

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4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 竹内 雄一 (北海道大学 大学院薬学研究院 准教授)

### A05-2 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 木村 梨絵 (東京大学 国際高等研究所  
ニューロインテリジェンス国際研究機構 特任助教)

### A05-4 研究項目の研究成果報告

研究代表者 船水 章大 (東京大学 定量生命科学研究所 講師)

### A05-5 研究項目の研究成果報告

研究代表者 杉山 陽子 (矢崎 陽子)

(沖縄科学技術大学院大学 准教授 / 東京大学 特任准教授)

### A05-7 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)

### A05-8 研究項目の研究成果報告

研究代表者 宮脇 寛行 (大阪公立大学 大学院医学研究科 講師)

### A05-9 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)

- A05-10 研究項目の研究成果報告  
研究代表者 武井 智彦 (玉川大学 脳科学研究所 准教授)
- A05-12 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)
- A05-13 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)
- A05-14 研究項目の研究成果報告  
研究代表者 美馬 達哉 (立命館大学 大学院先端総合学術研究科 教授)
- A05-15 研究項目の研究成果報告  
研究代表者 南部 篤 (生理学研究所 生体システム研究部門 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 横山 修 (東京都医学総合研究所 脳機能再建プロジェクト  
主任研究員)
- 
- 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 荻原 直道 (東京大学 大学院理学系研究科 教授)
- B05-3 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)

- 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 北崎 充晃（豊橋技術科学大学 大学院工学研究科 情報・知能工学系  
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（成蹊大学 理工学部 准教授）
- B05-10 研究項目の研究成果報告  
研究代表者 植山 祐樹（防衛大学校 機械工学科 准教授）

令和4年度活動報告

令和4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

- 第4回 超適応領域全体会議

日時：2022年7月19日(火) 9:00-18:00

2022年7月20日(水) 9:00-15:45

場所：東北大学 萩ホール

内容：公募第2期の研究者の追加後の初の会合として、第4回超適応領域全体会議を開催した。特に、メンバーの入れ替えがあったことから、研究者間の顔合わせと今後の共同研究へとつなげることを目的として、すべての領域代表者、分担者が口頭での研究紹介を行った。さらにポスターを募集し、ポスターセッションをあわせて開催した。登録者数は100名、ポスター発表件数は47件であった。領域としてはキックオフシンポジウム以来の現地での開催であり、口頭発表への議論、ポスターセッションともに大変白熱した議論が行われた。

- 第9回総括班会議

日時：2022年7月20日(水) 12:10~13:10

場所：東北大学 萩ホール

内容：領域の運営方法、一般公開シンポジウム等の会議について話し合った。

- 第2回「超適応」一般公開シンポジウム

日時：2022年10月16日(日) 9:00~14:40

場所：大阪国際会議場(グランキューブ大阪)

内容：第20回日本神経理学療法学会学術大会における共催シンポジウムとして、「超適応」一般公開シンポジウムを開催した。「脳・脊髄損傷後の機能回復過程にお

ける超適応」と題した A01 伊佐の特別講演に続き、午前中の「筋シナジーと歩行」シンポジウムでは A02 関、B02 船戸、A04 高草木、B01 千葉、午後の「運動学習と機能回復」では A03 今水、B03 井澤、A03 筒井が最新の研究成果を、療法士をメインとする聴講者にわかりやすく解説した。学会への現地参加者は 2360 名であったが、その半数以上が「超適応」シンポジウムを聴講していた。シンポジウムでは、立ち見の聴講者も見受けられ、会場からの質問も多く、総合討論では基礎研究の知見をどのようにリハビリに活かすべきかなどに関して、研究者と療法士の白熱した討議が行われた。

- 第 10 回総括班会議

日時：2022 年 10 月 16 日（日）15:00～16:00

場所：大阪国際会議場 1201 会議室

内容：領域の運営方法、領域会議等について話し合った。

- 第 5 回領域全体会議

日時：2023 年 3 月 3 日（金）～4 日（土）

場所：東京大学武田ホール

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 11 回総括班会議

日時：2023 年 3 月 3 日（金）11:55～12:55

場所：東京大学本郷キャンパス工学部 14 号館

内容：領域の運営方法、第 2 回国際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: Journal of Robotics and Mechatronics 誌  
Journal of Robotics and Mechatronics, Vol.34 No.4 において、“Special Issue on Systems Science of Hyper-Adaptability”と題した特集を行った。特集号では、14 件の論文が公表された。

- Journal 特集号: 計測と制御誌

計測と制御 第 61 巻 4 号において、“身体と脳で生じる超適応のシステム論的理解”と題した特集を行った。特集号では 9 件の論文が公表された。

- 学会 OS：第 40 回日本ロボット学会

日時：2022 年 9 月 6 日（火）、9 日（金）

内容：9 月 6 日に「超適応」OS を開催し、9 件の演者からの講演を行った。また 9 月 9 日にオープンフォーラム「ロボティクスで促すリハビリテーションにおける超適応」を開催し、4 件の講演とパネルディスカッションを行った。

- 学会 OS：MHS 2022(33rd International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science)

日時：2022 年 11 月 28 日（月）

内容：シンポジウム「Hyper-Adaptability」を開催し、B05-2 荻原による Plenary Talk と、Keynote Talk 2 件を含む 8 件の講演を行った。

- 学会 OS：「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム 2022

日時：2022 年 12 月 14 日（水）

内容：シンポジウム「神経科学と情報工学の共創の場から考える脳科学研究の未来予想図」を開催し、7 件の講演とパネルディスカッションを行った。

- 学会 OS：第 35 回自律分散システム・シンポジウム

日時：2023 年 1 月 22 日（日）-23 日（月）

内容：OS「超適応」を開催し、14 件の発表を行った。

- 学会 OS：第 100 回日本生理学会大会

日時：2023 年 3 月 15 日（水）

内容：シンポジウム「サプライズが誘導する脳の超適応」を開催し、領域関係者 4 名と海外研究者 1 名からの講演を行う。

#### IV. 若手の会の活動

当領域では、安琪（東京大学）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

本年度は本領域で多くの研究者によって用いられる手法であるネットワーク解析について理解を深めるため 2022 年 09 月～10 月にかけて 3 回の勉強会を開催し、若手研究者（南部功夫（長岡技術科学大学）、山口玲欧奈（京都大学）、吉永健二（京都大学）、宮下恵（東京農工大学）、朴志勲（NICT））による解説と議論が行われた。勉強会における資料や動画は領域 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。

##### B. 領域内データ共有の仕組み整備

ヒトや実験動物から得られた生体データを扱う A 班とシステム科学に基づくアプローチを行う B 班の共同研究を促進するために、本年度は脊髄損傷モデルザルで記録された皮質脳波や筋電、運動のデータを領域内で共有するための枠組みを構築した。

#### V. 今後の予定

次年度の領域の活動として、2023 年 10 月頃に第 2 回国際シンポジウム（開催地：京都）、2024 年 3 月に第 6 回領域全体会議を行う予定である。

# A 班（脳科学）の活動報告

伊佐 正

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

## I. 目的

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

## II. 班構成

**A01 班（伊佐、内藤、相澤、浅田、中野）**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、抑制性結合の強度を低くすることで、脱抑制が生じたことが示唆された。また、内藤らは車椅子レースストップパラリンピアン脳でみられる超適応現象を調査し、相澤らはげっ歯類を用いて大脳皮質半球間抑制の神経機構を分子レベルで解析した。

**A02 班（関）**は、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目的としている。本年度は、総指伸筋と浅指屈筋の腱付け替えモデルの解析から、身体改変への適応メカニズムは2段階で構成されることを明らかにした。そのうち、初期の適応後の運動機能改善は筋シナジーの一時的な入れ替えによってもたらされるが、その後の回復は他の要素に起因する可能性が示された。

**A03 班（今水、筒井）**は、運動主体感や情動が運動学習を促進するメカニズムを操作的な方法で解明する実験を行った。ヒトを対象とした研究（今水）では、運動主体感の操作に関して、脳刺激中の fMRI 脳活動を計測し、刺激方法と脳活動変化の関係を調査した。また新規な運動学習における主体感は、運動とその結果の同期性に依存することを心理実験で明らかにした。サルを対象とした研究（筒井）では、前頭連合野の異なる領域がそれぞ

れ意欲の生成や調節に異なる役割を持っていることを TMS による機能介入実験により明らかにした。また、サルを用いて運動主体感を研究するための装置を、外部協力者と共同で開発し、実験を開始した。

**A04 班（高草木、花川）**は、運動機能や脳高次機能を制御する神経機構の遂行則変更におけるドーパミン（DA; Dopamine）の役割について、動物実験（ネコ）とヒト脳の組織学的研究を行った。高草木らは、中脳から脚橋被蓋核に投射する DA 作動性投射が網様体脊髄路を介して、姿勢筋緊張の調節に関与する可能性を指摘した。花川らは、ヒト死後脳の tyrosine hydroxylase (TH) 染色など DA マーカーを含めた複数の組織学的情報を用いて MRI 信号を説明することに成功した。

2022 年度は以下 16 名の公募班メンバーが A05 班として新たに加わった。

- ・竹内雄一「超適応現象を適切に強化する閉ループ脳刺激」側頭葉てんかんモデルラットの発作間欠期における多チャンネル電気生理学的脳活動記録から、律動的脳活動に着目した機械学習技術によるてんかん様症状（発作感受性）の解読を試み、6 匹中 5 匹において成功した。

- ・出江 紳一「脳卒中患者の上肢回復過程における使用行動—身体意識—脳の変容機構の包括的理解」脳卒中片麻痺者の上肢使用行動と脳機能・構造の関係の解明を目指す研究を行った。fMRI と DTI を用いて、使用行動と機能の回復には異なる脳領域・神経路が関連することを明らかにした。

- ・木村梨絵「外部環境への適度な適応を実現する神経回路の解明」多脳領野間にわたる視覚応答から外部環境への適度な適応の神経基盤の理解を目指す。本年度は、視覚刺激を多様に变化させた時の行動レベルの適応を観察した。

- ・船水 章大「適応行動を司る脳の単一学習則の提案と神経基盤検証」本研究は、適応行動時の様々な行動戦略には、共通の学習則があると仮定し、学習則の神経基盤を検証する。本年度は、様々な戦略を検証できる行動課題を、頭部固定マウスで実施し、神経活動計測に向けた環境を整えた。

- ・杉山（矢崎）陽子「幼少期の多様な経験に基づく過剰な神経回路形成による加齢後の適応能力の拡大」キンカチョウは発達期に親の歌を聞き覚え、これを模倣し歌を学習する。私達は高次聴覚野の親の歌の記憶に関わる

細胞が発達期にのみ発声運動野に神経投射すること、過剰な学習により投射が維持されることを見出した。

・**松本理器**「ヒト高次運動機能の超適応：皮質脳波コネクトミクスによる脳切除後の潜在回路の解明」Go/No-Go 課題で神経活動が見られる皮質領域に刺激誘発性脳電位 (CCEP) を多く認めるほど、高頻度皮質電気刺激で課題遂行がより障害された。電氣的結合を介したネットワークレベルの介入効果が示唆された。

・**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」多領域同時・大規模電気生理学記録法を用いて恐怖記憶の消去学習を支えるネットワーク動態を解析し、大脳皮質前頭前野の活動パターンに消去学習に先立ち現れるものがあることを発見した。

・**前田貴記**「主体感(Sense of Agency)の精度向上のための認知リハビリテーションの開発と臨床応用」統合失調症、ASD、ADHD、摂食障害などの精神疾患において、主体感の精度向上のための認知リハビリテーションの臨床研究を進めた。さらに、時間性の主体感のみならず、空間性の主体感の向上に汎化されるかどうか研究を進めた。

・**武井智彦**「『超適応』を引き起こす神経回路の生成と解明」柔軟なフィードバック運動課題を行っているサルの前頭-頭頂電位を記録・解析した結果、準備期間中と応答期間中の神経活動次元が直交することが示された。

・**尾崎弘展**「脳梗塞慢性期に超回復を誘導するための脱抑制の時空間的制御」大脳皮質損傷後の機能回復を促す神経活動制御法の開発を目指している。げっ歯類マウスの運動および神経活動を定量的に評価・制御するため、神経活動計測・制御可能な行動計測系を開発した。

・**大須理英子**「空間認知の超適応的変容」AR (Augmented reality)を利用して、半側空間無視において無視されない右空間に全ての空間を提示するシステムを構築した。また半側空間無視患者例において注意の特性をテストする課題を設計した。

・**武内恒成**「人為的シナプスコネクトによる超適応機構の解析と創出」脊髄損傷後の回復過程において、人為的シナプスコネクターによる超適応の解明を目指すなかで、新たに作成された抑制性シナプスコネクターで逆に抑制性接続を維持し「脱抑制」を抑えることで、回復が遅れることを明らかにした。

・**美馬達哉**「脳卒中超回復者の脳再構成を静的・動的磁場で誘発される脳波変調で解明する」超適応の一例として脳卒中超回復者の脳再構成を脳刺激で誘発される脳波変調で解明する計画であり、2022 年度は経頭蓋的磁気刺激法による誘発脳波を安定して測定できる実験環境を整え、健常被験者での検討を終えた。

・**南部篤**「上肢喪失時における脳の超適応」上肢を事故で失ったニホンザルを用いて、大脳皮質一次運動野に起こる可塑的变化を調べたところ、喪失上肢に対応する領域が減少していた。

・**肥後範行**「脳損傷後に第脳梁半球で生じる適応機構」片側内包に局所梗塞を作成したマカクサルを対象としてVBM および組織化学解析をおこなった。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体積および錐体細胞の樹状突起分枝が増加していた。

・**横山修**「体性感覚入力欠損後の運動機能回復を支える大脳適応機構の解明」サル脊髄後根の切断によって障害された上肢の運動機能は損傷後約2週間で回復した。大脳一次運動野および一次体性感覚野で観察された運動遂行中の高ガンマ活動は損傷直後に亢進し、運動機能の回復に伴って減少した。

### III. 活動報告

2022 年 5 月 19 日 (木) にオンラインにて A01 班内で領域会議を行い、相互連携の構築に努めた。また、2022 年 10 月 31 日より、数理モデルや新しい結合性の指標の検証をより発展させるために、B 班を含む領域内のすべての班に対して A01 班の実験データの共有を開始した。

### IV. 今後の予定

2023 年度は、計画・公募研究の間で密に議論し、電気生理レベル・分子レベルで見られている超適応の関連性をまとめる。同時に B 班との連携をさらに推進したい。



# A01 研究項目の研究成果報告

伊佐 正

京都大学大学院 医学研究科 神経生物学分野 教授

内藤栄一

情報通信研究機構 未来 ICT 研究所脳情報通信融合研究センター 室長

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

中野英樹

京都橘大学大学院 健康科学研究科 准教授

**Abstract— We have demonstrated the changes in excitatory and inhibitory connectivities associated with disinhibition after spinal cord injury, hyper-adaptation in the brain of a wheelchair race-top Paralympians and cellular mechanism underlying the interhemispheric inhibition in mice.**

## 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 信号の抑制と動物モデルの電気生理データとの関係を B01 のグレイボックスモデル等で統合し、加齢に伴う脱抑制(抑制消失)進行度合などを指標として、脳機能訓練による劣化防止手法の開発に挑む。

## III. 研究成果

本年度の具体的成果を以下に 3 つ挙げ、それぞれ概要を説明する。

### A. ニホンザルの脊髄損傷後における超適応 (伊佐)

研究代表者伊佐のグループのニホンザルを用いた先行実験では、頸髄 C4/C5 亜半切後の手指の運動機能の回復過程を調べた。回復過程において、皮質脳波電極を介した電気刺激とリハビリテーション訓練を行うと、粗野な把持運動は数週間で劇的に回復した。その際、Conditioning test により、損傷前は抑制性であった損傷同側の運動前野から損傷反対側の一次運動野へ半球間経路が、損傷後は促進に変化することが明らかになった。これらの結果から、脱抑制のように興奮性と抑制性のバランスの変化が、機能回復を促進させるきっかけになると考える。結合性を評価する Granger causality では、方向性を調べることはできるが、結合性の極性を調べることはできない。本年度は、半球間経路を対象として、統計的因果探索手法である Linear non-Gaussian acyclic model (LiNGAM) を適用し、損傷前後における脳内における興奮性結合のネットワークと抑制性結合のネットワークを調査した。これまで損傷前後で記録した脳活動に対してバンドパスフィルタを用いて各周波数帯域に分類し、LiNGAM を適用した。α 帯域での損傷同側の運動前野から損傷反対側の一次運動野へ半球間結合において、興奮性結合はどの回復時期でも同じような結合強度であった。一方、抑制性結合において、回復早期と後期の結合強度は損傷前に比べると有意に低くなった。これらの結果から、脊髄損傷後の回復過程では、抑制性結合の強度を低くすることで、脱抑制が生じたことが示唆された。

- [1] Sawamura M, Onoe H, Tsukada H, Uemura N, Isa K, Isa T, Takahashi R. “α-synuclein propagation via olfactory pathway induces olfactory bulb atrophy and widespread glucose hypometabolism in a non-human primate model. (P1-1.Virtual),” Neurology, 98 (18 Supplement) 2422. 2022.
- [2] Tsujihana K, Tanegashima K, Santo Y, Yamada H, Akazawa S, Nakao R, Tominaga K, Saito R, Nishito Y, Hata RI, Nakamura T, Murai I, Kono Y, Sugawa M, Tanioka M, Egawa G, Doi M, Isa T, Kabashima K, Hara T, Okamura H. “Circadian protection against bacterial skin infection by epidermal CXCL14-mediated innate immunity,” Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 119 (25):e2116027119. doi: 10.1073/pnas.2116027119. 2022.

- [3] Yamauchi K, Okamoto S, Ishida Y, Konno K, Hoshino K, Furuta T, Takahashi M, Koike M, Isa K, Watanabe M, Isa T, Hioki H. "Fluorochromized tyramide-glucose oxidase as a multiplex fluorescent tyramide signal amplification system for histochemical analysis," *Sci. Rep.*, 12 (1):14807. doi: 10.1038/s41598-022-19085-9. 2022.
- [4] Isa T, Tohyama T, Kinoshita M. "Phylogenetic view of the compensatory mechanisms in motor and sensory systems after neuronal injury," *Curr. Res. Neurobiol.*, 3:100058. doi: 10.1016/j.crneur.2022.100058. 2022.
- [5] Umeda T, Isa T, Nishimura Y. "Temporal dynamics of the sensorimotor convergence underlying voluntary limb movement," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 119 (48):e2208353119. doi: 10.1073/pnas.2208353119. 2022.
- [6] Janssen P, Isa T, Lanciego J, Leech K, Logothetis N, Poo MM, Mitchell AS. "Visualizing advances in the future of primate neuroscience research," *Curr. Res. Neurobiol.*, 4:100064. doi: 10.1016/j.crneur.2022.100064. 2022.
- [7] Takakuwa N, Isa K, Yamaguchi R, Onoe H, Takahashi J, Yoshida M, Isa T. "Protocol for making an animal model of "blindsight" in macaque monkeys," *STAR Protoc.* 4 (1):101960. doi: 10.1016/j.xpro.2022.101960. 2022.
- [9] Morita T, Naito E. Facilitation of Hand Proprioceptive Processing in Paraplegic Individuals with Long-Term Wheelchair Sports Training. *Brain Sci.* 12(10):1295. doi: 10.3390/brainsci12101295. 2022

### C. げっ歯類を用いた大脳皮質半球間抑制の神経機構の解析と適応行動モデルの開発 (相澤)

研究分担者相澤は、伊佐グループ及び内藤・浅田・中野グループで観察された超適応時の大脳皮質における半球間抑制と脱抑制の神経機構を調べるため、光遺伝学と電気生理学を組み合わせたマウス実験を行なった。2022年度は、マウス大脳皮質一次運動野へ GABA<sub>A</sub> 受容体作動薬の局所投与を行い、薬剤投与反対側半球皮質への連絡を遮断したところ投与反対側では発火率を一時的に上昇させる細胞が約半数みられ、多くが介在細胞様の特徴を示していた。さらに、アセチルコリン神経伝達を薬理的に阻害したところ、介在細胞様の活動は一過性に上昇しており、これらの細胞の活動修飾が半球間抑制の操作に有用であることを示唆していた。一方で、病態への適応における半球間抑制の継時的変遷を調べるため、マウス脳梗塞および敗血症モデルを作成した。脳梗塞モデルでは、交連線維の光遺伝学的刺激に対する応答を調べたところ、前肢使用の側性化に伴って障害側運動野における抑制成分の減弱が次第に出現した。また、大脳半球間の同期性の消失が報告されている敗血症のマウスモデルを解析し、持続する行動異常や脳機能異常を明らかにし、論文報告した (Kikutani et al., Shock, 2023)。

- [10] Kikutani K, Hosokawa K, Giga H, Ota K, Matsumata M, Zhu M, Takemoto H, Ji B, Ohshimo S, Shime N, Aizawa H. "GENETIC DELETION OF TRANSLOCATOR PROTEIN EXACERBATES POST-SEPSIS SYNDROME WITH ACTIVATION OF THE CIQ PATHWAY IN SEPTIC MOUSE MODEL," *Shock.*, 59 (1):82-90. doi: 10.1097/SHK.0000000000002030. 2023.

## 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。

研究代表者伊佐は、これまでに明らかにした機能回復に関わる脱抑制とネットワーク機構について論文化する。また、相澤と連携して分子レベルで脱抑制の生理学的基盤の解明を目指す。

次年度は、内藤・浅田・中野グループは、これまでの成果を論文化する。また、これまでの成果に基づき、運動野半球間促進および抑制の原理の計算モデル化とこれを利用した新しいリハビリ法の提案を行い、その効果を検証する予定である。

相澤グループは、これまでの成果を基に、マウス大脳皮質をモデルとして半球間抑制に関わる細胞種を同定し論文化する。また、アセチルコリン神経系を介した半球間抑制の操作により超適応を修飾する新しい方法を提案する予定である。

### B. 車椅子レースストップパラリンピアン脳の脳でみられる超適応現象の解明と複雑手指運動時の同側感覚運動領域の脱抑制様式に関する若年成人と高齢者との相違の検証 (内藤・浅田・中野)

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、車椅子レースストップパラリンピアン脳の脳でみられる超適応現象の解明を行った。通常手の運動中には運動野足領域の抑制がみられるが、この選手では手運動中に足領域の活性化がみられるという超適応現象を突き止めた(Morita et al. *Front Syst Neurosci* 2022)。さらに、この選手では手の固有受容感覚情報処理が亢進しており、手の受動運動中に実際の運動が惹起しないよう行動発現の抑制ネットワークが特徴的な働きをしていることを報告した(Morita et al. *Brain Science* 2022)。さらに、この選手では、左右運動野間の脳梁線維が発達しており、右手運動中でも両側運動野の活動がみられるなど、右手の運動制御が両側制御モードになっていることも発見した。複雑手指運動に関しては、研究分担者中野と共同で、高齢者では、若年成人とは異なり、右手指の複雑運動中に、安静にしている左手から不随意筋電図がみられることを明らかにした。複雑手指運動時には若年成人においても同側感覚運動領域の活動を同定することができるが、このうち背側運動前野は複数の対側感覚運動領域との機能結合を一貫して増大させ、手指が不器用な人ほど背側運動前野を強く動員していることを明らかにした。同側運動野は、若年成人では、単純手指運動時だけでなく複雑手指運動時にも抑制されたままであったが、高齢者の複雑運動時にはこの抑制が消失しており、これが左手の不随意筋活動の出現と深く関連する可能性が示唆された。

- [8] Morita T, Hirose S, Kimura N, Takemura H, Asada M, Naito E. Hyper-Adaptation in the Human Brain: Functional and Structural Changes in the Foot Section of the Primary Motor Cortex in a Top Wheelchair Racing Paralympian. *Front Syst Neurosci.* 16:780652. doi: 10.3389/fnsys.2022.780652. 2022

# 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 FY2022, the aim of our research group was to 1) confirm the previous result about the EMG changes to tendon-transfer surgery, 2) visualize the functionality of muscle and tendon after the surgery, and 3) to evaluate the sensory prediction error by measuring the extent of sensory gating during movement.**

## I. はじめに

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

## II. 目的

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

## III. 研究成果

本年度は、昨年度までに得られた再配置手術に関する研究成果の論文化を進め、本稿執筆時点で最終稿が完成する段階である。また、脳卒中患者のリハビリ試験中の筋シナジー解析に関する研究成果が論文化された（文献1）。その他、再配置手術後の筋シナジー変化を確認するための追試実験、手術前後で腱の滑走性や再配置筋の機能を超音波測定により可視化する研究、そして再配置後の皮質における感覚予測誤差の定量方法の開発に進展が認められた。以下、項目ごとに研究成果を報告する。

### 1) 筋再配置手術に対する運動出力系の適応（追試）

【はじめに】失った筋機能を取り戻すための治療として、損傷した筋と健全な別の筋の腱を付け替える筋再配置手術を行うことがある。筋再配置手術後しばらくすると、患者は再配置した筋を自由に動かせるようになる。この過程で神経系には適応的な変化が起きていると予想されるが、その適応メカニズムには未解明な点がある。本研究では、腱再配置後の適応過程を明らかにするため、マカクサル EDC と FDS の腱を再配置し、再配置前後でのタスク中の筋活動を約 8 ヶ月にわたって計測した。再配置後の筋活動、筋シナジーの変化を解析することで、神経系にどのような適応過程が表れるのかを調べた。マカクサルに対して精密把持運動のタスクを訓練した。

【方法】報酬の置いてある板上には報酬を固定するためのピンチ状の装置を設置し、ピンチ先端の下部には、把持の開始と終了を記録するための光電センサーを設置した。また、タスクの開始と終了の記録のために、板の両側にも光電センサーを設置した。板の両側センサーを後方及び前方から腕が通過した時をそれぞれタスクの開始と終了として定義し、より細かく分類するためにタスクの開始(task start), エサの掴み始め(food on), エサの掴み終わり(food off), タスク終了(task end)の4つのタイミングを設けた。筋電は、ワイヤー電極を計測対象の筋肉に直接刺入することで計測し、計測対象の筋肉には腱付け替えに使用される FDS と EDC に加え、これらの協働筋や、上腕筋など計 14 筋を採用した。なお、腱付け替えに使用する筋肉である浅指屈筋と総指伸筋は、不具合により計測不可能になるのを避けるため、筋肉の遠位部と近位部の 2 箇所電極を取り付けた。得られた計測データを基に、特に特徴的な筋活動を見せた food off タイミング周りに注目して筋電解析を行った。【結果】腱再配置前後における EDC と FDS の筋活動を比較したところ、EDC に関しては腱付け替え後に活動に変化が起きた後に元に戻るという傾向を見せた一方で、FDS は、腱再配置後のいずれの時期においても活動パターンやピークタイミングの変化は見られなかった。次に、腱再配置による筋肉群の協調的な活動変化の性質を調べるために、計測した全 14 筋の筋電データセットを用いて筋シナジー解析を非負値行列因子分解を用いて行ったところ、EDC とその協働筋から成る伸筋シナジーと、FDS とその協働筋からなる屈筋シナジーの 2 つのシナジーが抽出された。これらのシナジーの空間パターンと時間パターンの経時的な変化を観察したところ、空間パターンにおいては、シナジーの構成に大きな変化がない一方で、各筋肉への投射割合に関する長期的な変化を見せ、時間パターンにおいては EDC, FDS の活動変化と類似した変化を見せた。【考察】以上から、EDC と FDS の筋活動変化はそれぞれシナジーレベルで起こっており、腱付け替え後の長期的な適応によって、これらのシナジー同士は統合されていったと考えられる。

### 2) 再配置筋腱の滑走性や機能の画像可視化技術開発

【はじめに】神経麻痺や外傷性筋腱欠損に様々な術式の腱移行術が行われているが術後の機能転換における神経系のメカニズムは明らかになっていない。我々は腱移行後の神経系の適応機能を電気生理学的に捉えることを目的とし、マカクサル前腕腱移行モデルを用い研究している。移行腱滑走を筋直接刺激を用いて評価する方法を構築した。【方法】マカクサル前腕の浅指屈筋（FDS）と総指伸筋（EDC）を交差腱移行した。FDS 近位断端を直接 EDC に腱移行し、EDC 近位断端は下肢より採取した足底筋腱を移植腱として介し FDS 遠位断端と縫合した。1 週間のギプス固定+上肢体幹固定の後、術後 1,3,5,9,15,19 週目に筋刺激による移行腱の滑走評価を実施した。目的筋を刺激装置（DS8R, Digitimer）で刺激、超音波画像 B モードで筋内腱を同定し、その腱から導出される M モードの波を抽出、波形の振幅、持続時間、と面積を計測した。筋刺激時の示指および中指の動きを 2 台のカメラで撮影し、3 次元座標を DLT 法で再構築して定量化した。【結果】M モードの波形は、刺激強度に伴い増大した。50mA 刺激時の M モード波形の面積は、経時的にはほぼ一定で、直接筋刺激で一定の筋収縮が得られていることが示された。指の動きは EDC 刺激で IP 関節屈曲、FDS 刺激で MP 関節伸展が認められ、最終評価時まで移行腱の連続性が確認できた。【考察】腱移行による神経系の変化を研究する場合、腱移行の効果が持続していることが前提であり、命令に従い随意運動を行えない動物モデルでは客観的にこれを示す手法が必要である。本研究で開発した方法は、外部刺激により一定の筋収縮を得て、腱の連続性および滑走状態を指の動きを定量することにより客観的に示すことができるものと考えられた。

### 3) サル皮質における運動時の感覚予測誤差の抽出

【はじめに】ヒトには運動中に生じる感覚情報を抑制する神経メカニズムが存在する。この抑制は、順モデルによる感覚予測信号によってもたらされると考えられており、抑制後の信号は感覚予測誤差と捉えることができる可能性がある。このような感覚抑制は、大脳皮質の一次運動野（M1）、一次体性感覚野（S1）で生じることがわかっている。しかし、これらの脳領域内には階層的に感覚情報を処理する特定の領域が存在する。その領域それぞれで感覚抑制の強さが異なるのかどうかはわかっていない。そこで本研究は、感覚抑制が領域特異的に作用するシステムであるのかを理解するため、M1 を NewM1, OldM1 に、S1 を 3a, 1 野, 2 野に分け、感覚抑制の強さの違いを明らかにする。【方法】本研究は、サルの浅橈骨神経（SR）と深橈骨神経（DR）に神経刺激用のカフを慢性的に埋め込んだ。これらの神経はそれぞれ前腕背側

の皮膚感覚、手首の伸展筋群の筋感覚（固有感覚）を支配する末梢神経である。故に感覚モダリティに応じた選択的な活性が可能となる。この刺激技術を用いて、末梢神経電気刺激によって生じた誘発電位（SEP）を、手首の運動課題を行っているサルの S1 と M1 で記録した。解析では各領域で記録した SEP からピーク振幅と応答の潜時を求めた。

【結果】SR 刺激ではすべての領域で SEP が運動中に抑制された。運動中の 2 野の SEP は同じ S1 領域である 3a と 1 野と比べて抑制が弱い傾向を示した。また、NewM1 と OldM1 において明らかな違いはなかった。一方で、DR 刺激では、2 野以外の領域で運動中に SEP が抑制されたが、2 野のみ変化しなかった。NewM1 と OldM1 の抑制量の比較では明らかな違いは認めなかった。また、M1 で記録された DR および SR 刺激による SEP の潜時は 3a と比べ遅延を認めた。【考察】本研究では、S1 と M1 の各領域で運動中の SEP が減少し、その程度は領域間で異なることが示された。手からの体性感覚情報処理の流れは、皮質内で最初に感覚情報を受ける 3a が上流にあたり、下流は 2 野、1 野である。このように皮質内では階層的に情報処理を行う。さらに先行研究において 2 野は感覚入力 of 知覚に関与することが指摘されている。本研究の結果では、DR 刺激による SEP は 3a で抑制され、2 野では抑制されなかったことから、2 野で感覚の特徴抽出をするために、3a ではその入力の最適化が行われている可能性がある。その裏付けとしてヒトの研究において functional movement disorder の患者では運動主体感が低下していることに加えて、感覚野での感覚抑制が弱いことが報告されている。一方で、本研究では M1 の各領域での抑制の強さは 3a と同程度であり、SEP の潜時は 3a よりも遅かった。この結果は M1 が 3a で処理された入力をそのまま受けていることを示唆するものである。

## IV. おわりに

本年度は、上記以外にも ECOG 電極による皮質活動可塑性の評価技術開発を継続して行っている。技術確立後、皮質-皮質コヒーレンス、皮質-筋コヒーレンスなどの手法によって再配置筋制御の神経要因を特定してゆく。

## REFERENCES

- [1] Funato T, Hattori N, Yozu A, An Q, Oya T, Shirafuji S, Jino A, Miura K, Martino G, Berger D, Miyai I, Ota J, Ivanenko Y, d'Avella A, Seki K: Muscle synergy analysis yields an efficient and physiologically relevant method of assessing stroke. Brain Communications 4(4), 2022, fcaac200.

# 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 大学院生命科学系研究科

本研究項目では、超適応の観点から「身体認知や意欲などの正の情動が、運動学習を促進する」という仮説を検証、そのメカニズムを解明する。今年度の主な成果として、1) 身体認知の一種である「運動主体感」（自身が運動を引き起こしているという感覚）を非侵襲脳刺激で操作しながら、fMRI で脳活動を計測する実験を行った。その結果、感覚運動情報と運動主体感の関係が変化するとともに、運動主体感に関連する脳領域の脳活動に変化が見られることを確認した。これにより、主体感を操作することで学習を促進する基盤を構築した。

(今水) 2) 運動の結果が予測できない新規な運動学習において、主体感が形成される過程を心理実験で明らかにした。

(今水) 3) サルを用いた神経トレーシングにおいて、内側前頭皮質内の前部帯状皮質膝前部 (pregenual anterior cingulate cortex: pgACC) の浅層から扁桃体基底外側核 (BLA) に対する投射を新たに見いだした。この回路は、ネガティブな気分を抑制、意欲の生成や維持に関わっている可能性がある。

(筒井) 4) サルを対象に、バーチャルリアリティ装置を使った心理物理学の実験を展開し、サルを用いて運動主体感の研究を行うための基盤を確立した。(筒井と Sony CSL 笠原博士らとの共同研究) 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・促進する技術の基盤を構築することを目指す。

## III. 研究成果

### A. 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、高精度経頭蓋交流電流刺激 (HD-tACS) を用いて、運動主体感に介入する実験を継続した。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) を報告してもらった。昨年度までの成果で、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もとに、2つの領域の機能的な結合に介入する実験を実施した。その結果、2つの領域に 8 Hz の反同期刺激を与えると (図 1 A), 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することを発見した。今年度は、同じ課題を行っているときの脳活動を fMRI で計測した。その結果、行動レベルで昨年と同様の結果を再現できた (図 1 B)。脳活動では、反同期刺激を与えたとき、右下頭頂小葉では活動が低下し、右下前頭回では上昇する傾向が確認できた (図 1 C)。また、課題を行わない安静時に、同様の脳刺激を施した実験を行い、反同期刺激では、他の刺激と比較して、刺激領域に特異的な変化が見られることを確認した。さらに、下頭頂小葉と下前頭回を単独で刺激した場合には、予測誤差と主体感評価の相関に有意な

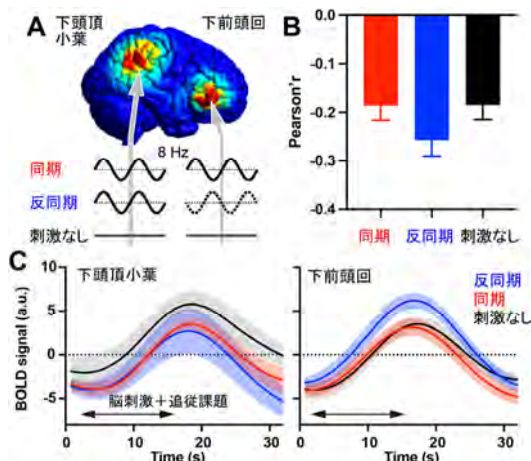


図1 脳刺激による予測誤差-主体感評価の操作 (A) 刺激方法 (B) 脳刺激による予測誤差-主体感評価の変化 (C) fMRI 信号の変化

変化は見られず、2つの領域の活動が同時に変化することが重要であると考えられる。

### B. 新規な運動学習における主体感の形成過程

運動主体感の代表的なモデルである「比較器モデル」では、「運動結果の予測」と「感覚フィードバック」の差（予測誤差）が主体感を決める上で重要であるとしている。しかし、超適応で想定されている、身体の構造が大きく変わるような劇的な変化では、運動の結果を予測することは困難である。結果が予測できない新規な運動では、どのように主体感が形成されるのであろうか？ 研究代表者ら（田中拓海・今水）は、この疑問に答えるために、データグローブで計測した複数の関節センサー値を主成分分析にかけ、第1成分と第2成分で、画面上のカーソル位置を操作するという新規な学習課題において、主体感の変化を調べた。その結果、1) 結果を予測することが難しい学習初期では、運動とその結果の同期性が主体感に影響を与えること、2) 学習が進み、結果が予測できるようになると、予測誤差にもとづいて主体感が形成されること、を示す結果が得られた。

### C. 意欲の生成や維持にかかわる回路の同定に向けて

分担者である筒井らのグループでは、これまでに、サルの内側前頭皮質の腹側部の神経活動を抑制すると、うつ病様の症状が誘発され、その中でも特に顕著な症状が、意欲の減退であることを示している。この内側前頭皮質から扁桃核への投射について調べるために、扁桃核に逆行性のウイルストレーサー（AAV-retro）を注入した。その結果、前部帯状皮質膝下部（subgenual anterior cingulate cortex: sgACC）の深層の細胞が、扁桃核の基底外側核（BLA）や基底内側核（BMA）に強い投射を送っていることが確認されたほか、新たに、前部帯状皮質膝前部（pgACC）の浅層から、BLAへの投射が見いだされた。大脳皮質の浅層から基底核への投射は非常にまれであるので、この新たに見いだされた回路が、どのような役割を持っているのか、機能的解析をすすめていくことが期待される。

### D. サルにおける運動主体感

分担者である筒井らのグループは、Sony CSLの笠原博士のグループとの共同研究により、次のような研究を行った。サルに到達運動を行わせながら、ディスプレイに映し出される自らの手の動き（視覚フィードバック）に時間的あるいは空間的な変位を加えることを可能とするバーチャル・リアリティ（VR）システムを開発するとともに、この装置を用いて、ボード上に規則的に配置されたイモの小片を拾わせる food picking を行わせ、サルの「運動主体感」に関わる心理物理学的検討を行った。まず、驚愕刺激としての蜂を用いて、これがディスプレイに映し出された手に重なるようにしたところ、即座に手を引っ込めて、画面上の蜂を目で追うような反応を見

せた。同時に計測していた心拍については、蜂の出現に伴って、優位な増加を示した。サルの手が画面上に映っていないときに蜂を出現させても、心拍は上昇しなかった。このことから、画面上に映し出された手を、自分の手だと認識していることが示唆された。次に、画面に映し出される手の動きに、時間的な遅延を加えたところ、短い遅延時間では手の動作へ顕著な影響は見られなかったが、遅延が一定時間を越えると、遅延が長くなるほど food picking の動作が遅くなり、また運動軌道に動揺が見られるようになった。この結果は、運動にかかわる視覚フィードバックに加えられた遅延が、一定時間より短ければ、運動主体感が保たれるが、その閾値を超えると運動主体感が失われることを反映していると考えられた。以上の心理物理学的実験により、サルがヒトと同様に「運動主体感」をもっている可能性が示唆された。

### E. 成果の論文化

研究代表者らのグループでは、発話における運動主体感に関する研究を *Psychological Science* 誌に掲載し、プレスリリースを行った[1]。運転行動における柔軟なスキルの切り替えを支える神経基盤に関する fMRI 研究を *Frontiers in Human Neuroscience* 誌に掲載した[2]。分担者（筒井）らのグループでは、サルの内側前頭皮質腹側部の神経活動を、低頻度の反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）によって抑制する操作を行い、活動量や意欲の低下、血中コルチゾールの上昇など、うつ病様の行動的・生理的症状を誘発した研究について、*Experimental Neurology* 誌に掲載するとともに、プレスリリースを行った[3]。

## IV. おわりに

運動主体感に関しては、脳刺激による主体感の操作において、主体感に関連する領域の脳活動が変化していること、安静時の脳活動からその変化は領域特異的であること、2領域に同時に介入することが重要であることが解り、主体感操作のメカニズムの理解が進んだ。また、運動結果が予測できないような新規な学習で、運動主体感がどのように形成されるかが明らかになり、超適応における促進方法の設計に重要な示唆が得られた。さらに、サルを用いて運動主体感を研究するための研究基盤を構築することができた。意欲に関しては、その生成や維持に重要な役割を果たしている可能性のある神経回路が、新たに同定された。

## REFERENCES

- [1] Ohata, R., Asai, T., Imaizumi, S., Imamizu, H. (2022) My voice, therefore I spoke: The sense of agency over speech is enhanced by hearing self-voice. *Psychological Science*. 33(8), pp. 1226–1239.
- [2] Ohata, R., Ogawa, K., & Imamizu, H. (2022). Neuroimaging Examination of Driving Mode Switching Corresponding to Changes in the Driving Environment. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, e788729.
- [3] Nakamura S, Kishimoto Y, Sekino M, Nakamura M, Tsutsui KI. (2022) Depression induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to ventral medial frontal cortex in monkeys. *Exp Neurol*. 357:114168

# A04 研究項目の研究成果報告

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**— Our research projects aimed at testing the hypothesis that the alteration of neural dynamics following abnormal DA or ACh neurotransmissions may lead to the change of the “rule of the conduct” as one of the mechanisms of “hyper-adaptation.” In the fourth year, we performed animal experiments and human clinical studies. Takakusaki and colleagues have examined the role of midbrain DA-ACh interaction acting on the posture-gait control system in the brainstem-spinal cord in the cat. Hanakawa and colleagues have been developing simultaneous EEG-fMRI to evaluate a dynamic profile of functional connectivity between distinct neural networks in elders relating to DA content and Aβ accumulation. These studies will clarify the relationship across cognitive functions, neural network dynamics, and neurotransmitters underlying hyper-adaptation generation.

## I. はじめに

加齢に伴う脳内のドーパミン (DA) やアセチルコリン (ACh) などの神経伝達物質の減少は、運動機能や高次脳機能の障害をきたすパーキンソン病 (PD) やアルツハイマー病 (AD) の発症に関与すると考えられている [X, Y]. これらの加齢性脳疾患における脳と身体機能の低下を克服するためには、高次脳機能や運動機能の制御に上記神経伝達物質がどのように関与するのかを理解すると共に、伝達物質の減少下にて働く超適応の仕組みを解明する必要がある。

A04 項目のミッションは、DA や ACh 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 4 年次 (2022 年度) は「中脳 DA-ACh 系の相互作用による脳幹-脊髄姿勢-歩行制御機構の解析 (動物実験)」と「DA 低下や Aβ蓄積と関連する脳活動・結合ダイナミクス計測法開発の基礎研究 (臨床研究)」を実施するとともに、数理モデル構築のためのデータ提供を開始した。

## II. 目的

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、実験動物として除脳ネコを用いて、中脳における黒質緻密部 (SNc) と脚橋被蓋核 (PPN) の間の DA 系-ACh 系の相互作用が脳幹-脊髄の姿勢-歩行制御機構の活動をどのように調節するのかを解析する。花川グループ (研究分担者; 京都大学) は臨床研究を遂行する。現在構築中の健康高齢者、認知症、PD を対象とした PADNI コホート (<https://padni.org/>) [3] 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と fMRI の同時計測を含む脳ダイナミクス変化の測定を行う。加齢に伴うヒトの脳活動ならびに脳の各領域の結合ダイナミクスの変化と、認知機能を中心とする脳活動変化を統合的に計測し、数理モデル構築のためのデータ提供を目指す。またこれらの研究と並行して、DA 低下、脳活動・結合ダイナミクスの計測法の信頼性向上のための測定を行いつつ、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

本年度の具体的成果は以下の 2 点である。

### 4. 脳幹への DA 作動性投射系による姿勢筋緊張と歩行の調節 (高草木・旭川医大)

Figure 1A と 2A は各々 DA 作動系による姿勢筋緊張と歩行調節機構の作業仮説の模式図である。中脳には SNc-DA 系と PPN-ACh 系による相互入出力系が存在する。高草木らは急性除脳ネコ標本を用いて、PPN 領域に投射する DA 系が筋緊張と歩行運動の調節に関与するか否かを解析した。中脳吻側で上位脳を離断した除脳ネコの後肢抗重力筋 (ヒラメ筋) は持続的に収縮し、ネコは反射直立姿勢を維持する (Fig.1B 左)。しかし、一側 PPN に DA を微量注入すると、両側のヒラメ筋活動が消失した (Fig.1A 右)。また、黒質網様部 (SNr) に GABA 作動薬の Muscimol を微量注入し、SNr から PPN への抑制作用を遮断すると、PPN-ACh ニューロンの活動増加と筋緊張の消失が誘発された (Fig.1C)。

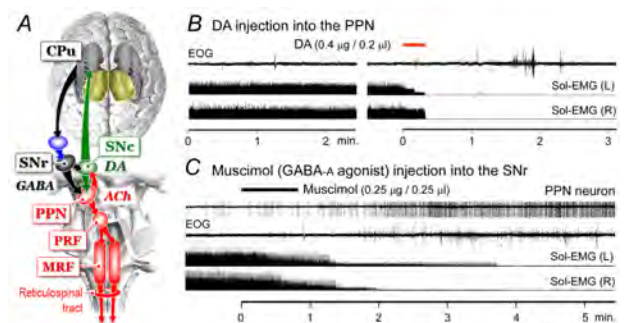


Figure 1; DA and GABA effects on PPN postural control system

一方、楔状核と PPN の一部に存在するグルタミン (Glu) 作動性ニューロンは、中脳歩行誘発野 (MLR) を構成する。この領域への DA 微量注入によって、数分後に、ネコの自発歩行が誘発された。その歩容はトレッドミルの速度に対応して (slow-walking ~ gallop) 変化した (Fig.2B)。これら成績は、

MLRを含むPPN領域に投射するDA作動性経路は、AChニューロンとGluニューロンに作用して、各々、姿勢筋緊張と歩行の調節に関与することを示唆する。

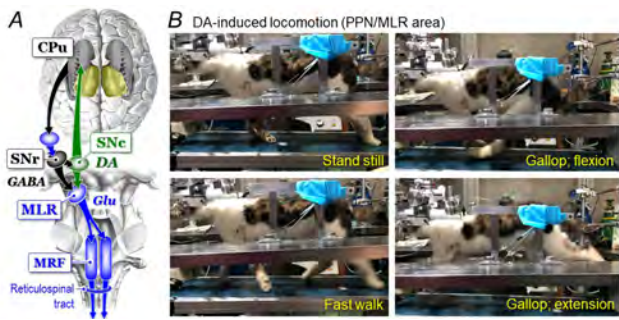


Figure 2; DA effects on MLR locomotor control system

**B. ヒトにおける脳活動・結合ダイナミクス計測法の開発とDAイメージング法の開発と検証に係る臨床研究（花川・京都大学）**

研究分担者の花川は、機能的MRI等の神経画像を用いて、DAの影響を強く受ける皮質基底核回路の動的変化や、パーキンソン病（PD）等による脳内ドーパミン低下に伴う神経回路ダイナミクスの適応的变化を解明するとともにDA評価法の開発を行なっている。本年度は本研究の技術的基礎である脳波と機能的MRIの同時計測系を用いて、大脳基底核の一部である被殻の活動が若年健康者によるbrain-computer interface（BCI）の操作の成否を反映することを示した。さらに被殻の活動が淡蒼球、視床を介して大脳皮質運動野で生成するミュー律動の同期状態に影響を及ぼし、引いてはミュー律動の同期状態が規定するBCI操作の成否に関わることを示した[4]。PDの病態と神経回路の動態変化については、PDとその関連疾患に特徴的な歩行障害であるすくみ足についての知見を得た[5]。すくみ足は、歩行開始時や歩行転換時に足が地面に吸い付いたように前に出なくなる病態であるが、感覚刺激、情動や認知・注意など様々な影響を受けることが知られている。安静時機能結合MRIを用いて、すくみ足の指標（NFOGQ）を脳機能結合の相関を調べた

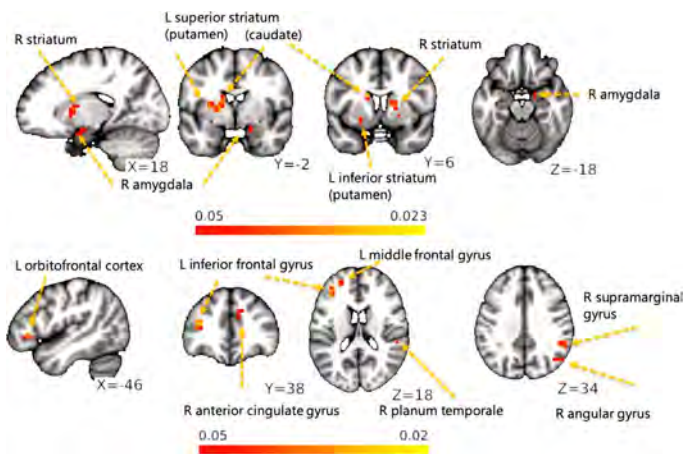


Figure 3; Network correlates of freezing of gait in Parkinson's disease

ところ、皮質下運動回路、扁桃体を含む情動回路、認知・注意に関わる前頭頂項回路との関わりを見出した（Figure 3）。これらの領域間の結合指標を用いてすくみ足の程度や有無を推定することができた。他にも、第一期公募班の阿部らとの共同研究による成果を挙げた[6]。

IV. おわりに

次年度（最終年度）高草木グループは、今年度の研究成果をより確実にするためのネコ急性実験を継続すると共に、上位脳に投射するACh系とDA系による姿勢と歩行の調節機構に関する研究を展開する。具体的には、分子遺伝学的手法を用いて、大脳皮質から脳幹に投射する皮質網様体投射系が、認知的な姿勢と歩行の調節に中核的な役割を果たすか否かを検証すると共に、皮質網様体投射系の活動にACh系とDA系の果たす役割を検討する。

花川グループは、次年度において「超適応」の観点から、DA低下状態の脳結合ダイナミクスの変化の研究を継続しつつ、新しいDA評価法の提案を目指す予定である。

REFERENCES

- [1] Takakusaki K, Takahashi M, Noguchi T, Chiba R. Neurophysiological mechanisms of gait disturbance in advanced Parkinson's disease patients. *Neurol Clin Neurosci* 2022. DOI: 10.1111/ncn3.12683
- [2] Takakusaki K. Gait control by the frontal lobe. Chapter 5. *Motor System Neuromuscular Disorders, Vol 1. in Handbook of Clinical Neurology 3rd Series*. 2023 (in press)
- [3] Wakasugi N and Hanakawa T: It is time to study overlapping molecular and circuit pathophysiologies in Alzheimer's disease and Lewy body disease spectrums. *Front Systems Neurosci* 15:777706, 2021. 2021.11.18 doi.org/10.3389/fnsys.2021.777706
- [4] Kasahara K, DaSalla CS, Honda M, Hanakawa T: Basal ganglia-cortical connectivity underlies self-regulation of brain oscillations in humans. *Commun Biol* 5(1):712, 2022. doi.org/10.1038/s42003-022-03665-6
- [5] Togo H, Nakamura T, Wakasugi N, Takahashi Y, Hanakawa T: Interactions across emotional, cognitive, and motor networks underlying the freezing of gait. *Neuroimage: Clin.* 2023. doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103342
- [6] Takasawa E, Abe M, Chikuda H, Hanakawa T: A computational model based on corticospinal functional MRI revealed asymmetrically organized motor corticospinal networks in humans. *Commun Biol* 5(1): 664, 2022 doi.org/10.1038/s42003-022-03615-2



# A05-1 研究項目の研究成果報告

竹内 雄一

北海道大学 大学院薬学研究院

**Abstract**—We develop a brain stimulation technology that reinforces a target brain state by precisely timed stimulation of the brain reward system toward beneficial reorganization of the neural circuit in the brain to control brain disorders. Toward the goal, the following four research milestones have been achieved during this fiscal year: **A, Control of pathological fear memory of rats by time targeted stimulation of the brain reward system; B, Identification of a brain activity that maintains positive mood in rats; C, Establishment of a decoding and quantification system of seizure susceptibility from large-scale electrophysiological brain activity recordings during interictal states of epileptic rats; D, Preparation of a recording and real-time intervention system for Alzheimer’s disease model mice.**

## I. はじめに

てんかんやアルツハイマー病等の神経疾患およびうつ病や心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 等の神経疾患は薬物抵抗性例が多い。そのような薬物抵抗性脳疾患の制御には脳深部刺激法等による脳内ネットワーク再編 (超適応現象) の誘導が有効である可能性がある。[1] ただし脳内ネットワーク再編は適切に生じた際は障害の回復など好ましく働くが、一方不適切に生じた際は障害が回復しないまたは例えば幻肢痛のような病態に陥るなど好ましくない結果を生じてしまう。しかしながら脳内ネットワーク再編を適切に強化・誘導する手法はこれまで殆ど知られていない。そこで研究代表者らは、これまでに研究開発してきた時間特異的脳刺激法 [2] と脳内ネットワーク再編の正の強化子となる報酬系脳領域刺激 [3] とを組み合わせることで脳内ネットワーク再編を適切にガイドできる可能性があると考え、時間特異的報酬系脳領域刺激法 (閉ループ脳刺激法) の研究開発を推進している (Fig. 1)。[4]

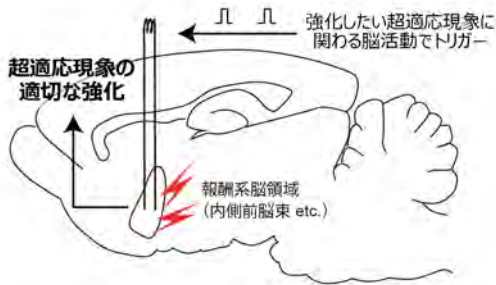


Fig. 1. 超適応現象を適切に強化する閉ループ脳刺激法 [4]

## II. 目的

そこで本研究項目の目的を“時間特異的報酬系脳領域刺激による脳内ネットワーク再編の適切な強化法の開発”と定めた。具体的にはてんかん、アルツハイマー病、うつ病、PTSD の各モデル動物の疾患様症状について、それぞれ緩解もしくは緩解に向う脳状態の強化により、各症状の制御を目指す。本年度は、PTSD 様症状の制御、うつ病様症状に関わる脳活動の同定、てんかんの発作感受性を説明する脳活動パターンの解読法の開発を行い、さらにアルツハイマー病モデルマウス [5] における脳活動記録および報酬系脳領域刺激システムを構築した。

## 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. 時間特異的報酬系脳領域刺激による心的外傷後ストレス障害の制御

音刺激および足底電気刺激 (CS+ US+) で恐怖条件付けたラットについて音刺激のみの環境 (CS+ US-) で恐怖記憶の消去学習を行い、その後の睡眠中に記憶の固定化に関与すると考えられている海馬シャープウェーブ・リップル波 (Sharp Wave / Ripple : SWR) でトリガーした報酬系脳領域刺激を行った。すると SWR をトリガーにして報酬系脳領域刺激を行った群においては恐怖すくみ反応を指標とした恐怖記憶の消去が無刺激群に比べ有意に効率的に学習された (Fig. 2)。[6]

### B. うつ病様症状に関係する正の気分維持に関わる脳活動の同定

嗅球摘出ラットでは、ショ糖嗜好性試験の成績低下 (無欲症状を反映) 等うつ病様症状が認められ、うつ病のモデルとして用いられている。しかしながら嗅球摘出に伴う脳障害や炎症、またはどのような脳活動変化が当該うつ病様症状を生じるのかは不明であった。我々は嗅球におけるガンマ周波数帯オシレーションパターンの実時間解析および梨状皮質刺激システムを構築し、嗅球-梨状皮質間ガンマ周波数帯カップリングを双方向性に制御することで、当該脳活動パターンがショ糖嗜好性試験の成績を指標とした正の気分の維持に関わると明らかにした。[7]

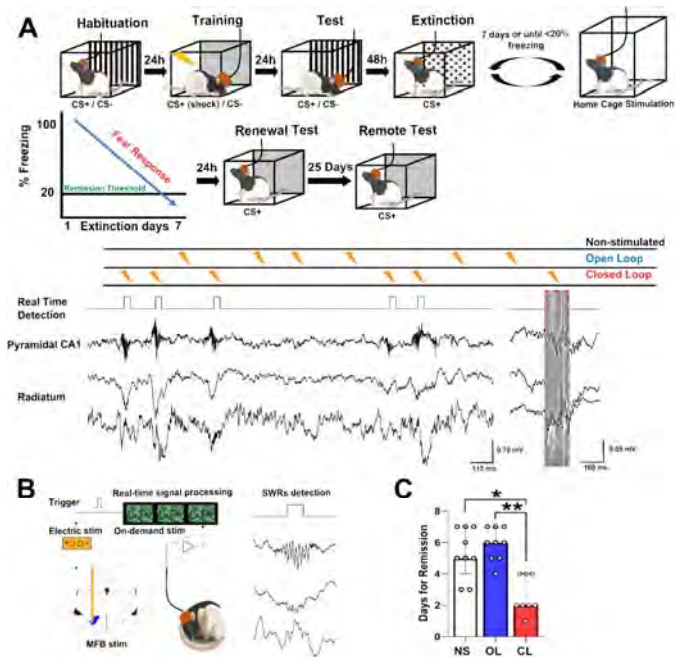


Fig. 2. 消去学習後睡眠時における海馬シャープウェーブ・リップル波をトリガーにした報酬系脳領域刺激は恐怖記憶の消去を強化する。[6] A: 実験スケジュールおよび記録・刺激システム。B: 閉ループ内側前脳束刺激システム。C: 恐怖すくみ反応の8割減少にかかる日数。

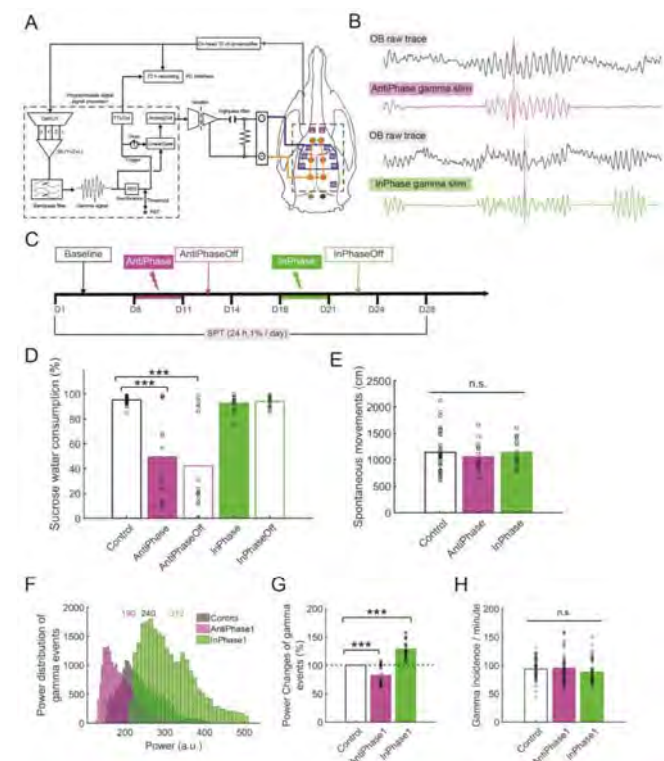


Fig. 3. 嗅球-梨状皮質間のガンマ周波数帯カップリングは正の気分を維持する。[7] A, B: 嗅球ガンマ周波数帯オシレーションパターンによる梨状皮質の実時間電気刺激システム。C: 実験スケジュール。D: ショ糖嗜好性試験の成績。E: 自発運動量。F-H: 梨状皮質ガンマ周波数帯オシレーションの双方向性制御。

### C. 全脳活動記録による発作感受性の解読・定量法開発

てんかんの発作感受性を脳活動からリアルタイムに解読できれば、発作感受性が低い脳状態を選択的に強化することが可能になる。そのため発作間欠期の大規模脳活動記録から、機械学習の一種であるクロススペクトル因子分析法 (CSFA) を用い[8]、発作感受性を解読・定量する手法を開発した (Fig. 4)。

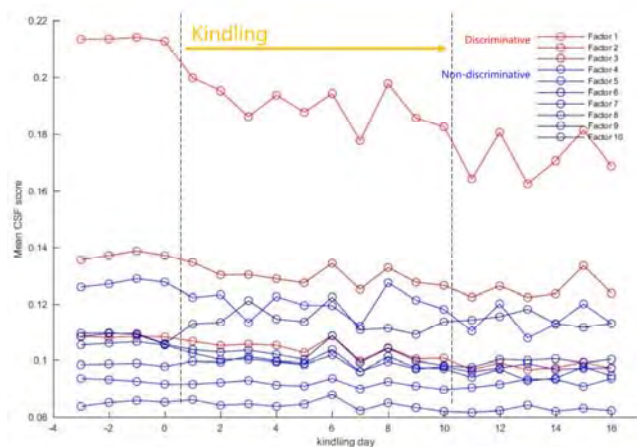


Fig. 4. 大規模脳活動記録および機械学習を利用したラット海馬電気キンドリリングモデルにおける発作感受性の定量。連日のキンドリリングによる発作感受性付加に伴い特定脳活動パターン (因子1) が減少した。

### IV. おわりに

本年度は時間特異的報酬系脳領域刺激による PTSD 様症状の制御を達成し、うつ病、てんかん、アルツハイマー病モデルの脳状態を実時間観察・解析するシステムを構築した。次年度は、PTSD 以外の疾患モデルについて時間特異的報酬系脳領域刺激による症状制御を検討する。

### REFERENCES

- [1] Y. Takeuchi, A. J. Nagy, L. Barcsai, *et al.*, "The medial septum as a potential target for treating brain disorders associated with oscillopathies," *Front. Neural Circuits*, vol. 15, pp. 701080, July 2021.
- [2] Y. Takeuchi and A. Berényi, "Oscillotherapeutics - Time-targeted interventions in epilepsy and beyond," *Neurosci. Res.*, vol. 152, pp. 87-107, March 2020.
- [3] H. Norimoto and Y. Ikegaya, "Visual cortical prosthesis with a geomagnetic compass restores spatial navigation in blind rats," *Curr. Biol.*, vol. 25, pp. 1091-1095, April 2015.
- [4] 原巧樹, 竹内雄一, "報酬系脳領域刺激による脳疾患治療," *Medical Science Digest*, in press.
- [5] T. Saito, Y. Matsuba, N. Mihira, *et al.*, "Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease," *Nat. Neurosci.*, vol. 17, pp. 661-663, May 2014.
- [6] R. O. Sierra, L. K. Pedraza, L. Barcsai, *et al.*, "Closed-loop brain stimulation to reduce pathologic fear," *bioRxiv*, 2022.07.24.501314, July 2022.
- [7] Q. Li †, Y. Takeuchi †, J. Wang, *et al.*, "Reinstating olfactory bulb derived limbic gamma oscillations alleviates depression," *bioRxiv*, 2022.02.01.478683, February 2022.
- [8] 竹内雄一, "てんかん発作のオンデマンド制御法と発作感受性定量法の開発," *Medical Science Digest*, vol. 46, pp. 118-121, February 2020.

# A05-2 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。さらに、発症から慢性期までに至る身体特異性注意、上肢使用頻度および上肢機能の長期的変化とこれらの関係を明らかにした。しかし、上肢使用頻度に関連する脳の機能・構造や身体意識を高める方法は明らかではない。本研究では、亜急性期脳卒中患者を対象とし、上肢回復過程における脳の機能・構造の可塑的变化を fMRI と DTI を用いて計測した。さらに、上肢使用頻度と上肢機能を、それぞれ加速度計と臨床評価指標である FMA にて計測し、上肢回復過程における脳機能・構造と使用行動および機能の関係を解明を目指した。結果、使用行動と機能の回復には異なる脳領域・神経路が関連することを明らかにした。この結果は、上肢の使用行動と脳機能・構造との関係について新たな知見をもたらした。脳卒中後の上肢使用を促進するリハビリテーション戦略の構築に貢献する可能性がある。また、肢体不自由者における四肢使用頻度と身体意識の関係をより深く理解するために、下肢切断患者の義足への身体特異性注意を測定し、歩行獲得過程における身体特異性注意の使用依存性の増加を明らかにした。更に、身体意識の一つである身体所有感の操作が脳卒中患者の模倣運動練習の効果に及ぼす影響を検討し、麻痺手の身体所有感の増加が模倣運動練習の効果促進することを明らかにした。これらの成果は、脳卒中患者や切断患者の知見を糸口として肢体不自由者における身体意識と機能・行動の関係を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化も着実に進めた。

## 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、生活の質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身体意識の変容機構の理解と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。さらに、発症から慢性期までに至る身体特異性注意、上肢使用頻度および上肢機能の長期的変化とこれらの関係を明らかにした[2]。しかし、上肢使用頻度と脳の機能・構造がどのような関係にあるのかは明らかではない。また、肢体不自由者の四肢の使用頻度と身体特異性注意の関係や、身体意識の一つである身体所有感の操作が上肢運動機能に与える影響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回復過程における脳の機能・構造と上肢使用頻度の長期的変化とこれらの間の関係を明らかにすることである。これにより、脳卒中片麻痺患者の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、肢体不自由者を対象に、四肢の使用頻度と身体特異性注意の関係、更には身体所有感の増加が運動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、肢体不自由者における身体意識と機能・行動の関係を多角的に理解することに寄与することを目指した。

## 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. 脳卒中患者の上肢回復過程における麻痺側上肢の使用頻度と脳機能・構造の関係

初発の亜急性期脳卒中患者 25 名を対象に、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、1 ヶ月後、2 ヶ月後、6 ヶ月後とした。上肢使用頻度は加速度計を両手首に装着して計測し、上肢機能は Fugl-Meyer Assessment (FMA) を測定した。脳機能は機能的磁気共鳴画像 (fMRI) にて麻痺手運動時の脳活動を、脳構造は拡散テンソル画像 (DTI) を撮像し fractional anisotropy (FA) 値を求め、各指標との関係を調べた。結

果、上肢使用頻度と上肢機能は6ヵ月までの期間に改善した。使用頻度が最も改善した期間の使用頻度の変化量は後頭頂葉の活動と相関を示し、前頭-頭頂連絡線維の非損傷側に対する損傷側 FA 値の比 (FA 比) は最終的な (6ヵ月) 使用頻度と相関があった。最終的な上肢機能は損傷側一次運動野の活動および皮質脊髄路の FA 比と相関があった。以上から、脳卒中後の上肢回復過程において、使用行動と機能の回復には異なる脳領域・神経路が関連することを明らかにした。これらの結果は、上肢の使用行動と脳機能・構造との関係について新たな知見をもたらした。脳卒中後の上肢使用を促進するリハビリテーション戦略の構築に貢献する可能性がある。

#### B. 下肢切断患者における義足への身体特異性注意の使用依存性の増加

これまでに健常者における手と足に対する身体特異性注意は検討されているが[3]、下肢切断患者の歩行獲得過程において義足への身体特異性注意がどのように変化するのかわからない。義足を上手に使用している下肢切断患者は、義足に対してより多くの注意を向けている可能性がある。我々は、義足歩行の練習を開始した下肢切断患者の義足に対する身体特異性注意を縦断的に測定し、歩行能力との関係を検討することを目的とした。研究対象は、下肢切断患者 11 名であった。身体特異性注意の測定には、視覚刺激検出課題を使用した。歩行リハビリテーションの初期段階では、義足への注意は健康な足よりも低かった。しかし、最終段階では、両下肢の注意の間に有意差はなかった。相関分析の結果、義足の使用期間が長いほど義足への身体特異性注意が高いことが明らかになった。これらの発見は、義足を使用した歩行を獲得すると、健側下肢と同様に注意が向けられることを示唆している。また、自立歩行が可能となると、義足がまるで身体の一部のように感じられるとの発言が聞かれた。これらの発見は、義足の使用が義足に関する視覚情報と動きの統合を引き起こし、義足の身体化をもたらしたことを示唆している。[4]

#### C. 脳卒中患者の身体所有感の操作が上肢模倣運動練習へ与える影響：ヘッドマウントディスプレイを用いた疑似手錯覚(Virtual hand illusion: VHI)による錯覚誘導を用いた研究

脳卒中後のリハビリテーションにおいて、日常生活における麻痺肢の積極的な使用は、重要な課題のひとつである。麻痺肢に対する身体所有感を向上させることは、麻痺肢の使用頻度の増加を促し、学習性不使用の予防につながると考えられる。身体所有感とは、自分の身体が自分のものであるという感覚であり、視覚、触覚、固有感覚などの情報の統合により生成される。ラバーハンド錯覚 (RHI) は、身体所有感を操作する実験手法のひとつである。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。本研究では、脳卒中片麻痺患者を対象とし、RHI の原理を利用した身体錯覚

を患者の麻痺手に施すことによって、患者の麻痺肢に対する身体所有感の変化の体験が、後に続いて実施される模倣運動練習の運動出力を促進するかどうかを調査した。

脳卒中片麻痺患者 13 名を対象とし、ヘッドマウントディスプレイを介して事前に記録されたビデオを提示することにより、RHI の原理を応用した疑似手錯覚(VHI)による錯覚誘導と模倣運動練習を組み合わせた実験を行った。視覚同期した刺激によって錯覚が誘導された後に行った模倣運動において、麻痺手のより大きな手指関節角度の変化が観察された。このことから、観察している身体への所有感が内在的な運動能力の誘発を促進することを明らかにした。このような身体意識に着目した運動観察練習は、脳卒中後のリハビリテーションにおける新しい介入方法の開発に貢献する可能性がある。

#### IV. おわりに

脳卒中患者の上肢回復過程において、使用行動と機能の回復には異なる脳領域・神経路が関連することを明らかにした。この結果は、上肢の使用行動と脳機能・構造との関係について新たな知見をもたらした。脳卒中後の上肢使用を促進するリハビリテーション戦略の構築に貢献する可能性がある。加えて、肢体不自由者における四肢使用頻度と身体意識の関係をより深く理解するために、下肢切断患者の義足への身体特異性注意を測定し、歩行獲得過程における身体特異性注意の使用依存性の増加が明らかになり、肢体不自由者の四肢の使用頻度と身体特異性注意の関係をより深く理解するための知見を得ることに成功した。さらに、身体意識の一つである身体所有感の操作が上肢の模倣運動の効果に与える影響を検討し、麻痺手の身体所有感の増加が模倣運動の効果を促進することを明らかにした。これらは、脳卒中後の身体意識を増強し運動機能や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詳細に調べ、脳卒中患者の回復過程における身体意識と使用行動に關与する脳機能・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.-I. 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 *et al.*, "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 *et al.*, "Body-Specific Attention to the Hands and Feet in Healthy Adults," *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 15, Jan. 2022
- [4] N. Aizu, Y. Oouchida, K. Yamada, K. Nishii, and I. Shin-Ichi, "Use-dependent increase in attention to the prosthetic foot in patients with lower limb amputation," *Sci. Rep.*, vol. 12, no. 1, p. 12624, Dec. 2022

# A05-3 研究項目の研究成果報告

木村 梨絵

東京大学 国際高等研究所 ニューロインテリジェンス国際研究機構

**Abstract— Blindly over-adapting or failing to adapt to the external environment often leads to mental and physical illnesses and, in many cases, a decline in our quality of life (QOL). Optimal adaptation is thought to be essential to improving QOL. Using rats performing visual discrimination tasks, we aim to clarify how the adaptation to changes in visual stimulation is influenced by mental stress and developmental disorders. By examining the visual responses in the multidimensional brain systems across multiple regions, we aim to understand the neural basis of optimal adaptation to the external environment.**

## I. はじめに

膨大な情報にあふれた現代社会でストレスを抱えながらも適応して生活を送るために、多くの人は、意識的・無意識的にかかわらず、不快な情報を排除することがある。これは感覚知覚についても当てはまり、不快な感覚情報を減弱させて適応して知覚することがある。これが過度になると、適応しすぎで心因性の感覚障害が生じることになる。器質的異常を検出できないにも関わらず、心理的な原因によって、心因性視覚障害の場合には視力の低下や視野の欠損が見られる。一方、社会性の障害と、限定された行動・興味が大きな特徴とされる自閉スペクトラム症では、感覚過敏や感覚鈍麻の感覚の問題が多く認められる。視覚過敏の場合には、太陽光を非常にまぶしく感じて目の前が真っ白に感じたり、蛍光灯の明かりをチカチカ痛く感じたりする。快適に知覚できるように、脳内で神経活動を調節、適応することができていないと考えられる。いずれの場合でも、外部環境への適応に問題を抱えている。外部環境にやみくもに過度に適応するのも問題だが、ほとんど適応できないのも問題である。外部環境に適度に適応することが生活の質を高める上で重要になると考えられる。ストレスに適応する時の感覚情報表現において視床[1]におけるフィルタリングが重要な役割を果たすと考えられている[2]。急性のストレス負荷時には、感覚応答を増大させ、外部環境からより多くの情報を認知すると考えられるが、長期的に繰り返すストレスを負荷すると、そのストレス事象を予測することで、前頭前野等を活性化して、逆に感覚応答を減弱させると考えられる[3]。一方、自閉症の脳の神経回路内で、興奮に対する抑制の影響が弱まっている[4, 5]とか、トップダウンの予測よりもボトムアップ入力に重みがかけられている[6]との報告がある。また、前述のストレス適応時に重要な働きをする視床のうち、前核と背内側核内の神経結合が減少している[7, 8]。この領域は、前頭前野や

一次視覚野などの感覚野、連合野に投射することが知られている[9]が、この脳領野間の長距離結合については、逆に増加している[7, 8]。この結果として、異なる脳領野が同時に活動するようになって興奮性が高まり、感覚過敏が引き起こされると考えられる[7]。

我々は、これまでに頭部を固定したラットに縦縞と横縞を区別する視覚弁別課題をトレーニングし、この課題遂行中のラットから、一次視覚野深層の個々の細胞の発火活動をマルチユニット記録した。学習後に、視覚刺激のコントラストを下げた課題も行わせたところ、入力が強い高コントラストの視覚刺激よりも、入力が弱い低コントラスト刺激で強く反応する、低コントラスト優位な細胞が増加していることを見出した。さらに、低コントラストの課題の正解時に強く発火し、低コントラストの方位情報の表現に重要であることがわかった。外界を忠実に表現するとされる一次感覚野であっても、学習によって、弱い入力でも強く発火するという新たな機能を創出することで、細胞集団として低コントラストであっても情報を表現することが可能になった。外部視覚入力のコントラストの変化に適応することが明らかになった[10]。しかしながら、知覚レベルでの適応の程度に依存して、脳における神経回路および感覚応答がどのように適応しているのかについて、系統立てられた理解はあまりなされておらず、外部環境への適度な適応の神経基盤の理解には至っていない。

## II. 目的

本研究では、外部環境の変化、特に提示する視覚刺激を多様に変化させた時に、脳はどのように適応するのか、そして、この適応メカニズムは、適応レベルの異なる、ストレス負荷や自閉症の発達特性によって、どのように修飾されるのかを明らかにする。単一細胞、単一脳領野内の細胞ペア、多細胞間、そして、多脳領野間の多次元にわたる神経活動がどのように変化することで、外部環境への知覚レベルでの適度な適応を実現しているのかを理解することを目指す。

## III. 研究成果

本年度は、ラットに様々な視覚刺激を提示して、その視覚刺激に対する視知覚の適応を観察した。まず、タッチパネルオペラント実験装置を用いて、自由行動下のラットに縦縞と横縞を区別する視覚弁別課題を学習させた。その後、2つの縞の傾きの差分90度を保ったままで、

ランダムに回転させた。ラットは、提示された視覚刺激が縦縞に近い、横縞に近いかに依存して、弁別行動を選択した。45度の回転で縦縞と横縞のちょうど中間になるので、行動選択はチャンスレベルになったが、30度の回転くらいまでは、縦縞に近ければ縦縞の行動を選択することができた。一方、2つの縞の傾きの差分90度を保ったままで、徐々に連続的に回転させていくと、多くのセッションにおいて、1セッションという短い期間で、90度の回転、つまり反転させてもなお、正解することができた。ランダムに回転させた場合には、当然、回転前の行動を選択し、課題を正解することはできない。しかし、連続的に回転させた場合には、回転後の行動を選択し、課題を正解することができるようになった。一方、ラットを頭部固定の状態にして視覚弁別を行わせる実験では、次章に記載の理由から難易度が格段に高く、タッチパネルの実験のような大きな回転角度には適応できなかった。しかしながら、頭部固定状態でもタッチパネルの実験と同様の傾向が観察された。ランダムに回転した場合よりも、徐々に連続的に回転させると1セッションという短い期間で大きな回転角度にもある程度、適応できた。この時に、一次視覚野から神経活動を計測したところ、連続的に回転して大きな回転角度になっても、縦縞・横縞の視覚応答を比較的安定に維持した細胞がいくつか観察された。これが視覚刺激の回転に対して適応した知覚の神経基盤かどうかはさらなる検証が必要だが、その可能性があると考えられた。

また、現在、この視覚刺激の回転に対する知覚の適応が、課題の難易度というストレス負荷の程度に依存して変化するかどうかの実験を行っている。さらに、Neuropixels 電極を用いて多脳領野にわたる多細胞の発火活動を一齐に記録する大規模マルチユニット記録を行い、また、Tet-On 発現誘導システムにて記録時期特異的に蛍光カルシウムプローブ GCaMP を発現させ、多脳領野から広域カルシウムイメージングを行うための準備を進めている。

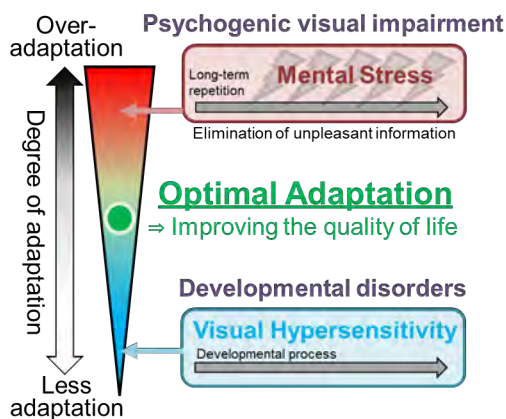


Fig. 1. Schematic diagram of optimal adaptation to the external environment.

#### IV. おわりに

本年度は、研究を開始したばかりなので、研究成果はあまり出てきていないが、新たに、自由行動下のラットにタッチパネルオペラント実験装置を用いて視覚弁別課題を行わせる実験系を取り入れた。だが、提示する視覚刺激のパラメーターを正確に決めるためには、眼とディスプレイの距離を一定に保てる頭部固定状態での実験が有効である。また、頭部固定は、神経活動の計測も容易にできる。しかしながら、記録箇所を受容野に視覚刺激を提示したいとなると1種類の刺激しか提示できず、2種類の縞を同時に比較することができない。また、各刺激に対応して、対称的な異なる運動をさせて行動の選択をさせる必要がある。これらの理由から頭部固定状態の実験の難易度が大幅に上昇してしまう。簡便に視覚刺激の回転に対する適応を観察するためには、タッチパネルを用いた実験は有効である。次年度には、この実験系によって、ストレス負荷を施したラットや、バルプロ酸を妊娠動物に投与することによって作製した自閉症モデルラットの、視覚刺激の回転に対する適応がどのように変化するかを検討する。

さらに、本年度にセットアップが完了する予定の大規模マルチユニット記録と広域カルシウムイメージングによって、神経活動を計測する。これによって、適度な適応の神経基盤の解明を目指す。

#### REFERENCES

- [1] M. M. Halassa, and S. Kastner, "Thalamic functions in distributed cognitive control," *Nat Neurosci*, vol. 20, no. 12, pp. 1669-1679, Dec, 2017.
- [2] 岡本 泰昌, "ストレスを感じる前頭前野—ストレス適応破綻の脳内機構—," *日本薬理学雑誌*, vol. 126, no. 3, pp. 194-198, 2005.
- [3] K. Onoda, Y. Okamoto, K. Shishida, A. Hashizume, K. Ueda, A. Kinoshita, H. Yamashita, and S. Yamawaki, "Anticipation of affective image modulates visual evoked magnetic fields (VEF)," *Exp Brain Res*, vol. 175, no. 3, pp. 536-43, Nov, 2006.
- [4] C. E. Robertson, and S. Baron-Cohen, "Sensory perception in autism," *Nat Rev Neurosci*, vol. 18, no. 11, pp. 671-684, Nov, 2017.
- [5] O. Yizhar, L. E. Fenno, M. Prigge, F. Schneider, T. J. Davidson, D. J. O'Shea, V. S. Sohal, I. Goshen, J. Finkelstein, J. T. Paz, K. Stehfest, R. Fudim, C. Ramakrishnan, J. R. Huguenard, P. Hegemann, and K. Deisseroth, "Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction," *Nature*, vol. 477, no. 7363, pp. 171-8, Jul 27, 2011.
- [6] E. Pellicano, and D. Burr, "When the world becomes 'too real': a Bayesian explanation of autistic perception," *Trends Cogn Sci*, vol. 16, no. 10, pp. 504-10, Oct, 2012.
- [7] C. Gernert, P. Falkai, and C. M. Falter-Wagner, "The Generalized Adaptation Account of Autism," *Front Neurosci*, vol. 14, pp. 534218, 2020.
- [8] D. Tomasi, and N. D. Volkow, "Reduced Local and Increased Long-Range Functional Connectivity of the Thalamus in Autism Spectrum Disorder," *Cereb Cortex*, vol. 29, no. 2, pp. 573-585, Feb 1, 2019.
- [9] T. E. Behrens, H. Johansen-Berg, M. W. Woolrich, S. M. Smith, C. A. Wheeler-Kingshott, P. A. Boulby, G. J. Barker, E. L. Sillery, K. Sheehan, O. Ciccarelli, A. J. Thompson, J. M. Brady, and P. M. Matthews, "Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging," *Nat Neurosci*, vol. 6, no. 7, pp. 750-7, Jul, 2003.
- [10] R. Kimura, and Y. Yoshimura, "The contribution of low contrast-preferring neurons to information representation in the primary visual cortex after learning," *Sci Adv*, vol. 7, no. 48, pp. eabj9976, Nov 26, 2021.

# A05-4 適応行動を司る脳の単一学習則の提案と 神経基盤検証

船水 章大

東京大学 定量生命科学研究所

**Abstract**—Our brain has multiple strategies and selects the strategy in a context dependent manner. The neural mechanism of implementing multiple strategies is still unclear at least in a single neuron level, because a precise neural recording and manipulations often require experiments with animals. Here we perform a neural recording in head-fixed mice during a multi-strategy task to investigate the neural substrate of model-free and inference-based strategy. We propose an AI (artificial intelligence) -based approach to investigate the relationship between the algorithms of brain and AI. Our study potentially proposes an idea that the brain learns multiple strategies with learning rules and switches the strategy with non-linear neuronal circuits.

## I. はじめに

脳は、単一の感覚刺激に対して複数の行動戦略を用意し、戦略を使い分ける。工学分野では、行動戦略は、経験に基づいて行動を決定するモデルフリー戦略 (model-based strategy, 習慣行動) と、感覚刺激から隠れ状態を推定し、行動を柔軟に変化させる推論戦略 (inference-based strategy, 推論行動) に区別できる。

従来の神経科学研究の多くは、行動実験や理論の単純さから、習慣行動に注目した<sup>[Ref.1]</sup>。一方、推論行動は、主にヒトで研究された<sup>[Ref.2]</sup>。ヒト研究は、洗練された行動実験で、各戦略を切り分ける<sup>[Ref.3,4]</sup>。しかしヒトでは、実験手技の制約上、詳細な神経回路検証が困難だった。

近年、げっ歯類で、推論行動に必要な脳領野が検証されている<sup>[Ref.5-7]</sup>。これらの研究は、光遺伝学や薬理学での神経活動抑制で、推論行動には、海馬や前頭皮質が必要なことを同定した。ただし、推論行動中の神経活動や、戦略切り替えの脳内機構は未だわかっていない。

本研究は、頭部固定マウスで、戦略切り替えの必要な行動課題を実施する。習慣行動・推論行動のそれぞれで、マウスの神経活動を計測し、各戦略と脳の学習則の関係を精査する。なお、研究進捗の都合上、本稿では、本研究の詳細な目的や、対象の脳領野は記載しない。

## II. 目的

習慣行動・推論行動の単一学習則仮説を提案し、単一学習則の神経基盤をマウスで検証する。マウスの行動・

神経活動データで、人工神経回路網を構築し、脳のモデル化につなげる。

## III. 研究成果

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. マウスの行動課題の構築.

研究代表者らは、これまで、習慣行動・推論行動を切り分ける行動課題「マルチタスク課題」を開発してきた。同課題は、頭部を固定したマウスをトレッドミル上に設置した。様々な周波数の音刺激をマウスに提示した。低周波数音 (5-10 kHz, 状態 L) では、マウスの左スパウト選択で、報酬の水を提示した。高周波数音 (20-40 kHz, 状態 H) では、右選択で報酬を提示した。各試行の音状態 (L, H) を状態遷移確率  $p$  で切り替えた<sup>[Ref.8]</sup>。この遷移確率  $p$  で、強化学習は、習慣行動と推論行動を切り分けられることを示す。

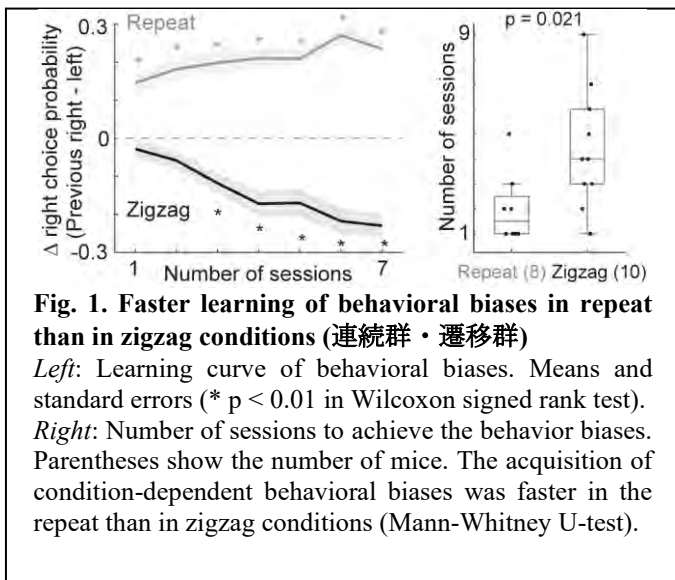
・連続群 ( $p = 0.2$ ) : 直前に報酬を得た行動を続けた場合、報酬を最大化できる : 習慣行動

・遷移群 ( $p = 0.9$ ) : 隠れ状態 (L, H) を推定し、直前とは逆の行動を選択する (例 : 直前の状態が L の場合、次の試行では、右選択で報酬を得る確率が 90% (H)) : 推論行動

研究代表者らは、この行動実験を、他の研究課題から継続して実施してきた。本年度は、連続群・遷移群を、それぞれ異なるマウスで実施した。上述の通り、各群では、音周波数に基づく行動選択だけでなく、遷移確率に基づく行動バイアスで、得られる報酬を最大化できる。Psychometric function での行動解析の結果、マウスは、連続群・遷移群の双方で、行動を適切にバイアスした。なお、遷移確率依存の行動バイアスの獲得は、遷移群に比べて、連続群で早かった (図 1)。この結果は、各群の行動戦略が異なる可能性を示す。

### B. 行動選択のモデル解析

本年度に獲得したマウスの行動データを、モデルフリー強化学習と状態遷移モデルで解析した。同解析では、各群の条件付け初日から7日目までのデータを用いた。



**Fig. 1. Faster learning of behavioral biases in repeat than in zigzag conditions (連続群・遷移群)**

*Left:* Learning curve of behavioral biases. Means and standard errors (\*  $p < 0.01$  in Wilcoxon signed rank test).

*Right:* Number of sessions to achieve the behavior biases. Parentheses show the number of mice. The acquisition of condition-dependent behavioral biases was faster in the repeat than in zigzag conditions (Mann-Whitney U-test).

モデルフリー強化学習は、直前の経験から、左右のスパウトで得られる報酬の予測値 (行動価値) を学習する。一方、状態遷移モデルは、試行間の状態遷移確率 ( $p$ ) を、過去の経験から予測する。予測した状態に基づいて、行動を決定する。

連続群のマウスの行動選択は、状態遷移モデルに比べて、モデルフリー強化学習に適合した。一方、遷移群の行動選択は、状態遷移モデルに適合した。この結果は、連続群・遷移群での行動戦略が異なることを示唆する。

さらに本研究は、各群のマウスの選択行動を、人工神経回路網の Recurrent Neural Network (RNN) でモデル化した。本研究の RNN の学習則は、強化学習の Advantage Actor-Critic (A2C) である。RNN の素子は、LSTM (長・短期記憶) である。マウスの行動のシミュレーションデータで、RNN を訓練した結果、RNN は、連続群・遷移群の行動バイアスを再現できた。さらに本年度は、RNN が、連続群・遷移群でのマウスの学習速度の差を再現できるかを検討中である。

### C. 神経活動計測系の構築

本研究の神経活動計測系として、ファイバーバンドルイメージングの導入を進めている。この手法は、GCaMP や<sup>[Ref.9]</sup> G-protein-coupled receptor-activation-based (GRAB) sensors で<sup>[Ref.10]</sup> 神経細胞の活動や神経修飾物質の変動をイメージングできる。本研究は、4 から 6 か所の脳部位の神経活動変化を同時計測する予定である。これまでに、計測系のセットアップが完了し、神経活動計測に必要なアデノ随伴ウイルスを購入した。現在、実験手技の獲得を目指している。

## 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。

本年度は、習慣行動・推論行動を切り分ける行動課題「マルチタスク課題」を実施した。同課題の連続群・遷移群で、マウスの行動選択を解析した結果、(i) 遷移群に比べて、連続群での行動バイアスの獲得が早いこと、(ii) 連続群・遷移群での行動がそれぞれ、モデルフリー強化学習・状態遷移モデルに適合することを発見した。これらの結果は、各群の行動戦略が異なることを示唆する。また、人工神経回路網は、各群の行動バイアスをモデル化できた。今後、人工神経回路網が、連続群・遷移群での学習速度の差を再現するかを検証する。

現在、マルチタスク課題時の神経活動計測に向けて、ファイバーバンドルイメージングの導入を進めている。同手法で、来年度は、複数領域の神経活動を同時計測する。習慣行動・推論行動を司る単一学習則の神経基盤を解明する。

## REFERENCES

- [1] W. Schultz, P. Dayan, and P.R. Montague, "A neural substrate of prediction and reward," *Science*, vol. 275(5306), pp. 1593-9, Mar 1997.
- [2] A.N. Hampton, P. Bossarets, and J.P. O'Doherty, "The role of the ventromedial prefrontal cortex in abstract state-based inference during decision making in humans," *J Neurosci*, vol. 36(32), pp. 8360-7, Aug 2006.
- [3] N.D. Daw, S.J. Gershman, B. Seymour, P. Dayan, R.J. Dolan, "Model-based influences on humans' choices and striatal prediction errors," *Neuron*, vol. 69(6), pp. 1204-15, Mar 2011.
- [4] J. Glascher, N.D. Daw, P. Dayan, J.P. O'Doherty, "States versus rewards: dissociable neural prediction error signals underlying model-based and model-free reinforcement learning," *Neuron*, vol. 66(4), pp. 585-95, May 2010.
- [5] K.J. Miller, M.M. Botvinick, C.D. Brody, "Dorsal hippocampus contributes to model-based planning," *Nat Neurosci*, vol. 20(9), pp. 1269-76, Sep 2017.
- [6] P. Vertechi, E. Lottem, D. Sarra, B. Godinho, I. Treves, T. Quendera, M.N.O. Lohuis, Z.F. Mainen, "Inference-Based Decisions in a Hidden State Foraging Task: Differential Contributions of Prefrontal Cortical Areas," *Neuron*, vol. 106(1), pp. 166-76.e6, Apr 2020.
- [7] T. Akam, I. Rodrigues-Vaz, I. Marcelo, X. Zhang, M. Pereira, R.F. Oliveira, P. Dayan, R.M. Costa, "The anterior cingulate cortex predicts future states to mediate model-based action selection," *Neuron*, vol. 109(1), pp. 149-163.e7, Jan 2021.
- [8] A. Hermoso-Mendizabal, A. Hyafil, P.E. Rueda-Orozco, S. Jaramillo, D. Robbe, J. de la Rocha, "Response outcomes gate the impact of expectations on perceptual decisions," *Nat Commu*, vol. 11(1), 1057, Feb 2020.
- [9] T.L. Daigle, L. Madisen, T.A. Hage, M.T. Valley, U. Knoblich, R.S. Larsen, et al., "A Suite of Transgenic Driver and Reporter Mouse Lines with Enhanced Brain-Cell-Type Targeting and Functionality," *Cell*, vol. 174(2), pp. 465-80, Jul 2018.
- [10] T. Patriarchi, J.R. Cho, K. Merten, M.W. Howe, A. Marley, W.H. Xiong, et al., "Ultrafast neuronal imaging of dopamine dynamics with designed genetically encoded sensors," *Science*, vol. 360(6396), eaat4422, Jun 2018.



# A05-5 研究項目の研究成果報告

杉山（矢崎）陽子

沖縄科学技術大学院大学・臨界期の神経メカニズム研究ユニット  
東京大学・ニューロインテリジェンス国際研究機構

**Abstract**—ヒトが発達期に大人の話す言葉を聴き、模倣することで言語を発達させるのと同様、歌を学習するトリ、ソングバードは発達期に親の歌を聴き覚え、これを真似して唄うことで歌を学習する。これまでの研究から終脳にある高次聴覚野である NCM 核に親の歌の聴覚記憶が形成されることが示されてきた (Yanagihara & Yazaki-Sugiyama, 2016; Katic et al, 2022)。また、最近の研究からこの親の歌の記憶に関わる NCM 核の神経細胞群が、終脳運動野であり、歌の発声に関わる HVC 核に発達期にのみ神経投射をしていることを明らかにした。本年度の研究ではこの投射が歌学習が終わるにつれて消失するタイムラインを明らかにし、さらにこの消失の神経メカニズム、幼少期の過剰な学習によって消失が抑制されることによる成長後の神経回路機能増大の可能性とそのメカニズムについて検討を行った。

## I. はじめに

感覚運動学習には始めに感覚から記憶を形成し、これを基に運動学習が行われる。ヒトが発達期に大人の話す言葉を聴き、模倣することで言語を発達させるのと同様、歌を学習するトリ、ソングバードは発達期に親の歌を聴き覚え、これを真似して唄うことで歌を学習する。研究代表者の研究室では、これまでの研究から、ソングバードの一種であるキンカチョウでは親の歌を聴くことにより、終脳にある高次聴覚野である NCM 核に、親の歌を聴いた後には聴覚応答を示すようになる神経細胞群が現れることを明らかにした (1, 2)。つまり NCM 核に親の歌の聴覚記憶が形成されることを示した。しかしこれまでに NCM 核から、歌の発声・学習に関わる脳内の運動領域との形態的な繋がりは明らかになっていなかった。

研究代表者の研究室では最近の研究から、親の歌の記憶に関わる NCM 核の神経細胞群が、終脳運動野であり、歌の発声に関わる HVC 核に発達期にのみ神経投射をしていることを明らかにした。また、この神経投射は通常大人になると見られなくなるが、幼少期に異なる種の仮親を含む 2 種類の親の歌を順に学習する、という特殊な学習経験を積むと、この神経投射が大人になっても維持されていることを明らかにした。

## II. 目的

そこで、本研究項目では、このキンカチョウの歌学習における聴覚 - 運動学習を司るとされる NCM-HVC 核の神経投射に注目し、この神経投射が発達過程のいつ、どの様に消失し、また発達期のいつのどの様な経験に依り、その神経回路が大人になっても維持されるのか、その神経メカニズムを明らかにすることを目的とする。

幼少期の特殊な経験に因り神経回路の Capacity が増加し、結果として成長後の神経回路機能が増大することは、ヒトの第二外国語の取得などにも見られることであり (3, 4)、この神経メカニズムが明らかになることで、豊富な経験により、機能損傷後のリハビリテーションの効果の増大など、医療分野への知見の提供など、様々な応用が期待できる。

## III. 研究成果

### A. NCM-HVC 神経投射消失時期の特定

これまでの研究から終脳にある高次聴覚野である NCM 核の親の歌に聴覚応答を示す神経細胞群が運動野である HVC 核に幼少期にのみ投射をしていることを見出し、成長に伴い投射が消失するのではないかと考えたが、この投射の消失が発達期のどの時期に起きるのか、詳しく分かっていない。そこで本年度は投射が見られた 60 日齢と投射が消失していた 90 日齢の間の日齢において、同様に神経活動に依存して蛍光タンパクである YFP を発現するウィルスベクター (AAV-cFos-TetON-EFYP-PEST) を NCM 核に注入し、Doxycycline (DOX) 入りの飲料水の提供と共に親の歌をプレイバックすることで親の歌に反応する NCM 核の神経細胞に EYFP を発現させ、その HVC 核への投射を調べた。その結果、70 日齢のヒナではまだ多くの投射が見られるが、80 日齢のヒナでは投射が少なくなっていることが明らかになった (図 1)。これらのヒナから歌の発達の記録も同時に行ったが、70~80 日齢にかけては、歌が結晶化する時期と重なっており、歌の結晶化との関連性が示唆された。

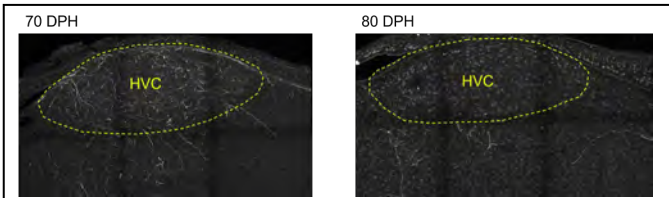


図1: NCMの親の歌の記憶に関わるNCM神経細胞は70日齢(70 days post hatch (DPH))ではまだ多くの神経投射が運動野であるHVC核内に見られるが、80日齢(80DPH)では殆ど見られなくなっている。

## B. 神経投射消失の *in vivo imaging* の確立

Aの実験においてNCM核の親の歌に聴覚応答を示す神経細胞群の運動野であるHVC核への一時的にみられる神経投射が、本当に発達の時期に“消失する”ことを明らかにするためには経時的な *in vivo imaging* を行う必要がある。そこで、本年度は *in vivo imaging* を行うためのセットアップ、パラメーターの設定など、予備実験を行った。これまでにHVC核のウィルスベクターを注入し、HVC核の神経細胞にGFPを発現させ、さらに顕微鏡下で観察するためにカバーガラスを装着したWindowを慢性的に作り、ここから経時的に神経細胞を観察できることが確認できた(図2)。本年度中は予備実験のため、簡単に顕鏡の行える実態顕微鏡を用いて観察を行ったが、それでも十分にGFPを発現した神経細胞を1~2週間にわたり観察することが出来た。Aの実験から、神経投射が消失する時期が70~80日齢前後と特定されて来ていることにより、この時期に集中して、共焦点顕微鏡を用いて *in vivo imaging* を行うことでNCM核の神経細胞のHVCへの投射を確認し、さらにこの神経投射が日齢を追ってどの様に変化するのかが明らかになることが期待される。

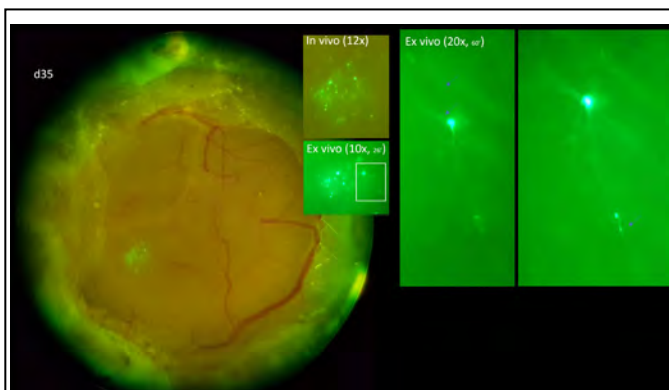


図2: HVC核にウィルスベクターを注入し、GFPを発現させ、頭骨にカバーガラスを取り付けたWindowを作ることで神経細胞を長期的に *in vivo* でイメージングを行った。上記の写真は35日目のもの。GFPを発現した神経細胞とこの神経細胞から投射するAxonも *in vivo* で観察できることが確認された。

## C. 成長後の神経投射維持を誘導する“特別な”幼少期の経験の同定

これまでの研究から幼少期に2羽の親から順番に二度歌学習をする、という“特別な”経験に因り成長後もNCM核からHVC核への神経投射が維持されている、という現象が明らかになっており、幼少期の特別な経験に因る成長後の神経回路の容量の増大、またこれによる機能回復が期待された。この“特別な”経験は異種であるジュウシマツの親からの歌学習、社会隔離による通常の発達臨界期を超えた時期での歌学習など、幾つかの複合要因が含まれていた。そこで、本年度の研究においてこれらの要因のどれが成長後の神経回路の容量の増大を引き起こすのかが明らかにするため、様々な学習条件を設定し、ヒナの飼育を開始した。これらの動物を用いて今後、Bの実験によって確立する *in vivo imaging* の手法を用いて、神経投射がどの様に変化するのかが明らかになる予定である。

## IV. おわりに

本年度はこれまでの研究で明らかになっていた、成長期に見られる一過的な高次聴覚野であるNCMの親の歌の記憶に関わる神経細胞群から運動野であるHVC核へ神経投射が、発達期のどの時期に消失するのか詳しく明らかにした。さらにこの神経投射の消失、幼少期の過剰な学習経験による神経投射の消失が抑制されることによる成長後の神経回路機能の増大の可能性、その神経メカニズムの解明に向けて、研究手法の確立を行った。

次年度は本年度に確立された研究手法を用い、発達に伴う神経投射の消失のメカニズム、またこの消失を防ぐことによる神経回路機能増大の可能性と、その神経メカニズムを明らかにすることで、機能損傷後のリハビリの効果が増大する可能性について知見を提供することを試みる予定である。

## REFERENCES

- [1] Yanagihara S. and Yazaki-Sugiyama Y. (2016) Auditory experience dependent cortical circuit shaping for memory formation in bird song learning. *Nat. Commun.*, doi: 10.1038/NCOMMS11946. (featured article)
- [2] Katic K., Morohashi Y. and Yazaki-Sugiyama Y. Neural Circuit for Social Authentication in Song Learning. *Nat. Commun* (2022) 13(1):4442. doi: 10.1038/s41467-022-32207-1
- [3] Pan, L., Ke, H. & Styles, S.J. Early linguistic experience shapes bilingual adults' hearing for phonemes in both languages. *Sci Rep* 12: 4703, DOI: 10.1038/s41598-022-08557-7, (2022).
- [4] Oh, J.S., Jun, S.A., Knightly, L.M. & Au T.K. Holding on to childhood language memory. *Cognition* 86: B53-64, (2003).

# A05-7 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**—To elucidate the Hyper-Adaptability mechanism of motor function under aging and pathological conditions, it is essential to understand the 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. To understand the brain network associated with motor control and hyper-adaptive reorganization, we made an electrophysiological connectome using cortico-cortical evoked potentials (CCEPs) as an index of effective connectivity obtained by systemic evaluation of the whole implanted electrodes. We investigated the associations of performance impairment by electrical cortical stimulation and CCEP spatial distribution during the Go-NoGo task. We also elucidated that the CCEP late-latency potentials (N2 responses) were correlated with the functional connectivity in the Human Connectome Project database. We proceed with EEG or ECoG network analysis using a time-varying graphical lasso.

## 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、2022 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。電気生理的（CCEP）コネクトーム作成から、CCEP の分布と高頻度皮質電気刺激時に出現する Go/No-Go 課題のパフォーマンスの関係、CCEP の因果的結合性と Human Connectome Project (HCP) データベースの安静時機能的結合性の関連について研究を進めた。また領域内共同研究として、B 班と共同で Time-Varying Graphical Lasso (TVGL)を用いて頭皮上、頭蓋内脳波記録の解析を進めた。

## 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）、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昨年までに作成した。

今年度は CCEP による内側頭頂葉での結合性の差異、生物・非生物の視覚情報の皮質間での処理様式について論文発表を行った。また CCEP の分布と高頻度皮質電気刺激時に出現する Go/No-Go task のパフォーマンスの関係、CCEP の因果的結合性と Human Connectome Project (HCP) データベースの安静時機能的結合性の関連について研究を進め、また B 班と共同で Time-Varying Graphical Lasso (TVGL)を用いて頭皮上、頭蓋内脳波記録の解析を進めた。

### 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. Go/No-Go 課題における CCEP の分布と高頻度皮質電気刺激時のタスクパフォーマンスの関連

高頻度皮質電気刺激(HFECS)は臨床的に脳機能局在を同定するための **Gold Standard** であるが、本手法に脳のネットワークがどの程度関与しているのかは明らかにされていない。

薬剤抵抗性難治てんかんの外科的切除術に対して切除部位判定目的に硬膜下電極留置を実施した患者 (5 例) において、Go/No-Go 課題中に事象関連電位 (ERP) を計測し、No-Go 関連 ERP を同定した。

No-Go ERP が記録された皮質領域 (No-Go ネットワーク) に HFECS で介入し、No-Go タスクのパフォーマンスを検討した。No-Go ERP の分布と高頻度刺激介入をした部位の低頻度刺激による CCEP 分布を比較検討した。

No-Go ERP 陽性の電極 (No-Go ネットワーク) の内、CCEP が誘発される電極の比率が高いほど、HFECS 介入で No-Go タスクのパフォーマンスが低下していた。HFECS は脳機能局在を同定する手法であるが、刺激部位と電気的に結合する領域を含めて、ネットワークに影響を及ぼしている可能性が示唆された。ネットワークへの影響はネットワークのノード特異的か今後の検討が望まれる [1]。

#### B. CCEP による因果的結合性と HCP データベースの機能的結合性の比較と疾患脳における結合性の変容

CCEP の手法 (effective connectivity) を用いて、内側頭頂葉内での結合性の差異を示し、楔前部前方では運動前野との結合、楔前部後方では後頭葉との結合が多く、後部帯状回は内側前頭葉との結合が強いことを明らかにした。これらの部位がそれぞれ運動、視覚機能に異なったかたちで関与していることが示唆された[2]。また生物、非生物における視覚情報の皮質間での処理様式を明らかにした。具体的には、生物を見るときは非生物を見るときよりも、側頭葉底面後方領域内での情報のやり取りが視覚刺激呈示後 250ms あたりで大きいことを示した[3]。その他 CCEP による因果的結合性と HCP データベースにおける機能的結合性の比較を行い、CCEP の N2 電位と機能的結合性の相関が強いことを示した[4]。またてんかんを有する脳におけるてんかん原性と脳ネットワークの変容の関連はてんかん原性が強い部分ではネットワークの変容を認めるが、てんかん原性が弱い部分においてはネットワークの変容は少ないことを示した (十河ら、第 64 回日本神経学会で発表予定)。

#### C. TVGL を用いた睡眠時頭皮上脳波、到達把握運動時の頭蓋内脳波のネットワーク

B 班の近藤班、南部班と共に睡眠時の頭皮上脳波、到達把握運動時の頭蓋内脳波に TVGL の手法を適応して、睡眠ステージごとや到達把握運動時の脳内ネットワーク解析を行っている。今後は解析方法のブラッシュアップ、症例を増やしてネットワークの観点からの睡眠ステージや到達把握運動が識別可能か、研究を進めていく。

### IV. おわりに

本公募研究では、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で行い、高頻度皮質電気刺激と CCEP の分布の関連、fMRI による機能的結合性との相関、てんかん病態による変容について解析を進めた。今後、網羅的電気生理学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ている。本研究で作成する電気生理学的コネクトームは、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] 林 梢, 武山 博文, 十河 正弥ら. Go/No-Go 課題を用いた脳機能局在と CCEP の関連性について. 超適応夏の全体会議, 7/19-20, 2022
- [2] Togo M, Matsumoto R, Usami K, et al. Distinct connectivity patterns in human medial parietal cortices: evidence from standardized connectivity map using cortico-cortical evoked potential. *Neuroimage*. 2022;263:119639 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2022.119639
- [3] Usami K, Matsumoto R, Korzeniewska A, et al. The dynamics of cortical interactions in visual recognition of object category: living vs non-living. *Cereb Cortex*. 2022 Nov 20:bhac456. doi: 10.1093/cercor/bhac456.
- [4] 十河 正弥, 林 拓也, 麻生 俊彦ら. 皮質皮質間誘発電位(CCEP)の N2 電位は安静時 fMRI 機能的結合性と相関する: Human Connectome Project (HCP) データベースとの比較研究. 第 52 回臨床神経生理学学会.2022/11/24-26. (口演)

# A05-8 研究項目の研究成果報告

宮脇 寛行

大阪公立大学 大学院医学研究科

**Abstract—** Animals that have undergone traumatic experiences develop maladaptive states in which they are unable to take adaptive behavior due to fearful memories, and the following fear-extinction learning induces hyper-adaptation that enables the animals to regain their capacity for adaptive behaviors. Multiple brain regions, including the amygdala, ventral hippocampus, and prefrontal cortex, are known to be involved in fear-related mal-adaptation and hyper-adaptation, yet the changes in local and inter-regional networks remain to be fully understood. To shed light on this issue, we conducted multi-regional large-scale electrophysiological recordings in fear-conditioned rats and analyzed the dynamics of neuronal ensemble activity across the sessions for fear-conditioning, extinction learning, and testing retention of extinction. Our findings revealed that while a significant fraction of neuronal ensembles remained active throughout these sessions, new neuronal ensembles emerged during the session for extinction learning and persisted to ones for testing retention of extinction. Notably, within the prelimbic cortex, ensembles that were active during extinction learning and retention of extinction enhanced activity during sleep prior to the extinction learning. Further research will elucidate the dynamics of the local and global networks that underlie fear-extinction.

## I. はじめに

生体にとって害となりうる刺激を嫌悪し、嫌悪刺激に結びつく状況を恐怖し回避することは、動物が生存していく上で重要な能力である。しかし、恐怖の記憶が強すぎる場合、適応的な行動が取れなくなる不適応状態に陥る。ヒトでは、このような不適応状態は心的外傷後ストレス障害 (PTSD) として知られ、日常生活に支障をきたす要因となっている。PTSD の発症と治療の動物モデルとして精力的に研究されているのが、恐怖条件付け学習とその消去学習である。先行研究により、恐怖記憶の消去学習は単なる忘却ではなく、恐怖の記憶を保持しつつも新たな学習を行い適応的な行動を回復する超適応過程であることが示唆されている [1]。また、恐怖条件付け学習と消去学習には、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ことが明らかにされている[2]。しかし、これらの脳領域間のネットワークが恐怖記憶による不適応状態・超適応状態への遷移の際にどのように変化し、その変化がどのように制御されているのかについては不明な点が多い。これらの点を解明することにより、PTSD や不安障害などの記憶・情動機能関連障害の病態を理解し、治療法を確立するための基礎となる知見が得られると期待される。

## II. 目的

本研究項目では、恐怖記憶による不適応状態からの超適応を支える局所ネットワークならびに脳領域間ネットワークの変化と、その制御機構を明らかにすることを目的とする。脳においては、同期して活動する比較的少数の細胞集団である「セル・アンサンブル」の活動として情報が表現されている [3]。本研究項目のこれまでの研究により、恐怖記憶の形成にともない、それぞれの脳領域に存在するセル・アンサンブルが脳領域横断的に同期して活動するようになることが明らかとなった[4]。その一方で、恐怖条件付け学習の際に見られるセル・アンサンブルそのものは、恐怖条件付け学習の前から各脳領域に存在していることも示唆されている[4]。これらを踏まえ本年度は、超適応過程である消去学習の際にどのようなセル・アンサンブルが活動し、それらの活動がどの時点から見られるのかを明らかにすることを旨とし研究を行った。

## III. 研究成果.

### A. 消去学習により新たに出現するセル・アンサンブルの同定

自由に行動しているラットの複数の脳領域から、多数の神経細胞の活動を同時に記録できる「多領域同時・大規模電気生理学記録法」を用い、扁桃体基底外側部 (BLA)・腹側海馬 CA1 領域 (vCA1)・大脳皮質前頭前野前辺縁皮質第5層 (PL5) の3領域から神経細胞の活動を記録し、この記録中に恐怖条件付け学習ならびに

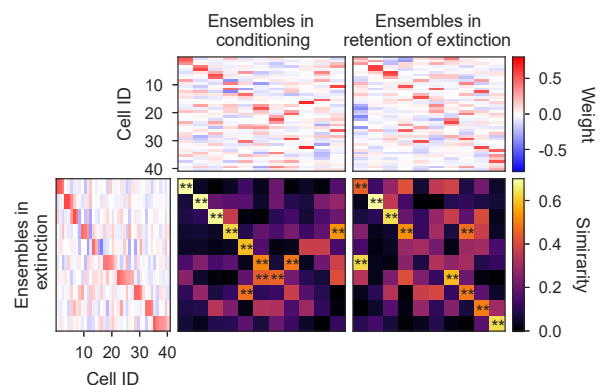


図1 恐怖条件付け学習・消去学習・消去保持テストの際に PL5 で同定されたセル・アンサンブルの例とそれらのコサイン類似度。

消去学習と消去保持テストを行った[4]。さらに、独立成分分析 (ICA) を用いることにより、恐怖条件付け学習・消去学習・消去保持テストの各行動課題中に活動しているセル・アンサンブルをそれぞれの脳領域で同定した。次に、消去学習中に同定されたセル・アンサンブルと他の2つの行動課題中に同定されたセル・アンサンブルの類似度を ICA 基底ベクトル間のコサイン類似度を用いることで評価し (図1)、シャッフリングデータより有意に高いコサイン類似度を示すセル・アンサンブルを類似アンサンブルと定義した。

消去学習中のセル・アンサンブルを、恐怖条件付け学習時ならびに消去学習保持テスト時に類似アンサンブルが見られるか否かに基づき「Maintained (恐怖条件付け学習時と消去保持テスト時の両方に類似アンサンブルがある)」「Terminated (恐怖条件付け学習時のみ類似セル・アンサンブルがある)」「Initiated (消去保持テスト時のみ類似アンサンブルがある)」「Transient (類似アンサンブルを持たない)」の4つのクラスに分類した。BLA・PL5・vCA1 のそれぞれで各クラスの割合を比較すると、PL5 とその他の脳領域との間に有意な差が認められた ( $p < 0.01$ 、ボンフェローニ補正済みカイ二乗検定; 図2)。

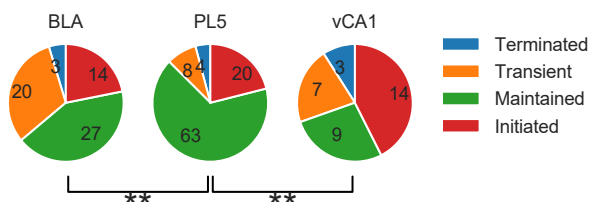


図2 BLA・PL5・vCA1における消去学習中に同定されたセル・アンサンブルの各クラスの割合。

### B. 消去学習中に同定されたセル・アンサンブルの睡眠時活動の解析

睡眠中、とくにノンレム睡眠中には覚醒時にみられるセル・アンサンブルの活動が再現されており、これが脳内ネットワークの変化に寄与していると考えられている[5]。そこで、消去学習中に同定されたセル・アンサンブルが行動課題前後のノンレム睡眠中にどの程度活動しているかを各クラスについて計算した (図3)。その結果、PL5において恐怖条件付け学習中と消去学習中の両方で活動していたセル・アンサンブルである Maintained と Terminated の両クラスでは恐怖条件付け学習後の睡眠中に活動頻度が上昇する傾向が認められ、このうち Maintained の変化は統計的に有意であった ( $p < 0.01$ 、スティール・ドゥワス検定)。さらに興味深いことに、恐怖条件付け学習時には検出されなかったセル・アンサンブルのうち Initiated クラスでは同様の有意な変化が認められた ( $p < 0.01$ 、スティール・ドゥワス検定)。これらの

ことは、消去学習とその保持に関与するセル・アンサンブルの活動は、PL5において消去学習の前の睡眠中に既に上昇していることを示唆している。

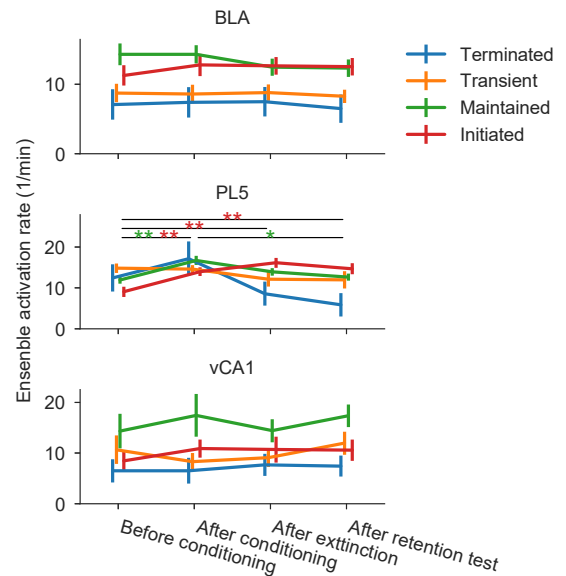


図3 消去学習の際に同定された各セル・アンサンブルの行動課題前後のノンレム睡眠中における活動頻度

## IV. おわりに

本年度の研究により、消去学習にともなうセル・アンサンブルの動態の一端が明らかとなった。特に、PL5において消去学習前のセル・アンサンブルの活動頻度が消去学習後の活動にも影響していることを示唆する結果が得られた点は興味深い。今後は、これらのセル・アンサンブルの領域横断的な相互作用を含めて解析を行い、消去学習を可能とする神経活動パターンがどのように形成されてゆくのかを明らかにし、超適応を引き起こす神経基盤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] Tonegawa, S., Liu, X., Ramirez, S., and Redondo, R., *Memory engram cells have come of age*. *Neuron*, 2015. **87**(5): p 918-31
- [4] Miyawaki, H., and Mizuseki, K., *De novo inter-regional coactivations of preconfigured local ensembles support memory*. *Nat. Commun.* 2022. **13**(1): 1272.
- [5] Diekelmann S, and Born J. *The memory function of sleep*. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010;**11**(2): p114-26.

# A05-9 研究項目の研究成果報告

前田貴記、大井博貴

慶應義塾大学医学部精神神経科

## Abstract

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研究を進めている。具体的アプローチとしては、「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) を用いて、臨床研究を進めている。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、疾患横断的に心身機能を「回復」させることを目指している。なお、Agency Tuning のためのアプリケーションである『Agency Tuner』については、より難易度の高い version (『Agency Tuner for Artists』) を作成し、職業性ジストニア (イップスなど) をターゲットとした研究も開始している。また、これまででは、時間バイアスを導入した SoA 研究を進めてきたが、空間バイアスを導入した SoA 課題を新たに作成し、統合失調症などの精神疾患において、時間バイアスによる SoA 課題と、空間バイアスによる agency 課題とで、異常パターンの違いがあるのかどうかについても検討している。さらに、気分状態 (mood) のモニタリングシステムを開発し、Agency Tuning による介入が、他の心身機能の回復にまで汎化されるかどうか、検証を進めている。

## I. はじめに

神経疾患・精神疾患において、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方略も重要である。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、明確なゴールを意識させるトップダウンアプローチが重要であるものと考え。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。

主体感 (sense of agency : SoA) 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』、さらには『Agency Tuner for Artists』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。また、気分状態 (mood) の意識・アウェアネスを高めるための、モニタリングシステム『Mood Swing Monitor』を開発し (特願：2022-158647)、介入研究の効果評価のための準備を進めた。

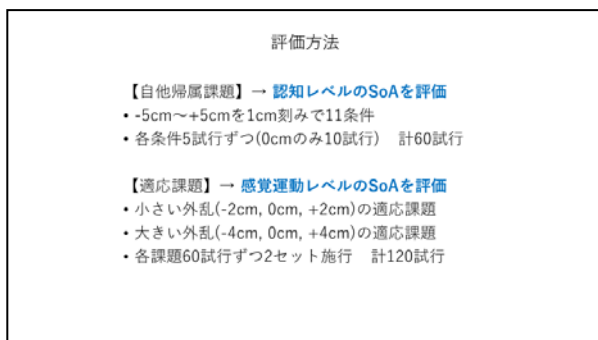
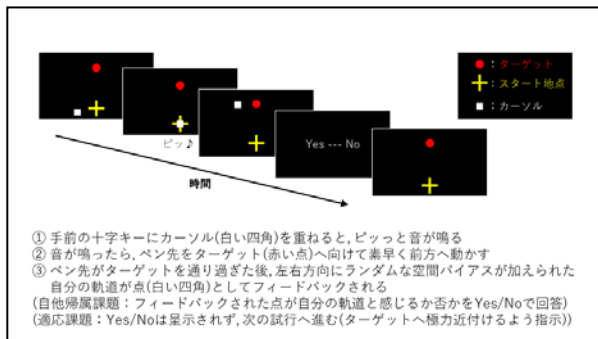
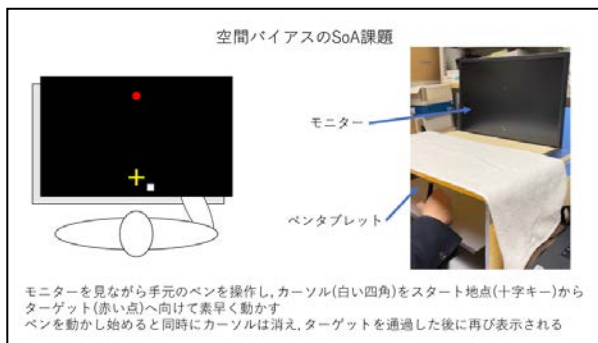
## II. 目的

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。また、主体感の精度向上が、他の心身機能の回復にまで汎化されるかどうか、検証を行う。

## III. 研究成果

### A. 空間バイアスによる SoA 実験システムの構築

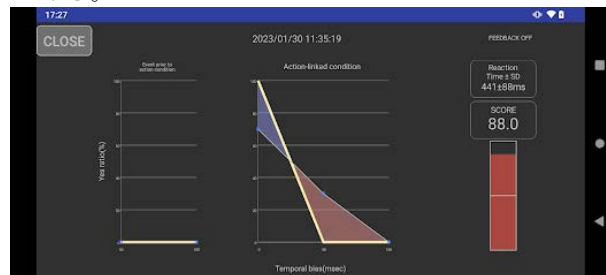
SoA 実験には、時間バイアスを導入した実験と、空間バイアスを導入した実験とがあるが、これまででは、時間バイアスを導入した実験を行ってきた。今年度、我々は、空間バイアスを導入した SoA 実験を開発した。空間バイアス課題では、ターゲットへ向けて reaching を行うことが求められるが、その際に、左右方向にランダムな空間バイアスが加えられる。評価は、①適応率、②自他帰属判断によって行うが、統合失調症では、内部モデルが障害されているため、相対的に外部情報をより重視する傾向、すなわち空間バイアスが大きくても適応率が高くなるものと推定される。



## B. 『Agency Tuner for Artists』の開発

主体感の精度を向上させるための認知リハビリテーション方略 (Agency Tuning) のためのアプリケーションとして、既に『Agency Tuner』を開発しているが、一試行ごとに「自 vs. 非自」判断についての正解・不正解をフィードバックすることで、SoA 異常を正常パターンに tuning しようという仕組みとなっている。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、学習という観点から計算論的手法を用いて評価する。本アプリケーションは、神経疾患・精神疾患の治療を目指すものである。さらに、職業性ジストニアという特殊な運動障害の治療を目的とした『Agency Tuner for Artists』を開発し、日本、米国、ポーランドにおいて公開した。本アプリケーションは、『Agency Tuner』よりも難易度が高く、SoA 判断において、50msec の時間幅を弁別することが求められるため、過集中することが必要となり、職業性ジストニアにおける偏倚した神経ネットワークに敢えて

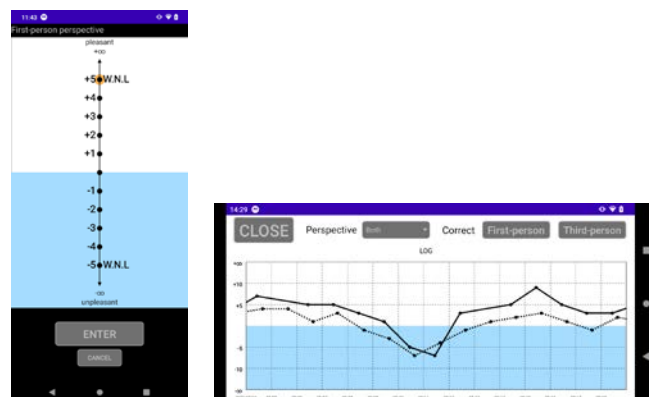
負荷をかけることで、ネットワークの再編成を図るものである。



## C. 『Mood Swing Monitor』の開発

感情は、「快」あるいは「不快」として直接体験される受動的な自我状態であり、正と負の符号がある点が感情の重要な特性である。

気分については、臨床においても、研究においても、横断面における重症度の評価が主であり、縦断面における時間的“変化”のパターンについては、きちんと評価するためのシステムが存在していない。当ではアプリケーションでは、セルフモニタリング self-monitoring による一人称視点と、共同モニタリング shared monitoring による三人称視点で、気分の時間的“変化”をトレンドグラフで視覚化して比較できるようになっている。Agency Tuning によって、他の心身機能の一つである気分について、回復にまで汎化されるかどうか、検証を行うためのツールとして使用する。



## IV. おわりに

今後、実際に神経疾患・精神疾患に対して、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、さらには、他の心身状態の回復に、いかに汎化されていくかについて検証を進めていく。References

- [1] 前田貴記：「AGENCY TUNER for Artists」 (APP on Google Play in JPN, US, Poland) , Feb 15, 2023.
- [2] 前田貴記：「Mood Swing Monitor」 (APP on Google Play and Apple Store in JPN, Poland, Turkey) , Nov 26, 2022~Mar 1, 2023. (Japanese Patent-Pending 2022-158647: Shared Monitoring System)



# A05-10 研究項目の研究結果報告

武井 智彦、正岡 明浩  
玉川大学脳科学研究所

**Abstract**— To elucidate the neural mechanisms of "Hyper-Adaptability" that occur during recovery from a large-scale restructure of the central nervous system (e.g., spinal cord injury) or musculoskeletal systems (e.g., tendon transfer), it is necessary to identify the flexibility and constraints of the adaptability of the central nervous system. This research project aims to identify low-dimensional spaces of a frontal-parietal cortical neural activity, which is called the "neural manifold", in monkeys performing a flexible feedback motor task to reveal the neural dynamics for adaptive motor behavior. Monkeys were asked to perform a context-dependent feedback motor control task, and frontal-parietal cortical neural activity was recorded with Electrocorticogram (ECoG). The results showed that the neural subspaces for motor preparation and motor response were orthogonally arranged. This result was confirmed with the artificial neural network modelling which was trained to solved the similar behavioural task. These results suggests that segregation of neural subspaces for motor preparation and motor response is essential to achieve flexible feedback motor control.

## I. はじめに

ヒトをはじめとする哺乳類の中樞神経系では、急性及び慢性の障害が生じた場合、通常の変容の範囲を超えた大規模な神経ネットワークの再構成、すなわち「超適応」が生じることが知られている。例えば、脊髄損傷によって片手が麻痺したサルの場合、通常ではあまり活動が認められない同側運動野が活性化され、通常の変容とは異なる神経支配で麻痺側の運動制御が行われる[1,2]。また、視覚障害者が点字触読を行う際に、通常は触覚刺激では不活化されない視覚野が活動することが知られて

いる[3]。これらの一連の「超適応」現象の観察から分かってきたことは、これらの大規模な可塑的变化は中枢神経系でランダムに生じているのではなく一定の制約のもとに生じているということである。例えば先程の脊髄損傷の例においても、回復初期には両側の一次運動野と一次運動野が活動するが、回復の後期になると一次運動野の活動は再び反対側に限局することになる[1]。それでは一体、どんな神経メカニズムがこのような神経適応の制約を規定しているのだろうか。

近年の研究から、視覚運動回転課題や力場適応課題といった一般的な運動学習課題をサルに行わせても、運動野（一次運動野や運動前野を含む）のニューロン集団の共活動パターンはほとんど変化しないことが示されている[4]。このニューロン集団の共活動パターンは「神経マニフォールド」と呼ばれ、長期間に渡り安定していることや[5]、異なる運動課題中にも一貫していることが示されている[6]。さらに、ブレインコンピュータインターフェイス（BCI）を用いることで通常の運動とは異なる共活動パターンで運動野のニューロンを活動させるようにサルを訓練すると、動物が元々持つマニフォールド内でBCIを操作させた条件に比べて、数日に渡る長期に渡る学習が必要になることが知られている[7]。これらの知見は（1）運動系には安定した分散構造（神経マニフォールド）が存在することで安定した運動制御・運動学習が可能となっている、（2）一方、この神経マニフォールドを逸脱する適応にはより長期に渡る訓練による神経回路の再編が必要になることを示唆している。これらの知見から我々は「『通常の適応』は既存の神経マニフォールドで生じるのに対して、『超適応』は新しい神経マニフォールドの再構成が必要である」という仮説を立て、その検証を行うこととした。

## II. 目的

本研究項目の目的は、サルの前頭-頭頂皮質神経活動を記録し神経マニフォールドを同定する方法を確立すること、さらにサルが適応的な行動課題を行っている際の神経機能の変化を神経マニフォールドに基づいて理解することである。特に、適応的な運動課題を行う際に、どのような神経マニフォールド構造によって達成されるのかを、人工神経回路モデルとの比較によって明らかにする。

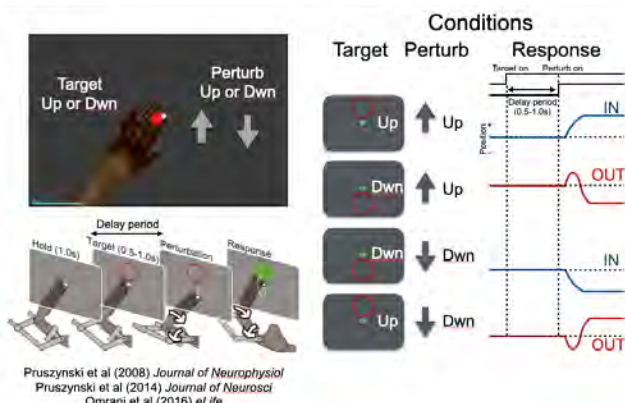


図1 文脈に依存した柔軟なフィードバック運動制御課題（INOUT課題）

### III. 研究成果

#### A. 柔軟なフィードバック応答課題中のサル前頭-頭頂皮質神経活動記録技術の確立

マカクザル 2 頭に対して文脈依存的に感覚入力に対する運動応答行わせる課題 (INOUT 課題) の訓練を行った (図 1)。サルの左腕に外骨格型ロボット (KINARM) を装着し、手先位置を画面上のカーソルとしてフィードバックした。課題中にサルの左腕にトルク外乱を与えることで、サルのフィードバック応答を評価した。課題試行では、まず文脈信号として上下の 2 箇所のうち 1 箇所にターゲットを提示した。遅延期間ののちサルの腕に上下の 2 方向のうち 1 方向の外乱を与えた。サルには外乱が提示されると素早くターゲットに到達運動を行うことを要求した。この際、ターゲット方向と外乱方向が一致しているときには、サルの手はターゲット方向へ押されるためサルは能動的に力を発揮する必要はない (IN 条件)。一方、ターゲット方向と逆向きに外乱が与えられる場合、サルは外乱に抗ってターゲットに到達する必要がある (OUT 条件)。このように、この課題では文脈 (ターゲット位置) によって外乱への応答を変化させる必要がある。訓練を完了したサル 1 頭に対して 32ch 皮質脳波記録電極 (Electrocorticogram, ECoG) の埋め込み手術を行った。これにより、課題中のサルの背側運動前野、一次運動野、一次体性感覚野、頭頂葉 5 野の皮質脳波の同時記録を行うことに成功した。

#### B. 柔軟なフィードバック応答課題時の前頭-頭頂皮質神経ダイナミクスを同定

INOUT 課題中にサルの前頭-頭頂皮質から記録した ECoG 信号に対して、Wavelet 変換による周波数分解、主成分分析による次元削減を行ない、運動準備中および運動応答中の神経活動空間を検討した。その結果、神経活動空間において運動準備中と運動応答中の神経活動空間が直交していることが認められた。同様の INOUT 課題を再帰型ニューラルネットワークで実行できるようにしたところ、人工神経ネットワーク内にも同様に運動準備および運動応答時の神経活動空間の直交性が出現した (図 2)。このことから、神経活動次元の直交性は柔軟なフィードバック運動制御に重要な神経活動構造を示していることが示唆される。

### IV. おわりに

本年度はニホンザル 2 頭において柔軟なフィードバック応答課題の訓練を行い、そのうち 1 頭において前頭-頭頂皮質電位 (ECoG) 記録を行った。その結果、運動準備時と運動応答時の神経活動次元が直交していることが明らかとなった。この直交性は人工神経回路においても再現され、柔軟なフィードバック運動制御に重要な特徴であると考えられる。次年度は、さらに 1 頭の個体において前頭-頭頂皮質電位記録を行い、個体間の相同性や差異を検討する予定である。

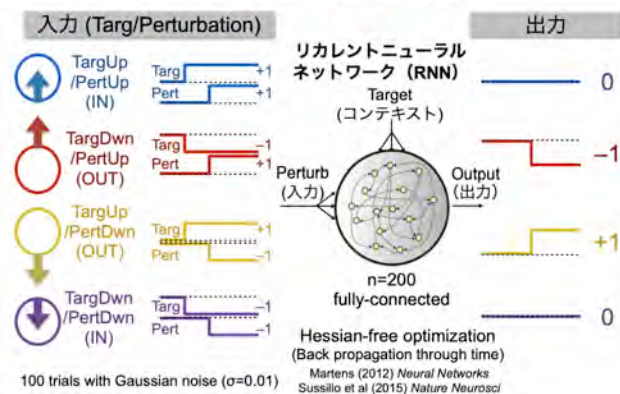


図 2 柔軟なフィードバック運動制御課題を行う人工神経ネットワークの構築

### REFERENCES

- [1] Nishimura Y, Onoe H, Morichika Y, Perfiliev S, Tsukada H, Isa T (2007) Time-dependent central compensatory mechanisms of finger dexterity after spinal cord injury. *Science* (New York, NY) 318:1150-1155.
- [2] Isa T (2016) Dexterous Hand Movements and Their Recovery After Central Nervous System Injury. *Annu Rev Neurosci* 42:1-21.
- [3] Sadato N, Okada T, Honda M, Yonekura Y (2002) Critical Period for Cross-Modal Plasticity in Blind Humans: A Functional MRI Study. *Neuroimage* 16:389-400.
- [4] Perich MG, Gallego JA, Miller LE (2018) A Neural Population Mechanism for Rapid Learning. *Neuron* 100:964-976.e7.
- [5] Gallego JA, Perich MG, Chowdhury RH, Solla SA, Miller LE (2020) Long-term stability of cortical population dynamics underlying consistent behavior. *Nature neuroscience* 23:260-270.
- [6] Gallego JA, Perich MG, Naufel SN, Ethier C, Solla SA, Miller LE (2018) Cortical population activity within a preserved neural manifold underlies multiple motor behaviors. *Nature communications*:1-13.
- [7] Sadtler PT, Quick KM, Golub MD, Chase SM, Ryu SI, Tyler-Kabara EC, Yu BM, Batista AP (2014) Neural constraints on learning. *Nature* 512:423-426.

# A05-11 脳梗塞慢性期に超回復を誘導するための 脱抑制の時空間的制御

尾崎 弘展

同志社大学 大学院 脳科学研究科

**Abstract**—During the acute phase of stroke, alterations in the central nervous system, such as dis-inhibition, would facilitate functional rapid recovery. During the chronic period, however, functional recovery becomes slower. Consequently, enhancing functional recovery during chronic phase of stroke is crucial for improving rehabilitation outcomes. In order to establish a new strategy for accelerating the rate of recovery, we first created a macro Ca<sup>2+</sup> imaging system in combination with a rodent motor task. Monitoring the behavior of mice before and after a motor cortex infarction allowed us to successfully examine the activity of the motor cortex. We have designed an X-Y galvo-controlled laser stimulation system of the motor cortex during behavior to regulate neural network activity. By utilizing these systems, we will attempt to identify the circuits that promote functional recovery during chronic phase of stroke.

## I. はじめに

脳梗塞により失われた機能は、急性期における様々な残存神経回路の代償過程により部分的に回復する。そうした回復過程には、広範な残存領域の脱抑制が関わっていると考えられている[1]。例えば、大脳皮質一次運動野(M1)において、梗塞を作成すると直接結合をもった一次体性感覚野において抑制が解除され、触覚情報処理は一時的に低下する[1]。こうした脱抑制が働くことで残存神経回路が機能代償の役割を果たしている可能性がある。一方、急性期の脱抑制状態で回復できなかった場合、慢性期における機能回復は困難なものが多い。我々のグループは、動物実験レベルで神経回路の脳梗塞急性期から慢性期にかけての機能的変化に着目し、特定の神経回路を制御することで、慢性期における機能回復を促すための手法を開発することを目指している。具体的には、巧緻動作が必要な課題を行わせる実験系を立ち上げ、神経活動イメージングおよび電気生理学的手法を用いた計測を組み合わせ、課題遂行中の M1 が、運動野脳梗塞前後、またその回復過程においてどのような変化を起こすのかを観察し、通常のリハビリ過程を上回る「超回復」を誘導する神経回路の活動制御法を開発することを目指す。特定の神経回路の制御により機能回復を促すことが出来れば、そうした知見を応用した治療法の開発へとつながることが期待される。

## II. 目的

げっ歯類とヒトを含む霊長類の大脳皮質の運動制御機構は、大脳皮質運動野から脊髄に至る神経回路の結合パターンに代表されるように、異なる点も多い[2]。そのため、我々ヒトでは、主に M1 を用いた運動制御であっても、げっ歯類では大脳皮質よりも脳幹レベルで制御されることが比較的多いと考えられ[3]。本年度は、そうした点に配慮しながら、主に M1 により制御され、M1 の損傷により障害が長く続くことが知られている梯子走行課題を用いて、機能障害の程度を計測し、それらと M1 損傷前後の神経活動および運動機能の変化、さらには神経活動制御による回復の誘発を目指してシステムの構築を行った。

## III. 研究成果

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. 梯子課題実験システムの構築

研究代表者らのグループは、げっ歯類において運動野脳梗塞の機能損傷の程度を調べることに広く用いられている梯子走行課題システム[4]を構築した。多点カメラにより主に四肢の動きをモニターし、DeepLabCut[5]と独自のアルゴリズムを組み合わせることで四肢が梯子から落ちたことを自動で計測できるようになっている。運動野脳梗塞は我々のグループの先行研究[1]と同様、ローズベンガルを腹腔内投与後、緑色 LED を M1 の特定部位に照射することで梗塞を作成した。



Fig. 1. Falling limb detection in ladder rung walking task. DeepLabCutによる四肢の位置検出と落下した際の距離・位置・速度により、落下を判定。

その結果、運動野脳梗塞において梗塞半球の対側の前肢および後肢において梯子から外れる頻度が上昇する傾向を見出した。次年度、この指標を用いて、運動野梗塞における四肢の協調運動の低下等を調べる予定である。

## B. In vivo Ca<sup>2+</sup>イメージング (マクロイメージング) システム

また、我々のグループは、行動下マウス M1 の Ca<sup>2+</sup>イメージングおよび光遺伝学用刺激システムの構築を行った(Fig. 2)。

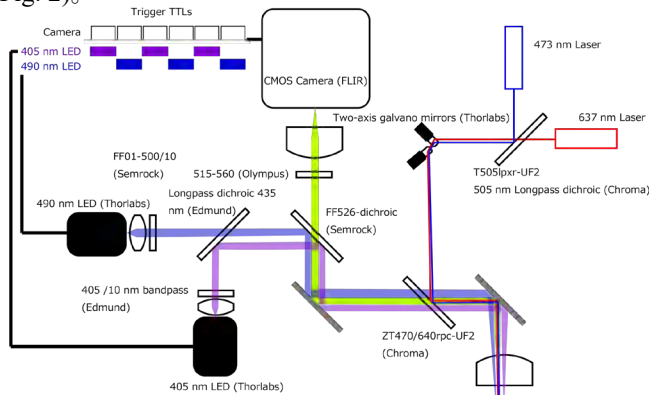


Fig. 2. System for macroscopy for GCaMP Ca<sup>2+</sup> signal and optogenetics laser stimulation. 左側：蛍光 Ca<sup>2+</sup>センサーマクロイメージング用のユニット。励起光は 409 nm および 405 nm の 2 波長を TTL シグナルにより交互に照射する。それぞれの TTL に合わせて、CMOS カメラのシャッターを開いている。右側：光刺激用光路。ダイクロイックミラーを介して統合された 2 波長のレーザーは共にガルバノミラーにより X-Y 軸で制御され、脳表の指定の領域を刺激することができる。簡略化のため、光ファイバーおよびスキャンレンズは表示していない。イメージング時には、光路最終段階のダイクロイックミラー (ZT470/640rpc-UF2) は外した状態になっており、光刺激時には、挿入された状態となる。

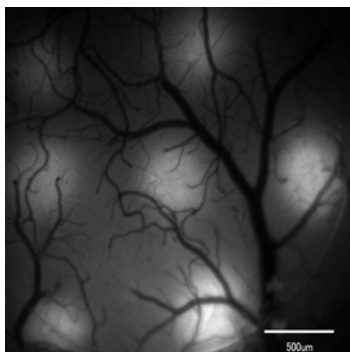


Fig. 3. Macroimaging of M1. 蛍光 Ca<sup>2+</sup>センサー-GCaMP6f を injection した M1 の活動イメージング。490 nm 励起時の画像。2 波長それぞれ 25Hz で撮像している。Scale bar: 500μm。

紫 (405 nm) 波長の光は、GCaMP の isosbestic point (活動に非依存的な蛍光( $\Delta R$ )を発する波長) であり、青 (490 nm) 波長で観察される活動依存的な蛍光成分( $\Delta F$ )に混在してくるノイズ成分と同じ時間動態をとると考えられる。そのため、以下の数式により、ノイズ成分を

除去して Ca<sup>2+</sup>濃度依存的な蛍光シグナル( $\Delta F_c$ )を取得している。尚、a は  $\Delta R$  が  $\Delta F$  に近似するように求められた定数である[6]。

$$\Delta F_c = \Delta F - a \Delta R \quad (1)$$

上記のシステムは、痛みの情報処理過程における大脳皮質体性感覚野の役割と処理部位の局在について明らかにした報告[7]で用いた活動計測・光遺伝学的刺激システム、行動実験モニタリングシステムを改変することで実用化に成功した。

上記システムを用いて、光梗塞による運動機能障害の回復過程と神経活動の変化の解析を行っている。また、ガルバノミラーを用いたレーザー走査により、特定の領域の神経活動を光遺伝学的手法により操作する系も組み込むことに成功しており、今後検証を進めていく。

## IV. おわりに

以上のシステムにより行動課題遂行中の神経活動計測・制御が可能となったが、イメージングについては浅層の二次元情報を取得することになるため、次年度は、電気生理学的手法を組み合わせ、大脳皮質全層、さらに線条体・視床も含めた皮質下の活動も計測することで三次元的な神経活動を計測し、脱抑制が与える広範な影響も調べる。それにより、広範な神経回路が脳梗塞急性期～慢性期にかけてどのように変化するのかを解明し、それらの制御により機能回復を促すことを目指す。

本年度は、本領域で支援を受けた成果である、痛みの情報処理過程における大脳皮質体性感覚野の役割と処理部位の局在についても明らかにして報告した[6]。

## REFERENCES

- [1] Fukui, A., H. Osaki, Y. Ueta, K. Kobayashi, Y. Muragaki, T. Kawamata, and M. Miyata, *Layer-specific sensory processing impairment in the primary somatosensory cortex after motor cortex infarction*. Scientific reports, 2020. **10**(1): p. 3771.
- [2] Lemon, R.N., *Descending pathways in motor control*. Annu Rev Neurosci, 2008. **31**: p. 195-218.
- [3] Ruder, L., R. Schina, H. Kanodia, S. Valencia-Garcia, C. Pivetta, and S. Arber, *A functional map for diverse forelimb actions within brainstem circuitry*. Nature, 2021. **590**(7846): p. 445-450.
- [4] Bechay, K.R., N. Abduljawad, S. Latifi, K. Suzuki, H. Iwashita, and S.T. Carmichael, *PDE2A Inhibition Enhances Axonal Sprouting, Functional Connectivity, and Recovery after Stroke*. J Neurosci, 2022. **42**(44): p. 8225-8236.
- [5] Mathis, A., P. Mamidanna, K.M. Cury, T. Abe, V.N. Murthy, M.W. Mathis, and M. Bethge, *DeepLabCut: markerless pose estimation of user-defined body parts with deep learning*. Nat Neurosci, 2018. **21**(9): p. 1281-1289.
- [6] Allen, W.E., I.V. Kauvar, M.Z. Chen, E.B. Richman, S.J. Yang, K. Chan, V. Gradinaru, B.E. Deverman, L. Luo, and K. Deisseroth, *Global Representations of Goal-Directed Behavior in Distinct Cell Types of Mouse Neocortex*. Neuron, 2017. **94**(4): p. 891-907 e6.
- [7] Osaki, H., M. Kanaya, Y. Ueta, and M. Miyata, *Distinct nociception processing in the dysgranular and barrel regions of the mouse somatosensory cortex*. Nat Commun, 2022. **13**(1): p. 3622.

# A05-12 研究項目の研究成果報告

## 空間認知の超適応的変容

大須 理英子・平山 健人・伊藤 ゆうき

早稲田大学 人間科学学術院

吉田 太樹

藤田医科大学 保健衛生学部 リハビリテーション学科

David W Franklin

ミュンヘン工科大学 スポーツ健康科学科

**Abstract**—When the right hemisphere is damaged by stroke, hemispatial neglect, in which the person ignores the visual space on the left side of the body, appears with relatively high frequency, even if the vision is normal. It often improves within a few months, but in long-term residuals, the 'not noticing' of objects in the left space can interfere with daily life. Various interventions have been tried, but there is currently no definitive method. This study aims to gain insight into the methodology and neural mechanisms of spatial attention to help improve hemispatial neglect through hyper-adaptive interventions. This year, we designed a task to discriminate the attentional network damaged in hemispatial neglect and developed an Augmented reality (AR) intervention system.

2種類が存在することが示されている。前者は、両側半球の前頭眼野を中心とした前頭前野と後頭頂葉を中心に構成されており、背側注意ネットワークと呼ばれ、後者は、右側半球の島皮質や側頭-頭頂接合部、下前頭回を中心構成され、腹側注意ネットワークと呼ばれている[1]。半側空間無視においても、このどちらのネットワークが損傷を受けているかによって、症状や経過が異なると考えられる。Karnathら[2]は、慢性期まで残存する半側空間無視は右側頭葉に局限することを示しており、右側頭葉の損傷によるボトムアップ型の半側空間無視は、予後が不良であり、治療者や本人が気づかず退院後の生活に支障をきたす原因となる可能性がある。

### I. はじめに

脳卒中などによって脳の右半球を損傷すると、視覚機能には異常が生じなくても、自身の左側の視空間に注意が向かない半側空間無視という症状が比較的高い頻度で現れる。数ヶ月で改善することも多いが、長期に残存した場合、左空間にあるものに「気づかない」ことによって日常生活に支障をきたす。様々な介入が試みられているが決定的な手法がないのが現状である。本研究では、空間への超適応的介入により、半側空間無視の改善に役立つ方法論と空間注意の神経機序に関する知見を得ることを目指す。本年度は、半側空間無視で損傷されている注意ネットワークを判別するための課題の設計と、AR (Augmented reality) による介入システムの開発を実施した。

臨床場面では、半側空間無視を検出するため、一般的に Behavioral Inattention Test (BIT) が使用される。これは、線分末梢検査や図形模写試験など複数の机上検査により構成されるが、BIT では半側空間無視が陰性と判定されたにも関わらず、日常生活場面では無視症状が観察され、すべての無視症状を机上検査で明らかにできないという問題があった。近年、心理学実験を応用した Posner cue paradigm が半側空間無視の検出に優れていることが明らかとなっている[3]。しかし、これらはいずれもトップダウン的に注意を評価しており、ボトムアップ型注意障害との鑑別は行われていない。そこで、本研究では、ボトムアップ・トップダウン両方の注意を検出することができる LANT (lateralized attention network test) パラダイム[4]を空間無視患者例に適応できるように改変することで、どちらのネットワークがより障害されているかを鑑別することを試みる。また、同時に視線を計測することで、注意と視線の関係についても検討する。

### II. 目的

#### A. 注意ネットワーク評価法の開発

心理学・神経科学的な知見によると、空間的注意のネットワークは、対象への注意の選択・集中など能動的に働くもの（トップダウン型）と、突然現れる顕著な刺激に対して受動的に反応するもの（ボトムアップ型）の

#### B. ARによる介入システムの開発

空間無視の治療法として臨床応用されているものの一つとしてプリズム適応があり、プリズム眼鏡によって視空間を10~15度右側にシフトさせ、その環境での動作に適応することにより、眼鏡を外したあとの空間無視の症状が改善する場合があることが知られている[5]。ま

た、VR を利用して左への注意を促すような課題を行うシステムも提案されている[6]。しかし、プリズム眼鏡は実空間を操作できるものの、光学的限界があり、VR は実空間への汎化に限界がある。この点について、技術的に進歩し、解像度やリアルタイム性が向上している AR の利用が考えられる。AR を使えば、注意が配分される右空間に、実空間の全体をシフトさせてリアルタイムに表示するといったような大幅な空間変換も可能になる。もし、右空間に全実空間を表示した環境に脳が超適応することができるのであれば、視空間を矯正する眼鏡として無視患者が日常生活で使用できるかもしれない。また、徐々に呈示を左空間に戻して左に注意を促すといった回復訓練にも役立てられる。

### III. 研究成果

#### A. 注意ネットワーク評価法の開発

トップダウン型注意とボトムアップ型注意を同時に評価するため、Fig. 1 のような課題を設計した。課題は、先行するキュー刺激 (Fig. 1b) とターゲット刺激 (Fig. 1c) からなる。キュー刺激は (受動的) にターゲットへの注意を向けさせるもので、その有無でボトムアップ型注意を検出する。ターゲット刺激は、congruent 刺激と incongruent 刺激からなる Franker 型の課題で中央に出現する矢印の方向を手掛かりに (能動的) 注意を向けることでトップダウン型注意を検出する。左右の空間に提示される刺激に対する反応時間と視線を計測し、どちらの場合により反応時間が短くなるか、また、視線が誘導されるかを定量的に評価する。また、空間無視の視空間に対応するため、刺激位置を細分化して提示することとした (Fig. 1d)。

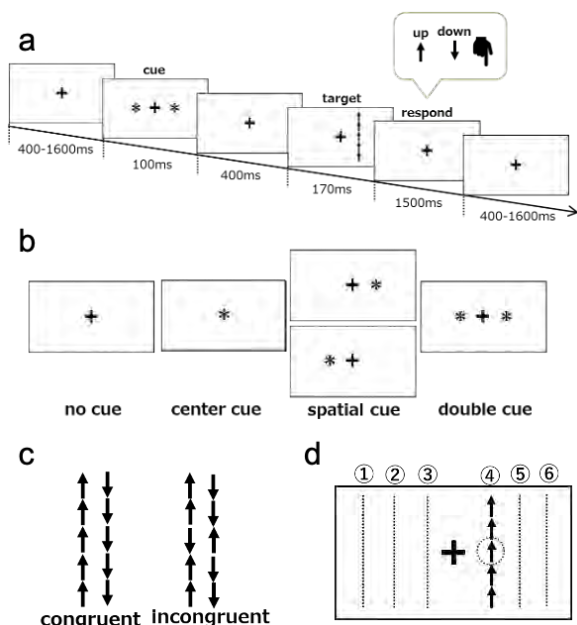


Fig. 1. Experimental paradigm

本年度においては、課題の開発が完了し、健常者被験者および空間無視患者例においてフィジビリティのテストを実施するところである。

#### B. AR による介入システムの開発

AR 技術を用いて、実空間を変換して提示するシステムを開発した。VR ゴーグル (HTC VIVE pro eye) の前面に、専用のカメラ (ZED mini) を装着し、被験者がみている実世界を撮影、その映像をリアルタイムに処理し VR ゴーグルのスクリーンに呈示した (Fig. 2)。空間無視症例においては、左空間を認識しないため、左右の目の VR スクリーンそれぞれの右視野に左空間も含めた全空間の情報を提示し、その時、両目の画像が問題なく融合し、三次元的に知覚されることを確認した。

本年度においてはシステムの開発が完了し、今後空間無視患者例における装着感をテストするところである。

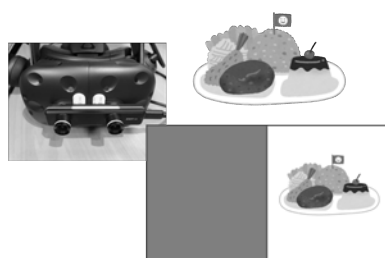


Fig. 2. AR system to present the whole visual space to the right visual space

### IV. おわりに

本年度は、半側空間無視で損傷されている注意ネットワークを判別するための課題の設計と、AR による介入システムの開発を実施した。今後、これらを空間無視患者例で実施し、評価する予定である。

### REFERENCES

- [1] M. Corbetta and G.L. Shulman, "Spatial neglect and attention networks," *Annu Rev Neurosci*, 34, pp. 569-99, 2011.
- [2] H.O. Karnath, J. Rennig, L. Johannsen, and C. Rorden, "The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect: a longitudinal study," *Brain*, 134(Pt 3), pp. 903-12, 2011.
- [3] J. Rengachary, G. d'Avossa, A. Sapir, G.L. Shulman, and M. Corbetta, "Is the posner reaction time test more accurate than clinical tests in detecting left neglect in acute and chronic stroke?," *Arch Phys Med Rehabil*, 90(12), pp. 2081-8, 2009.
- [4] D.J. Greene, A. Barnea, K. Herzberg, A. Rassis, M. Neta, A. Raz, and E. Zaidel, "Measuring attention in the hemispheres: the lateralized attention network test (LANT)," *Brain Cogn*, 66(1), pp. 21-31, 2008.
- [5] Y. Rossetti, G. Rode, L. Pisella, A. Farné, L. Li, D. Boisson, and M.-T. Perenin, "Prism adaptation to a rightward optical deviation rehabilitates left hemispatial neglect," *Nature*, 395(6698), pp. 166-169, 1998.
- [6] K. Yasuda, D. Muroi, M. Ohira, and H. Iwata, "Validation of an immersive virtual reality system for training near and far space neglect in individuals with stroke: a pilot study," *Topics in Stroke Rehabilitation*, 24(7), pp. 533-538, 2017.

# A05-13 研究項目の研究成果報告

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**— In the treatment of spinal cord injury and traumatic brain injury, it is believed that adult nerve axons do not regenerate, and there is no fundamental treatment. Therefore, many attempts such as iPS cell transplantation are being tried for spinal cord injury treatment. The various trials to apply molecules that promote nerve axonal regeneration to drug discovery have also been made in model animals around the world. We develop applications to this problem by applying new concepts and methods of preserving lost circuits and exploiting latent circuits. Furthermore, we are trying to build a system that can estimate the functional recovery of model animals to humans using an AI learning system.

One of the new methodologies is the application of synaptic connectors. 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.

## I. はじめに

脊髄損傷をはじめとする中枢神経損傷に対しては根本的な治療法がない。そのため iPS 細胞移植をはじめとして、様々な移植再生医療治療が試みられているものの、創薬による治療はまだ道のりは遠い状況である[1]。さまざま治療への試みと臨床応用に向けては、神経回路のうちどの回路を標的として再生強化が必要であるか、さらにリハビリテーションを含めていかなる人為的介入が可能で効果的であるか、などの解明も大きなテーマとなっている。これらの解析を踏まえて、損傷後修復における超適応を進めることは可能か、を前期に続いて大きなテーマとしている。脊髄損傷モデルは、神経回路再編や超適応現象を探るにあたって極めて有効な解析系でもある。神経回路の再生再編をベースとして、超適応機構を探ることを目的としている。

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、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過程における適応力の人為的介入（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きた。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シナプス形成因子シナプスコネクターによる再生への機能をさらに探るとともに、②再生阻害因子コンドロイチン硫酸(CS)の発現抑制による再生環境整備を併用し、これまで治療困難とされてきた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、新しいシナプスコネクターの開発とその脊髄への応用を試みる。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

現行の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・合成と検証を進めてきた人工キメラタンパク質である[2]。

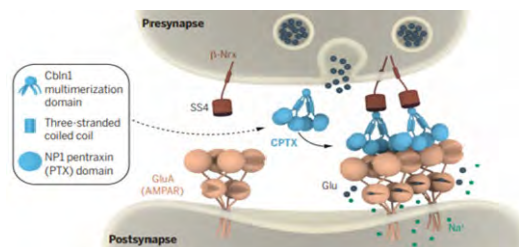


Fig1 Strategy of Synaptic connector

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(全く治療はなく iPS 細胞等の再生治療でも回復は困難な)状況においても、マウス脊髄損傷モデルでは回復を示すことを昨年度示した。このさらなる検証を進めて、慢性期回復モデルでの系の確立を本年度は推進した。

さらに、新規シナプスコネクターの設計合成から(図2)、脊髄損傷および運動機能への解析を開始した。とくに新規に興奮性シナプス受容体に対して、CPTX 以上に特異的コネクターや抑制性神経に対するコネクターの解析を試みた。現状、回復機能において CPTX を凌駕するものは得られていないが、感覚受容機能を亢進するものなどが得られている。また、抑制性シナプスに対するコネクターでは逆に脊髄損傷後の回復が遅れることを見出した。脱抑制機能が抑えられてしまうことによる回復性の遅れと考えて検討を進めている。これらから神経の回路再編接続という新しいコンセプトによる、解析の強力なツールとなることを示した[3]。

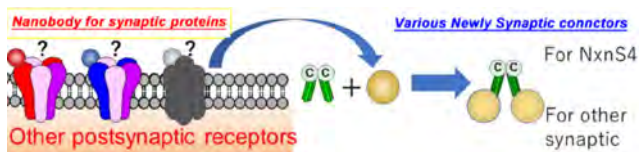


Fig2 Strategy for other synaptic connectors

#### 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および感覚受容の解析

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)核酸医薬創薬の開発を進め、昨年までに有効な ASO を得ている。この ASO 核酸医薬による回復とともに、感覚受容の変化を上記シナプスコネクターとともに解析した。コンドロイチン硫酸に対する ASO では痛み受容が低下すること、また前述のシナプスコネクターCPTX においても感覚受容の増加(痛み閾値の低下)は生じないことを明らかとしたこれは応用を考えると、アロディニア異所痛などを引き起こす可能性もなく極めて有効であることに繋がった。

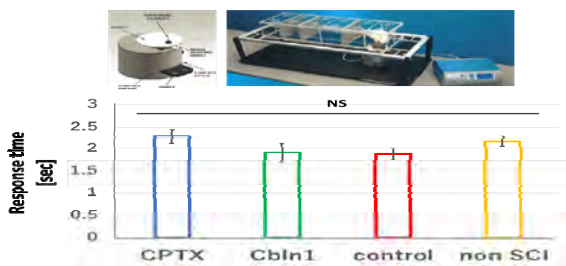


Fig 3 Analysis of pain reception by dynamic planters

#### 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。

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。

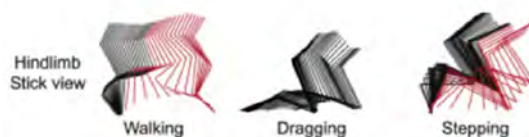


Fig 4 Analysis of Hindlimb movement by motion capture

#### 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、新規シナプスコネクターにより、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た。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(2)



# A05-14 脳卒中超回復者の脳再構成を静的・動的磁場で誘発される脳波変調で解明する

美馬 達哉

立命館大学先端総合学術研究科

**Abstract**—In FY2022, we established a methodology for simultaneous recording of transcranial magnetic stimulation (TMS) and electroencephalogram (EEG). To evaluate human functional neural networks noninvasively and quantitatively, multichannel EEG was continuously recorded while TMS was applied to the primary motor cortex (M1). TMS evoked potentials (TEP) obtained in contralateral M1 are thought to reflect interhemispheric inhibition (IHI). Therefore, IHI asymmetry has been considered a biomarker of poor recovery in previous studies of stroke patients. In FY2023, we plan to apply this methodology to hyper-recovered stroke survivors.

## I. はじめに

本研究項目では、脳卒中からの「奇跡的治癒」エピソードとして扱われてきた現象を、超適応—脳の潜在的適応力の再構成—の劇的な表現として捉える。そして、その観点から、一部の例外的な脳卒中回復者（「超回復者」）を対象として、神経ネットワークの冗長性に着目した臨床的な研究を行う。この結果として、いわゆる「奇跡」を科学的に解明することを目指す。

本研究では、ヒトでの機能的神経ネットワークを非侵襲的かつ定量的に計測する手法として経頭蓋的磁気刺激法（TMS: Transcranial Magnetic Stimulation）を与えて、動的な電磁場パルスの印加に対する脳波（EEG: Electroencephalogram）反応をリアルタイムで計測する TMS-EEG 法に加え、経頭蓋的静磁場刺激（tSMS: Transcranial Static Magnetic Stimulation）によって持続的電磁場の印加に対する EEG 律動反応の変化をリアルタイムで計測する tSMS-EEG 法を用いる。

2022 年度の成果は以下の通りである。

- (1) ヒト運動統御に関する研究論文を複数発表した[1, 2]。
- (2) 脳卒中のリハビリテーション手法を応用して、神経難病のリハビリテーション手法に適用するケースを症例報告した[3, 4]。
- (3) 超適応に深く関わる「メタ可塑性」および「N-of-1 研究」についての総説を発表した[5, 6]。
- (4) TMS-EEG 法について、健常者を対象とした研究を行い、記録解析手法を確立した。
- (5) 公募班の B05-09（櫻田武）を、ニューロフィードバック手法を、感覚障害のリハビリテーションに用いる新

規手法の開発という医学・工学の領域横断的な共同研究を開始した。

## II. 目的

本研究の目的は、TMS/tSMS-EEG 法によって機能的な神経ネットワークを計測し、超回復者での神経ネットワーク再構成の特異性を解明することで、健常者では潜在的だったが超適応の過程で現動的になる神経結合を探索することである。

## III. 研究成果

2022 年度の具体的な成果の主要なものとして、以下に 2 つ挙げ、それぞれ概要を説明する。

### A. *Hyper-adaptation* を *N-of-1 trials* の観点から見直す

今日のリハビリテーション科学の主流である *evidence-based medicine*(EBM)の発想では、患者集団での平均的な有効性の統計学的検定が重視される。その結果として、個性が高い超回復者を対象とする研究は困難であった。そこで、本研究項目では、近年注目されている *precision medicine* や *N-of-1 trials* の観点[7]に立って、個別的データから脳の再構成に関わる「新しい問いと独自の作業仮説」を創成する探索研究を目指している。

これは、*hyper-adaptation* という概念における *hyper* について、*exception* や *minority* という観点を重視する立場と言い換えることもできる。すなわち、超適応や超回復という例外事象に対して、そもそも集団としての平均化や標準化にはなじまない個別ケースの特異性 (*N-of-1*) であるという観点からアプローチする。そのために、ランダム化やブラインド化を厳密に行い、被験者の個人内でのコントロールを設定した実験系を作る必要がある。こうした手法を臨床的な神経科学研究に適用する方法論について、先行研究を整理して定式化した[5]。

### B. TMS-EEG 法の記録解析手法の確立

ヒトでの機能的神経ネットワークを非侵襲的かつ定量的に評価するために、多チャンネル EEG 記録を持続的に行いながら、単発刺激の TMS を局所に与えた。そして、その磁気パルスによって脳内に誘導される渦電流パルスによって誘発される脳電場変化（TMS 誘発電位：

TMS-evoked potential(TEP)) を、TMS アーチファクトに対応できる脳波アンプ (BrainAmp) とアーチファクト除去ソフトウェア (TESA) で記録解析する手法を確立した。

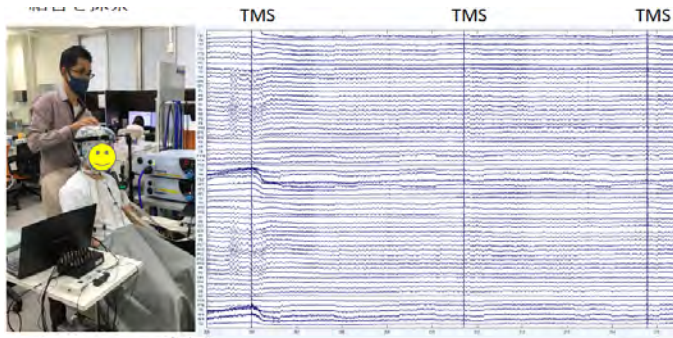


Figure 2: TMS-EEG recording (left) and raw EEG waveforms without pre-processing (right).

右利き健常成人 10 名 ( $22.2 \pm 0.6$  歳、男 6 名) を被験者として、64 チャンネル脳波計で記録を行った (サンプリング周波数: 5kHz)。TMS のパラメタとしては、Magstim-200 と 8 の字コイルを用いて、右第一背側骨間筋の一次運動野 (LM1) を刺激部位として、安静時運動閾値の強度とした。TEP を記録するために、120 回加算を行った。

脳波データは、1kHz にダウンサンプリングした後、善電極平均を基準としてフォーマットし、TMS の前後 1 秒間を切り出した。その後、TMS によるアーチファクトを除去するため、信号源によるアーチファクト推定と除去、ICA 法による非脳信号成分の除去、バンドストップフィルタによる交流ノイズ成分の除去を行って、加算平均した。

その結果、先行研究で報告されている TEP 成分として、TMS を与えられた部位である LM1 で最大の陽性電位 P30、反対側 M1 で認められる院生電位 N45、前頭部と中心部に広く認められる陰性電位である N100 を検出することに成功した。

反対側 M1 で得られる TEP は半球間抑制 (IHI) を反映すると考えられている。そのため、脳卒中者に対する先行研究では、IHI の非対称は回復不良のバイオマーカーとされている[8]。また、TEP ではなく、TMS によって M1 に誘発される  $\alpha$  波パワーが回復と相関するバイオマーカーであるの報告もある[9]。今後、脳卒中者の超回復者での記録を行っていく予定である。

#### IV. おわりに

研究 1 年目には、脳卒中からの「超回復者」を研究することの重要性についての理論的根拠を明確化するとともに、健常者での TMS-EEG 法の記録解析の手法を確立

した。2023 年度には、脳卒中からの超回復者を対象として、TMS-EEG および tSMS-EEG によって神経ネットワークの解析を行う。

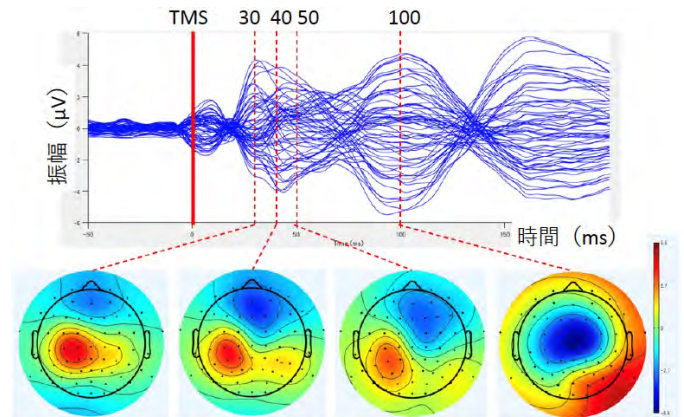


Figure 3: Superimposition of TEP waveforms in one subject (upper) and the scalp topography of TEP at 30, 40, 50 and 100 ms (lower).

#### REFERENCES

- [1] Shibata, S., Watanabe, T., Matsumoto, T., Yunoki, K., Horinouchi, T., Kirimoto, H., Zhang, J., Wang, H., Wu, J., Onishi, H., & Mima, T. (2022). Triple tSMS system ("SHIN jiba") for non-invasive deep brain stimulation: a validation study in healthy subjects. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 19(1), 129.
- [2] Shibata, S., Watanabe, T., Otsuru, N., Onishi, H., Mima, T. (2023) Very low-frequency transcranial electrical stimulation over the primary motor area can influence the voluntary movement initiation in humans. *Brain Stimulation* 16(2): 442-444.
- [3] Shima, A., Tanaka, K., Ogawa, A., Omac, W., Miyake, T., Nagamori, Y., Miyata, Y., Ohata, K., Ono, Y., Mima, T., Takahashi, R. \*Koganemaru, S. (2023) Case Report: Backward gait training combined with gait-synchronized cerebellar transcranial alternating current stimulation in progressive supranuclear palsy. *Frontiers in Human Neuroscience-Brain Imaging and Stimulation* 17
- [4] Shima, A., Miyake, T., Tanaka, K., Ogawa, A., Omac, E., Nagamori, Y., Miyata, Y., Ohata, K., Maki, T., Ono, Y., Mima, T., Takahashi, R. \*Koganemaru, S. (2023) Case report: A novel approach of closed-loop brain stimulation combined with robot gait training in post-stroke gait disturbance. *Frontiers in Human Neuroscience-Brain Imaging and Stimulation* 17
- [5] 美馬達哉、小金丸聡子、芝田純也、佐藤岳史 (2022) 「N-of-1 研究をどう行うか」 *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine (リハビリテーション医学)* 59(11): 1111-1117.
- [6] 美馬達哉 (2022) 「メタ可塑性」 *Journal of Clinical Rehabilitation (臨床リハ)* 31 巻 6 号、567-570 頁.
- [7] Mirza RD, Punja S, Vohra S, Guyatt G.(2017) The history and development of N-of-1 trials. *J R Soc Med*: 110(8): 330-340.
- [8] Casula, E. P. et al. (2021) Evidence for interhemispheric imbalance in stroke patients as revealed by combining transcranial magnetic stimulation and electroencephalography. *Hum Brain Mapp*. 42:1343-1358.
- [9] Pellicciari, M. C., et al. (2018) Dynamic reorganization of TMS-evoked activity in subcortical stroke patients. *NeuroImage*, 175: 365-378.

# A05-15 研究項目の研究成果報告

南部 篤

自然科学研究機構 生理学研究所 生体システム研究部門 教授  
畑中 伸彦

自然科学研究機構 生理学研究所 生体システム研究部門 助教  
知見 聡美

自然科学研究機構 生理学研究所 生体システム研究部門 助教  
Pimpimon Nondhalee

自然科学研究機構 生理学研究所 生体システム研究部門 NIPS リサーチフェロー

**Abstract— Our brain, especially somatomotor cortices, shows a somatotopic representation, a point-to-point correspondence of each body part to a specific brain region. The aim of this study is to investigate how such somatotopy is affected when the subjects lose their body parts. We perform physiological mappings of these cortical areas of adult Japanese monkeys in the awake state, who lost their left distal forelimbs accidentally in their childhood.**

## II. 目的

本グループの目的は、個体が体の一部を失った時、体部位局在にどのような変化がおきるか調べることである。これまでの実験は、麻酔下急性実験で長時間（10-20 時間）行われた。全身麻酔は ICMS の閾値を上げるなど問題がある。したがって本実験では、無麻酔覚醒下で神経活動を記録するという慢性実験の手法を用いて体部位局在をマッピングすることにした。

一方、大脳皮質内側面の M1 足領域の前方には補足運動野 (SMA) が存在し、顔面、上肢、下肢領域が前方から後方に配列しているという体部位局在を示している。一方、遠位、近位の局在は明確ではない。しかし体の一部を喪失した際の SMA の体部位局在の変化について、これまで電気生理学的な手法で調べた報告はない。そこで、本研究では M1 以外に SMA の体部位局在の変化についても調べることにした。

一次体性感覚野 (S1) は、中心後回と中心溝の後壁に存在する。S1 は体性感覚の情報処理や感覚運動の統合の役割を果たしていることが知られている。最近の生理学的研究によれば、S1 は M1 からの efference copy を脊髄視床路からの感覚フィードバックよりも早く受け取っている。S1 も体部位局在の再構成をし、切断した上肢を以前に再現していた領域に、顔領域が広がっていた。

本研究においては、幼少時に事故により一側の上肢遠位部を喪失したサルを用いて、M1, SMA, S1 の体部位局在を覚醒下で、ICMS によって誘発される運動と体性感覚入力とによって調べ、健常側と障害側とで比較した (図 1)。

## I. はじめに

A05-15 班では、「上肢喪失時における脳の超適応」という研究課題で、体の一部が失われた場合の適応現象を調べている。私たちの脳には、体部位局在といって、体の部位と脳の特定の領域が 1 対 1 で対応している領域がある。大脳皮質には、いくつかの感覚運動野があり、それぞれ体部位局在がある。一次運動野 (M1) は、ヒトと非ヒト霊長類の中心前回と中心溝の前壁に存在し、内側から外側にかけて下肢、体幹、上肢、口腔顔面領域が再現されている。皮質内微小刺激 (ICMS) で、上肢の微細な構造をマッピングをすると、中心前回と中心溝前壁で、指領域は、より近位の上肢領域に取り囲まれて存在している。

体の一部が失われた際に、このような体部位局在が受ける変化について、とくに感覚運動皮質における体部位局在について、様々な変化が報告されてきた。ヒトに経頭蓋磁気刺激 (TMS) や機能 MRI (fMRI) を用いた実験によれば、顔面領域が失われた上肢領域に侵入していた。しかし、非ヒト霊長類を使った ICMS 実験では、このような顔面領域の失われた上肢領域への拡張は認められなかった。健常側と上肢あるいは下肢を喪失した障害側とでサル M1 を比べたところ、失われた部位の神経活動は、残された上肢の断端部の動きをコードしていることがわかった。また ICMS の閾値は障害側と健常側とで、また上肢喪失個体と正常個体とで変わらないことがわかった。

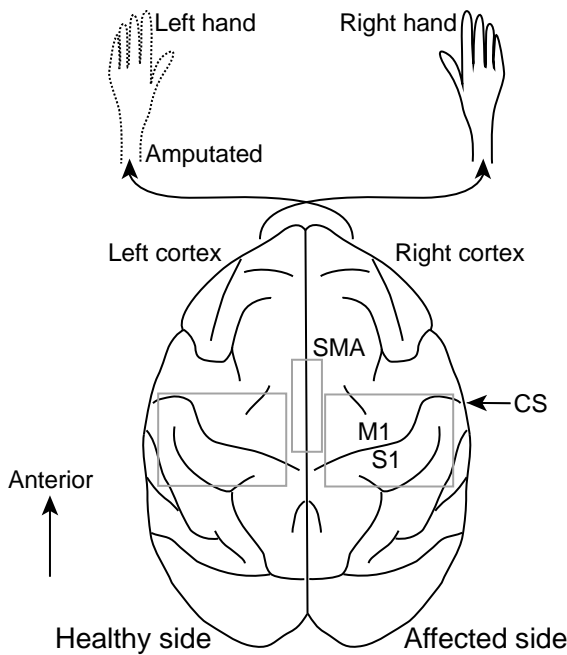


図1 幼少時に事故により上肢遠位部を喪失したサルの上肢領域M1, SMA, S1において、ICMSによって誘発される運動と体性感覚入力とによって体部位局在を調べ、健常側と障害側とで比較した。

### III. 研究成果

#### M1, S1, SMAにおける体部位局在変化

M1は中心前回の表面と中心溝の前壁を占めている。健常側の脳皮質では、M1の体部位局在は正常サルと同様であった。正常サルでは、体部位局在の左右差は認められない。一方、障害側では、上肢を再現していたと思われる領域が喪失しており、その代わりに断端部を再現していた。この領域のニューロンは、断端の触診によって反応し、また低強度(10 $\mu$ A以下)のICMSで断端の筋肉の収縮を誘発した(コア領域)。したがってM1の遠位領域は、断端領域にとって替わられたことになる。口腔顔面、近位上肢、体幹、下肢領域など他の一般的なM1の体部位局在は、健常側と同じであった。低強度のICMSで運動を誘発できるコア領域は、障害側では健常側に比べて縮小していた。

S1は中心溝の後方に存在する。健常側においては、S1の体部位局在は既に報告されているものと同様であった。正常のサルにおいてはS1の体部位局在は、両側において同様に再現されている。一方、障害側では断端領域は、上肢領域の一部を占めていた。したがって、遠位上肢領域を再現していた領域は、一部、断端領域を再現していると考えられる。口腔顔面、体幹、下肢領域などの他の体部位領域は、健常側と同様に再現されていた。上肢遠位部領域と上肢領域全体の面積を、障害側と健常側とで比べると、障害側の上肢遠位部領域は健常側と比

べて小さいが、一方、上肢領域全体では差がないことがわかった。

SMAにおいては、大脳内側面において、前方から後方にかけて、口腔顔面、上肢、体幹、下肢が再現されている。健常側においては、上肢領域が口腔顔面と体幹・下肢領域の間に再現していた。一方、障害側において、誘発される運動と体性感覚入力で上肢領域を調べたところ、上肢領域のほとんどは断端部位ではなく、近位部の上肢領域を再現していた。遠位部・断端領域と上肢全体領域を、障害側と健常側とで比べたところ、障害側の断端領域は、健常側の上肢遠位部より小さいこと、一方、上肢全体領域は、障害側と健常側とで差がないことがわかった。

### IV. おわりに

本研究では、幼少時に事故によって一側の上肢遠位部を失ったサルにおいて、脳皮質の体部位局在がどのように変化したのかを調べた。運動野においては、上肢遠位部を再現していた領域が縮小しているのに対し、体性感覚野は保存される傾向にあった。運動野と感覚野におけるこのような差が、切断された上肢が依然として存在しているという感覚である「幻肢」の基礎となっている可能性がある。運動野、感覚野における再構成に関する知見は、脳活動によって義肢をコントロールするなどのブレイン・マシン・インターフェイスを開発する際に重要である。

# 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**— Compensatory plastic changes in the remaining intact brain regions are supposedly involved in functional recovery following stroke. Previously, a compensatory increase in cortical activation occurred in the ventral premotor cortex (PMv), which contributed to the recovery of dexterous hand movement in a macaque model of unilateral internal capsular infarcts. In this project, we investigated the structural plastic changes underlying functional changes together with voxel-based morphometry (VBM) analysis of magnetic resonance imaging data and immunohistochemical analysis using SMI-32 antibody in a macaque model. We observed significant increases in the gray matter volume (GMV) and the dendritic arborization of layer V pyramidal neurons in the contralesional rostral PMv. Therefore, compensatory structural changes occur in the area during motor recovery following internal capsular infarcts, and the dendritic growth of pyramidal neurons is partially correlated with GMV increase. In addition, using a macaque model of central post-stroke pain (CPSP), we have confirmed the involvement of increased activity of the posterior insular cortex (PIC) and secondary somatosensory cortex (SII) to somatosensory stimuli in mechanical allodynia by a combination of imaging techniques with local pharmacological inactivation. However, it is unclear whether the same intervention would be effective for thermal hyperalgesia. Therefore, using the macaque model, we examined behavioral responses to thermal stimuli following pharmacological inactivation of the PIC/SII. Our data emphasize that increased activity in the PIC/SII after appearance of thalamic lesions can contribute to abnormal pain of multiple modalities and modulation of PIC/SII activity may be a therapeutic approach for thermal hyperalgesia.

## I. はじめに

脳が損傷を受けると失われた脳領域の機能に障害が生じるが、リハビリテーションなどによって脳機能が回復することがある。その背景には脳の構造およ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

本プロジェクトの代表者らは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「精密把握」の回復が促進すること[1]、その背景として、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で生じる脳出血や梗塞が問題になることが多い。皮質下に梗塞、出血を作成したマカクサルを対象とした研究により、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モデルにおける構造変化

脳梗塞後に生じる機能回復およびそれに伴う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。そこで過去に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) 解析および免疫組織化学的染色を行った。機能的近赤外分光分析法(functional near-infrared spectroscopy: fNIRS) を用いて、把握課題中のマカクサルの運動皮質の活動を計測したこれまでの研究で、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[4]。

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(GMV)の増加が示唆された(Fig. 1) [5]。

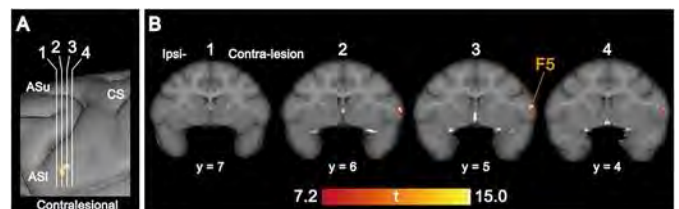


Fig. 1. Brain regions displaying a significant GMV increase post infarction. A) Vertical white lines indicate the location of the coronal slices displayed in B. B) Significant GMV increase is observed in the contra-F5 as one consecutive cluster with a maximum at the third slice (x, contra-ipsilateral = 24.0, y, rostrocaudal = 5.0, and z, dorsoventral = 4.0). The cluster-defining threshold is set at  $P_{uncorrected} < 0.001$ , with an extent threshold  $P_{corrected} < 0.05$  (FWE correction). The scale bar indicates the T score. F5, ventral-rostral part of the premotor cortex; CS, central sulcus; ASu, upper limb of the arcuate sulcus; ASI, lower limb of the arcuate sulcus.

錐体細胞を染色する SMI-32 抗体を用い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(Fig. 2)。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 GMV 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する。

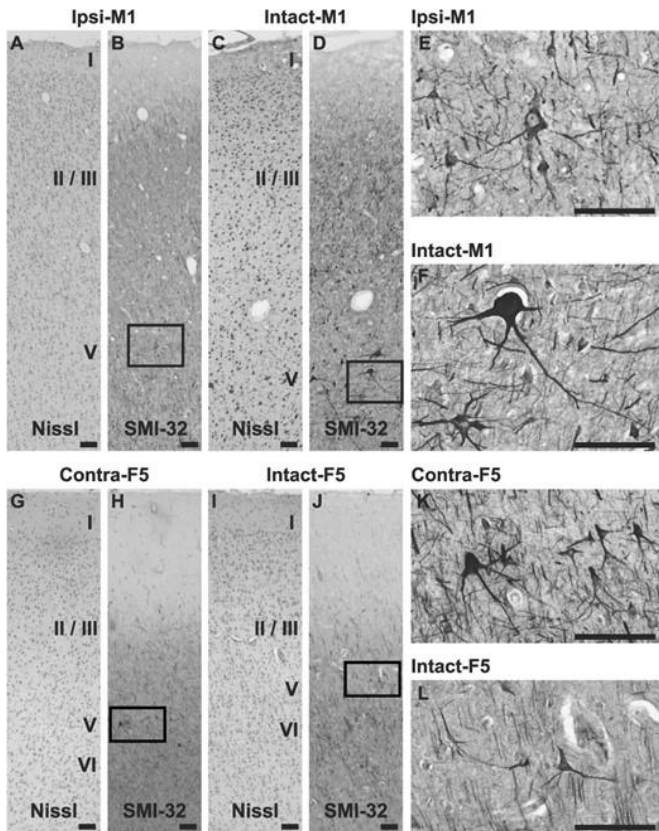


Fig. 2. IHC using SMI-32 antibody in M1 (A-F) and F5 (G-L). A, C, G, and I) Nissl-stained sections adjacent to the SMI-32 sections displayed in B, D, H, and J. E, F, K, and L) High magnification images of the pyramidal neurons in the layer V within the squares in B, D, H, and J, respectively. SMI-32-positive pyramidal neurons with smaller cell body are frequently observed in the layer V in the hand area of ipsi-M1, relative to that in the M1 of intact macaques. Contrarily, the neurons with extensive arborization are more frequently observed in the contra-F5 than in the intact F5. Scale bars: 100  $\mu$ m.

#### B. マカク脳卒中後疼痛モデルにおける脳活動と疼痛の因果性評価

体性感覚経路の脳卒中病変によって脳卒中後疼痛 (central post stroke pain: CPSP) と呼ばれる慢性的な痛みが生じることが知られている。具体的には、脳卒中患者全体の 10%程度に、触られることによって痛みが生じる異痛症や、通常の痛み刺激よりさらに痛みが増す痛覚過敏が生じる。CPSP 患者を対象およびモデル動物を対象とした脳画像研究から、その背景にある病態生理学的メカニズムとして、痛みに関連する脳領域で生じる不適応な可塑的变化があることが示唆されている。これまで視床脳卒中マカクモデルを用いた私たちの研究によ

り、後部島皮質・二次体性感覚野と呼ばれる部位の過剰な脳活動上昇や構造的な変化を報告してきた [5, 6]。さらに、これら脳領域を薬理的に抑制することによって機械刺激に対する異痛症が減弱することを報告した。本年度、異痛症と温熱刺激に対する痛覚過敏が、病態のメカニズムとして共有された神経基盤を持つのかを行動薬理実験で検証した結果[7]、サルモデルの後部島皮質・二次体性感覚野に GABA アゴニストであるムシモルを投与すると、温熱刺激に対する痛覚過敏が減少することを示した(Fig. 3)。この結果は、触覚刺激や温熱刺激によって誘発される異常な痛みには共通の神経基盤が存在することを示唆する。

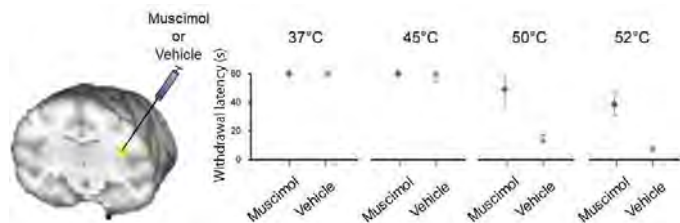


Fig. 3. Effect of PIC/SII inactivation on withdrawal latency. Withdrawal latencies (in sec) of the contra-lesion hand for each thermal stimuli after muscimol or vehicle injection. The withdrawal latencies for thermal stimulation (50-52°C) were increased compared to that after vehicle injection.

#### IV. おわりに

本年度の成果として、皮質下脳卒中後に生じる適応的および非適応的变化の一部を明らかにした。今後さらに細胞レベルの解析を進め、適応的および非適応的变化の背景にある詳細なメカニズムを明らかにする。

#### REFERENCES

- [1] Y. Murata, N. Higo, T. Oishi, A. Yamashita, K. Matsuda, M. Hayashi, S. Yamane, "Effects of motor training on the recovery of manual dexterity after primary motor cortex lesion in macaque monkeys", *J Neurophysiol* 99, pp. 773-786, 2008
- [2] Y. Murata, N. Higo, T. Hayashi, Y. Nishimura, Y. Sugiyama, T. Oishi, H. Tsukada, T. Isa, H. Onoe, "Temporal plasticity involved in recovery from manual dexterity deficit after motor cortex lesion in macaque monkeys", *J Neurosci* 35, pp. 84-95, 2015
- [3] Y. Murata, N. Higo, "Development and Characterization of a Macaque Model of Focal Internal Capsular Infarcts", *PLoS ONE* 11(5): e0154752, 2016
- [4] J. Kato, 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
- [5] K. Nagasaka, I. Takashima, K. Matsuda, N. Higo, "Brain activity changes in a monkey model of central post-stroke pain". *Exp Neurol* 323, 113096, 2020
- [6] K. Nagasaka, K. Nemoto, I. Takashima, D. Bando, K. Matsuda, N. Higo, "Structural Plastic Changes of Cortical Gray Matter Revealed by Voxel-Based Morphometry and Histological Analyses in a Monkey Model of Central Post-Stroke Pain", *Cerebral Cortex*, 31 (10), 4439-4449, 2021
- [7] K. Nagasaka, I. Takashima, K. Matsuda, N. Higo, "Pharmacological inactivation of the primate posterior insular/secondary somatosensory cortices attenuates thermal hyperalgesia". *Eur J Pain* 26 (8), 1723-1731, 2022

# A05-17 研究項目の研究結果報告

横山 修

東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野

**Abstract**—体性感覚は運動制御に不可欠な役割を果たしている。本研究では、脊髄後根を切断することによって体性感覚情報の中樞神経への入力を選択的に損なわれた体性感覚障害モデルサルを作製し、その運動機能と大脳運動関連皮質および体性感覚皮質の神経活動を縦断的に記録・解析することによって、中樞神経系への体性感覚情報入力の欠損によって生じた運動障害からの機能回復を支える大脳皮質活動の適応機構を明らかにすることを目的としている。頸髄後根の切断直後、上肢の運動パフォーマンスが著しく障害され、また、大脳一次運動皮質および一次体性感覚皮質において運動に付随する高ガンマ活動の亢進が観察された。運動パフォーマンスは約 2 週間で切断前と同程度のレベルまで徐々に回復し、大脳一次運動皮質および一次体性感覚皮質の高ガンマ活動も同様の時間経過を辿って切断前と同程度のレベルまで低下した。こうした大脳運動皮質および体性感覚皮質における活動強度の変化が運動機能の回復に寄与している可能性がある。情報の劇的な欠損に対して大脳が活動を再編成することによって適応する過程の一例を明らかにすることができた。

## I. はじめに

体性感覚情報は、少なくとも以下の 2 つの理由のために、自分自身の身体の状態や外界を知覚する感覚機能だけでなく、身体運動を正確に遂行する運動制御においても不可欠な役割を果たしている。第一に、大脳一次運動皮質が運動指令を生成する際、身体部位の位置や関節の角度、出力された力などの体性感覚情報を利用する必要がある。第二に、運動実行中、脊髄運動ニューロンは大脳からの運動指令信号に加えて、末梢の感覚受容器からの感覚信号を受け取り、それらを統合して筋活動を生成する[1]。実際に、末梢感覚神経障害等のために体性感覚情報を受容することのできない患者は体性感覚障害に加えて運動機能障害も呈する[2-4]。同様に、頸髄後根を切断することによって上肢体性感覚情報の中樞神経系への入力を障害した体性感覚障害モデルサルは上肢の運動障害を呈する[5]。この体性感覚障害モデルサルの運動障害は数週間から数か月を経るうちに回復する[5]。この運動機能回復過程において、損傷前には受け取ることができていた体性感覚情報入力が失われた状況に対する適応が中樞神経系で生じているはずである。しかし、この適応機構の詳細はよくわかっていない。

## II. 目的

本研究は、上肢から中樞神経系への体性感覚情報入力を選択的に障害することによって上肢の体性感覚障害モデルサルを作製し、その運動機能回復過程における大脳運動関連皮質・体性感覚皮質の活動を縦断的に記録・解析することによって、運動機能回復を支える大脳皮質活動の適応過程を明らかにすることを目的とした。

## III. 研究成果

上肢の到達把持運動課題を訓練したニホンザル 2 頭について、外科的手術によって、右上肢からの体性感覚信号の伝達経路である、右側の下部頸髄 (C6-8) に入力する後根を切断した (Fig. 1 左)。麻酔下における末梢 (右上肢) の電気刺激に対する左大脳半球一次体性感覚皮質の応答 (体性感覚誘発電位) が、切断後に、切断前と比較して減弱したことを確認した (Fig. 1 右)。

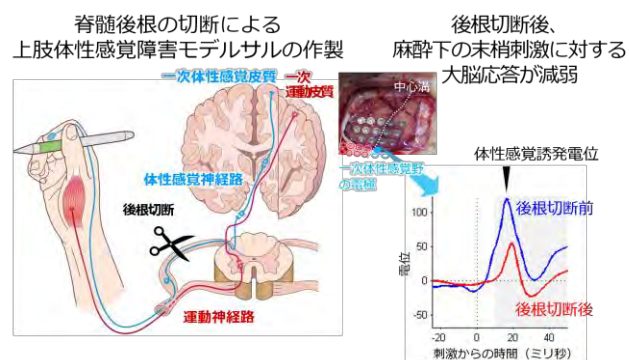


Fig. 1. (左) 身体末梢と中樞神経系の間で体性感覚情報と運動指令を伝達する体性感覚神経路と運動神経路、および、本実験で切断した後根の位置を表す模式図。(右) 下部頸髄に入る後根 (C6-C8) の切断後、麻酔下において、母指内転筋への刺激に対する一次体性感覚皮質の応答 (体性感覚誘発電位) は減弱した。

後根切断翌日、損傷側の右上肢を用いて到達把持運動課題を行うことはできたが、運動の遂行完了までに要した時間が延長した (Fig. 2 左)。

以降、日を経るごとに、到達把持運動の遂行完了に要した時間は徐々に短縮し、後根切断後約 14 日で、切断前と同程度まで戻った (Fig. 3)。一方、運動パフォーマンスが回復した時点で、末梢の体性感覚刺激に対する体性感覚誘発電位は回復していなかった。これらの結果

から、随意運動に伴う体性感覚情報が後根切断によって欠損されたことに対して、中枢の運動制御システムが適応的变化を起こすことによって、運動パフォーマンスを回復させたことが示唆された。

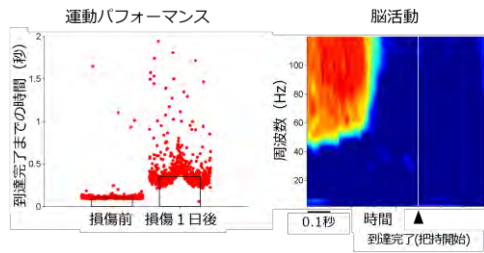
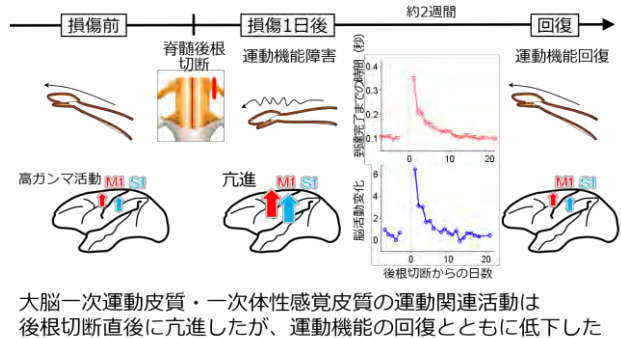


Fig. 2. (左) 後根切断1日後、運動開始から到達運動完了までに要した時間が延長した。(右) 後根切断1日後に、後根切断前と比較して、大脳一次運動皮質・一次体性感覚皮質の複数個所で観察された活動強度の増大(右; 赤が、活動強度が増大した時間・周波数を示す)

そこで、次に、後根切断直後から運動パフォーマンスが切断前と同レベルまで回復する過程における大脳運動関連皮質および体性感覚皮質の到達把持運動課題中の皮質脳波を、硬膜下に留置したシート状の多電極アレイから記録・解析した。その結果、切断の翌日に、末梢からの感覚情報入力が増弱しているにもかかわらず、到達運動開始前後の一次体性感覚野および一次運動野の高ガンマ (80-120 Hz) 活動が切断前より亢進していたこと (Fig. 2 右)、さらに、運動パフォーマンスの回復に伴ってその活動レベルが徐々に低下し切断前と同程度まで戻ったことが明らかとなった (Fig. 3)。こうした高ガンマ活動の変化が、後根切断によって引き起こされた運動障害からの運動機能回復に寄与している可能性がある。



大脳一次運動皮質・一次体性感覚皮質の運動関連活動は後根切断直後に亢進したが、運動機能の回復とともに低下した

Fig. 3. 後根切断前後・運動機能回復過程における、運動パフォーマンスおよび大脳一次運動皮質・一次体性感覚皮質の活動強度の変化

#### IV. おわりに

本年度は、2頭のニホンザルに後根切断手術を実施することによって体性感覚障害モデルサルを作製し、既に報告されている通り、体性感覚障害に加えて運動障害を呈すること、障害された運動機能は数週間程度で回復することを確認した。この運動機能回復過程における大脳運動皮質および体性感覚皮質の活動を縦断的に調べることによって、運動機能回復に伴って変化していた運動関連成分を同定することに成功した。次年度は、運動・体性感覚に関連する各領野における脳活動の強度に加えて、それらの領野間の情報の流れを、グレンジャー因果解析などの数理的な手法を用いることによって明らかにし、損傷後、どのような情報の流れの変化が観察された脳活動変化を作り出しているのかを検討する予定である。既に、損傷前の健常な状態において、随意運動時に一次運動皮質と一次体性感覚皮質の間でなされる特徴的な情報伝達様式パターンを見出した[6]。こうした知見を蓄積していくことによって、本来受容するはずの情報入力が見失われた状態に対する大脳活動の適応メカニズムをより深く理解できると考えられる。また、随意運動を制御する神経機序を、運動制御システムと体性感覚システムの総体から成る神経ネットワークの動態という視点から、より包括的に理解することに繋がると期待される。

#### REFERENCES

- [1] T. Umeda, T. Isa, and Y. Nishimura, "Temporal dynamics of the sensorimotor convergence underlying voluntary limb movement," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 119 (48), e2208353119, 2022.
- [2] J.C. Rothwell, M.M. Traub, B.L. Day, J.A. Obeso, P.K. Thomas, and C.D. Marsden, "Manual motor performance in a deafferented man," *Brain*, vol. 105, pp. 515-542, 1982.
- [3] N. Teasdale, R. Forget, C. Bard, J. Paillard, M. Fleury, and Y. Lamarre, "The role of proprioceptive information for the production of isometric forces and for handwriting tasks," *Acta Psychol (Amst)*, vol. 82, pp. 179-191, 1993.
- [4] R. Forget, and Y. Lamarre, "Rapid elbow flexion in the absence of proprioceptive and cutaneous feedback," *Hum. Neurobiol.*, vol. 6, pp. 27-37, 1987.
- [5] C. Darian-Smith, and M.M. Ciferri, "Loss and recovery of voluntary hand movements in the macaque following a cervical dorsal rhizotomy," *J. Com. Neuro.*, vol. 491 (1), pp. 27-45, 2005.
- [6] 横山修, 鈴木迪諒, 西村幸男. 随意運動における一次運動野-一次体性感覚野間の運動過程・周波数依存的な双方向情報伝達. 第16回 Motor Control 研究会, 2022年8月26日



# 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4つの研究項目が計画研究として設置されている。また、本年度から第二期の公募研究として10の研究項目が加わっている。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：人やサル脳の活動・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、多次元生体信号時系列から潜在変数の抽出と変数間の関係の時間変化を可視化する統計モデルの開発、動的ニューロンの弱疎結合による脳内ネットワークの構成論的モデルとデータ拡張への応用、立位から歩行への遷移に出現する高齢者の特徴解析、二者強調運動学習下のハイパースキャニングと運動学習に関する研究、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、サルの筋再配置による身体変容を再現する力学シミュレーションのためのサル筋骨格系に基づく力学モデルの構築ならびに筋シナジーを利用した筋活動パターンの運動学習、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、運動適応における身体構造認識の役割と探索の計算論的解明、身体認知が筋シナジーに与える影響の調査、経頭蓋交流電気刺激が運動学習に与える影響の解明、脊髄小脳変性症患者の運動制御システムの失調と小脳/大脳容積変容の解析、統合失調症患者の運動主体感の下位プロセスの失調の解析、などに取り組んだ。

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、昨年度までに開発した立位姿勢制御モデルを用いてパーキンソン病患者の異常姿勢の解析、DAT-SPECT画像の解析、パーキンソン病患者の随意動揺下の運動・神経活動の解析、などに取り組んだ。

## 公募研究

B 班には以下に示す 10 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 筋シナジーの発現に向けた筋骨格モデルにおけるモジュラリティの運動学習

研究代表者 林部 充宏（東北大）

研究項目 B05-2 二足歩行運動の超適応メカニズムの神経回路モデル

研究代表者 荻原 直道（東大）

研究項目 B05-3 発達初期の身体・神経系変容に対する感覚運動情報構造の超適応

研究代表者 金沢 星慶（東大）

研究項目 B05-4 超適応を可能とする両側運動関連領域における低次元脳機能結合の解明

研究代表者 南部 功夫（長岡技科大）

研究項目 B05-5 部分ダイナミクスの再利用を行う運動学習モデルの筋シナジー再構成への拡張

研究代表者 小林 祐一（静岡大）

研究項目 B05-6 眼と身体の新しい関係への適応の階層的解明

研究代表者 北崎 充晃（豊橋技科大）

研究項目 B05-7 ヒト静止立位の微小転倒に随伴する脳波応答に基づく姿勢制御脳内メカニズムの解明

研究代表者 野村 泰伸（阪大）

研究項目 B05-8 超適応としての高次脳機能: 無限定環境へのプロアクティブ・アウトリーチ原理の探求

研究代表者 坂本 一寛（東北医薬大）

研究項目 B05-9 ニューロフィードバック注意機能訓練における脱抑制回路の多様性と運動制御への寄与

研究代表者 櫻田 武（成蹊大）

研究項目 B05-10 探索的適応を生み出す脳内ネットワーク: メタ強化学習に基づく脳機能モデリング

研究代表者 植山 祐樹（防衛大）

## III. 活動報告

本年度は、班として以下の活動を行った。

- 2022 年 11 月 28 日 HMS2022（名古屋大学）  
3 年ぶりにオンサイトでの開催となった。プレナリー講演として、B05-2 の荻原教授（東京大学）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、B03 の井澤准教授、B05-1 の沓澤助教によるチュートリアル講演 2 件を含む 7 件の発表があり、活発な議論が行われた。
- 2022 年 1 月 22-23 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（大阪工業大学）  
4 セッション 14 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

2023 年度は脳神経科学班との連携・共同研究を推進し、最終年度として、B 班の各研究項目の研究成果をとりまとめる。

# 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**—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. For this aim, we investigate (1) Probabilistic latent variable model for analyzing long-term multi-modal data, (2) Integration of computational brain network and musculoskeletal models, and (3) Motor learning experiments with VR/Robot technologies enhancing hyper-adaptability.

## 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。数多く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. 研究成果

本年度の研究成果を以下にまとめる。

### 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) と研究分担者の宮下 (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、脳活動に内在する動的構造の推定ならびに構成論的モデル化手法を用いたデータ拡張に関する研究に取り組んだ [1]。具体的には、A05-7 (松本) から提供を受けた睡眠時脳波の多チャンネル時系列データに対し、短時間フーリエ変換 (STFT) による時間周波数解析を行って得られるチャンネル、周波数、時間を軸とした3次のテンソルに対しテンソル分解 (非負 CP 分解) を行い、 $R$  個の潜在変数の和として表現した後、抽出された時間基底を一定の時間窓で区切り、これをもとに潜在変数間の相関関係を求め、Time-varying Graphical Lasso (TVGL) 法により動的構造を推定した。Fig. 1 に示すように、潜在変数間の関係を睡眠ステージ固有のグラフ構造として抽出するとともに、その活動動態の特徴をチャンネルと周波数帯の組み合わせ (シ

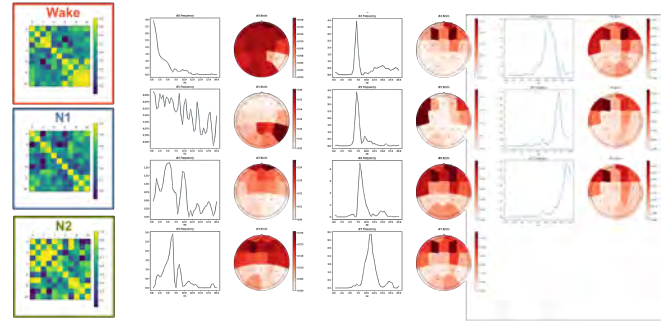


Fig. 1. Structural change of functional connectivity underlying in sleep EEG identified by using CP decomposition and TVGL.

ナジー) として可視化することができた。また、昨年度に発表した HR ニューロンモデルの弱結合系モデルに BCI Competition IV 2a の脳波データセットを適用し、データ拡張する技術を開発した。モデルを用いたデータ拡張を行うことで、CNN を識別器とする4クラスの運動想起脳波の識別率が有意に改善することを確認した (未発表)。さらに、安全性を考慮した強化学習アルゴリズムを考案し、稼働範囲に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 [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歩行開始動作に着目している。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・移動時間が健常若年者に比較して、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。若年者と高齢者の歩き出し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 (Fig. 2)。

本年度は上記の目標に向け、CoP の前後方向のみならず左右方向の移動の変調が転倒を引き起こす可能性があることから、歩行開始動作の三次元計算機モデルの構築を行った。歩行開始動作の計算機モデル構築するためには立位・歩行の計算機モデルも構築する必要がある。特に筋緊張亢進の仮説検証のために70筋の筋骨格モデルを用いて三次元の運動を可能とする計算機モデルが必要となる。

我々は立位姿勢維持の三次元モデルは従来研究を用い、三次元の歩行を可能とする神経系コントローラを提案し

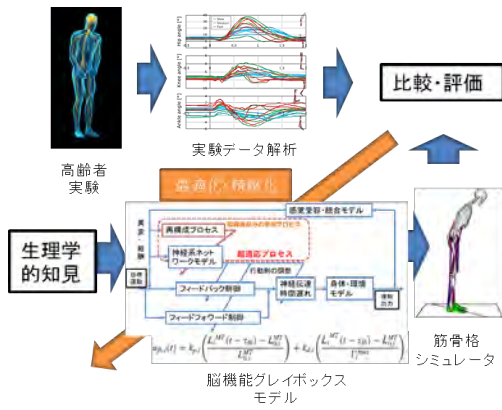


Fig. 2. Constructive modeling approach.

た. ここで 70 もの筋の動作を設計し妥当な歩行を得ることはパラメータが膨大で非常に困難である. そこで我々は各関節および空間に対しての剛性を高めた歩行が容易な条件でパラメータを最適化手法によって探索し, 順次剛性を縮小して探索を行う手法を提案した. その結果, 股関節および腰関節に 500[Nm/rad] の剛性を残すものの妥当な範囲内で歩行することを確認した [4] [5].

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を行った. 姿勢維持制御から歩行制御に切り替えるのみでは転倒することを確認した. そこで遷移先の姿勢および切り替えのタイミングを最適化計算によって獲得した. この時評価した項目は歩行への遷移可能性である. その結果, スムーズに歩行に遷移可能な解を得た. 解析の結果, CoP を遊脚側に移動させた後に支持脚側に移動させていることが観察された. 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. しかし, 上体の揺れが大きく後方への移動距離も大きいことがわかった. 消費エネルギーや上体の揺れを最小化するより複雑な評価・制御が必要であると考え.

今後は高齢者実験と併せて仮説の検証を行う.

### C. VR・ロボット技術を用いた運動機能評価・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等を組み合わせた運動機能評価・運動学習実験を行っている [6] [7].

本年度は, 人対人の二者協調運動学習実験 [8] に加えて, ハプティックデバイスを用いた協力運動課題に取り組む二者の NIRS をコヒーレンス解析するハイパースキャンニング実験を行った [9]. その結果, 単独で同課題に取り組む際には見られなかった有意なコヒーレンス増加がペアでタスクを行っている時のみ前額部のチャンネルに見られた. これは, 運動中にハプティックフィードバックを通じて相手の運動意図を推定しようとする何らかの認知的・心理的活動を反映している可能性がある.

また, 指輪型の手指運動計測デバイスを開発し, 回復期の脳卒中片麻痺患者 20 名の日常生活下の手指使用量と, 一般的に使用されている身体機能評価指標 (FMA-UE, ARAT, STEF, MAL) との相関関係を調査した. その結果, 日常

生活下の麻痺側の手指使用率は, 定量的指標である FMA-UE, ARAT, STEF と相関するものの, 定性的な指標である MAL とは相関しないことを明らかにした [10].

### III. おわりに

本年度は, 神経科学班から脳波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脳波型 BCI 研究に応用した. 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. さらには, 二者協調運動下のハイパースキャンニングや手指運動の常時計測と身体機能評価指標の関係解明など, 適応性を高める運動課題の探索に向けた運動機能評価手法の研究に取り組んだ.

### REFERENCES

- [1] 近藤敏之, 脳活動に内在する動的構造の推定と構成論的モデル化, 計測と制御, 61 巻, 4 号, pp.276-281, 2022
- [2] Saki Niiyama, Shiro Yano, and Toshiyuki Kondo, Cerebral Activity-Based Quantitative Evaluation for Attention Levels, *Journal of Robotics and Mechatronics*, Vol.34, No.4, pp.739-745, 2022
- [3] Miyashita, M., Yano, S., Kondo, T. (2023). Evaluation of Safe Reinforcement Learning with CoMirror Algorithm in a Non-Markovian Reward Problem. In: Petrovic, I., Menegatti, E., Marković, I. (eds) *Intelligent Autonomous Systems 17*. IAS 2022. *Lecture Notes in Networks and Systems*, vol 577. Springer, Cham.
- [4] Hitohiro Etoh, Yuichiro Omura, Kohei Kaminishi, Ryosuke Chiba, Kaoru Takakusaki, and Jun Ota. (2022). Motion generation of anticipatory postural adjustments in gait initiation. the 2022 IEEE International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE), Taichung, Taiwan (11/7, 2022).
- [5] Hitohiro Etoh, Yuichiro Omura, Kohei Kaminishi, Ryosuke Chiba, Kaoru Takakusaki, and Jun Ota. Investigation of a method to extend a 2-dimensional gait to 3-dimensions in a human musculoskeletal model with 70 Muscles. Proc. The 33rd 2022 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS2022), Nagoya, Japan (11/28, 2022).
- [6] Eiko Matsuda, Daichi Misawa, Shiro Yano, and Toshiyuki Kondo, Olfactory Cues to Reduce Retrograde Interference During the Simultaneous Learning of Conflicting Motor Tasks, *Journal of Robotics and Mechatronics*, Vol.34, No.4, pp. 746-755, 2022
- [7] Samirah Altukhaim, Toshiyuki Kondo, Yoshikatsu Hayashi, Enhancement of Sense of Ownership and Sense of Agency using Virtual Reality and Haptic Feedback, The 44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), Glasgow, UK, (7/11-15, 2022).
- [8] Ozge Ozlem Saracbası, William Seymour Harwin, Toshiyuki Kondo, Yoshikatsu Hayashi, Dual Instability against to Sequential Learning via Haptic Interaction, The 44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), Glasgow, UK, (7/11-15, 2022).
- [9] 吉田理絵, 須藤珠水, 宮下 恵, 近藤敏之, ハプティックデバイスを用いた協調ゲーム課題中の脳活動ハイパースキャンニング, 第 40 回日本ロボット学会学術講演会, 東京大学本郷キャンパス, (9/6, 2022)
- [10] Naoya Yamamoto, Takato Matsumoto, Tamami Sudo, Megumi Miyashita, and Toshiyuki Kondo, Ring-shaped wearable device for logging finger usage in daily life, IEEE 2022 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS2022), Nagoya, Japan (11/28, 2022).

# B02 研究項目の研究成果報告

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 大学院情報理工学専攻 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. サルの筋再配置による身体変容を再現する力学シミュレーションのための、サルの筋骨格系に基づく力学モデルを構築することができた。2. 筋シナジーを利用した筋活動パターンの運動学習を行い結果を確認した。

## 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。

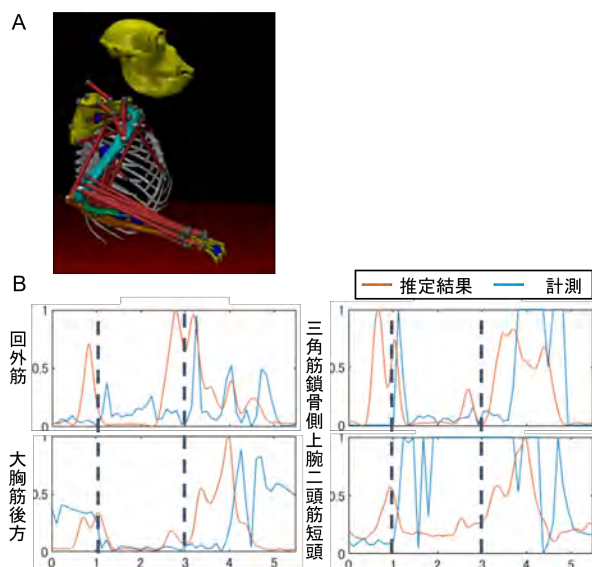


Fig. 1. A: サルの筋骨格モデル. B: 筋活動推定結果

### A. 腱再配置シミュレーションのためのサル筋骨格モデルの構築

A02 研究項目と共同で実施しているマカクサルの腱再配置に対する適応過程を、力学シミュレーションで再現して適応メカニズムを調べている。昨年度まで筋骨格ソフトウェア **OpenSIM** 上の筋骨格モデルを用いて腱再配置の筋活動への影響を調べていたが [1]、用いていた筋骨格モデルはヒトの筋骨格モデルをサルの大きさにスケールングをして作成したもので、筋の付着位置などがサルと異なるという問題があった。本年度は B05-2 研究項目の荻原教授との共同研究として、荻原教授が従来研究において作成したサルの筋骨格モデルを元に、力学シミュレーションが可能な筋骨格ソフトウェア **MuJoCo** ソフトウェア上でサルの筋骨格モデルを構成し、解剖学的により妥当な筋活動の解析が可能な環境を構築した。

図 1A に **MuJoCo** 上で構築したサルモデルを示す。モデルは右上肢の筋骨格モデルであり、骨格系は体幹、頭、肩甲骨、上腕骨、尺骨、橈骨、手根骨からなる。このうち体幹と頭は慣性系に固定されており、肩甲骨に対して尺骨、橈骨、手根骨が動作する。骨格の自由度は肩甲骨と上腕骨の間の肩関節に3自由度（肩の屈伸、外転、外旋）、肘の屈伸、前腕の回内、手首の屈伸にそれぞれ1自由度の計6自由度をもつ。筋の数は29個であり、図 1A の赤線の通りに配置されている。

モデルの妥当性を検証するために、計測したサルの把持

運動の関節角度時系列から筋活動を推定し、計測したサルの筋活動と比較した。図 1B が筋活動の推定結果である。対象とするサルの把持運動では、1 秒付近を中心に腕を前方に伸ばす動作が見られ、3 秒付近で餌に到達し、その後口元に運ぶ動作が見られる（1 秒付近、3 秒付近をそれぞれ点線で表した）。図 1B の推定結果（赤線）はサルの計測した筋活動（青線）にある程度近いパターンが見られており、特に到達運動、口元に運ぶ動作などの重要なタイミングにおいて、計測した筋活動と同様に大きな活動が見られている。したがって、構築したモデルは、サルの筋骨格モデルの特徴をある程度再現できるものとなっていた。

### B. 筋シナジーを利用した運動学習

筋の付け替えなどを行う仮想手術で、新たな環境を学習しようとしても、試行錯誤による探索では正しい解が発見できないことがある。そこで、筋シナジーの類似度をフィードバックすることで運動学習が促進されるかどうかを調べた。

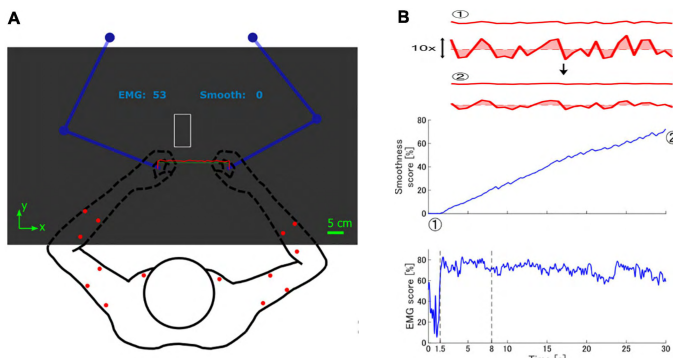


Fig. 2. 実験方法

KINARM を用いた仮想タスク環境を図 2(A) に示す。参加者は一対のマニピュラータ（青）を持ち、それを動かして研磨対象物（赤線）の位置を制御する。タスクの主な目的は、研磨機（白四角）に対して研磨物を移動させ、研磨物を滑らかにすることである。両者の接触により、マニピュラータには接触時の相互作用を模擬した力が発生し、研磨対象物の形状も変化した。作業空間の上には、計測している筋活動とマイスターの筋活動との類似度をシナジーを用いて計算した。腕の赤い点は、筋電図の電極の位置を示す。図 2(B) は研磨表面の滑らかさの変化の模式図とその滑らかさの変化と筋電図の類似度の変化を示す。

熟練者の筋シナジーとの類似度を提示したグループと何もフィードバックしなかったグループとで別の日に 5 回行った学習によりどのように滑らかさのスコアや筋シナジーの類似度のスコアが変化したかを図 3 に示す。その結果、なめらかさは、筋シナジーの類似度を提示するかどうかにはかわらず高くなるが、筋シナジーの類似度は、フィードバックを与えたグループの方が有意に高くなった。また、研磨器と物体の角度については、筋シナジーの類似度スコアを表示した群が有意に小さくなっている。このことは、力の入れ方が安定している、あるいは、力を入れる方向が物体を水平に保つような方向になっているといえる。視覚フィードバックにより物体の表面のなめらかさは確認できるため、筋シナジーの類似度の有無に関わらず値が高くなっている

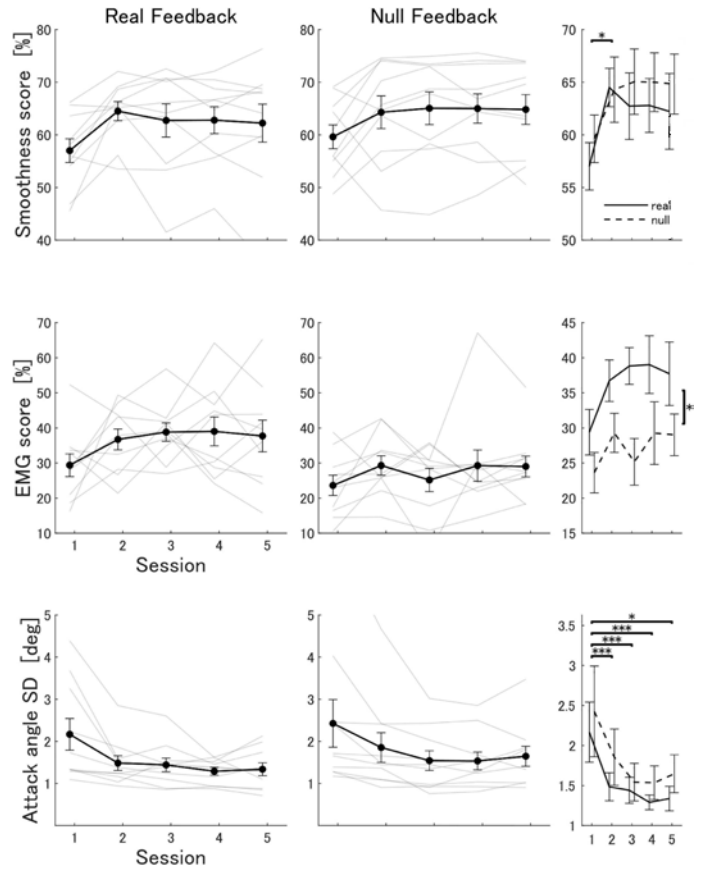


Fig. 3. 学習による変化

が、力の入れ方については、筋シナジーの類似度を表示した群の方が熟練者と似た様式になっていることから、大量の商品を一定の品質で提供するように研磨作業を行なっている熟練者の動きに近くなっており、運動学習のトレーニングとして、その目的にあった力の入れ方を学習できているといえる。

### 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。力学シミュレーションを用いた腱再配置に対する適応機能解明の研究では、サルの筋骨格系に基づく力学モデルを構築することができた。今後はこのモデルを用いて、腱再配置後の運動適応を再現する学習制御メカニズムを調べる予定である。筋活動パターンの学習では、筋シナジーの提示が力の入れ方の学習に効果的であることを示した。今後は、仮想手術の学習についても、このようなフィードバックが有効かどうかについても調べていきたい。

### REFERENCES

- [1] Uchida N., et al., Synergy Analysis of Musculoskeletal Model for Adaptation Mechanism of Monkey with Tendon Transfer, MHS 2021, MP2\_1\_3, 2021
- [2] Victor R. Barradas and Woorim Cho and Yasuharu Koike, EMG space similarity feedback promotes learning of expert-like muscle activation patterns in a complex motor skill, Frontiers in Human Neuroscience, 16, 2023

# 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。本年度の主な成果は以下になる。1) 運動適応における身体構造認識の役割と探索の計算論的役割の解明, 2) 身体認知が筋シナジーに与える影響の調査, 3) 経頭蓋交流電気刺激が運動学習に与える影響の解明, 4) 脊髄小脳変性症患者の運動制御システムの失調と小脳/大脳容積変容の解析, 5) 統合失調症患者の運動主体感の下位プロセスの失調の解析。

## 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に理解し、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、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。また、脳卒中、統合失調症など身体意識や身体制御の失調が伴う臨床症状において、その下位プロセスと神経基盤の失調を解析することで、身体意識のモデルの構築に繋がる。

## III. 研究成果

本年度の具体的な成果を以下に挙げ、それぞれ概要を説明する。

### A. 運動適応における身体構造認識の役割と探索の計算論的役割を解明

研究分担者の井澤らのグループ（筑波大学）は、前年度までに、新しい身体構造に対する運動適応に対する学習スピードには個人差が高く、学習スピードが高い超適応グループと学習スピードの低い通常適応グループに分かれること超適応グループは運動指令に高いばらつきが観測されることの2点を明らかにした。本年度は、このような新奇身体構造に対する学習の計算論的モデルを開発した[1]。第一に、身体構造を行列で与えた場合に、逆モデルの学習が身体構造に関する順モデルから計算される感度行列によって学習されるモデルを開発し、このような定式化においては、効率的な運動指令誤差の収束に、探索ノイズマトリックスが正則であることが必要であることを証明した。この結果を検証するために、(1)到達運動課題、(2)データグローブを用いた *de novo* 運動学習課題、(3)仮想手術課題の3つの実験結果対して、ニューラルネットワークを用いた計算論的モデルを構築し、その学習スピードが運動指令の探索ノイズによって説明できること示した[1]。また、運動前野に対する脳磁気刺激が超適応を導くこと[2]、サルのリハビリテーション過程で観測される回復の谷に対する超適応の計算論モデルを開発した[3]。

### B. 身体認知が筋シナジーに与える影響の調査

研究分担者の安（東京大学）のグループはヒトの起立動作において4つの筋シナジーが存在し、それぞれ上体の前屈、離臀、全身の伸展、姿勢の安定化を担っていることを示してきた。これに対して、視覚や前庭感覚などの感覚情報に加えて、身体認知がヒトの起立動作、特に筋シナジーに与える影響を新たに調査した。ここでは身体認知を仮想的に変えるために、実験参加者に膝関節の可動域を阻害するための装具を着用して起立動作を行ってもらい、装具の装着が起立動作に与える変化を調べた。その結果として、図1に示すように関節の可動域が阻害されると上体の前屈に寄与する筋シナジーの活動を増加することで、上体をより前屈させて運動量を生成する動作戦略を行うことが分かった。同時に離臀や姿勢の安定化に寄与する筋シナジーの活動は減少しており、上体の運動によって下肢に生じた変化を補償していることが分かった。また装具を外した後は、筋シナジーの活動が装着前と同程度に戻っており、自身の身体に生じた変化に応じて即時的に筋シナジーの活動を調整できることが示唆された[4]。

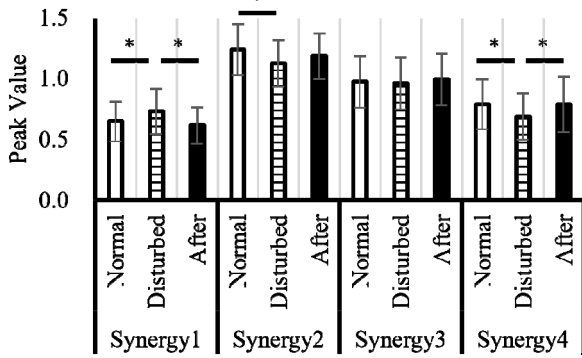


図1 関節の可動域制限による筋シナジーの変化

### C. 経頭蓋交流電気刺激を用いた運動学習に対する介入

研究代表者浅間, 研究分担者温, 研究協力者濱田らのグループ(東京大学)では, 運動学習中の脳波パワースペクトルの特徴に基づき[5], ニューロモジュレーション介入の検証を試みた. 健常者を対象とし, 手の運動学習中に, 前頭, 外側頭頂領域に対して $\gamma$ 帯の経頭蓋交流電気刺激を与え, 学習過程への修飾作用を確認した. 仮説に反し刺激を与えられた群は Sham 群と比較し, 手の運動学習の習熟が阻害されることが明らかとなった. 運動学習に関連する脳波パワースペクトルに基づく介入は, 運動中に対して非効果的であることが示され, 介入のタイミングや方法の更なる検討の必要が見出された.

### D. 脊髄小脳変性症患者の小脳/大脳容積解析

さらに, 浅間らのグループは, 脊髄小脳変性症患者に認められる運動制御システムの障害を大脳でどのように代償されているのかを明らかにするために, 脳構造画像解析により大脳容積を算出し, 可塑的な変化が生じている領域の同定を試みた. 患者群の小脳の容積は, 大脳の前頭領域や側頭領域の容積と有意な負の相関を認め, これらの多くの領域は, 健常者と比較し, 有意に増大していることが明らかとなった[6][7](図2). これらの増大を認めた領域が小脳による制御システムの代償を担っていることが推察された.

### E. 統合失調症患者の運動主体感の下位プロセスの失調の解析

最後に, 浅間らのグループでは, 慶應義塾大学病院の前田貴記講師のグループと共同に, 統合失調症患者の運動主体感の失調に焦点を当て, 自他判断, 制御の検出, 運動制御といった3つの下位プロセスを, それぞれ認知課題を用いて解析した. これらの課題を遂行する行動の多様性を機械学習の手法で解析した結果, 統合失調症患者では健常者と比べて, 行動方略に多様性を持たせて, 制御を能動的に探索することに顕著な障害が存在するこ

とを発見した[8]. これらの結果は統合失調症の症状の理解だけでなく, 運動主体感のモデル化に重要な知見を提供した.

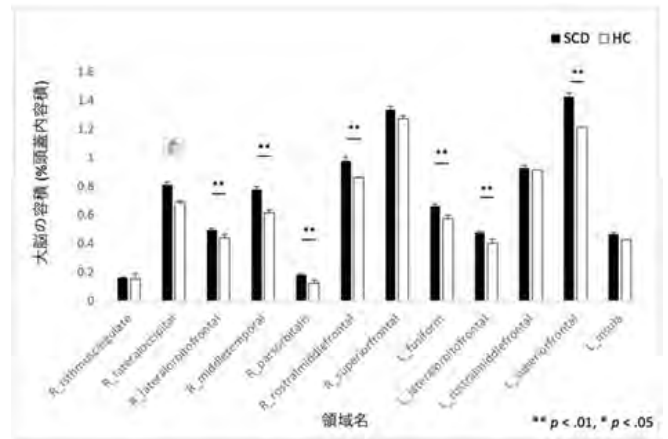


図2 患者群と健常群における大脳容積比の比較

## IV. おわりに

B03 項目では本年度において, 運動適応における身体構造認識の役割と探索の計算論的役割を解明し, 身体認知が筋シナジーに与える影響を調査した. また, 運動学習の過程において, 脳刺激を与えることによる加入の可能性を実証的に検討した. さらに, 脊髄小脳変性患者と統合失調症患者の神経基盤と行動メカニズムを調査し, 臨床の分野から身体意識のモデル化に重要な知見を提供した.

## REFERENCES

- [1] Dal'Bello, L.R., and Izawa, J. "Computational role of exploration noise in error-based de novo motor learning." *Neural Networks* 153 (2022): 349-372
- [2] Sugiyama, T., Nakae, K., and Izawa, J. "Transcranial magnetic stimulation on the dorsal premotor cortex facilitates human visuomotor adaptation." *NeuroReport* 33.16 (2022): 723-727.
- [3] Izawa, J. Higo, N., and Murata, Y. "Accounting for the valley of recovery during post-stroke rehabilitation training via a model-based analysis of macaque manual dexterity." *Frontiers in rehabilitation sciences* 3 (2022): 1042912.
- [4] Yoshida, K., An, Q., Hamada, H., Yamakawa, H., Tamura, Y., Yamashita, A., and Asama, H. "Analysis of muscle activity of Sit-to-stand motion when knee movability is disturbed," *Journal of Robotics and Mechatronics* 34.4 (2022): 767-776.
- [5] Hamada, H., Wen, W., Kawasaki, T., Yamashita, A. & Asama, H. "EEG Power Spectra Changes with the Proficiency of Motor Learning NEURO2022, Japan, 2022
- [6] 濱田 裕幸, 菊地 豊, 温 文, 山下 淳, 浅間 一, 脳構造画像解析に基づく脊髄小脳変性症患者の大脳による制御メカニズムの理解, 第40回日本ロボット学会学術講演会, 2022
- [7] 濱田 裕幸, 菊地 豊, 温 文, 安 琪, 山下 淳, 浅間 一, 脳構造画像解析に基づく脊髄小脳変性症患者の大脳の制御システムの理解, 第35回自律分散システム・シンポジウム, 2022
- [8] Chang, A. Y.-C., Oi, H., Maeda, T. and Wen, W. "The sense of agency as active causal inference at an abstract action plan level". 第35回自律分散システム・シンポジウム, 2022



# B04 研究項目の研究成果報告

太田 順

東京大学 大学院工学系研究科 人工物工学研究センター

## I. はじめに

本研究項目では、主に超適応機構の行動遂行則の再編成の観点から、以下の仮説の検証を目指している。「ドーパミン (Dopamine; DA) 等、神経変性疾患等において減少する神経伝達物質が、脳領域の活動量・神経回路間の結合強度を調節し、マルチタスク機能を制御する。」ここで、マルチタスク機能とは、複数の作業を円滑に同時並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24名の研究協力者(白藤, 上西, 高御堂, 長谷川, 河野, 石井, 岸本, 唯根, 石橋, 濱田, 宮田, 尾崎, 金谷, 川野, 金井, 尾村, 江藤, 園田, 藤原, 黄, 牧野, 折原, 西澤, 石川)から構成されている。

## II. 研究成果と今後の計画

### A. 開発した計算機モデルを用いたパーキンソン病の異常姿勢の解析

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。

これまでに、網様体脊髄路と前庭脊髄路を模した制御を導入した立位姿勢制御モデル(制御パラメータとして、筋緊張パラメータとフィードバック制御パラメータを持つ)を提案してきた[1]。本年度は、このモデルを用いて、パーキンソン病患者の異常姿勢の解析を行った。パーキンソン病がもたらす亢進した筋緊張に対し、異常姿勢は

他の姿勢と比較し動揺の小さい立位が可能な姿勢の一つとなっている、という仮説を検証するため、以下のプロセスを経た。1) パーキンソン病患者の姿勢データをもとに、筋骨格モデルを立位させられる筋緊張パラメータを計算する; 2) 計算した筋緊張パラメータを設定した上で、動揺が小さくなるようフィードバック制御パラメータおよび姿勢を調整する。その結果、筋緊張が健常者相当の値よりも大きいときに、より実験結果に近い立位が実現されることが示された (Fig. 1)。また、最も実験結果に近い立位において調節された姿勢は、実験的に得られた姿勢データから大きく変わらないものとなった(各関節角度の差が  $5.2^\circ$  未満)。これは仮説を支持する。

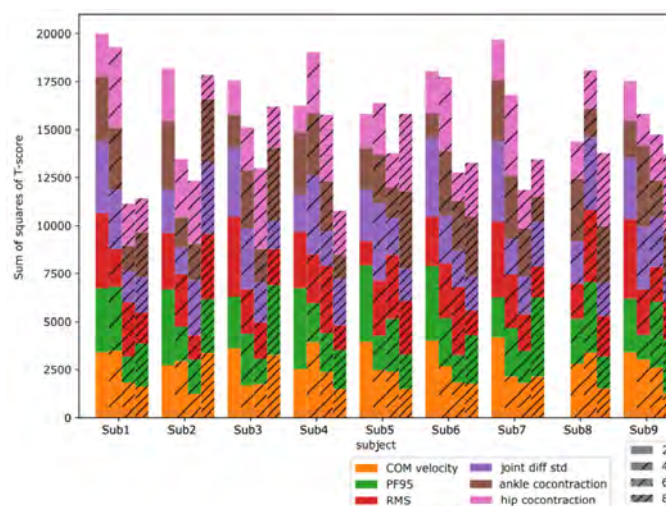


Fig.1 姿勢、動揺、共収縮に関連する指標について、シミュレーション結果と実験結果の差をとったもの。いずれの参加者データでも、筋緊張指標である  $\|u\|^2$  が6もしくは8という大きい値の時に、差が小さい。

また、パーキンソン病診断にも使われる Dopamine transporter single-photon emission computed tomography (DAT-SPECT) の解析を行った。DAT-SPECT の3次元情報は、しばしば1次元のスカラー値に落とされる。また様々な運動症状それぞれとの関係は十分に解析されていない。そこで深層学習技術を用い、DAT-SPECT の3次元情報を捉え、各運動症状との関連を調べるシステムの開発を行った。DAT-SPECT 画像を入力とし、各運動症状に関連するスコアを回帰分析するモデルを構築し、モデルが画像のどの部位に注目したかを可視化した (Fig. 2)。今後は精度向上を図るほか、立位姿勢制御モデルと合わせて、DAT-SPECT で表される神経伝達物質の状態と表れる運動との関係を記述することを目指す。

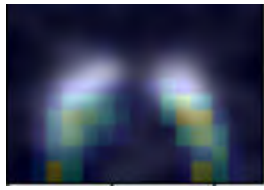


Fig.2 筋強剛関連スコアの推定時に、回帰分析モデルが線条体周辺のどの部位に注目したかを可視化した例。赤色に近いほど、注目度が高い。尾状核（上方）より被殻（下方）が分析において重要視された。

このほか、脳卒中患者の立位データを再現するよう筋骨格モデルと立位姿勢制御モデルのパラメータを調節し、それらのパラメータに対し次元削減を行うことで、脳卒中患者の姿勢動揺を特徴づけることを試みた[2]。結果、脳卒中患者と若年健常者との間に、全身の伸展に関連するゲインパラメータの違いが確認された。これらは、腰部や足首の急激な伸展を抑えつつ、膝の伸展を維持し、全身のバランスを取るために必要なものである。

## 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

分担者である四津らは、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の検証を行っている。まず、マルチタスクに関する過去の研究を整理し、解説記事を執筆した[3]。さらに、マルチタスクへの神経伝達物質の影響を調べるため、日内変動のあるパーキンソン病患者を対象に、予備的研究として静止立位（運動課題）×計算課題（認知課題）のパフォーマンスを評価した[4]。この課題では、マルチタスクへの神経伝達物質の影響は明確にはみられなかった。先行研究の整理や予備実験を通じて、マルチタスクへの神経伝達物質の影響は、課題の種類や難易度によることを明らかにした。そこで、運動課題としては、難易度の調整が幅広くできる随意動揺に着目することとした。患者実験の前に、健常者を対象に研究を進めた。

また、パーキンソン病では疼痛が併存する事があるが、パーキンソン病の姿勢・運動パフォーマンスの低下に、疼痛がどう影響しているのかは十分に明らかになっていない。そこで健常者を対象に、実験的に疼痛を与えた際の姿勢運動への影響を調べた。

### 1) 随意動揺の運動・神経活動の解析

パーキンソン病は、姿勢反射障害を呈する疾患である。姿勢反射障害は、転倒につながるため、対策が重要である。パーキンソン病患者は前方への重心移動速度が初期（Hoehn and Yahr scale I~II）から低下することが知られている。そのため、立位時の前後方向への重心移動課題を随意動揺と定義し、運動課題とした。この課題では、動揺周波数を増減させることで、難易度を幅広く調整できる。随意動揺の計測系を構築し、パーキンソン病患者を対象とする前に、まずは健常者を対象に、周波数の変化に伴う運動の変化[5]と脳活動[6]を明らかにした。運動計測の結果では、周波数の違いにより、体幹、膝の関節角度に違いがあることがわかった。脳活動については

fNIRS を用いて皮質活動を調べた。結果、随意動揺では一次運動野・補足運動野とも持続的に活動することが分かった。歩行では歩き始めにピークがみられた後に低下するので、随意動揺は歩行と違い、自動化しにくい運動課題であることが推測される。前頭前野の活動は現在解析中であるが、指定された周波数に合わせて運動する随意動揺は、それ自体で運動課題×認知課題のマルチタスクになっているとも解釈しうる。今後は、日内変動のあるパーキンソン病患者を対象に、随意動揺の計測を行うことで、神経伝達物質の影響を調べる予定である。

### 2) 歩行時の下肢痛が姿勢に与える影響の解析

パーキンソン病患者において、疼痛は出現頻度の高い非運動症状の一つである。疼痛は生活の質や日常生活動作に悪影響を及ぼすため、対処すべき重要な症状である。パーキンソン病患者では、足部の疼痛のため歩行に支障があることが知られているが、疼痛が、体幹姿勢にどう影響するかは明らかでない。そこで健常者を対象に、実験的に与えた疼痛が体幹姿勢にどう影響するか解析した[10]。立脚時に疼痛を誘発し、体幹・下肢関節角度・歩行周期・足圧分布のデータを計測し、解析した。結果、疼痛により体幹が前傾することが明らかになった。今後、疼痛を併存しているパーキンソン病の姿勢・運動を評価する際、体幹の前傾姿勢には、疼痛の影響もあり得ることを考慮する必要がある。

## 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*, vol. 16, 785099, 2022.
- [2] K. Kaminishi, D. Li, R. Chiba, K. Takakusaki, M. Mukaino, and J. Ota, "Characterization of Postural Control in Post-Stroke Patients by Musculoskeletal Simulation," *Journal of Robotics and Mechatronics*, vol. 34, no. 6, pp. 1451-1462, 2022.
- [3] 四津有人, 太田順, 花川隆, 高草木薫. 二重課題の研究とリハビリテーションにおける意義. 日本ヒューマンケア・ネットワーク学会誌, 20. 103-106, 2022.
- [4] 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.
- [5] 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, 2022.
- [6] 折原尚樹, 長谷川哲也, 上西康平, 千葉龍介, 太田順, 四津有人. 随意動揺の皮質機構. 第 35 回自律分散システム・シンポジウム, 大阪, 2023.
- [7] K. Sonoda, T. Hasegawa, K. Kaminishi, M. Osumi, M. Sumitani, R. Chiba, J. Ota, A. Yozu. Effects of plantar pain on gait. The 33rd 2022 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS2022), Nagoya, 2022.

# B05-1 筋シナジーの発現に向けた筋骨格モデルにおけるモジュラリティの運動学習

林部 充宏、沓澤 京

東北大学 大学院工学研究科 ロボティクス専攻 および医工学研究科

**Abstract**—Neural integrators offer a promising model-free approach for handling high-dimensional control problems. It still remains an open problem on how we can create motor learning of modular structure and its generalization. In this study, we investigated neural integrators for inducing dynamic equilibrium for multi-limb multi-joint system and motor synergy generalization framework for unlearned motions.

## I. はじめに

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、いわゆる数学的最適化に基づくアプローチが冗長性問題の解決のための最新アプローチとなっている。このような最適化アプローチは、身体と環境の事前のダイナミクス情報が明示的に与えられている場合、最適解を提供することが可能となる。しかし、例えば物体操作タスクの場合、ダイナミクス条件は常に未知である。そのため、どのようにすれば人間のような運動協調構造を持った動きを実現できるか、まだ数理的に未解決の問題となっている。本研究では、力学的平衡を誘導する神経積分器フレームワークと、運動シナジーの未知タスクへの汎化フレームワークを提供する。

## II. 動的平衡誘導のための神経積分器

同期現象は、多くの自然機械系に共通する現象である。人間や動物における関節の摩擦や減衰は、エネルギー散逸に関連している。エネルギー散逸系において、複数の関節トルクの発生を管理し、リミットサイクルを形成するために、従来は結合振動子モデルが用いられてきた。振動子モデルの選択にあたっては、結合項の設計や周波数・位相の設定が問題となる。未知のダイナミクスシステムに対して、振動子間の相対的な結合関係を事前に定義する必要があり、これは非常に困難な問題となる。我々は、未知のエネルギー散逸系において、結合振動子を用いずにリミットサイクルを誘導するシンプルな分散型ニューラル・インテグレータ法を発表した。その結果、異なる物理環境に適應する協調構造をもつ同期振動を生成できることを実証した。神経入力によって動的平衡を形成するためのバランスのとれたエネルギー注入法を見つけることは、力学的情報が事前に知られていない場合、些細な問題ではありません。提案手法は、自己組織的なパターン生成を実現し、様々な機械システムの動的平衡を誘導可能とする。その結果、位相や周波数の明示的な知識を用いることなく振動を制御することができた [1]。また位相、周波数、振幅の変調が生じ、効率的に同期したリミットサイクルを形成することができた。このような分散型神経積分器は、自然の機械システムにおいて、多関節協調を制御し、協調的な振動を誘発しかつ動的平衡を誘導する源として活用できると考える。

## III. 運動シナジーの汎化

人間は、冗長な自由度を持ちながらも、新しい状況に迅速に適應することができる。神経科学の先行研究により、人間の運動は運動シナジーと呼ばれる低次元の制御構造で説明できることが明らかになった。多くの研究により、ヒトは同じようなタスクの間で同じ運動シナジーのレパートリーを再利用していることが示唆されている。しかし、運動シナジーのレパートリーの組み合わせが、系統的に新しい目標に再利用可能かどうかはまだ数理的に確認されていない。ここでは、運動シナジーの組み合わせが、それぞれのレパートリーでは対応できない新しい目標に汎化できることを示す。例として多方向リーチング課題を用いる。まず、強化学習により対象を限定した複数の方策を学習し、運動シナジーの集合を抽出した。そして、運動シナジー集合の活性化パターンを最適化し、運動シナジーのレパートリーを組み合わせることで、元の方策や単一の運動シナジーレパートリーでは達成できない新たな目標に到達できることを実証した [2]。本研究は、一般的なリーチング課題の現実的な力学環境である7自由度腕モデルを用い、新しい平面における新しい目標に対する運動シナジー汎化を成功させた最初の研究であると考えられる。

## IV. おわりに

1つ目の研究では、未知のダイナミクスに対して神経積分器が振幅・周波数・位相の変調をどのように管理できるかという点についてヒントを与えている [1]。第二の研究では、複数の方策から抽出された運動シナジーの線形結合が、全く新しい運動目標に汎化できることを明らかにした [2]。具体的には、水平面リーチングと矢状面リーチングの学習経験のみで、シナジー汎化により全く新しい前額面上での多方向リーチング運動が運動モジュールの優位性によって達成可能なことがわかった。これは運動のモジュール構造が運動学習に有利なシステムであることを示している。今後は筋骨格モデルを用いたシステムで、筋活動度のモジュラリティがどのように運動学習に有益であるかを検証していきたいと考えている。

## REFERENCES

- [1] M. Hayashibe and S. Shimoda, *Synergetic synchronized oscillation by distributed neural integrators to induce dynamic equilibrium in energy dissipation systems*, Scientific Reports, 12, 17163, 2022.
- [2] K. Kutsuzawa and M. Hayashibe, *Motor synergy generalization framework for new targets in multi-planar and multi-directional reaching task*, Royal Society Open Science, vol. 9, 211721, 2022.

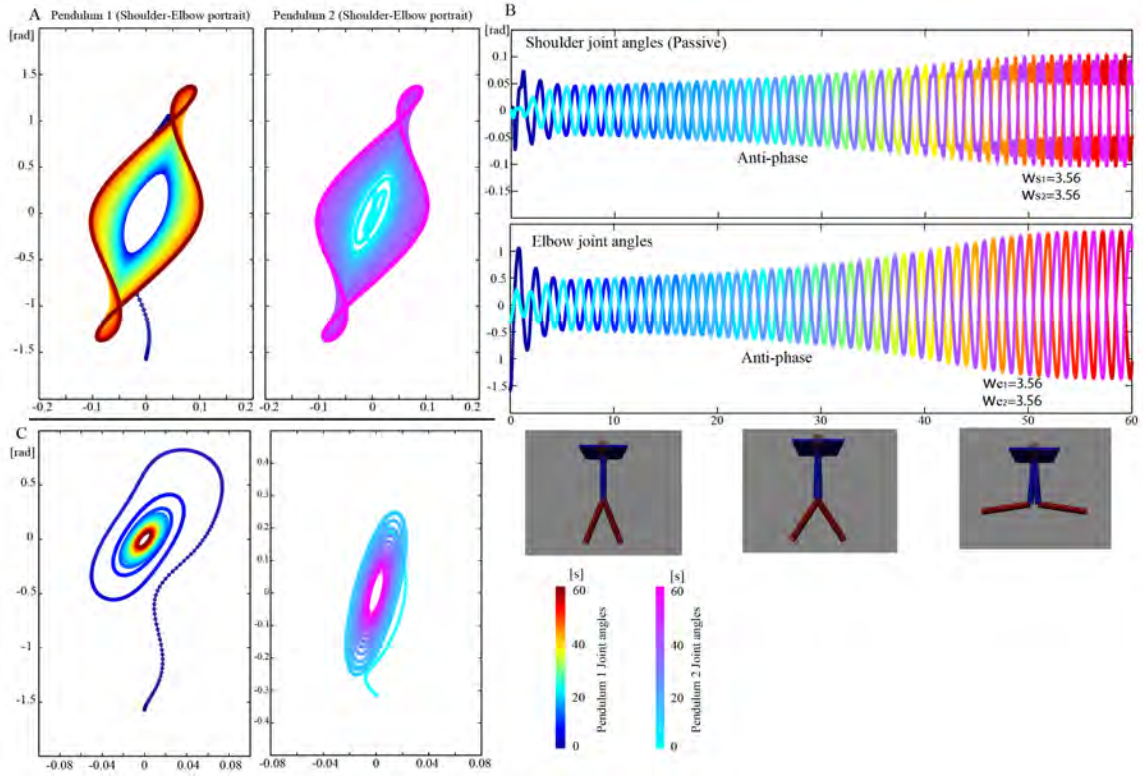


Fig. 1. (A) Phase portrait of two double pendulums connected to a common floating base. (B) The shoulder and the elbow move over time in anti-phase. When the common base was fixed, there was no interaction between the two pendulums. When the common base was floating, the pendulums achieved anti-phase oscillation instantly. This implies that "phase modulation" could be achieved with this method. (C) When neural integration was not used, the oscillation could not be sustained.

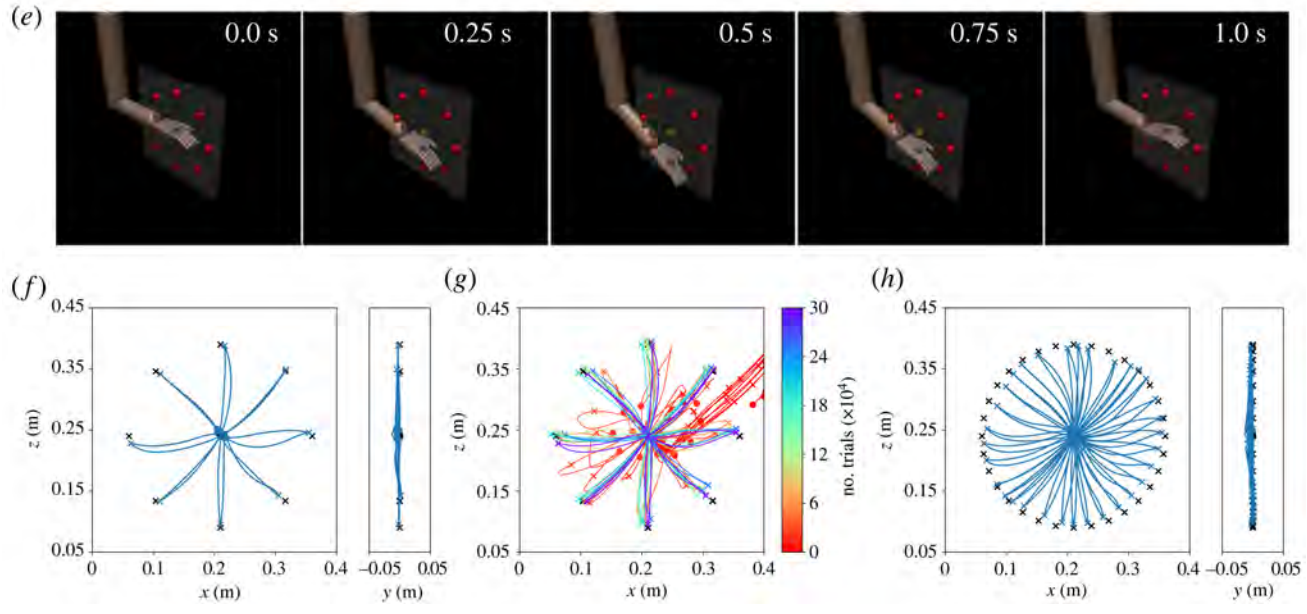


Fig. 2. Results in sagittal policies. (E) An example of snapshots in the sagittal targets. (F) Trajectories in the sagittal targets. (G) Learning progress. (H) Trajectories in the various targets with different  $\theta$ , including unlearned ones.

# B05-2 二足歩行運動の超適応メカニズムの 神経回路モデル

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

動物にとって移動運動は、捕食者から逃げ、食料を探し、さらには配偶者と出会い子孫を残す、すなわち個体の生存と繁殖成功度の向上にとって最も重要な身体機能の一つである。移動運動は、動物の身体が、環境と力学的に相互作用し、推進力を得ることで達成される。したがって、動物のすがた・かたちは、その移動様式に適応するように形づくられている。ヒトにおいてもそれは例外ではない。ヒトの身体は、ヒトが生存戦略として常習的な直立二足歩行を獲得した結果、数百万年という長い時間をかけて、それに適応するように進化してきた。

生得的に四足性であるニホンザルは、訓練により上手に二足で歩くことができる。我々のグループでは、このような二足歩行ザルの二足歩行運動を、二足歩行を獲得した直後の初期人類のモデルとして捉えて運動学的・動力学的に分析し、ヒトの二足歩行と対比することを通して、ヒトの直立二足歩行の起源と進化の解明を目指す研究を推進してきた[1-4]。その結果、ニホンザルの二足歩行は、膝関節と股関節が相対的に大きく屈曲し、その垂直床反力もヒトに見られる特徴的な二峰性波形を示さないなど、一見上手に歩いているように見えてもヒトのそれと大きく異なっていること、またこのような二足歩行の運動学・動力学的違いは、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した。具体的には、骨盤形態が椀状に進化することに起因する股関節まわりの筋走行の特殊化や、踵骨形態の進化による足部アーチ構造の形成など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変化であることが、明らかになりつつある。

こうした身体構造の改変は、身体と環境との力のやりとりを変化させるため、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。ヒトの二足歩行が神経制御系の再構成のみならず、身体構造の改変に選択圧が働くことで進化してきたという事実は、歩行神経系が身体構造の進化的改変を正しく認識・活用し、二足歩行遂行則を再構成できる適応能力を前適応として有していることを強く示唆している。この、ヒトの進化過程にお

ける身体変容に伴う「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身体変容に対して、新しい神経制御系を獲得する過程を再現する二足歩行の神経回路モデルを構築することを目的とする。そして神経筋骨格モデルに基づく二足歩行シミュレーションを通して、身体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。

## III. 方法

### A. 筋骨格モデル

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した。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ーは、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

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 つのパラメーターを計 10 筋について適切に定める必要がある。ここでは計 60 個のパラメーターを、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。

従来の歩行シミュレーションは、上述のように CPG のみをモデル化して歩行生成を行うものがほとんどであるが、この枠組みのみでは、身体の変容に対して歩行制御を再構成することは困難であると思われる。本研究では、動物の姿勢制御や歩行に関与する下行路であり、特に姿勢や筋緊張レベルの調節に関与する網様体脊髄路と、外乱に対して姿勢の崩れを未然に防ぎ、体平衡を保つ前庭脊髄反射を担う前庭脊髄路が、身体変容に対する歩行の超適応の基盤を成していると考え、そのモデル化を試みている。

具体的には、CPG を駆動する歩行誘発野からの入力、網様体脊髄路ニューロンは中継するため、ここに身体変容に伴う歩行中の感覚情報の変化に対応して、筋緊張レベルを調整する機構をモデル化することを考えている。一方、前庭脊髄反射とは、動物の歩行中に何らかの外乱が入力され頭部に加速度が加わった場合、内耳にある前庭器によりその加速度が感知され、反射的に四肢の筋緊張が変化し、体平衡を保とうとする反応である。本研究では、前庭神経核が、前庭器からの情報に基づいて外乱に対して体幹傾斜をコントロールするのに必要な床反力ベクトルを推定し、脚のヤコビアン (の転置) に基づいてそれを各筋活動に変換すると仮定し、それを実現する神経回路のモデル化を試みている。

## IV. 結果・考察

神経系のパラメーター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[6]。ただし、網様体脊髄路と前庭脊髄路を追加した神経回路モデルに基づく二足歩

行生成の実現にはまだ至っていない。今後、これら下行路をモデル化した神経回路モデルに基づいて歩行生成を実現することを通して、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。

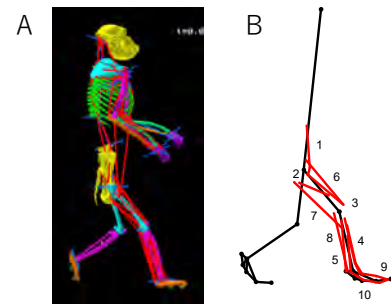


Fig. 1. Musculoskeletal model of the Japanese macaque. A: 3D whole-body model. B: 2D model used in the present study.

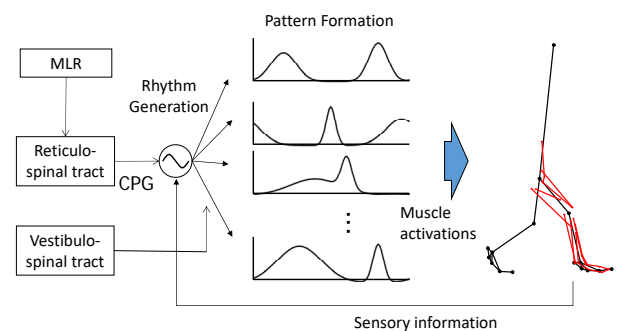


Fig. 2. Framework for the modeling of locomotor nervous system.

## 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. Bipodal 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.

# B05-3 発達初期の身体・神経系変容に対する 感覚運動情報構造の超適応

金沢 星慶

東京大学 大学院情報理工学系研究科

**Abstract**—It is often assumed that sensorimotor experiences evoked by infantile spontaneous movements have an essential role for development of sensorimotor coordination. We focus on analyzing sensorimotor data during such spontaneous movements in neonates and infants, to understand the specific functional recovery and compensatory processes that occur in early development. We collected and analyzed motion data from neonates and infants to identify a dynamic transition in sensorimotor interactions, such as “sensorimotor wandering,” which emerged spontaneously in neonates and infants. In this year, we showed that neonates and infants learn patterns of sensorimotor interaction not only in the spatial direction but also in the temporal direction. We also developed a model to emerge muscle synergies in task-free movements, which enabled the verification of acquired muscle synergies contribution to developmental behavioral acquisition.

## I. はじめに

脳・身体の損傷や加齢による運動機能障害や高次脳機能の低下において、神経活動や構造に通常とは異なる変化が生じると同時に、その変化を運動・行動制御に活用している可能性があり、その機序解明が求められている。特に、発達初期における身体障害や神経損傷に対する適応過程では、成人では考えられない機能回復や機能代償が生じることがしばしば報告されている。B05-03では、新生児期～乳児期に生じた機能障害に対する感覚運動応答や変化に着目することで、発達初期に特異的な機能回復や機能代償過程、すなわち、『発達初期の身体・神経系の変容に対する超適応』に関する理論構築を進める。

2022年度には実際の新生児・乳児の自発運動中に生じている感覚運動データの解析、および、自己組織的な筋グループ生成のモデル開発を行った。

## II. 目的

本研究項目の具体的な目的は、発達初期に生じる特異的な機能回復や機能代償過程を検証することであり、実際の新生児や乳幼児に生じている感覚運動インタラクションの発達的变化やそれらを説明するモデルの構築、および機能障害による変化・適応の検証を行う。

## 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. 新生児・乳児にみられる sensorimotor wandering[1]

研究代表者らのグループは、生後3カ月までの随意運動を行う前の新生児および乳児を対象とした運動データを収集・解析を進めており、その際に生じている筋活動と固有感覚の関係性について空間的および時間的な構造化を検証してきた。本年度は時間的な構造化について、orthogonal non-negative matrix factorization (ortho-NMF) および spectral clustering を用いた状態抽出を行った。ortho-NMF は NMF に直交制約を加えることでスパース性の高い行列分解を可能とする手法で、時間方向のクラスタリングに利用した。ここで、状態数は Bai らの提案した情報量基準を用いて12個と設定した。NMF は一般に初期値依存性を持つため、ランダム値を付加した上で ortho-NMF を10000回反復計算することで各時点の状態について共起確率を算出し、共起確率行列に対して spectral clustering を適用することで最終的な各時点の状態を得た(図1)。

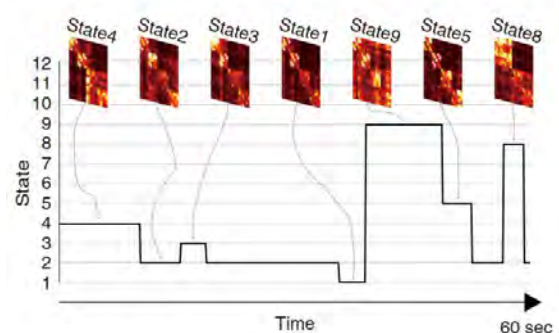


図1. 感覚運動状態の抽出例

続いて、各時点の状態系列をマルコフ連鎖とみなすことで、状態間の遷移確率を算出した(図2)。図2内の赤点はある状態からある状態に行く確率がランダムではないと考えられる状態遷移である。赤点が多いほどランダム性が低いことを示しており、パーミュテーション

テストの結果から、新生児期の自発運動で生じる感覚運動状態遷移はランダム系列で生じる赤点の数と差がない一方で ( $p=0.6776$ )、乳児期ではランダム系列とは異なることが示された ( $p=0.0210$ )。

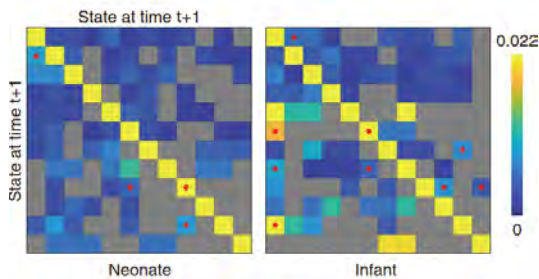


図 2. 感覚運動状態遷移行列

さらに連続する状態遷移パターンについて検証したところ、反復あるいは被験児をまたいで出現する 2 連および 3 連パターンが乳児で有意に増加していることが分かった。

以上のことから、発達初期において、自発運動が報酬や目標のないタスクフリーな運動であるにもかかわらず、空間的な構造化だけでなく時間方向の構造化が進んでいることが分かった[1]。

### B. 自発運動における筋シナジーの学習モデルの提案

本研究項目の具体的な目的は、発達初期に生じる特異的な機能回復や機能代償過程をシミュレーション上で検証することであり、そのプラットフォームとして A で示したような発達の变化を引き起こす学習モデルが必要である。本年度は自発運動のようなタスクフリー条件における筋シナジーの獲得モデルを提案した。まず全身 186 の筋を持つ乳児筋骨格モデルにランダムな筋活動を入力し、その結果得られた固有感覚入力に対し k-shape クラスタリングまたは NMF を適用し、得られた重み行列を利用する形で筋出力のネットワークを更新することで、最終的に筋シナジーが獲得された (図 3)。

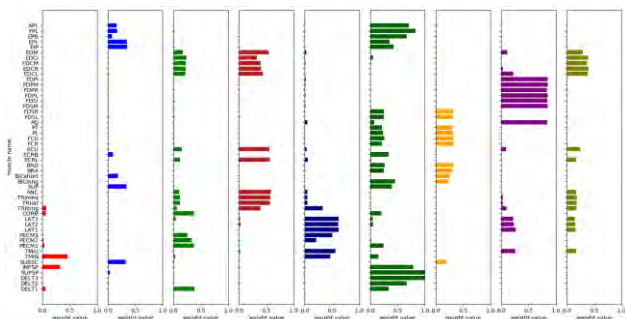


図 3. NMF 更新則で学習された筋活動の重み

続いて、獲得した muscle synergy が発達の行動獲得に寄与するかを確認するため、Soft Actor Critic を用いた

強化学習における寝返り動作学習を検証した。筋シナジーの有無による学習性能の比較を行ったところ、筋シナジー未獲得時には全く学習できなかった一方で (図 4・青)、筋シナジーの獲得後では寝返り動作を学習することができた (図 4・赤および緑、図 5)。

以上のことから、A で観察した発達初期の自発運動を通して行われる感覚運動学習は、比較的単純な学習則でタスクフリーなランダム運動によって獲得しうること、およびその結果がのちの運動や行動に利用可能であることが示された[2]。

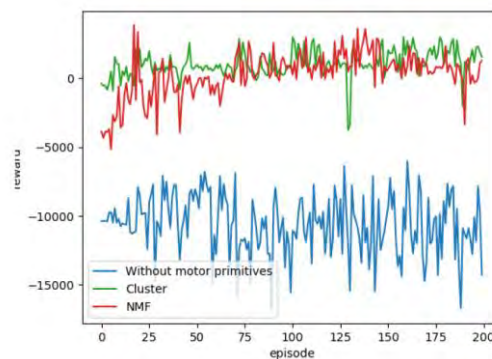


図 4. 寝返り学習の報酬の比較

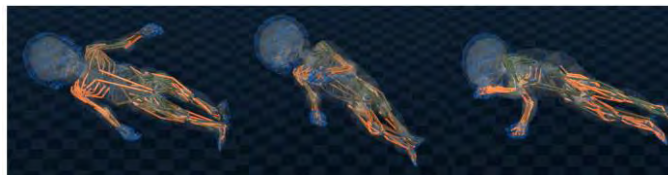


図 5. 筋シナジー獲得後の寝返り動作

## IV. おわりに

本年度は実際の新生児および乳児の運動計測の解析から、タスクフリーな発達初期の自発運動を通して、空間方向だけでなく、時間方向にも感覚運動インタラクションのパターンを学習していることを示した。また、乳児筋骨格モデルを用いたタスクフリー自発運動時におけるランダムな筋活動間の共起性を学習することで筋シナジーを獲得しうること、および獲得された筋シナジーが具体的な学習に利用可能であることを示した。次年度には身体や神経系に異常が生じた際にこれらの学習がどのように破綻するか？およびその破綻を改善しうるかを検証する。

## REFERENCES

- [1] Kanazawa, H., Yamada, Y., Tanaka, K., Kawai, M., Niwa, F., Iwanaga, K., & Kuniyoshi, Y. (2023). Open-ended movements structure sensorimotor information in early human development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 120(1), e2209953120.
- [2] Shinomiya Y, Kanazawa H, Kim D, Kuniyoshi Y, Action acquisition of musculoskeletal infant agent using motor primitives and deep reinforcement learning, *International Symposium on Adaptive Motion of Animals and Machines 2023* (submitted).



# B05-4 研究項目の成果報告

南部 功夫

長岡技術科学大学 大学院工学研究科

**Abstract**—Functional connectivity is an important measure to evaluate relationship among different brain regions. While several recent studies suggest that neural population dynamics is represented as low-dimensional subspace, such the dynamic spaces are not investigated for functional connectivity yet. This study aims to develop a method to detect low-dimensional subspace for the functional connectivity. For this purpose, we examined the results using a method using auto-regressive models for electroencephalogram during reaching and a method using time-varying graphical lasso for electroencephalogram during sleep and electrocorticogram for reaching task. We found the possibility to detect dynamics related to the behavioral states in the low-dimensional subspace while many issues are to be solved.

## I. はじめに

脳には様々な部位がありその領域間で情報のやり取りを行いながら知覚や行動を実現している。脳機能結合は、このような複数の脳領域間における時系列データの統計的依存性を定量化し、その関係性を調べた指標である[1]。脳機能結合についてはこれまでに様々な指標が提案されている。しかし、脳領域は複数存在するため、全ての関係を統一的に解釈することは難しい問題となっている。

一方で近年、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[2]。例えば、運動野においては神経活動群が低次元空間で表現されている可能性が示唆されている[2, 3]。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。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。最近ではヒトの機能的磁気共鳴画像データに対して脳機能結合の低次元化を試みた研究[4, 5]が行われており、時間分解能に優れた脳波や皮質脳波でのダイナミクスを調べることができれば脳機能結合のメカニズム解明に有用であると考えられる。また「超適応」においては両側の運動関連領域における変化[6]が重要であると考えられているが、両側運動関連領域のダイナミクスの変化を低次元空間上での表現として捉えることも興味深い。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

定する手法の開発を試み、「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を同定するための手法を開発することである。また、開発した手法を用いて特に両側の運動関連領域における低次元空間上でのダイナミクスを調べることで、超適応時の変化を検出することを目指す。この目的のため、昨年度から引き続き、有向グラフをもちいた低次元空間同定手法 (AR-based method) についてヒトの到達運動時の脳波計測を用いて検証を行った。無向グラフを用いた低次元空間同定手法 (TVGL-based method) についても別のデータセット (脳波, 皮質脳波) において検討を行った。

## 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. 有向グラフを用いた低次元空間同定手法に関する検討

昨年度から引き続き、自己回帰モデル (auto-regressive models; AR models) とカルマンフィルタを組み合わせた手法について検討を行った。本手法は、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であり、有向グラフについては一般的によく使われる自己回帰モデルを用いている。また、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推定を行っている。これらで求めた係数から距離を算出し、その後、多様体学習を用いて可視化を行った。

到達運動時に計測された脳波データ[6]について、本手法を適応した結果の例を Fig. 1 に示す。試行平均データを 2 次元もしくは 3 次元の低次元空間に射影した結果、運動の安静状態から実行状態にかけて滑らかに遷移することが確認された。平滑化をかけると、この傾向は顕著になり、限られた条件ではあるが低次元空間上での時間変化を捉えることができた。この傾向は異なる被験者のデータでも同様に確認されたが、低次元空間上での軌道は異なる傾向を示した。また、周波数帯を制限したフィルタを使って、異なる周波数における時間変化を確認したところ、複数の周波数帯で遷移している結果を確認し

た. そのため, 低次元化については異なる周波数帯において検討する必要があると考えられる.

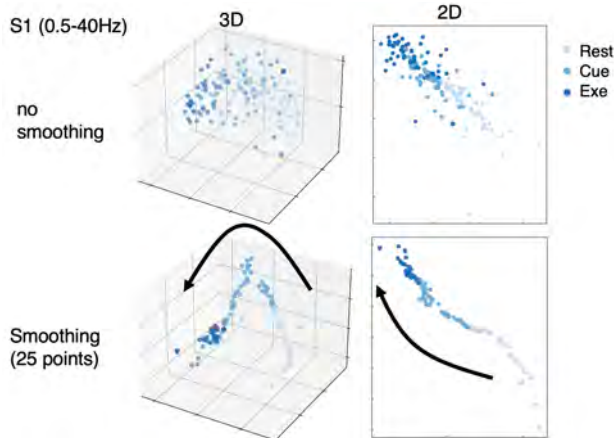


Fig. 1. An example of three-dimensional (left) and two-dimensional representation of the states using AR-based models for the reaching data. Upper figures show data without smoothing and lower figures show results with smoothing. Each color indicates different behavioral states (rest, cue, and exertion).

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

次に, 無向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. 脳波や皮質脳波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) が提案されており [8], 本検討でも昨年度に引き続きこの手法について調査し, 今回は異なるデータセット (睡眠脳波データおよび到達把握運動時皮質脳波データ) への適用を行った.

睡眠時の脳波データに関しては, 本手法を適用し, 睡眠ステージに関連した変化があるかを検討した. その結果, 同じ睡眠ステージだが時間が異なるデータについては低次元空間上でも近い位置に確認されず, どちらかという時間的な近さを反映している結果が確認された. そのため, 時間に伴う変動を考慮した処理をする必要があると考えられる.

次に, 到達把握運動時の皮質脳波についても本手法を適用し, 検討を行った. その結果, 低次元空間上において運動前から運動実行時にかけて徐々に変化する傾向が見られた. またこの傾向はシータ波やアルファ波などの低周波帯で特に顕著に確認された. このことから,

TVGL を用いた低次元空間同定手法によって, 脳機能結合の低次元ダイナミクスを捉えられる可能性が示唆された. しかし, 本検討は被験者 1 名に関する予備検討であり, 他のデータに対する検証やパラメータの探索, 低次元空間に対応する脳領域の検討などが今後必要である.

### 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, 脳波および皮質脳波のデータに対して 2 つの低次元空間同定手法を検討した. タスク状態に伴うダイナミクスの変化を可視化できる可能性を示唆する一方で, タスク状態に関連がない時間的な変動の影響を受ける可能性も明らかになった. 今後, 詳細な検討を行い, 様々なモダリティのデータにも適用可能な手法への可能性と, 両側運動関連領域に対するダイナミクスに対して検討を行うことを目指す.

### REFERENCES

- [1] 福島誠, 脳機能結合, 脳科学辞典 doi: 10.14931/bsd.9954 (2021)
- [2] J. A. Gallego, M. G. Perich, L. E. Miller and S. A. Solla, "Neural manifolds for the control of movement", *Neuron*, vol. 94, no. 5, pp. 978-984, 2017.
- [3] K. V. Shenoy, M. T. Kaufman, M. Sahani and M. M. Churchland, "A dynamical systems view of motor preparation: Implications for neural prosthetic system design", *Progr. Brain Res.*, vol. 192, pp. 33-58, Jan. 2011.
- [4] J. Rué-Queralt et al., "Decoding brain states on the intrinsic manifold of human brain dynamics across wakefulness and sleep," *Communications Biology* 2021 4:1, vol. 4, no. 1, pp. 1-11, 2021/7// 2021, doi: 10.1038/s42003-021-02369-7.
- [5] S. Gao, G. Mishne, and D. Scheinost, "Nonlinear manifold learning in functional magnetic resonance imaging uncovers a low-dimensional space of brain dynamics," *Hum Brain Mapp.*, vol. 42, no. 14, pp. 4510-4524, Oct 1 2021, doi: 10.1002/hbm.25561.
- [6] Z. C. Chao, M. Sawada, T. Isa, and Y. Nishimura, "Dynamic Reorganization of Motor Networks During Recovery from Partial Spinal Cord Injury in Monkeys," *Cereb Cortex*, vol. 29, no. 7, pp. 3059-3073, Jul 5 2019, doi: 10.1093/cercor/bhy172.
- [7] 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, 201
- [8] 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.

# B05-5 部分ダイナミクスの再利用を行う運動学習モデルの筋シナジー再構成への拡張

小林 祐一

静岡大学 工学部機械工学科

**Abstract**—人の身体または脳に部分的機能不全が起きた際には、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ことができる。このような適応過程を説明する運動学習モデルを提案する。これまでに得られている運動システムの部分的な依存関係の変換を推定する運動学習モデルではフィードバック制御機構を基礎としていたのに対して、本研究では、フィードフォワード制御を獲得する過程にも着目する。フィードバック制御における係数情報の変換の推定に加えて、フィードフォワード項の変換を考慮することで、筋シナジーのようなすでに獲得された運動制御情報を再利用する過程を説明することを目指す。

## I. はじめに

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、我々は、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してきた。上肢の運動制御において、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）の間には、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。本学術領域研究の前期において我々は、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してきた [4], [5]。

一方、生物の運動学習や運動機能回復の過程においては、筋シナジーと呼ばれる、複数の筋肉が一定の時間パターンとともに連携して活性化する働きが知られ、その発現や生成・回復過程を計測することは超適応の過程を理解するための有力な手段になっている。筋シナジーは運動を繰り返すことで獲得されると考えられ、その学習による獲得をベースにして運動に関する知識の再利用をすることも重要である。また、人の身体制御においてはFB制御とFF制御の両方が行われおり、動作を繰り返すことでFB制御主体の制御からFF制御主体の制御へと切り替得ることで意識をせずに制御できるようになることを示唆する事例もある [6]。上記の変換推定による再利用モデル [4], [5] は、フィードバック制御におけるフィードバック行列に相当する情報の獲得や再利用を表現することを可能にしたが、筋シナジーをあらかじめ獲得された時系列（フィードフォワード的）要素で

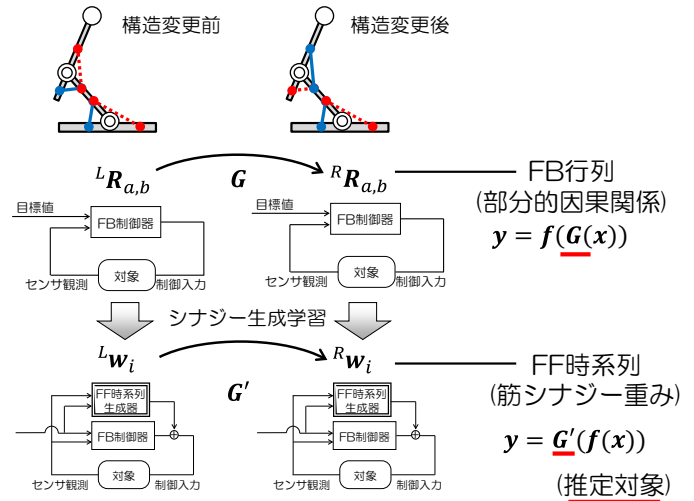


Fig. 1. Motor learning model of reuse of controller information including muscle synergy

あると仮定すると、その獲得や再利用を表現するには適さない。

## II. 目的

上記の背景より、本研究では、これまでに提案・開発してきたフィードバック制御をベースにした知識の再利用モデルを拡張し、筋シナジーに相当するフィードフォワード的な時系列信号の獲得を含めた知識の再利用を説明可能な運動学習モデルを提案する。Fig. 1の上段から下段への遷移は、フィードバック制御系をもとに、フィードフォワード的な時系列の制御入力を生成する過程を表す。上段の左から右への矢印は、従来提案してきた変数変換による運動情報の再利用を表す。下段の左から右への矢印は、獲得されたフィードフォワード時系列信号を変換により再利用する過程を表す。フィードフォワード制御の獲得を含めた変換を考慮することで、筋シナジーの再利用を含んだ運動学習と適応過程を再現することが可能になる。

## III. 研究成果

Fig. 1の運動学習モデルを構築するためのアプローチとして、[5]で提案した変数変換をより精確に検証すること（図の上段左から右への過程）と、フィードバック制御系をもとにフィードフォワード時系列を生成する（図の上段から下段への過程の）学習モデルを提案することを行った。

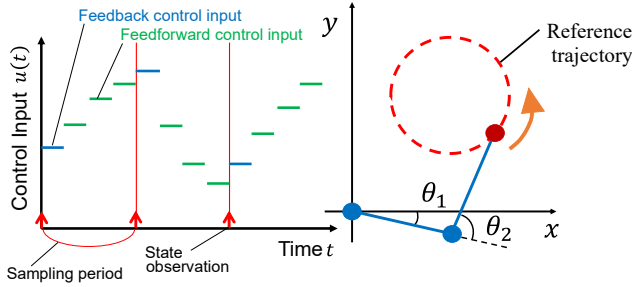


Fig. 2. Long period control

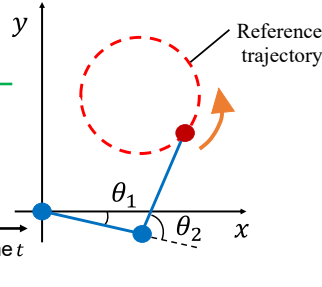


Fig. 3. 2-DoF manipulator motor learning

#### A. フィードバック制御系における運動情報の変換と再利用

目標値に対するフィードバック制御器を変数間の依存関係の同定にもとづいて自動生成するアルゴリズム [3] を想定した運動学習法において、センサ変数の関係を推定するのに局所線形回帰 (Locally weighted regression) を用いている。この回帰情報にもとづいて、左右両腕の間に鏡像関係が存在することを推定できる変数変換を、適応的格子分布アルゴリズムにもとづいて提案した [5]。しかしこのアルゴリズムは変数変換の表現自由度が高く、規模の大きい問題での探索空間が大きくなるという問題があった。

変数変換推定において、より低自由度で効率よく推定する方法として局所線形変換同士の関係を変換行列の形で推定する方法を提案し、左右両腕制御器の鏡像関係の推定問題を想定した簡単な問題で検証を行った [4], [7]。格子を適応的に状態空間中に移動させる方法と異なり、よりコンパクトな形で類似性のある2つの関数の間の変数変換を推定できることが確認された。

#### B. フィードバック制御系の長周期化を利用したフィードフォワード時系列制御の獲得

フィードフォワード (以下 FF と表記) 時系列の信号を獲得するための運動学習法として、人が行うような「同じ運動を繰り返すことで次第になめらかに動けるようになる」という学習過程を考える。つまり、運動の軌道は大まかには一定のものを扱う中で、繰り返しによりより少ないフィードバック (以下 FB と表記) 情報によって制御ができるようになる学習を提案した [8]。従来の FF 制御と FB 制御の組み合わせにおいては主に制御性能や外乱に対するロバスト性に着目することが多い (例えば [9])。それに対して本提案では、参照軌道への追従誤差の低減は制約として考慮するものの、運動学習の主目的を「FF 制御の調整により FB 制御の頻度を下げる」ことに定める。

Fig. 2 にその概念を示す。制御における FB 情報の状態観測周期を長くしたものを長周期制御と呼ぶ。この長周期制御は全体を通してみれば FB 制御であるが、1つの状態観測周期の間に着目したときは時間によって決定される FF 制御である。このような長周期制御を獲得するにあたって、各サンプリング周期での FF 制御の時系列を試行錯誤的に獲得する。制御時系列の獲得には、状態非依存-時間依存の強化学習手法である Blind Action Sequence Learning with EM (BASLEM) [10] を用いる。

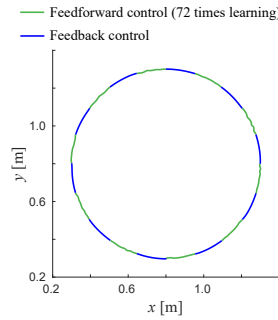


Fig. 4. Control result after learning

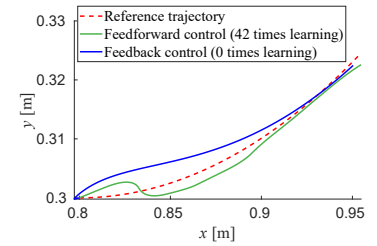


Fig. 5. Comparison of trajectories in the first section

Fig. 3 のような2リンクマニピュレータの制御の円弧軌道経路追従制御において、100回の試行錯誤により、Fig. 4 のような長周期制御が獲得された。図中緑の部分は FF 時系列により状態観測なしで制御している区間を表す。一部の区間における軌道を抽出した Fig. 5 から、FB 制御時の経路から劣化なく参照軌道に追従できていることが確認された。

#### IV. おわりに

運動学習における筋シナジーのような時系列制御信号の獲得を含めた知識の再利用を説明可能な運動学習モデルの提案を行った。フィードバック制御系の運動学習モデルは、従来よりも簡素な計算により変数変換の推定を表現できることがわかった。また、フィードバック制御の長周期化という運動学習法を提案し、「繰り返すことで自然でなめらかな運動を意識せずにできるようになる」過程を説明することを可能にした。今後、2つの成果をより実際的な運動学習の場面で検証し、生物学的な実験や知見との照合が可能な運動学習モデルとすることを旨とする。

#### 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] 中村壮汰, 小林祐一, 脳の可塑性を模した適応のモデルと座標変換推定, 第40回日本ロボット学会学術講演会, 2K3-07, 2022.
- [5] S. Nakamura, Y. Kobayashi and T. Matsuura, Grid-Based Estimation of Transformation Between Partial Relationships Using a Genetic Algorithm, *Journal of Robotics and Mechatronics*, Vol. 34, No. 4, pp. 786-794, 2022.
- [6] X. Zhang, S. Wang, J. B. Hoagg, The Roles of Feedback and Feedforward as Humans Learn to Control Unknown Dynamic Systems, *IEEE Transactions on Cybernetics*, Vol. 48, No. 2, pp. 543-555, 2018.
- [7] Yuichi Kobayashi and Sota Nakamura, Transfer of Partial Information of Motor Controller Based on Estimation of Coordinate Transformation Parameters, *Proc. of The 33rd 2022 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science*, MA2-1-5, 2022.
- [8] 間宮陽希, 小林祐一, 中村壮汰, 繰り返し動作におけるフィードバック制御とフィードフォワード制御を組み合わせた長周期制御の獲得, 第35回自律分散システム・シンポジウム, 2A1-4, 2023.
- [9] 宮田俊介, 辻俊明, 橋本卓弥, 小林宏: “フィードフォワード制御とフィードバック制御を併用した空気圧人工筋マニピュレータの開発”, *日本機械学会論文集 (C編)*, 74巻, 748号, pp. 178-185, 2008.
- [10] 中野太智, 前田新一, 石井信: “状態非依存の方策を用いた新しい強化学習手法の提案”, *システム制御情報学会論文誌*, Vol. 27, No. 8, pp. 327-332, 2014.

# B05-6 研究項目の研究成果報告

北崎 充晃

豊橋技術科学大学 大学院工学研究科 情報・知能工学系

**Abstract**—We have built a system for virtual eyes on the hand experiment, presented a demonstration exhibit and designed the experiment. For the system for virtual eyes on the back of the head, the experimental system was constructed, and data acquisition started; We found that the motor learning occurred, and the walking became smoother and faster during 10 days. In addition, experiments were conducted to verify the adaptability of humans for long-term learning of an impossible body with joints that bend in opposite directions, a virtual walking system with different directions of gaze, and a system where two people operate a single avatar.

## I. はじめに

ラバーハンド錯覚など身体所有感や身体性の研究は、バーチャルリアリティ（VR）を用いることで身体変容の側面からも躍進した。身体運動と同期したアバタの見た目を変えることで、肌の色を変える、子どもの身体になる、透明になる、身体部位をばらばらにする、二人で1つの身体を用いることなども可能であり、実際にそれらのアバタに身体所有感が誘発され、アバタの属性に合わせた心的状態に態度や行動が変化することが示されている（図1）[1-3]。しかし、ほとんどの研究では身体の形状はヒトのままであり、ひとりのアバタ1つの被験者が操作するのが一般的である。人の身体認知の限界や可塑性を解明するためには、アバタの形状や機能についてさらなる変容をシステムチックに加える必要がある。

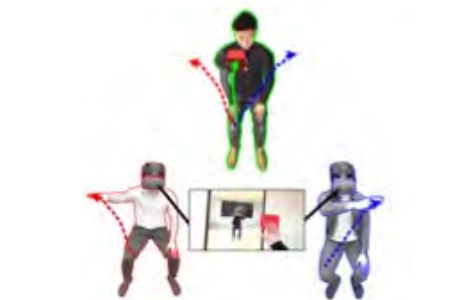


図1 VRによる透明身体（上）と共有身体（下）

## II. 目的

本研究項目では、VRを用いて、「眼（視覚センサ）と身体の関係」を改変し、視覚—運動協応関係に介入し、それによって人の知覚と行動がどのように変わるかを解明することを目的とする。通常、人の眼は頭部の前方にある。この身体と感覚器の対応によって、知覚と環境の関係が階層的に決まっている。前方に何かを見つければ、まず眼球運動が生じてそれを注視し、次に頭部が回転し、接近しようとする場合には体幹が回転し歩行方向が変わる。これに対して、「眼と身体の関係」を操作し、長期順応により人の知覚と行動がどのように変わるかを明らかにする。具体的には、頭部の後ろに眼がついている身体や手の先に眼がついている身体など視覚装置と身体の関係性を操作した身体をVRで構築し、3つの異なる水準（「意識的行動戦略の水準」、「無意識的行動の水準」、「知覚の水準」）に着目して、心理物理実験と行動解析により明らかにする（図2）。



図2 頭部の後ろに眼がついている身体（左）、手の先に眼がついている身体（右）

## III. 研究成果

本年度の具体的な成果を以下に4つ挙げ、それぞれ概要を説明する。

### A. 手の先に眼がついている身体の実装

VR空間において、左右の眼（バーチャルカメラ）を左右のハンドコントローラーに配置し、左右の手で自由自在に動かせるシステムを実装し、展示を行った。両眼

融合していない場合には視野闘争が生じるが、何かを発見して眼（=手）を動かしてそちらを見ようとすると、その視野が優勢になり整合的な視覚体験を得ることができた。また、眼球運動を計測したところ、眼である手を動かすと前庭動眼反射と同様の眼球運動が観察された[4]。

### B. 頭部の後ろに眼がついている身体の実装と適応実験

VR空間に頭部の後ろに眼（バーチャルカメラ）がついている身体を実装し、3名の実験参加者を対象に実験を行った。参加者の頭部を含む身体の動きはモーションキャプチャシステム（Optitrack Primx22 12 カメラ）で計測された。視点は頭部の後方に設定され、視覚刺激は参加者が装着した頭部搭載型ディスプレイ（HTC Vive Pro EYE）に提示された（図3）。実験は12日間に渡って行われた。0日目と11日目は、2つの複雑なコースを歩く課題と2カ所を歩いて到達して最初に居た場所に戻る課題を行った。1-10日目は、衝突してくる壁を避ける課題、直線歩行課題と円周歩行課題に加え、2種類の物体へのリーチング課題を毎日行った。



図3 頭部の後ろに眼がついている身体での歩行実験

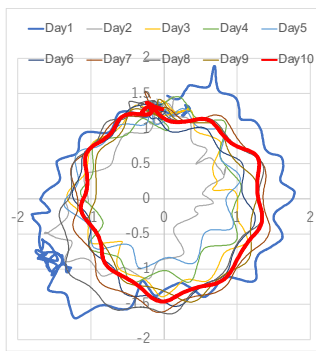


図4 実験参加者1名の10日間にわたる歩行軌跡のデータ

参加者の10日間の円周歩行については、日が進むにつれて歩行軌跡が滑らかになり（図4）、歩行時間が短くなる（歩行速度が速くなる）傾向が見られた。0日目と11日目のみに行った複雑なコースを歩く課題でも同様の傾向が見られた。体幹に対する頭部の相対方向の変化を算出したところ、日が進むにつれて体幹方向と頭部方向の差が小さく、安定する傾向が見られた。このことは、身体運動の階層性も学習によって獲得される、あるいは影響を受けることを示唆する。

### C. 関節が逆に曲がる身体に対する適応学習

左右の腕の肘関節が逆に曲がる身体を作成し、関節の曲がる方向と自己身体運動とアバターの運動の同期性を操作して実験を行った。その結果、時間的同期性については適応が生じず身体所有感は低かったが、逆に曲がる関節については10分程度の学習でも自己身体化することが示された[5]。

### D. 身体方向と視線方向が異なるバーチャル身体

座位での足を動かさずに足裏振動と視覚映像のみを提示することでバーチャル歩行体験を誘発することが知られている。VR空間での視線方向と実際の実験参加者の視線方向が異なる仰向けに寝た状態でもバーチャル歩行体験がある程度誘発可能であることを実験で示した[6]。

## IV. おわりに

本年度は、主要な2つの実験について、手に眼をつける実験はシステムを構築し、デモ展示を行うとともに実験の計画を立案した。頭部の後ろに眼をつけるものについては、実験系を構築し、データ取得を開始した。いずれも当初の予定通りの進捗である。さらに、関節が逆に曲がる不可能身体の長期学習、視線方向が異なるバーチャル歩行システム、二人で1つのアバターを操作するシステムについて人の適応可能性を実験で検証した[7]。次年度は、データ取得と解析、それに基づくより詳細なモデル構築を行う。

## REFERENCES

- [1] Kondo, R., Sugimoto, M., Minamizawa, K., Hoshi, T., Inami, M., and Kitazaki, M. (2018). Illusory body ownership of an invisible body interpolated between virtual hands and feet via visual-motor synchronicity. *Scientific Reports*, 8:7541
- [2] Kondo, R., Tani, Y., Sugimoto, M., Inami, M., and Kitazaki, M. (2020). Scrambled body differentiates body part ownership from the full body illusion. *Scientific Reports*, 10:5274
- [3] Hagiwara, T., Ganesh, Sugimoto, M., Inami, M., and Kitazaki, M. (2020) Individuals prioritize the reach straightness and hand jerk of a shared avatar over their own. *iScience*, 23(12): 101732
- [4] 小野寺琉, 三村龍矢, 廣瀬修也, 井上康之, 北崎充晃 (2022). 逃走する眼：身体と視覚の関係の解体, 1G-01, 日本バーチャルリアリティ学会第27回大会、札幌、北海道
- [5] Hapuarachchi, H., Ishimoto, H., Sugimoto, M., Inami, M., and Kitazaki, M. (2022). Embodiment of an Avatar with Unnatural Arm Movements, 2022 IEEE International Symposium on Mixed and Augmented Reality (ISMAR), 17–21 October 2022, Singapore
- [6] Nakamura, J., Ikei, Y., and Kitazaki, M. (2023). The Effect of Posture on Virtual Walking Experience Using Foot Vibrations. *Augmented Humans 2023*, 12-14 March 2023, Glasgow, UK.
- [7] Hapuarachchi, H., Hagiwara, T., Ganesh, G., and Kitazaki, M. (2023). Effect of connection induced upper body movements on embodiment towards a limb controlled by another during virtual co-embodiment. *PLoS One*, 18(1): e0278022

# B05-7 ヒト静止立位の微小転倒に随伴する脳波応答に基づく姿勢制御脳内メカニズムの解明

野村 泰伸

大阪大学 大学院基礎工学研究科

**Abstract**— Beta rebound, synchronous brain activities in the beta frequency band that appear after execution (Go) and/or suppression (No-Go) of movements, has been studied in the context of motor decision-making processes during upper limb voluntary movements. In the first stage of the Hyper-Adaptability project, we showed, for the first time, that there exists a beta rebound of electroencephalogram (EEG) activity during perturbed upright stance in response to a brief support-surface perturbation, using the perturbation-onset as a triggering event. Particularly, the long-lasting beta rebound appeared during a period of time when the postural state recovers slowly toward upright position along stable manifold of the unstable saddle-type upright equilibrium of the postural control system without active feedback control (OFF-period of the active control). Here, in the second stage of the project, we are examining whether a similar beta rebound can be observed during quiet stance. In this case, the “micro-recovery” is the target timing of our examination, during which the postural state recovers slowly toward upright position following the occurrence of the preceding micro-fall. As predicted by the the intermittent control hypothesis, we showed that EMG activity level of mediolateral gastrocnemius was low during the micro-recovery, implying that the postural state recovers during the OFF-period of the active control. Then, we are currently analyzing the Event-Related Spectral Perturbation map during the micro-recovery, using the onset of micro-fall as a triggering event. The interim result suggests the existence of beta rebound in the micro-fall during quiet stance.

## 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 OFF し、スイッチ OFF 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。従来の定説よりも我々の新仮説に基づくモデルの方が、静止立位時姿勢動揺データに対するモデル当てはめの精度（モデルによる姿勢動揺データの再現能力）が格段に高いことが示されている[3]。本研究は、静止立位姿勢動揺の計測に加え、足関節筋の筋電図、および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ている。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（OFF）・促進（ON）することで、直立姿勢を安定化していると主張する。MG活動の OFF/ON は、フィードバック制御器が OFF・ON間を間欠的にスイッチする状況に対応する。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対して重要な役割を果たす。すなわち、間欠制御モデルでは、足関節の能動的トルクの生成がスイッチ OFF された期間の受動的な姿勢回復運動を利用することで立位姿勢が安定化される。筋緊張ではなく筋弛緩によって姿勢が安定化され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することができる。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（No-Go）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、随意運動に対しては、まさにこうした情報処理の座であると考えられている。

本新学術領域研究の第1ステージで、我々はステップ関数状に床面を微小に後方移動させる外乱に対する立位姿勢応答を計測し、姿勢応答に随伴する高次運動関連視野（頭頂連合野）付近の脳波に、長潜時（1.5秒程度）でかつ長時間（3秒程度）に渡って高周波  $\beta$  帯域の事象関連同期(Event Related Synchronization: ERS)が出現することを明らかにした[4]。上肢や手指の随意運動の完了・停止直後に現れる  $\beta$ -ERS は、 $\beta$  リバウンドあるいは status quo と呼ばれる[5]。また、Go/No-Go課題の No-Go 応答の場合でも、Go 応答と類似のタイミングで  $\beta$  リバウンドが現れることも知られている。こうした  $\beta$  リバウンドは、再帰性体性感覚情報（sensory re-afferent information）に基

づく運動制御・脳活動を反映すると考えられている[6]. 我々が同定した立位姿勢の外乱応答における  $\beta$  リバウンドは、外乱によって前方に傾斜させられた立位姿勢が、内側腓腹筋の筋緊張に起因する能動的な足関節トルクに頼ることなく、直立姿勢への受動的な回復運動の過程で現れた。このような  $\beta$  リバウンドは、内側腓腹筋の活動制御に関わる運動指令の ON/OFF 選択プロセスを含む、姿勢のアクティブモニタリングを反映する可能性がある。

本新学術領域研究の第2ステージでは、外乱応答下における姿勢の回復過程で出現した  $\beta$  リバウンドが、外乱の存在しない静止立位姿勢における姿勢動揺（重心動揺）中にも出現するか否かを明らかにすることを目指している。静止立位時の姿勢動揺は、姿勢の前方への微小転倒（Micro-fall）とそれに引き続く微小回復過程（micro-recovery）がランダムに繰り返す確率過程と見なすことができる。微小転倒は、およそ1秒に1回程度生じる。我々の脳は、個々の微小転倒に適切に応答し、立位姿勢を維持している。健常成人は、乳幼児からの発達の段階で何万何十万回も微小転倒から転倒を回避してきた姿勢制御のエキスパートである。

### III. 研究成果

Fig. 1 に静止立位時姿勢動揺を表す Center of Mass (CoM) の前後方向変動、および対応する内側腓腹筋の筋電図を示す。図中に示した多数の鉛直点線は、微小転倒中の CoM 転倒速度極大値イベント発生の系列を表す。CoM 転倒速度極大に先立つ CoM の前方転倒開始をトリガーとして、微小転倒およびそれに引き続く微小回復過程をエポックとして取り出し、各エポック内の CoM 変化、CoM の変化速度、内側腓腹筋筋電図 (EMG) およびウェーブレット変換した脳波の時間周波数信号を加算平均することで Fig. 2 に示した Event Related Spectral Perturbation (ERSP)を得た。この図から、微小転倒の発生に伴い内側腓腹筋の活動は上昇するが、CoM が直立姿勢方向に微小回復運動を開始すると内側腓腹筋の活動は低下しプラトー波形を形成した。これは間欠制御の制御

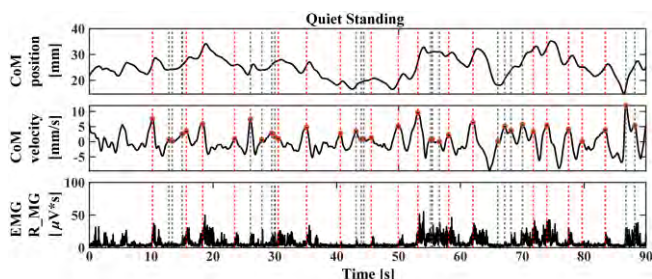


Fig. 1. Postural sway in anterior-posterior (AP) direction and the corresponding EMG activity of medial gastrocnemius during human quiet stance. Top, middle and bottom traces exemplify time series data of CoM-AP (center of pressure in AP direction) measured by a motion capture system, CoM velocity, and corresponding full-rectified and low-pass-filtered EMG from mediolateral gastrocnemius (MG), respectively. Vertical dotted lines indicate the sequence of micro-fall events.

OFF 期間に相当すると考えられる。さらに、この制御 OFF 期間に ERSP の  $\beta$  帯域に ERS が確認された。

### IV. おわりに

Fig. 2 に現れた  $\beta$  帯域 ERS は微小回復過程における姿勢のアクティブモニタリングを反映する  $\beta$  リバウンドであると考えられるが、統計検定を含めた慎重な確認が必要である。

### 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] 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.
- [5] Engel, A. K., and Fries, P. (2010). Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Curr. Opin. Neurobiol.* 20, 156–165.
- [6] Takakusaki K. (2017). Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *J. Mov. Disord.* 10, 1-17.

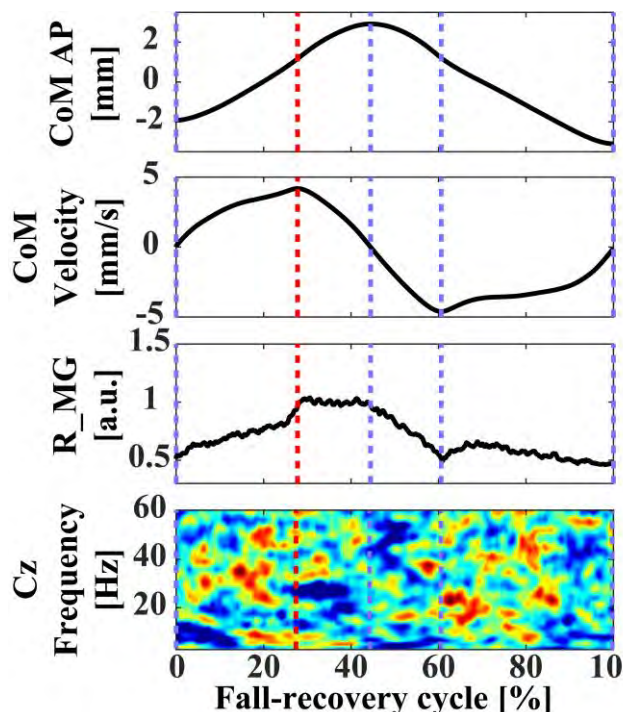


Fig. 2. Time-locked average of epochs for time series of CoM-AP, its velocity, rectified EMG of mediolateral gastrocnemius (MG), and wavelet-transformed EEG at Cz electrode (ERSP).



# 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**—Here, we developed a model for learning a two-target search task. In the task, the agent is required to gaze one of the four presented light spots. Two neighboring spots are served as the correct target alternately, and the correct target pair is switched after a certain number of consecutive successes. In order for the agent to obtain rewards with a high probability, it is necessary to make decisions based on the actions and results of the previous two trials. Our previous work achieved this by using a dynamic state space. However, to learn a task that includes events such as fixation to the initial central spot, the model framework should be extended. For this purpose, here we propose a “history-in-episode architecture.” Specifically, we divide states into episodes and histories, and actions are selected based on the histories within each episode. The proposed model performed the task close to the theoretical optimum. The learning model including the proposed history-in-episode architecture and dynamic state space provides a basis for hyper-adaptable learning systems to complex environments.

## I. はじめに

実世界ではしばしば想定外のことが生じる。何が生じうるか確率空間すら規定できない環境を無限定環境と呼ぶ。その新たな事態に対し真に適応しようとするならば、世界に積極的に働きかけ、適応の枠組みそのものを自ら生成する必要がある。このような無限定環境へのプロアクティブ・アウトリーチ（積極的働きかけ）原理の解明を掲げ、坂本はこれまで、経験飽和度と行動決定一意性という基準をもとに確率空間・状態空間を動的かつ自律的に規定する強化学習モデルを構築してきた[1][2]。しかしながら、モデルは霊長類の持つ高度な適応能力を十分に再現できているとは言い難い。

## II. 目的

そこで本研究項目では具体的には、上述の動的状態空間強化学習モデルを発展させ、高次脳機能、特に高次運動野の学習モデルを構築することを目的とする。これまで、学習モデルは2ターゲット探索課題(Fig. 1A)を題材に構築してきた。課題では、動物の眼前に4つの光点が提示され、そこに隠された正解ターゲットを固視すると報酬が得られる。隣り合う2光点が交互に正解ターゲットとなる(正解ペア)が、一定試行数連続正解する(exploitation phase)と動物に知らせることなく正解ペアは切り替わり、動物は新たな正解ペアを探さねばならない(exploration phase)。実際の課題では、一試行内に様々なイベントがある (Fig. 1B)。2ターゲット探索課題の場合、まず固

視点が出現し、続いてその周囲に4つの光点が現れる。中央の固視点の消失はゴー信号を意味し、動物は一定時間内に正解の光点を見ないと報酬はもらえない。問題は、二重の時間の流れをどう扱うか？、つまり、試行間の行動と正誤の履歴に基づく振る舞いの学習と試行内の各イベントにおける振る舞いの学習をどう両立させるか？である。強化学習モデルは基本的に一つ前の状態を元に次の行動を決定する。2ターゲット探索課題で高い正答率を得るには、直近2試行の正誤に基づき行動決定する必要があるが、実際に正解光点を見る物理的に直前の時刻には中央を固視していなければならない。

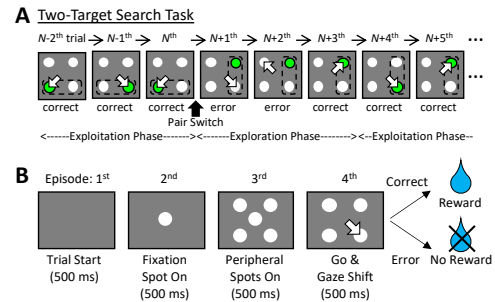


Fig. 1. Two target search task. (A) An illustration of a valid-pair switch. Green circle: correct target; arrow: choice (B) The event sequence of a trial.

## III. 方法

この問題を解決するために、エピソード内履歴構造というものを考案した(Fig. 2)[3]。ここで言うエピソードとは、具体的には提示刺激で特徴付けられる試行内のイベントである。例えば、実際に4光点のどれかを見るのが求められるエピソードは、4光点の提示で規定される(Go & Gaze-Shift エピソード)。新しい提示刺激があれば、それに対応して記憶セット、つまり、動的に拡大・縮小する Q テーブルが割り当てられる(Fig. 2A)。各エピソードでの経験が十分に飽和したにも拘らず行動が一意に決定できない場合、同一エピソード内での履歴を遡って新たな状態を生成する。2ターゲット探索課題の場合、Go & Gaze-Shift エピソード内において先行試行の履歴を遡り、それ以外のエピソードでは単に中央を固視しさえすればよく、試行を遡る必要はない(Fig. 2B)。報酬は Go & Gaze-Shift エピソードでのみ与えられるが、それに先行するエピソードでの行動は、報酬予測が引き渡されることにより学習される。

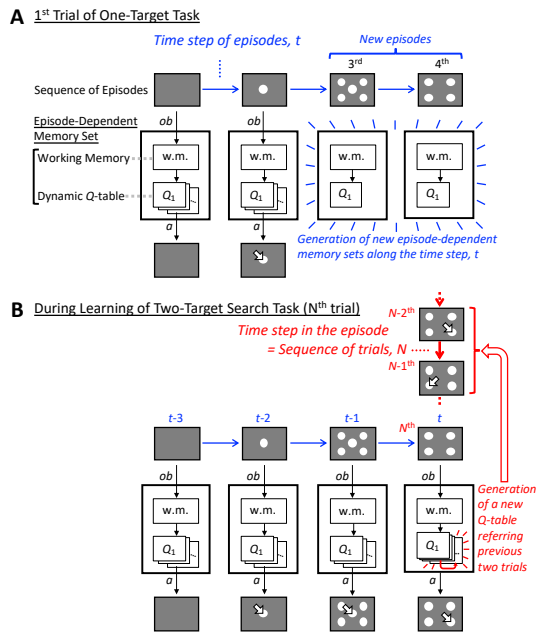


Fig. 2. Schematic diagram of model operations as training progresses. (A) The first trial of the one-target task after completion of the fixation task. Episode-dependent memory sets corresponding to task events 3 and 4 are newly generated. (B) While it is learning the two-target search task. The number of states in task event 4 is still increasing. w.m.: working memory; arrow: choice; ob: observation; a: action.

#### IV. 研究成果

実際の学習結果を Fig. 3 に示す。比較対象として固定 10 状態モデル、つまり、各エピソードで直前試行の行動と結果 (右上・左上・右下・左下・中央) × (正解・不正解) に基づき行動決定するモデル、および、伝統的 SARSA モデル、つまり、各エピソードで一つしか状態を持たないモデルを用いた。一つの光点がずっと正解であり続けるという最も単純な課題では、どのモデルも完全に正解するようになったが (Fig. 3A), 固定された二光点が交互に正解になる課題と 1 ターゲット探索課題 (1 光点がしばらく正解で、それが切り替わる課題) では、SARSA モデルは極めて低い成績しか示さなかった (Fig. 3B, C)。2 ターゲット探索課題になると、固定 10 状態モデルも高い正答率を示すことはできなくなった (Fig. 3D)。

#### V. おわりに

本年度は、これまでの動的状態空間強化学習モデル [1][2] にエピソード内履歴構造を付加し、試行内イベントでの行動を学習しつつ試行間履歴に基づく行動決定が可能な学習モデルを構築した [3]。今後は、遅延期間を含むより高度な課題を学習するモデルを構築する予定であるが、既に予備的な結果は得ている [4][5]。それらを通じて想定外の状況でも超適応可能な学習モデルを構築していきたい [6]。また、前頭前野の動的な情報の符号化 [7][8][9][10] の解明とそのモデル化を通じて、無限定環境に対し積極的に働きかけ創造的超適応を実現するという脳の描像を描いていきたい [11]。

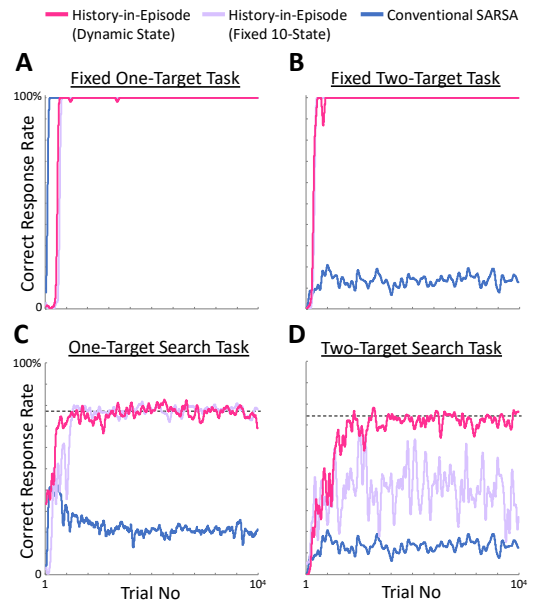


Fig. 3. Comparison of the performance on each task between models. (A) Evolution of the correct response rate in the fixed one-target task. (B) The fixed two-target task. (C) One-target search task. Dashed line: ideal performance. (D) Two-target search task. Dashed line: ideal performance.

#### 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. (references)
- [2] 坂本 一寛, 片倉 世雄, 虫明 元, "決定一意性、学習飽和度は状態空間拡張の適切さを規定する~動的状態空間強化学習モデルとディリクレモデルとの比較," *NEURO2022*, 3P-261, July 2022.
- [3] K. Sakamoto, H. Yamada, N. Kawaguchi, Y. Furusawa, N. Saito, H. Mushiake, "Reinforcement Learning Model With Dynamic State Space Tested on Target Search Tasks for Monkeys: Extension to Learning Task Events," *Front. Comput. Neurosci.*, vol. 16, 784604, June 2022.
- [4] 田村 尚己, 虫明 元, 坂本 一寛, "高次運動野の機能分化を説明する動的状態空間強化学習モデル," *信学技報* vol. 122, NC2022-42, pp. 44-48, Sept. 2022.
- [5] 田村 尚己, 虫明 元, 坂本 一寛, "高次運動野機能分化を再現する動的状態空間強化学習モデル," *NEURO2022*, 1P-310, July 2022.
- [6] K. Sakamoto, "The brain beyond machine learning: Perspectives from neurophysiology and computational neuroscience of higher brain functions," *APSIPA BioSiPS Workshop*, Sept. 2022.
- [7] K. Sakamoto, "Multidimensional analysis of extracellular potentials in the cerebral cortex," *Nara Institute of Science and Technology, Information Science, Colloquium A*, June 2022.
- [8] K. Sakamoto, N. Saito, S. Yoshida, H. Mushiake, "A dynamic, economical, and robust coding scheme in the lateral prefrontal neurons of monkeys," *The 29th International Conference on Neural Information Processing*, p113, Nov. 2022.
- [9] K. Sakamoto, N. Saito, S. Yoshida, H. Mushiake, "Increased firing variability may be an early warning signal of bifurcation in neuronal networks: Validation in action planning-related cells of monkey prefrontal cortex," *Neuroscience 2022*, 736.17, Nov. 2022.
- [10] K. Sakamoto, Kawaguchi, H. Mushiake, "Reinforcement Learning Model With Dynamic State Space Tested on Target Search Tasks for Monkeys: Extension to Learning Task Events," *Front. Behav. Neurosci.*, vol. 16, 750832, May 2022.
- [11] 坂本 一寛, "創造性はいかに生まれるか 一複雑系科学と神経生理学からの解明," *大阪保険医雑誌* vol. 50, pp.4-8, May 2022.

# B05-9 研究項目の研究成果報告

櫻田 武

成蹊大学 理工学部

**Abstract**—This study focuses on the neurofeedback training system for attention control. The achievements in this year are as follows: **A) we demonstrated the training effect based on SSSEP, B) we improved the proposed neurofeedback training system, and C) we preliminarily examine the training effect based on SSVEP.**

## I. はじめに

本研究では、これまで確立してきた低次感覚野活動に基づくニューロフィードバック技術を用い、若年者・高齢者の注意機能向上に有効なテイラーメイド訓練システムの確立と、訓練によって獲得される神経回路の多様性に関するモデルの提案を行う。従来のニューロフィードバック訓練では、訓練者に共通のゴール（獲得すべき神経回路）が設定されることが多い[1]。このような訓練プロトコルの場合、脳機能個人差[2][3]が考慮されないため、訓練効果が十分得られない可能性が高まる[4]。このようなニューロフィードバック訓練における問題点を克服するため、訓練の対象となる脳機能を担う領域に関する望ましい活動状態をゴールとして陽に設定しない（ゴールフリーな）アプローチを採用する。これにより、訓練者個々人が最も獲得しやすい神経回路の賦活（脱抑制）が自然と促され、最終的には注意機能や運動制御能力の効率的な向上が実現することを目指す。

## II. 目的

本研究項目の具体的な目的は、リアルタイムで推定された個人の注意状態を提示するニューロフィードバックシステムを用いた訓練により、注意を適切にコントロールするために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。この際、注意状態の推定に関しては、体性感覚野における定常状態体性感覚誘発電位（Steady-State Somatosensory Evoked Potentials: SSSEP）あるいは視覚野における定常状態視覚誘発電位（Steady-State Visual Evoked Potentials: SSVEP）に着目する。注意機能の神経基盤である前頭前野や後頭頂連合野などの活動状態に対しては望ましい活動状態を設定せず、低次感覚野の活動状態から間接的に注意状態を推定し、「注意が向けられているかどうか」というアウトカムに基づく訓練を採用することによって、個々人の神経特性に依存しない効率的な訓練システムとしての有効性を実証していく。

## III. 研究成果

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. SSSEP に基づく身体性注意機能訓練効果

身体の特定の部位に対して向ける注意を身体性注意と呼ぶ。このような身体性注意を訓練する目的として、SSSEP によるニューロフィードバック訓練を行った。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）あるいは Sham 群（事前に記録した他人の脳活動に基づく注意状態がダミーでフィードバックされる群：統制群）へランダムに割り当てたうえで、訓練を8日間実施した。脳波電極を左右体性感覚野周辺に配置し、左右の手先には機械振動刺激（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。注意状態（感覚刺激が呈示されている身体部位への注意の強さ）を推定する指標として、SSSEP の信号雑音比を算出した。訓練中、参加者の正面左右には、スピーカーが置かれ、その音量は算出された信号雑音比に基づき決定された。このような設定の下、訓練者には左手に注意を向けることを教示した。この場合、適切に左手へ注意が向けられると、右体性感覚野における SSSEP の応答が強まり（信号雑音比が高まり）、それに応じて左スピーカー音量が大きくなることが期待される。さらに、ニューロフィードバック訓練の効果を行動の面から評価するための課題として、GoNogo 課題および Hand choice task を訓練前後に実施し、行動変容に着目した。

8日間のニューロフィードバック訓練の結果、Real 群においては左体性感覚野よりも右体性感覚野において強い応答を示す変化が確認された。一方 Sham 群においてはこのような活動変調は認められなかった。次に、ニューロフィードバック訓練前後に実施した評価課題に関して、GoNogo 課題では、訓練後において、左手に呈示される Go シグナルに対する反応時間が短縮する傾向が Real 群のみで確認された。また、Hand choice task においても、訓練後、左手を用いて到達運動を行う領域が広がる（左手を使用する頻度が増える）傾向が Real 群においてのみ顕著に観察された (Fig. 1)。これらの行動変容は、ニューロフィードバック訓練によって獲得された脳活動が、注意機能向上に寄与していることを支持するもので

あり、本研究で提案するニューロフィードバック訓練システムの有効性を示すと考えられる。

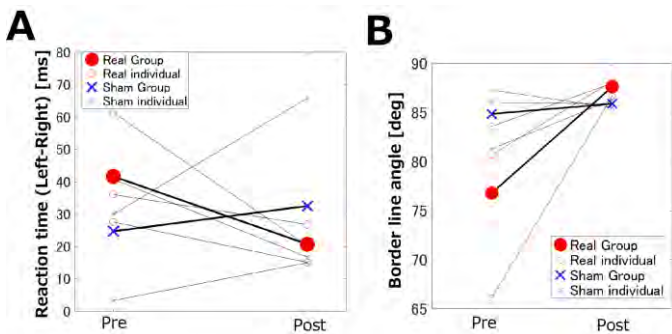


Fig. 1. Behavioral changes in SSSEP neurofeedback training. A: GoNogo task. B: Hand choice task.

### B. ニューロフィードバックシステムの改善

成果項目 A で説明した通り、提案するニューロフィードバックシステムによる訓練は、低次感覚野の変調ならびにそれに伴う注意機能向上を実現する有効性が確認されつつある。しかしながら、システムのハード的側面や訓練プロトコル、感覚刺激などいくつか改善すべき点が残されており、本年度においてはそれらの解決にも取り組んだ。

まず、SSSEP を誘発するための感覚刺激装置としてこれまではブラシレス DC モータをアクチュエータとした自作のものを利用していた。この装置は脳波信号に対するノイズが乗りにくいという利点を有していたが、騒音が激しいことやモータ制御のための系が別途必要であることなどから、利便性に劣る面があった。そこで、より小型で制御の容易なハプティックリアクタを新たな振動刺激装置として採用し、その制御には M5 stack シリーズのマイコンを用いた。これにより、刺激装置が格段にコンパクトになるとともに、200Hz 前後の高いキャリア周波数の下で任意の振動刺激を呈示することが可能となった。また、感覚刺激に関しては、これまで全訓練期間中において同一の周波数を用いていたが、このような刺激設定では、特定の周波数刺激に対する適応や慣れが生じる可能性が除外できない。そのため、訓練日ごとに異なる刺激周波数を設定する形式に変更した。訓練日数に関しても、これまでの結果を踏まえ、8 日間から 5 日間へ短縮し、訓練者の負担軽減を試みた。

### C. SSVEP に基づく空間的注意機能訓練効果

外部空間の特定の場所に対して向ける注意を空間的注意と呼ぶ。このような空間的注意を訓練する目的として、SSVEP によるニューロフィードバック訓練の予備検討を行った。参加者は Real 群とし、5 日間の訓練を行った。脳波電極は左右視覚野周辺に配置し、左右の視野には高周波ディスプレイよりフリッカー刺激を呈示した（左視野  $\beta$  帯域刺激・右視野  $\alpha$  帯域刺激）。SSSEP に

よる訓練と同様、感覚野の応答に基づき注意状態を推定し、その結果をスピーカー音量としてフィードバックした。参加者には左視野へ注意を向けることを教示した。ニューロフィードバック訓練前後においては GoNogo 課題および線分二等分課題を実施した。

5 日間のニューロフィードバック訓練の結果に関して、右視覚野の応答が増幅した参加者 (1) と減少した参加者 (2・3) に分かれた。訓練目的に照らし合わせれば、前者は脳活動変調に成功、後者は失敗と見なされる。続いて、GoNogo 課題においては、脳活動変調に成功した参加者においてのみ、反応時間の短縮が観察された。さらに、線分二等分課題においても、脳活動変調に成功した参加者のみ訓練対象空間である左視野方向への midpoint のシフトが認められた (Fig. 2)。

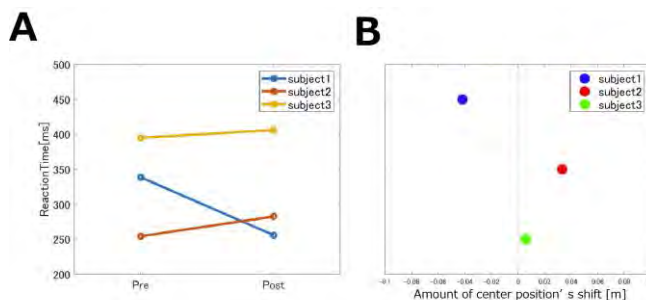


Fig. 2. Behavioral changes in SSVEP neurofeedback training. A: GoNogo task. B: Line bisection task.

### IV. おわりに

B05-9 では、本年度において、提案するニューロフィードバック訓練システムの効果を確認するとともに、より効率的・効果的な訓練実現のためのシステム改善を行った。訓練効果を支持する結果も得られつつあるが、現時点においては注意状態を反映する低次感覚野の評価しか行っていないため、次年度では、前頭前野や後頭頂連合野なども含む全脳計測を行うことで、実際に獲得される神経回路とその個人差を明らかとしていく。最終的に、本研究で提案する訓練システムによって獲得される神経回路の多様性に関するモデルの提案につなげていく。

### REFERENCES

- [1] Y. Bagherzadeh, D. Baldauf, D. Pantazis and R. Desimone, "Alpha synchrony and the neurofeedback control of spatial attention," *Neuron*, 105(3), pp. 577-587, 2020.
- [2] O.M. Bazanova and D. Vernon, "Interpreting EEG alpha activity," *Neurosci Biobehav Rev*, 44, pp. 94-110, 2013.
- [3] T. Sakurada, M. Yoshida and K. Nagai, "Individual optimal attentional strategy in motor learning tasks characterized by steady-state somatosensory and visual evoked potentials," *Front Hum Neurosci*, 15: 784292, 2022.

O. Alkoby, A. Abu-Rmieleh, O. Shriki and D. Todder, "Can we predict who will respond to neurofeedback? A review of the inefficacy problem and existing predictors for successful EEG neurofeedback learning," *Neuroscience*, 378, pp. 155-164, 2018.

# B05-10 研究項目の研究成果報告

植山 祐樹

防衛大学校 機械工学科

**Abstract**— As we acquired skills or adapted to new environments, we were able to do so with limited information through trial and error. In this study, we define the adaptation process based on exploratory behavior as "exploratory adaptation", which we hypothesize to be a computational mechanism of brain function involved in hyper-adaptation. The aim of this study is to elucidate the neural basis of the exploratory adaptation. We approach both the computational and the imaging analysis by building a model of exploratory adaptation based on meta-reinforcement learning and by performing fMRI experiments using a visuomotor task. This fiscal year, we built the computational model and reproduced human behavior data in an exploratory task.

## I. はじめに

我々は未知の環境に対して試行錯誤的な振る舞いをとることで、その結果として得られる限られた情報から環境への適応を効率的に実現することができる。例えば、自転車の乗り方などの技能の獲得や新しい環境に適応する際、我々は試行錯誤的に行動を繰り返すことで、行動の結果として得られる限られた情報を手掛かりに最善の方策を探索する。本研究では、そのような探索行動に基づく適応機構を「探索的適応」と定義し、超適応の一端を担う脳の計算機構であると考え、その探索的適応を実現する神経基盤の解明を目指す。その際、探索的適応をメタ強化学習と呼ばれるアルゴリズムによってモデル化し [1], 単純な運動学習課題を用いた fMRI 実験を行うことで、計算論および脳機能画像解析の両面から課題にアプローチする。

## II. 目的

本研究では、探索的適応を実現する神経基盤の解明を目的とする。一般に、運動学習等の適応過程において、報酬と感覚の予測が用いられると考えられるが、それらに関連する脳部位の多くが共通しているため、その独立した脳内機構、および相互作用には依然として不明な点が多い [2]。そこで、視覚運動学習における回転座標変換課題を対象に、課題遂行中の脳活動を fMRI によって計測する。課題に対する探索的適応はメタ強化学習としてモデル化し、脳活動をモデルによる推定結果に基づいて分析することで、探索的適応を実現している脳内ネットワークの同定を目指す。

本年度は、適応的探索を実現する強化学習モデルを構築し、実験で得られた行動データの再現を行う。

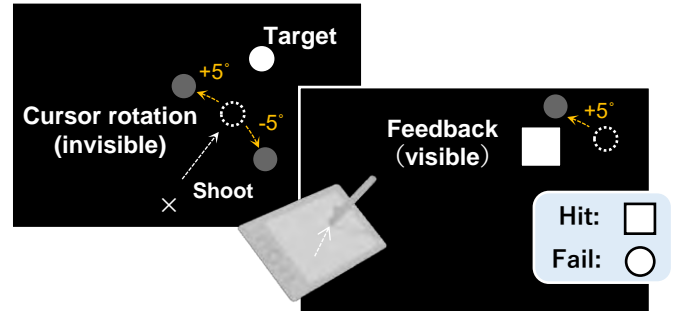


Fig. 1 Experimental task. The fixation cross was presented at the start position. The timing of the target presentation (white filled circle) was randomized across trials between 1 and 13 s with respect to the presentation of the fixation cross. Participants were asked to move a stylus pen tip (dashed circle, invisible) from the start position to the center of the visual target within 1 s after target presentation. When the pen hit the target, participants received reward feedback (a filled white box explosion). Unbeknownst to the participants, the reward zone was shifted by  $\pm 5^\circ$  in some of the trials.

## III. 研究成果

強化学習課題を達成する計算モデルを構築し、そのシミュレーション結果を過去に実施したヒト被験者による実験結果と比較した。

### A. 実験課題

本研究で対象とする実験タスクは、タブレット上のスタイラスペンを操作することで画面上のカーソルを操作し、呈示されたターゲット方向へと移動させる到達運動課題である (Fig. 1)。その際、被験者はカーソルの視覚的な位置を知ることができず、各試行後に与えられる課題の成否のみを手掛かりとして課題を実行する。また、カーソルは数試行おきにスタート地点を中心とした  $+5^\circ$  または  $-5^\circ$  回転移動され、それらの情報は事前に被験者には知らされていないものとする。そのため被験者は、スタイラスペンの運動方向に適宜変更を加えながら、手探りの状態で正しい運動方向を獲得する必要がある。その過程を本実験課題における探索的適応と定義する。

### B. 計算モデル

本研究では、当該実験課題の達成がアクタークリティックフレームワークに基づく強化学習によるものとしてモデル化を行った。その際、 $k$  試行目のカーソルの運動方向を  $y_k$  とし、以下のように表す。

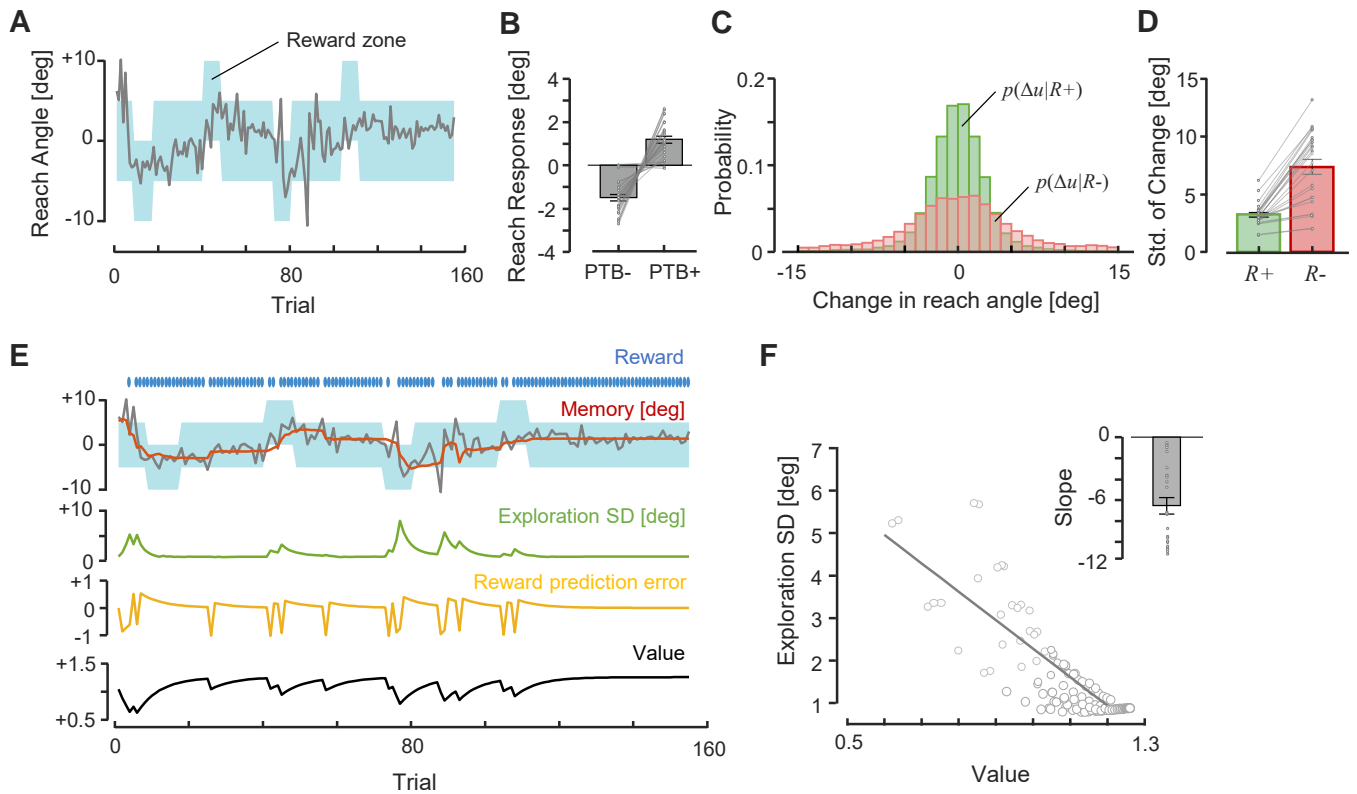


Fig. 2 Simulation result. Model simulation for behavioral data from participants ( $N = 25$ ). The model adopted estimated hyperparameters that fit each participant's actual data. (A) The course of the reward zone angle over trials is indicated by the shaded area (cyan). The gray line is the reach angle of the simulated agent responding to the reward zone shift. (B) The average reach response across the simulated participants for +5 degrees of rotation (PTB+) and -5 degrees of rotation (PTB-). (C) The histogram of the change in reach angle between  $n$  and  $n+1$  trials after a successful trial (green, R+) and after an unsuccessful trial (R-). (D) The average of the change in reach angle for R+ and R- across the simulated participants. (E) The transition of the variables of the learning agent. From the top, Rewards, Memory, Exploration SD, Reward prediction error and Value over trials. (F) Control policy of Exploration SD. The scatter of Exploration SD over the values is plotted with the linear regression line. The bar graph in the upper right corner is the estimated slope value across the simulated participants.

$$y_k = x_k + e_k + n_k + p_k \quad (1)$$

ここで、 $x_k$  は運動記憶、 $e_k$  は探索ノイズ、 $n_k$  は運動ノイズ、 $p_k$  はカーソルに対する回転移動による外乱とする。また、探索ノイズおよび運動ノイズは、ともにガウスノイズとして仮定し、探索的適応は探索ノイズの強度をその標準偏差の制御によって実現されると考える。その際、探索ノイズの標準偏差は運動記憶とともに報酬予測誤差  $\delta_k$  に基づき、獲得する報酬が最大となるように学習が行われる。

$$\delta_k = r_{k+1} + \gamma \cdot V_{k+1} - V_k \quad (2)$$

ここで、 $r_{k+1}$ 、 $V_{k+1}$  はそれぞれ  $k+1$  試行目での報酬および予測値関数である。また、 $\gamma$  は割引率であり、運動記憶および探索ノイズ強度の更新に必要な学習率とともに被験者ごとに異なる固有のハイパーパラメータである。

ヒトを対象に実施した実験結果から得られたハイパーパラメータを用いて当該モデルのシミュレーションを実施したところ、再現されたデータはヒト被験者の実験データを高精度に再現するものであった (Fig. 2) .

#### IV. おわりに

今年度は計算モデルを構築し、実験課題に対するシミュレーションを実施した。また、本年度の成果の一部については、過去に実施した実験データとともに論文としてまとめ、すでに投稿済みである。

次年度は、fMRI 実験により脳機能画像を取得し、当該モデルとの比較を行うことで、探索的適応を実現するための脳の機能的ネットワーク構造の解明を目指す。

#### REFERENCES

- [1] A. Nagabandi, I. Clavera, S. Liu, R.S. Fearing, P. Abbel, S. Levine, and C. Finn., Learning to Adapt in Dynamic, Real-World Environments through Meta-Reinforcement Learning, In 7th International Conference on Learning Representations (ICLR 2019), 2019.
- [2] D.J. Palidis, J.G.A. Cashaback, and P.L. Gribble., Neural signatures of reward and sensory error feedback processing in motor learning, Journal of Neurophysiology, vol. 121(4), pp. 1561-1574, 2019.

## 2022 年度活動報告リスト

1. 日時：2022/4/4  
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
2. 日時：2022/4/14  
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：2022/4/15  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
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
4. 日時：2022/4/15  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
場所：zoom  
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：2022/4/22  
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
6. 日時：2022/4/25  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
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
7. 日時：2022/4/25  
名称：A04,B01,B04, B05-2 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
8. 日時：2022/4/28  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
場所：東大本郷 5 号館 401 室  
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：2022/5/2  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した
10. 日時：2022/5/9  
名称：B04 班勉強会  
場所：オンライン  
内容：関連研究を行っている論文一つを勉強
11. 日時：2022/5/12  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
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
12. 日時：2022/5/16  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した
13. 日時：2022/5/20  
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.
14. 日時：2022/5/24  
名称：SoS 研究会  
場所：オンライン  
内容：研究の進捗・結果を報告し，議論を行った.
15. 日時：2022/5/25  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
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
16. 日時：2022/5/30  
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



17. 日時：2022/5/30  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した
18. 日時：2022/6/1  
名称：A04,B01,B04, B05-2 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
19. 日時：2022/6/6  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
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：2022/6/8  
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：2022/6/14  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
場所：zoom  
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：2022/6/20  
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
23. 日時：2022/6/23  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
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
24. 日時：2022/6/24  
名称：B05 項目研究打ち合わせ  
場所：東京農工大学工学部 10 号館 415 室  
内容：研究の内容紹介・進捗報告と研究の方向性について議論した
25. 日時：2022/6/27  
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

26. 日時：2022/6/27

名称：B04 項目研究打ち合わせ

場所：zoom

内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した

27. 日時：2022/6/28

名称：A02-B02 合同班会議

場所：zoom

内容：筋再配置実験とモデルに関わる研究の進捗と今後の方針について議論した

28. 日時：2022/7/4

名称：A04,B01,B04, B05-2 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

29. 日時：2022/7/7

名称：B04 項目研究打ち合わせ

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

30. 日時：2022/7/8

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：2022/7/9

名称：痛みと心身機能の勉強会

場所：東北医科薬科大学医学部プラタナスホール

内容：痛みの階層性と環境への適応的および不適応的発現について議論した

32. 日時：2022/7/13

名称：B04 項目研究打ち合わせ

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

33. 日時：2022/7/15

名称：B04 項目研究打ち合わせ

場所：Zoom

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：2022/7/21  
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
35. 日時：2022/7/25  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
場所：Zoom  
内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した
36. 日時：2022/7/28  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
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
37. 日時：2022/8/1  
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
38. 日時：2022/8/3  
名称：B 班会議、B05-2 項目研究打ち合わせ  
場所：電気通信大学 西 2 号館 227 号室  
内容：サルの筋骨格モデルの構築について議論した
39. 日時：2022/8/8  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した
40. 日時：2022/8/9  
名称：A04,B01,B04, B05-2 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
41. 日時：2022/8/10  
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
42. 日時：2022/8/17  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
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

43. 日時：2022/8/24

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

44. 日時：2022/8/31

名称：B04 項目研究打ち合わせ

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

45. 日時：2022/9/12

名称：B04 項目研究打ち合わせ

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

46. 日時：2022/9/15

名称：B04 項目研究打ち合わせ

場所：zoom

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：2022/9/15

名称：B04 項目研究打ち合わせ

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

48. 日時：2022/9/15

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

49. 日時：2022/9/27

名称：B04 項目研究打ち合わせ

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

50. 日時：2022/9/27

名称：B04 項目研究打ち合わせ

場所：zoom

内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した

51. 日時：2022/9/29

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

52. 日時：2022/10/6

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：2022/10/11

名称：B04 項目研究打ち合わせ

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

54. 日時：2022/10/12

名称：B04 項目研究打ち合わせ

場所：zoom

内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した

55. 日時：2022/10/15

名称：共同研究打ち合わせ(A05-7, B01, B05-4)

場所：オンライン

内容：共同研究における進捗報告

56. 日時：2022/10/19

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：2022/10/26

名称：B04 項目研究打ち合わせ

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

58. 日時：2022/10/26

名称：B04 項目研究打ち合わせ

場所：web 会議

内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した

59. 日時：2022/10/31

名称：A04,B01,B04, B05-2 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

60. 日時：2022/11/2  
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
61. 日時：2022/11/9  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
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
62. 日時：2022/11/9  
名称：B04 項目研究打ち合わせ  
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：2022/11/14  
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
64. 日時：2022/11/22  
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：2022/11/22  
名称：B 班会議、B05-2 項目研究打ち合わせ  
場所：zoom  
内容：サルの筋骨格モデルの構築の進捗について議論した
66. 日時：2022/11/24  
名称：B04 項目研究打合せ  
場所：zoom  
内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した
67. 日時：2022/11/29  
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
68. 日時：2022/11/30  
名称：B04 項目研究打ち合わせ

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

69. 日時：2022/12/7

名称：B04 項目研究打ち合わせ

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

70. 日時：2022/12/7

名称：B04 項目研究打ち合わせ

場所：zoom

内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した

71. 日時：2022/12/12

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：2022/12/19

名称：A04,B01,B04, B05-2 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

73. 日時：2022/12/20

名称：B04 項目研究打ち合わせ

場所：zoom

内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した

74. 日時：2022/12/21

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

75. 日時：2022/12/21

名称：B04 項目研究打ち合わせ

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

76. 日時：2023/1/7

名称：共同研究打ち合わせ(A05-7, B01, B05-4)

場所：Zoom(オンライン)

内容：研究の進捗報告と今後の活動について議論した

77. 日時：2023/2/17

名称：B 班会議、B05-2 項目研究打ち合わせ

場所：zoom

内容：サルの筋骨格モデルの構築について議論した



## 2022 年度研究業績リスト

### 学術論文 (英文誌)

---

1. 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, 2022
2. Miyawaki H, Mizuseki K, De novo inter-regional coactivations of preconfigured local ensembles support memory, *Nature Communications*, 1, 1272, 2022
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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, 806257, 2022
8. 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, 805746, 2022
9. 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, 784292, 2022
10. 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, 774475, 2022

11. 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, 762223, 2022
12. Wen W, Okon Y, Yamashita A, & Asama H, The over-estimation of distance for self-voice versus other-voice, *Scientific Reports*, 12, 420, 2022
13. Wen W. & Imamizu H, The sense of agency in perception, behaviour and human-machine interactions, *Nature Reviews Psychology*, 1, 211-222, 2022
14. 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*, 25, 16, 785099, 2022
15. 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
16. 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
17. Isa T, Double viral vector intersectional approaches for pathway-selective manipulation of motor functions and compensatory mechanisms, *Experimental Neurology*, 3349, 1113959, 2022
18. 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*, 600(7), 1731-1752, 2022
19. 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, 779920, 2022
20. Togawa J, Matsumoto R, Usami K, Matsubashi 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*, 33(2), 486-496, 2022
21. 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
22. 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

23. Takahashi M, Nakajima T, Takakusaki K, Preceding Postural Control in Forelimb Reaching Movements in Cats, *Front Syst Neurosci*, 15, 792665, 2022
24. Obara K, Chiba R, Takahashi K, Matsuno T, Takakusaki K, Knee 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
25. Takakusaki K, Mirai T, Noguchi T, Chiba R, Neurophysiological mechanisms of gait disturbance in advanced Parkinson's disease patients, *Neurology and Clinical Neuroscience*, <https://doi.org/10.1111/ncn3.12683>, 2022
26. 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
27. Ohata, R., Asai, T., Imaizumi, S., and Imamizu, H., I Hear My Voice; Therefore I Spoke: The Sense of Agency Over Speech Is Enhanced by Hearing One's Own Voice, *Psychological Science*, 33(8), 1226-1239, 2022
28. Yihao Wu, Masahiko Morita, Jun Izawa, Reward prediction errors, not sensory prediction errors, play a major role in model selection in human reinforcement learning, *Neural Networks*, 154, 109-121, 2022
29. LR Dal'Bello, J Izawa, Computational role of exploration noise in error-based de novo motor learning, *Neural Networks*, 153, 349-372, 2022
30. Kasahara K, DaSalla CS, Honda M, Hanakawa T, Basal ganglia-cortical connectivity underlies self-regulation of brain oscillations in humans, *Commun Biol*, 5(1), 712, 2022
31. Takasawa E, Abe M, Chikuda H, Hanakawa T, A computational model based on corticospinal functional MRI revealed asymmetrically organized motor corticospinal networks in humans, 5(1), 664, 2022
32. Hosokawa T, Xu M, Katori Y, Yamada M, Aihara K, Tsutsui KI, Monkey Prefrontal Single-Unit Activity Reflecting Category-Based Logical Thinking Process and Its Neural Network Model, *Journal of Neuroscience*, 42(33), 6380-6391, 2022
33. Nakamura S, Kishimoto Y, Sekino M, Nakamura M, Tsutsui KI, Depression induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to ventral medial frontal cortex in monkeys, *Experimental Neurology*, 357, 114168, 2022

34. Soccini Agata, Clocchiatti Alessandro, Inamura Tetsunari, Effects of frequent changes in extended self-avatar movements on adaptation performance, *Journal of Robotics and Mechatronics*, 34(4), 756-766, 2022
35. Tetsuro Funato, Noriaki Hattori, Arito Yozu, Qi An, Tomomichi Oya, Shouhei Shirafuji, Akihiro Jino, Kyoichi Miura, Giovanni Martino, Denise Berger, Ichiro Miyai, Jun Ota, Yury Ivanenko, Andrea d'Avella, Kazuhiko Seki, Muscle synergy analysis yields an efficient and physiologically relevant method of assessing stroke, *Brain Communications*, 4(4), fcac200, 2022
36. Sentong Wang, Kazunori Hase, Shunsuke Kita, Shinya Ogaya, Biomechanical effects of medial meniscus radial tears on the knee joint during gait: A concurrent finite element musculoskeletal framework investigation, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 957435, 2022
37. Naoki Aizu, Yutaka Oouchida, Kouji Yamada, Kazuhiro Nishii, Shin-Ichi Izumi, Use-dependent increase in attention to the prosthetic foot in patients with lower limb amputation, *Scientific Reports*, 12(10), 1295, 2022
38. Tomoyo Morita, Satoshi Hirose, Nodoka Kimura, Hiromasa Takemura, Minoru Asada, Eiichi Naito, Hyper-Adaptation in the Human Brain: Functional and Structural Changes in the Foot Section of the Primary Motor Cortex in a Top Wheelchair Racing Paralympian, *Frontiers in Systems Neuroscience*, 16, 780652, 2022
39. Tomoyo Morita, Eiichi Naito, Facilitation of Hand Proprioceptive Processing in Paraplegic Individuals with Long-Term Wheelchair Sports Training, *Brain Sciences*, 12(10), 1295, 2022
40. Kikutani K, Hosokawa K, Giga H, Ota K, Matsumata M, Zhu M, Takemoto H, Ji B, Oshimo S, Shime N, Aizawa H, Genetic deletion of translocator protein exacerbates post-sepsis syndrome with activation of the C1q pathway in septic mouse model, *SHOCK*, 59(1), 82-90, 2022
41. Sakamoto K, Yamada H, Kawaguchi N, Furusawa Y, Saito N, Mushiake H, Reinforcement Learning Model With Dynamic State Space Tested on Target Search Tasks for Monkeys: Extension to Learning Task Events, *Frontiers in Computational Neuroscience*, 16, 784604, 2022
42. Sakamoto K, Kawaguchi N, Mushiake H, Shape and Rule Information Is Reflected in Different Local Field Potential Frequencies and Different Areas of the Primate Lateral Prefrontal Cortex, *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16, 750832, 2022
43. Nagasaka K, Takashima I, Matsuda K, Higo N, Pharmacological inactivation of the primate posterior insular/secondary somatosensory cortices attenuates thermal hyperalgesia, *European Journal of Pain*, 26(8), 1723-1731, 2022
44. Higo N, Motor cortex plasticity during functional recovery following brain damage, *Journal of Robotics and Mechatronics*, 34(4), 700-709, 2022

45. Matsuda K, Nagasaka K, Kato J, Takashima I, Higo N, Structural plasticity of motor cortices assessed by voxel-based morphometry and immunohistochemical analysis following internal capsular infarcts in macaque monkeys, *Cerebral Cortex Communications*, 3(4), tgac046, 2022
46. C. Zheng, G. Li, and M. Hayashibe, Joint Elasticity Produces Energy Efficiency in Underwater Locomotion: Verification with Deep Reinforcement Learning, *Frontiers in Robotics and AI*, 9, 957931, 2022
47. K. Kutsuzawa and M. Hayashibe, Motor synergy generalization framework for new targets in multi-planar and multi-directional reaching task, *Royal Society Open Science*, 9, 211721, 2022
48. M. Hayashibe and S. Shimoda, Synergetic synchronized oscillation by distributed neural integrators to induce dynamic equilibrium in energy dissipation systems, *Scientific Reports*, 12, 17163, 2022
49. C. Phunruangsakao, D. Achanccaray, S. Izumi, M. Hayashibe, Multibranch Convolutional Neural Network with Contrastive Representation Learning for Decoding Same Limb Motor Imagery Tasks, *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, 1032724, 2022
50. K. Kaminishi, D. Li, R. Chiba, K. Takakusaki, M. Mukaino, and J. Ota, Characterization of Postural Control in Post-Stroke Patients by Musculoskeletal Simulation, *Journal of Robotics and Mechatronics*, 34(6), 1451-1462
51. He Z, Qin Z, Koike Y., Continuous Estimation of Finger and Wrist Joint Angles Using a Muscle Synergy Based Musculoskeletal Model., *Applied Sciences.*, 12(8), 3772, 2022
52. Cho W, Barradas VR, Schweighofer N, Koike Y., Design of an Isometric End-Point Force Control Task for Electromyography Normalization and Muscle Synergy Extraction From the Upper Limb Without Maximum Voluntary Contraction, *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, 805452, 2022
53. Qin Z, He Z, Li Y, Saetia S, Koike Y., A CW-CNN regression model-based real-time system for virtual hand control, *Front Neurobot*, 16, 1072365, 2022
54. Takeshi Sakurada, Ayaka Horiuchi, Takashi Komeda, Sensorimotor activities and their functional connectivity elicited by robot-assisted passive movements of lower limbs, *Journal of Robotics and Mechatronics*, 34(4), 777-785, 2022
55. T Sugiyama, K Nakae, J Izawa, Transcranial magnetic stimulation on the dorsal premotor cortex facilitates human visuomotor adaptation, *NeuroReport*, 33(16), 723-727, 2022
56. J Izawa, N Higo, Y Murata, Accounting for the valley of recovery during post-stroke rehabilitation training via a model-based analysis of macaque manual dexterity, *Accounting for the valley of recovery during post-stroke rehabilitation training via a model-based analysis of macaque manual dexterity*, 3, 1042912, 2

57. Togo M, Matsumoto R(CA), Usami K, Kobayashi K, Takeyama H, Nakae T, Shimotake A, Kikuchi T, Yoshida K, Matsushashi M, Kunieda T., Distinct connectivity patterns in human medial parietal cortices: Evidence from standardized connectivity map using cortico-cortical evoked potential., *Neuroimage*, 263, 119639, 2022
58. Kimura N, Sato M, Kobayashi Y, Naito E, Augmented activity of the forearm extensor muscles induced by vibratory stimulation of the palm of the hand in individuals with subacute post-stroke hemiplegia, *Brain Injury*, 36(6), 782-791, 2022
59. Usami K, Matsumoto R, Korzeniewska A, Shimotake A, Matsushashi M, Nakae T, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Takahashi R, Crone NE, Ikeda A, The dynamics of cortical interactions in visual recognition of object category: living vs non-living, *Cerebral Cortex*, bhac456, 2022
60. Kimura N, Furuta T, Miura G, Naito E, Combining motor imagery and action observation with vibratory stimulation increases corticomotor excitability in healthy young adults, *Journal of Behavioral and Brain Science*, 12(5), 177-195, 2022
61. Morita T, Hirose S, Kimura N, Takemura H, Asada M, Naito E, Hyper-adaptation in the human brain: Functional and structural changes in the foot section of the primary motor cortex in a top wheelchair racing Paralympian, *Frontier in Systems Neuroscience*, 16, 780652, 2022
62. Morita T, Naito E, Facilitation of hand proprioceptive processing in paraplegic individuals with long-term wheelchair sports training, *Brain Sciences*, 12(10), 1295, 2022
63. Matsuda E, Misawa D, Yano S, and Kondo T, Olfactory Cues to Reduce Retrograde Interference During the Simultaneous Learning of Conflicting Motor Tasks, *Journal of Robotics and Mechatronics*, 34(4), 746-755, 2022
64. Saki Niiyama, Shiro Yano, and Toshiyuki Kondo, Cerebral Activity-Based Quantitative Evaluation for Attention Levels, *Journal of Robotics and Mechatronics*, 34(4), 739-745, 2022
65. S. Nakamura, Y. Kobayashi and T. Matsuura, Grid-Based Estimation of Transformation Between Partial Relationships Using a Genetic Algorithm, *Journal of Robotics and Mechatronics*, 34(4), 786-794, 2022
66. Takakuwa N, Isa K, Yamaguchi R, Onoe H, Takahashi J, Yoshida M, Isa T., Protocol for making an animal model of “blindsight” in macaque monkeys, *STAR Protocols*, 4(1), 101960, 2022
67. Umeda T, Isa T, Nishimura Y., Temporal dynamics of the sensorimotor convergence underlying voluntary limb movement., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(48), e2208353119, 2022
68. Isa T, Tohyama T, Kinoshita M., Phylogenetic view of the compensatory mechanisms in motor and sensory systems after neuronal injury., *Current Research in Neurobiology*, 3, 100058, 2022

69. Takeuchi Y, Li Q, Kawano T, Nagai J, Mima T, Editorial: Oscillotherapeutics – Toward real-time control of pathological oscillations in the brain, *Frontiers in Behavioral Neurosci*, 16, 1021616, 2022
70. Yunxiang Xia, Tatsuma Okazaki, Kenya Uemura, Shinichi Izumi, Implicit Body Representation of the Hand Enlarged by Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation within the Boundary of a Real Hand, *Applied Sciences*, 12(10), 5250, 2022
71. Zhi-Ming Tang, Yutaka Oouchida, Meng-Xin Wang, Zu-Lin Dou, Shin-Ichi Izumi, Observing errors in a combination of error and correct models favors observational motor learning, *BMC Neuroscience*, 23(1), 4, 2022
72. Dongting Tian, Shin-Ichi Izumi, Transcranial Magnetic Stimulation and Neocortical Neurons: The Micro-Macro Connection., *Frontiers in neuroscience*, 16, 866245, 2022
73. Yunxiang Xia, Kento Tanaka<sup>1</sup>, Man Yang, Shinichi Izumi, Body representation underlies response of proprioceptive acuity to repetitive peripheral magnetic stimulation, *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, 924123, 2022
74. Shibata, S., Watanabe, T., Matsumoto, T., Yunoki, K., Horinouchi, T., Kirimoto, H., Zhang, J., Wang, H., Wu, J., Onishi, H., Mima, T., Triple tSMS system (“SHIN jiba”) for non-invasive deep brain stimulation: a validation study in healthy subjects, *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 19(1), 129, 2022
75. Tetsunari Inamura, Digital Twin of Experience for Human-Robot Collaboration through Virtual Reality, *International Journal of Automation Technology*, 17(3), 2023
76. Yamao Y, Sawamoto N, Kuieda T, Inano R, Shibata S, Kikuchi T, Arawaka Y, Yoshida K, Matsumoto R, Ikeda A, Takahashi R, Fukuyama H, Miyamoto S, Changes in distributed motor network connectivity correlates with functional outcome after surgical resection of brain tumors., *Neurosurgery Practice*, 4(1), e00028, 2023
77. Makoto Ozawa, Yasuyuki Suzuki, Taishin Nomura, Stochastic Physiological Gaze-Evoked Nystagmus With Slow Centripetal Drift During Fixational Eye, Movements at Small Gaze Eccentricities., *Stochastic Physiological Gaze-Evoked Nystagmus With Slow Centripetal Drift During Fixational Eye Movements at Small Gaze Eccentricities.*, 16, 842883, 2023
78. Harin Hapuarachchi, Takayoshi Hagiwara, Gowrishankar Ganesh, Michiteru Kitazaki, Effect of connection induced upper body movements on embodiment towards a limb controlled by another during virtual co-embodiment, *PLOS ONE*, 18(1), 2023
79. Kanazawa H, Yamada Y, Tanaka K, Kawai M, Niwa F, Iwanaga K, Kuniyoshi Y, Open-ended movements structure sensorimotor information in early human development, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 120(1), e2209953120, 2023,

80. Barradas VR, Cho W, Koike Y, EMG space similarity feedback promotes learning of expert-like muscle activation patterns in a complex motor skill, *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, 805867, 2023
81. Shibata, S., Watanabe, T., Otsuru, N., Onishi, H., Mima, T., Very low-frequency transcranial electrical stimulation over the primary motor area can influence the voluntary movement initiation in humans, *Brain Stimulation*, 16(2), 442-444, 2023
82. Shima, A., Tanaka, K., Ogawa, A., Omae, W., Miyake, T., Nagamori, Y., Miyata, Y., Ohata, K., Ono, Y., Mima, T., Takahashi, R. \*Koganemaru, S., Case Report: Backward gait training combined with gait-synchronized cerebellar transcranial alternating current stimulation in progressive supranuclear palsy, *Frontiers in Human Neuroscience-Brain Imaging and Stimulation*, 17, 1082555, 2023
83. Shima, A., Miyake, T., Tanaka, K., Ogawa, A., Omae, E., Nagamori, Y., Miyata, Y., Ohata, K., Maki, T., Ono, Y., Mima, T., Takahashi, R. \*Koganemaru, S., Case report: A novel approach of closed-loop brain stimulation combined with robot gait training in post-stroke gait disturbance., *Frontiers in Human Neuroscience-Brain Imaging and Stimulation*, 17, 1082556, 2023

#### 国際会議 講演・発表

---

1. Ohata, R., Uehigashi, Y., Asai, T., Imaizumi, S., and Imamizu, H., Prospective and retrospective inferences of hearing one's voice in the sense of agency over speech, *The Federation of European Neuroscience Societies (FENS) Forum 2022*, Paris, France, 2022
2. Tanaka, T. and Imamizu, H., The influence of changes in direction and velocity of feedback over the sense of control., *The 22nd meeting of the European Society for Cognitive Psychology (ESCoP)*, Lille, France, 2022
3. Hapuarachchi, H., Ishimoto, H., Sugimoto, M., Inami, M., and Kitazaki, M., Embodiment of an Avatar with Unnatural Arm Movements, *2022 IEEE International Symposium on Mixed and Augmented Reality (ISMAR)*, Singapore, 2022
4. Hitohiro Etoh, Yuichiro Omura, Kohei Kaminishi, Ryosuke Chiba, Kaoru Takakusaki, and Jun Ota, Motion Planning of Anticipatory Postural Adjustments in Gait Initiation, *2022 The 22nd IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering*, Taiwan, 2022
5. Hitohiro Etoh, Yuichiro Omura, Kohei Kaminishi, Ryosuke Chiba, Kaoru Takakusaki, and Jun Ota, Investigation of a Method to Extend a 2-Dimensional Gait to 3-Dimensions in a Human Musculoskeletal Model with 70 Muscles, *33rd 2022 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (From Micro & Nano Scale Systems to Robotics & Mechatronics Systems)*, Nagoya, 2022
6. Yuichiro Omura, Hiroki Togo, Kohei Kaminishi, Tetsuya Hasegawa, Ryosuke Chiba, Arito Yozu,



Kaoru Takakusaki, Mitsunari Abe, Yuji Takahashi, Takashi Hanakawa, and Jun Ota, Muscle Tone in a Musculoskeletal Model to Represent the Abnormal Posture in Parkinson's Disease, 33rd 2022 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (From Micro & Nano Scale Systems to Robotics & Mechatronics Systems), Nagoya, 2022

7. Sakamoto K, Multidimensional analysis of extracellular potentials in the cerebral cortex, Nara Institute of Science and Technology, Information Science, Colloquium A, Nara, 2022
8. Sakamoto K, The Brain Beyond Machine Learning: Perspectives from Neurophysiology and Computational Neuroscience of Higher Brain Functions, APSIPA BioSiPS Workshop 2022, Kitami, 2022
9. Sakamoto K, Saito N, Yoshida S, Mushiake H, Increased firing variability may be an early warning signal of bifurcation in neuronal networks: Validation in action planning-related cells of monkey prefrontal cortex, Neuroscience 2022, San Diego, USA, 2022
10. Sakamoto K, Saito N, Yoshida S, Mushiake H, A dynamic, economical, and robust coding scheme in the lateral prefrontal neurons of monkeys, The 29th International Conference on Neural Information Processing, IIT Indore, India, 2022
11. Kim D, Kanazawa H, Kuniyoshi Y, Simulating a Human Fetus in Soft Uterus, IEEE International Conference on Development and Learning, ICDL, London, United Kingdom, 2022
12. Kim D, Kanazawa H, Kuniyoshi Y, Human fetus simulation in soft uterus environment, International Congress of Infant Studies (ICIS), Online, 2022
13. M.H. Ahmed, S. Shimoda, M. Hayashibe, Deep Reinforcement Learning Based Motion Synthesis for Prosthetic Elbow Motion Generation, The SICE Annual Conference 2022, Kumamoto, Japan, 2022
14. K. Tada, K. Kutsuzawa, D. Owaki, M. Hayashibe, Quantifying Motor and Cognitive Function of the Upper Limb Using Mixed Reality Smartglasses, 44th Annual Int. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Glasgow, United Kingdom, 2022
15. K. Shen, A. Chemori, M. Hayashibe, Classification of Human Balance Recovery Strategies through Kinematic Motor Synergy Analysis, 44th Annual Int. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Glasgow, United Kingdom, 2022
16. Sonoda, Kohta, Hasegawa, Tetsuya, Kaminishi, Kohei, Osumi, Michihiro, Sumitani, Masahiko, Chiba, Ryosuke, Ota, Jun, & Yozu, Arito, Effects of plantar pain on gait, The 33rd 2022 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS2022), Nagoya, Japan, 2022
17. K. Kaminishi, Y. Omura, R. Chiba, K. Takakusaki, and J. Ota, Effects of Increased Arm Muscle Tone on Postural Recovery from External Forces: A simulation study, 2022 IEEE 22nd International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE), Online, Taiwan, 2022

18. Matsumoto R, Physiology of the Cortico-Cortical Evoked Potential (Educational Course: Management of the Awake Patient Surgeries), 8th Congress of the International Society of Intraoperative Neurophysiology and Educational Course (ISIN2022), Online, USA, 2022
19. Matsumoto R, Brain Evoked Potentials in the context of Epilepsy and Beyond., Workshop on Brain Evoked Potentials in the context of Neurosurgery, Montpellier, France, 2022
20. Matsumoto R, Cortico-cortical evoked potential: its past, present and future, BCI&Neurotechnology Spring School, Online, Austria, 2022
21. Naoya Yamamoto, Takato Matsumoto, Tamami Sudo, Megumi Miyashita, and Toshiyuki Kondo, Ring-shaped wearable device for logging finger usage in daily life, IEEE 2022 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS2022), Nagoya, Japan, 2022
22. Megumi Miyashita, Shiro Yano and Toshiyuki Kondo, Evaluation of Safe Reinforcement Learning with CoMirror Algorithm in a Non-Markovian Reward Problem, 17th International Conference on Intelligent Autonomous Systems (IAS-17), Zagreb, Croatia, 2022
23. Samirah Altukhaim, Toshiyuki Kondo, Yoshikatsu Hayashi, Enhancement of Sense of Ownership and Sense of Agency using Virtual Reality and Haptic Feedback, The 44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), Glasgow, UK, 2022
24. Ozge Ozlem Saracbası, William Seymour Harwin, Toshiyuki Kondo, Yoshikatsu Hayashi, Dual Instability against to Sequential Learning via Haptic Interaction, The 44th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), Glasgow, UK, 2022
25. Y. Kobayashi and S. Nakamura, Transfer of Partial Information of Motor Controller Based on Estimation of Coordinate Transformation Parameters, The 33rd 2022 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS2022), Nagoya, Japan, 2022
26. Tadashi Isa, Roles of midbrain dopamine-related systems in motivation, decision and recovery after neuronal injuries, The 9th Annual Meeting of the Mongolian Neuroscience Society, Ulaanbaatar, Mongolia, 2022
27. Tadashi Isa, Sensorimotor and cognitive functions of blindsight macaques, International school of neuroscience, Erice, Italy, 2022
28. Tadashi Isa, Visuomotor pathway and cognitive capacity of blindsight macaques, JANUBET Symposium, Kyoto, Japan, 2022
29. Sierra RO, Pedraza LK, Barcsai L, Peijin A, Kozák G, Takeuchi Y, Lórinicz M, Berényi A, Controlling pathologic fear expression through closed-loop brain stimulation, The 52nd SfN Annual Meeting, San Diego, U. S. A., 2022

30. Yoshida K, Chan M, Li Q, Pedraza L, Sierra R, Minami M, Berényi A, Takeuchi Y, Devinsky O, Buzsáki G, Berényi A, Reinstating olfactory bulb derived limbic gamma oscillations alleviates depression-like behavioral deficits in rodents, The 52nd SfN Annual Meeting, San Diego, U. S. A. 2022
31. Masaya Togo, Riki Matsumoto, Kiyohide Usami, Katsuya Kobayashi, Hirofumi Takeyama, Takuro Nakae, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Masao Matsuhashi, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda, Distinct connectivity patterns in human medial parietal cortices: evidence from standardized connectivity map using cortico-cortical evoked potential., American Epilepsy Society 2022, Nashville, USA, 2022
32. Matsumoto R, The value of Cortico-Cortical Evoked Potentials in a neurosurgical perspective (Keynote Lecture 2), International Symposium: Bridging Neurosciences and Neurosurgery - New Frontiers in Intraoperative Neurophysiology, Verona, Italy, 2023
33. Hapuarachchi, H., Ishimoto, H., Kato, Y., and Kitazaki, M., Embodiment of an Unnatural Avatar studied in VRChat Laboratory, 2023 the 7th International Conference on Virtual and Augmented Reality Simulations (ICVARS 2023), Sydney, Australia, 2023
34. Nakamura, J., Ikei, Y., and Kitazaki, M., The Effect of Posture on Virtual Walking Experience Using Foot Vibrations, Augmented Humans 2023, Glasgow, UK, 2023
35. Rie Kimura, Kenichi Ohki, Yumiko Yoshimura, Neuronal activity that allows us to perceive familiar images even at low contrast, 3rd International Symposium on Brain Information Dynamics 2023, Tokyo, Japan, 2023
36. Rie Kimura, Kenichi Ohki, Yumiko Yoshimura, A neural mechanism underlying the perception of low-contrast familiar objects, 5th Stockholm-Tokyo Workshop 2023, Tokyo, Japan, 2023

## 国内会議 講演・口頭発表

---

1. 大原慎也、吉野倫太郎、木村慧、川村太一、田辺創思、Andi Zheng、中村晋也、井上謙一、高田昌彦、筒井健一郎、Menno Witter, 細胞種特異的分子マーカーと投射関係を用いたマカクザル嗅内皮質 V 層の構造解析, 第 99 回日本生理学会大会, ハイブリッド開催, 仙台、2022
2. 中村晋也、筒井健一郎, サル内側前頭皮質への低頻度反復経頭蓋磁気刺激はうつ様状態を誘起する, 第 99 回日本生理学会大会, ハイブリッド開催, 仙台、2022
3. 田中拓海, 今水 寛, 運動と視覚フィードバックの空間的一致性が操作体験に与える影響, 日本心理学会第 86 回大会, 東京, 2022
4. Takagi, Y., Shimizu, D., Wakabayashi, M., Ohata, R., and Imamizu, H., Whole-brain mapping of the motion, audio, and affective computation during observing naturalistic dance movies, 第 6 回ヒト脳イメージング研究会, 玉川大学 Human Brain Science Hall, 2022
5. 田中拓海, 今水 寛, 運動の内部モデル獲得に伴う主体感の形成過程, 日本認知心理学会第 20 回大会, 神戸, 2022
6. 小野寺琉, 三村龍矢, 廣瀬修也, 井上康之, 北崎充晃, 逃走する眼: 身体と視覚の関係の解体, 日本バーチャルリアリティ学会, 札幌, 2022
7. 江藤 人拓, 尾村 優一郎, 上西 康平, 千葉 龍介, 高草木 薫, 太田 順, 70 筋を有するヒトの筋骨格モデルにおける 2 次元歩行動作の 3 次元への拡張手法の検討, 第 40 回日本ロボット学会学術講演会, 東京, 2022
8. 尾村優一郎, 東口大樹, 上西康平, 長谷川哲也, 千葉龍介, 四津有人, 高草木薫, 阿部十也, 高橋祐二, 花川隆, 太田順, 筋骨格モデルを用いた パーキンソン病の多様な立位姿勢の表現, 第 40 回日本ロボット学会学術講演会, 東京, 2022
9. 守田知代, 浅田稔, 内藤栄一, 若手レーシングドライバーにみられる感覚間抑制およびデフォルトモードネットワーク抑制の促進, 第 45 回日本神経科学学会, ハイブリッド開催, 沖縄、2022
10. 田村 尚己, 虫明 元, 坂本 一寛, 高次運動野の機能分化を説明する動的状態空間強化学習モデル, 電子情報通信学会 (ニューロコンピューティング) 研究専門委員会, 仙台, 2022
11. 坂本一寛, 無限定環境における学習~メレオロジカルな学習とは?、First Symposium on Data-driven Modeling in Complex Systems(Kobe University), ハイブリッド開催、神戸、2022
12. 坂本 一寛, 片倉 世雄, 虫明 元, 決定一意性、学習飽和度は状態空間拡張の適切さを規定する~動的状態空間強化学習モデルとディリクレモデルとの比較, 第 45 回日本神経科学学会, ハイブリッド開催、沖縄、2022
13. 田村 尚己, 虫明 元, 坂本 一寛, 高次運動野機能分化を再現する動的状態空間強化学習モデル, 日立製作所討論会「Advanced Robotics」, 第 45 回日本神経科学学会、ハイブリッド開催、沖縄、2022
14. 金沢 星慶, 発達初期の自発運動にみる行動の起源, 第 10 回新胎児研究会, 埼玉, 2022
15. 金沢 星慶, 感覚運動経験のメカニズムと役割, 第 22 回赤ちゃん学会, 埼玉, 2022

16. 赤井田祐樹, 沓澤京, 大脇大, 林部充宏, 再帰型ニューラルネットワークによる手指運動の即時判別と後だしじゃんけんを用いた認知課題の定量化, ロボティクス・メカトロニクス講演会 (ROBOMECH2022), ハイブリッド開催, 札幌, 2022
17. 松村拓海, 沓澤京, 大脇大, 林部充宏, 歩行運動の速度と負荷変化に対する時空間筋シナジー解析, ロボティクス・メカトロニクス講演会 (ROBOMECH2022), ハイブリッド開催, 札幌, 2022
18. 平井虎太朗, 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環境適応性検証, ロボティクス・メカトロニクス講演会 (ROBOMECH2022), ハイブリッド開催, 札幌, 2022
19. 多田憲矢, 沓澤京, 大脇大, 林部充宏, Mixed Reality デバイスを用いた上肢の運動機能と認知機能の定量化に関する研究, 計測自動制御学会 東北支部 第 337 回研究集会, オンライン開催, 2022
20. 福西彬仁, 沓澤京, 大脇大, 林部充宏, 筋骨格モデルにおけるモジュールを用いた異なる姿勢への適応能力の効果, 計測自動制御学会 東北支部 第 337 回研究集会, オンライン開催, 2022
21. 福西彬仁, 沓澤京, 大脇大, 林部充宏, 筋骨格モデルによる異なる姿勢での等尺性力制御タスクの学習におけるモジュラリティ効果の検証, 第 16 回 Motor Control 研究会, 早稲田大学, 2022
22. 古関駿介, 沓澤京, 大脇大, 林部 充宏, 深層強化学習を用いた二脚モデルにおける歩容遷移の実現, 第 40 回日本ロボット学会学術講演会, 東京大学, 2022
23. 沓澤京, 林部 充宏, Time-varying Synergy を用いた動作の時空間的構造抽出による模倣学習, 第 40 回日本ロボット学会学術講演会, 東京大学, 2022
24. 古関駿介, 沓澤京, 大脇大, 林部充宏, 深層強化学習により獲得される二脚步容遷移にみられるヒステリシス現象, 計測自動制御学会 東北支部 第 339 回研究集会, オンライン開催, 2022
25. 平井虎太朗, 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環境適応性に関する実験的検証, 第 23 回計測自動制御学会 SI 部門講演会, 幕張, 2022
26. 多田憲矢, 沓澤京, 大脇大, 林部充宏, Mixed Reality デバイスを用いた動的リーチングタスクによる認知機能と運動機能の定量化, 第 23 回計測自動制御学会 SI 部門講演会, 幕張, 2022
27. 吉田高志, 沓澤京, 大脇大, 林部充宏, モデルベース強化学習により生成された速度の異なる歩行運動パターンに共通するシナジー発現特性の検証, 第 23 回計測自動制御学会 SI 部門講演会, 幕張, 2022
28. 牧野 冬武, 長谷川 哲也, 白藤 翔平, 太田 順, 四津 有人, 軽量で着脱容易な歩行支援装具の開発, 第 40 回日本ロボット学会, 東京, 2022
29. 小池 康晴, 何 梓遜, 秦 梓軒, Woorim Cho, マルチアレイ電極を用いた筋電図による多自由度義手制御, 第 40 回日本ロボット学会学術講演会, 東京大学, 2022
30. 中村 晃大, 鈴木康之, 野村泰伸, ヒト立位時の能動的足関節制御のオン・オフ選択に伴う脳内情報処理を反映した脳波ベータ帯域同期の発見, 第 16 回モーターコントロール研究会, 早稲田大学, 2022

31. 高澤 知起, 鈴木 康之, 中村 晃大, 松尾 理沙, 野村 泰伸、ヒト静止立位姿勢の間欠フィードバック制御を生成する報酬関数の順強化学習的探索、第 16 回モーターコントロール研究会、早稲田大学、2022
32. Matsumoto R, Shimotake A, Yamao Y, Takayuki K, Yoshida K, Kunieda T, Ikeda A, The state-of-the-art language mapping in neurosurgery. (Symposium 1: Forefront of Brain Mapping for Clinical Application), 52nd Annual Meeting of the Japanese Society of Clinical Neurophysiology, 京都, 2022
33. 松本理器、てんかんの生理学的・放射線学的評価法の進歩 (シンポジウム 20「てんかんの病態と治療 Update」)、第 40 回日本神経治療学会、仙台、2022
34. Matsumoto R, Trends of intracranial electroencephalographic evaluation for epilepsy surgery (In: Neuroscience Frontier Symposium 01-3 New insights of epilepsy research), 第 63 回日本神経学会学術大会, 東京, 2022
35. 松本理器、脳を知り、脳を守る：臨床システム脳科学からの取り組み～てんかん研究医の立場から～、第 62 回亀山正邦記念神経懇話会、大阪、2022
36. 松本理器、島回てんかんの機能解剖と症候学 (シンポジウム 13：島回てんかんの焦点診断を徹底的に考える)、第 55 回日本てんかん学会学術集会、仙台、2022
37. 内藤栄一、見えない空間を認知する脳、第 23 回ロービジョン学会学術総会、鹿児島、2022
38. 武井智彦、Neural dynamics of motor cortex for flexible feedback motor control、NEURO2022、沖縄、ハイブリッド開催、2022
39. 内藤栄一、脳内身体表現の理解と応用、研究紹介講演 大学生のための WS、大阪、2022
40. 武井智彦、柔軟なフィードバック運動制御に関わる中枢神経機構、第 5 回和光-精神神経懇話会、静岡、2022
41. 武井智彦、「巧み」な運動制御を司る中枢神経機構、第 269 回つくばブレインサイエンスセミナー、オンライン開催、2022
42. 三浦玄、古田智也、守田知代、朴志勲、池上剛、内藤栄一、手指運動制御における同側感覚運動野の活動パターンおよびその加齢による変化の解明 ～fMRI を用いた脳活動・機能的結合の解析～、第 16 回モーターコントロール研究会、早稲田大学、2022
43. 宮下 恵, 矢野史朗, 近藤敏之、鏡像降下法に基づく安全性を考慮した強化学習アルゴリズム、第 34 回自律分散システム・シンポジウム、オンライン、2022
44. 山本直弥, 近藤敏之、脳卒中片麻痺者における課題指向型訓練時の手指使用量—熟練 OT と新人 OT による介入での違い—、第 59 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2022
45. 吉田理絵, 須藤珠水, 宮下 恵, 近藤敏之、ハプティックデバイスを用いた協調ゲーム課題中の脳活動ハイパースキャンニング、第 40 回日本ロボット学会学術講演会オープンフォーラム、東京大学、2022

46. 近藤敏之、ロボット・VR技術のリハビリテーションへの活、第40回日本ロボット学会学術講演会オープンフォーラム、東京大学、2022
47. 古田智也、三浦玄、守田知代、池上剛、内藤栄一、運動イメージの自信度に関する脳領域解析、第16回モーターコントロール研究会、早稲田大学、2022
48. 内藤栄一、超適応とは何か？神経リハビリテーションとの接点、第20回日本神経理学療法学会プレングレンスII、大阪、2022
49. 高橋未来、中島敏、福山秀青、野口智弘、千葉龍介、高草木薫、後頭頂皮質へのムシモール注入がネコ前肢リーチング中の姿勢制御におよぼす影響、第45回日本神経科学学会、沖縄、2022
50. 高橋未来、中島敏、福山秀青、野口智弘、千葉龍介、高草木薫、頭頂皮質へのムシモール注入はネコ前肢リーチング中の圧力中心分布を狭小化する、北海道医学大会 生理系地方会、旭川、2022
51. 伊佐 正、Regulation of motivation, decision making and functional recovery by dopaminergic system in the basal ganglia、The 7th Research Conference of Kansai Functional Neurosurgery、大阪、2022
52. Reona Yamaguchi, Toshinari Kawasaki, Zenas C Chao, Masahiro Mitsuhashi, Satoko Ueno, Tadashi Isa, Global disinhibition associated with recovery of hand movements after spinal cord injury, NEURO2022, 沖縄, ハイブリッド開催, 2022
53. Masahiro Mitsuhashi, Reona Yamaguchi, Toshinari Kawasaki, Satoko Ueno, Tadashi Isa, Change in contribution of the interhemispheric pathways to the recovery of dexterous hand movements after the corticospinal tract lesion in macaque monkeys, NEURO2022, 沖縄, ハイブリッド開催, 2022
54. 竹内雄一、神経・精神疾患の閉ループ制御、BPCNP/PPP4、東京大学、2022
55. 中村壮汰、小林祐一、脳の可塑性を模した適応のモデルと座標変換推定、第40回日本ロボット学会、学術講演会オープンフォーラム、東京大学、2022
56. 十河正弥、林拓也、麻生俊彦、小林勝哉、宇佐美清英、下竹昭寛、松橋眞生、菊池隆幸、吉田和道、國枝武治、宮本享、高橋良輔、松本理器、池田昭夫、皮質皮質間誘発電位(CCEP)のN2電位は安静時fMRI機能的結合性と相関する：Human Connectome Project (HCP)データベースとの比較研究、第52回日本臨床神経生理学会、京都、2022
57. 大瀧亮二、大内田裕、会津直樹、須藤珠水、齋藤佑規、竹村直、出江紳一、脳卒中後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、第13回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会、兵庫、ハイブリッド開催、2022
58. 小林直樹、岸本浩、前沢孝之、高橋一史、古関一則、石橋清成、棚町華子、梅原瑠衣、四津有人、脳卒中回復期の運動FIM利得と非麻痺側骨格筋量変化との間には関連があるか？、第11回日本リハビリテーション栄養学会学術集会、オンライン、2022
59. 宮下 恵、矢野史朗、近藤敏之、代理モデルを用いたCoMirrorアルゴリズムに基づく制約付き強化学習、第35回自律分散システム・シンポジウム、大阪工業大学、2023
60. 折原尚樹、長谷川哲也、上西康平、千葉龍介、太田順、四津有人、随意動揺の皮質機構、第35回自律

分散システム・シンポジウム, 大阪, 2023

61. 上西 康平, 江藤 人拓, 千葉 龍介, 高草木 薫, 太田 順, 抽出する筋肉の数が筋シナジー解析結果に与える影響: 筋骨格シミュレーション結果を用いた調査, 第 35 回 自律分散システム・シンポジウム, 大阪, 2023
62. 間宮陽希, 小林祐一, 中村壮汰, 繰り返し動作におけるフィードバック制御とフィードフォワード制御を組み合わせた長周期制御の獲得, 第 35 回自律分散システム・シンポジウム, 大阪工業大学, 2023
63. 江藤 人拓, 尾村 優一郎, 上西 康平, 長谷川哲也, 四津有人, 千葉 龍介, 高草木 薫, 太田 順, 70 筋を有する筋骨格モデルの 3 次元歩行のための制御パラメータ探索, 第 35 回 自律分散システム・シンポジウム, 大阪, 2023
64. 四津有人, 二足直立歩行への道程—四つ這いの研究を中心に—, 愛知県医療療育総合センター発達障害研究所 共同セミナー, 愛知, 2023
65. 高澤 知起, 鈴木 康之, 中村 晃大, 松尾 理沙, 野村 泰伸, ヒト静止立位姿勢の間欠フィードバック制御を強化学習的に獲得する報酬関数の探索, 第 35 回 自律分散システム・シンポジウム, 大阪工業大学, 2023
66. 林 佳那人, 中村 晃大, 鈴木 康之, 野村 泰伸, 倒立振子バランスの間欠フィードバック制御に関連する脳波計測と解析, 第 35 回 自律分散システム・シンポジウム工, 大阪工業大学, 2023

## 書籍

---

1. Takeuchi Y, Kawano T, Li Q, Mima T, Nagai J, Oscillotherapeutics - Toward Real-Time Control of Pathological Oscillations in the Brain, Lausanne: Frontiers Media SA., Frontiers, 2022
2. 原巧樹・竹内雄一、報酬系脳領域刺激による脳疾患治療、Medical Science Digest、北隆館、2023

## 受賞

---

1. Hitohiro Etoh, Yuichiro Omura, Kohei Kaminishi, Ryosuke Chiba, Kaoru Takakusaki, and Jun Ota, 33rd 2022 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (From Micro & Nano Scale Systems to Robotics & Mechatronics Systems), Best Paper Award, 2022
2. 金沢星慶, Motor Control 研究会、MC16 人気発表賞, 2022
3. 多田憲矢, 沓澤京, 大脇大, 林部充宏, 計測自動制御学会 東北支部 (優秀発表奨励賞), 2022
4. 福西彬仁, 沓澤京, 大脇大, 林部充宏, 計測自動制御学会 東北支部 (優秀発表奨励賞), 2022
5. 古関駿介, 沓澤京, 大脇大, 林部充宏, 計測自動制御学会 東北支部 (優秀発表奨励賞), 2022
6. 高橋未来, 中島敏, 福山秀青, 野口智弘, 千葉龍介, 高草木薫、日本生理学会北海道地方会、若手奨



励賞、2022

7. 竹内雄一、第8回北海道大学部局横断シンポジウム研究助成採択、銀賞、2022
8. 吉田楓、竹内雄一、第8回北海道大学部局横断シンポジウムベストポスター賞、2022
9. 江藤 人拓、東京大学 工学系研究科長賞 優秀賞（修士論文題目：70筋を有するヒトの筋骨格モデルを用いた3次元歩行開始動作の構築）、2023

## 報道発表

---

1. 2022年7月5日、大畑龍・今水寛らの研究成果が「言葉を発した際に感じられる行為主体感の特徴を解明－声の自分らしさが発話の主体感の決め手－」としてプレスリリースされた
2. 2023年1月10日、B05-3研究項目 金沢星慶らの研究成果がAbema「Abema news」で紹介された。
3. 2022年8月30日、A01項目 内藤栄一が毎日新聞WEB, 毎日新聞朝刊・全国版・スポーツ面でパラスポーツ進化論を解説、2022年9月6日に2022年9月ヤフースポーツとカンパラプレスに掲載

## 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	(東京大学大学院新領域創成科学研究科 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)
研究分担者	中野 英樹	(京都橘大学大学院健康科学研究科 准教授)
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	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	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	島 淳	(京都大学医学研究科脳機能総合研究センター 特定助教)
研究協力者	田中 和樹	(京都大学医学研究科脳機能総合研究センター 研究補佐員)
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 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 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 武井 智彦 (玉川大学 脳科学研究所 准教授)
- 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 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 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 窪田 慎治 (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 原 友紀 (国立精神・神経医療研究センターNCNP 病院 整形外科医長)
- 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 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 吉田 純一郎 (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 中村 駿 (国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究習生 学部4年生)
- 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科 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所 准教授)  
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 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 森 圭史 (京都大学医学部脳統合イメージング分野 助教)  
研究協力者 吉永 健二 (京都大学医学部脳統合イメージング分野 助教)  
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 中島 敏 (富山大学 大学院生命融合科学教育部 准教授)  
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 超適応現象を適切に強化する閉ループ脳刺激法**

---

研究代表者 竹内 雄一 (北海道大学 大学院薬学研究院 准教授)  
研究協力者 チャン ミシエル (北海道大学 大学院薬学研究院 特任助教)

#### **研究項目 A05-2 脳卒中患者の上肢回復過程における使用行動－身体意識－脳の変容機構の包括的理解**

---

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 外部環境への適度な適応を実現する神経回路の解明

研究代表者 木村 梨絵 (東京大学 国際高等研究所 ニューロインテリジェンス国際研究機構 特任助教)

#### 研究項目 A05-4 適応行動を司る脳の単一学習則の提案と神経基盤検証

研究代表者 船水 章大 (東京大学 定量生命科学研究所 講師)

#### 研究項目 A05-5 幼少期の多様な経験に基づく過剰な神経回路形成による加齢後の適応能力の拡大

研究代表者 杉山 陽子 (沖縄科学技術大学院大学 臨界期の神経メカニズム研究ユニット 准教授  
(矢崎 陽子) /東京大学 ニューロインテリジェンス国際研究機構 特任准教授)

#### 研究項目 A05-7 ヒト高次運動機能の超適応：皮質脳波コネクトミクスによる脳切除後の潜在回路の解明

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 篠山 隆司 (神戸大学大学院医学研究科 教授)  
研究協力者 藤本 陽介 (神戸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 的場 健人 (神戸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 講師)  
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 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 客員研究員)  
研究協力者 木村 正夢嶺 (神戸大学大学院医学研究科 大学院生)  
研究協力者 林 梢 (京都大学大学院医学研究科 大学院生)

#### 研究項目 A05-8 恐怖記憶に起因する不適応状態からの超適応を誘起する

##### 脳領域間ネットワーク動態の解明

研究代表者 宮脇 寛行 (大阪公立大学大学院医学研究科 講師)

#### 研究項目 A05-9 主体感 (Sense of Agency) の精度向上のための認知リハビリテーションの開発

##### と臨床応用

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 A05-10 「超適応」を引き起こす神経回路の生成と解明

研究代表者 武井 智彦 (玉川大学 脳科学研究所 准教授)

研究協力者 正岡 明浩 (玉川大学 嘱託研究員)

---

#### 研究項目 A05-11 脳梗塞慢性期に超回復を誘導するための脱抑制の時空間的制御

研究代表者 尾崎 弘展 (同志社大学 大学院脳科学研究科 特定准教授)

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 西村 周泰 (同志社大学 大学院脳科学研究科 准教授)

研究協力者 手塚 虎太郎 (同志社大学 大学院脳科学研究科 大学院生)

---

#### 研究項目 A05-12 空間認知の超適応的変容

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 平山 健人 (早稲田大学人間科学研究科 博士課程学生(助手))

研究協力者 伊藤 ゆうき (早稲田大学 人間科学研究科 修士課程学生)

研究協力者 吉田 太樹 (藤田医科大学 医療科学部リハビリテーション学科 助教)

研究協力者 David Franklin (ミュンヘン工科大学 スポーツ健康科学科 教授)

---

#### 研究項目 A05-13 人為的シナプスコネクと神経再編の環境制御による超適応機構の解析と創出

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 服部 聡子 (愛知医科大学 研究創出センター 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 A05-14 脳卒中超回復者の脳再構成を静的・動的磁場で誘発される脳波変調で解明する

研究代表者 美馬 達哉 (立命館大学 大学院先端総合学術研究科 教授)

研究協力者 芝田 純也 (新潟医療福祉大学 リハビリテーション学部 理学療法学科 教授)

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)

---

#### 研究項目 A05-15 上肢喪失時における脳の超適応

研究代表者 南部 篤 (生理学研究所 生体システム研究部門 教授)

研究協力者 畑中 伸彦 (生理学研究所 生体システム研究部門 助教)

研究協力者 知見 聡美 (生理学研究所 生体システム研究部門 助教)

研究協力者 Pimpimon Nondhalee (生理学研究所 生体システム研究部門 博士研究員)

### **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 体性感覚入力欠損後の運動機能回復を支える大脳適応機構の解明**

---

研究代表者 横山 修 (東京都医学総合研究所 脳機能再建プロジェクト 主任研究員)

### **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)  
研究分担者 宮下 恵 (東京農工大学大学院工学研究院 助教)  
研究協力者 伊藤 宏司 (東京工業大学 名誉教授)  
研究協力者 矢野 史朗 (東京農工大学大学院工学研究院 客員准教授)  
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)  
研究協力者 林 叔克 (レディング大学 准教授)  
研究協力者 稲邑 哲也 (国立情報学研究所 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 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 Victor Baradas (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 (大阪大学 大学院基礎工学研究科 教授)  
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 神原 裕行 (東京工芸大学 工学部・工学研究科(情報コース) 准教授)  
研究協力者 藤木 聡一郎 (獨協医科大学医学部 講師)  
研究協力者 王 森彤 (電気通信大学 大学院情報理工学研究科 特任研究員)

### **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 (東京大学大学院新領域創成科学研究科 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 新領域創成科学研究科 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 Acer Chang (東京大学大学院工学系研究科 特任助教)  
研究協力者 Hoang Hiep Ly (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)  
研究協力者 楊 濤嘉 (理化学研究所 研究員)  
研究協力者 菊地 豊 (公益財団法人脳血管研究所 美原記念病院神経難病リハビリテーション課  
課長)  
研究協力者 奥田 悠太 (公益財団法人脳血管研究所 美原記念病院神経難病リハビリテーション課)

#### **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 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 金谷 萌子 (東京女子医科大学医学部 助教)  
研究協力者 尾崎 弘展 (同志社大学大学院脳科学研究科 特定准教授)  
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 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 藤原 悠平 (東京大学大学院工学系研究科 大学院生)  
研究協力者 黄 芮 (東京大学大学院工学系研究科 大学院生)  
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 折原 尚樹 (東京大学大学院工学系研究科 学部生)  
研究協力者 西澤 律輝 (東京大学大学院工学系研究科 学部生)  
研究協力者 石川 茂一 (東京大学大学院工学系研究科 学部生)



### **研究項目 B05-1 筋シナジーの発現に向けた筋骨格モデルにおけるモジュラリティの運動学習**

---

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 杏澤 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 二足歩行運動の超適応メカニズムの神経回路モデル**

---

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 B05-3 発達初期の身体・神経系変容に対する感覚運動情報構造の超適応**

---

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)  
研究協力者 四宮 大和 (東京大学大学院情報理工学系研究科 大学院生)

### **研究項目 B05-4 超適応を可能とする両側運動関連領域における低次元脳機能結合の解明**

---

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 部分ダイナミクスの再利用を行う運動学習モデルの筋シナジー再構成への拡張**

---

研究代表者 小林 祐一 (静岡大学工学部機械工学科 准教授)  
研究協力者 中村 壮太 (静岡大学大学院総合科学技術研究科 大学院生)  
研究協力者 松浦 太星 (静岡大学大学院総合科学技術研究科 大学院生)  
研究協力者 間宮 陽希 (静岡大学 工学部 学部学生)

### **研究項目 B05-6 眼と身体の新しい関係への適応の階層的解明**

---

研究代表者 北崎 充晃 (豊橋技術科学大学 大学院工学研究科 情報・知能工学系 教授)

### **研究項目 B05-7 ヒト静止立位の微小転倒に随伴する脳波応答に基づく姿勢制御脳内メカニズムの解明**

---

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 中村 晃大 (大阪大学大学院基礎工学研究科 学振特別研究員 PD)  
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 超適応としての高次脳機能:無限定環境へのプロアクティブ・アウトリーチ原理の探究**

---

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 松坂 義哉 (東北医科薬科大学 医学部 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 小山内 実 (大阪大学 大学院医学系研究科 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 ニューロフィードバック注意機能訓練における脱抑制回路の多様性と運動制御への寄与**

---

研究代表者 櫻田 武 (成蹊大学 理工学部 准教授)  
研究協力者 田口 俊輔 (成蹊大学 理工学部 学部学生)  
研究協力者 中島 大輔 (成蹊大学 理工学部 学部学生)  
研究協力者 林 優里 (成蹊大学 理工学部 学部学生)

#### **研究項目 B05-10 探索的適応を生み出す脳内ネットワーク:メタ強化学習に基づく脳機能モデリング**

---

研究代表者 植山 祐樹 (防衛大学校 機械工学科 准教授)  
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 井澤 淳 (筑波大学 システム情報系 准教授)