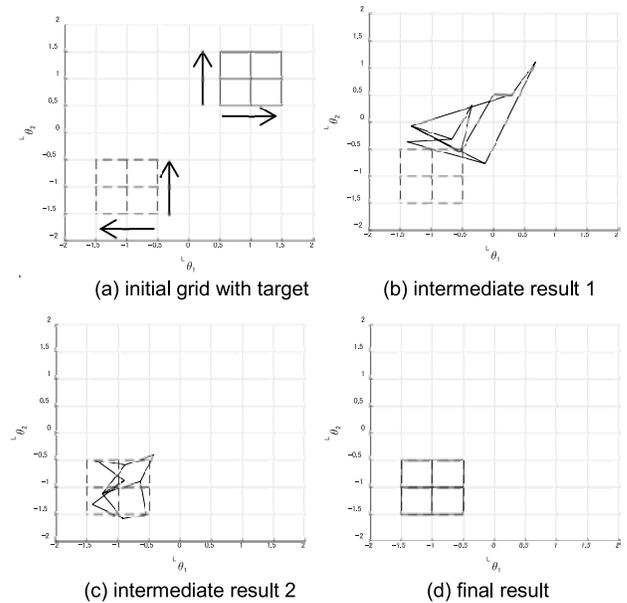


Fig. 4. 関数間の座標変換によるマッチングの例

した遺伝的アルゴリズムによる解の探索においては、格子の形状を初期状態から固定したものとして扱った。しかし、より大規模で複雑な関数同士のマッチングを発見するためには、適応的に格子を成長させるようなアプローチが必要であると考えられる。今後の課題として、格子中の各点を独立に表現した部分グラフを想定した局所的なマッチングを行い、段階的にグラフ同士が結合を行って大域的なマッチングを発見するように手法を拡張することがあげられる。

また、本成果では、運動制御器の情報の再利用を、「状態を入力とする関数の入力変換」というフィードバック制御的な観点から定式化した。これと異なるフィードフォワード制御的な観点でのモデル化も考えられる。このような観点でのモデル構築も今後の課題と考えられる。

### 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] 小林祐一, 運動学習における部分ダイナミクスの変換推定のための分散型計算法の検討, 第 33 回自律分散システム・シンポジウム, 2A1-2 (2021)
- [6] 中村壮太, 小林祐一, 遺伝的アルゴリズムを用いた運動学習における部分ダイナミクス間の格子状座標変換推定, 計測自動制御学会システム・情報部門学術講演会, GS7-2-4 (2021)
- [7] S. Nakamura and Y. Kobayashi, A Grid-Based Estimation of Transformation of Partial Dynamics using Genetic Algorithm for Motor Learning, *Proc. of The 32nd 2021 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science*, MP2-2-3 (2021)
- [8] 小林祐一, 運動学習における部分ダイナミクスの変換推定のための分散型計算法の検討, 第 33 回自律分散システム・シンポジウム, 2C3-3 (2021)

# B05-6 研究項目の成果報告

長谷川 泰久、森田 智也  
名古屋大学 大学院工学研究科 マイクロ・ナノ機械理工学専攻

**Abstract**—The goal of this research is to enable an operator to enhance robotic embodiment 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 under different auditory feedback conditions 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 achieve a target task if necessary. Through experiments, we confirmed that auditory feedback during robot operation affects the operator’s sense of agency when manipulation intervention occurs. It was also suggested that the simultaneous presentation of operator’s sounds and sounds around the robot may obscure the judgment criteria related to the sense of agency.

## I. はじめに

近年、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、Shared Controlによって作業負担の軽減、安全の向上が期待できる。これにより作業現場から得られる多くの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自律操作と、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できるため、建設機械や手術ロボットの操作など、複雑な環境や対象を扱うロボットでは有力な手法となる。また、ロボットを遠隔操作する場合、通信遅延による時間遅れがシステムの操作性や透明性を大きく低下させ、作業現場での正確な操作や危険回避が困難となる。そのため、作業の遂行や障害物の回避を確実に実行するためには、人による操作からロボットによる自律動作に移行するなど、ロボット側に強い権限を与える Shared Control が求められる。

一方、作業空間への没入感が作業実現の大きな要因となるが、自分の身体運動のようにロボットの運動を計画し操作できるようになる「ロボット身体化」の促進により、さらなる操作性の向上が期待できる。この現象を促進する要因の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、人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、自己主体感の低下が予想される。この低下により、操作者に違和感や作業に対するモチベーションの低下が生じることが予想されるため、自己主体感を低下させることのない Shared Control の実現が求められる。

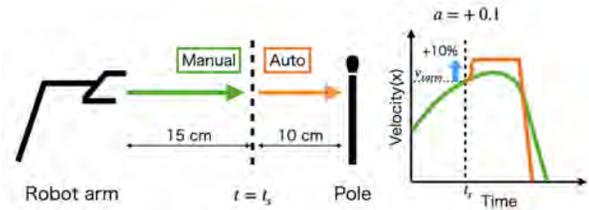
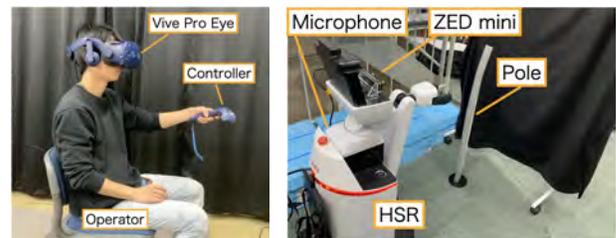


Fig. 1. Manipulation intervention to maintain or change arm velocity



(a) Operator (1F)

(b) HSR (2F)

Fig. 2. Experimental environment

## 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

本年度の具体的な成果を以下に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、操作介入が生じた際の自己主体感への影響を調べるために、開発を続けている直感的遠隔操作システム [2] を操作インタフェースを変更して使用した。このシステムは、トヨタ自動車の HSR (Human Support Robot [3]) を、VR デバイス (HTC Vive Pro Eye) で遠隔操作するシステムである。操作者の左手の位置・姿勢が、HSR のアーム先端位置・姿勢に対応し、操作者の頭部姿勢が、HSR の頭部カメラ姿勢に対応するようにリアルタイムで制御される。また、視差のある映像を HMD に提示することで、没入感のある遠隔操作を実現する。

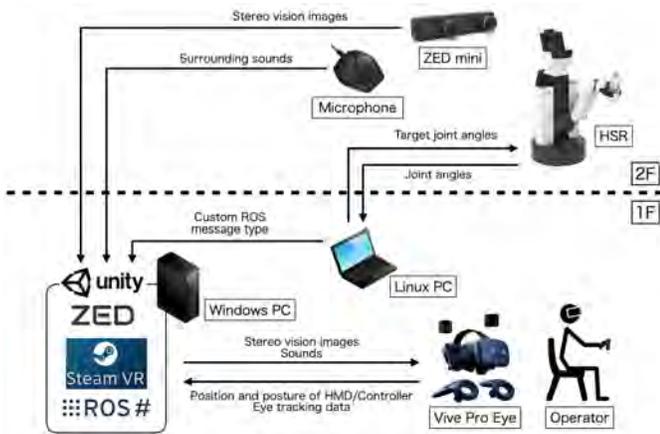


Fig. 3. System configuration for teleoperation between 1st and 2nd floors

HSR のアーム先端速度を維持・変更して目標位置へ移動する操作介入により、リーチング動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、(1)式に沿って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等速に移動する (Fig. 1)。

$$x_{arm}(n) = x_{arm}(n-1) + v_{xarm}(t_s) \cdot (1+a) \cdot \Delta t_s \quad (1)$$

ただし、 $x_{arm}$  はアームの指令位置 [m]、 $v_{xarm}$  はアームの奥行き方向速度 [m/s]、 $t_s$  は補正開始時刻 [s]、 $a$  は速度変化率、 $\Delta t_s$  は補正開始時の 1 ループ所要時間 [s] を示す。

#### B. 聴覚フィードバックが自己主体感に及ぼす影響の評価

事前に実施した実験から、操作介入によるアーム速度の変化が自己主体感に影響を与える可能性が示されたが、操作者が聞く音が自己主体感に影響を及ぼしていると仮説を立て、異なる 4 つの聴覚フィードバック条件下で操作介入が自己主体感へ与える影響を調査した。音なし (None) 条件：操作中に音を提示しない。操作音 (Beep) 条件：音源 (単音) を常に再生し、コントローラの奥行き方向速度に応じてピッチを変更する。これにより、操作者の左手の動きに対応した高さの音が提示される。ロボット周辺音 (Surround) 条件：HSR に設置されたマイクでロボット周辺音を集音して再生する。主にアームが動く際の動作音が提示される。操作音 + ロボット周辺音 (Both) 条件：操作音とロボット周辺音を両方提示する。

本実験では、操作中にロボットの動作音が直接聞こえないように操作者が異なるフロアに配置したロボットを遠隔操作した (Fig. 2)。Fig. 3 にフロア間遠隔操作のシステム構成を示す。

健全な 20 代男性 7 名を被験者とし、HSR のアーム先端位置を奥行き方向のみ遠隔操作可能な状態で実施した。アーム初期位置から 25 cm 離れた位置に設置したボールを把持可能な位置まで 3 秒間でアームを移動させるタスクを設定し、補正なし条件で練習後、補正あり/なし条件をランダムに変更して実験した。各条件 5 回、計 10 回を 1 セットとし、1 条件あたり 2 セット実施した。比較のため、各聴覚フィードバック条件で速度変化率  $a$  を 7 段階 ( $a = 0, \pm 0.1, \pm 0.2, \pm 0.3$ ) 変更して繰り返し実験した。

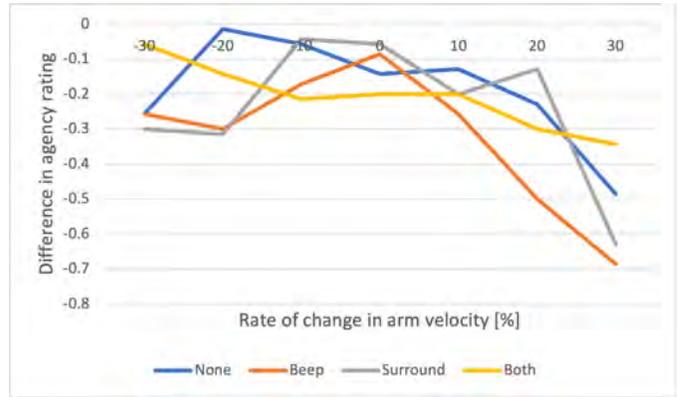


Fig. 4. Average of differences in agency ratings in each auditory feedback condition

アーム操作に対する自己主体感、補正への気づきの有無を評価指標とし、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「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 5 段階のリッカート尺度で評価を求めた。

各聴覚フィードバック条件下における介入あり/なし条件のアンケートスコア差の平均値を Fig. 4 に示す。None 条件が弱い操作介入による自己主体感への影響が小さかったのに対し、Beep / Surround 条件は、操作介入の影響を受けやすく、強い介入条件で自己主体感が大きく低下した。これは、視覚のみでは変化に気が付きにくく、ロボットや自身の動きに対応した音によって視覚とのずれが強調されたためと考えられる。Both 条件は、弱い介入では他条件よりも自己主体感の低下が大きいが、強い介入条件で最も自己主体感の低下を抑制した。この結果は、視覚刺激-聴覚刺激の同期と運動-聴覚刺激の同期が自己主体感を低下させる基準を曖昧にする可能性を示唆した。

#### IV. おわりに

本年度は、異なる聴覚フィードバック状況下でアーム速度を維持・変更する操作介入を導入し、自己主体感に及ぼす影響を実験により調査した。実験結果から、ロボットアームの動作音やコントローラ操作音の提示は、強い介入による自己主体感の低下を抑制せず、両者を同時提示する場合に強い介入による影響を低減する可能性が示された。

今後は、操作者の操作に応じた音の種類や提示方法を再検討し、操作者に気づかれにくい操作介入を目指す。

#### REFERENCES

- [1] S. Gallagher, "Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science," *Trends in Cognitive Sciences*, 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] T. Yamamoto, K. Terada, A. Ochiai, F. Saito, Y. Asahara, and K. Murase, "Development of human support robot as the research platform of a domestic mobile manipulator," *ROBOMECH Journal*, vol. 6, no. 1, p. 4, 2019.

# 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**—Beta rebound after execution and/or suppression of movement has been studied in the context of motor decision-making processes. However, fewer study focused on the beta rebound during postural control in upright stance. Here, we examined beta rebound of electroencephalogram (EEG) activity during perturbed upright stance to investigate supraspinal contributions to postural stabilization. To this end, EEG signals were acquired from nine healthy young adults in response to a brief support-surface perturbation, together with the center of pressure, the center of mass and electromyogram (EMG) activities of ankle muscles. Event-related potentials (ERPs) and event-related spectral perturbations were computed from EEG data using the perturbation-onset as a triggering event. After short-latency ERPs, our results showed a decrease in high-beta band oscillations (event-related desynchronization), which was followed by a significant increase (event-related synchronization) in the same band, as well as a decrease in theta band oscillations. Unlike during upper extremity motor tasks, the beta rebound in this case was initiated before the postural recovery was completed, and sustained for as long as three seconds with small EMG responses for the first half period, followed by no excessive EMG activities for the second half period. We speculate that those novel characteristics of beta rebound might be caused by slow postural dynamics along a stable manifold of the unstable saddle-type upright equilibrium of the postural control system without active feedback control, but with active monitoring of the postural state, in the framework of the intermittent control.

## I. はじめに

ヒト立位姿勢は、ふくらはぎの抗重力筋の持続的活動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考えられてきた。10年前、我々はこの定説と対立する間欠制御仮説を提案した[1,2]。間欠制御モデルは姿勢の状態依存的に足関節の能動的トルクを間欠的にスイッチオフし、スイッチオフ期間の受動的な姿勢回復運動を積極的に利用することで姿勢を安定化する制御仮説である。最近になってようやく、従来の定説よりも我々の新仮説に基づくモデルの方が、データ当てはめの精度（モデルのデータ説明能力）が格段に高いことが示されつつある[3]。本研究では、立位姿勢のバイオメカニクス計測に加え、姿勢の神経制御に関わる脳活動（脳波）を計測し、立位姿勢の間欠制御仮説の脳内メカニズムの解明を目指した。随意的運動の終了後や運動実行抑制時に現れる脳波ベータ帯域の同期現象（ $\beta$ リバウンド）の機能的意味

の解明は上肢の運動関連脳波研究の主要な課題のひとつであるが[4]、自動運動である立位姿勢制御に対する関連研究はほとんどなされていない。

## 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られる。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3年度の研究推進目的は、本新学術領域公募に先立ち、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 $\beta$ 帯域の事象関連同期(Event Related Synchronization: ERS)、および $\theta$ 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であった。特に、高周波 $\beta$ 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。具体的には、インパルスの床面移動外乱に対する立位姿勢応答とそれに伴う脳波・筋電図応答を計測し、 $\beta$ リバウンドに対応する脳波応答の存在を統計的に示し、それが姿勢制御に対して果たす役割に迫った。特に、間欠制御に基づく立位姿勢制御モデルに当該外乱を加えたコン

コンピュータシミュレーションにおいて、立位姿勢応答に長潜時(1秒以上)で、かつ長時間(数秒間)に渡って発生する間欠的フィードバック制御のスイッチをオフにする現象が、能動的な姿勢への介入を伴わない姿勢の直立性の能動的モニタリング機能を反映した $\beta$ リバウンドとして出現するという仮説を立て、その検証を目指した。

### III. 研究成果

はじめに、間欠制御モデルを用いて当該立位姿勢応答の動態シミュレーションを行った。間欠制御モデルは姿勢の状態依存的に足関節の能動的トルクを間欠的にスイッチオフ(停止)し、その間の受動的な姿勢回復運動を利用することで姿勢を安定化する制御仮説である。シミュレーション解析の結果、摂動に対する大きな初期応答が終了した後に数秒間に渡って生じる、ゆっくりとした姿勢回復応答に伴って発生する能動的トルクのオフ・オンの切替えにしたがって、このスイッチの切替えを適切に行うための姿勢状態のモニタリングが姿勢の安定化に重要な役割を果たすことを示した。こうして得られた制御仮説駆動型の知見に基づき、これまで注目されて来なかった摂動後数秒間という長い時間スケールに渡って発生するゆっくりとした姿勢回復応答に伴って発生する脳波を計測・解析した。得られた脳波応答を時間周波数解析することで、摂動から1秒後に現れ、その後約3秒にも渡って持続する $\beta$ 帯域事象関連同期( $\beta$ 同期)が、頭頂感覚運動野付近(Cz電極周辺)に発生することを世界に先駆けて発見・定量化した(図1, [5])。

転倒状態から直立姿勢に向かって回復過程に伴って頭頂感覚運動野付近で $\beta$ 同期が現れたことは、この $\beta$ 同期が姿勢制御の脳内情報処理過程と深く関連することを意味する。最新の機能的神経解剖学の知見に基づいて解釈すると、本研究で発見したベータ同期は、能動的トルクのオフ・オンに関わる運動司令の遠心性コピーに基づいて生成される立位姿勢に関する予測的身体スキーマと求心性感覚フィードバック情報から生成させる実際の身体姿勢スキーマの比較に関わる頭頂野脳内情報処理が表

出したものであり、それが間欠制御における姿勢の能動的モニタリングと関連している可能性が示唆される[6]。

### IV. おわりに

本研究では、間欠制御の脳内メカニズムの解明を目指し、立位床面後方移動外乱に対する健常者の立位姿勢・脳波・筋電図応答を解析し、外乱により前方転倒させられた姿勢が直立平衡姿勢に向かう回復過程で数秒間に渡って発生する立位姿勢 $\beta$ リバウンドを同定した。今後は、この立位姿勢 $\beta$ リバウンドが、外乱応答時のみならず、静止立位姿勢動揺中の微小回復過程においても発生するという仮説を立て、その検証を目指す。間欠制御モデルによれば、微小回復過程は脳が運動指令のスイッチをオフにすることを選擇する時間帯なので、微小回復過程の発生と $\beta$ リバウンドの発生のタイミングが一致することが示されれば、運動指令のスイッチをオフにすることを選擇するための脳内情報処理過程が $\beta$ リバウンドとして表出していることを示唆できる。さらに、パーキンソン病患者の微小転倒・微小回復過程の脳波も計測・解析する必要がある。パーキンソン病患者の微小回復過程の $\beta$ リバウンド強度の低下あるいは消失が予想される。元来、 $\beta$ リバウンドは、大脳・基底核ループ(直接路・間接路)の機能と絡め、手・指随意運動のGo/NoGo課題(行動選択課題)において研究されており、そこでは、パーキンソン病患者の $\beta$ リバウンド減弱が報告されている。もし、パーキンソン病患者の立位姿勢 $\beta$ リバウンドが減弱・消失するならば、それはGo/NoGo課題での知見と符合する。さらに、姿勢制御に関する運動指令のスイッチオフを自動的に選擇することとGo/NoGo課題でNoGoを随意的に選擇することを同一視すれば、パーキンソン病患者の立位姿勢 $\beta$ リバウンドの減弱は、パーキンソン病患者の姿勢制御における間欠性の欠如とも符合する。このシナリオは、静止立位姿勢の間欠制御において能動的制御のスイッチオフを選擇するメカニズムに基底核が関与していることを示唆する。

### REFERENCES

- [1] Bottaro, A., Yasutake, Y., Nomura, T., Casadio, M., and Morasso, P. (2008). Bounded stability of the quiet standing posture: An intermittent control model. *Hum. Mov. Sci.* 27, 473–495.
- [2] Asai, Y., Tasaka, Y., Nomura, K., Nomura, T., Casadio, M., and Morasso, P. (2009). A Model of Postural Control in Quiet Standing: Robust Compensation of Delay-Induced Instability Using Intermittent Activation of Feedback Control. *PLOS ONE* 4, e6169.
- [3] Suzuki, Y., Nakamura, A., Milosevic, M., Nomura, K., Tanahashi, T., Endo, T., et al. (2020). 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, 113140.
- [4] Engel, A. K., and Fries, P. (2010). Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Curr. Opin. Neurobiol.* 20, 156–165.
- [5] Nakamura, A., Suzuki, Y., Milosevic, M., and Nomura, T. (2021). Long-Lasting Event-Related Beta Synchronizations of EEG Activity in Response to Support-Surface Perturbations During Upright Stance. *Front. Syst. Neurosci.* 15:660434.
- [6] Takakusaki K. (2017). Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *J. Mov. Disord.* 10, 1-17.

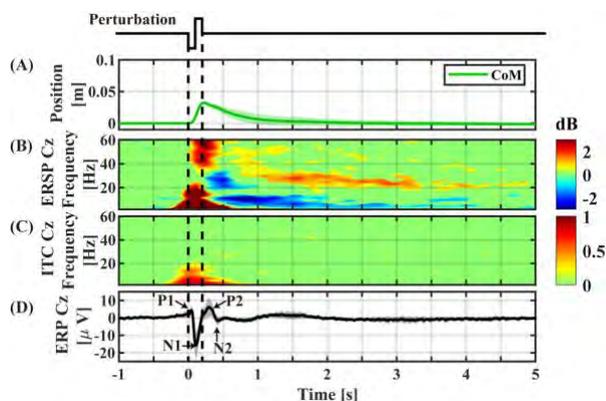


Fig. 1. Postural responses to the support-surface perturbation. (A) CoM position, (B) ERSP, (C) ITC, and (D) ERP at Cz electrode in resp.

# 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**—The real world is an indefinite environment in which the probability space is not specified in advance. Here, we developed a learning model in which the state space is expanded so that it refers to the arbitrary length of previous states, based on two criteria: experience saturation and decision uniqueness of action selection. The model was tested by a behavioral task called a two-target search task, and compared with ordinary infinite hidden Markov models (iHMMs). In contrast to the iHMMs, our model performed well by generating only necessary states with high reproducibility. The proposed model will serve as a basis hyper-adaptability to an indefinite environment by using these criteria defining the appropriateness of state expansion.

習を開始し、経験飽和と行動選択の決定一意性の基準に基づいて、過去の試行の方向に状態空間を拡大・縮小する(Fig.2)。経験飽和は経験に伴う Q 値の変化の大きさを、決定一意性は Q テーブルがどの程度、一意な行動決定に近づいたかを評価する。

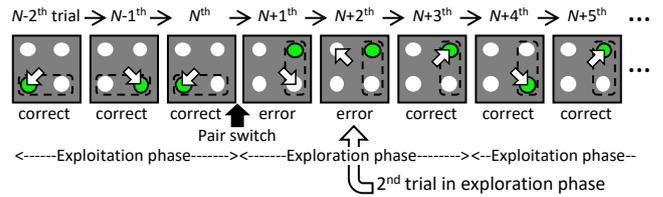


Fig. 1. Overview of the two-target search task. Schematic of several trials before and after a valid pair change. The pair change triggers the transition from the exploitation phase to the exploration phase. Dashed lines, empty arrows and green spots denote valid pairs, gazes and correct targets, respectively. Note that the subjects were not instructed to move their eyes by the green spot before gaze shift.

## 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、不確実な環境において報酬を最大化するよう、1つ前の状態に基づきある行動を選択することを学習する学習様式である。しかし、従来の強化学習モデルでは、状態は事前知識として与えられるため、無限定環境における高い学習能力は必ずしも期待できない。

## II. 目的

本研究項目の目的は、我々が以前、霊長類の生理実験に用いた 2 ターゲット探索課題(Fig.1)を学習可能なモデルを提案することである[1,2]。課題では、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。ある期間では隣接 2 点ペアが交互に正解となるが、規定試行数連続正解すると(知識利用期)、被験者には知らされず別のペアが正解ターゲットになる。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(探索期)。この課題では単純に 1 試行前を 1 つ前の状態としたのでは報酬は最大化されない。エージェントは事前知識なしに直近 2 試行を“1 つ前の状態”と見做すように動的に状態を扱わなければならない。

## III. 研究成果

提案モデルは、4 つのスポットのうち 1 つを見つめるという行動以外のタスク構造に関する事前知識を与えていない。その代わりに、直前の試行を開始状態として学

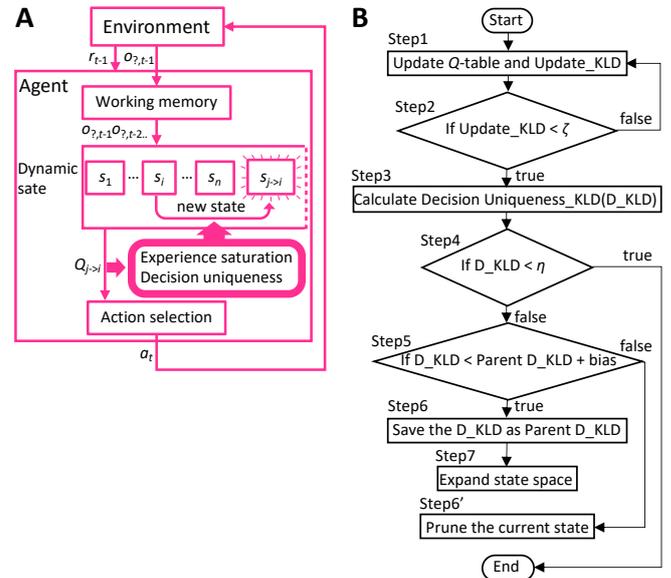


Fig. 2. Schematics of the proposed model. (A) Our dynamic state scheme hypothesizes that the agent receives only partial information from the environment. However, unlike POMDP, these observations are temporarily stored in working memory and serve to generate a new state not prepared a priori, based on the two criteria experience saturation and decision uniqueness. (B) Expansion and contraction of the state space. Flowchart of the expansion and contraction process.

提案モデルは、課題構造の事前知識を与えた理想的なモデル（データ未提示）と同等の高い正答率（図 3A）、適切な状態数（図 3B）、多くのペア切り替え（図 3C）を高い再現性で達成しただけでなく、モデル開発時には想定していなかった課題でも良好な性能を発揮した（データ未提示）。

さらに、提案モデルを、ディリクレ過程を階層的に用いることで事前知識なしに動的に状態を生成する無限隠れマルコフモデル (iHMM) と比較した（図 3D-F）。しかしながら、これらのモデルでは、行動課題を遂行するのに必要な数の状態まで生成してしまい、また、パフォーマンスの再現性に乏しいことがわかった。

これらのことから、本モデルが状態拡張のために備えた二つの基準、決定一意性および経験飽和がそれぞれ、状態拡大の目的、状態拡大のタイミングを規定していることがわかった。提案モデルは、これらの状態拡張の妥当性を定義する基準を含めることで、無限定環境に適応できる学習モデルの基礎となるものである。

なお、昨年度報告した「1 ターゲット探索課題を学習するニューラルネットワーク強化学習モデルの試作」については [3]、「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」については [4] に掲載された。

また、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、遅延期間の  $\theta$  波  $\delta$  波が、一時的に記憶すべき形の変形に対応して変化した。一方、背側部では、図形提示期の  $\gamma$  波が、数十試行毎に切り替わる運動-操作対応関係に対応して変化した。これらの結果は、外側前頭前野が腹側と背側で機能分化し、それぞれが、異なる周波数帯の LFP を介して課題遂行に必須の情報を動的にリクルートしていることを示唆している [5]。

#### IV. おわりに

本研究で扱った 2 ターゲット探索課題の 1 試行内に複数の課題イベントが存在する。現在、本項で述べた学習モデルを発展させ、各課題イベントにおける適切な行動を学習しつつ、以前の試行の履歴に基づく意思決定をも学習する機構を構築し、その第一報を投稿中である。更にそれを発展させ、遅延反応課題も学習可能なモデルを構築し、前頭葉・運動前野や補足運動野を特徴づける課題を遂行可能なモデルを構築しつつある。この予備的な結果は、来年度の学会において発表予定である。この発展モデルを通じ、今後は、計算論的高次機能障害学という新分野を拓くつもりである。

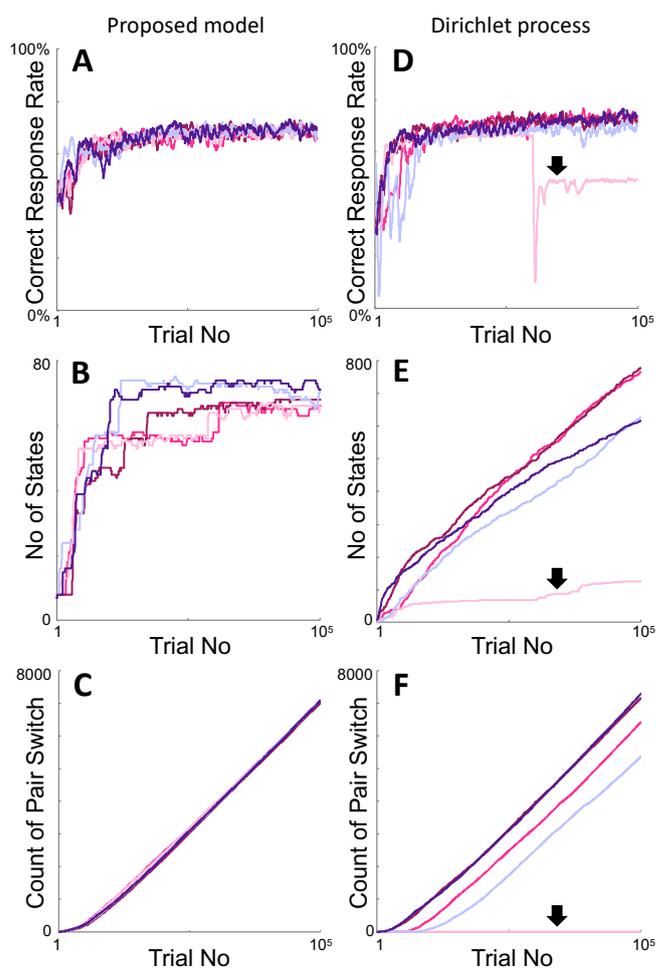


Fig. 3. Comparison of the proposed model and the iHMM in terms of the reproducibility of two-target search task learning. (A–C) Time courses of the correct response rate (A), increase in number of states (B), and increase in the cumulative number of target pair-switches (C) exhibited by the proposed model. (D–F) Identical plots of the Dirichlet process version of the iHMM. Black arrows indicate the same calculation of poor performance.

#### REFERENCES

- [1] T. Katakura, M. Yoshida, H. Hisano, H. Mushiake, K. Sakamoto, "Reinforcement learning model with dynamic state space tested on target search tasks for monkeys: self-determination of previous states based on experience saturation and decision uniqueness," *Front. Comput. Neurosci.*, Vol. 15, 784592, February 2022.
- [2] 坂本一寛, "動的強化学習における中庸," 第 31 回 日本神経回路学会全国大会, P2-08, 9 月, 2021.
- [3] K. Sakamoto, H. Okuzaki, A. Sato, H. Mushiake, "Experience resetting in reinforcement learning facilitates exploration-exploitation transitions during a behavioral task for primates," *bioRxiv* 10.1101/2021.09.30.462676, September 2021.
- [4] T. Watanabe, K. Sakamoto, "Meta-analysis of cognitive and behavioral tests in leptin- and leptin receptor-deficient mice," *Neurosci. Res.*, Vol. 170, pp. 217-325 September 2021.
- [5] 坂本一寛, 川口典彦, 虫明元, "形操作課題中のサル外側前頭前野シータ振動の課題関連性の多元解析," 第 44 回 日本神経科学大会 3P-095, 7 月, 2021.

# 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。さらに、個々人の認知機能特性を考慮したプロトコルが、訓練効果の促進に寄与することを示す。本年度の主な成果として、1) 複数日に渡る訓練による体性感覚野活動変調を確認した。ただし、このような体性感覚野の活動変調は、身体に注意を向ける個々人の認知機能レベルに依存する可能性が見出された。さらに、2) 訓練によって生じた脳活動変調に伴って、手先の運動精度が向上する波及効果も確認された。以上の結果は、ニューロフィードバック訓練におけるテイラーメードなプロトコルの重要性を示唆し、個人間の訓練効果差を克服する一手段となる可能性があることを意味する。

## I. はじめに

前年度までにおいて、本研究項目では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を開発し、さらにリアルタイムでの注意状態推定手法の実装を行った。本年度は、以上のニューロフィードバック訓練系の有用性を実証するため、注意機能向上を促す神経活動変調、およびその活動変調が運動機能におよぼす影響の評価を行った。ここで、注意機能の向上を目指すにあたり、ニューロフィードバックの訓練効果差が大きいという問題を解決していく必要がある[1]。このため、本研究では、訓練効果を左右する要因として、個々人の“身体動作に注意を向ける能力の個人差[2]-[4]”に着目した。このような認知機能個人差と訓練効果の対応関係を明らかにすることで、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の提案を目指す。

## II. 目的

本研究項目の目的はリアルタイムに定量化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を用いた訓練により、適切に注意を向けるための必要な神経回路の賦活を促し、認知・運動機能の向上を実現することである。さらに、個々の訓練効果を決定づける説明変数の同定を行い、訓練者の脳機能個人差に基づく訓練効果予測モデルの提案を目指していく。これにより、画一的な訓練プロトコルではなく、個人の脳機能特性を考慮したテイラーメードなプロトコルによる、最大限の脳機能改善を実現していく。

## 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. ニューロフィードバック訓練による体性感覚野の応答変調とその訓練効果差

本ニューロフィードバック訓練システムにおいては、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) を利用してリアルタイムに訓練者の注意状態を推定した。本稿においては、SSSEP を用いた訓練結果について報告する。

参加者を Real 群 (本人の脳活動に基づく注意状態がフィードバックされる群) および Sham 群 (事前に記録した他人の脳活動に基づく注意状態がフィードバックされる群: 統制群) にランダムに分けたうえで、訓練を7日間実施した。脳波電極を左右体性感覚野周辺に配置したうえで、左右の手先に機械振動刺激 (左手 22Hz・右手 25Hz) を呈示した。このような手先への機械振動刺激が呈示される中で、5秒分の脳波バッファデータに対する高速フーリエ変換を行った。解析指標として、SSSEP の信号雑音比を算出することで訓練者の注意状態 (感覚刺激に向けている注意の強さ) を定量化した。参加者の前には本人の注意状態を音としてフィードバックするためのスピーカーが置かれ、リアルタイムに定量化された SSSEP の信号雑音比の値をスピーカー音量に変換した。ただし、左手に呈示される刺激への注意強度 (右体性感覚野の信号雑音比) は左スピーカー音量として、右手に呈示される刺激への注意強度 (左体性感覚野の信号雑音比) は右スピーカー音量としてフィードバックされた。訓練者には「左手の振動刺激に注意を向け、左スピーカーの音量が大きくなるように訓練してください。適切に左手への刺激に注意が向けられた時に左スピーカーの音量が大きくなります」と教示した。本ニューロフィードバック訓練システムによって、適切に左手へ注意を向ける機能が向上すれば、訓練過程において右体性感覚野における SSSEP 応答が増幅することが期待される。

図1に左右体性感覚野におけるスペクトラムパワーの例を示す (上段: 左体性感覚野・下段: 右体性感覚野)。それぞれ、Real 群 (図 1a: 身体への注意能力が高い個人・図 1b: 身体への注意能力が低い個人) と Sham

群 (図 1c) に割り当てられた個人の結果である. SSSEP 応答変調には大きく個人差が観察され, 身体への注意能力が高い個人においては, 期待通り右体性感覚野における 22Hz の SSSEP 応答が増幅するとともに, 左体性感覚野においては, 注意を向ける必要のない 25Hz の SSSEP 応答の減弱が認められた (図 1a). 一方, 同じ Real 群でも身体への注意能力が低い個人や Sham 群においては, 訓練目的に応じた SSSEP 応答変調は実現しなかった (図 1bc). 図 1 に示すスペクトラムパワーに基づき, 各訓練者の信号雑音比の変化を定量化したものを図 2 に示す.

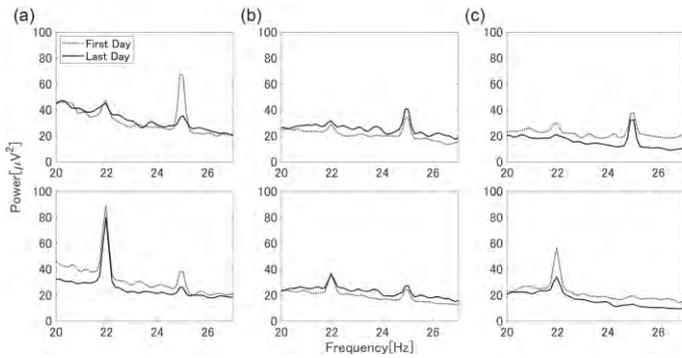


図 1 体性感覚野におけるスペクトラムパワー

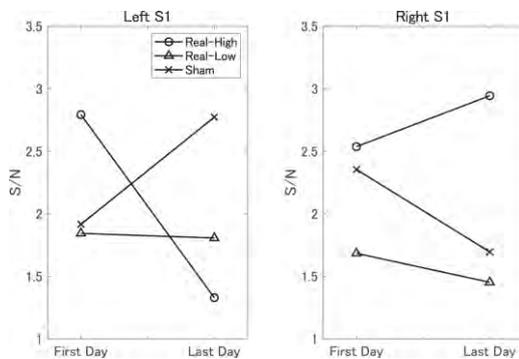


図 2 ニューロフィードバック訓練に伴う体性感覚野応答変化

## B. 運動機能への影響

ニューロフィードバック訓練による注意機能の向上が運動機能へおよぼす影響を評価するため, ニューロフィードバック訓練前後において, 手先によるリズムな運動課題を実施した. 参加者は手にペンタブレット用のペンを持ち, 一定リズム (1Hz) で提示される音に合わせて, 前後方向にペンを 60 秒間連続的に往復運動することが指示された. この際参加者には, 常に一定の振幅を保ったまま運動を続けることを要求した. 以上の課題を左右両方の手で順番に行い, それぞれ振幅のばらつきを評価した. ニューロフィードバック訓練によって注意機能が向上し, 手先の身体感覚感度が鋭くなる効果が実現すれば, 連続的な往復運動の振幅を保ち続けやすくなり, 結果として振幅のばらつきが小さくなる (運動精度が向上する) ことが期待される.

図 3 にニューロフィードバック訓練前後で評価した運動振幅のばらつきの差分を示す (訓練後 - 訓練前). ニューロフィードバック訓練によって右体性感覚野の SSSEP 応答の増幅が実現した個人 (図 1a に対応する個人) においては, 訓練対象である左手においてのみ, ばらつきの軽減が認められた. 一方, 目的とした SSSEP 応答が実現しなかった個人 (図 1bc に対応する個人) においては, 左右両方の手においてばらつきが小さくなる, あるいはばらつきが大きくなる傾向を示し, 左手への注意訓練に対応した運動精度の変化は認められなかった.

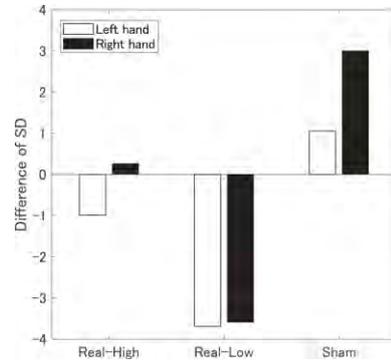


図 3 ニューロフィードバック訓練前後における運動精度の変化

## IV. おわりに

B05-9 では, ニューロフィードバック訓練に伴う体性感覚野の応答変調, およびその変調が運動機能におよぼす影響について評価を行った. その結果, 身体への注意能力が高い個人の方が, 訓練効果を得やすい結果が確認された. この結果は, 本ニューロフィードバック訓練が認知・運動機能の向上に有用である可能性を示す. さらに, ニューロフィードバック訓練のゴールを画一的に設定するのではなく, 個々人の脳機能特性を考慮したオーダーメイドなプロトコルの重要性を示唆する. 以上のように, 訓練効果を決定的に説明する説明変数として, 個々の認知機能レベルの重要性が明らかとなりつつあるが, その説明変数を含む訓練効果予測モデルの提案には至っていない. 今後, 十分なデータを収集したうえで, 訓練効果を最大化することを目的とした数理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, "Optimization of a motor learning attention directing strategy based on an individual's motor imagery ability," *Experimental Brain Research*, 234(1), pp.301-311, 2016.
- [3] T. Sakurada, T. Nakajima, M. Morita, M. Hirai, E. Watanabe, "Improved motor performance in patients with acute stroke using the optimal individual attentional strategy," *Scientific Reports*, Vol.7, 40592, 2017.
- [4] T. Sakurada, M. Yoshida, and K. Nagai, "Individual optimal attentional strategy in motor learning tasks characterized by steady-state somatosensory and visual evoked potentials," *Frontiers in Human Neuroscience*, 15: 784292, 2022.

# B05-10: 拡張された身体運動視覚刺激の 呈示履歴が適応特性に与える影響の分析

稲邑 哲也

国立情報学研究所／総合研究大学院大学

**Abstract**— This study focuses on the optimal rehabilitation strategy for generating illusory visual stimuli in situations where the difference between the actual motion and the illusory-induced visual stimuli varies step by step over time. I discuss how to generate the illusory visual stimuli that have an intervention on proprioceptive sense, taking into account the learning effect on stimulus variability.

## I. はじめに

運動錯覚を誘導する視覚刺激を用いたリハビリテーション(例えば<sup>[1]</sup>等)における問題点の一つとして、現実と異なる錯覚映像を作成する際、どの程度の相違を映像に組み込むべきかという判断基準が明確でない事がある。相違が大きければ大きい誘導効果が期待される反面、運動主体感や身体保有感に悪影響が生じる可能性がある。相違を小さくすれば運動主体感・身体保有感はキープされるが誘導効果が得られない。

また、リハビリテーションの期間、常に同じ程度の差異を呈示するだけでなく、状況に応じて錯覚刺激の差異の程度を動的に変動させて行くことも効果的であることは想像できるが、その具体的な変動戦略を決定するための、具体的な適応モデルは存在していない状況である。

## II. 目的

本研究では、実際の運動と錯覚誘導視覚刺激との差異を時間を追うごとに段階的に変動させる状況における、最適な錯覚視覚刺激の生成戦略に着目する。運動主体感・身体保有感に悪影響を及ぼさない範囲で、固有受容感覚への介入を大きく保つことができる錯覚視覚刺激の生成戦略を明らかにすることを目的とする。

## III. 実験方法

図1左のようにVR環境の机の上に二つのターゲットが呈示され、1Hzの周期で音なるメトロノームに合わせ、左右に机の上を滑らせるようにして往復運動をしてもらう。90秒間の運動の後、画面は暗転し20秒間の休憩に入る。その間に左右の固有受容感覚を調査する。画面にはターゲットが一つだけ呈示され、左手でそのターゲットを触るように指示される。右手は左手に対して左右対称となる位置に置くように指示される。

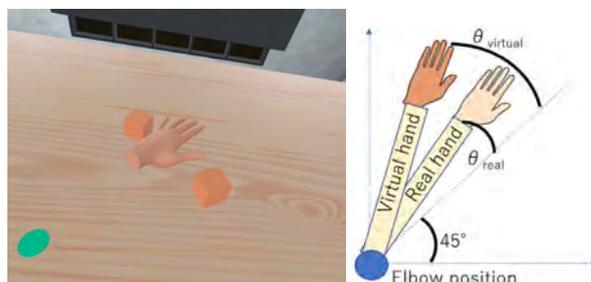


図1: VR中の実験環境。緑の丸印に左手の肘を置くように指示され、二つのターゲット(箱)の間を往復運動する

VR環境を呈示する装置として、Oculus Quest 2を用いる。手の位置や指の曲げ角を計測可能なモードを用いて、左手の位置姿勢を計測し、その結果を左手のバーチャルハンドの可視化に用いる。左右の往復運動の時のみ左手のバーチャルハンドは表示し、固有受容感覚を計測する休憩の20秒間はバーチャルハンドは表示しない。右手のバーチャルハンドは常に表示しない事とした。

ここで、左右の往復運動の際、図1右のように実際に計測された前腕の角度 $\theta_{real}$ を誇張してバーチャルハンドの角度 $\theta_{virtual}$ に適応する。

90秒のセッションを11回繰り返し、セッションごとに誇張係数を表1のように変化させる。頻繁に係数が変化する状況からあまり係数が変化しない状況に変動していくグループAと、あまり係数が変化しない状況から頻繁に係数が変化するようになるグループBの2条件を設定し、被験者を2グループに分けて実験を実施した。グループA,Bの係数の変化は以下の表1の通りである。11回のセッションが終了した時点でVR経験に対する負荷に関する質問紙VRNQ<sup>[2]</sup>、および運動主体感、身体保有感に関する質問紙に答えてもらう事とした。

表1: セッションごとのバーチャルハンドの誇張係数

session	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
GroupA	1.0	2.0	2.0	2.0	0.5	0.5	0.5	2.0	0.5	2.0	1.0
GroupB	1.0	2.0	0.5	2.0	0.5	2.0	0.5	2.0	2.0	2.0	1.0

## IV. 評価方向と結果

被験者の適応能力を表現する指標として、以下の3つのパラメータを用いることとした。1) 左手の固有受容感

覚のドリフト量  $D(t)$  (VR 上に表示されるターゲットと、実際の左手の位置のドリフト量), 2) 右手の固有受容感覚のドリフト量  $D'(t)$  (左手用に表示されるターゲットの位置と、実際の右手の位置の差分), 3) 適応イナーシャ  $G(t)$  (各セッション開始の 5 秒間で、音が鳴った瞬間つまりターゲットに触れるべき瞬間における、ターゲットの位置とバーチャルハンドの位置の差分の累計)

また、セッションを重ねて行く上で起こる学習効果を除いて分析をするために、各セッションにおける誇張係数の変化量  $C_{diff}(t)$ , および、そのセッションまでに経験する誇張係数の変化量の総蓄積量  $C_{acc}(t)$  を考慮し、各セッションの前後でどの程度固有受容感覚がドリフトするか、というドリフト変化量  $D_{diff}(t)$  と、 $C_{diff}(t)$  および  $C_{acc}(t)$  との関係を調査した。

まず、図 2 に  $D(t)$  の結果を示す。グループ A が図の上、グループ B が図の下に相当している。グループ A は被験者 2 名、グループ B は被験者 3 名であった。

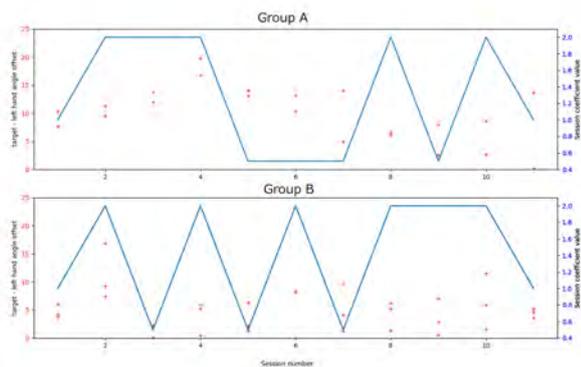


図 2: セッションごとの固有受容感覚のドリフト量

また、 $C_{diff}(t)$  および  $C_{acc}(t)$  の値は A, B グループにおいて以下のようになる。セッション (時刻)  $t$  から  $t+1$  にかけて係数が 0.5 から 2.0 に変化する場合は 2 段階の変動と解釈し、 $C_{diff}(t)$  を 2 とする。逆も同様に 2 とする。1.0 から 0.5 への変化, 2.0 から 1.0 への変化などは 1 段階の変化と解釈し  $C_{diff}(t)$  を 1 とした。  $C_{acc}(t)$  は時刻  $t$  までに経験した  $C_{diff}(t)$  の累積である。

表 2: セッションごとの  $D(t)$ : 固有受容感覚のドリフト量,  $C_{diff}(t)$ : 誇張係数の変化量,  $C_{acc}(t)$ : 誇張係数の変化累積

session	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$D(t)$ A	2.19	2.46	5.41	4.67	1.95	3.12	4.76	2.9	0.43	3.71
$D(t)$ B	6.5	9.76	2.5	1.39	3.11	2.24	1.52	1.26	2.82	3.25
$C_{diff}(t)$ A	1	0	0	2	0	0	2	2	2	1
$C_{acc}(t)$ A	1	1	1	3	3	3	5	7	9	10
$C_{diff}(t)$ B	1	2	2	2	2	2	2	0	0	1
$C_{acc}(t)$ B	1	3	5	7	9	11	13	13	13	14

ここで表の網がけをした部分に着目すると、グループ A とグループ B で、同じような  $C_{diff}(t)$  と  $C_{acc}(t)$  の値の組み

合わせが、セッション前半と後半で現れている。この二つの時間帯での  $D(t)$  を調査することで時間経過とともにドリフト量の変動しなくなっていく学習効果をキャンセルして比較をすることが可能となる。グループ A, B 双方の前半後半 (網がけされた時間帯) におけるドリフト量の平均値を求めた結果が以下の表となる。

表 3: 前半後半での固有受容感覚のドリフト量

	前半(t: 3~5)	後半 (t:7~9)
グループ A	12.03	8.09
グループ B	6.99	5.60

この表から読み取れることは以下の通りである。同じようにセッション回数を重ね、学習効果が働く後半の状況と、学習効果が見られないはずの前半とを比較した場合、グループ A ではドリフト量の変化量が 3.94 度下がっているのに対して、グループ B ではドリフト変化量が 1.39 しか下がっていない。

被験者が少ないため、統計的な議論はできない状況であるが、大まかな傾向として、グループ A の方が学習効果を考慮しても、ドリフト変化量に影響を及ぼす力が強いという事が示唆される。つまり、グループ A のように、穏やかに誇張係数が変動する状況からスタートした方が、グループ B のように激しく誇張係数が変動する状況からスタートした場合よりも固有受容感覚に介入できる度合いが強い事が示唆される。個人差の比較も検証しなければならないが、一般的には VR による視覚イリュージョンによって介入をする場合には、実際との差が穏やかに変動していくようにして、差を大きく変更して呈示することは介入の影響を弱めてしまう事が示唆される。

## V. おわりに

被験者実験の計画がコロナ禍の影響により遅れてしまっているため、本報告書にはまだ掲載できていないが、適応イナーシャ、運動主体感、身体保有感などの要素も考慮した総合的な解析を被験者数を増やした上で実施する予定である。具体的な成果報告は来年度以降となるが、VR における視覚呈示/経験のプロセスと、適応能力の変動について解析を進める予定である。

## REFERENCES

- [1] M. Okawada, F. Kaneko, K. Shindo, M. Yoneta, K. Sakai, K. Okuyama, K. Akaboshi, and M. Liu. "Kinesthetic Illusion Induced by Visual Stimulation Influences Sensorimotor Event-Related Desynchronization in Stroke Patients with Severe Upper-Limb Paralysis: A Pilot Study." *Restorative Neurology and Neuroscience* 38 (6): 455–65, 2021.
- [2] P. Kurtosis, S. Collina, L. A. A. Doumas, and S. E. MacPherson. 2019. "Validation of the Virtual Reality Neuroscience Questionnaire: Maximum Duration of Immersive Virtual Reality Sessions Without the Presence of Pertinent Adverse Symptomatology." *Frontiers in Human Neuroscience* 13: 417.

# 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 conducted musculoskeletal dynamic simulation to understand how maximum muscle power and joint angle restriction affect to sensorimotor interaction during infantile spontaneous movement. Furthermore, we develop the soft skin and uterine model to simulate the physical interaction in twins.

## 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の变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の行動変容のメカニズムを追究する。

2021 年度には早産児や低出生体重児などを想定した筋活動低下や過緊張、関節角度制限を想定した自発運動シミュレーションを行い、感覚-運動情報構造への影響を検証するとともに柔軟身体モデルの開発を進めた。

## II. 目的

ヒトは発達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運動プリミティブや身体図式の形成に関連していると考えられている。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。また、発達初期の神経系や身体損傷などによって自発運動生成や引き起こされる感覚運動情報構造がどのような影響を受けるかについても検証が進んでいない。本項目では、筋骨格モデルおよび神経振動子による自発運動生成を用いることで、発達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。

## III. 研究成果

本年度の具体的な成果を以下に 2 つ挙げ、それぞれ概要を説明する。

### A. 乳児自発運動における運動-感覚情報構造[1,2]

脳損傷児や早産児、低出生体重児は、長期鎮静や神経障害に起因する筋活動の異常や関節角度制限が生じる場合があり、感覚運動経験が変異している可能性がある。このような観点から異常な筋緊張や関節角度制限の予防・改善を目的とする他動的関節運動やストレッチが実施される一方で、新生児期から乳児期の筋張力や関節角度制限が児の感覚運動経験にどのような影響を与えるかは不明な点が多い。本項では、筋骨格シミュレーションを用いた早産児の筋力低下および増強や関節角度制限による感覚-運動情報構造への影響を検証した。

まず、独自に開発した胎児筋骨格身体モデル（想定在胎週数：32、骨格筋数：390、身体部位数：21、関節数：20、関節自由度数：36）の各筋について、神経振動子で生成した  $\alpha$  神経活動を独立に与えることで、ヒト胎児および乳児の特徴的な全身性自発運動を生成した。(i) 最大筋力の増減の影響を検証するため、体重比から推定した生理学的断面積単位に断面積あたり  $6.3 \text{ kg/cm}^2$  を乗じた最大筋力値を標準筋力 (100%) として、10%から 200%まで 10%毎に筋力比を増減させた。続いて、(ii) 関節角度制限による影響を検証するため、乳児データをもとに設定した関節角度を標準関節角度 (100%) として、0%から 40%まで 2%毎に関節角度の制限を加えた。

(i) (ii)の各条件について 100 秒間の自発運動シミュレーションを 30 回ずつ反復し、その際に生じる筋活動間および固有感覚間について相関係数を算出した。二値化した相関マトリクスに対して無限関係モデルによるクラスタリングを行うことで協調する筋モジュール数を推定した。最終的に、相関構造を構成する筋モジュール数

と最大筋力の増減に対して三次関数に近似することでその変化様式を確認した。

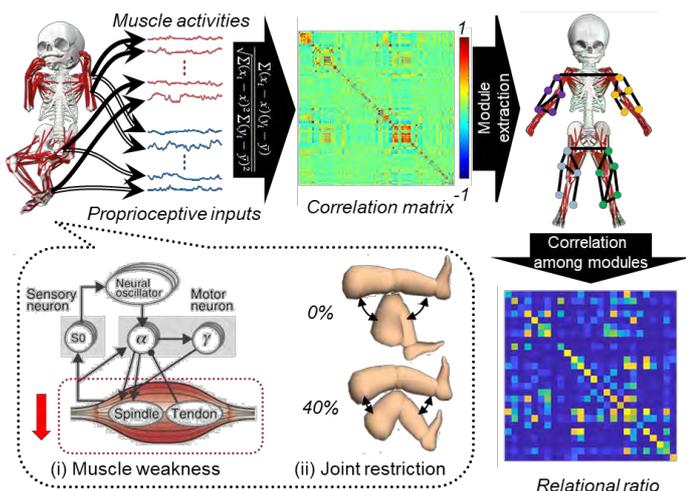


図 1. 自発運動シミュレータと筋モジュール推定の概要

(i) 最大筋力による影響については、抽出された筋モジュール数と筋力比率の関係について、筋活動においても固有感覚においても 50%付近に上に凸の変曲点を確認し (図 2 上), 筋力が低すぎても高すぎても獲得できるモジュール数が減ることを示した. (ii) 関節角度制限による影響については、筋活動では単調増加し、固有感覚では 30%の地点に上に凸の変曲点が存在することを確認し (図 2 下), 至適な関節角度が存在することを示した.

以上の実験から、低栄養や神経障害、長期臥床などによって生じる早産児の筋力低下や関節角度制限による感覚運動情報構造への影響を定量的に示すとともに、複雑に影響する可能性を示した.

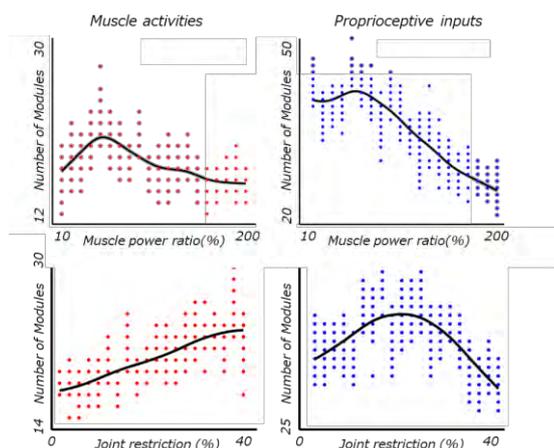


図 2. 自発運動で生じる筋モジュール数に対する最大筋力 (上) および関節角度制限 (下) の影響

### B. 柔軟皮膚および自由形状子宮の開発[3]

A で行った自発運動シミュレーションでは剛体の皮膚モデルを採用していたため、胎児・新生児特有の柔らか

な皮膚に生じる感覚入力 that 十分再現できていなかった. そこで、柔軟モデルを実装したプラットフォームの開発を進め、伸縮性のある子宮環境や柔らかな皮膚における感覚入力の生成を実現した. また、より現実的な子宮の 3D 形態を基盤に構築も進め (図 2 上), 胎児期の自発運動で生じる感覚フィードバックをより実環境に近づけた. 上述の柔軟なモデルを実装することにより胎児が受ける触覚情報も豊かになり、子宮内においてより自由度の高い活動がシミュレーション可能となった. さらに、柔軟な子宮を用いることで双胎の感覚運動経験を再現するモデルの開発も進め、単胎における感覚運動経験との差異が検証可能となっている

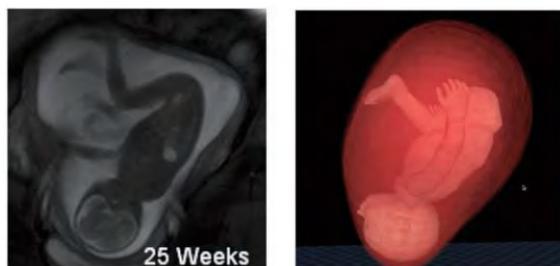


図 3. 柔軟子宮モデル (上) と双胎モデル (下)

### IV. おわりに

B05-11 では 2021 年度において、乳児自発運動シミュレータを用いて、最大筋力および関節角度制限が感覚運動情報構造に複雑に影響することを示した. また、胎児および乳児筋骨格身体モデルにおける柔軟皮膚や柔軟子宮を実装し、より生物的な環境でのシミュレーションや双胎実験を可能とした.

### REFERENCES

- [1] 金沢 星慶, 金 東敏, 國吉 康夫, 筋骨格シミュレーションを用いた発達初期の運動感覚経験に対する関節角度制限の影響, 第 8 回日本小児理学療法学会学術大会, オンライン開催, 2021 年 11 月
- [2] 金沢 星慶, 金 東敏, 國吉 康夫, 筋骨格シミュレーションを用いた早産児の運動-感覚情報構造に対する最大筋力増減の影響, 第 26 回日本基礎理学療法学会学術大会, オンライン開催, 2021 年 10 月
- [3] 國吉 康夫, 金沢 星慶, 金 東敏, ヒト胎児シミュレーションモデルによる構成論的発達科学, 第 9 回新胎児学研究会, オンライン開催, 2021 年 11 月

## 2021 年度活動報告リスト

1. 日時：2021/4/2  
名称：研究打合せ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した
2. 日時：2021/4/2  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
3. 日時：2021/4/14  
名称：研究打合せ  
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：2021/4/15  
名称：共同研究打ち合わせ  
場所：Web 会議  
内容：研究の進捗確認と今後の課題について議論した
5. 日時：2021/4/18  
名称：A05-3、B01、B05-4 項目研究打合せ  
場所：オンライン  
内容：共同研究の方向性について議論した
6. 日時：2021/4/18  
名称：B01 項目研究打合せ  
場所：オンライン  
内容：共同研究の進捗状況を確認，議論した
7. 日時：2021/4/19  
名称：A01, B01, B04 研究打ち合わせ  
場所：web 会議  
内容：共同研究の方向性について議論した
8. 日時：2021/4/19  
名称：研究打合せ  
場所：オンライン  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

9. 日時：2021/4/22  
名称：A05-12 と A05-04 研究打合わせ  
場所：愛知医科大学医学部基礎科学棟2 1 3室・2 1 1 セミナー室  
内容：機能再建で利用するウイルスベクターについての検討課題について議論した
10. 日時：2021/4/27  
名称：研究打合せ  
場所：オンライン  
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：2021/4/27  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
12. 日時：2021/5/7  
名称：共同研究打ち合わせ  
場所：Web 会議  
内容：研究の進捗確認と今後の課題について議論した
13. 日時：2021/5/11  
名称：研究打合せ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した
14. 日時：2021/5/12  
名称：京都大学脳機能センターセミナー  
場所：京都大学脳機能センター  
内容：内藤先生の研究を話題提供いただき、課題について議論した
15. 日時：2021/5/21  
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
16. 日時：2021/5/28  
名称：研究打合せ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

17. 日時：2021/5/29  
名称：学会での広報活動  
場所：専修大学神田キャンパス・相馬永胤記念ホール  
内容：日本基礎心理学会 2021 年第 1 回フォーラム・スポーツと心理学・脳科学～エキスパートに学ぶ適応力～の司会を担当し、新学術領域「超適応」での取り組みを紹介した
18. 日時：2021/6/3  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
19. 日時：2021/6/8  
名称：研究打ち合わせ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した
20. 日時：2021/6/10  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
21. 日時：2021/6/10  
名称：共同研究打ち合わせ  
場所：Web 会議  
内容：研究の進捗確認と今後の課題について議論した
22. 日時：2021/6/16  
名称：A01-B01 項目研究打合せ  
場所：Zoom  
内容：脳活動データの共有と解析方法について議論した。
23. 日時：2021/6/18  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
24. 日時：2021/6/24  
名称：究打ち合わせ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

25. 日時：2021/6/29  
名称：A04,B01,B04 ミーティング  
場所：web 会議  
内容：研究に関する知見等について議論した
26. 日時：2021/7/2  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
27. 日時：2021/7/8  
名称：研究打合せ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した
28. 日時：2021/7/16  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
29. 日時：2021/7/20  
名称：研究打合せ  
場所：zoom  
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：2021/7/29  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
31. 日時：2021/8/3  
名称：A04,B01,B04 ミーティング  
場所：web 会議  
内容：研究内容・計画について議論
32. 日時：2021/8/6  
名称：研究打合せ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

33. 日時：2021/8/12  
名称：2021 年度第 1 回 SoS 研究会  
場所：Zoom ミーティング  
内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した
34. 日時：2021/8/13  
名称：A05 項目研究打合せ  
場所：東大駒場  
内容：班内連携共同研究の進捗確認と検討課題について議論
35. 日時：2021/9/7  
名称：B 班会議  
場所：Zoom（オンライン）  
内容：安先生、船戸先生、南部先生の 3 名に、超適応のモデル、データとモデルの整合、脳の動的な機能的結合解析に関する話題をそれぞれ発表いただき、議論した。
36. 日時：2021/9/15  
名称：B01 項目研究打合せ  
場所：Zoom  
内容：共同研究の進捗状況を確認，議論した
37. 日時：2021/9/17  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
38. 日時：2021/9/17  
名称：研究打合せ  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
39. 日時：2021/9/17  
名称：B02,B05-3 項目研究打合せ  
場所：zoom  
内容：サルの筋骨格モデルについて議論した
40. 日時：2021/9/28  
名称：研究打合せ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

41. 日時：2021/9/28  
名称：A04,B01,B04 ミーティング  
場所：web 会議  
内容：研究の進捗と今後の計画について議論
42. 日時：2021/9/29  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
43. 日時：2021/10/7  
名称：ポジティブ感情分科会  
場所：Zoom  
内容：食物への無意識の感情に関する最新の心理学・神経科学研究の報告と討論。
44. 日時：2021/10/11  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
45. 日時：2021/10/13  
名称：研究打合せ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した
46. 日時：2021/10/15  
名称：共同研究打ち合わせ  
場所：Web 会議  
内容：研究の進捗確認と今後の課題について議論した
47. 日時：2021/10/25  
名称：研究打合せ  
場所：zoom  
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：2021/10/25  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強

49. 日時：2021/10/28  
名称：A01-B01 項目研究打合せ  
場所：Zoom  
内容：共有した脳活動データの解析方法・結果について議論した。
50. 日時：2021/10/28  
名称：共同研究打ち合わせ  
場所：Web 会議  
内容：研究の進捗確認と今後の課題について議論した
51. 日時：2021/10/29  
名称：研究打合せ  
場所：東大本郷工学部 5 号館  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した
52. 日時：2021/11/1  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
53. 日時：2021/11/11  
名称：超適応若手の会勉強会「神経科学実験手法」キックオフミーティング  
場所：オンライン (ZOOM)  
内容：今後の勉強会の予定を話し合った。
54. 日時：2021/11/11  
名称：研究打合せ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した
55. 日時：2021/11/12  
名称：研究打合せ  
場所：東大本郷工学部 5 号館  
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：2021/11/15  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強

57. 日時：2021/11/22  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
58. 日時：2021/11/24  
名称：A04,B01,B04 ミーティング  
場所：web 会議  
内容：研究の進捗確認・課題について議論
59. 日時：2021/11/25  
名称：研究打合せ  
場所：zoom  
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：2021/11/29  
名称：研究打合せ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した
61. 日時：2021/12/3  
名称：研究打合せ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した
62. 日時：2021/12/3  
名称：2021 年度第 2 回 SoS 研究会  
場所：Zoom ミーティング  
内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した
63. 日時：2021/12/7  
名称：超適応若手の会勉強会「神経科学実験手法」、第一回「光遺伝学」  
場所：オンライン（zoom）  
内容：光遺伝学・化学遺伝学の基礎と応用について、半田先生（広島大学）、松股先生（広島大学）に講義していただいた。
64. 日時：2021/12/7  
名称：研究打合せ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した

65. 日時：2021/12/13  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
66. 日時：2021/12/21  
名称：超適応若手の会勉強会「神経科学実験手法」、第2回「光遺伝学」  
場所：オンライン（zoom）  
内容：カルシウムイメージング・化学遺伝学の基礎と応用について、近藤先生（慶応大学）、山口先生（京都大学）に講義していただいた。
67. 日時：2021/12/23  
名称：研究打合せ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した
68. 日時：2021/12/30  
名称：超適応若手の会勉強会「神経科学実験手法」に関する打ち合わせ  
場所：zoom  
内容：次回の勉強会のトピックについて、内容を話し合った。
69. 日時：2022/1/6  
名称：研究打合せ  
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
70. 日時：2022/1/6  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
場所：web 会議  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した
71. 日時：2022/1/7  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
72. 日時：2022/1/7  
名称：B02, B05-3 項目研究打合せ  
場所：zoom  
内容：サルの筋骨格モデルについて議論した

73. 日時：2022/1/11  
名称：A04,B01,B04 ミーティング  
場所：web 会議  
内容：研究の進捗確認・課題について議論
74. 日時：2022/1/11  
名称：B02, B05-3 項目研究打合せ  
場所：zoom  
内容：サルの筋骨格モデルについて議論した
75. 日時：2022/1/15  
名称：B02, B05-3 項目研究打合せ  
場所：zoom  
内容：サルの筋骨格モデルについて議論した
76. 日時：2022/1/18  
名称：研究打合せ  
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
77. 日時：2022/1/18  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
78. 日時：2022/1/19  
名称：共同研究打ち合わせ  
場所：Web 会議  
内容：研究の進捗確認と今後の課題について議論した
79. 日時：2022/1/24  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
場所：web 会議  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した
80. 日時：2022/2/1  
名称：超適応若手の会勉強会「神経科学実験手法」、第3回「電気生理学的手法」  
場所：zoom  
内容：電気生理学的手法の特に基本原理と、計測方法について、高橋（旭川医科大学）と上西先生（東京大学）が講義を行った。

81. 日時：2022/2/1  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
場所：web 会議  
内容：研究の進捗確認と今後の進め方について議論した
82. 日時：2022/2/3  
名称：B04 班勉強会  
場所：zoom  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
83. 日時：2022/2/4  
名称：研究打合せ  
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
84. 日時：2022/2/7  
名称：共同研究打ち合わせ  
場所：Web 会議  
内容：研究の進捗確認と今後の課題について議論した
85. 日時：2022/2/15  
名称：SoS 研究会  
場所：WEB 会議（Zoom）  
内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した
86. 日時：2022/2/15  
名称：超適応若手の会勉強会「神経科学実験手法」、第4回「電気生理学的手法」  
場所：zoom  
内容：電気生理学的手法の特に実験手法と解析方法について、小杉先生（NCNP）と永淵さん（京都大学）が講義を行った。研究の進捗確認と検討課題について議論した

## 2021 年度研究業績リスト

### 学術論文 (英文誌)

---

1. Dongdong Li, Kohei Kaminishi, Ryosuke Chiba, Kaoru Takakusaki, Masahiko Mukaino, Jun Ota, Evaluating quiet standing posture of post-stroke patients by classifying cerebral infarction and cerebral hemorrhage patients, *Advanced Robotics*, 35(1):1-11, 2021
2. Lin Chingszu, Ogata Taiki, Zhong Zhihang, Kanai-Pak Masako, Maeda Jukai, Kitajima Yasuko, Nakamura Mitsuhiro, Kuwahara Noriaki, & Ota Jun, Development of robot patient lower limbs to reproduce the sit-to-stand movement with correct and incorrect applications of transfer skills by nurses, *Applied Sciences*, 11(6), 2872, 2021
3. Nagasaka K, Nemolo K, Takashima I, Bando D, Matsuda K, Higo N, Structural plastic changes of cortical gray matter revealed by voxel-based morphometry and histological analyses in a monkey model of central post-stroke pain, *Cereb Cortex*, 31(10):4439-4449, 2021
4. H Kambara, H Ogawa, A Takagi, D Shin, N Yoshimura, Y Koike, Modulation of wrist stiffness caused by adaptation to stochastic environment, *Advanced Robotics*, 35(29):1-17, 2021
5. H Kambara, A Takagi, H Shimizu, T Kawase, N Yoshimura, Y Koike, Computational reproductions of external force field adaption without assuming desired trajectories, *Neural Networks*, 139, 179-198, 2021
6. Nishimura K, Saracbası OO, Hayashi Y, Kondo T, Cooperative Visuomotor Learning Experience with Peer Enhances Adaptability to Others, *Advanced Robotics*, 35(13-14):1-7, 2021
7. Hiroki Kogami, Qi An, Ningjia Yang, Ruoxi Wang, Kazunori Yoshida, Hiroyuki Hamada, Hiroshi Yamakawa, Yusuke Tamura, Shingo Shimoda, Hiroshi Yamasaki, Moeka Sonoo, Fady Alnajjar, Noriaki Hattori, Koji Takahashi, Takanori Fujii, Hironori Otomune, Ichiro Miyai, Atsushi Yamashita, and Hajime Asama, Analysis of muscle synergy and kinematics in sit-to-stand motion of hemiplegic patients in subacute period, *Advanced Robotics*, 35(5):1-11, 2021
8. Kazunori Yoshida, Qi An, Hiroyuki Hamada, Hiroshi Yamakawa, Yusuke Tamura, Atsushi Yamashita, and Hajime Asama, Artificial Neural Network that Modifies Muscle Activity in Sit-to-Stand Motion Using Sensory Input, *Advanced Robotics*, 35(13-14):858-866, 2021
9. Amemiya K, Naito E, Takemura H, Age dependency and lateralization in the three branches of the human superior longitudinal fasciculus, *Cortex*, 139, 116-133, 2021

10. Oku H, Ide N, Ogihara N, Forward dynamic simulation of Japanese macaque bipedal locomotion demonstrates better energetic economy in a virtualised plantigrade posture, *Communications Biology*, 4(1):308, 2021
11. T Inoue, SI Terada, M Matsuzaki, J Izawa, A small-scale robotic manipulandum for motor control study with rodents, *Advanced Robotics*, 35(13-14):898-906, 2021
12. K Tanamachi, J Izawa, S Yamamoto, D Ishii, A Yozu, Y Kohno, Experience of after-effect of memory update reduces sensitivity to errors during sensory-motor adaptation task, *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 2021
13. Mads Lund Pedersen, Maria Ironside, Ken-Ichi Amemori, Callie M. McGrath, Min Su Kang, Ann M. Graybiel, Diego A. Pizzagalli, Michael J. Frank, Computational phenotyping of brain-behavior dynamics underlying approach-avoidance conflict in major depressive disorder, *PLOS Computational Biology*, 17(5), 2021
14. Helen N. Schwerdt, Dan J. Gibson, Kenichi Amemori, Lauren L. Stanwicks, Tomoko Yoshida, Michael J. Cima, Ann M. Graybiel, Chronic multi-modal monitoring of neural activity in rodents and primates, *Proc. SPIE, Integrated Sensors for Biological and Neural Sensing*, 2021
15. Zhihang Zhong, Chingszu Lin, Masako Kanai-Pak, Jukai Maeda, Yasuko Kitajima, Mitsuhiro Nakamura, Noriaki Kuwahara, Taiki Ogata, and Jun Ota, Multistream Temporal Convolutional Network for Correct/Incorrect Patient Transfer Action Detection Using Body Sensor Network, *IEEE Internet of Things Journal*, PP(99):1-1, 2021
16. Maruyama M, Yozu A, Okamoto Y, & Shiraki H, Relationship between total weight-bearing response of the navicular and talus bones and weight-bearing response of hindfoot valgus in normal foot arch, *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 10(2), 75-84, 2021
17. Yozu A, Kaminishi K, Ishii D, Omura Y, Matsushita A, Kohno Y, Chiba R, Ota J, Effects of medication and dual tasking on postural sway in Parkinson's disease: A pilot case study, *Advanced Robotics*, 35(13-14):889-897, 2021
18. 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, and Imamizu H, Common brain networks between major depressive-disorder diagnosis and symptoms of depression that are validated for independent cohorts, *Frontiers in Psychiatry*, 12, e667881, 2021
19. Dongting Tian, Shin-Ichi Izumi, Eizaburo Suzuki, Modulation of Interhemispheric Inhibition between Primary Motor Cortices Induced by Manual Motor Imitation: A Transcranial Magnetic Stimulation Study, *Brain sciences*, 11(2): 266-285, 2021

20. Naoko Sakabe, Samirah Altukhaim, Yoshikatsu Hayashi, Takeshi Sakurada, Shiro Yano, and Toshiyuki Kondo, Enhanced Visual Feedback Using Immersive VR Affects Decision Making regarding Hand Use with a Simulated Impaired limb, *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 677578, 2020
21. Soma S, Suematsu N, Sato A, Tsunoda K, Bramian A, Reddy A, Takabatake K, Karube F, Fujiyama F, Shimegi S, Acetylcholine from the nucleus basalis magnocellularis facilitates the retrieval of well-established memory, *Neurobiology of Learning and Memory*, 183, 107484, 2021
22. Ishii D, Ishibashi K, Yuine H, Takeda K, Yamamoto S, Kaku Y, Yozu A, Kohno Y, Contralateral and Ipsilateral Interactions in the Somatosensory Pathway in Healthy Humans, *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15, 698758, 2021
23. Zhu M, Kasaragod DK, Kikutani K, Taguchi K, Aizawa H, A novel microcontroller-based system for the wheel-running activity in mice, *eNeuro*, 8(6), 0260-21, 2021
24. Megumi Miyashita, Toshiyuki Kondo, Shiro Yano, Reinforcement learning with constraint based on mirror descent algorithm, *Results in Control and Optimization*, 4, 100048, 2021
25. Ishii D, Ishibashi K, Takeda K, Yuine H, Yamamoto S, Kaku Y, Yozu A, Kohno Y, Interaction of the Left–Right Somatosensory Pathways in Patients With Thalamic Hemorrhage: A Case Report, *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 1761186, 2021
26. Nakayashiki K, Tojiki H, Hayashi Y, Yano S and Kondo T, Brain Processes Involved in Motor Planning Are a Dominant Factor for Inducing Event-Related Desynchronization, *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 764281, 2021
27. Zhong Zhihang, Lin Chingszu, Kanai-Pak Masako, Maeda Jukai, Kitajima Yasuko, Nakamura Mitsuhiro, Kuwahara Noriaki, Ogata Taiki, & Ota Jun, Multistream temporal convolutional network for correct/incorrect patient transfer action detection using body sensor network, *IEEE Internet of Things Journal*, 8, 23, 2021
28. Tetsuro Funato, Yota Sato, Yamato Sato, Soichiro Fujiki, Shinya Aoi, Kazuo Tsuchiya, Dai Yanagihara, Quantitative evaluation of posture control in rats with inferior olive lesions, *Scientific Reports*, 11, 20362, 2021
29. Akira Konosu, Tetsuro Funato, Yuma Matsuki, Akihiro Fujita, Ryutaro Sakai, Dai Yanagihara, A model of predictive postural control against floor tilting in rats, *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15(141), 2021
30. Saracbası OO, Harwin W, Kondo T and Hayashi Y, Mutual Skill Learning and Adaptability to Others via Haptic Interaction, *Frontiers in Neurorobotics*, 15, 760132, 2021

31. Terai H, Gwedela MNV, Kawakami K, Aizawa H, Electrophysiological and pharmacological characterization of spreading depolarization in the adult zebrafish tectum, *J Neurophysiol*, 126(6), 1934-1942, 2021
32. Gwedela MNV, Terai H, Lampiao F, Matsunami K, Aizawa H, Anti-seizure effects of medicinal plants in Malawi on pentylenetetrazole-induced seizures in zebrafish larvae, *J Ethnopharmacol*, 284, 114763, 2021
33. Li D, Kaminishi K, Chiba R, Takakusaki K, Mukaino M, & Ota J, Evaluation of postural sway in post-stroke patients by dynamic time warping clustering, *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 731677, 2021
34. LR Dal’Bello, J Izawa, Task-relevant and task-irrelevant variability causally shape error-based motor learning, *Neural Networks*, 583-596, 2021
35. R Ishikawa, S Ayabe-Kanamaru, J Izawa, The Role of Motor Memory Dynamics in Structuring Bodily Self-Consciousness, *iScience*, 103511, 2021
36. Masahiro Hirai, Takeshi Sakurada, Jun Izawa, Takahiro Ikeda, Yukifumi Monden, Hideo Shimoizumi, Takanori Yamagata, Greater reliance on proprioceptive information during a reaching task with perspective manipulation among children with autism spectrum disorders, *Scientific Reports*, 11(1), 2021
37. Ueta Yoshifumi, Miyata Mariko, Electrophysiological and anatomical characterization of synaptic remodeling in the mouse whisker thalamus, *STAR Protocols*, 2(3), 100743-100743, 2021
38. Osaki Hironobu †, Kanaya Moeko, Ueta Yoshifumi, Miyata Mariko, Distinct nociresponsive region in mouse primary somatosensory cortex, *bioRxiv*, 2021
39. Saito T, Ogihara N, Takei T, Seki K, Musculoskeletal modeling and inverse dynamic analysis of precision grip in the Japanese macaque, *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15, 774596, 2021
40. T Sugiyama, K Kutsuzawa, D Owaki, M Hayashibe, Individual Deformability Compensation of Soft Hydraulic Actuators through Iterative Learning-Based Neural Network, *Bioinspiration & Biomimetics*, 16, 56016, 2021
41. K. Naya, K. Kutsuzawa, D. Owaki, M. Hayashibe, Spiking Neural Network Discovers Energy-Efficient Hexapod Motion in Deep Reinforcement Learning, *IEEE Access*, 9, 150345 - 150354, 2021
42. Wen W, Ishii H, Ohata R, Yamashita A, Asama H, & Imamizu H, Perception and control: Individual difference in the sense of agency is associated with learnability in sensorimotor adaptation, *Scientific Reports*, 11, 20542, 2021

43. Nakamura A, Suzuki Y, Milosevic M, Nomura T, Long-Lasting Event-Related Beta Synchronizations of Electroencephalographic Activity in Response to Support-Surface Perturbations During Upright Stance: A Pilot Study Associating Beta Rebound and Active Monitoring in the Intermittent Postural Control, *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15, 660434, 2021
44. Qi An, Ningjia Yang, Hiroshi Yamakawa, Hiroki Kogami, Kazunori Yoshida, Ruoxi Wang, Atsushi Yamashita, Hajime Asama, Shu Ishiguro, Shingo Shimoda, Hiroshi Yamasaki, Moeka Yokoyama, Fady Alnajjar, Noriaki Hattori, Kouji Takahashi, Takanori Fujii, Hironori Otomune, Ichiro Miyai, and Ryo Kurazume, Classification of Motor Impairments of Post-stroke Patients based on Force Applied to a Handrail, *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 29, 2399-2406, 2021
45. Kasai M, Isa T, Effects of light isoflurane anesthesia on organization of direction and orientation selectivity in the superficial layer of the mouse superior colliculus, *Journal of Neuroscience*, JN-RM-1196-21, 2021
46. Kato R, Zeghib A, Redgrave P, Isa T, E Visual instrumental learning in blindsight monkeys, *Scientific Reports*, 11, 14819, 2021
47. Isa T, Yoshida M, Neural mechanism of blindsight in a macaque model, *Neuroscience*, (Forefront review), 469, 138-161, 2021
48. Isa T, Marquez-Legorreta E, Grillner S, Scott EK, The tectum/superior colliculus as the vertebrate solution for spatial sensory integration and action, *Current Biology* (review), 31(11), PR741-R762, 2021
49. Y Li, B Chen, N Yoshimura, Y Koike, Restricted Minimum Error Entropy Criterion for Robust Classification, *IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL NETWORKS AND LEARNING SYSTEMS*, 9, 150345 – 150354, 2021
50. Z Qin, S Stapornchaisit, Z He, N Yoshimura, Y Koike, Multi-Joint Angles Estimation of Forearm Motion Using a Regression Model, *frontiers in Neurorobotics*, 15, 685961, 2021
51. Naito E, Morita T, Kimura N, and Asada M, Existence of interhemispheric inhibition between foot sections of human primary motor cortices: Evidence from negative blood oxygenation-level dependent signal, *Brain Sciences*, 11, 1099, 2021
52. Naito E, Morita T, Hirose S, Kimura N, Okamoto H, Kamimukai C and Asada M, Bimanual digit training improves right hand dexterity in older adults by reactivating declined ipsilateral motor-cortical inhibition, *Scientific Reports*, 11, 2021
53. Furuta T, Yamauchi K, Okamoto S, Takahashi M, Kakuta S, Ishida Y, Takenaka A, Yoshida A, Uchiyama Y, Koike M, Isa K, Isa T, Hioki H, Multi-scale light microscopy/electron microscopy neuronal imaging from brain to synapse with a tissue clearing method, *Scale*, 25(1), 103601, 2021

54. Yoshida T, Otaka Y, Osu R, Kumagai M, Kitamura S, & Yaeda J, T Motivation for Rehabilitation in Patients With Subacute Stroke: A Qualitative Study, *Frontiers in Rehabilitation Sciences*, 2, 2021
55. Kusano T, Kurashige H, Nambu I, Moriguchi Y, Hanakawa T, Wada Y, & Osu R, Wrist and finger motor representations embedded in the cerebral and cerebellar resting-state activation, *Brain Struct Funct*, 226(7), 2307-2319, 2021
56. Kita K, Furuya S, Osu R, Sakamoto T, & Hanakawa T, Aberrant Cerebello-Cortical Connectivity in Pianists With Focal Task-Specific Dystonia, *Cereb Cortex*, 31(10), 4853–4863, 2021
57. Ikegami T, Ganesh G, Gibo T L, Yoshioka T, Osu R, & Kawato M, Hierarchical motor adaptations negotiate failures during force field learning, *PLoS Comput Biol*, 17(4), e1008481, 2021
58. Hirayama K, Koga T, Takahashi, T, & Osu R, Transcranial direct current stimulation of the posterior parietal cortex biases human hand choice, *Sci Rep*, 11(1), 204, 2021
59. T Ohta Y, Guinto MC, Tokuda T, Kawahara M, Haruta M, Takehara H, Tashiro H, Sasagawa K, Onoe H, Yamaguchi R, Koshimizu Y, Isa K, Isa T, Kobayashi K, Akay YM, Akey M, Ohta J, Micro-LED Array-Based Photo-Stimulation Devices for Optogenetics in Rat and Macaque Monkey Brains, *IEEE*, 9, 127937, 2021
60. Cheung VCK, Seki K, Approaches to Revealing the Neural Basis of Muscle Synergies: A Review and A Critique, *Journal of Neurophysiology*, 17, 2021
61. Shimizu T, Murakoshi H, Matsumoto H, Ichino K, Hattori A, Ueno S, Ishida A, Tajiri N, Hida H., Tension sensor based on fluorescence resonance energy transfer reveals diameter-dependent mechanical factors during myelination, *Frontiers Cell Neurosci*, 15, 685044, 2021
62. Rogers T, Cox C, Lu Q, Shimotake A, Kikuchi T, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A, Matsumoto R, Lambon-Ralph M, Evidence for a deep, distributed and dynamic code for animacy in human ventral anterior temporal cortex, *eLife*, 10, e66596, 2021
63. Yamao Y, Matsumoto R (CA), Kunieda T, Nakae T, Nishida S, Inano R, Shibata S, Kikuchi T, Arakawa Y, Yoshida K, Ikeda A, Miyamoto S, Effect of propofol on cortico-cortical evoked potentials: findings of intraoperative dorsal language pathway monitoring, *Clin Neurophysiol*, 8, 1919-1926, 2021
64. Sato N, Matsumoto R, Shimotake A, Matsushashi M, Otani M, Kikuchi T, Kunieda T, Mizuhara H, Miyamoto S, Takahashi T, Ikeda A, Frequency-dependent cortical interactions during semantic processing: an electrocorticogram cross-spectrum analysis using a semantic space model, *Cereb Cortex*, 31, 4329-4339, 2021
65. Kobayashi K, Matsumoto R (CA), Usami K, Matsushashi M, Shimotake A, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A, Cortico-cortical evoked potential by single-pulse electrical stimulation is a generally safe procedure, *Clin Neurophysiol*, 132, 1033-1040, 2021

66. Yamao Y, Matsumoto R, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Miyamoto S, Intraoperative brain mapping by cortico-cortical evoked potential, *Front Hum Neurosci*, 15(55), 2021
67. Ishioh M, Nozu T, Igarashi S, Tanabe H, Kumei S, Ohhira M, Takakusaki K, Okumura T, Activation of central adenosine A2B receptors mediate brain ghrelin-induced improvement of intestinal barrier function through the vagus nerve in rats, *Exp Neurol*, 341, 113708, 2021
68. Nozu T, Miyagishi S, Ishioh M, Takakusaki K, Okumura T, Phlorizin attenuates visceral hypersensitivity and colonic hyperpermeability in a rat model of irritable bowel syndrome, *Biomed Pharmacother*, 139, 111649, 2021
69. Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, Ishioh M, Takakusaki K, Okumura T, EMA401, an angiotensin II type 2 receptor antagonist blocks visceral hypersensitivity and colonic hyperpermeability in rat model of irritable bowel syndrome, *J Pharmacol Sci*, 146(3), 121-124, 2021
70. Kaminishi K, Chiba R, Takakusaki K, Ota J, Increase in muscle tone promotes the use of ankle strategies during perturbed stance, *Gait Posture*, 90, 67-72, 2021
71. Li D, Kaminishi K, Chiba R, Takakusaki K, Mukaino M, Ota J, Evaluation of Postural Sway in Post-stroke Patients by Dynamic Time Warping Clustering, *Front Hum Neurosci*, 15, 731677, 2021
72. Sato Y, Kondo T, Shinozaki M, Shibata R, Nagoshi N, Ushiba J, Nakamura M, Okano H, Markerless analysis of hindlimb kinematics in spinal cord-injured mice through deep learning, *Neurosci Res*, 176, 49-56, 2021
73. Sato Y, Kondo T, Shibata R, Nakamura M, Okano H, Ushiba J, Functional reorganization of locomotor kinematic synergies reflects the neuropathology in a mouse model of spinal cord injury, in press, 2021
74. Takai A, Lisi G, Noda T, Teramae T, Imamizu H, and Morimoto J, Bayesian Estimation of Potential Performance Improvement Elicited by Robot-Guided Training, *Frontiers in Neuroscience*, e704402, 2021
75. Kazuhiro Sakamoto, Hidetake Okuzaki, Akinori Sato, Hajime Mushiake, Experience resetting in reinforcement learning facilitates exploration-exploitation transitions during a behavioral task for primates, *bioRxiv*, 462676, 2021
76. Morita T, Asada M, Naito E, Grey matter expansion of social brain networks in individuals high in public self-consciousness, *Brain Sciences*, 3, 374, 2021
77. Hayashi R, Yamashita O, Yamada T, Kawaguchi H, Higo N, Diffuse optical tomography using fNIRS signals measured from the skull surface of the macaque monkey, *Cerebral Cortex Communications*, 3(1), tgab064, 2021

78. Higo N, Nonhuman primate models to explore the adaptive mechanisms after stroke, *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15, 760311, 2021
79. Miyawaki H, Mizuseki K, De novo inter-regional coactivations of preconfigured local ensembles support memory, *Nature Communications*, 1, 1272, 2022
80. Asai T, Hamamoto T, Kashihara S, and Imamizu H, Real-Time Detection and Feedback of Canonical Electroencephalogram Microstates: Validating a Neurofeedback System as a Function of Delay, *Frontiers in Systems Neuroscience*, e786200, 2022
81. Ohata R, Ogawa K, and Imamizu H, Neuroimaging Examination of Driving Mode Switching Corresponding to Changes in the Driving Environment, *Frontiers in Human Neuroscience*, e788729, 2022
82. Tokio Katakura, Mikihiro Yoshida, Haruki Hisano, Hajime Mushiake, Kazuhiro Sakamoto, Reinforcement Learning Model with Dynamic State Space Tested on Target Search Tasks for Monkeys: Self-Determination of Previous States Based on Experience Saturation and Decision Uniqueness, *Frontiers In Computational Neuroscience*, 784592, 2022
83. Ogata K, Kadono F, Hirai Y, Inoue K, Takada M, Karube F, Fujiyama F, Conservation of the direct and indirect pathways dichotomy in mouse caudal striatum with uneven distribution of dopamine receptor D1- and D2-expressing neurons, *Frontiers in Neuroanatomy*, 16, 809446, 2022
84. R Otaki, Y Oouchida, N Aizu, T Sudo, H Sasahara, Y Saito, S Takemura, S Izumi, Relationship Between Body-specific attention to a Paretic Limb and Real-World Arm Use in Stroke Patients: A Longitudinal Study, *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15, 2022
85. N. Aizu, R. Otaki, K. Nishii, T. Kito, R. Yao, K. Uemura, S. Izumi, K. Yamada, Body-Specific Attention to the Hands and Feet in Healthy Adults, *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15, 2022
86. T. Sakurada, M. Yoshida, K. Nagai, Individual optimal attentional strategy in motor learning tasks characterized by steady-state somatosensory and visual evoked potentials, *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 2022
87. T. Sakurada, M. Matsumoto, S. Yamamoto, Individual sensory modality dominance as an influential factor in the prefrontal neurofeedback training for spatial processing: a functional near-infrared spectroscopy study, *Frontiers in Systems Neuroscience*, 16, 2022
88. Yusuke Sekiguchi, Keita Honda, Shin-Ichi Izumi, Effect of Walking Adaptability on an Uneven Surface by a Stepping Pattern on Walking Activity After Stroke, *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 2022
89. Wen W, Okon Y, Yamashita A, & Asama H, The over-estimation of distance for self-voice versus other-voice, *Scientific Reports*, 12, 420, 2022

90. Wen W. & Imamizu H, The role of the sense of agency in human perception, behavior, and human-machine interactions, *Nature Reviews Psychology*, 1, 2022
91. Omura Y, Kaminishi K, Chiba R, Takakusaki K, and Ota, J, A Neural Controller Model Considering the Vestibulospinal Tract in Human Postural Control, *Frontiers in Computational Neuroscience*, accepted, 2022
92. K Ataka, T Sudo, R Otaki, E Suzuki, S Izumi, Decreased Tactile Sensitivity Induced by Disownership: An Observational Study Utilizing the Rubber Hand Illusion, *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15, 802148, 2022
93. Isa K, Tokuoka K, Ikeda S, Karimi S, Kobayashi K, Sooksawate T, Isa T, Amygdala underlies the environment-dependency of defense responses induced via superior colliculus, *Frontiers in Neural Circuits*, 15, 768647, 2022
94. Isa T, Double viral vector intersectional approaches for pathway-selective manipulation of motor functions and compensatory mechanisms, *Experimental Neurology*, 3349, 1113959, 2022
95. Suzuki M, Inoue K, Nakagawa H, Ishida H, Kobayashi K, Isa T, Takada M, Nishimura Y, A multisynaptic pathway from the ventral midbrain toward spinal motoneurons in monkeys, *Journal of Physiology*, 2022
96. Hirayama K, Otaka Y, Kurayama T, Takahashi T, Tomita Y, Inoue S, Honaga K, Kondo K, & Osu R, Efficiency and Stability of Step-To Gait in Slow Walking, *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 2022
97. Togawa J, Matsumoto R, Usami K, Matsushashi M, Inouchi M, Kobayashi K, Hitomi T, Nakae T, Shimotake A, Yamao Y, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A, Enhanced phase-amplitude coupling of human electrocorticography in the posterior cortical region during rapid eye movement sleep, *Cereb Cortex*, accepted, 2022
98. Yamao Y, Matsumoto R, Intraoperative cortico-cortical evoked potential recording for monitoring the arcuate fasciculus; Feasible under general anesthesia?, *Clin Neurophysiol*, 133, 175-176, 2022
99. Ito K, Nakamura T, Suzuki R, Negishi T, Oishi M, Nagura T, Jinzaki M, Ogihara N, Comparative functional morphology of human and chimpanzee feet based on three-dimensional finite element analysis, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 760486, 2022
100. Bohnen NI, Costa RM, Dauer WT, Factor SA, Giladi N, Hallett M, Lewis SJG, Nieuwboer A, Nutt JG, Takakusaki K, Kang UJ, Przedborski S, Papa SM; MDS-Scientific Issues Committee, Discussion of Research Priorities for Gait Disorders in Parkinson's Disease, *Mov Disord*, 37(2), 253-263, 2022
101. Takahashi M, Nakajima T, Takakusaki K, Preceding Postural Control in Forelimb Reaching Movements in Cats, *Front Syst Neurosci*, 15, 792665, 2022

102. Obara K, Chiba R, Takahashi K, Matsuno T, Takakusaki K, Kee dynamics of the take-off and landing of the spike jump in volleyball players with patellar tendinopathy, *J Phys Ther Sci*, 34(2), 103-109, 2022
103. Takakusaki K, Abnormality in neurotransmitters in Synucleinopathy and behavioral alteration in relation to awake-sleep states, *Clin Neurophysiol*, in press, 2022
104. Takakusaki K, Mirai T, Noguchi T, Chiba R, Neurophysiological mechanisms of gait disturbance in advanced Parkinson's disease, *Neurology and Clinical Neuroscience*, in press, 2022
105. Sato Y, Kondo Y, Uchida A, Sato K, Yoshino-Saito K, Nakamura M, Okano H, Ushiba J, Preserved intersegmental coordination during locomotion after cervical spinal cord injury in common marmosets, *Behav Brain Res*, 425, 113816, 2022

1. Imamizu, H. and Tsutsui, K, Neuroscientific approach to body cognition and emotion that induce "hyper-adaptability", The 1st International Symposium on Hype-Adaptability (HypAd2021), Online, 2021
2. Ohata R, Asai T, Imaizumi S, and Imamizu H, My voice therefore I spoke: Sense of agency over speech enhanced in hearing self-voice, The 1st International Symposium on Hype-Adaptability (HypAd2021), Online, 2021
3. Ohata R, Asai T, Imaizumi S, and Imamizu H, My voice therefore I spoke: Sense of agency over speech enhanced in hearing self-voice, The 2021 APS (Association for Psychological Science) Virtual Conference, Online, USA, 2021
4. Ota Jun, Science of hyper-adaptability: An Overview, Scientific Lectures in South China University of Technology, Online, China, 2021
5. K Kaminishi, Understanding the role of neurotransmitters in human postural control using a neuromusculoskeletal model, 32nd 2021 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science, Online, 2021
6. Ota Jun, Hyper-adaptability for overcoming body-brain dysfunction and development of a new rehabilitation device, Workshop program KSU (King Saud University) & U Tokyo, Online, 2021
7. J Chai, M Hayashibe, Quantification of Joint Redundancy considering Dynamic Feasibility using Deep Reinforcement Learning, IEEE Int. Conf. on Robotics and Automation (ICRA2021), Online, 2021
8. L Guanda, J Shintake, M Hayashibe, Deep Reinforcement Learning Framework for Underwater Locomotion of Soft Robot, IEEE Int. Conf. on Robotics and Automation (ICRA2021), Online, 2021
9. J Chai, D Owaki, M Deep Reinforcement Learning with Gait Mode Specification for Quadrupedal Trot-Gallop Energetic Analysis, 43rd Annual International Conferences of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2021), Online, 2021
10. M Hayashibe, Motor Synergy Emergence in Redundancy through Deep Reinforcement Learning, 32nd 2021 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science, Online, Japan, 2021
11. Isa T, Functional recovery after brain and spinal cord injuries, JANUBET Primate Neurobiology School, Online, Japan, 2021
12. Isa T, How the brain works for recovery from spinal cord injury, Mongolian Neuroscience Society Meeting, Online, Mongol, 2021
13. Isa T, Neural circuit mechanism of functional recovery after brain and spinal cord injury, S.Hagiwara Memorial Lecture, Online, 2021

14. Naito E, Hyper-adaptation in a para-athlete, Hyper-adaptation in the brain The Symposium on 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Kobe, 2021
15. K Saitoh, I Nambu, Y Wada, The Effect of the Coefficient of Viscosity on the Reaching Movement in Virtual Space Using VR, Online, 2021
16. K Saitoh, I Nambu, Y Wada, The Effect of the Rotary Inertia on the Reaching Movement in Virtual Space Using VR, 43rd Annual International Conferences of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2021), Online, 2021
17. D Nishiura, I Nambu, Y Maruyama, Y Wada, Improvement of human error prediction accuracy in single-trial analysis of electroencephalogram, 43rd Annual International Conferences of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2021), Online, 2021
18. M Yasuhara, I Nambu, Y Maruyama, Y Wada, Decoding Individual Finger Movements from Single Trial EEG of Motor Execution and Imagery Using CNN, 43rd Annual International Conferences of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2021), Online, 2021
19. Seki K, Sensory gain modulation at the primate cuneate nucleus; top-down and bottom-up neural mechanisms, NCM2021, Online, 2021
20. Seki K, Elucidation of neural mechanisms of hyper-adaptability to body change, 1st International Symposium on Hyper-Adaptability, Online, 2021
21. Masaya Togo, Riki Matsumoto, Takuro Nakae, Katsuya Kobayashi, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Masao Matsushashi, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda, Modification of effective connectivity strength in interareal cortical networks from the seizure onset zone: a cortico-cortical evoked potential study, 13th AOEC, Online, 2021
22. H Etoh, Y Omura, K Kaminishi, R Chiba, K Takakusaki, and J Ota, Proposal of a Neuromusculoskeletal Model Considering Muscle Tone in Human Gait, 2021 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC), Online, Australia, 2021
23. S Nakamura and Y Kobayashi, A Grid-Based Estimation of Transformation of Partial Dynamics using Genetic Algorithm for Motor Learning, The 32nd 2021 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science, Online, 2021
24. Isa T, Dynamics of global brain networks for recovery from spinal cord injury, The 7th CiNet Conference: New horizons in brain mapping, Online, 2022
25. Isa T, Induction of large-scaled adult brain plasticity for neuronal repair, The 25th Thai Neuroscience Society Conference 2022 (TNS25), Online, Thailand, 2022

## 国内会議 講演・口頭発表

1. 尾村 優一郎, 上西 康平, 千葉 龍介, 高草木 薫, 太田 順, 前庭脊髄路を考慮した神経系コントローラによるヒトの姿勢制御のモデル化, 第 33 回自律分散システム・シンポジウム, オンライン開催, 2021
2. 江藤 人拓, 尾村 優一郎, 上西 康平, 千葉 龍介, 高草木 薫, 太田 順, 脳神経筋骨格シミュレーションによる筋緊張の影響の解析, 2021 年度精密工学会春季大会学術講演会, オンライン開催, 2021
3. 江藤人拓, ヒトの立位・歩行における筋緊張を考慮した計算機シミュレーション環境の提案, 精密の日 2021, オンライン開催, 2021
4. 武内恒成, 脊髄損傷治療に向けての核酸医薬の応用展開—障害因子制御と再生環境整備—, 第 20 回日本再生医療学会・シンポジウム, オンライン開催, 2021
5. Tadashi Isa, Neural circuit mechanism of functional recovery after brain and spinal cord injury, 第 9 8 回日本生理学大会 萩原生長記念レクチャー, オンライン開催, 2021
6. 伊佐 正, アディクションの脳科学, 日本学術会議公開シンポジウム「現代社会とアデクション」, オンライン開催, 2021
7. 今水 寛, 認知機能と脳のネットワーク, 第 11 回東京大学文学部公開講座, オンライン開催, 2021
8. 今水 寛, 運動と認知を支える予測のメカニズム, 第 26 回認知神経科学会学術集会【教育講演】, オンライン開催, 2021
9. 太田 順, 身体性システム科学とリハビリテーション -- 超適応の科学解明に向けて--, 第 19 回東京大学ホームカミング日文学部企画・文学部が見てきた「女性と社会」, YBiNI Perspective Conference 2021, オンライン開催, 2021
10. 今水 寛, 脳活動と心理実験から探る心の働き～運動主体感を例として～, リコーオンラインセミナー 第 3 回「ココロの理解」(東京大学大学院工学系研究科社会連携・産学協創推進室主催), オンライン開催, 2021
11. 今水 寛, 内部モデルと主体感・身体化, 自己研究の此岸と彼岸～「身体×モデル×制御」から「抽象×メタ×エナジー」へ, オンライン開催 (Webex Events 形式), 2021
12. 今水 寛, 学習や適応を支援する技術開発, 第 20 回グレーター東大塾「脳と AI」, オンライン開催 (Zoom 形式), 2021
13. 太田 順, 人を長期的に支える人工物システム設計, 日立製作所討論会「Advanced Robotics」, オンライン開催 (Webex), 2021
14. 宮田 麻理子, 視床のシナプス刈り込みにおけるプレシナプス機能変化の解明, 【臨界期生物学】第 1 回公開ウェブシンポジウムおよび第 1 回領域班会議, 東京 (芝浦工業大学芝浦キャンパス), 2020
15. 宮田 麻理子, 異所痛を生み出す脳内神経回路改編メカニズム, 第 43 回日本疼痛学会, オンライン開催 (Webex), 2021

16. 宮田 麻理子, 感覚によってつくられる視床の柔らかさ, 第 44 回日本神経科学大会, オンライン開催, 2021
17. 平井虎太郎, 沓澤 京、大脇 大, 林部 充宏, モデルベース強化学習を用いたヘビ型ロボットの実験的検証, ロボティクス・メカトロニクス講演会(ROBOMECH2021), オンライン開催, 2021
18. 吉田高志, Jiazheng Chai, 沓澤京, 大脇大, 林部充宏, モデルベース強化学習により獲得される歩行運動に内在する脚協調構造, ロボティクス・メカトロニクス講演会(ROBOMECH2021), オンライン開催, 2021
19. 福西彬仁, 沓澤 京、大脇 大, 林部 充宏, 筋骨格モデルを用いた運動学習におけるモジュラリティの役割検証, ロボティクス・メカトロニクス講演会(ROBOMECH2021), オンライン開催, 2021
20. 伊佐 正, Neural circuit mechanism of functional recovery after brain and spinal cord injury, Frontier in Life Science, 京都, 2021
21. 伊佐 正, 流行は自分で創りなさい - 島津浩先生の思い出-, 「次世代脳」実行委員会企画プログラム「日本の神経科学 ~温故知新~」, 東京, 2021
22. 伊佐 正, 意思決定に関わる皮質と皮質下回路, 新適塾「脳はおもしろい」, 大阪, 2021
23. 伊佐 正, 盲視の脳内メカニズム -非ヒト科霊長類を用いた研究について-, 視覚科学フォーラム(生理研研究会), 愛知, 2021
24. 伊佐 正, リハビリテーションに伴う大規模脳回路の変容, 第 7 回 Kyoto Neurology Forum, 京都, 2021
25. 伊佐 正, 報酬に基づく意思決定の皮質・皮質下の神経回路機構, 東大医学部統合講義「意志決定」, 東京, 2021
26. 伊佐 正, 「脳科学の過去・現在・未来」, 世界脳週間 2021@東山高校, 京都, 2021
27. 伊佐 正, アディクションの脳科学, 日本学術会議 公開シンポジウム「現代社会とアディクション」, 東京, 2021
28. 内藤 栄一, Negative BOLD revisited: From developmental and aging perspectives, 京都大学脳機能セミナー, オンライン開催, 2021
29. 内藤 栄一, 人間パフォーマンス向上プロジェクト: 全脳でみられる抑制機構の包括的理解の促進とこれを応用した認知・運動機能向上への挑戦, フロンティアサイエンスシンポジウム 2021, オンライン開催, 2021
30. 内藤 栄一, 脳を鍛えて手指の器用さを改善する, NICT オープンハウス 2021, オンライン開催, 2021
31. 内藤 栄一, パラリンピアンの脳からみえる脳の超適応, NICT 未来 ICT 研究所一般公開 2021, オンライン開催, 2021
32. 内藤 栄一, 脳の抑制機構の発達と劣化, 応用脳科学アカデミー2021, オンライン開催, 2021

33. 内藤 栄一, 同側運動野の抑制と手指の巧緻性, 第5回日本臨床神経生理学会学術大会, 仙台, 2021
34. 森 智希, 長谷川 哲也, 上西 康平, 千葉 龍介, 太田 順, 四津 有人, 「ヒトの立位における随意動揺の評価」, 第34回自律分散システム・シンポジウム, オンライン開催, 2021
35. 関 和彦, 身体変容への超適応の神経機構の解明, 新学術領域「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」(超適応) 第2回(2020年度)全体会議, 2021
36. 内田 直輝, Roland Philipp, 大屋 知徹, 原 友紀, 船戸 徹郎, 関 和彦, 筋シナジー解析による身体改変に対する神経適応機能の解明, 新学術領域「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」(超適応) 第2回(2020年度)全体会議, 2021
37. 宮脇 寛行, 水関 健司, 記憶を支える脳領域横断的なセル・アンサンブル相互作用のダイナミクス, 第44回日本神経科学大会, 神戸, 2021
38. 関 和彦, 随意運動の制御における脊髄神経回路の新機能, 日本脊髄外科学会, オンライン開催, 2021
39. Philipp R, Uchida N, Hara Y, Funato T, Seki K, Hyper-adaptation after tendon transfer of upper limb: Neural mechanisms inducing hyper-adaptation, 第44回日本神経科学大会 シンポジウム「脳の超適応」, 神戸, 2021
40. Alvaro Costa, Massimo Sartori, Qi An, Kazuhiko Seki, Andrea d'Avella, Diego Torricelli, Yuri Ivanenko, Andres Ubeda, Fady Alnajjar, Emel Demircan, Juan C. Moreno, Shingo Shimoda, Bio-Electrical Signals for Motor Control in Robotics: Standardization of Muscle Synergy Analysis, IROS (チェコ) 2021 IEEE/RSJ International conference on intelligent robots and systems, オンライン開催, 2021
41. 関 和彦, シンポジウム6「超適応の神経生理学」協調的筋活動の制御と障害の神経機構, 第51回日本臨床神経生理学会学術大会, 仙台, 2021
42. 松井大, 小松三佐子, 兼子峰明, 岡野栄之, 一戸紀孝, 吉田正俊, Visual mismatch negativity measured from whole-cortical electrocorticogram (ECoG) arrays in common marmosets: a common deviance detection mechanism?, 第44回日本神経科学大会, 神戸, 2021
43. 十河 正弥, 松本 理器, 中江 卓郎, 小林 勝哉, 宇佐美 清英, 下竹 昭寛, 菊池 隆幸, 松橋 眞生, 國枝 武治, 宮本 享, 高橋 良輔, 池田 昭夫, Connectivity strength modification in interareal cortical networks from the seizure onset zone: a cortico-cortical evoked potential study, 第54回日本てんかん学会, 名古屋, 2021
44. Masaya Togo, Riki Matsumoto, Takuro Nakae, Katsuya Kobayashi, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Masao Matsuhashi, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda, Characteristics of intercortical networks created with late cortico-cortical evoked potential, 第62回日本神経学会, 京都, 2021
45. 中村壮太, 小林祐一, 遺伝的アルゴリズムを用いた運動学習における部分ダイナミクス間の格子状座標変換推定, 計測自動制御学会システム・情報部門学術講演会, オンライン開催, 2021

46. 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
47. 坂本一寛, 動的強化学習における中庸, 第 31 回日本神経回路学会全国大会, オンライン開催, 2021
48. 坂本一寛, 川口典彦, 虫明元, 形操作課題中のサル外側前頭前野シータ振動の課題関連性の多元解析, 第 44 回 日本神経科学大会, 第 44 回 日本神経科学大会, 神戸, 2021
49. 大瀧 亮二, 大内田 裕, 会津 直樹, 須藤 珠水, 笹原 寛, 齋藤 佑規, 竹村 直, 出江 紳一, 脳卒中患者の上肢回復過程における麻痺手の身体特異性注意と使用頻度の関係: 縦断研究, 第 13 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会, 神戸, 2022
50. 小林 祐一, 中村 壮太, 上肢運動学習における部分的因果関係の変換推定のための適応的格子配置方法の検討, 第 34 回自律分散システム・シンポジウム, オンライン開催, 2022
51. 宮脇寛行, 水関健司, 恐怖記憶を支える経験依存的に生じる局所セル・アンサンブル間の脳領域横断的なネットワーク, 第 98 回日本生理学会大会, 仙台/オンライン ハイブリッド開催, 2022
52. 坂本一寛, 行動計画中の外側前頭前野局所場電位の変化, 第 99 回日本生理学会大会, 仙台, 2022
53. 今水 寛, 運動主体感の神経機構, 第 13 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会, 神戸国際会議場/オンライン ハイブリッド開催, 2022

## 書籍

---

1. 武内 恒成、エレクトロポレーションの達人-ゲノム j 編集のコツと組織分子導入の応用可能性-, 実験医学 Vol.39 No.6 (企画および特集編集), 羊土社、2021
2. 荻原 直道、ヒトはなぜ直立二足歩行を獲得したのか-身体構造と運動機能の進化, 井原泰雄、梅崎昌裕、米田穰編: 人間の本質にせまる科学, 東京大学出版会, 2021
3. 関 和彦・竹内 雄一, 「超音波ニューロモデュレーション」, Clinical Neuroscience 40 巻 2 号, 中外医学社, 2021
4. Hallett M, DelRosso LM, Elble R, Ferri R, Horak FB, Lehericy S, Mancini M, Matsushashi M, Matsumoto R, Muthuraman M, Raethjen H, Shibasaki H, Chapter 1. Evaluation of movement and brain activity. Clinical Neurophysiology of Movement Disorders, 2nd Edition Handbook of Clinical Neurophysiology, Clin Neurophysiol, 2021
5. 内藤栄一, 守田知代, 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
6. 高草木 薫, 千葉 龍介, 野口 智弘, 村田 哲, 浅間 一, 太田 順, 第 2 編 医用工学の基礎知識 第六章 ロボット・AI 2. ロボットリハビリテーション, 医用工学ハンドブック 佐久間一郎, 秋吉一成, 津本浩平編, NTS 社, 2022

## 受賞

---

1. 江藤 人拓, 東京大学 工学部長賞 (卒業論文題目: ヒトの立位・歩行における筋緊張を考慮した計算機シミュレーション環境の提案), 2021
2. 江藤 人拓, 2021 年度精密工学会春季大会学術講演会ベストプレゼンテーション賞, 2021
3. 上野 里子, 第2回医薬系研究交流サロン「神経科学賞」, 2021

## その他 (特許等)

---

1. 高井飛鳥, 野田智之, ジュゼッペ・リシ, 寺前達也, 森本 淳, 今水 寛: 特許取得「運動教示システム及び運動教示方法」(特許第 6850026 号), 2021

## 報道発表

---

1. 2021 年 7 月 17 日-9 月 5 日, 内藤 栄一が日本科学未来館特別展示「超人たちの人体」の学術監修を行った.
2. 2021 年 7 月 19 日, 内藤 栄一が NHK スペシャル「超人たちの人体」に出演し、車椅子レーサーの脳の特異性を解説.
3. 2021 年 8 月 12 日, 関 和彦が NHK BS「ヒューマニエンス」に出演、『筋シナジー説』の神経基盤の解明について紹介した.
4. 2021 年 8 月 30 日, 内藤 栄一が「東京 2020 パラリンピック あさナビ」に出演し、ブラインドサッカー選手の脳の特異性を解説した.
5. 2021 年 9 月 9 日, 伊佐 正が NHK BS「ヒューマニエンス」に出演、ドーパミン神経によって、生物がより多くの快楽、より高い報酬を得るための行動を選択するようになったこと等を解説解説.

## 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	船戸 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 室長)
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	浅間 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所 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 室長)
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	佐々木 亮	(京都大学大学院医学研究科 助教)
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	伊佐 かおる	(京都大学大学院医学研究科 特定職員)
研究協力者	小金丸 聡子	(京都大学大学院医学研究科 特定准教授)

研究協力者	北爪 沙弥	(京都大学大学院医学研究科 大学院生)
研究協力者	大前 恵利夏	(京都大学大学院医学研究科 大学院生)
研究協力者	孫 一平	(京都大学大学院医学研究科 研究生)
研究協力者	守田 知代	(情報通信研究機構脳情報通信融合研究センター 主任研究員)
研究協力者	朴 志勲	(大阪大学先導的学際研究機構 特任助教)
研究協力者	廣瀬 智士	(追手門学院大学心理学部 准教授)
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 有期技術員)
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)
研究協力者	三浦 玄	(大阪大学生命機能研究科 大学院生)
研究協力者	古田 智也	(大阪大学生命機能研究科 大学院生)
研究協力者	中野 英樹	(京都橘大学健康科学部理学療法学科 准教授)
研究協力者	正水 芳人	(同志社大学大学院脳科学研究科 教授)
研究協力者	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 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	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	菊田 里美	(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)
研究協力者	江川 史朗	(理化学研究所生命機能科学センター 基礎特別科学研究員)

#### 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所 教授)
研究協力者	大畑 龍	(カロリンスカ研究所 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科 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)  
研究協力者 田中 拓海 (東京大学大学院人文社会系研究科 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 梅田 達也 (京都大学大学院医学研究科 准教授)  
研究協力者 中村 達弘 (京都大学大学院医学研究科 特任研究員)  
研究協力者 大井 由貴 (京都大学大学院医学研究科 大学院生)  
研究協力者 廣瀬 正和 (京都大学大学院医学研究科 大学院生)  
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 関 慎太郎 (東北大学大学院医学系研究科 非常勤講師)  
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)  
研究協力者 安宅 航太 (東北大学大学院医学系研究科 大学院生)

### 研究項目 A05-3 ヒト運動前野の超適応メカニズムの解明：皮質脳波からの電氣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 A05-5 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 部長)  
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進

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 A05-16 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 船戸 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 聡一郎 (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 浅間 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所 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 濱田 裕幸 (東京大学大学院工学系研究科 特任助教)  
研究協力者 小松 廉 (東京大学大学院工学系研究科 特任助教)  
研究協力者 楊 濤嘉 (東京大学大学院工学系研究科 特任研究員)  
研究協力者 本田 幸夫 (東京大学大学院工学系研究科 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 Enrico Piovanelli (東京大学大学院工学系研究科 特任研究員)  
研究協力者 高御堂 良太 (東京大学大学院工学系研究科 特任研究員)  
研究協力者 長谷川 哲也 (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 博士課程学生)  
研究協力者 江藤 人拓 (東京大学大学院工学系研究科 修士課程学生)  
研究協力者 牧野 冬武 (東京大学大学院工学系研究科 大学院生)  
研究協力者 園田 浩多 (東京大学大学院工学系研究科 大学院生)  
研究協力者 森 智希 (東京大学工学部 学部学生)  
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 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 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 濱田 裕幸 (文京学院大学保健医療技術学部 助手)  
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)  
研究協力者 川野 道宏 (佐久大学看護学部 看護学科 教授)  
研究協力者 金井 欣秀 (埼玉医科大学保健医療学部 理学療法学科 講師)

#### **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 杳澤 京 (東北大学大学院工学研究科 助教)  
研究協力者 Hannan Ahmed (東北大学大学院工学研究科 博士課程学生)  
研究協力者 李 冠達 (東北大学大学院工学研究科 博士課程学生)  
研究協力者 福西 彬仁 (東北大学大学院工学研究科 修士課程学生)

研究協力者 杉山 拓 (東北大学大学院工学研究科 修士課程学生)

---

#### 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)

研究協力者 中村 壮太 (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 Matija Milosevic (大阪大学大学院基礎工学研究科 助教)

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 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 テイラーメイド神経活動修飾法による注意機能改善を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 河井 昌彦 (京都大学大学院医学研究科 准教授)

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 野本 陽平 (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 吉田 暁人 (東京大学大学院情報理工学系研究科 大学院生)