

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5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)

「国際コラボレーション・人材育成支援」の報告

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 工学部機械工学科 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5年度活動報告

令和5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。ここでは、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域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域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2回 国際シンポジウム HypAd2023

日時：2023年10月28日（土）

2023年10月29日（日）

場所：京都大学百周年時計台記念館

内容：第二回国際シンポジウム (HypAd2023) (オーガナイザー：花川・伊佐)を完全現地開催にて行った。国際シンポジウムとして、イタリア・メッシーナ大学の Andrea d'Avella 教授、米国・カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) の Steven Cramer 教授、スイス・スイス連邦工科大学ローザンヌ校 (EPFL) の Grégoire Courtine 教授と Jocelyne Bloch 教授、並びにスペイン Cajal Institute の Diego Torricelli 教授を招聘し、現地にて招待講演を行って頂いた。いずれの講演も、超適応研究の概念の成熟に寄与する多くの示唆と今後の超適応研究の発展への刺激を得られる白熱した講演であった。また、超適応からは計画班の代表並びに一部の公募班の代表14名がシンポジウム講演を行い、領域の結論に向けた成果発表を行った。さらに超適応内外から60題のポスター発表があり、活発な討論が行われた。参加者は120名であった。

- 第12回総括班会議

日時：2023年10月28日（土）12:15~13:00

場所：京都大学時計台会議室

内容：領域の運営方法、年度末の領域会議や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回領域評価委員会

日時：2023年10月29日（日）17:00～18:00
場所：京都大学時計台会議室
内容：評価委員の宇川教授、北澤教授、外部評価委員のd'Avella教授の参加の下、領域活動の状況・成果についての説明と各評価委員からの評価及び意見交換が行われた。

- 第6回領域全体会議
日時：2024年3月1日（金）～2日（土）
場所：広島大学霞キャンパス凌雲棟
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13回総括班会議
日時：2024年3月1日（金）12:00～13:00
場所：広島大学霞キャンパス
内容：領域の運営方法、第3回一般公開シンポジウム等の会議について話し合った。

B. 学会 OS 等

- 学会 OS：IEEE-EMBC 2023 (45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society)
日時：2023年7月27日（木）
場所：International Convention Centre, Sydney, Australia.
内容：IEEE-EMBC 2023にてMini-Symposiumを開催し、領域研究者4件に招聘した研究者による1件を加えた5件の講演を行った。

- 学会 OS：第60回日本リハビリテーション医学会学術講演会
日時：2023年7月30日（金）
場所：福岡県福岡国際会議場
内容：6月30日に合同シンポジウム「リハビリテーションにおける超適応」を開催し、5件の演者からの講演とパネルディスカッションを行った。

- 学会 OS：第46回日本神経科学会
日時：2023年8月1日（火）
場所：宮城県仙台国際センター
内容：8月1日にシンポジウム「超適応の新たな地平線」を開催し、5件の演者からの講演を行った。

- 研究会：第37回大脳基底核研究会
場所：北海道アートホテル旭川
日時：2023年8月19日（土）、20日（日）
内容：8月19、20日に超適応領域の後援で、研究会を開催し、2件の特別講演及びシンポジウムを行った。

- 学会 OS：MHS 2023(34th International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science)
日時：2023年11月20日（月）

場所：Noyori Conference Hall, Nagoya University
内容：シンポジウム「Hyper-Adaptability」を開催し、B05-5小林によるPlenary Talkと、Keynote Talk 1件を含む5件の講演を行った。

- 学会 OS：第36回自律分散システム・シンポジウム
日時：2024年2月16日（金）-17日（土）
場所：東京農工大学小金井キャンパス
内容：OS「超適応」を開催し、発表を行った。

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. ワークショップ、OSの実施

2023年07月27日に国際会議IEEE EMBC2023（オーストラリア、シドニー）にて本領域に関するスペシャルセッションが開催された。本領域からは太田順領域代表、今水寛教授、Victor Barradas 特任助教、安琪准教授、領域外から上海科技大のLingbin Bian 助教が参加し、領域に関する研究成果発表と参加者を交えた活発な議論が行われた。

2023年11月01日に東京大学にてムーンショット目標3（「主体的な行動変容を促すAwareness AIロボットシステム開発」）と合同でワークショップを開催した。本領域からは太田順領域代表、四津有人准教授、安琪准教授、上西康平研究員が参加し、パーキンソン病の診断技術やモデル化に関する研究発表ならびに討論が行われた。

2024年02月16日～17日に第36回自律分散システム・シンポジウム（東京農工大学）にて超適応に関するOSが開催された。主に領域内から12件の発表があり、研究成果の発表と活発な議論が行われた。

B. 研究会の開催

2023年10月27日に京都大学にて若手の会による研究会が開催された。領域内の若手研究者が20名ほど参加し、研究発表ならびに超適応現象を促進するための重要な要素について討論がなされた。

また同様に2024年02月29日に広島にて若手の会による研究会が開催され、多くの若手研究者が参加し、超適応現象に関する意見交換がなされた。

V. 今後の予定

次年度の領域の活動として、2024年9月頃に第3回一般公開シンポジウム（開催地：東京）を行う予定である。

「国際コラボレーション・人材育成支援」 の報告

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

超適応「国際コラボレーション・人材育成支援」制度では、以下の目的に沿った活動に対して支援を行った。

a. 当領域メンバーの海外研究機関の滞在、海外著名研究者の招聘を通じての議論や共同研究により、超適応領域の研究をレベルアップさせ、世界的なプレゼンスを上げる。

世界一流研究者と交流し、超適応領域メンバーの研究内容を知ってもらう。これより、国際ネットワーク構築の基盤形成を目指す。その上で、具体的には、共同研究による連名論文を執筆する。本領域の研究内容を世界中に浸透させる。先々に先方の会議等に invite してもらえるようになるなどを目的とした活動。

b. 脳神経科学研究室とシステム工学研究室の相互交流により、超適応人材を育成する。

脳神経科学、システム工学の両方の分野の知識を有する人材育成を目指して、それぞれの領域の研究者が相手の領域の研究室に短期的に滞在して、その内容を理解することを目指す。

II. 令和5年度の活動支援

令和5年度は以下の3件に対して支援を行った。

種別：海外研究者の招聘

申請者：B03 安琪（東京大学大学院新領域創成科学研究科）

内容：国際支援において、Caja Institute（スペイン）の Juan Moreno 博士を招聘した。同氏はヨーロッパにおけるニューロリハビリテーション分野を牽引する研究者で、機能的電気刺激や外骨格型ロボットによるリハビリテーションにおいて多大な実績を有する。日本の滞在中には、特にパーキンソン病において重要となる日常生活空間に

おける診断技術に関する意見交換を行った。その結果として、本研究室が開発する靴型力覚センサを用いた診断技術に関する共同研究を考案し、今後実施する運びとなった。

種別：海外研究者の招聘

申請者：B02 小池康晴（東京工業大学 科学技術創成研究院）

内容：7月24日から27日にシドニーで開催された IEEE EMBC 2023 に上海科技大の BIAN LINGBIN 先生を招待し、「Bayesian community detection for brain states and transitions using functional MRI」という講演を行なっていた。fMRI の最新の解析結果についてのご講演で、超適応の脳活動解析についても議論を行った。

また、南カリフォルニア大学の Nicolas Schwighofer 先生を東工大に招待し、脳の運動制御・学習モデルについて共同研究を行った。腕の運動の心理物理実験の結果を再現する計算モデルについて議論を行なった。

種別：海外研究者の招聘

申請者：B03 井澤淳（筑波大学 システム情報系）

内容：令和5年10月22日から10月30日の期間、イタリア Fondazione Santa Lucia の若手研究員である Lucas Dal'Bello を招聘し、筑波大学における共同研究ディスカッションを実施し、引き続き京都大学で実施された領域主宰の国際会議 The 2nd International Symposium Hyper-Adaptability 2023 における発表と議論を実施した。筑波大学においては、今後の共同研究の計画立案を行った。国際会議においてはその実験結果について発表し、超適応のモデルについて議論を行った。

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、LiNGAM を用いて脳領域間の抑制性結合の強度が低下し脱抑制が生じることを明らかにした。また、内藤らは左右運動野間抑制のトレーナビリティと可塑性の可視化と興奮・抑制バランスがネットワーク構造や機能に与える影響の検証を行い、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）最終年度である 2023 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、学術雑誌に投稿したが、まだ採択には至っていない。現在は、査読者からのコメントを土台に、本文を全面的に改訂し、実験結果に対する新たな解釈が可能になっている。また、本年度は、この適応的変化の臨床における具体例である脳卒中のモデル動物作出に成功し、さらに超適応の概念を用いたリハビリテーションに関する研究にも進捗が認められた。

A03 班（今水，筒井）ヒトを対象とした研究（今水）では、超適応で想定される「結果の予測ができない」ほど新奇な運動学習での「運動主体感」の成立過程を明らかにした。また、脳刺激による運動主体感の誘導において、右半球に優位性があることを解明した。サルを対象とした研究（筒井）では、タスク行動中のサルの脳活動を分析し、運動の開始前に、帯状回から一次運動野に向かっ

て、予測される結果と関連した情動情報が送られていることを示唆する結果を得た。

A04 班（高草木，花川）動物実験において、高草木グループは、DA 系が ACh 系で賦活される脳幹-脊髄の姿勢制御系を介して、新規タスクの獲得に関わる姿勢と運動の脳内神経回路の学習強化を促進する可能性を示した。臨床研究を担当する花川グループは、DA の画像的評価法を開発するとともに、パーキンソン病やレビー小体型認知症およびその前段階である REM 睡眠行動異常症など DA 低下状態の脳結合ダイナミクスの変化が、疾患バイオマーカーとして有用であることを示した。

公募班の活動報告

・竹内雄一「超適応現象を適切に強化する閉ループ脳刺激法」げっ歯類疾患モデルにおける時間特異的な脳活動介入によって、心的外傷後ストレス障害様症状、うつ病様症状、およびアルツハイマー病モデルにおける認知機能障害を制御する新規脳刺激法を見出した。

・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」加速度計と脳機能・構造画像を用いて、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・神経線維が関係することを明らかにした。さらに、脳卒中片麻痺者に対する身体所有感の操作が模倣運動の効果を促進することを見出した。

・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」多脳領域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、課題の難易度に依存したストレス負荷やバルプロ酸投与による自閉症モデル動物作製をして、視覚情報の多様性への適応の違いに関わる神経基盤を解析する準備をした。

・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の背後には、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、行動課題時に、マウスの行動選択を人工神経回路網でモデル化し、側坐核のドーパミン変動をファイバーフォトメトリで計測した。

・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」本年度はこれまでに明らかになった発達期に見られるキンカチョウの高次聴覚野から運動野への一過的な神経投射についての発見を論文に纏めて投稿した（現在 Revision 中）。さらに、この発達期の一過的な神経投射が、その

投射を失う時期が発達期における様々なタイミング、聴覚経験によりどの様に変化するのか、明らかにするための実験を行った。

・**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」網羅的 CCEP 計測から電気生理的コネクトームライブラリを作成、発話失行に関わる脳内ネットワークを可視化し、回復期における潜在回路の探索を CCEP コネクトームで解析し、運動前野による超適応の可能性が示唆された。また、てんかん病態におけるコネクトームの変容を明らかにし、低い CCEP ネットワーク密度はてんかん外科の術後の転帰不良が示唆された。

・**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、脳領域横断的に同期活動を示す活動パターンは消去学習後に維持されやすい傾向があることを見出した。

・**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」統合失調症の sense of agency 異常のメカニズムとして、delayed prediction 仮説を提唱しているが、Recurrent Neural Network モデルを用いて、この仮説を実証した (Okimura et al., 2023)。また、同異常に対する治療的介入のために、Agency Tuning という手法を考案し、delayed prediction という事態がある中で、いかに内部モデル(予測モデル)を更新していけるのかについて、健常群と比較実験を行い、その差異を明らかにした (in preparation)。

・**武井智彦**「『超適応』を引き起こす神経回路の生成と解明」文脈に依存した適応的なフィードバック運動課題を行っているサルの前頭-頭頂皮質脳波の記録・低次元構造解析を行ったところ運動前野の活動によって運動野および頭頂連合野における神経低次元空間の切替えが行われている可能性が示唆された。

・**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」げっ歯類マウスの運動野脳梗塞モデルを用いて、運動課題遂行中の脳梗塞前後の脳活動の変化を計測した。運動課題遂行中に光遺伝学的制御により特定領域の神経活動を抑制し、運動機能への影響を調べた。運動野梗塞によって前肢の落下と関節角度の変化を定量化にも成功した。

・**大須理英子**「空間認知の超適応的変容」拡張現実 (AR) 技術を駆使して、半側空間無視患者が見落としがちな左視空間を含む全視空間を彼らの右視野に映し出すシステムを開発した。半側空間無視患者例を対象としたフィジビリティテストを通じて有効性を確認した。また、健常者を対象とした実験では、主体的な運動が運動方向に対する注意を高めることを示した。この結果は、半側空間無視における注意促進訓練の開発に繋がるものである。

・**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」脊髄損傷後の慢性期においても、人工シナプスコネクターによってげっ歯類脊髄モデルでの機能回復を示すとともに、また新規の次世代型シナプスコネクター (抑制性シナプスあるいは神経成長因子コネクター) での損傷後の生理機能への影響を見出した。損傷回復からの超適応への新しい介入ツールと運動機能解析への展開を示すことができた。

・**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」ヒトで臨床応用されている非侵襲的脳刺激法の一つである tSMS が、CI-チャンネルを介した内在的可塑性を誘導できることを発見した。このことは、適応と超適応の生理学的メカニズムの解明に貢献する。健常人を対象として TMS/tSMS-EEG による時間分解能の高い機能的神経ネットワークの測定を行い、その結果は現在投稿中である。この方法を脳卒中中の超回復者に適用するための臨床研究が進行中である。

・**南部篤**「上肢喪失時における脳の超適応」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、大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。一次運動野、補足運動野においては、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、一次体性感覚野で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。

・**肥後範行**「脳損傷後に大脳両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回復過程で生じる分子および脳活動変化を検証した。運動機能回復が見られた時期には、運動前野腹側部で興奮性シナプスマーカーの増加と把握時に生じる機能的血流変化の変容がみられた。

・**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」頸髄後根切断によって上肢体性感覚情報入力が損なわれたサルの運動機能回復に伴う、大脳皮質一次運動野および一次体性感覚野の活動レベルおよび脳領域間の情報の流れの周波数帯域依存的な変化を見出した。

III. 活動報告

2024年1月17日(水)に脳情報通信融合研究センターにて公募班を中心としたA班班会議を行い、それぞれの班の結果をまとめるために相互連携の構築に努めた。

IV. 今後の予定

今後は、計画・公募研究の間で密に議論しA班全体の結果をまとめると共にそれぞれの結果の論文文化に注力する。同時にB班との連携も引き続き推進していく。

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 polarity of the connectivity associated with disinhibition after spinal cord injury, visualization of trainability and plasticity of interhemispheric inhibition between left and right motor cortices 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. LiNGAM を用いた統計的因果探索による脊髄損傷からの回復に関わる脳領域間の結合性 (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から、頸髄 C4/C5 亜半切後の手指の運動機能回復過程において、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することが明らかになった。また、両側の運動関連領域で脱抑制が生じ、損傷前は抑制性であった損傷同側の運動前野 (PM) から 損傷反対側の一次運動野 (M1) への半球間経路も損傷後は促通に変化した。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、機能回復を促す神経回路再編のきっかけになると考える。一方、脳領域間の結合性を評価する 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、統計的因果探索手法である Linear non-Gaussian acyclic model (LiNGAM) を適用し、損傷後の機能回復に関わる皮質間の興奮性・抑制性結合を調査した。まず、LiNGAM によって推定される結合性が生理学的反応を反映しているかを検証した。抑制性に働く半球間経路を対象とし、一方向性かつ可逆的に遮断した時の脳活動を記録した。その脳活動を用いて LiNGAM から興奮性・抑制性結合を求めると、回路遮断により抑制性結合のみが有意に減少することが示され、LiNGAM は生理学的反応を反映していることが明らかになった。次に脊髄損傷後の回復過程の脳活動に対して LiNGAM を適用した。回復早期の α 帯域の興奮性結合において、大きな変化は見られなかった。一方、回復早期の α 帯域の抑制性結合では、損傷同側 PM から損傷反対側 M1 への経路、損傷同側 PM 内の回路、損傷反対側 M1 内の回路において、結合性が有意に減少した。これらの結果から、脊髄損傷後の回復過程では、抑制性結合の強度が低くなることによって興奮性が相対的に高くなり、脱抑制が生じたことが示唆された。

[1] Sasaki R, Ohta Y, Onoe H, Yamaguchi R, Miyamoto T, Tokuda T, Tamaki Y, Isa K, Takahashi J, Kobayashi K, Ohta J, Isa T. Balancing risk-return

decisions by manipulating the mesofrontal circuits in primates. *Science* 383, 55-61. DOI:10.1126/science.adj6645, 2024

[2] Yamaguchi R, Ueno S, Kawasaki T, Chao Z C, Mitsuhashi M, Isa K, Takei T, Kobayashi K, Takahashi J, Onoe H, Isa T. Global disinhibition and corticospinal plasticity for drastic recovery after spinal cord injury. *bioRxiv*, 2023.2003.2015.532773. DOI:10.1101/2023.03.15.532773, 2023

[3] Mitsuhashi, M., Yamaguchi, R., Kawasaki, T., Ueno, S., Sun, Y., Isa, K., Takahashi, J., Kobayashi, K., Onoe, H., Takahashi R, Isa T. State-dependent role of interhemispheric pathway for motor recovery in primates. *bioRxiv*, 2023.2004.2023.538021. DOI:10.1101/2023.04.23.538021, 2023

B. 左右運動野間抑制のトレーナビリティと可塑性の可視化と興奮・抑制バランスがネットワーク構造や機能に与える影響の検証 (内藤・浅田・中野)

研究分担者内藤は、MRI を用いて、発達期からの長期にわたる車椅子レースの両手同調運動トレーニングにより、車椅子レースのパラリンピアン脳では、定型発達者で典型的にみられる半球間抑制というより、半球間促進が発達しているという超適応現象を発見した(Morita et al. 2023). この知見に基づき、研究分担者の中野と共同で、片手の随意運動に同期して反対の手を受動的に動かすトレーニングで、効果的に受動手の筋活動を誘導できることを突き止めた。また、右手指単純および複雑運動課題を用いて、若年成人では単純課題時には半球間抑制が見られるが、複雑運動課題では主に同側運動前野が反対側の感覚運動領野との機能的連携を増大させることで、複雑運動の補完をしていること、一方で、高齢者では単純課題時にも半球間抑制が慢性的に脱抑制しており、複雑運動課題でも半球をまたいだ機能連携や機能補完の戦略をとれないことを明らかにした(Miura et al. in prep). 研究分担者浅田は、高齢者の脳で推定される、神経系の興奮と抑制のバランス(E/I バランス)の乱れが、一般的なネットワーク構造や機能に与える影響をスパイクニューラルネットワークモデルで検証した。局所的に E/I 比を増加させると、ネットワーク全体の興奮性結合が強化され、神経活動の複雑さが減少し、外部入力に対するニューロン群間の情報伝達が減少した(Park et al. 2023). 慢性的な脱抑制による高い E/I 比は、高齢者の脳で情報処理能力を低下させる一因である可能性を示した。

[4] Morita T, Takemura H, and Naito E Functional and structural properties of interhemispheric interaction between bilateral precentral hand motor regions in a top wheelchair racing Paralympian. *Brain Sciences* 13(5), 715; <https://doi.org/10.3390/brainsci13050715>, 2023.

[5] Park JH, Kawai Y, and Asada M Spike timing-dependent plasticity under imbalanced excitation and inhibition reduces the complexity of neural activity. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 17:1169288, 2023.

C. マウスを用いた半球間抑制の神経回路機構とその修飾物質に関する研究 (相澤)

研究分担者相澤は、超適応の基盤と想定される半球間抑制の修飾機構を明らかにするため、マウス一次運動皮質を対象として、モデル実験系を確立してきた。特に、光遺伝学を用いた片半球の活性化に対して、反対半球にお

けるフィールド電位から半球間抑制の程度を調べる実験系を用いて、神経伝達物質アセチルコリンの役割を明らかにしてきた。今年度は、これらの成果を発展させ、1) 前肢リーチング運動時のマウス一次運動皮質の半球間相互作用をスパイク活動により明らかにし、2) その相互作用に対するアセチルコリン神経伝達の果たす役割を薬理的に検証した。実験の結果、マウスがリーチング運動に片側前肢を動員した際に、安静時にはみられなかった半球間で相関するスパイク活動の有意な上昇が観察された。特に、運動前肢の反対側興奮性細胞と同側興奮性細胞における負相関の有意な増強が見られた一方、反対側興奮性細胞と同側抑制性細胞における正相関の有意な増強がみられ、片側肢運動時の半球間抑制を示唆する合目的な細胞活動の変化が見出された。興味深いことに、ムスカリン型アセチルコリン作動薬および拮抗薬は反対側興奮性細胞と同側抑制性細胞における正相関をそれぞれ抑制及び増強させており、半球間抑制におけるアセチルコリンの役割を示唆していた。さらに、これらの抑制性細胞の分子基盤を調べるため、蛋白質発現解析と公開されている scRNA-Seq data の解析により M2 アセチルコリン受容体を発現する parvalbumin 陽性細胞が大脳皮質深層における錐体細胞の活動を修飾する可能性を明らかにした。このように興奮性細胞と抑制細胞の分布やその役割を三次元的に調べる新規技術をまとめ論文発表するとともに (Kasaragod and Aizawa, 2023), 生理学的データをとりまとめて現在論文投稿中である (Handa et al., 2024) .

[6] Kasaragod DK, Aizawa H. Deep ultraviolet fluorescence microscopy of three-dimensional structures in the mouse brain. *Sci Rep* 26;13(1):8553; <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35650-2>, 2023

[7] Handa T, Zhang Q, Aizawa H. Cholinergic modulation of interhemispheric inhibition in the mouse motor cortex. *bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2024.02.05.579044>, 2024

IV. おわりに

最後に本年度の成果をまとめ、今後の展望を述べる。伊佐グループでは、これまでに明らかにした機能回復に関わる脱抑制と LiNGAM を用いたネットワーク機構について論文化する。また、LiNGAM で明らかになったネットワークに関して、相澤らと連携しながら分子レベルでの生理学的基盤の解明していく。内藤・浅田・中野グループでは主に左右運動野間の半球間抑制に着目し、特殊訓練に伴う超適応現象、若年成人でみられる柔軟な機能補完、高齢者でみられる慢性的な脱抑制などを可視化し、E/I バランスの脳の情報処理能力における重要性を証明した。今後はこれらの知見を基に開発した新しいトレーニングの効果をリハビリテーション現場で検証していきたい。相澤グループのマウスを用いた研究においては、大規模脳損傷や神経構造の再構築の際の細胞外アセチルコリン動態を明らかにした上で、アセチルコリン修飾系を介した超適応の誘導方法を提案したい。

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 FY2023, the aim of our research group was mainly to summarize the experimental and modeling results. In addition, we made significant progress in research on rehabilitation for stroke, a concrete example of hyper-adaptive changes in clinical settings.

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

最終年度である 2023 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、学術雑誌に投稿したが、まだ採択には至っていない。現在は、査読者からのコメントを土台に、本文を全面的に改訂し、実験結果に対する新たな解釈が可能になっている。また、本年度は、この適応的変化の臨床における具体例である脳卒中に対するリハビリテーションに関する研究にも進捗が認められた。下記に、それらの研究成果を報告する。

1. 霊長類モデル動物の開発

1) 大脳皮質損傷サルモデルの作出

今回我々は、光血栓法を用いて大脳皮質の運動野局所的に虚血性の脳皮質損傷を作出した。本研究では、4 頭のコモンマーモセットに対して光血栓法を適用した。各個体の脳損傷部位は、全ての実験が終了した後動物を灌流固定し、脳切片に対して免疫染色を実施して確認した。その結果、すべての動物において、大脳皮質一次運動野、運動前野、補足運動野といった運動関連領域に皮質損傷を認めた。

2) 大脳皮質損傷後の運動機能回復

光血栓法による大脳皮質損傷前と損傷後 8 週間までの間のケージ内での全身運動と麻痺肢による餌取り動作をビデオカメラで撮影し、解析した。ケージ内の全身運動は、

特定の項目をスコアリングすることで評価した。餌取り動作は、動物の飼育ケージにアクリル板を設置し、アクリル板上の定点に置かれた餌に対して麻痺肢による上肢到達把持運動を課した。また、到達運動と把持運動を別個に、脳卒中片麻痺患者の評価に用いられる運動学的指標に基づいて評価した。また、把持運動の指標としては、把持時間、すなわち手指の屈曲が開始されてから餌を掴み終えるまでの時間、および、最大伸展時の母指-示指間距離、すなわち手指の屈曲が開始される前の母指と示指の関節間距離の最大値を評価した。

その結果、動物間で一貫した運動機能障害が確認された。ケージ内では皮質損傷作出翌日、全ての動物で弛緩性麻痺が観察された。麻痺肢の餌取り動作は、皮質損傷 2 週間後まで実施することが不可能であった。その後、全個体で運動機能の回復が確認され、皮質損傷 4 週間後の時点で麻痺肢の餌取り動作が可能となっていた。しかし、到達運動、把持運動のいずれの指標においても、皮質損傷前と比較して、全ての動物で有意に悪化していた。以上の結果から、我々が作出した動物モデルは、運動機能障害の程度において個体間の再現性とヒトとの類似性という点で優れていたと言える。さらに、皮質損傷後 4 週間以内に、ほとんどの運動機能について回復が見られた。この回復の時間経過についても、最も劇的な運動機能回復が発症後 1 ヶ月の間に生じる脳卒中片麻痺患者と同様であった。

その後の回復経過については、ケージ内の全身運動と把持運動については、動物間で一貫した回復経過が確認された。一方で、到達運動に関しては、ケージ内の全身運動や把持運動とは異なる回復経過が観察された。フィードフォワード制御の指標である運動開始直後における運動方向の標的との角度誤差は、皮質損傷 4 週間後から 8 週間後にかけて回復する個体もいれば、変化しない個体、さらには悪化する個体も観察された。また、フィードバック制御の指標である運動方向速度のピーク数においても、同様の傾向が観察された。

3) 運動機能回復の背景にある神経可塑性変化

運動の種類や動物によって回復経過が異なる要因は、筋活動の協調性と中枢神経系の構造に関係している。例えば、握力把持は脊髄の介在ニューロンによる筋の協調が

必要で、主に皮質下領域の寄与で生じるが、視覚に基づく上肢到達運動は大脳皮質と前頭葉-頭頂葉ネットワークに依存している。そのため、皮質下領域が関与する運動の回復は皮質損傷後早く、皮質依存の運動は回復が遅いと考えられる。これは、損傷部位や神経可塑性の変化が運動制御にどう影響するかによって回復経過が異なることを示している。

2. 筋シナジー解析を用いた脳卒中リハビリテーション効果評価方法の再検討

脳卒中に伴う運動機能障害の代表的な回復評価に Fugl-Meyer Assessment (FMA)がある¹⁶⁾。FMAでは日常で行う様々な動作を患者が行い、各動作の達成度を医療従事者が見て点数化する。FMAは評価法としての高い有効性をもち、広く臨床で用いられているが、評価に用いられる動作は専門家が経験的に選んだものであり、回復に伴う神経活動の変化といった回復メカニズムの面からFMA自体の妥当性を検証する研究はほとんど行われていなかった。そこで本研究では、FMAの評価動作中の患者の筋活動を解析し、FMA得点と回復に伴う筋活動の変化を筋シナジーの観点から評価した。

1) FMAを構成する筋シナジー：基準シナジー

上半身のFMA評価動作(37種類)中の脳卒中患者(20名)及び健常者(7名)の41箇所筋活動を計測し、筋シナジーの解析を行った。はじめに健常者の筋シナジーを推定し、7名の被験者に共通する筋シナジーを調べたところ、13種類の筋シナジーが共通してみられることが分かった。このことは、37種類のFMA評価中の筋活動がこの13種類の筋シナジー(以下基準シナジーと呼ぶ)の組み合わせによって構成されていることを表している。それぞれの筋シナジーにおいて、高い重みを持つ筋肉を調べたところ、各基準シナジーは上腕、前腕、指、胸部、腹部、体幹後部といった身体の各部位の筋の集合によって構成されていた。

FMAの37個の各タスクがそれぞれの基準シナジーによって構成されるのかを、各タスクにおける筋活動から調べたところ、FMAの評価動作では、上腕、前腕、指に関わる基準シナジーが順に活動し、さらに体幹後部に対応する基準シナジーがすべての動作で活動する様子が見られた。

脳卒中患者の体幹後部の活動を調べてみると、軽症の患者では健常者に比べて体幹後部の基準シナジーの活動が上昇しているに対して、重症の患者では逆に減少していた。これらの結果は、上半身すべての動作において体幹後部の活動が重要であり、タスクの遂行がうまくできな

かった重症患者では、体幹がうまく使えていなかった可能性が考えられる。

2) 脳卒中患者における筋シナジーの変化

次に、FMA得点と筋シナジーの変化を調べるため、基準シナジーと各患者の筋シナジーの間の相関を計算したところ、軽症患者では基準シナジーと患者の筋シナジーの間に1対1の対応関係があるのに対して、重症になるに従って対応が崩れ、各患者の筋シナジーは複数の基準シナジーが融合するように構成されることがわかった。そこで、基準シナジーの融合と患者の重症度の関係を調べるために、基準シナジーの融合度²⁰⁾をFMA得点ごとにプロットしたところFMA得点が低下(重症度が上昇)した患者ほど基準シナジーの融合度が高かった。機能低下が顕著な重症の患者では、運動指令を個々の基準シナジーごとに与えられずに(融合した)不必要な筋シナジーが同時に活動していると考えられ、このような神経系の性質がFMA得点に反映されていると考えられる。

3) FMAの再評価によるタスクの簡略化

シナジーの融合度と患者の重症度(FMA得点)の関係は、すべてのFMAタスクにおける一連の筋活動から求めたものであるが、筋活動をタスクごとに区切ることで、FMAの37タスクのそれぞれに対して同様の関係に求めることができる。タスクごとにシナジー融合度と重症度の関係が有意にみられるかを調べることで、各タスク(における筋活動)が患者の重症度に伴うシナジー変化の関係を反映しているのかを評価できる。解析の結果、全37タスクのうち、26タスクでは重症度とシナジーの融合度に有意な関係が見られるのに対して($P<0.01$)、残りの11動作では相対的に関係が低いことがわかる($P>0.01$)。このことは、シナジーの観点からFMAを用いて患者の回復評価を行う上で、有効なタスクとそうでないタスクが存在し、FMAのタスク数を26程度に簡略化できる可能性があることを示している。

IV. おわりに

筋再配置モデルの解析によって、霊長類の中枢神経系に内在する、超適応機能を定量的に示すことが可能となった。今後はその背景にある細胞レベルでの神経可塑性の評価が必要である。

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, fcac200.
- [2] Kosugi A, Saga Y, Kudo M, Koizumi M, Umeda T, Seki K: Time course of recovery of different motor functions following a reproducible cortical infarction in non-human primates. *Front Neurol.* 2023; 14: 1094774

A03 研究項目の研究成果報告

今水 寛¹・筒井 健一郎²

¹東京大学 大学院人文社会系研究科

²東北大学 大学院生命科学研究科

本研究項目では、超適応の観点から「身体認知や意欲などの正の情動が、運動学習を促進する」という仮説を検証、そのメカニズムを解明する。今年度の主な成果としては、1) 運動の内部モデルの獲得に伴い、身体認知の一種である「運動主体感」(自身が運動を引き起こしているという感覚)がどのように形成されるかを心理実験で明らかにした(今水)。2) 左と右半球の前頭-頭頂結合に、それぞれ非侵襲的な脳刺激を行い、運動主体感における右半球の優位性を明らかにした(今水)。3) サルを対象とした脳波記録実験により、意欲や情動などの情報が運動機能に影響を及ぼす過程を反映していると推測される神経活動を同定した(筒井)。4) サルを対象とした神経トレーシング実験により、扁桃核、側坐核、中脳水道周囲灰白質(PAG)の間に規則的で並列的な投射があり、ACC内の異なる領域が、それぞれ異なる回路系を形成し、気分や情動にかかわる機能の異なる側面に関わっていることが示唆された(筒井)。などがあげられる。

I. はじめに

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

II. 目的

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

III. 研究成果

A. 新規な運動学習における運動主体感の形成過程

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。研究代表者ら(田中拓海・今水)は、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(図1A)。学習の途中において、さまざまな条件下で運動主体感を調べた。その結果、1) 運動結果を予測するための「内部モデル」を学習する前には、自身の運動とカーソルの同期性が、主体感を得るためには重要であること、2) 内部モデルが獲得されるにつれて、予測したカーソルの運動方向と、実際の運動方向のずれ(予測誤差)が、主体感の形成にとって重要であること、が明らかになった(図1B)。また、研究代表者ら(千代原・今水)は、身体認知に重要な自己受容感覚の短期記憶が、運動学習に果たす役割を明らかにした[1]。

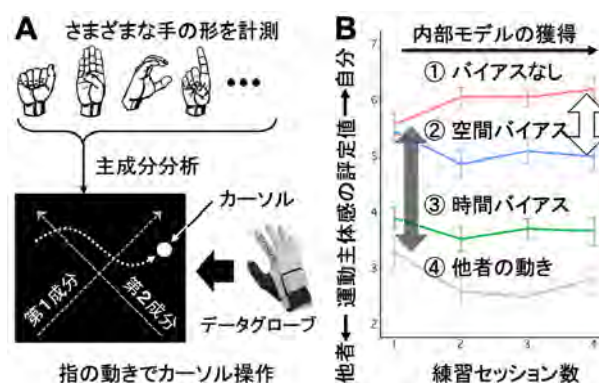


図1(A) 新規な学習課題。さまざまな手の形を計測し、複数の関節のセンサー値を主成分分析にかけ、被験者は、第1成分と第2成分でカーソルを操作する。(B) 学習の途中で、4種類の条件下で調べた運動主体感の変化。黒塗りの矢印は、カーソルと手の動きの間に、同期性がある場合(条件①、②)と、ない場合(③、④)の差分を示す。白抜き矢印は、空間的なずれがある場合(①)と、ない場合の差分を示す。学習初期には同期性の有無が主体感の違いをもたらすが、後期には空間的なずれ(予測誤差)が、主体感に影響するようになる。

B. 運動主体感を形成する神経基盤の左右差

研究代表者らのグループ（弘光・浅井・今水）らは、これまで、右半球の下頭頂小葉と下前頭回の結合に脳刺激（経頭蓋交流電気刺激を反同期で加える）で介入すると、予測誤差と運動主体感の関係性が変化することを明らかにしてきた。予測誤差から運動主体感を形成する神経基盤の左右差を調べるため、左半球に同様の脳刺激を行った。刺激なしのときから、予測誤差-主体感評定値の相関がどのように変化するかを調べた。その結果、右半球の結合を刺激したときよりも、予測誤差と主体感の関係の変化が少ないことを確認した（図2）。これにより、予測誤差をもとに主体感を形成するメカニズムは右半球

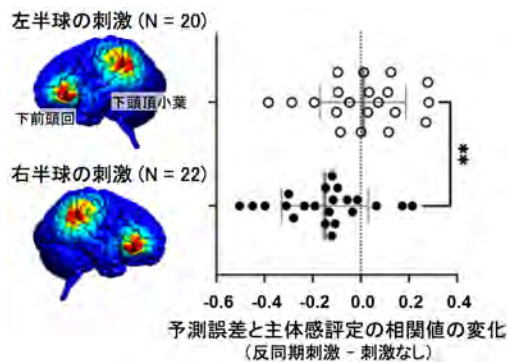


図2 左半球と右半球の下頭頂小葉-下前頭回への介入が、予測誤差と主体感の関係に及ぼす影響。相関値の変化は、刺激なしのときから、反同期で刺激したときの差分を示す。*: $P = 0.0064$, $t(40) = 2.88$.

優位であることが明らかになった。

C. 情動や意欲が情報が運動に影響を与える神経過程

研究分担者（筒井）らのグループは、これまで、内側前頭皮質や前頭前野背外側部が、気分・情動や、意欲のコントロールに重要な役割を果たしていることを示してきた。しかし、これらの内的状態に関わる情報が、どのような神経過程によって運動出力に影響を与えるのかについては、不明な点が多かった。そこで、同じ運動（ホールドキーから手をはなす運動）が、試行ごとに異なる結果（ジュース、あるいは、食塩水）に結びつく、パブロフ型確率条件付け課題をサルに遂行させ、神経活動を記録する実験を行った。運動の開始を指示する go 刺激に先立って、その運動がどのような結果に結びつくのかを示す手がかり刺激を提示した。好ましい結果（ジュース）と好ましくない結果（食塩水）の確率が異なる、5つの条件（好ましい結果：好ましくない結果 = 100% : 0%, 75% : 25%, 50% : 50%, 25% : 75%, 0% : 100%）を設けた。この課題を遂行中に脳波の計測を行ったところ、手がかり刺激の呈示期でははく、運動開始に先行する時期に、正中線上前方や中央の電極（Fz, Cz）や、運動側と対側の頭頂外側部（C3）に、好ましい結果を予想

するときに大きくなる信号や、好ましくない結果を予測するときに大きくなる信号が認められた。また、同時期に、Fz, Cz と、C3 の間の同期性に基いて評価された機能結合が高まっていることが、明らかになった。Fz, Cz に特異的な信号は内側前頭皮質、C3 に特異的な信号は運動皮質に発生源があると推定されるので、これらの信号は、意欲などの情動情報が運動機能に影響を及ぼす過程を反映しているものと考えられる。

D. 前部帯状皮質と扁桃体、側坐核、中脳水道灰白質を巡る神経回路の構成

内側前頭皮質に脳梁を取り囲むように広がる前部帯状皮質（ACC）には、認知・情動にかかわる様々な機能が知られていて、さらに、背側部（dACC）、膝前部（pgACC）、膝下部（sgACC）に大別されるが、それらの機能の違いなどについては不明な点も多い。そこで、その手がかりを得るために、これらの領域から、扁桃体、側坐核、中脳水道周囲灰白質（PAG）への投射を調べるための神経トレーシング実験を行った。dACC, pgACC, sgACC にそれぞれに前行性のウイルストランスジェネレーターであるアデノ随伴ウイルス（AAV）を局所注入したところ、いずれも、扁桃体、側坐核、PAG への投射が認められたが、これらの標的部位の異なる部分に投射していることが明らかになった。これは、ACC, 扁桃体、側坐核、PAG を巡る神経回路のなかに、機能の異なる回路が並列に存在していることを示唆している。

IV. おわりに

超適応における運動主体感の形成に関して、適応の最初の段階（生体構造の再構成）では、運動指令とその結果の同期性が、後期の段階（行動遂行則の再編成）では予測誤差が重要なことが明らかになった。脳刺激による主体感の操作において、右半球への刺激が鍵となることが解った。以上の結果は、運動学習における主体感の形成過程のメカニズムを明らかにするとともに、主体感の効率的な操作に貢献することが期待される。気分・情動や意欲と運動機能の関わりについては、内側前頭皮質から運動皮質への入力が情動に応じた運動機能の調節に関与している可能性が示唆された。また、内側前頭皮質に属する ACC には、扁桃体、側坐核、PAG を連絡する複数の並列的な回路が存在していて、それぞれ気分・情動や意欲の調節に異なる役割を持っていることが示唆された。今後はこれらの領域の相互作用を調べていくことにより、意欲が運動機能や運動に関わる学習を促進する機序を明らかにすることが期待される。

REFERENCES

- [1] Chiyohara, S., Furukawa, J., Noda, T., Morimoto, J. & Imamizu, H. (2023). Proprioceptive short-term memory in passive motor learning. *Scientific Reports*, 13(1), e20826.

A04 研究項目の研究成果報告

高草木薫¹・花川隆²

¹ 旭川医科大学・生理学講座神経機能分野

² 京都大学医学研究科・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 fifth 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 A β 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 [1, 2]. 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 5 年次 (2023 年度) は「中脳 DA-ACh 系の相互作用による脳幹-脊髄下行路機能の解析 (動物実験)」と「DA 低下や A β 蓄積と関連する脳活動・結合ダイナミクス計測法開発と、数理モデル構築のためのデータ提供から成果を得た。

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、姿勢制御に関与する脳幹-脊髄下行路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。健康高齢者、認知症と PD を対象とした PADNI コホート (<https://padni.org/>) のデータを活用しつつ、DA 低下や amyloid β (A β) 蓄積の有無を確認した高齢者を対象に脳ダイ

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行う。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。

A. 脚橋被蓋核への DA 作動性投射系による姿勢筋緊張調節系への作用 (高草木・旭川医大)

高草木らは除脳ネコ標本を用いて、PPN 領域に投射する DA 系が姿勢筋緊張を制御する網様体脊髄路と前庭脊髄路の活動をどのように調節するかを解析した。PPN, 橋延髄網様体 (PMRF), 外側前庭核 (LVN) などの姿勢筋緊張調節性下行路に微小電気刺激を加えると、前根から記録できる腰髄運動ニューロンには、興奮 (青) と抑制 (赤) が誘発される (Figure 1B 上段)。次いで、DA を PPN に微量注入すると、各々の刺激によって誘発される興奮電位と抑制電位の振幅は共に増加した (Figure 1B 下段)。また、PMRF 刺激の作用を長時間で観察すると、DA 注入後には刺激に time-lock した 10-14Hz の oscillation が誘発された (Figure 1B 上下段右側)。これらの成績は、PPN に投射する DA 系は両下行路の活動を亢進させ

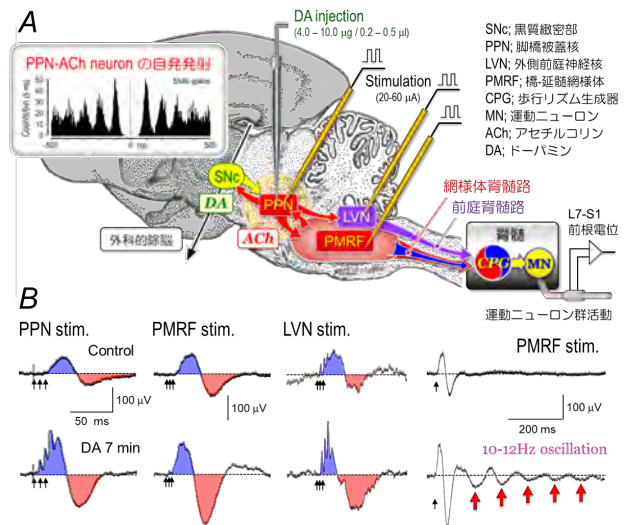


Figure 1. Effects of PPN-DA injection on brainstem-spinal cord pathways

ること、そして、その作用は、運動ニューロンに α - β 帯の律動的活動を誘発することを示唆する。

脳活動 (α 波) と骨格筋収縮 (生理的振戦) は共に約 10 Hz (α 帯) のリズムを有しており、この周波数帯の神経回路活動が生理的な脳活動を維持する。これらは α 帯で発射する PPN-ACh 系の活動 (Fig.1A 挿入図) を基盤としており、DA 系が PPN-ACh 系の活動を亢進させて、広い脳領域の神経細胞活動を α 帯に引き込むことにより、可塑的脳内神経回路網の構築に寄与すると考えられる。

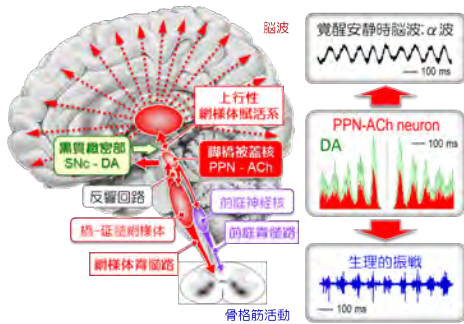


Figure 2. DA-ACh interaction for network plasticity

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疾患研究 (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大脳皮質基底核回路の動的変化や、パーキンソン病 (PD) やその前駆段階として注目が集まっている REM 睡眠行動異常症 (RBD) 等の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、脳内 DA 評価法そのものの開発を行なっている。本年度は、PADNI コホートに参加した 4 施設の DAT-SPECT データ解析において、DA 評価法の標準化が PD と健常高齢者の判別に与える影響を検討した。DAT-SPECT の施設間差は無視できないほど大きく、ComBat 法などの統計的手法によっても施設間差は除去できるが、数値の定量性には限界があるため、可能であればファントム撮像や解析手法の標準化を行なった方がよいことを示した [3]。PADNI コホートデータの解析により、DA 低下とアルツハイマー病理が疑われる Ab 蓄積を併せ持つ症例においては、軽度行動異常が目立つことを報告した [4]。PADNI は前向きコホートと既存データ解析から構成されており、既存データの一部で DAT-SPECT や MRI とともに歩行動作解析を行なった症例のデータを B04 班に提供し、立位姿勢シミュレーション研究に活用された。

PD やレヴィ小体型認知症の前駆状態として知られている RBD を対象とした縦断研究である J-PPMI コホート [6] により取得された安静時機能結合 MRI から機能結合指標 (FC) 計算し、FC による RBD と健常高齢者の判別が可能かを検討した。まず Automatic Anatomical Labelling システムに基づく 8646 次元の FC を計算し、random forest を用いて次元削減と重みづけを計算して logistic regression または support vector machine により判別を行なったところ、7割程度の正答率で判別を行うことができた。また抽出された FC は軽度ながら存在した運動または認知機能障害の指標と相関した [7]。現在、

同じデータセットから FC のダイナミクスを抽出し、グラフ理論に基づく topology 解析を行なっており、RBD と健常高齢者のネットワークダイナミクスの違いについて予備的な知見が得られている。他にも、脳卒中後のリハビリテーションに伴う運動回復過程に小脳のマクロ構造可塑性が相関することを初めて示すなどの成果を挙げた [8]。

IV. おわりに(まとめ)

この 5 年間の研究において、高草木グループは脳幹の ACh 系が姿勢を制御する脳幹-脊髄下行路の活動を調節すること、そして、DA 系は ACh 系で賦活される姿勢制御系を介して、新規タスクの獲得に関わる姿勢と運動の脳内神経回路の学習強化 (超適応の獲得) を促進する可能性を示した。

花川グループは、DA の画像的評価法を開発するとともに、PD またはその前駆段階である RBD など DA 低下状態の脳結合ダイナミクスの変化の研究を行い、疾患バイオマーカーとして有用であることを示すなど多くの成果を挙げた。

REFERENCES

- [1] Takakusaki K, Takahashi M, Kaminishi K, Fukuyama S, Noguchi T, Chiba R, Ota J. Neural mechanisms underlying upright bipedal gait; Role of cortico-brainstem-spinal pathways involved in posture-gait control. *Aging and Neurodegenerative Disorders* (2024, in press).
- [2] Takakusaki K. Gait control by the frontal lobe. *Handb Clin Neurol*. 2023; 195:103-126. doi: 10.1016/B978-0-323-98818-6.00021-2.
- [3] Wakasugi N, Takano H, Abe M, Sawamoto N, Murai T, Mizuno T, Matsuoka T, Yabe H, Matsuda H, Hanakawa T, PADNI: Harmonization of Dopamine Transporter SPECT Imaging Improves Segregation between Patients with Parkinson's disease and Healthy Elderlies in Multicenter Cohort Studies. *Front Neurol* (in press)
- [4] Matsuoka T, Oya N, Narumoto J, Morii-Kitani F, Niwa F, Mizuno T, Akazawa K, Yamada K, Abe M, Takano H, Wakasugi N, Shima A, Sawamoto N, Ito H, Toda W, Hanakawa T, Parkinson's and Alzheimer's disease Dimensional Neuroimaging Initiative: Contribution of Alzheimer's disease and Lewy body disease pathologies on the mild behavioral impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 38(9):e5993, 2023.
- [5] Omura Y, Togo H, Kaminishi K, Hasegawa T, Chiba R, Yozu A, Takakusaki K, Abe M, Takahashi Y, Hanakawa T, Ota J: Analysis of Stooped Posture in Patients with Parkinson's Disease Using a Computational Model Considering Muscle Tones. *Front Comp Neurosci* 17:1218707, 2023.
- [6] Nishikawa N, Murata M, Hatano T, Mukai Y, Saito Y, Sakamoto T, Hanakawa T, Kamei Y, Tatsumori H Hatano K, Matsuda H, Taruno Y, Sawamoto N, Kajiyama Y, Ikenaka K, Kawabata K, Nakamura T, Iwaki H, Kadotani H, Sumi Y, Inoue Y, Hayashi T, Ikeuchi T, Shimo Y, Mochizuki H, Watanabe H, Hattori N, Takahashi Y, Takahashi R, the Japan Parkinson's Progression Markers Initiative (J-PPMI) study group: An observational study on idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder in Japan. *Parkinson Relat Disord* 103: 129-135, 2022.
- [7] Matsushima T, Yoshinaga K, Wakasugi N, Togo H, Hanakawa T, Japan Parkinson's Progression Markers Initiative (J-PPMI) study group. Functional connectivity-based classification of rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med* 115:5-13, 2024.
- [8] Hanakawa T, Hotta F, Nakamura T, Shindo K, Ushiba N, Hirokawa M, Yamazaki Y, Sato Y, Takai S, Mizuno K, Liu M: Cerebellar neuroplasticity correlated with motor recovery after stroke. *Neurorehab Neural Repair* 37(11-12):775-785, 2023.

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 three 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, Control of depression-like behaviors in rats; C, Improvement of Alzheimer’s disease model mice.**

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、時間特異的脳深部刺激によって PTSD 様症状の制御、うつ病様症状の制御、アルツハイマー病モデルマウス [5] の認知機能向上を目指した。

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]

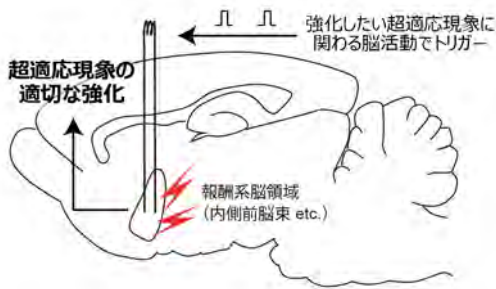


Fig. 1. 超適応現象を適切に強化する閉ループ脳刺激法 [4]

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

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. 時間特異的脳深部刺激によるうつ病様症状の制御

嗅球摘出ラットや嗅球抑制ラットでは、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り、またそのうつ病様症状の制御法も未開発であった。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 (Fig. 3) 。さらに当該脳活動パターンを時間特異的脳深部刺激法で操作することで、リポポリサッカライド誘発うつ病モデルラットのうつ病様症状を制御可能であることを見出した。[7]

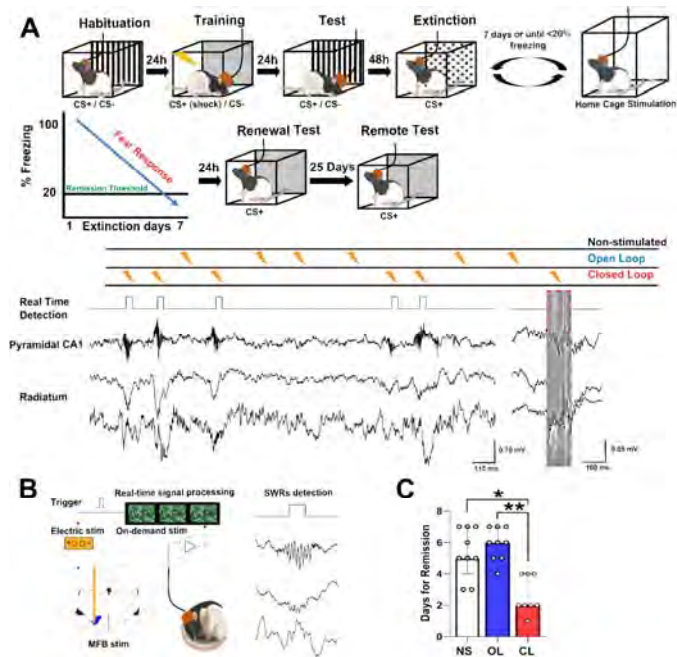


Fig. 2. 消去学習後睡眠時における海馬シャープウェーブ・リップル波をトリガーにした報酬系脳領域刺激は恐怖記憶の消去を強化する。[6] A: 実験スケジュールおよび記録・刺激システム。B: 閉ループ内側前脳刺刺激システム。C: 恐怖すくみ反応の8割減少にかかる日数。

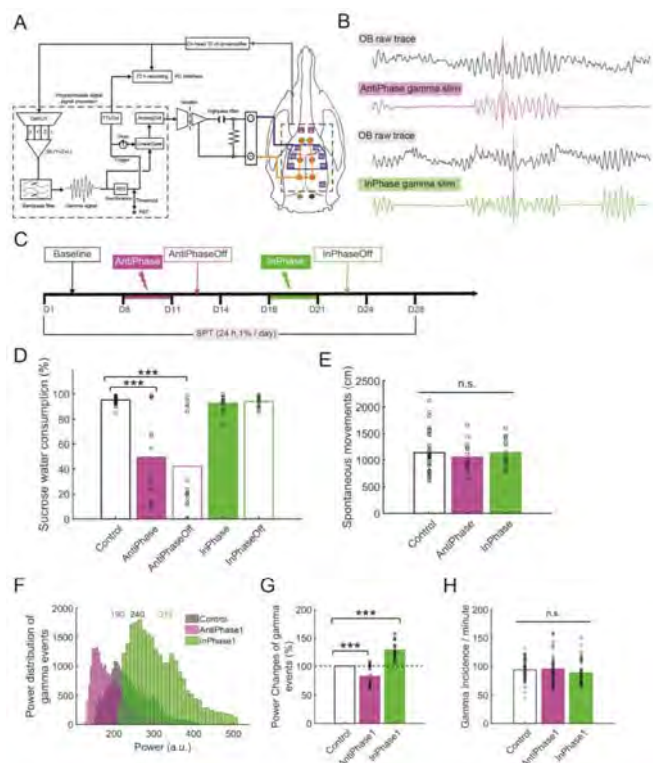


Fig. 3. 嗅球-梨状皮質間のガンマ周波数帯カップリングは正の気分を維持する。[7] A, B: 嗅球ガンマ周波数帯オシレーションパターンに

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. 時間特異的報酬系脳領域刺激によるアルツハイマー病モデルマウスの認知機能向上

認知機能に関わると報告されている大脳皮質および海馬における γ 周波数帯脳活動を強化することで、アルツハイマー病等で低下した認知機能が向上できるという仮説を設定し、実験的に検証した。アルツハイマー病モデルマウスとして、家族性アルツハイマー病患者由来変異を有するヒト化アミロイド前駆タンパク質のノックインマウスを用いた。[5] まず当該モデルマウスにおいて、大脳皮質および海馬における γ 周波数帯脳活動の減弱およびY字迷路試験で評価した認知機能の低下を確認した。当該モデルマウスにおいて、 γ 周波数帯脳活動をトリガーにした報酬系脳領域刺激を行った。結果として、APPマウスの大脳皮質および海馬における γ 周波数帯脳活動が増大し、Y字迷路試験の成績向上が認められた(n=2)。

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様症状および認知症モデルにおける認知機能向上を達成し、うつ様症状についても時間特異的脳深部刺激によるその症状制御を達成した。時間特異的報酬系脳領域刺激による認知機能の向上については、より効率の良い刺激の条件等に未だ検討の余地があり、今後研究を継続する必要がある。

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 augments fear extinction in male rats," *Nat. Commun.*, vol. 14, 3972, July 2023.
- [7] Q. Li †, Y. Takeuchi †, J. Wang, *et al.*, "Reinstating olfactory bulb-derived limbic gamma oscillations alleviates depression-like behavioral deficits in rodents," *Neuron*, vol. 111, pp. 2065-2075, July 2023.

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、临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。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、身体所有感の増加が模倣運動練習の効果を促進することを明らかにした。これらの成果は、脳卒中患者の身体意識と機能・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も着実に進められた。

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]。これらの上肢の身体特異性注意の測定手法を下肢に対しても応用可能かどうかを検証した結果、下肢の身体特異性注意の定量化に成功し、四肢機能の役割の違いと身体特異性注意の関係について報告した[3]。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を明らかにした[4]。以上の一連の研究から、四肢に対する身体特異性注意と使用頻度の関係に関する重要な知見を得た。しかしながら、脳卒中後の回復過程における麻痺肢の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未だ明らかではない。また、我々は身体意識の一つである身体所有感と感覚機能に注目した研究成果をこれまでに報告したが[5]、脳卒中片麻痺者の上肢に対す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、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、脳卒中後の回復過程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

本年度の主たる成果を以下に挙げ、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 ヶ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手の使用選択(hand selection) や自己身体認知の役割を担う高次領域の脳活動と相関を示し, それらの脳領域を接続する神経路の非損傷側に対する損傷側 FA 値の比 (FA 比) は最終的な (6 ヶ月) 使用頻度と相関があった. 最終的な上肢機能は運動出力に関連する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す, 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. 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)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. 視触覚の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 [6].

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す, 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. さらに, 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強化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. これまでの新学術領域研究では, 脳卒中患者だけでなく, 下肢切断後の義足を用いた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, 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. これらの成果は, 脳卒中患者と切断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. 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. Izumi, "Time-dependent decline of body-specific attention to the paretic limb in chronic stroke patients," *Neurology*, vol. 91, pp. e751-758, 2018, doi: 10.1212/WNL.0000000000006030.
- [2] R. Otaki, Y. Oouchida, N. Aizu, T. Sudo, H. Sasahara, Y. Saito, S. Takemura, S. Izumi *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, doi: 10.3389/fnsys.2021.806257.
- [3] N. Aizu, R. Otaki, K. Nishii, T. Kito, R. Yao, K. Uemura, S. Izumi, K. Yamada *et al.*, "Body-Specific Attention to the Hands and Feet in Healthy Adults," *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 15, Jan. 2022, doi: 10.3389/FNSYS.2021.805746/FULL.
- [4] N. Aizu, Y. Oouchida, K. Yamada, K. Nishii, and I. S. Izumi, "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, doi: 10.1038/S41598-022-16732-Z.
- [5] K. Ataka, T. Sudo, R. Otaki, E. Suzuki, and S. Izumi, "Decreased Tactile Sensitivity Induced by Disownership: An Observational Study Utilizing the Rubber Hand Illusion," *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 15, Jan. 2022, doi: 10.3389/FNSYS.2021.802148/FULL.
- [6] N. Aizu, T. Sudo, Y. Oouchida, and S. Izumi, "Facilitation of imitative movement in patients with chronic hemiplegia triggered by illusory ownership," *Sci. Rep.*, vol. 13, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1038/S41598-023-43410-5.

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。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、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。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、長期的に繰り返し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、この脳領域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、異なる脳領域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。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ようになり、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、細胞ペア、多細胞間、多脳領域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、まず、課題の難易度によってストレス負荷をかけた時に視覚弁別はどのような影響を受けるのかを調べた。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度を保ったままで回転させた。ほとんどの試行が、回転角度が小さくて簡単な試行で、低いストレス状態が想定されるブロックと、回転角度が大きくて難しい試行で、高いストレス状態が想定されるブロックを設けて、一定時間ごとに切り替えた。この簡単なブロックと難しいブロックは、視覚刺激提示と同時に異なる周波数の純音を提示することで、明示的に区別した。簡単なブロックと難しいブロックとで、同じ難易度の課題であっても、正答率

が異なるような傾向が観察された。課題の難易度に依存して、注意、ストレス、新規性、退屈の度合い、参照試行の経験、満腹状態といった様々な影響のバランスが、課題の難易度に依存して変化することで、視覚弁別の正答率に影響を与えると考えられた。これは、例えば、試験になると問題文が読みづらくなる、集中しようとする見えにくくなるなどの心因性視覚障害の特徴に関連するかもしれない。今後は、例数を集めるとともに、各種影響を分離して解析することで、視覚弁別に影響を与える神経基盤を理解したい。

次に、多くの場合に感覚過敏の問題を抱えることが知られている自閉症の発達特性が、視覚弁別に与える影響を調べるために、妊娠ラットに抗てんかん薬のバルプロ酸を投与することで、自閉症のモデルラットを作製した。3チャンバー試験を行うことによって、自閉症様の社会性を示すか確認した。3つの区画のうち、2つにオブジェクトや新規のラットを入れて、その接触時間を計測した。コントロール群では、新規のラットに強く接触を持った。一方、バルプロ酸投与群では、ラットにもオブジェクトにも接触をあまり持つことなく、真ん中の区画に滞在する割合が多くなった。このことから、これまでの多くの報告のように、バルプロ酸投与で社会性の低下が観察された。今後は、この動物を用いて視覚弁別課題を行い、神経活動も計測したいと考えている。

脳は、入力された感覚情報を処理して行動出力する際に、過去の経験に基づいて予測をする。初めは外界の情報を忠実に表現していたのが、学習することで、入力情報に関する内部予測モデルを構築して、高次の脳領域からの予測や期待、注意などに関わるトップダウン入力を増大させることが知られている[11]。そこで、まず、通常のラットを用いて視知覚に関するトップダウン入力の関与を調べた。黒画面からグレーの Cue 画面に切り替わって、その後、縞刺激が提示されて、縞の傾きによる弁別課題を行わせることを繰り返し経験・学習させた。すると、Cue のところで、一次視覚野 V1 の神経細胞のいくつかは、徐々に上昇していく活動、つまり予測信号を示した。これは、高コントラストで強く活動する細胞において、以前の報告とは異なり、学習前後で同程度に観察された。一方、麻酔をかけた場合には予測信号はほとんど観察されなかったことから、これまでの報告のよう

にトップダウン修飾によって、この予測信号は生じていると考えられる。学習前であっても注意状態が高まることによって、これから縞刺激が提示されるという低次の予測をしていると考えられる。しかしながら、縞刺激

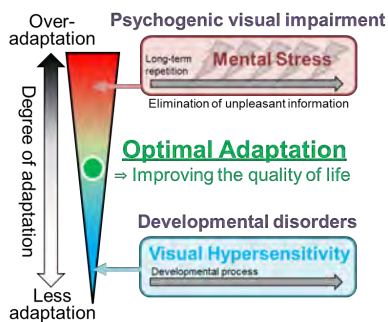


Fig. 1. Schematic diagram of optimal adaptation to the external environment.

提示中には、トップダウンの脳領域の一つとして考えられる二次運動野 M2[12]の局所電場電位 (LFP) と V1 の LFP の間の縞刺激提示中のコヒーレンスは、学習によって増大した。さらに、M2 と V1 の相互作用のグランジャー因果を計算した。M2 から V1 の LFP へのトップダウンの因果は、Cue 提示時に、学習前後でもとも因果性が強くなった。しかしながら、学習後においては、低コントラストの縞刺激提示中に再び因果性が強くなった。次に、V1 から M2 へのボトムアップの因果については、学習前では低いままだが、学習後において、低コントラストの縞刺激提示中に高まった。まとめると、学習後、低コントラストで見えにくい刺激の時に、M2 から V1 へのトップダウン修飾と、V1 から M2 へのボトムアップ修飾が双方向に強まっていると考えられた。学習後には、高次脳領域と低次の感覚野の間のトップダウン・ボトムアップ相互作用が外部入力に応じて変化することで、より精緻化された予測をするようになったと考えられた。

IV. おわりに

本年度中に適度な適応の神経基盤を理解することはできなかったが、ストレス負荷や自閉症の発達特性の実験モデルの準備は整いつつある。今後は、これらの実験系を用いて、視覚刺激の多様性に対する適応の違いを確認し、神経活動を記録して、適度な適応の考察をする。

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—ストレス適応破壊の脳内機構—," *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.
- [11] H. Makino, and T. Komiyama, "Learning enhances the relative impact of top-down processing in the visual cortex," *Nat Neurosci*, vol. 18, no. 8, pp. 1116-22, Aug, 2015.
- [12] S. Manita, T. Suzuki, C. Homma, T. Matsumoto, M. Odagawa, K. Yamada, K. Ota, C. Matsubara, A. Inutsuka, M. Sato, M. Ohkura, A. Yamanaka, Y. Yanagawa, J. Nakai, Y. Hayashi, M. E. Larkum, and M. Murayama, "A Top-Down Cortical Circuit for Accurate Sensory Perception," *Neuron*, vol. 86, no. 5, pp. 1304-16, Jun 3, 2015.

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. Previous studies investigate the neural mechanism of multiple strategies in humans and find parallel neural circuits for multiple strategies. However, the neural circuits of multiple strategies are still unclear at least in a single neuron level, as precise neural recording and manipulations are required with animal experiments. Here we perform a multi-strategy task in head-fixed mice to investigate the neural substrate of model-free and inference-based strategy. We propose an AI (artificial intelligence) -based approach to model the relationship between the algorithms of brain and AI. During the task, we record the dopamine changes in nucleus accumbens with fiber bundle imaging. Our study potentially proposes an idea that the brain learns multiple behavioral strategies with one learning rule and switches the strategy with a non-linear neuronal circuit.

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^[Ref.1]。一方、推論行動は、主にヒトで研究された^[Ref.2]。ヒト研究は、洗練された行動実験で、各戦略には並行な神経回路が活動することを発見した^[Ref.3,4]。しかしヒトでは、実験手技の制約で、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域が検証されている^[Ref.5-7]。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。特に、推論行動の学習過程は未解明である。

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。課題時のマウスの行動を、人工神経回路網でモデル化し、複数戦略の遂行に必要な回路機構を予測する。また、習慣行動・推論行動のそれぞれで、戦略学習時の脳内のドーパミン変動を計測する。なお、

研究進捗の都合上、本稿では、研究の詳細な手法や結果は記載しない。

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。まず、マウスの行動データで、人工神経回路網を構築し、脳のモデル化につなげる。次に、マウスの神経活動とモデルを比較し、モデルの妥当性を検証する。

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. マウス行動選択のモデル化。

研究代表者らは、昨年度に、習慣行動・推論行動を切り分ける「マルチタスク行動課題」を実施した。同課題は、頭部固定のマウスに、様々な周波数の音刺激を提示した。マウスは、音周波数の低・高 (L, H) に応じた左・右スパウトの選択で、報酬の水を得た。行動課題は、各試行の音周波数の状態 (L, H) を、状態遷移確率 p で切り替えた^[Ref.8]。この遷移確率を、 $p = 0.2$ (連続群)、または、 $p = 0.8$ (遷移群) に設定し、マウスの習慣行動と推論行動を切り分けた。マウスは、連続群・遷移群の遷移確率に応じて、行動を適切にバイアスした。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。

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いる。本年度は、連続群・遷移群のマウスの選択行動を、人工神経回路網の連続時間 Recurrent Neural Network (CT-RNN) でモデル化した (図 1a)^[Ref.9]。本研究の RNN の学習則は、強化学習の Advantage Actor-Critic (A2C) だった。RNN は 100 素子を持つ。RNN の入力は、音周波数、直前試行の行動と報酬の有無だった。RNN の出力は、現在試行の行動選択だった。

マルチタスク課題のシミュレーションデータで、RNN を訓練した。RNN は、連続群・遷移群の双方で、100%の正解率を達成した。この結果は、RNN の訓練が適切なことを示す。RNN の各素子の活動に、ノイズを加えた結果、RNN は、遷移確率に応じて、出力 (選択行動) を適切にバイアスした (図 1b)。さらに、RNN 内のパラ

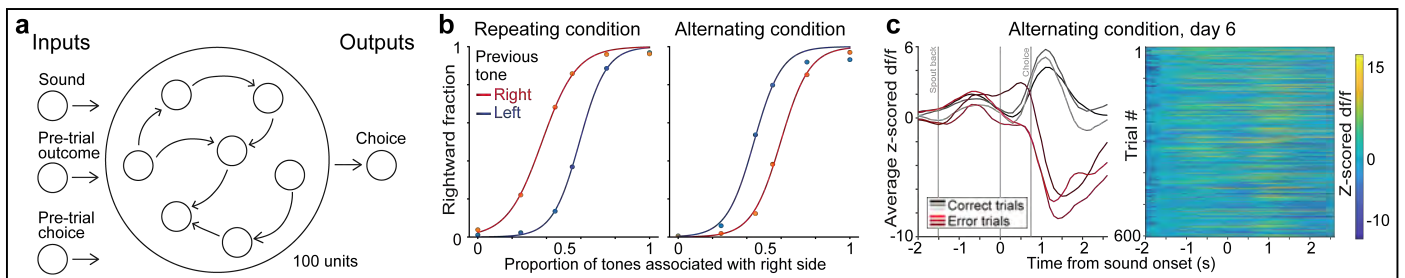


Fig. 1. Behavioral modeling and dopamine-activity recording during multi-strategy task in head-fixed mice.

a. Scheme of continuous-time recurrent neural network (CT-RNN). The inputs of RNN were the current-trial sound inputs, previous outcomes, and previous choices. The outputs of RNN were the left or right choice in the current trial.

b. Simulation of choice behavior with RNN. RNN succeeded to model the proper choice biases in both the repeating and alternating conditions (連続群・遷移群) depending on the transition probability of sound category.

c. Imaging of dopamine activity. Right: the dopamine activity was aligned at sound onset and averaged across trials in different sounds and choices. Left: Z-scored df/f in each trial. Colormap was scaled between 5% and 95% percentile of df/f.

メータを適宜変更した結果 (本稿では詳細を記載しない), RNN は, 連続群・遷移群でのマウスの学習速度の差を再現できた。

B. 行動課題時のドーパミン変動の計測

行動課題時のマウスで, 脳内のドーパミン変動を計測した。同計測では, ファイバースコープを用いた。この手法は, GCaMP や^[Ref.10], G-protein-coupled receptor-activation-based (GRAB) sensors で^[Ref.11], 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, ドーパミンセンサーの dLight (AAV5-CAG-dLight1.1) で, 眼窩前頭皮質 (OFC), 側坐核 (nucleus accumbens: NAcc), 腹側被蓋野 (VTA) でのドーパミン変動を計測した。本研究は現在, 側坐核のドーパミン変動に注目し, 計測と解析を進めている (図 1c)。

本研究は, 行動バイアス獲得中の各セッションで, 側坐核のドーパミン変動を計測する。これまでに, バイアス獲得の各段階で, 側坐核のドーパミン変動が異なることを発見した。

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, これまでに構築したマウスの行動課題「マルチタスク課題」を実施した。同課題時のマウスの行動選択を, 人工神経回路網の CT-RNN でモデル化した。まず, RNN は, 行動課題を 100%の精度で正解した。この結果は, 本研究の RNN の訓練が適切なことを示す。また, (i) RNN の素子の活動にノイズを加えること, (ii) RNN のパラメータ調整で, RNN は, 連続群・遷移群でのマウスの行動バイアスと, 各群での学習速度の差を再現した。

マルチタスク課題時の神経活動計測では, ファイバースコープを用いた。主に側坐核でのドーパミン変動を計測した。連続群と遷移群で, 行動バイアス獲得中の複数セッションでの計測の結果, 学習段階に応じたドーパミンの動的な変動を発見した。

今後, ファイバースコープを用いたイメージングを継続する。側坐核でのドーパミン変動を詳細に解析する。RNN の素子の活動と, マウスのドーパミンの変動の関係を検証する。得られた成果を, 国際的な学術雑誌に投稿する。

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. Bossaerts, 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. Verchinski, 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] G.R. Yang, X.J. Wang, "Artificial Neural Networks for Neuroscientists: A Primer," *Neuron*, vol.107(6), pp.1048-70, Sep 2020.
- [10] 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.
- [11] 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

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。この歌学習は親の歌を聴いて覚える聴覚学習と、これに続く覚えた歌を模倣して唄う聴覚運動学習の二段階を経て行われる。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、親の歌に選択的な聴覚応答を示す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。さらに研究代表者の研究室では最近の研究において、神経活動に依存して蛍光タンパク EYFP を発現するウイルスベクター、AAV-CFOS-TetON-EYFP を用いることで、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。さらに幼少期の歌学習の経験により、この神経投射の消失時期が異なることも示唆した。

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。

III. 研究成果

A. NCM-HVC 神経投射消失時期と歌発達との関係

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、幼少期には運動野である HVC 核にのみ投射するが、成長後には投射が見られないことを見出した。そこで本年度はこの投射が消失する時期を詳細に調べるため、聴覚運動学習期の 70、80、90 日齢において、神経活動に依存して蛍光タンパクである YFP を発現するウイルスベクター (AAV-cFos-TetON-EYFP-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、80 日、90 日齢のヒナでは 70 日齢のヒナに比べ優位に HVC 核における NCM 核からの神経投射の量が少なくなっていることが明らかになった (図 1)。

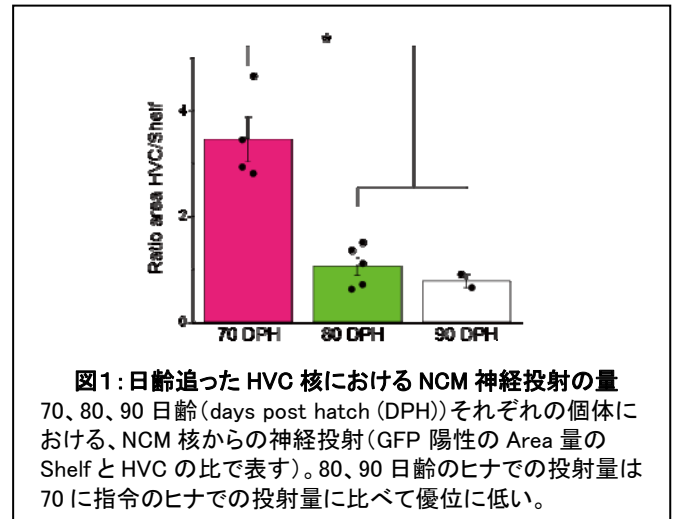
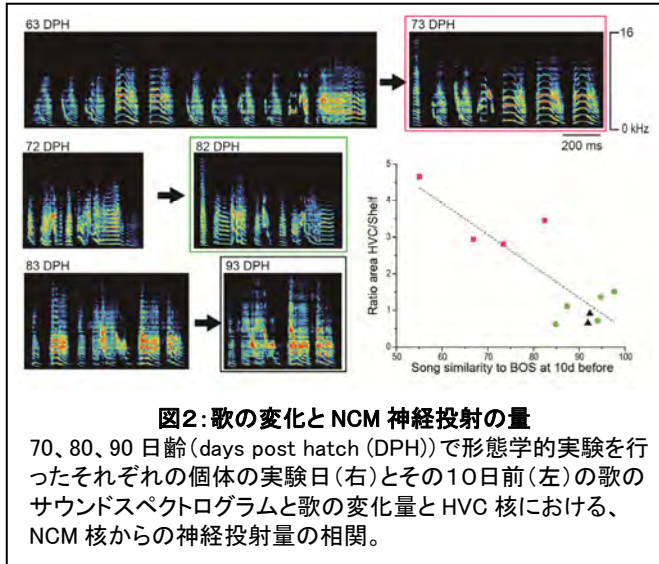


図1: 日齢追った HVC 核における NCM 神経投射の量
70、80、90 日齢 (days post hatch (DPH)) それぞれの個体における、NCM 核からの神経投射 (GFP 陽性の Area 量の Shelf と HVC の比で表す)。80、90 日齢のヒナでの投射量は 70 に指令のヒナでの投射量に比べて優位に低い。

さらにこれらのヒナの歌の成熟度を解析した。聴覚運動学習期には歌を唄い、少しずつ調整することで歌を成熟させ、最終的には一つの固定した歌を唄い続けるようになる。そこで、神経投射を調べる解剖学的実験を

行う日に記録された歌とその 10 日前に記録された歌がどれだけ似ているか、歌の類似度（歌の変化量）を歌解析プログラム、Sound Analysis を用いて解析した。

その結果、直前の歌の変化量と HVC 核における NCM からの投射の量には逆向きの相関があることが明らかになった（図 2）。これらの結果は論文に纏めて投稿した（Louder et al, in revision）。

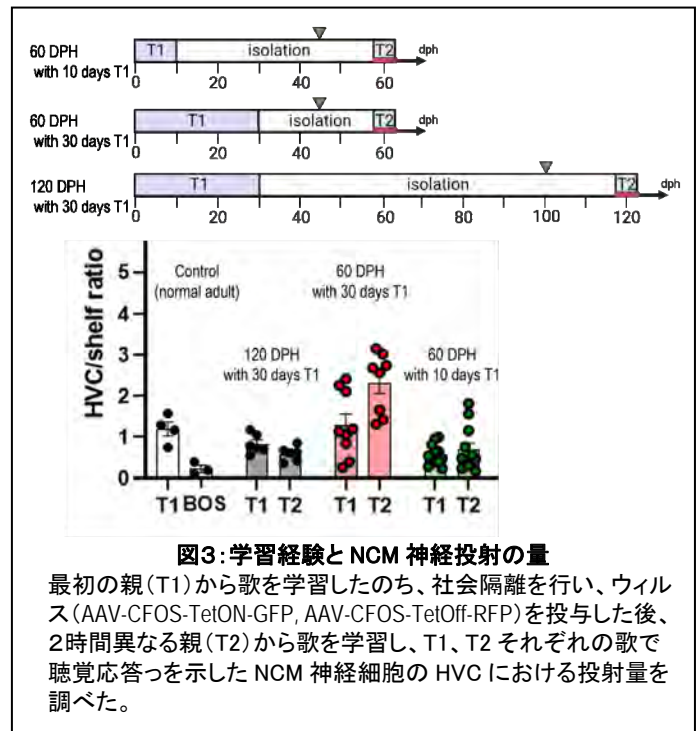


B. 成長後の神経投射維持を誘導する“特別な”幼少期の経験の同定

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経験をした個体では成長後にも NCM 核から HVC 核への神経投射が維持されていることがみられた。そこで本年度はどのような幼少期の経験が歌学習に関わる NCM-HVC の神経回路の発達、可塑的な変化を決定するのか明らかにするため、異なる学習経験を得た様々な個体において HVC 核における NCM 神経投射の量を明らかにした。発達期に二羽の親から順に歌を二度学習すると、その親がジュウシマツの仮親であろうが、キンカチョウであろうが、成長後にも HVC 核における NCM 核からの神経投射は維持されていることが確認された。さらに、一度学習をしていると、二度目の学習時には、数時間親の歌を聴くだけで NCM 核から HVC 核における神経投射が確認されることが見出されてきた。今後さらなる解析が必要であるが、発達初期の経験が発達後期における新たな学習を促進させる可能性を見出した（図 3）

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、さらに歌発達とどの様なかわりがあるのか調べ、論文に纏めて投稿した。さらに幼少期の経験により、この NCM-HVC 神経回路の発達、可塑的变化がどのように制御されるのか解析を行った。

今後、さらにこの神経回路発達に関わる分子などが明らかになり、神経投射の時期などを操作することで、発達に伴う神経投射の消失のメカニズム、さらに、経験により容量の増大した神経回路による学習機能の増大などが行えるのか、更なる研究を行う。

本研究の成果により、幼少期の経験により神経回路の機能神経回路機能増大の可能性、この神経回路を保持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が得られることが期待できる

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. In this fiscal year, in order to understand the brain network associated with motor control and hyper-adaptive reorganization, we continued to construct 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 clarified the distinct CCEP connectivity patterns from each subregion of the medial parietal cortex. We also elucidated that the CCEP late-latency potentials (N2 responses) well correlated with the resting-state fMRI functional connectivity in the HCP database. From clinical point of view, we elucidated the CCEP connectivity changes associated with the epileptic network and those with supplementary motor area syndrome. We proceed with EEG or ECoG network analysis using a time-varying graphical lasso for sleep stating and understand the network dynamics during reach-to-grasp movement.

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めざした。

COVID-19 の影響があり、昨年度に引き続き、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、網羅的な低頻度電気刺激による因果的結合解析を行い、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進めた。電気生理的（CCEP）コネクトーム作成から、高頻度皮質電気刺激介入時のネットワーク共振による高次脳機能障害の発現機構、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、てんかんネットワーク病態の解明について研究を進めた。加えて、安静時機能的結合の縦断的評価から脳外科手術による補足運動野症候群のネットワーク病態を検討した。今年度の研究成果を中心に報告する。

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、神戸大医学倫理委員会 B230150、B230128）、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。

CCEP を用いた内側頭頂葉内での結合性の差異、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、てんかん病態によるネットワーク変容と焦点切除術後の発作予後の関連について研究を進めた。多次元ネットワーク構造抽出をめざし、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. 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形で関与していることが示唆された[1]。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処理が視覚刺激呈示後 250ms あたりで大きいことを示した[2]。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[3]。てんかん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に関しては、てんかん焦点および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てんかん原性を有しない部位とほぼ同等であることを示した [4]。

B. 縦断的機能的結合評価によるヒト運動皮質ネットワークによる運動代償機転の解明

脳腫瘍外科手術において、運動前野の病変を摘出時に一次運動野 (M1) の運動誘発電位が保たれているにも関わらず運動麻痺を認める症例 (補足運動野 (SMA)症候群) を経験する。M1 近傍の脳腫瘍の外科切除を受ける 12 名において、縦断的な解剖的・機能的結合解析を MRI でを行い、SMA 症候群を呈するネットワーク変容様式について検討した。皮質運動領野間の解剖的結合は温存されるも機能的結合が変容することが SMA 症候群の発症に関与していた [5]。今後は補足運動野症候群の回復機転を担う皮質運動ネットワークの超適応について解明をめざす。

C. 睡眠時頭皮上脳波、到達把握運動時の頭蓋内脳波の TVGL を用いたネットワーク動態解析

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、ネットワーク動態の経時的解析から、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の動態解析を推進した。脳内ネットワーク動態から睡眠ステージングが可能であり、到達把握運動時の前頭葉・頭頂葉内のネットワーク動態が明らかとなり、現在、論文準備中である。

加えて新規手法の開発として、多次元・機能勾配のある表象に対応した新規次元圧縮アルゴリズム

(representational similarity learning)を開発し、ヒト前側頭葉内の意味表象の勾配・ダイナミズムを明らかにした[6]。頭蓋内電極を用いた刺激誘発脳電位計測から皮質皮質間の電気生理的ネットワークを明らかにしてきたが、今後は白質経路を含めた電気生理的コネクトームの包括的理解が重要であり、電荷分布シミュレーションに基づいた白質線維刺激による刺激誘発電位の計測に着手し、刺激パラメータ・誘発波形の特徴を国際専門誌に 2 報公表した[7][8]。

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・標準脳で行い、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推進した。今後は、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、潜在回路による回復の予測をめざす。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] 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
- [2] 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.
- [3] 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 回臨床神経生理学会.2022/11/24-26. (口演)
- [4] Togo M, Matsumoto R, Kobayashi K, et al. Network modification in irritative zones of epilepsy patients: a comparison of CCEP with HCP database. 第 64 回日本神経学会, 2023/5/31-6/3.
- [5] Yamao, Sawamoto N, Kuieda T, et al. Changes in distributed motor network connectivity correlates with functional outcome after surgical resection of brain tumors. *Neurosurgery open* 4(1):e00028, March 2023. | DOI: 10.1227/neuprac.0000000000000028.
- [6] Cox CR, , C.R., Rogers, T.T., Shimotake, A., et al. Representational similarity learning reveals a graded multidimensional semantic space in the human anterior temporal cortex. *Imaging Neuroscience*, 2024, Advance Publication. https://doi.org/10.1162/imag_a_00093
- [7] Rossel O, Schlosser-Perrin F, Duffau H, et al. Short-range axono-cortical evoked-potentials in brain tumor surgery: Waveform characteristics as markers of direct connectivity. *Clin Neurophysiol*. 2023 Sep;153:189-201. doi: 10.1016/j.clinph.2023.05.011.
- [8] Schlosser-Perrin F, Rossel O, Duffau H, et al. The orientation of the stimulating bipolar probe modulates axono-cortical evoked potentials. *Brain Stimul*. 16:1009-1011, 2023. doi: 10.1016/j.brs.2023.06.008. Epub 2023 Jun 15

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, characterized by an inability to exhibit adaptive behavior. Subsequent fear-extinction learning can induce a hyper-adaptive state that allows these animals to recover their capacity for adaptive behaviors. However, the neural mechanisms underlying these processes are not well understood. This study aimed to elucidate the changes in the inter-regional network during the transition to maladaptive states and into the hyper-adaptive states. Employing multi-regional large-scale electrophysiological recording techniques, we tracked the activity of neuronal cell ensembles in the ventral hippocampus, basolateral amygdala, and prefrontal cortex during fear conditioning and extinction learning. We found that the composition of coactivated pairs changed through extinction learning, although the fraction of significantly coactivated ensemble pairs remained similar. Furthermore, ensembles participating in inter-regional coactivation were more likely to be active in subsequent retention-of-extinction sessions. These results suggest a correlation between participation in inter-regional coactivity and the stability of cell ensembles. However, the causal relationship between the stability of cell ensembles and inter-regional coactivity remains to be elucidated. This aspect requires further exploration, particularly through the manipulation of inter-regional coactivity in future studies.

I. はじめに

有害な刺激に対する嫌悪感や恐怖反応は、動物が生存していく上で重要なものである。しかし、恐怖の記憶が強すぎる場合、安全な環境下であっても恐怖反応を示すといった適応的でない行動が現れる。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、恐怖条件付け学習とその消去学習が積極的に研究されている。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過程であることが示唆されており[1]、これは一種の超適応過程であると考えられる。また、扁桃体・腹側海馬・大脳皮質前頭前野などの脳領域が恐怖条件付け学習と消去学習において重要な役割を果たしていることが知られている [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から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という点についてはあまり明らかになっていない。これらの点を解明することにより、PTSD や不安障害など記憶・情動機能関連障害の病

態と回復過程の理解が進み、効果的な治療法の開発に繋がる知見が得られると期待される。

II. 目的

本研究項目では、恐怖記憶に起因する不適応状態への遷移時に脳内で生じる変化を明らかにし、さらにこの不適応状態から何がどのように変化することで超適応を達成しているのかを明らかにすることを目指す。脳における情報表現は、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」によって担われると考えられており、セル・アンサンブルの存在は海馬、扁桃体、大脳皮質など様々な脳領域で報告されている[3]。また、本研究項目におけるこれまでの成果から、恐怖条件付け学習による不適応状態への遷移によって、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ている[4]。前年度の研究では、超適応過程である消去学習の際の個々の脳領域の活動に焦点を当て、恐怖条件付け学習時には見られなかった新たなセル・アンサンブルが消去学習を通して形成されることを明らかにした。これらを踏まえ本年度は、消去学習時に観察されるセル・アンサンブルの脳領域横断的な同期活動に着目し、同期活動の変化とセル・アンサンブル動態の関連性についての解析を進めた。

III. 研究成果

A. 消去学習時に同定されたセル・アンサンブルの脳領域横断的な同期活動の解析

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領域の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消去学習と消去保持テストを実施した[4]。さらに、独立成分分析 (ICA) を用い、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するセル・アンサンブルを各脳領域で同定した。これまでの研究により、恐怖条件付け学習時に活動するセル・アンサンブルのペアでは、学習前の睡眠中に比べ学習後の睡眠中に同期活動を示すものの割合が増加することが明らかになっている[4]。同様の解析を消去学習時に活動するセル・アンサ

ンブル・ペアについて行ったところ、扁桃体・腹側海馬・前頭前野のいずれの領域ペアにおいても、消去学習前後の睡眠中で有意な同期活動を示すアンサンブル・ペアの割合に大きな変化が見られなかった (Fig. 1; $p > 0.64$, フィッシャーの正確確率検定)。これは、恐怖条件付け学習と異なり、消去学習が脳領域横断的な同期活動を促進しないことを示している。

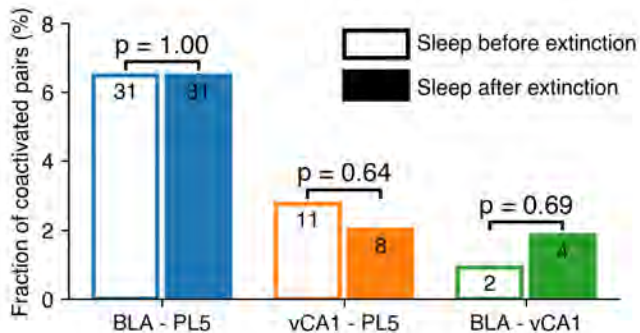


Fig. 1. 消去学習の前後の睡眠中に有意な同期活動を示したアンサンブル・ペアの割合

次に、消去学習後の睡眠中に有意な同期活動を示したセル・アンサンブルのペアを、消去学習前の睡眠中から同期活動が見られるペア (Preserved pair) と、消去学習前の睡眠中には同期活動が見られなかったペア (Generated pair) に分類し、それぞれの割合を計算した (Fig. 2)。その結果、領域によってばらつきがあるものの、25.8%から 75.0%のペアが、消去学習後に新たに同期活動を示すようになることが明らかになった。これは、消去学習により同期するセル・アンサンブルの組み換えが生じていることを示唆している。

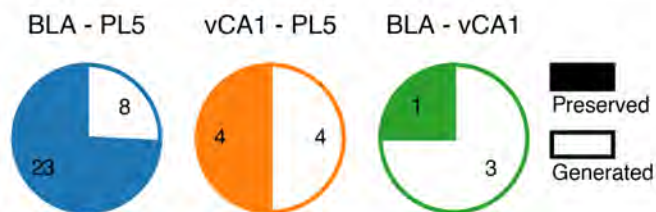


Fig. 2. 消去学習後の睡眠中に同期活動を示すアンサンブル・ペアのうち、消去学習前の睡眠中にも同期活動を示したペアの割合

B. 消去学習後にみられる同期活動とセル・アンサンブル維持との関係

次に、消去学習中に活動していたセル・アンサンブルが保持課題まで維持されるか否かと、消去学習後の睡眠中における同期活動との関係を解析した。具体的には、消去学習中に検出されたセル・アンサンブルを、消去学習後の睡眠中に同期活動するセル・アンサンブルが他領域で検出されたか否かによって分類し、それぞれのグル

ープにおける消去保持課題中にも維持されるセル・アンサンブルの割合を算出した (Fig. 3)。その結果、全体として同期活動に参加していたセル・アンサンブルは消去保持課題中にも全て維持されやすい傾向が認められた ($p=0.03$, フィッシャーの正確確率検定)。各脳領域を個別に見た場合にも同様に傾向が認められた。この結果は、領域横断的な同期活動がセル・アンサンブルの安定化に何らかの形で寄与している可能性を示唆している。

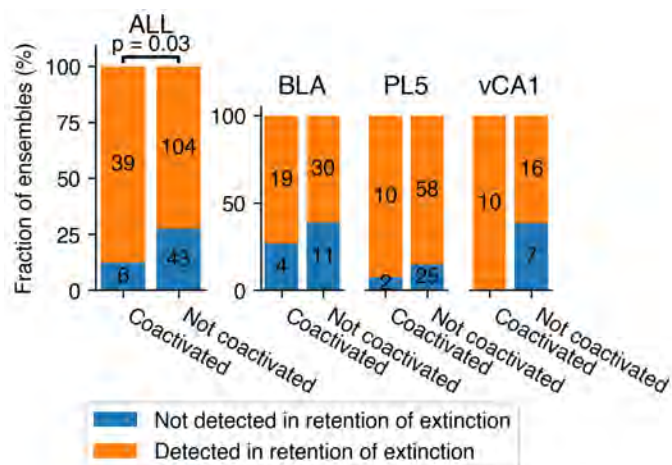


Fig. 3. 消去学習後の睡眠中に同期活動を示すアンサンブルの有無の別による、消去保持課題中にも活動するアンサンブルの割合

IV. おわりに

本研究により、恐怖記憶の消去学習脳領域横断的な同期活動の強さに変化は見られないものの、その同期活動の構成要素に変化が生じていることが明らかになった。また、脳領域横断的な同期活動への参加の有無が、セル・アンサンブルの安定性に関連していることを示唆する結果を得た。しかし、安定したセル・アンサンブルが同期活動に参加しやすいのか、同期活動がセル・アンサンブルを安定化させる要因となっているのかは明確ではない。今後、同期活動への介入実験によりこの点を明らかにしたい。

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.

A05-9 研究項目の研究成果報告

前田貴記、大井博貴、沖村幸
(慶應義塾大学医学部精神神経科)

山下祐一

(国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター)

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 Awareness 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。適応においては、外的環境についての“controllability”自体が報酬であり (rewarding)、身体運動に伴う contingency や sense of agency という“経験”が強いほど、適応のための学習は促進されるものと考えられる。我々は、「主体感：Sense of Agency (SoA)」の内部モデル (予測モデル) の学習 (更新) への介入というアプローチで、認知リハビリテーション方略のための基礎研究を進めている。具体的には、ランダムに時間性 (temporal) あるいは空間性 (spatial) の bias を入れることで“controllability”を曖昧にして予測モデルを学習 (更新) させる実験系を構築し、bottom-up ~top-down process の階層性 (hierarchy) も考慮した介入方法について検討を行っている。

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、Awareness 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主体的なトップダウンアプローチも重要である。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する。適応においては、外的環境についての“controllability”自体が報酬であり (rewarding)、身体運動に伴う contingency や sense of agency という“経験”が強いほど、適応のための学習は促進されるものと考えられる。我々は、「主体感：Sense of Agency (SoA)」の内部モデル (予測モデル) の学習 (更新) への介入というアプローチで、認知リハビリテーション方略のための基礎研究を進めている。具体的には、ランダムに時間性 (temporal) あるいは空間性 (spatial) の bias を入れることで“controllability”を曖昧にして予測モデルを学習 (更新) させる実験系を構築し、bottom-up ~top-down process の階層性 (hierarchy) も考慮した介入方法について検討を行っている。

我々は、時間バイアスを入れた独自の『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。本 task を用いた行動実験から、統合失調症の基本病態として、“delayed prediction signal 仮説”を提唱してきたが、そのシミュレーションに成功した[1]。

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』を開発した。それぞれ階層の異なる cognitive level と sensory motor level における内部モデル (予測モデル) に介入することを想定している。

空間バイアスを入れた task については B03 班の 浅間一先生、温文先生との共同研究として運動制御課題の臨床研究を行った[2][3]。

II. 目的

神経疾患・精神疾患に対して、SoA の内部モデル (予測モデル) の学習 (更新) への介入というアプローチで、認知リハビリテーション方略のための基礎研究を行う。

III. 研究成果

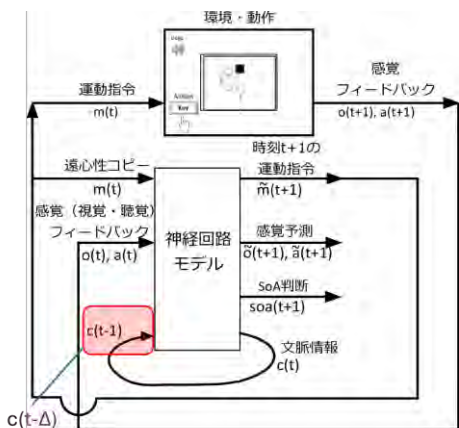
本年度の具体的な成果を以下に3つ挙げ、それぞれ概要を説明する。

A. 統合失調症における自己主体感の変調は、予測シグナルの遅延から生じる：計算論的モデルによるシミュレーション研究 [1]

統合失調症での SoA の変調は、我々の Keio method による研究において (Maeda et al., 2012, 2013)、陽性症状優位の統合失調症では SoA 過剰、陰性症状優位の統合失調症では SoA 過小あることが実証されている。統合失調症での SoA の変調の機序は未解明であるが、我々は行動実験において「統合失調症では予測機能間での伝達遅延がある」ことを示している (Koreki et al., 2015)。我々は、計算論的アプローチの1つである再帰ニューラルネットワークモデル (RNN モデル) でのシミュレーションで仮説検証をした。本研究の RNN モデルは、現時点での視覚・聴覚・固有受容感覚をうける入力層、次の時点でのこれらの感覚や SoA の判断を出力する出力層、現時点の入力とこれまでの入力の履歴から次の時点の予測の中心を担う文脈層からなる。この RNN モデル

を使って、まず、Keio methodの健常者の結果を学習させ、その後、「予測機能間での伝達遅延」の仮説検証をするために、文脈層内の伝達遅延をしたところ、統合失調症パターンである2つのタイプのSoAの変調が再現された。他のRNNモデル障害実験でも統合失調症パターンが再現される可能性もあるので、比較実験として、文脈層内へのランダムノイズの追加、文脈層から出力層への伝達遅延、入力層から文脈層への伝達遅延のRNNモデル障害実験をしたところ、統合失調症パターンのSoAは観察されなかった。これらの結果は、「予測信号の伝達遅延」仮説を理論的に支持し、統合失調症におけるSoAの変調の病態を理解する手掛かりとなると考えられる。

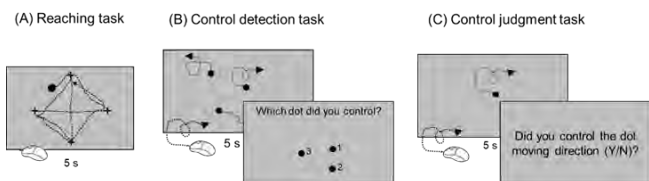
Fig. 1. RNNを用いた予測シグナル遅延仮説の検討 (損傷シミュレーション)



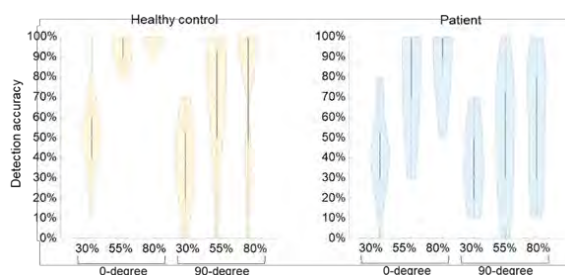
B. Hierarchical Components of Sense of Agency in Schizophrenia: From Motor Control to Self-Attribution [2]

評価する階層性の異なる3つの運動制御課題を統合失調症に施行した。いずれも空間バイアスを入れたtaskで、0度と90度の角度バイアス条件に、さらに他者によるコントロールを組み込んで、自己によるコントロールの割合を、30、55、80%とすることで、あいまい条件下で運動制御を行わせた。統合失調症では、運動制御能力および運動制御の検出能力が低下していた。統合失調症では、cognitive levelの問題ではなく、sensory motor levelのbottom-up processの障害が示唆された。統合失調症におけるSoA異常は、bottom-up processに基本障害があり、自己帰属異常は代償機構によるものであると考えられる。

Fig.2. 3種類の運動制御課題



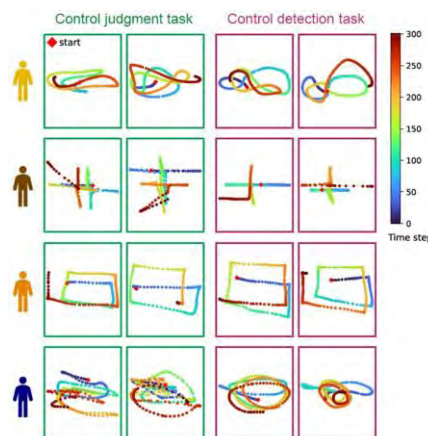
Control detection taskの解析結果 (統合失調症患者25名, 健常者25名)



C. The sense of agency from active causal inference [3]

Bに示した運動制御課題において、運動パターン生成の多様性解析を行った。各被験者が生成する運動パターンは、課題や試行(空間バイアスの大きさ)に関わらず、被験者ごとに特性がある。運動パターンを、どの程度、多様に切り替えられるかを定性的かつ定量的に評価したところ、健常者での多様性は、低ノイズ環境で高まり、高ノイズ環境で低くなるが、統合失調症患者群では、すべての条件において多様性が低く、ノイズレベルの影響を受けていないことが明らかになった。

Fig.3. 運動制御課題におけるMotion trajectory



IV. おわりに

SoA生成の内部モデル(予測モデル)に異常を来している統合失調症において、モデルの学習(更新)に介入するという認知リハビリテーションのための基礎研究として、ランダムに時間性(temporal)あるいは空間性(spatial)のbiasを入れる実験系を構築し、かつbottom-up~top-down processの階層性(hierarchy)も考慮して、統合失調症の病態研究を進めている。

REFERENCES

- [1] Tsukasa Okimura et al. (2023). Aberrant sense of agency induced by delayed prediction signals in schizophrenia: a computational modeling study. *Schizophrenia* ;9(1):72.
- [2] <https://osf.io/preprints/psyarxiv/y3aes>
- [3] <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.01.29.577723>

A05-10 研究項目の研究成果報告

武井 智彦、正岡 明浩
玉川大学脳科学研究所

Abstract—“Hyper-Adaptability” is the extraordinary plasticity that animals show at a recovery from a large-scale restructure of the central nervous system (e.g., spinal cord injury) or musculoskeletal systems (e.g., tendon transfer). To elucidate the neural mechanisms for the hyper-adaptability, it is necessary to identify the flexibility and constraints of the adaptation in the central nervous system. This research project aims to identify low-dimensional spaces of a fronto-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 trained to perform a context-dependent feedback motor control task, and fronto-parietal cortical neural activity was recorded with electrocorticogram (ECoG). The results showed that the context-dependent neural components are sustained over preparatory and response periods, while the response-dependent components emerged after the perturbation applied. Moreover, the context and response dependent components are separately represented in premotor cortex and motor-parietal network, respectively. These results suggests that context-dependent activity in premotor cortex switch the neural manifolds represented in motor-parietal network 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、通常の適応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、通常の大対側支配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性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」現象の観察に共通して見られることは、これらの大規模な可塑的変化

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二次運動野が活動するが、回復の後期になると二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、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において、運動野（一次運動野や運動前野を含む）のニューロン集団同士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ーインターフェイス（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共分散構造（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。

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

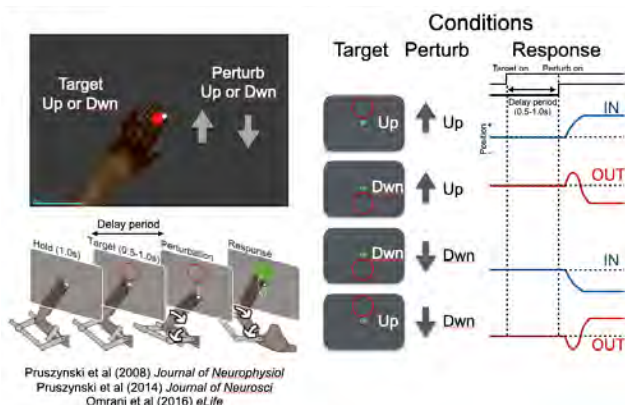


図1 文脈に依存した柔軟なフィードバック運動制御課題（INOUT課題）

た（図1）。サルの前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。課題中にサルの前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箇所ターゲットを提示した。0.5-1.0秒間の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2頭のサルに対して 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の同定

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、周波数分解を行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、ターゲット位置提示からトルク外乱が与えられる準備期間中に、ターゲット位置に応じた PMd の β 帯域 (15-35Hz) パワーの変化が認められた (図2)。そこで、さらに課題パラメータ（ターゲット位置、運動応答の種類）に関連した信号成分を抽出して次元圧縮を行う低次元構造解析（demixed principal component analysis [8]）を行ったところ、ターゲット位置に関わる情報は運動準備期間から外乱提示後まで持続的に出現する一方、運動応答の情報は外乱提示後に一過的に出現することがわかった。さらにそれぞれの成分に寄与する皮質領域を検討したところ、ターゲット位置に係る成分は背側運動前野に限局しており、一方、応答に関わる成分は一次運動野と頭頂連合野に関わることが認められた。以上の結果から、ターゲット位置に依

存した背側運動前野の神経活動が、外乱に応じた運動野-頭頂連合野の神経応答を切り替えていることが示唆された。

IV. おわりに

本年度はマカクザル 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、さらにこれらの個体から前頭-頭頂皮質電位（ECoG）記録を行った。その結果、背側運動前野がターゲット位置の情報を運動準備期間から持続的に出現し、外乱後の運動野-頭頂連合野での応答が切り替えられていることが認められた。これらの結果は、文脈に応じて神経活動空間における神経マニフォールドが切り替わることで同じ感覚入力（外乱）に対する運動応答が適応的に切り替えられていることを示唆しており、超適応の神経メカニズムを神経マニフォールドにもとづいて理解する上での基盤的な知見を提供すると期待される。

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.
- [8] Kobak D, Brendel W, Constantinidis C, Feierstein CE, Kepecs A, Mainen ZF, Qi X-L, Romo R, Uchida N, Machens CK (2016) Demixed principal component analysis of neural population data. *Elife* 5:e10989.

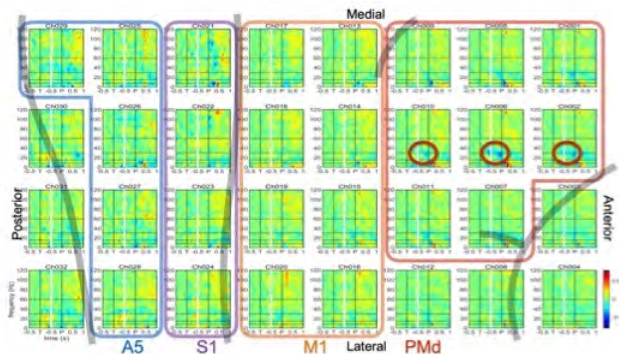


図2. INOUT 課題の準備期間中の前頭-頭頂ネットワークの神経ダイナミクス。PMd：背側運動前野、M1：一次運動野、S1：一次体性感覚野、A5：頭頂葉5野。

A05-11 研究項目の研究成果報告

尾崎 弘展

同志社大学大学院 脳科学研究科

Abstract— Following cortical infarction, the activity of the remaining areas of the brain is upregulated. Such up-regulation is often considered necessary for functional recovery, but it does not always facilitate it. To investigate which areas aid in functional recovery and which do not, we analyzed the changes in cortical activity following cortical infarction. To study the change in cortical activity after cortical infarction, we have developed a macro Ca²⁺ imaging system to observe neural activity during a limb movement task in rodents. The movement of the forelimb was monitored and analyzed to reconstruct the estimation of the 3D position. The neural activity related to forelimb movement was successfully monitored. Optical stimulation controlled by a galvo-scanning system was used to modify the movement of a forelimb by optogenetically stimulating a forelimb region of the motor cortex. Furthermore, we investigated cognitive deficits in addition to motor function after cortical infarction. Our aim is to develop an effective modulation of brain activity after infarction by combining these strategies.

I. はじめに

脳梗塞後の機能回復過程には、梗塞周辺領域をはじめとする残存神経回路の代償過程が関わっていると考えられている。例えば、一次運動野損傷時には、同側の高次運動野[1]や体性感覚野[2]の活動が亢進する。さらに梗塞が大規模な場合には、損傷側の対側半球（健常側）の活動亢進がしばしば観察され、機能代償に関わっていると考えられている。また、神経活動亢進をヒトであれば経頭蓋磁気・電気刺激等で、実験的にも光遺伝学的手法 optogenetics 等によって促すことによって、機能回復に有効であることが示されている。こうした複数領域に渡る神経活動の亢進と機能回復の関係は未だ十分に解明されていない。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し[2]、感覚機能が低下することが示唆されている。従って、こうした非特異的な梗塞後の活動亢進は必ずしも機能回復に対して有効な変化であるとは限らない。

また、光遺伝学的手法を用いた梗塞周辺領域の活性化は機能回復に有効であり[3]、健常側の活性化は障害側の機能回復を妨げる[4]といった結果から、領域選択的な活動制御が梗塞からの機能回復には重要であることが示唆される。さらに、こうした領域選択的な活動制御に加えて、刺激タイミング・刺激スケジュールも併せて検討すれば、

より機能回復に対して効果的な時空間的活動制御の方法を見出すことが出来ることが期待される。

II. 目的

我々の具体的な目的は、運動野脳梗塞モデル動物を用いて、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である。そのために、巧緻動作が必要な梯子走行課題を行わせている最中の、神経活動イメージングを行い、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する。それらの結果に基づいて、特定の神経回路の制御により機能回復を促すことで、脳梗塞からの回復をより促進する治療法の開発へと繋げることを目指している。

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. 脳梗塞前後の長期脳機能イメージングと解析手法の確立

研究代表者らのグループは、前年度に蛍光カルシウムイメージングのシステム、および梯子走行課題システムを構築した。今年度は、このシステムを用いて実際に光血栓性脳梗塞モデル動物の行動計測および M1 を含む周辺領域のマクロイメージングを進めた。具体的には、ローズベンガルを用いた光血栓性脳梗塞モデルを M1 に作成し[Fig.1]、梯子走行課題遂行中の動物の同側および対側 M1 の運動時の活動を蛍光カルシウムイメージングにより計測した。蛍光カルシウムセンサーである GCaMP6f を対象領域の M1 にアデノ随伴ウイルスベクターを用いて発現させ観察を行った。1~2か月におよぶ長期間の運動時の活動パターンの変化の有無を調べるためのイメージレジストレーションや蛍光シグナルの観察に影響を及ぼす内因性シグナル等のノイズを補正するといった処理を解析システムに組み込むことに成功した。

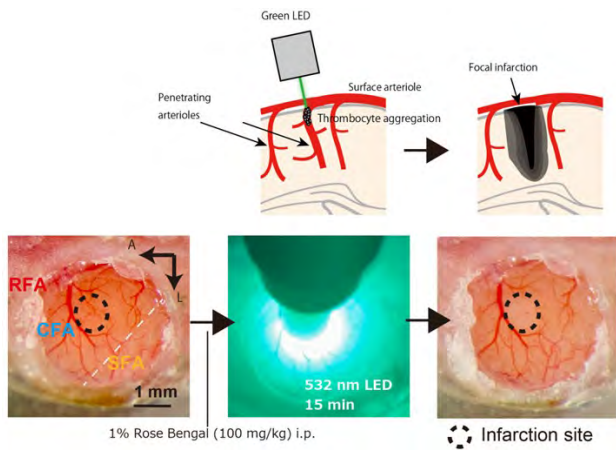


Fig. 1. ローゼベンガルによる緑色光 LED を用いた梗塞作製. SFA, sensory forelimb area; CFA, caudal forelimb area; RFA, rostral forelimb area.

また、脳梗塞後の運動機能障害を定量評価するために DeepLabCut [5] を用いて pose estimation を行い、四肢の 3 次元再構築を行った[Fig.2]。M1 前肢領域の梗塞により、対側の前肢の落下、および関節の可動域が低下することを確認した。

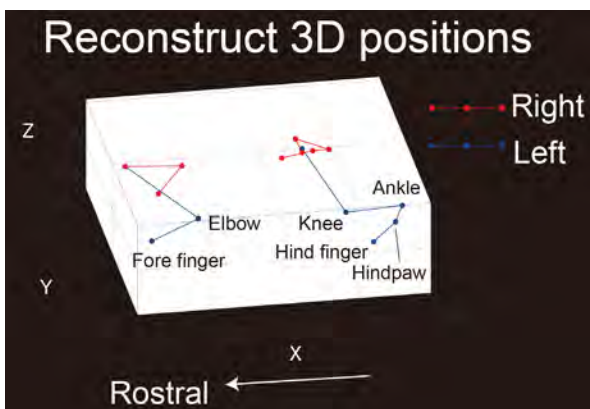


Fig. 2. Reconstruction of 3D positions from DeepLabCut

B. Optogenetics を用いた脳活動制御

上記のシステムには optogenetics のための光刺激システムが組み込まれており、ガルバノミラー制御により特定の脳部位の活動を制御できる。本システムを用いて、運動関連領域の活動制御を行うことにより、運動に影響が出ることを確認した。現在、このシステムを用いて、長期間に及ぶ回復過程に影響を及ぼす脳領域の同定と回復に効果的な時空間的的刺激パターンの解析を進めている。

C. 注意障害の回復過程に関する研究(B04 班との連携)

梗塞部位の違いによって障害の回復の程度が異なることが示唆されている。運動機能障害のみならず認知機能障害についても検討を行った。我々のグループは、解析システムと脳梗塞作成システムを提供する形で B04 班

(茨城県立医療大石井、東京大学四津ら) と連携し、損傷部位と障害からの回復過程の関係を調べた。内側無顆粒皮質 (Medial agranular cortex, AGm) は、複数の感覚領野と結合関係を持ち、注意に関連する領域であり、この領域を損傷すると半側空間無視様の症状が現れることを我々はげっ歯類マウスで示した[6]。AGm は吻尾側方向に縦長の形状をした領域であることから、今年度は、この領域内での損傷と回復の関係を調べるため、光梗塞により損傷を作成し、回復過程を調べた。その結果、吻側の AGm ほど回復の程度が低下する傾向にあることが分かった[7, under review]。今回は、8 方向迷路をげっ歯類マウスに走行させ、選択方向を計測すると、右半球 AGm の損傷により、左方向の選択率の低下として左半側空間無視症状が現れること示した。その他にもげっ歯類を用いた半側空間無視モデル動物の空間認知の計測方法についての総説を石井が中心となってまとめた[8]。

IV. おわりに

最後に本年度の成果をまとめる。本年度は、M1 および AGm の脳梗塞モデル動物を用いて、それぞれ運動機能障害、認知機能障害に関する損傷後の障害からの回復過程を定量化することに成功した。それぞれの解析過程は、機械学習と独自のアルゴリズムを組み合わせることで自動化されている。そのため、多くの検証を短時間で行うことが可能となっており、多角的な検証を行うことで、機能回復に向けて、将来的により効果的な介入方法を開発することに役立つと考えられる。

REFERENCES

- [1] 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 (2015) 84–95.
- [2] A. Fukui, H. Osaki, Y. Ueta, K. Kobayashi, Y. Muragaki, T. Kawamata, M. Miyata, Layer-specific sensory processing impairment in the primary somatosensory cortex after motor cortex infarction., *Sci Rep-Uk* 10 (2020) 3771.
- [3] M.Y. Cheng, E.H. Wang, W.J. Woodson, S. Wang, G. Sun, A.G. Lee, A. Arac, L.E. Fenno, K. Deisseroth, G.K. Steinberg, Optogenetic neuronal stimulation promotes functional recovery after stroke, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111 (2014) 12913–12918.
- [4] A.R. Bice, Q. Xiao, J. Kong, P. Yan, Z.P. Rosenthal, A.W. Kraft, K.P. Smith, T. Wieloch, J.-M. Lee, J.P. Culver, A.Q. Bauer, Homotopic contralesional excitation suppresses spontaneous circuit repair and global network reconnections following ischemic stroke, *ELife* 11 (2022) e68852.
- [5] A. Mathis, P. Mamidanna, K.M. Cury, T. Abe, V.N. Murthy, M. Mathis, M. Bethge, DeepLabCut: markerless pose estimation of user-defined body parts with deep learning, *Nat Neurosci* 21 (2018) 1281–1289.
- [6] D. Ishii, H. Osaki, A. Yozu, K. Ishibashi, K. Kawamura, S. Yamamoto, M. Miyata, Y. Kohno, Ipsilesional spatial bias after a focal cerebral infarction in the medial agranular cortex: A mouse model of unilateral spatial neglect, *Behav Brain Res* 401 (2021) 113097.
- [7] D. Ishii, H. Osaki, A. Yozu, T. Yamamoto, S. Yamamoto, M. Miyata, Y. Kohno, Role of the medial agranular cortex in unilateral spatial neglect, *BioRxiv* (2023) 2023.11.24.568203.
- [8] D. Ishii, H. Osaki, A. Yozu, S. Yamamoto, Y. Kohno, The rodent model of unilateral spatial neglect and its clinical applications, *J. Rehabilitation Neurosci.* (2024) 241201.

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. Using augmented reality (AR) technology, we developed a system that projects the entire visual space, including the left visual space, which is often missed by patients with hemispatial neglect, in their right visual field. The effectiveness of the system was confirmed through feasibility tests on patients with hemispatial neglect. In addition, experiments with healthy participants showed that self-generated movement enhanced attention to the direction of movement. These results lead to the development of attention promotion training in hemispatial neglect.

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、拡張現実 (AR) 技術を活用し、半側空間無視患者が見落としがちな左視空間を含む全視空間を右視野に映し出すシステムを開発した。半側空間無視患者例を対象としたフィジビリティテストを通じてシステムの有効性を確認した。また、健常者を対象とした実験では、主体的な運動が運動方向に対する注意を高

めることを示した。この結果は、半側空間無視における注意促進訓練の開発に繋がるものである。

II. 目的

A. AR による空間提示システムの開発と検証

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應することにより、眼鏡を外したあとの空間無視の症状が改善する可能性があることが知られている[1]。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[2]。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視野に、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、右視野に全実空間を表示した環境に脳が超適應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、徐々に呈示を左視野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。

B. 主体的運動による注意の誘導

健常者において、自己の主体的な動きと視覚探索を組み合わせることで、視覚探索中の反応時間が短縮することが報告されている[3]。[4]は、ボタンを押すとディスプレイ上の丸が移動する場合と、丸の移動を見るだけの場合を比較し、丸の操作感がある前者において、丸の移動方向への注意偏向が見られることを示した。一方で、日常生活で行うような連続的な動作においても同様の効果が得られるかどうかは明らかではない。そこで、健常者を対象とし、連続的な運動が意図する運動方向への空

間注意に与える影響を検証した。操作対象の運動主体感を変化させ、その影響についても検討した。

III. 研究成果

A. ARによる空間提示システムの開発と検証

提示システムを開発し3名の半側空間無視患者例においてテストを行った。Fig.1は実際にゴーグル内に提示された映像とその時の視線の動きを示す。どちらの提示においても、視野内の中央から右方向に多くの視点が集まっていた。すなわち、右視野に全空間を提示した場合は、左空間にも視線が配分されていることが示唆された。

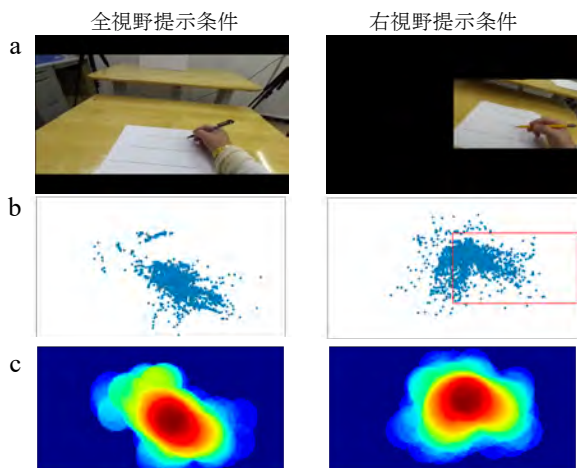


Fig. 1 ゴーグル内の映像とその時の視線

左：全視野に全視空間を提示した条件。右：右視野に全視空間を提示した条件。a：ゴーグル内の映像。b、c：モグラ叩きゲームにおける、ゴーグル内の映像に対する視線の停留位置とそのヒートマップ

ランダムに提示されるターゲットに対する反応は、重症度の高い症例において、全視野提示条件よりも右視野提示条件の方がターゲットを見つける確率が上昇していた。なお、軽症の患者例においては、全視野提示においても成績がよく、日常生活に適應できており、今回のシステムの適用対象外と思われる。

重症の1例において、ゴーグルを着用した状態でモグラ叩きゲームを実施した結果、右視野提示条件で左空間のモグラをより多く見つけて叩くことができることが観察された。今後、これらのパフォーマンスを定量化して検証する予定である。

B. 主体的運動による注意の誘導

参加者は、条件の異なる運動課題に続いて視覚注意課題を実施した。運動主体感が高いHigh条件、運動主体感が低いLow条件の運動課題では、参加者は画面上の赤い丸を操作するが、その赤い丸に対して運動主体感を反映させる比率を変えた[5]。Passive条件では、事前に記録した他者の赤い円の動きを追視した。また、コントロールとして、運動課題を実施しない条件も行った(Attention条件)。

視覚注意課題では、ターゲット(左右のランドルト環)出現後、円の切れ目に応じて素早くマウスをクリック(右切れ目は右クリック、左切れ目は左クリック)するように指示した(Fig 2)。ターゲット位置は、運動方向とターゲット出現位置が一致する場合(D)と、それらが不一致の場合(od)で区別し、固視点からターゲット出現位置に近い順に1~3をラベリングした。



Fig.2 実験設定

視覚注意課題における反応時間について、ターゲット位置と課題条件で分散分析を実施した結果、主体的運動は、受動的な運動追視と比較し、運動方向と一致しない空間への注意を促進することが明らかとなった。また、物体の運動主体感が低いときのほうが、運動方向に対する注意が促進される可能性が示唆された。

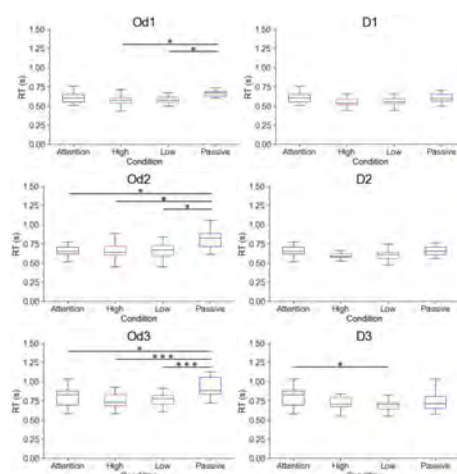


Fig.3 ターゲット位置ごとの課題条件間での反応時間比較

IV. おわりに

本年度は、ARシステムのフィジビリティテストと主体的運動と注意に関する基礎実験を行った。今後はこれらを空間無視のリハビリに應用していく予定である。

REFERENCES

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Y. Tamura, M. Egawa, S. Yano, T. Maeda, M. Kato, and H. Asama, "Activeness Improves Cognitive Performance in Human-Machine Interaction," *Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics*, 17(3), pp. 425-432, 2013.
- [4] R. Nakashima, "Beyond one's body parts: Remote object movement with sense of agency involuntarily biases spatial attention," *Psychon Bull Rev*, 26(2), pp. 576-582, 2019.
- [5] W. Wen, N. Shimazaki, R. Ohata, A. Yamashita, H. Asama, and H. Imamizu, "Categorical Perception of Control," *eNeuro*, 7(5), 2020.

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— Spinal cord injury (SCI) causes permanent dysfunction in the body movement and sensation. It is well known that recovery becomes more difficult as time passes from injury. Even with the power of stem cell transplant, it is still hard to cure the late phase of SCI. Despite the difficulty, majority of patients suffering from SCI are clinically late phase. Thus, overcoming the late phase of SCI is an important mission. CPTX is the structurally guided synthetic peptide that joins the pre-synaptic neurexin and the post-synaptic AMPA receptors. We previously showed that CPTX recovered the early phase of SCI in mouse model. CPTX restored the behavioral deficiency of Ataxia and Alzheimer's mouse model as well. Therefore, CPTX is expected to be a promising medical agent to cure degenerated or injured CNS with novel concept.

To test if CPTX is effective to the late phase of SCI, we applied CPTX to the mice 4 or 6 weeks after SCI, which correspond to subacute or chronic phase of SCI patients, respectively. CPTX restored the late (Chronical) -phase of SCI. CPTX injection activated the hind leg movement within a few days, which otherwise showed the permanently poor movement. At 2 weeks after injection, the effect of CPTX became maximum to the extent that some animals smoothly stepped. These results suggest that CPTX boost the dormant neural pathway into the active circuit. We are attempting the more robust recovery combined with rehabilitation.

I. はじめに

中枢神経損傷、とくに脊髄損傷に対しては根本的な治療がない。現在、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、創薬による治療へはまだ道のりは遠い状況である [1]。Brain(Spine)-Computer(Machine) Interface によって、神経・脊髄からの情報を処理し回復へ導く方法論などの進展は目覚ましいが [2]、どの神経回路に介入すべきか、さらには感覚受容の回復や脊髄損傷で大きな問題となるアロディニアに対する処置など、多くの課題や克服すべき問題は多い。また、さまざま治療への試みと臨床応用に向けては、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。これらの解析と研究を踏まえて、脊髄損傷後からの生理機能回復において、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

本研究項目では、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、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。②生理的回復過程との相関を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 AI 機械学習系を駆使しつつ進めることを目的として推進する。

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

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) [3]。

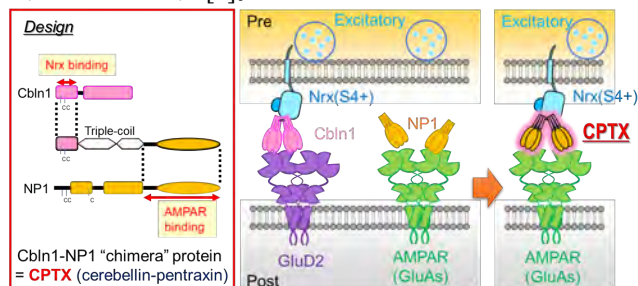


Fig1 Strategy and Design of Synaptic connector (CPTX)

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見出した。これはこれまでのさまざまな治療戦略において、ほとんど効果が得られなかったなかで、画期的な回復効果であり、さらにはマウスモデルで 6 週間後（ヒト脊髄損傷では半年後に対応）という慢性期突入時でも一定の効果を示している。

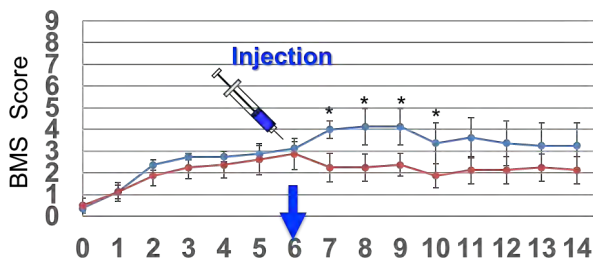


Fig 2 CPTX promotes recovery from chronic phase of SCI

この慢性期・亜急性期での回復過程での応用を考える際に、ヒト脊髄損傷で大きな問題となっているアロディニア（異所痛）の有無などを徹底して解析した。その結果、CPTX によつてのアロディニアの発現が、CPTX 投与によつて誘導されることはないことが解つた。しかし、CPTX 投与による足裏の接触感覚受容の回復は、他の薬剤投与や自然回復過程と比較すると、明らかに感覚の回復傾向があることが明らかとなった。

CPTX による、脊髄損傷後の圧倒的な回復は、運動神経とその機能だけではなく、足裏の感覚機能の回復も大きな要素として考えられた。今後の、超適応の解析および超適応の応用を考えると、運動生理機能だけではなく、感覚機能（手足の接触刺激感覚およびその認識）系の解析とその変化も重要な要素であることが示唆される。

B. 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生理機能解析

脊髄損傷後からの超回復過程において、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。

特に、生理機能回復過程において、CPTX 投与による特徴的な回復パターンを抽出することで、この治療効果を高めること、さらに慢性期治療への解析の応用とリハビリによる効果を解析した。AI による自動解析系で暗黒化でのマウスの自由歩行データを抽出する系の構築に成功した。このシステムを用いて、CPTX による回復の要

素を抽出し、マウスの自発的リハビリに導入して、慢性期からの回復をさらに高めることに成功しつつある。

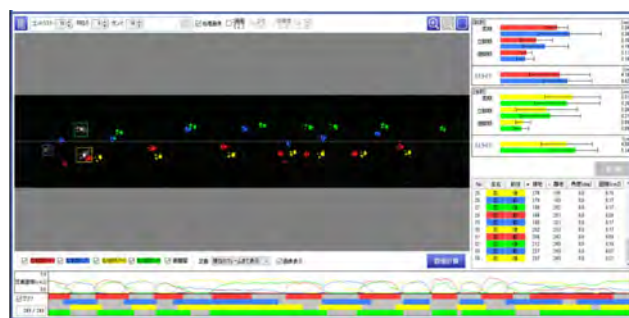


Fig 3 AI-driven analysis system for gait recovery through automatic extraction.

IV. おわりに

シナプスコネクターCPTX の脊髄損傷応用を中心として、とくに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示しつつある[5]。また、我々は新規のシナプスコネクターの応用展開と脊髄損傷など神経機能回復への応用を進めている。新規シナプスコネクターにより、どのようなシナプス介入が回復過程に影響を与えるか、さらにどのような生理機能と繋がるかを、今回構築した AI 機械学習系での行動抽出とともに展開できる体制を構築することができた。これら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今後も進めてゆく予定である。

REFERENCES

- [1] Christopher S. et.al., Traumatic spinal cord injury. Nature Reviews Disease Primers 3,; 17018 (2017)
- [2] Lorach H. et.al., Walking naturally after spinal cord injury using a brain–spine interface. Nature 618, 126–133 (2023)
- [3] Suzuki K, Elegheert J, Song I, Sasakura H, et.al., A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits. Science 369 ;6507 : eabb4853 (2020)
- [4] Patricia C. Salinas, Restoring neuron connections, Science. 369; 6507, 1052-1053.(2020)
- [5] 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(2022)

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— To promote research on hyper-adaptability, this study aims to measure functional neural networks using the TMS/tSMS-EEG method, which is a combination of noninvasive brain stimulation (NIBS) and EEG measurement, to elucidate the physiological mechanisms of NIBS and the specificity of neural network reconstruction in hyper-adaptive individuals. In FY2023, we discovered that tSMS, one of the NIBS clinically applied in humans, can induce intrinsic plasticity mediated by Cl⁻ channels. This contributes to the elucidation of the physiological mechanisms of adaptability and hyper-adaptability phenomena. The results of TMS/tSMS-EEG in healthy subjects are in submission. Clinical research is underway to apply this method 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 法を用いるものである。

2023 年度の成果は以下の通りである。

- (1) 経頭蓋的静磁場刺激（tSMS）の生理機構を動物モデルで解明し、論文として発表した[1]。
- (2) 脳卒中のリハビリテーションに関する臨床研究とパーキンソン病に関する臨床研究の成果を論文として発表した[2, 3, 4]。
- (3) 超適応の個人差を解明する手法としての「N-of-1 研究」についての成果を発表した[5, 6, 7]。
- (4) TMS-EEG 法について、健常者を対象とした研究を行い、論文として投稿中である[8]。

(5) 公募班 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、有望な結果を得ている。公募班 A05-12（大須理英子）と共同して、tSMS と NIRS の同時計測研究を開始し、投稿準備中である。

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、非侵襲的脳刺激法の生理機構を解明するとともに、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

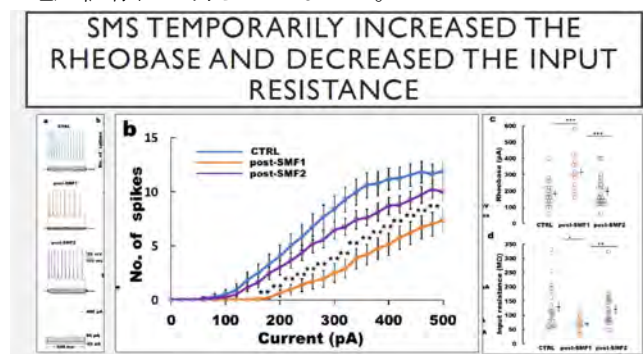
2023 年度の具体的成果の主要なものとして、以下に 2 つ挙げ、それぞれ概要を説明する。

A. tSMS の生理機構

tSMS は、強力なネオジウム磁石をヒト頭表に置くことで、その直下の皮質の機能抑制を生じさせる。てんかんのリスクはなく、安全な非侵襲的脳刺激法の一つとして注目されている。しかし、その生体作用のメカニズムは知られていなかった。

私たちの研究は、世界で初めて、tSMS が神経細胞の Cl⁻チャンネルの活性を変化させることで、神経細胞の内在的な電気的特性（内在性あるいは非シナプス可塑性）を変化させることを[1]。我々の全細胞電流パッチクランプ実験によると、ヒトの tSMS と同程度の強さの静磁場にマウスの錐体神経細胞を曝露すると、一時的に興奮性が低下し、一過性の神経細胞の膨張が誘発された。この膨張は、膜の興奮を相殺するシャントとして働く、膜の Cl⁻コンダクタンスの一時的な増加によって引き起こされた。Cl⁻チャンネルブロッカーである 4,4'-Diisothiocyano-2,2'-stilbenedisulfonic acid は、tSMS の効果を消失させたが、別のブロッカーである 5-Nitro-2-(3-phenylpropylamino) benzoic acid では変化は認められなかった。より選択的なブロッカーである GlyH101 を適用す

ると、tSMS の効果が逆転した。さらに、電圧クランプ記録により、SLC26A11 タンパク質を介した電流と同様の電圧依存性が明らかになった。



これらの知見は、tSMS の神経効果における特定の Cl⁻チャンネル (SLC26A11) の重要な役割を実験的に証明するものである。

ヒトで臨床応用されている非侵襲的脳刺激法は、LTP/LTD と同様のメカニズムでシナプス可塑性を誘導すると考えられている。これに対して、tSMS は、Cl⁻チャンネルを介した内在的可塑性を基盤としていることを発見した。これは、適応・超適応現象の生理メカニズムを解明する上で重要な貢献となり得る。

B. TMS-EEG 法によるネットワーク可塑性の描出

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、超適応の臨床研究に活用している。

健常者での研究として、我々は、tSMS の神経生理学的基盤を明らかにするために、経頭蓋磁気刺激 (TMS) と同時脳波 (EEG) を併用して、tSMS によって誘発される神経調節について研究した[8]。15 人の健常人を対象に、左一次運動皮質 (M1) に tSMS またはシャム刺激を 20 分間加えた。脳波を記録しながら、介入の前後に左 M1 に単発 TMS を与えた。TEP を記録するために、120 回加算を行った。

左一次感覚運動野(SM1)の TEP の P30 付近の振幅は、実 TMS 後に有意に減少し、右 SM1 の TEP の N60 付近の振幅は、実 TMS 後に有意に増加した。さらに、左右 SM1 の TMS 誘発振動反応 (IOR) の α パワーは、実 TMS 後に有意に減少した。

TMS-EEG は、外部刺激に対する局所的・大域的な皮質の反応性を高い時空間分解能で研究するための強力なツールである。左 M1 領域での P1 は運動誘発電位 (MEP) との正の相関が報告されており(Mäki, 2010)、刺

激側での P1 振幅の低下は、tSMS による皮質抑制を反映していると考えられる。反対側 M1 で得られる TEP は半球間抑制 (IHI) を反映するとされる。右 M1 領域での N1 振幅の増大は、脳梁を介した影響と考えられる。

健常者での研究結果をもとにして脳卒中の超回復者 2 名での記録を行い、解析中である。いまのところ、患側では、P1(P30)は消失し、P45 の振幅も低下との結果を得ている。この結果は皮質興奮性の低下を示唆する。

IV. おわりに

研究 2 年目では、脳卒中からの回復を強化するための非侵襲的脳刺激法 (TMS, tSMS) のリハビリテーション応用に関して、臨床研究の成果を論文として発表した[2, 3, 4]。とくに、tSMS については、二重目隠しの前向き研究によって、臨床的有用性を明らかにした[3]。

超適応の生理メカニズムとしては、個別の細胞や領域ではなく、ネットワークやシステムのレベルでの可塑性が重要と想定される。これを解明するために、まず、健常者での TMS-EEG 法の記録解析の手法を確立し、2023 年度には論文化して投稿中である[8]。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遂行中である。

REFERENCES

- [1] Sinha, A.*, Shibata, S.*, Takamatsu, Y.*, Akita,, T., Fukuda, A., Mima, T. (2024) Static magnetic field stimulation enhances shunting inhibition via a SLC26 family Cl⁻ channel, inducing intrinsic plasticity. Journal of Neuroscience, in press.
- [2] Nojima I, Horiba M, Sahashi K, Koganemaru S, Murakami S, Aoyama K, Matsukawa N, Ono Y, Mima T, Ueki Y, Gait-combined closed-loop brain stimulation can improve walking dynamics in Parkinsonian gait disturbances: a randomised-control trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 94(11): 938-944.
- [3] Shimomura R, Shibata S, Koganemaru S, Minakuchi M, Ichimura S, Itoh A, Shimotake K, Mima T. (2023) Transcranial static magnetic field stimulation (tSMS) can induce functional recovery in patients with subacute stroke. Brain Stimulation 16(3): 933-935.
- [4] Yukawa, Y., Shibata,S., Koganemaru, S., Minakuchi,M., Shimomura, R., Nakamura K., Mima, T. (2023) Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can alleviate spasticity and induce functional recovery in patients with severe chronic stroke: A prospective, non-controlled, pilot study. Heliyon 9: e15564
- [5] Yamaoka, T., Takagi, Y., Shimomura, R., Murata, Y., Shimotake, K., Itoh, A., Mima, T., & Koganemaru, S. (2023). N-of-1 Trial of Electrical Sensory Stimulation Therapy on the Tibial Innervated Area during Gait in a Case of Post-stroke Sensory Disturbance. Progress in Rehabilitation Medicine 8: 20230018.
- [6] Ogawa, A., Koganemaru, S., Takahashi, T., Takemura, Y., Irisawa, H., Goto, K., Matsuhashi, M., Mima, T., Mizushima, T., Kansaku, K. (2023) Swallow-related Brain Activity in Post-total Laryngectomy Patients: A Case Series Study. Progress in Rehabilitation Medicine 8: 20230026.
- [7] Mima, T. (2023) The Personal can be Scientific: N-of-1 approach to hyper-adaptability. The 46th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Symposium: New horizon of Hyper-Adaptability 1st Aug., 2023. Sendai, Japan.
- [8] Shibata, S., Onishi, H., Mima, T. (in submission) TMS-EEG signatures of the effects of transcranial static magnetic field stimulation (tSMS) on cortical excitability. Scientific Report.

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 NBR 事業推進室 特任研究員

畑中 伸彦

自然科学研究機構 生理学研究所 多階層生理機能解析室 助教

知見 聡美

自然科学研究機構 生理学研究所 多階層生理機能解析室 助教

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.

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脳の適応現象を調べている。私たちの脳には体部位局在を示す領野、すなわち体の部位と脳の特定の小領域が1対1に対応している領野が数多くある。例えば、大脳皮質には複数の感覚運動野があり、それぞれに体部位局在が存在する。なかでも一次運動野 (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、上肢領域の微細な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、感覚運動皮質におけるこのような体部位局在が受ける様々な変化について報告されてきた。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、失われた上肢領域に顔面領域が侵入していた。一方、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、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報告されている。

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の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) 行われたが、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。

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。これまで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、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) は中心後回に存在し、体性感覚の情報処理や感覚運動の統合処理を行なっている。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 にも体部位局在の再構成が起こり、切断した上肢を再現していた領域に、顔領域が広がっていたとの報告がある。

本研究においては、幼少時の事故により一側の上肢遠位部を喪失したサル 2 頭を用いて、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。

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。健常側の大脳皮質では、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、手指、手根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

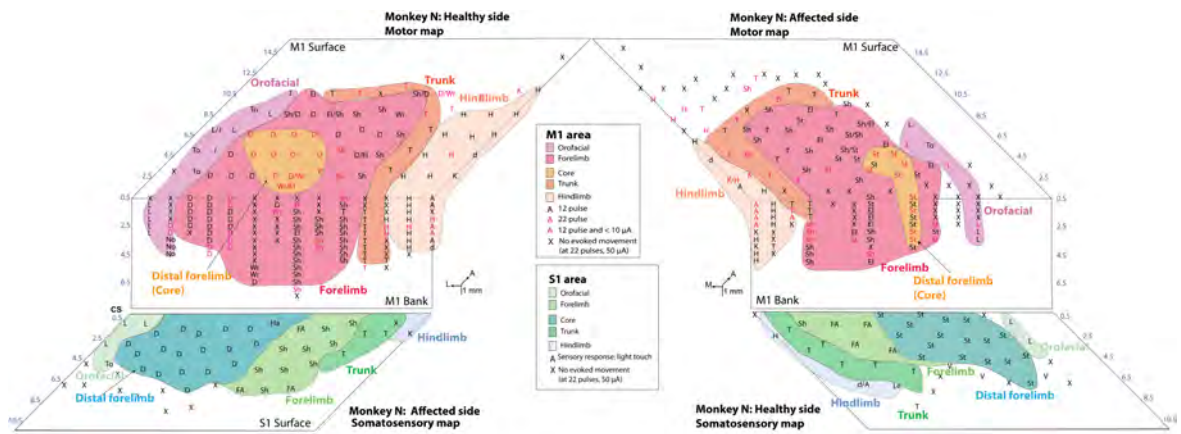


図1 M1, S1の健常側(左)と障害側(右)の体部位局在。(上) ICMSによって誘発される運動誘発される運動によるM1の体部位マップ。(下) 感覚刺激によって誘発される神経活動によるS1の体部位マップ。A, 足関節; D, 上肢指; d, 足趾; El, 肘関節; FA, 前腕, H, 股関節; J, 顎; K, 膝関節, a, 手; L, 口唇; Le, 下肢; No, 鼻; Sh, 肩; St, 断端; T, 体幹; To, 舌; Wr, 手根関節; X, 反応なし。

部が再現されていた(図1)。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 μ A以下)のICMSで断端の筋肉の収縮を誘発した(コア領域、図1で橙色で表示)。したがってM1の遠位領域は、断端領域に取って代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(図1)。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、大脳内側面の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。

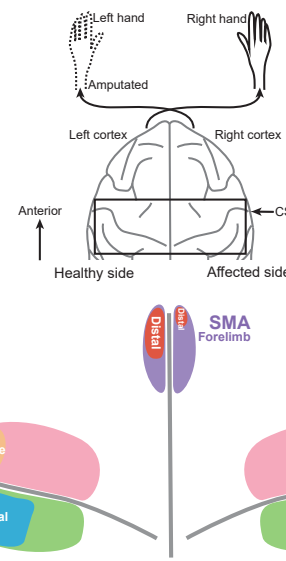


図2 まとめ図

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、大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。一次運動野、補足運動野においては、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、一次体性感覚野では保存される傾向にあった(図2)。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も重要である。

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— There are reports on compensatory plastic changes in the remaining intact brain which are involved in motor functional recovery following stroke. Functional brain imaging has revealed compensatory activation during movements following recovery; our brain imaging using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) suggested compensatory increase of brain activity in the rostral ventral premotor cortex (PMv) during voluntary movements after motor recovery. However, the mechanism by which structural plastic changes underlie functional reorganization is unclear. In this project, therefore, 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 the macaque model of internal capsular infarcts. We observed significant increases in the gray matter volume (GMV) and the dendritic arborization of layer V pyramidal neurons in the contralesional rostral PMv. Immunohistochemical analysis also revealed increased immunoreactivity of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and vesicular glutamate transporter (VGLUT1) in the area. These results indicated that compensatory structural changes occur in the contralesional rostral PMv during motor recovery following internal capsular infarcts, and the dendritic growth and synaptic proliferation of pyramidal neurons may underlie the observed GMV increase. In addition, Our fNIRS data showed that response of oxyhemoglobin in the contralesional rostral PMv had changed in both strength and timing; the peak occurred significantly earlier after recovery from infarction than before infarction. Although it is not clear why these changes in response occurred, this result suggests that changes in strength and timing of oxyhemoglobin response as well as the activated area may be used as an indicator of functional compensations in the motor cortex after stroke.

I. はじめに

これまでの多くの報告から、脳損傷後の脳機能回復の背景として、残存領域における脳の構造および機能的な変化があると考えられている。この変化は健常時よりもダイナミックであり、脳が発揮しうる“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評価し適切に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。これまで本プロジェクト代表者はヒトと脳や筋骨格構造が近いマカクサルをモデル動物として、脳損傷後の機能回復過程で生じる適応的变化を調べてきた。大脳皮質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てきた[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。

II. 目的

臨床に近い病態を持つマカクサル内包梗塞モデルを活用し、運動機能回復過程における脳の機能及び構造的適応機構を解明することにより、脳卒中患者のリハビリテーション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。得られた知見を活用して、脳卒中後のリハビリテーション過程での脳活動変化を評価するシステムの開発を目指す。

III. 研究成果

本年度の具体的成果を以下に2つ挙げ、それぞれ概要を説明する。

A. マカクサル内包脳梗塞後の機能回復過程における分子変化

機能的近赤外分光分析法（fNIRS : functional near-infrared spectroscopy）を用いてマカクサル運動皮質の活動を計測する技術を確立し[3]、把握課題中の運動皮質の活動を計測した。その結果、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、機能回復時には吻側運動前野腹側部（PMv）の活動上昇が見られた[4]。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い、機能的変化の背景にある構造的変化を検証した。VBM 解析の結果から、脳梗塞後運動機能回復が見られた時期には、梗塞対側吻側 PMv で灰白質(GMV)の増加が示唆された [5]。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、梗塞対側吻側 PMv の 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。また神経可塑性に関与する神経栄養因子の一つである brain-derived neurotrophic factor (BDNF) と、興奮性シナプスのマーカーである vesicular glutamate transporter (VGLUT1)の発現も、梗塞対側吻側 PMv で増加していることが示された(Fig. 1)。これらの実験結果から梗塞対側吻側 PMv 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と興奮性シナプスの構造変化があると考えられる。

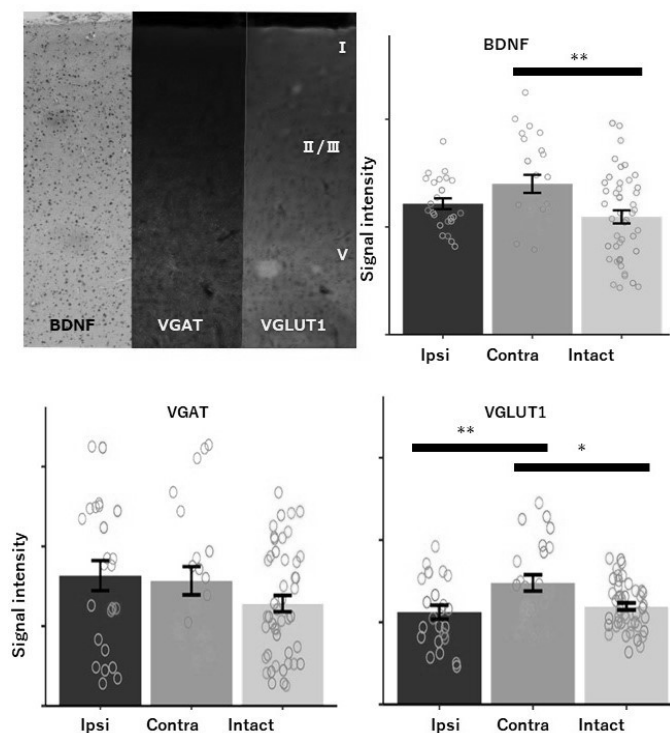


Fig. 1. Immunohistochemical analysis revealed increased immunoreactivity of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and vesicular glutamate transporter (VGLUT1), but not vesicular GABA transporter (VGAT) in pyramidal neurons in the contralesional rostral PMv.

B. 内包梗塞後の回復過程における fNIRS 波形変化と臨床応用

fNIRS による機能代償がみられた吻側 PMv では、血流動態に特徴的な変化がみられた。の機能的血流変化の様態には、興味深い特徴が見いだされた。すなわち、損傷前の運動時に見られるオキシ、デオキシヘモグロビン変化は単一の山もしくは谷をもち、その到達時刻はどちらも同じ 5 秒程度であったのに対して、機能回復後の PMv ではオキシヘモグロビンの到達時刻が 2 秒以上早まる一方で、デオキシヘモグロビンでは到達時刻の早まりが見られず、オキシヘモグロビンと相反する傾向は失われた (Fig. 2)。

現時点では機能代償領域に特有の機能的血流変化が生じる理由を、従来の神経科学の知見に基づいて合理的に説明することは出来ていないが、本結果は機能代償の指標として賦活領域だけでなく fNIRS 波形の変化を使用できる可能性を示唆する。これらの知見を基に、回復度と相関する脳信号の特徴量を抽出し、特徴量の経時変化か

ら回復予測するシステムを開発中である。現在検証用試験機を完成させ、臨床機関である茨城県立医療大学および関連企業と連携し患者での試験を開始している (Fig. 2)。

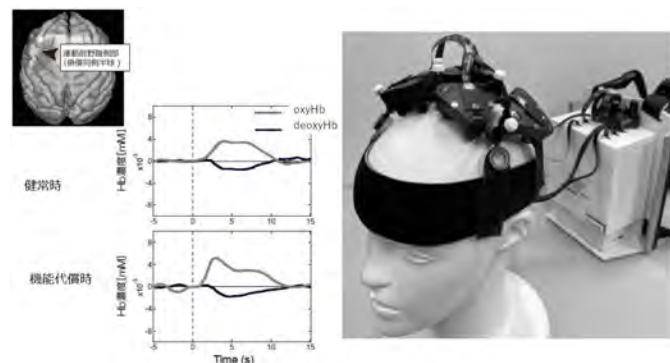


Fig. 2. Response of oxyhemoglobin (Oxy-Hb) in the contralesional rostral PMv had changed in both strength and timing; the peak occurred significantly earlier after recovery from infarction than before infarction. Based on these findings, we are developing a system to extract brain signal features that correlate with the degree of recovery and to predict recovery based on changes in these features over time. The right panel show a prototype system for verification in stroke patients.

IV. おわりに

本年度の成果として、内包後脚梗塞後の運動機能回復過程で生じる損傷対側半球の吻側運動前野腹側部で生じる機能および構造的変化を明らかにした。得られた知見の臨床応用を目指すとともに、より詳細なメカニズム理解のため、大脳皮質を中心とした神経ネットワークの機能および構造的変化に関する解析が今後の課題であると考えている。

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] T. Yamada, H. Kawaguchi, J. Kato, K. Matsuda, N. Higo, "Functional near-infrared spectroscopy for monitoring macaque cerebral motor activity during voluntary movements without head fixation". *Scientific Reports* 8: 11941, 2018
- [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. Matsuda, K. Nagasaka, J. Kato, I. Takashima, N. Higo, "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

A05-17 研究項目の研究成果報告

横山 修

東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野

Abstract—体性感覚情報は運動制御において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末梢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た。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、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関連する高ガンマ帯域・ベータ帯域の活動強度、およびベータ帯域におけるそれらの領域間の情報の流れが大きく変化した。その後、約 2 週間かけて運動パフォーマンスは切断前と同程度のレベルまで徐々に回復し、同様の時間経過を辿って、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の強度、およびベータ帯域の情報の流れが切断前と同様の状態に近づいていったことがわかった。こうした大脳活動の変化が運動機能の回復に寄与した可能性がある。本研究結果によって、末梢からの体性感覚情報入力の欠損に対して大脳が活動をダイナミックに変化させ適応する過程を明らかにした。

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自体だけでなく、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[1,2]。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[3-5]。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[6]。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[6]。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わかっていない。

II. 目的

本研究は、脊髄後根を切断することによって、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させた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

ニホンザル 2 頭に上肢の到達把持運動課題を訓練し、大脳左半球一次運動野 (M1)、運動前野、一次体性感覚野 (S1) の上肢領域表面にシート状多電極アレイを留置した後、外科的手術によって、右上肢からの体性感覚信号の脊髄への入力経路である、右側の下部頸髄 (C6-8) に入る後根を切断した (Fig. 1 左)。麻酔下における末梢 (右上肢) の電気刺激に対する S1 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)。

脊髄後根の切断による上肢体性感覚障害モデルサルの作製

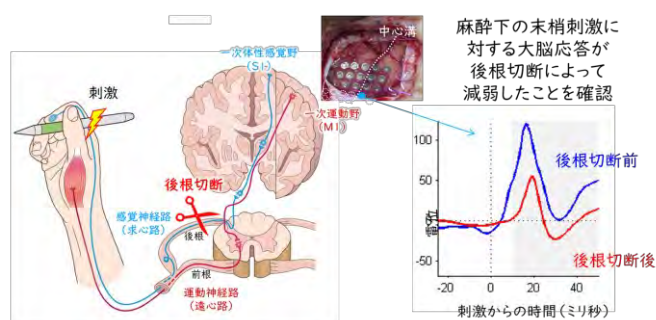


Fig. 1. (左) 身体末梢と中樞神経系の間で体性感覚情報と運動指令を伝達する体性感覚神経路と運動神経路、および、本実験で切断した後根の位置を表す模式図。(右) 下部頸髄に入る後根 (C6-C8) の切断後、麻酔下において、母指内転筋への刺激に対する一次体性感覚皮質の応答 (体性感覚誘発電位) は減弱した。

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。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. 2)。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。

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、到達運動開始時の S1 および M1 の高ガンマ (80–120 Hz) 活動が切断前より増大していたことがわかった。さらに、レンジャー因果解析によって脳領域間の情報の流れを検討したところ、運動準備時の S1 から M1 へのベータ帯域 (15–30 Hz) を介した情報の流れ、および運動開始時の M1 から S1 へのベータ帯域を介した情報の流れも減少していたことがわかった。その後、運動パフォーマンスの回復に伴って S1・M1 の高ガンマ活動レベル、および M1 から S1 へのベータ帯域を介した情報の流れが徐々に後根切断前と同程度に戻っていったことが明らかとなった (Fig. 2) [7]。後根切断直後に観察された、運動開始時の大脳皮質高ガンマ活動の増大は、筋活動を生成するための、脊髄反射減少に対する補償機序であると考えられる。また、後根切断によって減少した、運動開始時の M1 から S1 への情報の流れは遠心性コピーを反映し、運動機能の回復に伴ってフィードフォワード内部モデルが再作成され、予測が徐々に再び可能になっていったことを反映している可能性がある。これら大脳皮質活動の適応的变化が、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を支える神経基盤となっていると考えられる。

IV. おわりに

本研究では、ニホンザルの脊髄後根を切断することによって上肢の体性感覚を選択的に障害させたサルを作製し、後根切断直後、および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変化を縦断的に調べることによって、運動機能回復に伴う活動レベルおよび脳領域間の情報の流れの変化を明らかにした。これらの結果は、大脳による、後根切断によって置かれた新たな状態に対する迅速で大規模な適応的变化、そして、その後、予測と制御の機能を徐々に再獲得していく漸進的な適応的变化の過程を反映していると考えられる。

今回実施した実験では、損傷と同側脳半球の運動・体性感覚皮質のみの活動を記録・解析した。しかし、外側皮質脊髄路損傷による脊髄損傷モデルサルの運動機能回復機序[8]と同様、損傷と反対側脳半球の運動皮質・体性感覚皮質も運動機能の回復に関与している可能性がある。また、他の脳領域や延髄や視床などの皮質下構造においても、活動の再編成が起こっている可能性がある。

健常時を含め、運動神経回路と体性感覚神経回路のクロストークの全容解明を進めていくことで、脊髄損傷や脳卒中などの中枢神経損傷後の機能回復を促進する新たなリハビリテーション方法や神経補綴法の開発に繋がることが期待される。

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] T. Umeda, O. Yokoyama, M. Suzuki, M. Kaneshige, T. Isa, and Y. Nishimura, "Future spinal reflex is embedded in primary motor cortex output," *bioRxiv [preprint]*, 2023. doi: 10.1101/2023.06.19.545500
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] R. Forget, and Y. Lamarre, "Rapid elbow flexion in the absence of proprioceptive and cutaneous feedback," *Hum. Neurobiol.*, vol. 6, pp. 27-37, 1987.
- [6] C. Darian-Smith, and M.M. Cifferri, "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.
- [7] 横山修. Adaptive changes in cortical activity during recovery of motor function after transection of the dorsal roots in monkeys. 第 53 回日本臨床神経生理学学会, 2023 年 12 月 1 日
- [8] Y. Nishimura, H. Onoe, Y. Morichika, S. Perfiliev, H. Tsukada, and T. Isa, "Time-dependent central compensatory mechanisms of finger dexterity after spinal cord injury," *Science*, 318 (5853), pp. 1150-1155, 2007

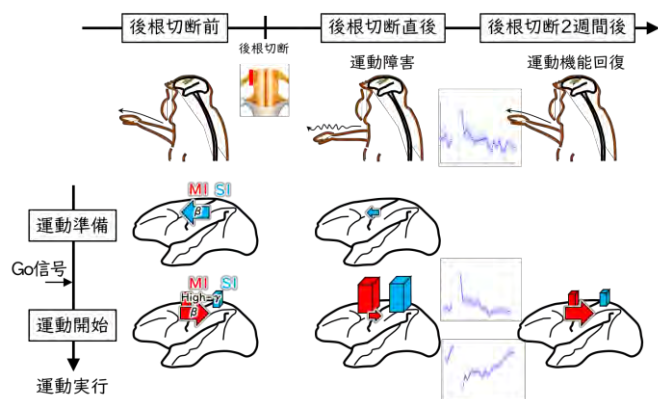


Fig. 2. 後根切断前後・運動機能回復過程における、運動パフォーマンスおよび大脳一次運動皮質 (M1) ・一次体性感覚皮質 (S1) の運動関連活動強度 (棒プロット) および情報の流れ (矢印) の変化のまとめ

B班（システム工学）の活動報告

近藤 敏之

東京農工大学大学院工学研究院

t_kondo@cc.tuat.ac.jp

I. 目的

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

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

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

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

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

II. 班構成

上述の目的を達するため、B班には4つの研究項目が計画研究として設置されている。また、昨年度から10の研究項目が第二期公募研究として参画している。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。

詳細は各研究項目の報告を参照されたい。

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）、宮下 恵（農工大）

脳活動・筋活動・行動などの長期マルチモーダルデータの背後にある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み。

本年度は、A班（神経科学）から脳活動データ（睡眠脳波、神経スパイクデータ）の提供を受け、多次元時系列から潜在変数の抽出と動的グラフ構造の推定を行い、手法の有効性検証、立位から歩行への遷移に出現する高齢者の特徴解析、二者協調運動学習下のハイパースキャ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）

筋再配置に伴って生じる生体構造の再構成の学習機序を、人を対象とする仮想手術実験ならびに筋骨格モデルを用いた解析によって解明する。

本年度は、筋再配置後の筋活動変化に関わる脳活動の解析、強化学習を用いたサルの筋骨格シミュレーションによる運動学習過程の再現、運動学習の速度を説明する理論的枠組みについてモデルを提案した。

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（立教大）、安琪（東大）

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、脳変性患者における運動主体感の変容と小字症の関係性検証、運動学習におけるメタ学習の計算理論と実証、深層学習による動作解析に基づく能動的推論説の検証、経時的に運動機能を評価可能なシステムの開発などに取り組んだ。

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）
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た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

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)

人間の姿勢制御モードの自動切替え機構を環境に応じて自己組織的に実行できるニューラルネットワークモデルを構築し、運動速度に応じた適応的な筋制御が可能であることを示した。

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)

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ため、3次元精密筋骨格モデルと神経回路網モデルを組み合わせた歩行シミュレーションを構築し、歩行運動解析を行った。

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)

本年度は、実際の新生児および乳児の運動を再現しうる運動生成手法を提案し、利用することで、身体性のみで生成されうる感覚運動情報構造を示した。

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)

無向グラフを用いた低次元空間同定手法を皮質脳波に適用し、脳機能結合の低次元ダイナミクスを検討した。また、E/I バランスを評価する手法を開発・適用し、これが運動状態を反映する特徴を観測できる可能性を示した。

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)

生体が体现する「神経回路の再利用」を説明可能な数理モデルを強化学習の枠組みで検討した。筋骨格アームを用いたシミュレーションにより、その有用性を確認した。

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)

没入型 VR 技術を用いて眼と身体の間隔を改変した視覚-運動協応関係に介入し、それにともなう知覚・行動の変化を長期実験により解析した。

研究項目 *B05-7* ヒト静止立位の微小転倒に伴う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)

立位姿勢の間欠制御仮説における脳内メカニズム解明を目指し、外乱応答と脳活動の解析を行った。脳波の β リバウンドが、間欠制御 OFF 期間に相当する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可能性を明らかにした。

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)

サル高次運動野の機能解明に向けて、運動前野と補足運動野の機能分化解明に用いられた順序動作課題を学習可能な強化学習モデルの構築に取り組んだ。

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)

脳機能個人差を考慮したニューロフィードバック訓練を実現するため、定常状態視覚・体性感覚誘発電位 SSVEP/SSSEP 応答により注意レベルで被験者をグループ化してニューロフィードバック訓練の分析を行った。

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)

視覚回転変換課題の運動学習下の脳機能画像を DCM 解析し、探索的適応の神経回路を同定した。また、AR 技術を用いた介入により、探索行動に基づく適応が促進される可能性を示した。

III. 活動報告

本年度は、班として以下の活動を行った。

- 2023年11月20日、国際会議 HMS2023 (名古屋大学) プレナリー講演として、B05-5 の小林准教授 (静岡大学) 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、B05-4 の南部准教授による Keynote Talk を含む6件の発表があり、活発な議論が行われた。
- 2023年2月16-17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 (東京農工大学) 3セッション13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。

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) Tensor decomposition and probabilistic latent variable model for analyzing long-term 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変化や、高齢化に伴うゆっくりとした身体変化に対し、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動的に再構築し、適応していると考えられる。我々は脳が示すこのような適応力を超適応 (hyper-adaptability) と呼ぶ。数多の脳神経科学的研究の知見が、我々の脳内で超適応が生じていることを示しているが、脳活動データを統計処理する解析的アプローチのみでは、神経ネットワークのシステムの挙動により発現する超適応のメカニズムを解明することは困難であると考えられる。そこで本研究項目では、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、動的構造の再構成に関する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、長期間に渡って計測された脳活動時系列から低次元潜在構造を抽出し、その協調的活動を動的ネットワーク構造として推定する解析手法の構築に取り組んだ。

本年度は、脳活動に内在する動的構造の推定 [1] に関する研究に取り組んだ。具体的には、A05-7 (松本) から提供され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。さらに、A01 (相澤) より提供された、運動下マウスの脳から計測した電気生理学的データに対し、同手法を適用した。Fig. 1 に示すように、潜在変数間の同時活動の関係を運動学習に固有のグラフ構造として抽出す

るとともに、その活動動態の動的特徴をチャンネルと周波数帯の組み合わせとして可視化することができた。

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、健康若年者に比較して、歩行開始時 (立位姿勢) の足圧中心 (Center of Pressure: CoP) の移動量・移動時間の減少が報告されている。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)。

前年度では筋骨格系身体モデルにおいて、股関節・腰関節の剛性が完全に0とできず、仮想的な補助具を付けた歩行シミュレーションとなっていた。そのため、実際のヒトとの比較をすることは困難であった。そこで、今年度では全関節の剛性を0とすることが可能な設計手法を提案し、歩行を可能とする制御器を設計した。この歩行に基づき歩行開始動作を設計し解析を行った。

ヒトは所望の動作において多数の筋を同時に制御する必要がある。さらにヒトには神経伝達時間を要し、ノイズも存在することから常に精密な動作が可能ではない。ヒトと比較するための計算機モデルの構築には、これらの条件を踏まえる必要がある。歩行開始動作においては 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、歩行開始動作の解明には三次元計算機モデルの構築が必要となる。さらに、歩行開始動作と付随する立位・歩行の計算機モデルも構築する必要がある。以上のことから、下肢・体幹で70筋・15関節自由度を有し、神経伝達時間20[ms]、モータノイズが存在する身体モデルにおける歩行および歩行開始動作を設計した。

ここで上記の条件における制御器を設計し妥当な歩行を得ることは設計パラメータが膨大となり非常に困難である。そこで我々は1)FF制御器の付与、2)段階的最適化手法の適用によりこれを解決した。1)は時間遅れのないFF制御を設計し、時間遅れのあるFB制御を設計してノイズに対処する方法である。2)は各制御の設計において、自由度の一部を固定して最適化を行う。その最適解を初期値として順次自由度の固定を解放することで歩行制御パラメータを得る手法である。その結果、歩容は膝が外側を向く外股歩行となっているものの歩行可能なことを確認した [6]。

また、歩行開始動作の神経系コントローラを上記の歩行を可能とするべく設計した。姿勢維持制御から歩行制御に

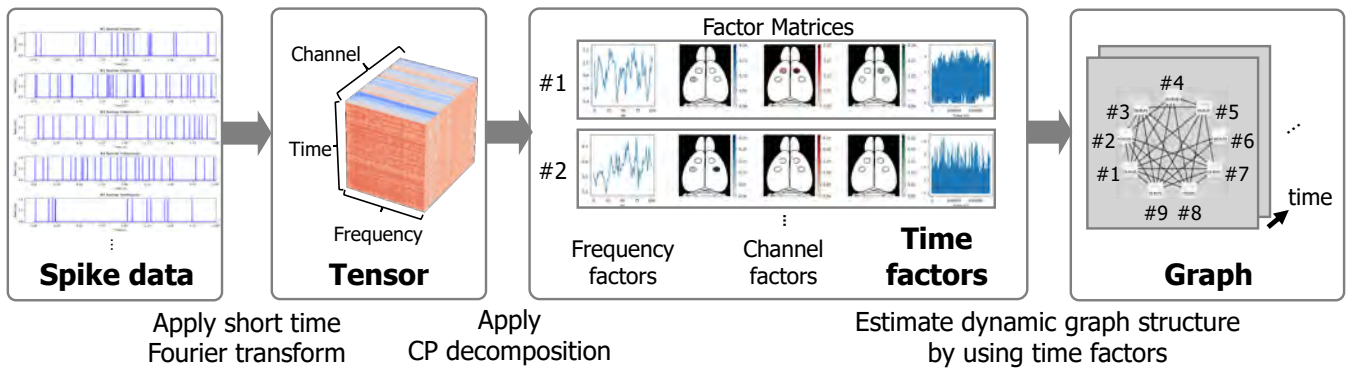


Fig. 1. Structural change in multi-unit recording data of mice in action identified by using Tensor decomposition and TVGL.

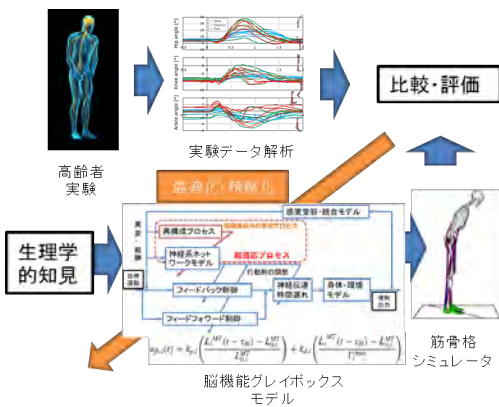


Fig. 2. Constructive modeling approach.

切り替えるのみでは転倒することを確認した。そこで歩行開始動作における目標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設計した。その結果、歩行に遷移可能な解を得た。さらに解析の結果、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る。しかし、十分な初期速度を出すに至らず4歩目に転倒することも観察された。すなわち、歩行開始動作は1歩目のみならず2歩目以降にも歩行とは異なる動作が必要な可能性がある。

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を組み合わせた運動機能評価・運動学習実験に取り組んでいる。

本年度は、ロボットマニピュランダムを用いた受動運動学習時の運動速度の違いが運動学習に及ぼす影響を調べる研究 [3] に取り組んだ。視覚回転変換下の到達運動学習実験の結果、スローな受動運動経験が事後の運動能力を高めること、さらにはこの結果が体性感覚の変化には起因しないことを見出した。

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脳活動をコヒーレンス解析するハイパースキャニング実験を行った [4]。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 [5]。

III. おわりに

最終年度の本年度は、A 班 (神経科学班) から脳活動データ (睡眠脳波, 神経スパイクデータ) の提供を受け、提案する動的構造解析手法を適用し、潜在変数の抽出と動的グラフ構造解析手法の有効性検証に努めた。また、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、二者協調運動下のハイパースキャ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、超適応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] 宮下, 矢野, 近藤, テンソル分解と動的グラフ構造推定を用いた睡眠時 EEG データの解析, 第 36 回自律分散システム・シンポジウム資料集, 2A1-3, pp.61-64, 2/17/2024, 東京.
- [2] Saki Niiyama, Rie Yoshida, Tamami Sudo, Megumi Miyashita and Toshiyuki Kondo, Modulated Brain Networks via Motor Learning, 2023 International Symposium on Micro-NanoMechanics and Human Science (MHS2023), Nagoya, Japan (11/20, 2023).
- [3] Mizuki Miyazawa, Yoshikatsu Hayashi, Tamami Sudo, Megumi Miyashita and Toshiyuki Kondo, Hand Velocity in Passive Motor Experience affects Visuomotor Adaptation, The 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), Sydney, Australia, (7/24-27, 2023).
- [4] Ozge Ozlem Saracbası, William Harwin, Toshiyuki Kondo and Yoshikatsu Hayashi, Sequential Learning: A Pilot Hyperscanning Study, The IEEE World Haptics 2023 conference, Delft, Netherlands, (7/10-13, 2023).
- [5] Naoya Yamamoto, Takato Matsumoto, Tamami Sudo, Megumi Miyashita and Toshiyuki Kondo, Quantitative measurement of finger usage in stroke hemiplegia using ring-shaped wearable devices, Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 20, 73, 2023.
- [6] 千葉龍介, 江藤人拓, 尾村優一郎, 上西康平, 高草木薫, 太田順, 三次元筋骨格モデルにおける歩行最適化手法の検討, 第 36 回自律分散システム・シンポジウム資料集, 2A1-1, pp.54-57, 2/17/2024, 東京.

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—本年度の具体的な成果は、大きく分けて次の3項目である。1. 筋活動と脳活動の回帰分析により、筋再配置後の筋活動変化に関わる脳活動を示した。2. 強化学習を用いたサル筋骨格シミュレーションにより、運動獲得のための学習過程を再現した。3. 到達運動の学習に関して逆モデルの学習速度の違いを説明する理論的な枠組みを提案した。

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

本年度の具体的な成果を以下に3つ挙げ概要を説明する。

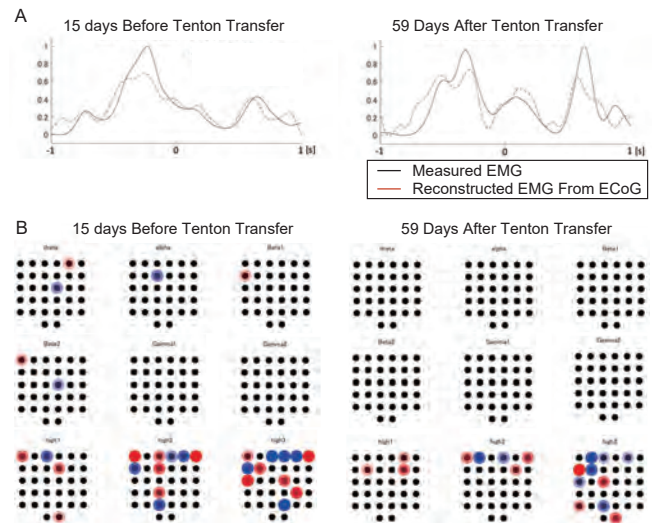


Fig. 1. 脳活動による筋電の再構成。筋再配置前及び筋再配置後のそれぞれ一試行の結果を示す。A: 脳波から再構成した筋活動と計測した筋活動の比較。図中の数字は相関係数を表す。B: 再構成に使われた M1 内の脳部位。再構成に正の寄与した赤、負の寄与をしたものを青で表す。

A. 筋再配置後の運動回復に伴うサル筋活動変化の解析

手指の筋再配置後の回復過程におけるこれまでの研究で、筋の同期関係である筋シナジーを単位として筋活動が入れ替わり、その後元の活動に戻るとともに運動のパフォーマンスが改善する段階的な変化が見られていた。本年度、この過程における筋活動と脳活動の関係性を調べることで、回復過程における脳活動の変化を捉える研究を行った [1]。

1 頭のマカクサルに対して、指を屈曲、伸展させる 2 つの筋肉を入れ替える筋再配置を施し、把持運動中の筋活動と脳活動を計測した。計測した筋活動と脳活動の間の回帰分析を行うことで、筋活動がどの脳部位および周波数の脳活動の組み合わせによって構成されているかを調べた。特に、筋活動に一定以上の寄与をする要素を明らかにするために、スパース回帰を用いた回帰分析を行った。

スパース回帰の結果、主に 3 種類の高周波数における計 20~30 程度の脳部位の活動によって、高い精度で筋活動が再構成されることがわかった (図 1)。さらに、筋再配置前後における活動を比較すると、筋再配置直後と共に、筋再配置の約 3 ヶ月後を境に活動する脳波の傾向が変化する様子がみられた。このことから、回復に伴う脳活動の変化が、筋活動と同様に段階的に生じている可能性が示された。

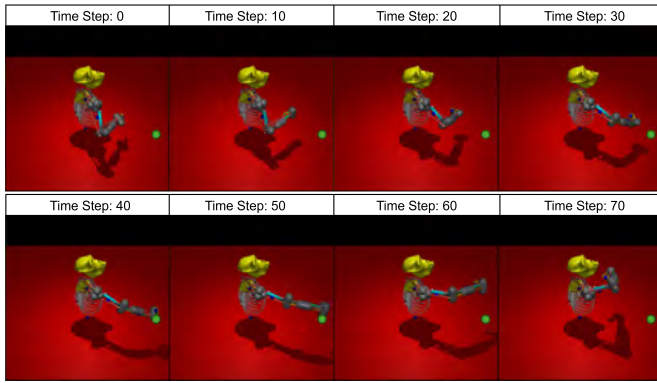


Fig. 2. 強化学習によって獲得された動作。

B. サル筋骨格モデルと強化学習による運動獲得過程の再現

筋再配置後の運動回復戦略を調べるために、これまでに筋骨格シミュレーションソフト MuJoCo 上でサルの筋骨格筋モデルを構築し、モデル上で筋配置を行った際の筋再配置前後の筋活動及び筋シナジーの変化を調べてきた。本年度は、回復時の運動再獲得過程を再現するために、サルの筋骨格筋モデルに対して、強化学習による到達保持運動の学習環境の構築を行った。連続な状態空間と行動空間が扱える深層強化学習の手法である Deep Deterministic Policy Gradient (DDPG) を用いて学習系を構築し、MuJoCo 上で構築したサルの筋骨格モデルに対して学習を行ったところ、到達及び餌食べ動作を再現できることがわかった (図 2)。

C. 運動学習の速度を説明する理論的な枠組み

筋の付け替え手術において、どの筋肉を付け替えたかによって、運動の適応の速度が異なる。これまでの理論では、シナジーの変換後の力ベクトルの方向により「Compatible (互換)」や「incompatible (非互換)」と区別されていた。しかしながら Compatible なケースであっても運動学習に時間が要する場合も見られた。このことから異なる指標により運動学習の速度を説明できるモデル化を試みた [2]。

参加者はノートパソコンのトラックパッドを用いてリーチング課題を行った。各実験セッションは異なる日に行われ、8 試行からなる 13 ブロックで構成された。最初の 5 ブロックはベースライン・ブロックであり、カーソル・フィードバックは垂直であった。次の 25 ブロックは摂動ブロックであり、カーソルの位置は変換 T によって変換された (実験 1: 拡大縮小と回転、実験 2: 回転)。最後の 13 ブロックは反摂動ブロックであり、T の回転成分の方向が入れ替わった。実験 1 と実験 2 は同じセッション構成であった。各試行は、カーソルが仮想環境の中心にある状態から始まった。ターゲットが現れた後、参加者は素早くカーソルをターゲットに移動させた。参加者は、カーソルの最終的な位置の視覚的フィードバックのみが示された。

新しい環境において正しい筋活動を生成するためには、新たな環境の逆モデルを獲得する必要がある。環境のモデルを \mathbf{P} とし、 N_m 次元の運動指令を \mathbf{m} とする。 $\sigma(\mathbf{m})$ を運動指令から変換された力ベクトルとすると、最終的な力ベクトル \mathbf{f}_r は、 $\mathbf{f}_r = \mathbf{P}\sigma(\mathbf{m}) = \mathbf{g}(\mathbf{m})$ となる。逆モデルは、 $\mathbf{g}^{-1}(\mathbf{f}) = \mathbf{W}\Phi(\mathbf{f}) = \mathbf{m}$ とかける。ここで、 Φ は

神経回路モデルを表し、 \mathbf{W} は重みベクトルである。学習は、望みの力ベクトル \mathbf{f}_d と \mathbf{f}_r の差を小さくすることなので、 $J = \frac{1}{2}\|\mathbf{f}_d - \mathbf{f}_r\|^2$ となり、2 次までで近似すると $J(\mathbf{w}) = J(\mathbf{w}^*) + \frac{1}{2}(\mathbf{w} - \mathbf{w}^*)^T \mathbf{H}(\mathbf{w} - \mathbf{w}^*)$ となる。ここで、 \mathbf{H} は J のヘッセ行列である。収束の速さは、ヘッセ行列の最大 (λ_{Hmax}) と最小固有値 (λ_{Hmin}) の比と関係することが知られている。

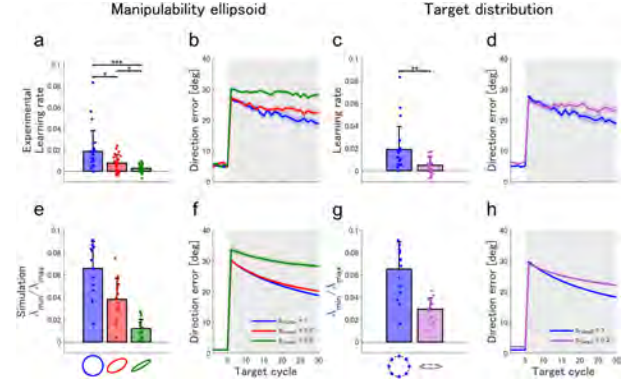


Fig. 3. 実験結果とシミュレーション結果

異方性スケーリング (実験 1) と異方性ターゲット分布タスク (実験 2) における実験結果とシミュレーション結果を図 3 に示す。a. と c. は、実験 1, 2 の実験学習率を示している。e. は、実験 1 の 3 つのスケーリング条件における学習の最も遅い時間定数の推定値である $\lambda_{Hmin}/\lambda_{Hmax}$ 、であり、g. は実験 2 の 2 つのスケーリング条件のシミュレーション結果である。b. と d. は、実験 1 と実験 2 での学習中の初期方向の実験平均誤差を示す。f. と h. は、実験 1, 2 の 3 つのスケーリング条件での学習中の初期方向のシミュレーション平均誤差 (15 人のシミュレートされた参加者の平均) を示す。

「Compatible(互換)」や「incompatible(非互換)」の条件でも同じようにヘッセ行列の固有値の最大値と最小値の比に応じて学習速度が異なることがシミュレーションからも示唆される結果を得た。

IV. おわりに

最後に本年度の成果をまとめる。筋再配置後の脳活動変化の解析では、回帰分析によって筋活動生成に関わる脳活動を調べることで、筋再配置後の筋活動変化に関わる脳活動が明らかになってきた。サルの筋骨格シミュレーションの研究では、強化学習を用いて運動再獲得のための学習過程を再現できるようになった。また、運動適応の学習速度を再現する学習制御モデルを提案した。

REFERENCES

- [1] 姫路康太郎, 船戸徹郎, Roland Philipp, 太田直仁, 原友紀, 関和彦. 筋再配置後の運動回復におけるサルの脳活動変化の解析第 36 回自律分散システム・シンポジウム, 1A2-5, 2024.
- [2] Victor R. Barradas and Yasuharu Koike and Nicolas Schweighofer, Theoretical limits on the speed of learning inverse models explain the rate of adaptation in arm reaching tasks, Neural Networks, 170, 376-389, 2024

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過程に与える影響を解明し、身体制御の変化を定量的に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ドリハビリテーション手法の提案と検証を行う。本年度の成果は次の通りである。1) パーキンソン病患者の運動主体感の変容の調査や脊髄小脳変性症患者における大脳の代償機序、2) メタ学習の計算理論の構築と実証、3) 深層学習による動作データに基づく運動主体感の予測モデルの構築、4) 使用者の意欲を高めるための運動機能評価システムの構築。

I. はじめに

B03 項目は身体認知や情動といった人の認知的な面から新たな介入手法が身体認知や情動を介して、超適応機能を獲得する過程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に、脳情報のデコーディング技術を開発し、身体認知や情動を定量的に測定する手法を確立する。次にモデルベースドリハビリテーション手法を検証するために、ロボティック介入プラットフォームの開発を行う。具体的には運動機能が低下した人において、超適応過程の定量的な測定とモデル化を行い、超適応の数理モデルに基づき、モデルベースドリハビリテーション手法を提案し、検証する。

II. 目的

本研究項目の具体的な目的は、動作介入を伴ったり運動学習や長期間に渡る学習過程において、生体の身体認知や情動、運動制御則の再編成過程を表現可能な数理モデルを構築し、それに基づくモデルベースドリハビリテーション手法を提案することである。具体的には脳変性疾患や統合失調症などの身体意識と身体制御の失調が伴う臨床例を対象に、生体構造ならびに運動制御則の変化についてモデル構築を行う。

III. 研究成果

本年度の B03 項目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. 脳変性患者における運動主体感の変容と超適応

浅間（東京大学）のグループでは、パーキンソン病患者の運動主体感の変容と小字症の関係性の検証を試みた。

45 名のパーキンソン病患者を対象とし、書字の特徴から、漸減的小字症群（PM 群; progressive micrographia）と一貫性小字症群（CM 群; consistence micrographia）、小字症なし群に分け、運動主体感の生起に寄与する運動制御における規則性の判断課題の成績を比較した。その結果、小字症なし群と比較し、PM 群において、規則性の判断課題の成績が低下していることが示された(Fig. 1)。小字症の背景に運動主体感の変容が存在することが示唆された。

さらに、B03 グループでは、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が、大脳によってどのように代償されているのかを明らかにするために、構造画像解析による容積の変化を調査した。これまで、患者群において大脳容積の増大している領域を示してきたが、各領域の増大に、各患者間で共通のパターンが存在するかは不明であった。そこで、容積の増加パターンの存在を調査するために、50 名の患者の大脳の容積（68 領域）を主成分分析によって次元削減し、各成分の点数に基づいてクラスター分類を行った。その結果、4 つのクラスターに分類され、その内の 2 つのクラスター間に運動機能のスコア（SARA スコア）に有意差を認めた [1]。これらのクラスター間の運動機能の差より、大脳による適応的な神経活動のパターンの存在もしくは非適応的な神経活動パターンの存在が推察された。

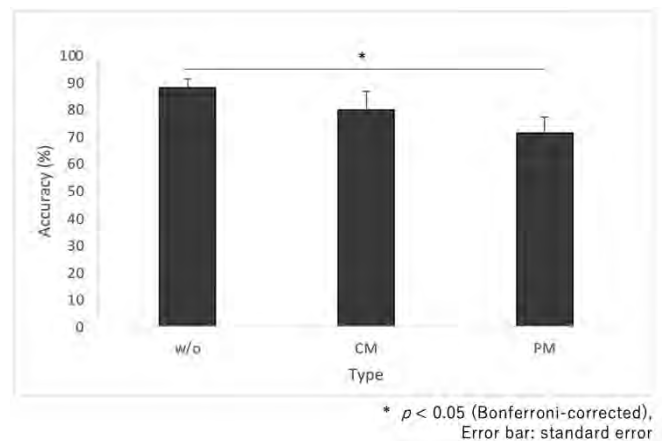


Fig. 1 Performance of each group in the task assessing the regularity of motor control

B. 運動メタ学習の計算理論と実証

学習の加速や汎化といった「超適応現象」は、制御不能な過剰活動や機能の抑制ではなく、生物が持つ熟練した学習調整能力の表れであると言える。このような生物固有の学習調整能力、すなわち「学習の学習」は、メタ学習能力として定義可能であり、このメタ学習機能は教育学や認知心理学、そして機械学習においても研究の対象となっている。運動適応や運動学習の分野においても、学習率の上昇といった現象が観測されているが、これまで計算論は誤差の最小化に限定され、メタ学習を包括的に説明する理論は存在していなかった。

井澤（筑波大学）のグループは、世界で初めて運動学習のメタ学習に関する計算モデルを最適化原理から導き出した(Fig. 2) [2]。このモデルは、多様なメタ学習現象を統一的に説明できること、また既存のモデルではこれらの現象を説明できないことを示した。さらに、モデルを検証するために新しい実験パラダイムを開発し、人間が軌道誤差と報酬を試行をまたいで統合し、メタ学習を実現することを明らかにした。

これまで運動学習モデルは、運動軌道の予測誤差の最小化を目的関数とした単純なシステムとしてモデル化されてきた。しかし、誤差最小化の生態学的意味については明らかではなかった。我々のモデルは最適化原理に基づいており、軌道誤差の最小化よりも報酬の最大化と罰の最小化を優先する。この枠組みにおいて、誤差最小化が罰の最小化に関連づけられる場合に、軌道誤差最小化理論の生態学的な意義を見出すことができた。このメタ学習理論は運動学習理論を新たな段階へと進展させる。

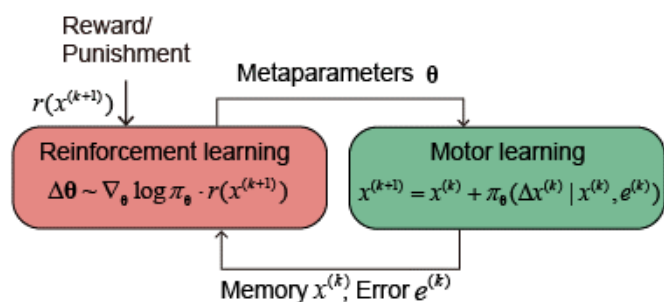


Fig. 2 Model Structure of Meta-learning

C. 深層学習による動作解析に基づく能動的推論説の検証

温（立教大学）のグループは、主体感の探索行動を解析するため、2次元平面上のマウスの運動軌跡を、ディープニューラルネットワークを用いて学習させた。学習後の隠れ層のニューロンの情報に基づき、実験参加者

が実際に描いた軌道と画面上に提示された軌道の類似性と違いを計算し、実験参加者の運動主体感を高い精度で推定した[3]。さらに、この手法は統合失調症患者の制御検出精度の低下を正確に予測できた[4]。この結果から、統合失調症患者の主体感の低下は、単に知覚レベルや判断レベルの変容ではなく、行動方略の生成にも問題が生じていることが明らかにされた。この成果に基づいて、主体感の生起の基礎となる行動から情報を抽出し、モデル化するという斬新な研究アプローチにつながる。

D. 運動機能の評価システム

脳損傷や加齢に伴い運動機能は低下し、日常生活動作が阻害される。それに対して、リハビリテーションや日々の運動習慣が重要となる。我々の研究グループでは人の認知や情動に着目しており、人に自分自身の運動機能を提示することで意欲をもってリハビリテーションに取り組んでもらうことを目的としている。

安（東京大学）のグループでは、本年はデイケアに通う高齢者を対象に福祉用具に取り付けた力センサの情報から、使用者の筋力とバランス能力を推定するシステムを構築し、それぞれ精度よく推定できることを確認した。本システムを用いることで、使用者にセンサを貼り付けることなく経時的な運動機能の変化を計測し、その変化を提示できるようになった。本システムを利用することで、デイケアなどで行うトレーニングの効果を簡便に提示することができ、意欲の向上が期待される。

IV. おわりに

B03 項目では本年度は、脳変性患者における運動主体感の変容や、それを動作から推定する手法の構築を行った。また運動のメタ学習における計算論的モデルを提案し、既存の誤差最小化を超えた新たな学習理論を構築した。さらに簡便な運動機能評価手法を構築することで、運動学習を行う人の意欲を向上させるシステムを提案した。

REFERENCES

- [1] Hamada, H., Kikuchi, Y., Wen, W., An Q., Yamashita, A., & Asama, H. "Characteristics of Structural Changes in the Cerebrum of Patients with Spinocerebellar Degeneration", Neuroscience 2023 (SfN2023), Washington D.C. (USA), November 2023.
- [2] Sugiyama, Taisei, Nicolas Schweighofer, and Jun Izawa. "Reinforcement learning establishes a minimal metacognitive process to monitor and control motor learning performance." Nature Communications 14.1 (2023): 3988.
- [3] A. Y. Chang, H. Oi, T. Maeda, and W. Wen, "The sense of agency from active causal inference," bioRxiv, 2024, doi: 10.1101/2024.01.29.577723.
- [4] H. Oi, W. Wen, A. Chang, H. Uchida, T. Maeda, and K. Hospital, "Hierarchical components of sense of agency in schizophrenia: From motor control to self-attribution," PsyArXiv, 2023, doi: 10.31234/osf.io/y3aes.

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21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, 金谷, 尾崎, 川野, 金井, 尾村, 侯, 藤原, 牧野, 西澤, 石川)から構成されている。

II. 研究成果

A. 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。この制御モデルで異常姿勢での立位を実現するため、パーキンソン病患者の異常姿勢の解析を行った。ここでは、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。これにより、パーキンソン病患者様の立位を実現する筋緊張パラメータを推定できたほか、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 [1]。また、「筋緊張の増加に対して、異常姿勢における動揺がそれ以外の姿勢と比較して小さくなっているため、異常姿勢を呈する」という仮説が支持された。

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) の解析と、モデル制御パラメータの関係の検証を行った。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 [2]。また、同様に DAT-SPECT 画像を入力とするニューラルネットワークモデルを用いることで、[1]で扱った筋緊張パラメータの大きさを推定できることを示した [3]。推定においては DAT が集積するとされる線条体周辺が注目されており (Fig. 1)、既存の知見との一致が見られた。これにより、脳内神経物質の状態(量・分布)と現れる行動-生理反応の関係を記述するための基盤が実現された。脳内のドーパミンから脊髄下行路を通して姿勢動揺を表現できるため、大脳基底核内のドーパミンが関連する疾患の病態検証に応用できる可能性がある。

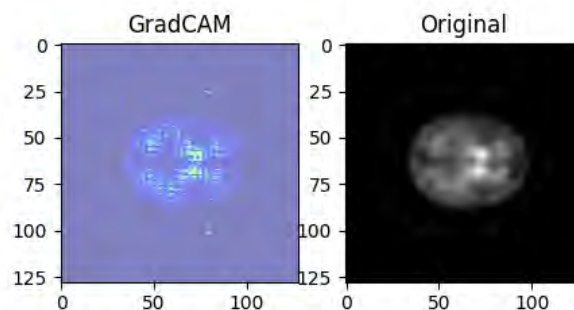


Fig. 1 筋緊張パラメータの大きさを推定した際の、Grad-CAMによる可視化結果。赤色に近いほど、推定において注目された。

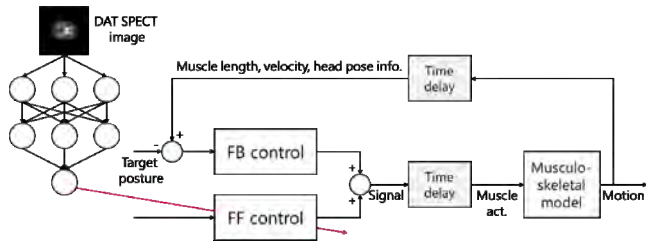


Fig. 2 脳画像と立位姿勢制御モデル、筋骨格モデルを用いて、神経伝達物質の状態から現れる行動-生理反応までを記述する。

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。これまでに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[4]。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[5]。これら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、難易度の調整が幅広くできる運動課題として、随意動揺やステッピングを用いることにした。今年度は、随意動揺の基礎実験を国際誌に投稿し[6]、ステッピングを用いた患者実験を遂行した。また、パーキンソン病で併存する事がある疼痛が、姿勢・運動パフォーマンスの低下にどう影響しているのかを明らかにするためにまず健常者に実験的に疼痛を与えた研究を国際誌に投稿した[7]。さらに、より原始的な姿勢・運動での実験系構築のための基礎研究も行った[8]。

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[6]と脳活動[9]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。

2) マルチタスク時の姿勢制御に対するドーパミンの影響

二重課題時に対するドーパミンの影響を調べるため、パーキンソン病患者を対象に、ON状態とOFF状態の2

つの状態で、課題成績と脳活動を検討した。課題は、計算課題による認知課題と、ステッピングによる運動課題からなる二重課題とした。解析は、ON状態とOFF状態の比較、単独の課題時と二重課題の比較を行った。結果は解析中である。

3) 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[7]。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。

4) マルチタスク問題の起源に関する実験系の構築

マルチタスクが問題となるのは、二足歩行という高等な運動と、認知という脳高次機能が重なるところによると考えられる。そこで、より原始的な姿勢・運動での実験系構築のため、四つ這いに関する基礎研究を行った[8]。

REFERENCES

- [1] Y. Omura, H. Togo, K. Kaminishi, T. Hasegawa, R. Chiba, A. Yozu, K. Takakusaki, M. Abe, Y. Takahashi, T. Hanakawa and J. Ota, "Analysis of abnormal posture in patients with Parkinson's disease using a computational model considering muscle tones," *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 17, 1218707, 2023.
- [2] K. Kaminishi, M. Ishikawa, T. Hasegawa, R. Chiba, A. Yozu, K. Takakusaki, and J. Ota, "CNN-based analysis of the relationship between DAT SPECT and motor function in patients with Parkinson's disease," in *The 34th 2023 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS2023)*, MA1_1_3, Nagoya, Japan, November 20-22, 2023.
- [3] 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. ドーパミン情報に基づく神経筋骨格モデルの筋緊張制御パラメータ推定. 第36回自律分散システム・シンポジウム, 東京, 2024.
- [4] 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.
- [5] A. Yozu, K. Kaminishi, D. Ishii, Y. Omura, A. Matsushita, Y. Kohno, R. Chiba, and J. Ota, "Effects of medication and dual tasking on postural sway in Parkinson's disease: A pilot case study." *Advanced Robotics*, vol. 35, pp. 889-897, 2021.
- [6] T. Hasegawa, T. Mori, K. Kaminishi, R. Chiba, J. Ota, A. Yozu, "Effect of Sway Frequency on the Joint Angle and Center of Pressure in Voluntary Sway," *J Mot Behav.*, vol. 55, no. 4, pp. 373-383, 2023.
- [7] A. Yozu, K. Sonoda, T. Hasegawa, K. Kaminishi, M. Osumi, M. Sumitani, R. Chiba, J. Ota, "Effect of experimentally induced plantar pain on trunk posture during gait," *J Phys Ther Sci.*, vol. 35, no. 9, pp. 613-618, 2023.
- [8] A. Yozu, T. Hasegawa, N. Ogihara, J. Ota, "Peak vertical ground force of hand-knee crawling in human adults," *J Phys Ther Sci.*, vol. 35, no. 4, pp. 306-310, 2023.
- [9] 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.

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

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—In the first phase of the project, research was conducted on the generation of synergy in redundant body models. In the second phase, we went one step further and studied learning that can self-organize the switching of synergy modules as an extension of synergy.

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時変である。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、さらにシナジーのモダリティを切り替えるために、どのように自己組織的にシナジー変化できるかについては、まだ未解決の問題である。本研究では、与えられた環境と運動タスクに対応した適応的な運動シナジーの変化を誘導する自己組織的な枠組みを提供する。

II. 姿勢制御シナジーの遷移

協調運動における自己組織化現象は、起立時や関連する姿勢制御活動時の股関節と足関節の同位相姿勢協調モードと逆位相姿勢協調モードの自動切り替えメカニズムを理解する上で不可欠である。従来、このような自己組織化現象を再現するために、モデル最適化に基づくアプローチが提案されてきた。しかし、この問題を中枢神経系における内部予測モデルの確立過程を含めて考えると、適応的な姿勢制御を管理するための神経回路網を確立する学習過程を考慮することが重要である。特に、成長・加齢に伴う身体特性の変化や、乳幼児期の未知の身体特性を学習することで、人間の運動制御の超適応性を向上させ、日常生活における姿勢安定性の維持や省エネルギー化を図ることができる。本研究では、身体のダイナミクスや運動学に関する事前の身体モデルを仮定することなく、姿勢モードを適応的に調整できる自己組織化ニューラルネットワークの生成を試みた [1]。姿勢協調モードは、深層強化学習アルゴリズムにより、頭部目標追跡タスクにおいて再現された。姿勢協調タイプ間の遷移、すなわち同位相協調モードと逆位相協調モードは、タスク条件を変化させることで、Fig.1 のように移動ターゲットの周波数を変化させることで自律的に再現可能である。これらのシナジーモードの遷移は、人間の姿勢制御タスクに存在する創発的現象と考えられる。

自己組織化ニューラルネットワークが同位相モードと逆位相モードの間の姿勢協調の遷移を生成する性能を検証す

るために、相関、相対位相などの評価指標を分析した。また学習後のニューラルネットワークは、連続的なタスク条件の変化や、未学習の体格条件に対しても、一貫した同位相モードと逆位相モードの交替を維持しながら適応することができた。

III. 歩行速度の一般化

私たちヒトは、ときにはゆっくり、ときには早く、さまざまな速度で、無意識ながら効率よく歩くことができる。しかし、多様な速度領域で省エネ歩行を生み出すメカニズムについては不明な点が多く残されている。たとえ同じ歩行タスクであっても、遅い速度、普通速度、速い速度では筋肉の使用量が変化するため、その筋活動の協調パターンを系統的に調節する必要がある。しかし、既存の反射制御モデリングの枠組みでは、歩行速度を正確に変化させ多様な歩行速度を生成することはできなかった。

私たちの研究グループは、反射制御と呼ばれるヒトの神経系に基づく制御に着目し、ヒトを模倣した筋骨格系モデルを用いたシミュレーションにより、可変速歩行を再現することに成功した [2]。また、最小二乗法を拡張した最適化アルゴリズムを開発し、広い速度範囲でよりエネルギー効率の高い歩行を実現できる神経モデルを構築した。解析の結果、反射制御において、遊脚の振幅を促進・抑制する筋を制御する神経回路が省エネ歩行の重要な要因であることが明らかになった。入力された目標速度に応じて歩行速度を変化させるヒト類似筋骨格モデルのシミュレーション結果を Fig.2 で確認できる。入力された目標速度に応じて、筋の使用量をオンラインで変化させることができる。

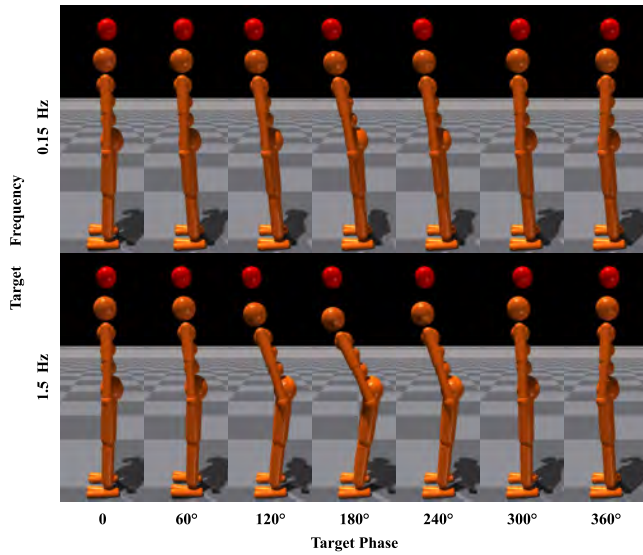
IV. おわりに

人間の姿勢制御モードの自動切替え機構を環境に応じて自己組織的に実行できるニューラルネットワークを構築した。従来必要であった事前の身体力学情報が不要で、運動経験と強化学習のみにより自己組織化現象が再現可能であることを実証した。運動タスクの周波数が高くなると、姿勢制御パターンが自律的に同相モードから逆相モードに変化する。異なるシナジーの遷移プロセスの再現とみることもできる。歩行に関しても速度に応じた適応的な筋制御遷移フレームワークを実証した。

REFERENCES

- [1] K. Shen, G. Li, A. Chemori and M. Hayashibe, *Self-Organizing Neural Network for Reproducing Human Postural Mode Alternation through Deep Reinforcement Learning*, Scientific Reports, 13, 8966, 2023.
- [2] S. Koseki, M. Hayashibe and D. Owaki, *Identifying essential factors for energy-efficient walking control across a wide range of velocities in reflex-based musculoskeletal systems*, PLOS Computational Biology, 20(1): e1011771, 2024.

Screenshots of learning tracking-balancing tasks at motion tracking frequency f of target point with regard to 0.15 [Hz] and 1.5 [Hz].



Evolution of correlation coefficient and relative phase influenced by different motion tracking frequencies f of the target point.

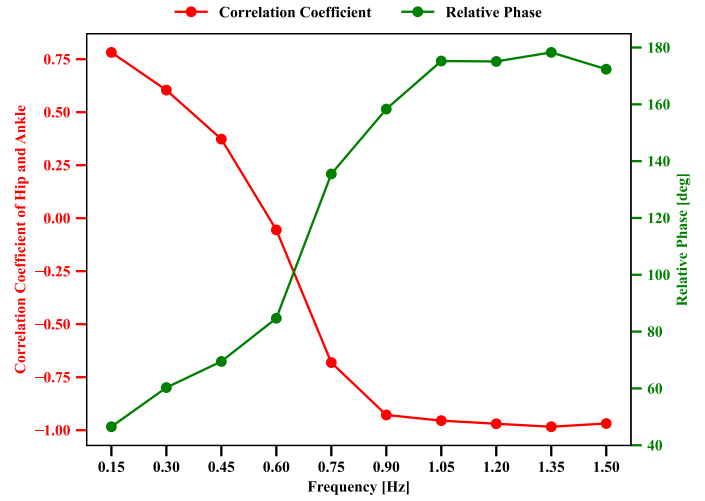


Fig. 1. Self-Organizing Neural Network for Reproducing Human Postural Synergy Alternation through Deep Reinforcement Learning

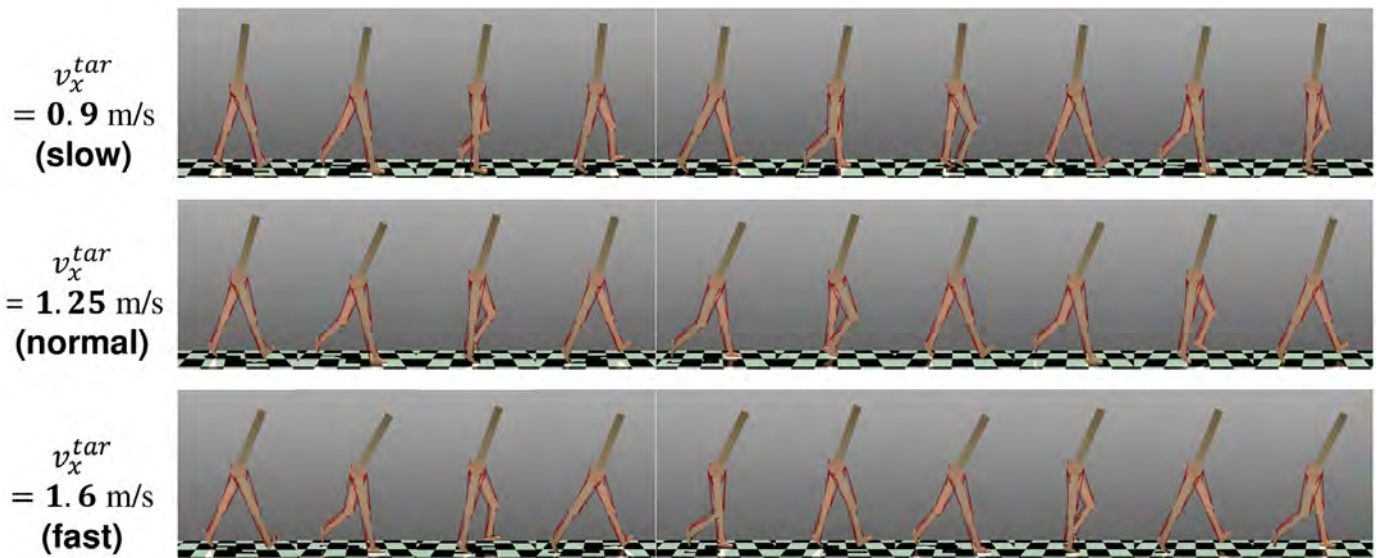


Fig. 2. Results of adaptive walking across a wide range of velocities in reflex-based musculoskeletal systems.

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・動力学的な違いは、本質的には両者の筋骨格系の構造や形態の差に起因していることが明らかになった。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、身体変容に伴う二足歩行運動の「超適応」のメカニズムを解明することがで

ければ、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

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指す。

III. 方法

A. 筋骨格モデル

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は、CT データから算出した。筋系については、2 足歩行の生成に重要な片側 10 筋を考慮し、解剖して取得した位置情報に基づいて、起始点から停止点を、経由点を介して結ぶワイヤーとしてモデル化した。各筋は脊髄に存在する α 運動ニューロンから送られる運動指令（0~1 の連続量）に比例した筋力を生成する。各筋の最大筋力は、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。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つのパラメータを計10筋について適切に定める必要がある。ここでは計60個のパラメータを、歩行距離、エネルギー消費、体幹揺動、接地率を評価関数として遺伝的アルゴリズムを用いて探索することで、ニホンザルの二足歩行を仮想空間内に再現した。

このリズム生成回路に加えて、本研究では姿勢制御や歩行に関する下行路であり、特に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た。前庭脊髄反射とは、歩行中に何らかの外乱が入力され体幹の加速度が大きく変化した場合、前庭器によりその加速度変化が感知され、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た。

C. 二足歩行中の全身角運動量変化

歩行神経系が、二足歩行中にどのように床反力を作用させることで、歩行中の体幹角度を安定にコントロールできているのかを明らかにするために、ニホンザル、およびヒトの二足歩行中の全身のキネマティクスと床反力を計測し、歩行中の全身体重心の位置を推定し、重心位置に対して床反力の作用線がどこを通過するのかを分析した。またヒトについては二足歩行中の重心まわりの全身角運動量変化を算出し、身体回転運動の制御に対する床反力の寄与を分析した。

IV. 結果・考察

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（図1C）。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]。さらに、足部形態をヒトの足部に類似させる方向に変化させた結果、ニホンザルの二足歩行時の床反力波形が一峰性から二峰性に変化し、その移動仕事率が減少した。つまりヒトの進化において二足歩行に選択圧が作用する上で、足部の構造改変が本質的に重要であることを明らかにした[6]。

二足歩行分析の結果、ニホンザルの二足歩行中の床反力ベクトルは、重心を通過するわけではなく、常に重心より上方を通過することが明らかとなった（図2A）。この傾向はヒトの二足歩行においても観察された[7]。すなわち、床反力ベクトルを重心から離れた場所に作用さ

せることにより、身体には常に重心まわりの前傾・後傾モーメントが能動的に生成されており、これにより重心まわりの全身角運動量、ひいては二足歩行の回転安定性が制御されていることが示唆された（図2B）。

得られた知見に基づいて、体幹節の角加速度に応じて床反力を重心の上方を通すように生成する神経制御モデルを構築し、身体の前傾・後傾安定性を保持することを試みた（図2C）。この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が、今後このモデルを改良することを通して、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。

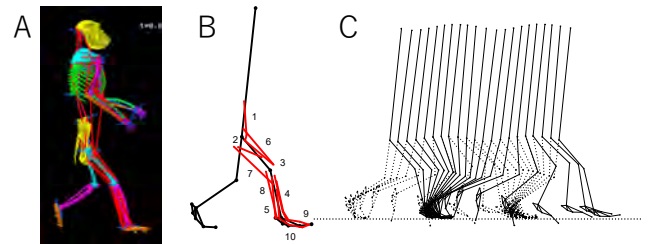


Fig. 1. Musculoskeletal model of the Japanese macaque. A: 3D whole-body model. B: 2D model used in the present study. C: Generated walking.

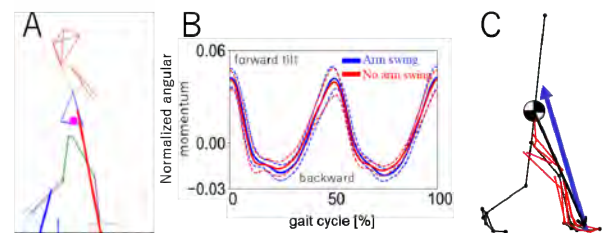


Fig. 2. Human gait kinematics and GRF (A), whole-body angular momentum (B), and the neurocontrol model of the vestibulospinal tract (C).

REFERENCES

- [1] Ogihara, N., Hirasaki, E., Kumakura, H., Nakatsukasa, M., 2007. Ground-reaction-force profiles of bipedal walking in bipedally trained Japanese monkeys. *J. Hum. Evol.* 53, 302–308.
- [2] Ogihara, N., Makishima, H., Nakatsukasa, M., 2010. Three-dimensional musculoskeletal kinematics during bipedal locomotion in the Japanese macaque reconstructed based on an anatomical model-matching method. *J. Hum. Evol.* 58, 252–261.
- [3] Ogihara, N., Kikuchi, T., Ishiguro, Y., Makishima, H., Nakatsukasa, M., 2012. Planar covariation of limb elevation angles during bipedal walking in the Japanese macaque. *J. R. Soc. Interface.* 9, 2181–2190.
- [4] Ogihara, N., Hirasaki, E., Andrada, E., Blickhan, R., 2018. Bipedal gait versatility in the Japanese macaque (*Macaca fuscata*). *J. Hum. Evol.* 125, 2–14.
- [5] Ogihara, N., Aoi, S., Sugimoto, Y., Tsuchiya, K., Nakatsukasa, M., 2011. Forward dynamic simulation of bipedal walking in the Japanese macaque: Investigation of causal relationships among limb kinematics, speed, and energetics of bipedal locomotion in a nonhuman primate. *Am. J. Phys. Anthropol.* 145, 568–580.
- [6] Oku, H., Ide, N., Ogihara, N., 2021. Forward dynamic simulation of Japanese macaque bipedal locomotion demonstrates better energetic economy in a virtualised plantigrade posture. *Commun. Biol.*, 4, 308.
- [7] Negishi, T., Ogihara, N., 2023. Regulation of whole-body angular momentum during human walking. *Sci. Rep.*, 13, 8000.

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 well-known that neonates and infants exhibit a variety of spontaneous movements that are coordinated and structured even in the absence of external stimuli. These movements distinctive to early development tend to disappear with the onset of voluntary movements such as reaching. Spontaneous movements and their developmental changes are believed to reflect the activity and maturation process of the central nervous system. Research involving the observation of spontaneous movements in human neonates and infants has investigated the patterns and coordination of limb movements. Here we proposed a method for generating movements that can replicate those of actual neonates and infants. Furthermore we demonstrated the sensory-motor information structure that can be produced solely through embodiment using this movement generation method. Our findings also suggest that in actual sensorimotor development the structure derived from embodiment is influenced not only by neurological maturation but also by higher functions such as intention and curiosity.

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～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、つまり、『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。

2023年度には行動発達における身体性の影響を検証するため、乳児筋骨格シミュレーションを用いて身体性のみで生じる行動や感覚運動情報構造を検証し、実際の新生児・乳児との比較を行った。

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

本年度の具体的成果について概要を説明する。

A. 発達初期の自発運動生成

新生児や乳児は、外部刺激が無い状態で協調的で構造化された多様な自発運動を行うことが知られている[1]。この自発運動はリーチングなどの随意運動の開始に伴って消失することから、発達初期に特異的な運動とされている。自発運動やその発達的变化には中枢神経系の活動や成熟過程が反映されていると考えられており、ヒトの新生児や乳児を対象とした自発運動の観察研究によって四肢の運動パターンや協調性が調査されている[23]。

ここではそのような特異的な自発運動の特徴量を保持したままのランダムな運動の生成を目標とした。なお、ランダムな関節角度の生成については、昨年度の乳児運動における12関節26自由度（左右の手肘肩股膝足関節）の関節角度とした。研究代表者らのグループが昨年度の研究において収集解析した関節角度について主成分分析を適用し、抽出した主成分に対してサロゲート法を適用することで元データの周波数成分や関節角度間の関係性を保存したランダムデータを作成した[4]。

新生児や乳児の運動は関節間の協調性で評価されることがあり、この方法で作成された運動はこの協調性が保存されている上に振幅や基本周波数も保存されているため、元データとランダム生成データの区別することは難しいといえる。乳児運動観察のトレーニングや異常検知に利用できる可能性がある。

B. 身体性依存の感覚運動情報構造の抽出

研究代表者らのグループは昨年度の研究において生後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解析し、その際に生じている感覚運動の構造化を検証してきた[5]。本年度はAで実現した実乳児の運動データにおける特徴を保持したままのランダム運動生成を使用し、感覚運動情報構造化において、身体性が持つ役割を検証する。

具体的には①先行研究で計測した各関節運動を基にサロゲート法を利用してランダムな関節角度を生成, ②乳児筋骨格モデルを用いた逆力学解析および筋張力推定による固有感覚および筋活動を推定, ③固有感覚および筋活動間の情報伝達量を算出, ④感覚運動モジュールを抽出し, 情報伝達密度を算出, ⑤実際の乳児のデータとの比較, の手順で検証を進めた.

対象とする感覚運動モジュールは図 1 左であり, 本研究では左右腕間および左右脚間の情報密度のみに着目した (図 1 右の赤枠内).

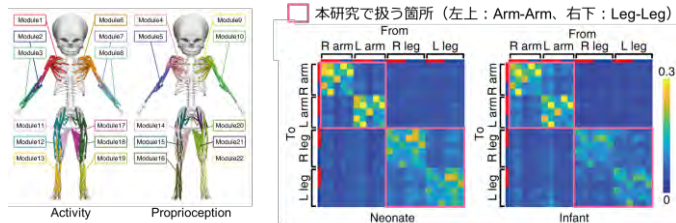


図 1. 感覚運動モジュールとモジュール間の情報密度

結果として得られた情報伝達密度を確認するとサロゲートデータは実際の運動データに比べて 1/2~1/10 程度の情報密度となっていたが, 大まかな大小関係は保存されていた (図 2 上段). 関係性をよりよく理解するためサロゲートデータと実データの感覚運動情報密度について順位相関を算出したところ (図 2 下段) 一定の相関を認め特に脚の相関が高いことが分かった.

(Bootstrap 95%CI, 腕:0.22 - 0.44 脚:0.53 - 0.67). 一方で, 実データにおける新生児と乳児の間の差つまり発達的变化とは有意な相関を認めなかった (腕:-0.28 - 0.09 脚:-0.25 - 0.06). なお青点は左右間, 赤点は同側内の情報密度を示しており身体部位をまたぐ情報伝達は生じにくいことが分かる.

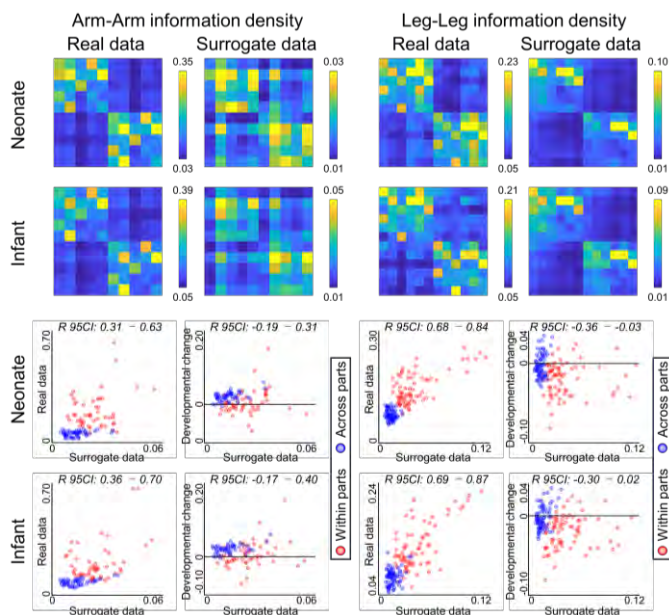


図 2. 感覚運動情報密度の比較

生成した関節運動は神経系などに由来する協調性を含まないため算出した感覚運動情報構造は身体性のみ依存する. この情報構造が実際の新生児および乳児のものと同様であることから自発運動時の感覚運動情報構造における身体性の影響が示唆される. 一方で発達の変化と相関しないことから感覚運動情報構造の発達が神経系や随意性の成熟に起因することが示唆された. 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身体性に基づく空間的な構造化が進んでいることが分かった[4].

IV. おわりに

本年度は実際の新生児および乳児の運動を再現しうる運動生成手法を提案した. さらにその運動生成を利用することで, 身体性のみで生成される感覚運動情報構造を示した. また実際の感覚運動発達においては身体性由来の構造のみではなく, 神経成熟の影響あるいは意図や好奇心といった高次機能も関連することが示唆された.

REFERENCES

- [1] Hadders-Algra M. (2018). Neural substrate and clinical significance of general movements: an update. *Developmental Medicine & Child Neurology* 60(1) 39-46.
- [2] De Vries J. I. Visser G. H. & Prechtl H. F. (1982). The emergence of fetal behaviour. I. Qualitative aspects. *Early human development* 7(4) 301-322.
- [3] Kanemaru N. Watanabe H. & Taga G. (2012). Increasing selectivity of interlimb coordination during spontaneous movements in 2-to 4-month-old infants. *Experimental brain research* 218 49-61.
- [4] 金沢 星慶國吉 康夫. 感覚運動発達における身体性の影響の検証. 日本赤ちゃん学会第 23 回学術集会大阪 2023 年
- [5] 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.

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. The purpose of this study is to develop a method to identify low-dimensional representations of the functional connectivity and investigate time-varying network changes in such the low-dimensional space. We used a method using time-varying graphical lasso for electrocorticogram for reaching task. We found the possibility to detect dynamics related to the behavioral states in the low-dimensional subspace.

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。

このような問題に対し、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。特に本研究では脳機能結合の低次元空間に着目する。

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。

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、無向グラフを用いた低次元空間同定手法 (TVGL-based method) に皮質脳波についての解析を行った。

III. 研究成果

本年度の具体的成果について説明する。

A. 無向グラフを用いた低次元空間同定手法に関する検討

昨年度から継続的に取り組んでいる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について、本年度は特に皮質脳波を用いた解析を検討した。この手法では、動的に変化する脳機能結合を、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) [7]によって同定し、そのネットワークとして同定された精度行列 (共分散行列) について KL-divergence を用いて距離行列を算出し、ネットワークパターンが似ている時系列を低次元で表現するために多次元尺度法を用いた解析を行うものである。この解析手法を用いて、ヒトの皮質脳波データへの解析を行った。このデータは A05-3 神戸大学のグループから提供された到達運動実施時の皮質脳波であり、計 2 名の被験者についての解析を実施した。本研究は A05-3 神戸大学と B01 東京農工大学と共同で実施した。

この解析の結果、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 (Fig. 1)。デルタ帯やシータ帯、アルファ帯においては、安静時から運動時にかけて 3 次元上で表現した軌道が離れていく様子が確認された一方で、ベータ帯や低ガンマ帯などでは軌道は密に固まるような傾向を示していた。また、高ガンマ帯においては U 字や V 字のように軌道が変化すること様子が見られた。他の被験者でのデータを確認すると高ガンマ帯では軌道は円に近い軌道が確認できた。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。また、周波数帯によって異なる

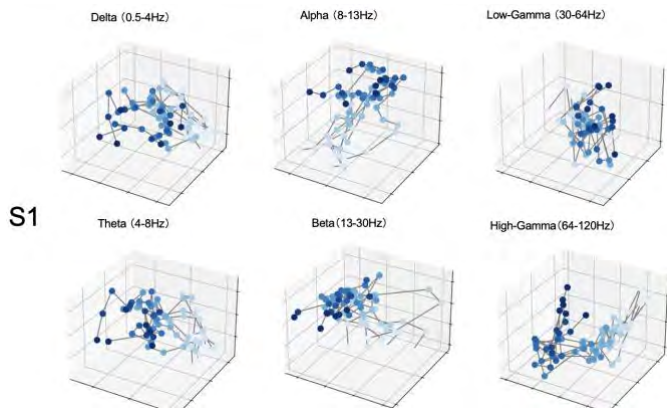


Fig. 1. An example of three-dimensional states using TVGL-based models for the reaching data. Each color represents different time points from rest (white), cue (light blue), and execution (blue).

挙動を示す可能性が示唆された。今後はパラメータの探索、低次元空間に対応する脳領域の検討などが必要であると考えている。

B. データ同化を用いた興奮抑制バランスの評価

次に、超適応を実現するための重要なメカニズムの一つである脱抑制性について検討するため、興奮と抑制のバランス (E/I バランス) を評価できる手法を用いた解析を実施した。具体的にはニューラルマスモデルに基づくデータ同化を用いて興奮ニューロン群と抑制ニューロン群の活動度を推定し、それによって E/I バランスを評価する手法[8]を用いた。この手法を用いることで、皮質脳波から E/I バランスを求めることが可能かを検討した。今回は左右の運動野付近の合計 2 つのチャンネルに対して解析を行ったところ、運動開始に伴って左右のチャンネルで異なる E/I バランスの変化を観測することができ、皮質脳波から直接観測できない E/I バランスを推定できる可能性を示唆した。一方、本研究では前処理として 1Hz から 30Hz の皮質脳波についてのデータ同化を用いている。これは、モデルが示す限界が 30Hz 以下であると考えられているためである。また、現時点では局所的な 1 チャンネルごとの解析を行っており、今後はネット

ワークとしての E/I バランス解析を行っていく必要がある。

IV. おわりに

本研究では、脳機能結合の低次元空間表現を明らかにするために、皮質脳波のデータに対して TVGL を用いた低次元空間同定手法を検討した。この手法により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ことができた。また、E/I バランスを推定するデータ同化の手法が皮質脳波等の運動データの解析にも用いることができる可能性を明らかにした。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、脳機能結合の低次元ダイナミクスに対して更に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] 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.
- [8] H. Yokoyama., and K. Kitajo, "A data assimilation method to track excitation-inhibition balance change using scalp EEG". *Communications Engineering*, 2(1), 92, 2023.

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—本研究では、人の運動学習過程における部分的な制御知識の再利用過程を説明可能なモデルを構築することを目指し、フィードバック制御を主体とする運動制御系から、フィードフォワード制御系を獲得する過程をモデル化する新しい方法を提案した。人が行う繰り返し運動学習が、比較的近い軌跡を通るという性質を利用して、状態非依存・時間依存の強化学習を利用してフィードフォワード制御を時系列信号として獲得させる方法を提案した。特に、制御信号の時系列を漸進的に獲得させることで、運動学習を効率化できることを示した。上肢の運動制御課題を設定し、トルク制御および筋駆動制御の2種類の手先追従制御において、提案する状態非依存の強化学習にもとづいたフィードフォワード制御の有効性を確認した。

I. 研究の背景と目的

人間の適応力には、身体または脳に部分的機能不全が起きた際に、過去に獲得した神経回路を再利用して機能を適応的に回復させる能力が含まれる。このような運動制御の適応における「神経回路の再利用」という側面を説明することを目指し、本研究グループでは一度獲得された運動制御モデルの中の一部を状況に応じて再利用する過程を説明することのできる運動学習モデルを提案してきた [1], [2]. これらの提案の基礎となっているのは [3] で提案されているフィードバック制御則の自動生成であり、再利用される情報はフィードバック制御におけるフィードバック行列 (Fig. 1 左上右上の $R_{a,b}$) にあたる。しかし、人の運動制御における情報の再利用は、フィードバック制御系の中だけでなく、フィードフォワード制御の要素においても起こり得る。

そこで本研究では、人の運動学習過程における注目対象を、これまでのフィードバック制御系から、「フィードバック制御系からフィードフォワード制御系へ遷移する過程」へと拡張し、Fig. 1 の左上から左下への移行過程のような、フィードバック制御 (以降 FB 制御と略す) 中心の制御系からフィードフォワード制御 (以降 FF 制御と略す) を徐々に獲得する過程を含めた運動学習モデルを考える。このような FF 制御系の獲得過程は筋シナジーを生成する学習過程とみなすこともできるため、身体構造の変化に対する筋シナジーの再利用を含めた適応過程のモデル化 (図左下から右下への遷移に相当) に資すると考えられる。そのための過程として、FB 制御系を利用しながら FF 制御を獲得する運動学習モデルの提案と検証を行った。

II. 研究成果

状態観測と目標の偏差にもとづかない、状態非依存の強化学習 (Blind Action Sequence Learning with EM, 以下 BASLEM と略す) [4] をベースに、繰り返し動作での FB 制御から FF 制御へと漸進的に遷移する過程を説明可能な運動学習モデルを提案した [5]. FB 制御を主体とする上肢運動制御において FF 制御を獲得させることで FB 制御を長

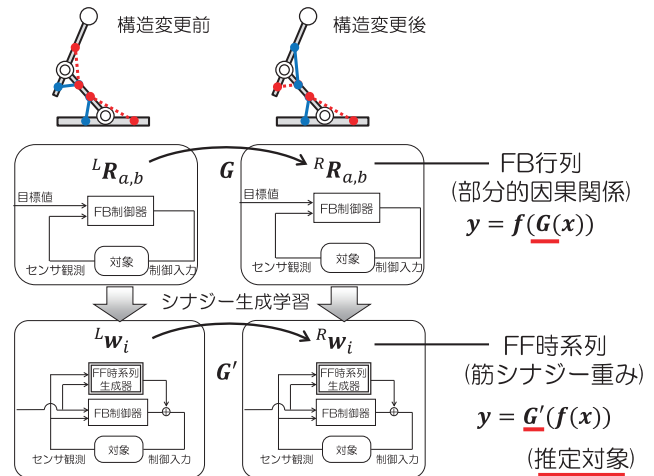


Fig. 1. FB 制御系から FF 制御系への移行過程を含んだ運動学習モデルとその身体構造変化に対応する適応過程

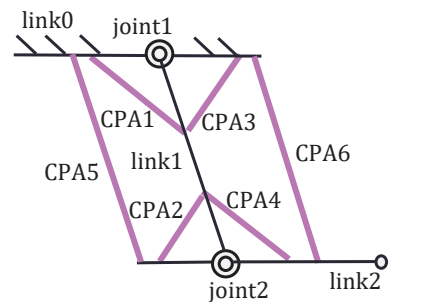


Fig. 2. 筋骨格アームの筋肉の配置

周期化し、制御資源を節約することができることを示した。この FF 制御獲得方法の学習効率を高めるために、FB 制御と FF 制御を組み合わせながら、FF 学習区間を漸進的に変更することのできる学習モデルを開発した。

具体的な制御対象として、人の上肢を模した 2 自由度マニピュレータを考える。このマニピュレータの駆動方式として、関節をトルク制御するモデルと、人工筋を関節に配置したモデルの 2 種類を考える。漸進的な運動学習法をトルク制御モデルにおいて検証した。また、提案法がベースとして用いている状態非依存の強化学習アプローチを、人工筋を配置した筋骨格モデルにおいて検証した。2 自由度マニピュレータに筋肉を取り付けた (Fig. 2 参照),

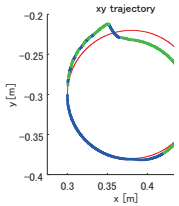
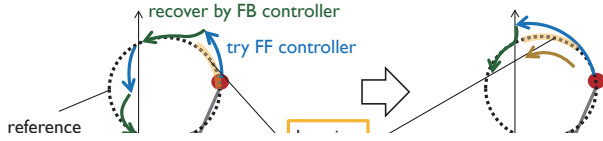


Fig. 4. 学習前の FF 制御による軌道追従の軌跡

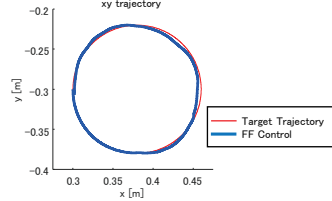


Fig. 5. FF 制御獲得後の軌道追従の軌跡

A. 状態非依存の強化学習を用いた漸進的な運動獲得方法

BASLEM では制御時間すべての方策パラメータを同時に更新するため、すでに最適化されたパラメータについても更新を行うため、学習が非効率になる場合がある。本研究では、繰り返し学習において、軌跡がFB制御によりある程度同一の軌跡上に制約されるという性質を利用して、BASLEMの学習範囲を漸進的に変化させる手法を提案する。その考え方を Fig. 3 に示す。特定の初期状態から学習を進めるため、開始時刻に近いパラメータから順に更新することができる。

提案する学習を適用する前の軌道を Fig. 4 に、学習後の軌跡を Fig. 5 にそれぞれ示す。学習前の FF 制御率は 44.4% であったのに対して、学習後の FF 制御率は 100% であった。開始から外乱が加わる領域に入るまでは FB 制御入力から生成した初期方策パラメータによる FF 制御でも追従ができているが、外乱が加わる領域に入ってからはずれが蓄積され FB 制御に切り替わっていることが確認できた。

B. 状態非依存の強化学習を用いた筋骨格アームの運動学習

BASLEM による筋骨格アームの FF 制御獲得学習の検証を、円弧軌道の追従課題により行った。Fig. 6 に FF 制御獲得後の軌跡を示す。赤色は目標軌道、緑色は学習前の FB 制御での軌道、青色は 1000 回学習後の FF 制御での軌道を示しており、学習前の FB 制御では見られていた振動が学習後の FF 制御で改善されて目標軌道を精度良く追従できた。また、Fig. 2 の CPA1 と CPA3 に該当する筋肉の加熱温度の時間変化を Fig. 7 と Fig. 8 にそれぞれ示す。全体的には学習によって筋肉の加熱温度を低減できていることがわかる。

III. まとめ

本研究では、筋シナジーの獲得過程を含めた適応過程のモデル化のために、フィードバック制御との併用を通じて、フィードフォワード制御器を状態非依存の強化学習により獲得する運動学習モデルを提案した。学習の効率化のために、繰り返し動作において時系列制御信号を漸進的に獲得させる方法を提案した。2 自由度マニピュレータにおける提案手法のシミュレーション結果から、少ないパラメータ更

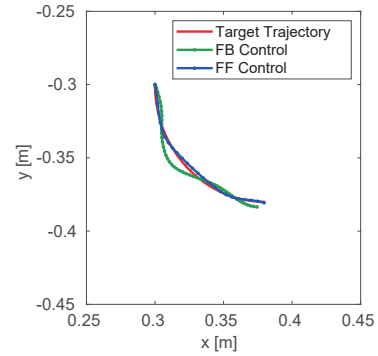


Fig. 6. 筋骨格アームによる円弧軌道追従課題における FB 制御の軌跡と FF 制御獲得後の軌跡

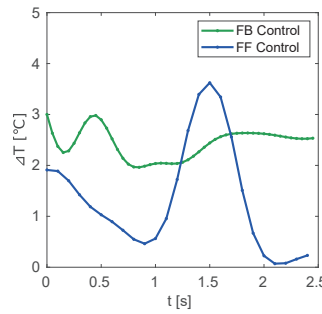


Fig. 7. 獲得された FF 制御における筋肉 CPA1 への制御入力

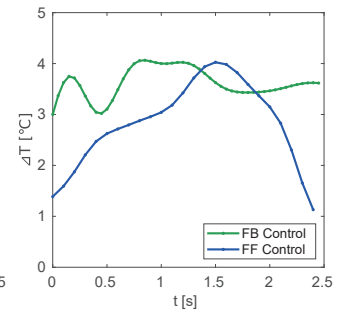


Fig. 8. 筋肉 CPA3 への制御入力

新回数で目標軌道に対する高い追従性能を確認することができた。このモデルを用いることで、人間においても、FF 制御への漸進的な獲得により適応的な制御を可能にしていることを検証することが期待される。また、上肢運動制御への適用について、筋骨格アームを用いたシミュレーションを行った結果、位置誤差の低減および筋張力に関する筋肉の加熱温度の低減に成功した。

REFERENCES

- [1] S. Nakamura and Y. Kobayashi, A Grid-Based Estimation of Transformation of Partial Dynamics using Genetic Algorithm for Motor Learning, Proc. of The 32nd 2021 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science, MP2-2-3, 2021.
- [2] 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.
- [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.
- [5] 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.
- [6] 和田泉, 間宮陽希, 小林祐一: 繰り返し動作におけるフィードフォワード制御の漸進的な獲得と上肢運動制御への適用, 第 36 回自律分散システム・シンポジウム, 1A2-3, 2024.

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—The system for virtual eyes on the back of the head was applied to test humans' adaptability to it. We found that the motor learning occurred in strategic and automatic levels after 10days learning. We identified temporal synchrony as a necessary factor for the embodiment of a biomechanically impossible body. We conducted experiments on shared-hand avatar. Finally, we developed and fundamentally evaluated a system that can amplify the direction of gaze with respect to head motion.

I. はじめに

身体所有感や身体性に関する研究は、バーチャルリアリティ (VR) の導入により、身体の変容に焦点を当てる新たな展開を見せている。身体運動とアバターの運動を同期させることで、実際とは異なるアバターを自己身体と感じ、操作することができる。これらのアバターを自己身体化することにより、そのアバターの属性に応じて態度や行動が変化することが明らかになっている[1-3]。身体の形状や機能についてさらなる変容をシステムティックに取り入れることが、人の身体認知の限界や可塑性を探る上で重要である。

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説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1)。



図1 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

本年度の代表的成果を以下に3つ挙げ、それぞれ概要を説明する。

A. 頭部の後ろに眼がついている身体の適応実験と評価

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、6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2)。



図2 頭部の後ろに眼がついている身体での歩行実験

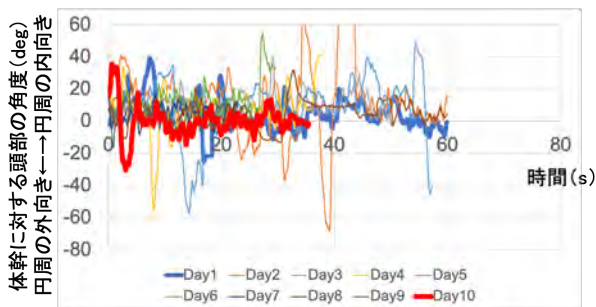


図3 実験参加者1名の10日間にわたる歩行時の体幹に対する頭部角度のデータ

実験は12日間に渡って行われ、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。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、歩行時間が短くなった。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(図3)、身体運動の階層性も学習によって獲得されることが示唆された。

B. 関節が逆に曲がる不可能身体に対する適応学習

左右の腕の肘関節が逆に曲がる生体力学的制約を破る身体を作成し、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、身体性が獲得させるかの実験を行った。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、生体力学的制約を超えて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、その成果は国際学術誌に採録された[4]。

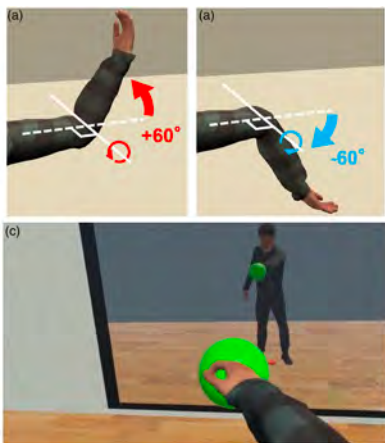


図4 生体力学的に可能な身体(a)と不可能な身体(b)、およびそれらの身体を用いて行ったリーチング課題(c)。

C. 頭の動きを増幅させる視覚拡張への適応

頭の回転量に対して、視線が向いている方向を変えて変えられるシステムを開発した。360度カメラで撮影

した映像に対して、頭部が向いている方向に応じて増幅した人の視線方向の映像を提示することで、頭部は90度横を向いているだけなのに真後ろを観察することができる。このシステムを使うことで、身体的負荷が少なく、全周囲を観察することが可能となった。

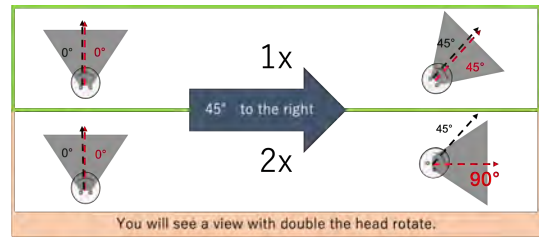


図5 頭の動きを増幅させるゲイン2倍の概念図



図6 360度カメラをHMDに装着して実映像を体験可能とするシステム(左)。実際に使用している様子(右)。

IV. おわりに

頭部に対して目が逆方向を向いているシステムへの適応実験を行い、戦略的行動水準の変化に加えて、無意識的行動水準の変化を特定した。不可能身体の獲得に必要な要件として時間的同期性を特定した[4]。また、手の共有身体について実験を行い、論文発表した[5,6]。最後に、頭部の運動に対して可変で視線方向を増幅できるシステムを開発して、基礎的な評価を行った。

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] Hapuarachchi, H., Ishimoto, H., Kitazaki, M., Sugimoto, M., Inami, M. (2023). Temporal visuomotor synchrony induces embodiment towards an avatar with biomechanically impossible arm movements, *i-Perception*, 14(6):20416695231211699
- [5] Katsumata, Y., Inoue, Y., Toriumi, S., Ishimoto, H., Hapuarachchi, H., and Kitazaki, M. (2023). Shared avatar for hand movement imitation: Subjective and behavioral analyses. *IEEE Access*, 11, 96710-96717
- [6] 勝俣安伸, 鳥海智志, 井上康之, Harin Hapuarachchi, 北崎充晃 (印刷中). 共有・結合した手による指リーチングにおける身体性と課題成績, *日本バーチャルリアリティ学会論文誌*, 29(1), 1-11.

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— Postural sway during quiet stance often exhibits a repetition of micro-fall and the subsequent micro-recovery. The classical view—that the quiet bipedal stance is stabilized by the ankle joint stiffness—has been challenged by paradoxical non-spring-like behaviors of calf muscles: gastrocnemius muscles are shortened and then lengthened, respectively, during the micro-fall and the micro-recovery. Here, we examined EEG based brain activity during quiet stance, and identified desynchronization and synchronization of beta oscillations that were associated, respectively, with the micro-fall and the micro-recovery. Based on a widely accepted scenario for beta-band desynchronization during movement and post-movement rebound in the control of discrete voluntary movement, our results reveal that the beta rebound can be considered as a manifestation of stop command to punctuate the motor control for every fall-recovery cycle. Namely, cortical interventions to the automatic postural control are discrete, rather than continuous modulations. The finding is highly compatible with the intermittent control model, rather than the stiffness control model.

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た。随意的運動の終了後や運動実行抑制時に現れる脳波ベータ帯域の同期現象(β 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[4]。パーキンソン病患者における β リバウンドの減弱を示す研究等により、 β リバウンドの生成には、皮質・基底核ループによる運動開始・停止に関わる情報処理が関与していると考えられている。しかし、自動運動である立位姿勢制御に関する β リバウンドの研究は皆無である。

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(立位姿勢の傾き角と角速度)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(MG)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、MG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し、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、身体力学系の状態に依存して MG 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 β 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[5]。上肢や手指の随意運動の完了・停止直後に現れる β -ERSは、 β リバウンドあるいは status quo と呼ばれる[4]。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 β リバウンドが現れることも知られている。こうした β 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・脳活動を反映してい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 β 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 β 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 β 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た。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り、その脳内情報処理は皮質・基底核ループにチャンク化された自動運動制御として実体化している可能性がある。

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 MG 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 転倒速度極大値に先立つ 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、MG の筋電図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 MG の活動は上昇するが（制御 ON 期間）、CoM が直立姿勢方向に微小回復運動を開始すると MG 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 OFF 期間に相当すると考えられる。制御 ON および OFF 期間それぞれに、ERSP の β 帯域に

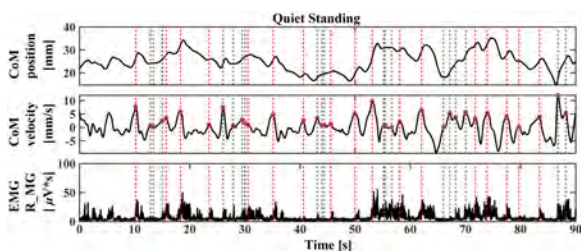


Fig. 1. Representative postural sway data in the anterior-posterior (AP) direction during quiet stance with detected micro-falls. Top and middle panels show the CoM-position and the CoM-velocity time-series, respectively. The CoM-position on the top trace was represented with respect to the mean ankle joint position, i.e., the origin of the vertical axis was the mean ankle joint position. Bottom panel shows the EMG of MG from the right leg. Vertical dotted lines represent the micro-fall-peaks detected as the CoM-velocity positive peaks in CoM-velocity. EEG analyses were performed only for fall-recovery cycles associated with well-separated micro-fall-peaks that are represented by the vertical red dotted lines and the open black inverted triangles.

ERSP および ERS の出現が同定された。パワーの減弱と増強は統計的に有意であることが示された。

IV. おわりに

Fig. 2 に現れた β 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 β リバウンドであると考えられる。

REFERENCES

- [1] Bottaro, A., Yasutake, Y., Nomura, T., Casadio, M., and Morasso, P. (2008). Bounded stability of the quiet standing posture: An intermittent control model. *Hum. Mov. Sci.* 27, 473–495.
- [2] Asai, Y., Tasaka, Y., Nomura, K., Nomura, T., Casadio, M., and Morasso, P. (2009). A Model of Postural Control in Quiet Standing: Robust Compensation of Delay-Induced Instability Using Intermittent Activation of Feedback Control. *PLOS ONE* 4, e6169.
- [3] Suzuki, Y., Nakamura, A., Milosevic, M., Nomura, K., Tanahashi, T., Endo, T., et al. (2020). Postural instability via a loss of intermittent control in elderly and patients with Parkinson's disease: A model-based and data-driven approach. *Chaos* 30, 113140.
- [4] Engel, A. K., and Fries, P. (2010). Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Curr. Opin. Neurobiol.* 20, 156–165.
- [5] Nakamura, A., Suzuki, Y., Milosevic, M., and Nomura, T. (2021). Long-Lasting Event-Related Beta Synchronizations of EEG Activity in Response to Support-Surface Perturbations During Upright Stance. *Front. Syst. Neurosci.* 15:660434.
- [6] Takakusaki K. (2017). Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *J. Mov. Disord.* 10, 1-17.

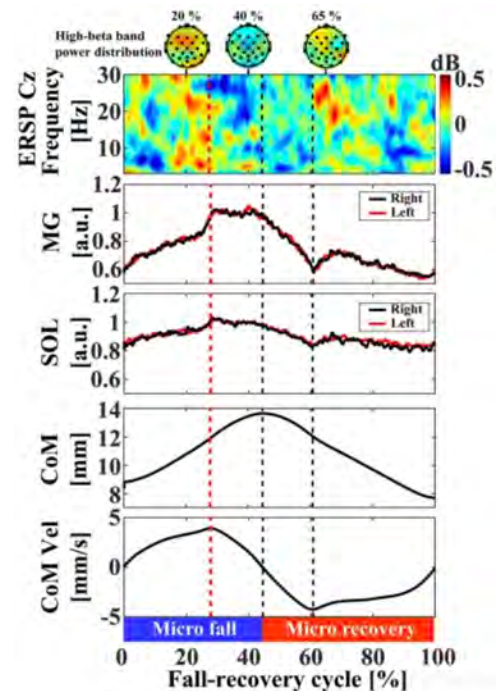


Fig. 2. Event-locked averages of EEG-ERSP, EMG of MG, SOL, the CoM-position in AP direction, and the corresponding CoM-velocity for the full fall-recovery cycle are shown in this order from the top to the bottom traces. 0% and 100% of the cycle were the beginning of the micro-fall and the end of the micro-recovery. The red dashed vertical line represents the micro-fall-peak, followed by two black dashed vertical lines. The first black dashed line represents the division between the micro-fall phase and the micro-recovery phase. The second black dashed line represents the micro-recovery-peaks defined by the negative peak of the CoM-velocity.

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

Abstract—We have previously proposed a model that learns by adaptively generating states in an environment where even the probability space is not determined. In this project, we proposed a model that not only enables learning of the action sequence task that has contributed to elucidating of functional differences between premotor and supplementary motor areas, but also provides computational interpretation of the neuronal activities. In future research, we hope to develop a model that emerges sequential actions as well, and build a computational theory of higher brain functions.

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。無限定環境に適応するには、世界に積極的に働きかけ（プロアクティブ・アウトリーチ）、適応の枠組みそのものを自ら生成する必要がある。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の再現は道半である。

II. 目的

そこで本研究はこれまでのモデル[2]を発展させ、サル高次運動野の機能解明、具体的には運動前野と補足運動野の機能分化解明に用いられた順序動作課題[3][4](Fig. 1)を学習可能なモデルの構築に取り組んだ。

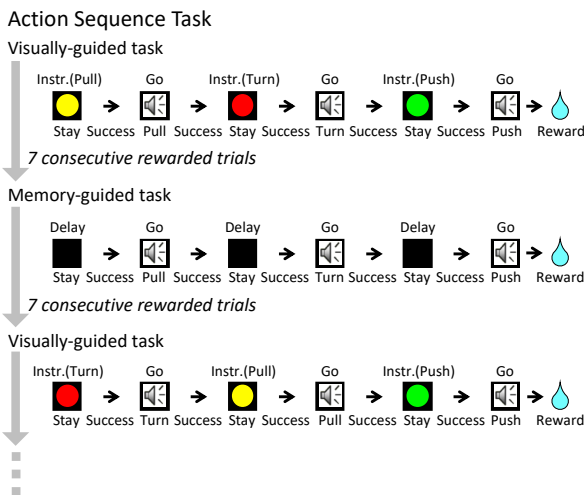


Fig. 1. Examples of trials in the action sequence task and block-wise changes.

課題ではまず、視覚誘導性課題(visual guided task)を行った。ここでは、3つの動作、push, pull, turnのいずれかを指示する指示信号に従い、ゴー信号を合図に動作を実行する。ある試行ブロックでは同じ指示信号が同一順序で提示され、エージェントが7試行連続で正解すると、記憶誘導性課題(memory guided task)へと移行する。記憶誘導性課題では指示信号は与えられず、Go信号のみに応じて、視覚誘導性課題と同じ順序で動作をすることが求められる。7試行連続で正解すると再び視覚誘導性課題に戻り、異なる順序動作が指示される。

III. モデルの概要

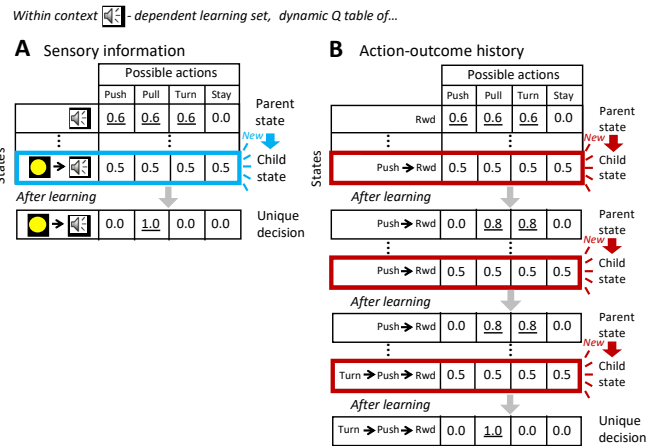


Fig. 2. Examples of extensions to the state or Q-table in the proposed model: A. Sensory information submodule; B. Action-outcome history submodule.

モデルでは、課題の異なる提示画面に対して異なるコンテキスト依存学習セットが生成される。各学習セットは知覚情報(Sensory Information)モジュールと行動結果履歴(Action Outcome History)モジュールから構成される。両者はよく似るが、状態の動的生成、すなわちQテーブルを動的に拡張する際に異なる手がかりを使用する。

知覚情報モジュールでは、現在のコンテキスト以前のコンテキスト（課題提示画面）の情報が保持される。例えば、Goコンテキストの場合、現在の画面、1つ前の指示信号の画面という順で保持される。異なる指示信号は異なるInstructionコンテキストの画面を区別する知覚手がかりとして保持される (Fig. 2A)。

もう一つのモジュールでは、行動と結果の履歴を状態生成の手がかりとした (Fig. 2B)。結果の手がかりは、エラー、報酬(Rwd)、報酬を伴わない成功の3種類とした。行動は、Push, Pull, Turn, Stay の4種類とした。

状態空間/Q テーブルの拡張は、決定一意性(Decision Uniqueness)および経験飽和度(Experience Saturation)の2つの基準に基づき行われた。決定一意性は、行動の選択肢の数が少ない状態を好む傾向で、具体的には4択よりも3択を…2択よりは1択を好む。経験飽和度は、ある状態を十分に経験したかどうかの基準で、実際にはQテーブルの変化をモニターし、その変化が閾値以下なら、その状態での経験が飽和したとみなす。どちらの量もカルバック・ライブラー情報量で評価される。

IV. 研究成果

順序動作課題は3手動作を順に行うことを要求するが、モデルは、事前に1手および2手動作からなる課題を学習した後では、速やかに課題を学習し、高い正答率(Fig. 3A)、および順調は順序動作スイッチ(Fig. 3B)を示した。

生理学実験からは特定動作順序に選択的に活動する神経細胞活動、例えば、Pull動作後Pushを開始するまで活動する細胞や、Pull-Turn-Push行動を行う試行の冒頭のみ活動する細胞などが観察されている[4]。このような細胞の活動を、提案モデルの枠組みで説明するならば、それは例えば、状態”Turn→Push→Rwd”、つまり、「Turnを実行し、引き続きPushを実行して報酬を得た」場合の動作PullのQ値ということになる。このQ値を、この状態が確定した時点からPull行動が実行されるまでプロットすると補足運動野で観察された細胞活動と似た時間プロファイルが得られる (figure not shown).

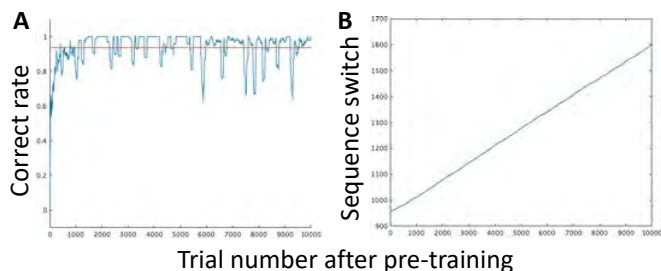


Fig. 3. Performance of the model. A. Correct rate. Red line: total mean. B. Switch of the sequence. The model has been pre-trained for 1,0000 trials for each of the 1- and 2-step tasks.

V. おわりに

本研究では、知覚情報に基づき状態を拡張するモジュールと行動-結果情報に基づくモジュールを並列に学習させることで、大脳皮質・運動前野と補足運動野の機能差解明に用いられた順序動作課題を学習可能なモデルを構築した。更に、実際の神経細胞活動をモデルのQ値より解釈した。本モデルは、状態を自ら生成することで無

限定環境に適応可能であるだけでなく、高次運動野の計算論的理解の道を開いた。

本モデルを開発する端緒となった2ターゲット探索課題については、マウス用のアパレイタスやVRシステム[7]の開発も行った。これらにより、2ターゲット探索課題を複数の動物種で行うことが可能となり、動的状態空間強化学習モデルの包括的な実験的検証が可能となった。

一方、順序動作は本来、学習だけでなく創発されねばならない。それに関わる前頭前野神経細胞活動に関する解析を進めた[8]。また、巡回セールスマン問題を、都市を1振動子に見立て、振動子間の排他的相互作用を用いて解くことに取り組んだ[9-13]。後者については、系がある条件を満たせばほぼ全ての場合に最短経路解を示すことを計算機実験で示し、またその理論基盤も整備した。

今後は、本モデルと順序を創発する振動子系を統合し、学習・経験をもとに問題解決のための順序動作・順序行動を創発し、その行動をあらゆるリズムやタイミングで実行可能な計算モデルを構築したい。

REFERENCES

- [1] T. Katakura, M. Yoshida, H. Hisano, H. Mushiake, K. Sakamoto, "Reinforcement learning model with dynamic state space tested on target search tasks for monkeys: self-determination of previous states based on experience saturation and decision uniqueness," *Front. Comput. Neurosci.*, Vol. 15, 784592, February 2022.
- [2] 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.
- [3] H. Mushiake, M. Inase, and J. Tanji, Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements, *J. Neurophysiol.*, vol.66, pp.705-718, 1991.
- [4] J. Tanji, and K. Shima, Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead, *Nature*, vol.371, pp.413-416, 1994.
- [5] N. Matsumoto, N.M.Tamura, H. Mushiake, K. Sakamoto, "Significance of single cell recording - Reverse engineering from supplementary motor cortex neuronal activity to reinforcement learning model -," *IEICE Tech. Report, NC2023-25*, 123(233) 1-5, Oct, 2023.
- [6] K. Sakamoto, N. Matsumoto, N.M.Tamura, H. Mushiake, "A dynamic state-space reinforcement learning model explaining neuronal activities of the supplementary motor area in the cerebral cortex," *46th Annu. Meeting Jpn Neurosci. Soc.*, Aug 2, 2023.
- [7] S. Zuguchi, K. Sakamoto, N. Katayama, H. Mushiake, "A high-speed measurement system for treadmill spherical motion in virtual reality for mice and a robust rotation axis estimation algorithm based on spherical geometry," *IPSN Trans. Bioinformatics*, 16 1-12, Apr, 2023.
- [8] K. Sakamoto, N. Saito, S. Yoshida, H. Mushiake, "A dynamic, economical, and robust coding scheme in the lateral prefrontal neurons of monkeys," *Lec. Notes Comput. Sci.*, 13624 13-24, Apr, 2023.
- [9] T. Kinugasa, F. Ono, K. Sakamoto, "Solving the traveling salesman problem using oscillator interaction," *IEICE Tech. Report NC2023-23*, 123(90) 149-152, Jun, 2023.
- [10] F. Ono, T. Kinugasa, K. Sakamoto, Analytical Solution for the Exclusive Interactions between Three Kuramoto Oscillators," *33rd Annu. Meeting Jpn Neu. Network Soc.*, Sep 4, 2023.
- [11] K. Sakamoto, T. Kinugasa, F. Ono, "Solving the traveling salesman problem using Kuramoto oscillators," *2023 Intl. Symp. Nonlinear Theory and Its Applications*, 362-365, Sep, 2023.

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 SSVEP, B) we optimized the vibrotactile stimulus for enhancing SSSEP responses, and C) we found the relationship between SSVEP responses and trainee fatigue.

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を目的とした。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野（例えば、注意機能であれば前頭前野や後頭頂連合野など）に関する望ましい活動状態をゴールとして設定せず、代わりに低次感覚野活動をニューロフィードバック指標としたアプローチを採用する。これにより、訓練者個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。これらの律動的脳波は、感覚刺激に注意を向けることで応答が増幅する特性を持つことから、リアルタイムでの注意状態推定に有用な信号である^[5]。また、本提案システムにおける訓練を成立させるためには、より頑健に SSSEP や SSVEP を誘発させることも重要となる。そこで、SSSEP の誘発に関与する適切な搬送周波数の同定や、SSVEP 応答を左右する要因の同定も試みた。

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. SSVEP に基づく訓練における脳活動変調と行動変容

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を実施した。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。この際、訓練者に対して、視線は画面中央に固定したままで、左視野に対して注意を向ける教示を与えた。訓練中において、特定の刺激に対する慣れの影響を除外するため、左視野に提示する視覚点減刺激の周波数はβ帯域のものをランダムに選定し、一方右視野に関してはα帯域のものをランダムに選定するものとした。

5日間のニューロフィードバック訓練に関して、訓練側である左視野刺激に対する右視覚野の応答が増幅した参加者4名と、減少した参加者2名に分かれる結果となった。さらに、このような視覚野の応答変調に際して、実際に注意機能の向上が実現するのかを評価するため、GoNogo課題を実施した。その結果、視覚野の応答変調に成功した訓練者においてのみ、反応時間の短縮が認められた (Fig. 1)。

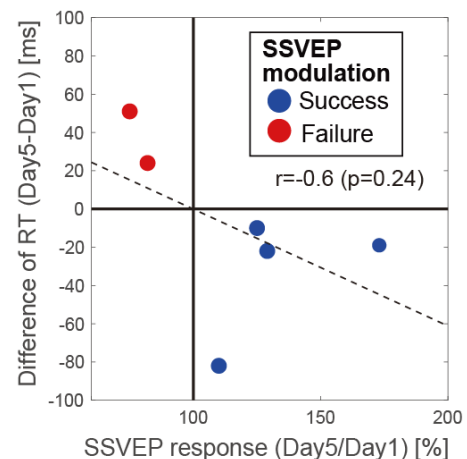


Fig. 1. Relationship between SSVEP modulation and behavioral change.

B. SSSEP 誘発のための最適振動刺激の同定

SSSEP は一定の周波数を持つ振動刺激に誘発される律動的脳波である。この SSSEP を誘発するために用いられる機械振動刺激として、数百 Hz の高周波の振動を AM 変調させることで数十 Hz の振動を生成・提示する手法がある。ここでは前者の高周波成分を搬送周波数・後者の低周波成分を SSSEP 周波数と呼ぶ。先行研究より、SSSEP 周波数に関しては 20Hz 台の振動刺激が最も SSSEP を強く誘発する帯域であることが知られている^[6]。一方、搬送周波数に関しては先行研究においても一貫性はなく、SSSEP 応答と搬送周波数の関係性は不明である。

そこで、様々な搬送周波数を設定したうえで SSSEP 応答の変化を確認した。その結果、搬送周波数を 160Hz から 10Hz 刻みで 100Hz まで変化させた際、本実験で利用している振動素子の特性上、搬送周波数を下げるほど刺激強度が弱まるにもかかわらず、160~120Hz の帯域では同等の応答強度が保持された。これは、160Hz よりも低い周波数帯域において反応しやすい（反応閾値が低い）マイスナー小体の特性を反映していると考えられる。その後、110Hz/100Hz においては有意に応答が弱くなった ($p < 0.05$, Fig. 2)。今後、このような機械受容器の周波数特性を考慮した振動刺激を採用することで、SSSEP を利用したニューロフィードバック訓練をより頑健に行う環境の確立に寄与すると期待される。

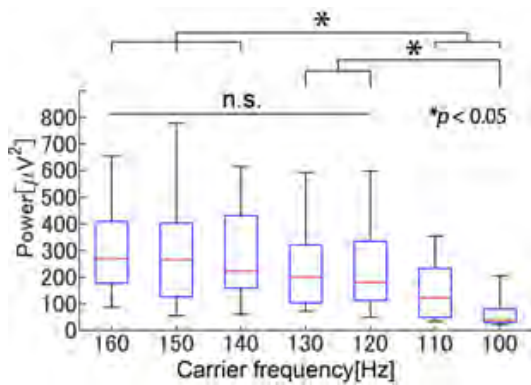


Fig. 2. Influence of carrier frequency on SSSEP responses.

C. SSVEP 応答個人差要因の同定

訓練中における SSVEP 応答や訓練効果を左右する要因は様々存在する。例えば、訓練中の覚醒度や疲労・ストレスといった要因は様々な課題パフォーマンスに大きな影響力を持つといえる。ニューロフィードバック訓練においてもこれらの要因は無視できないものと考え、まず、脳波に基づく疲労の推定を試みた。疲労によって変化する生体信号は様々あり、脳波との関連性も報告されている^[7]。

そこで、ニューロフィードバック訓練中における SSVEP の計測と並行して、10-20 法での C3/C4/F3/F4 を対象として、 $\alpha \sim \theta$ 帯域のパワーを評価した。その結果、

$\alpha \sim \theta$ 帯域パワーが強く、訓練中の疲労度が高いと推定される訓練者ほど、SSVEP パワーが増幅されやすい傾向が確認された ($p = 0.0582$, Fig. 3)。一見すると矛盾した結果であるが、疲労度が高いということは、それだけ訓練者が訓練に集中したことを反映している可能性が挙げられる。

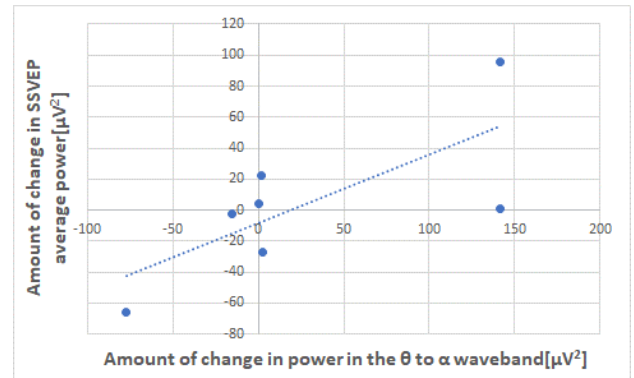


Fig. 3. Relationship between fatigue and SSVEP responses during neurofeedback training.

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実証を進めるとともに、より頑健に該当脳波を誘発するための最適な刺激様式の同定や、訓練効果に影響を及ぼす要因の同定に着手した。システムの頑健性向上に注力したため、ニューロフィードバック訓練効果を実証するためのデータ（実際にニューロフィードバック訓練を実施したデータ）は必要十分に得られていない。今後も引き続き、統制群（Sham 群）も含めたデータ計測を継続していく。最終的には高齢者や脳卒中患者にも有効であることを示していく。

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.
- [4] O. Alkoby, A. Abu-Rmileh, 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.
- [5] 櫻田武, "ニューロフィードバック型注意機能訓練システム," 特許第 7353632 号
- [6] S. Tobimatsu, Y.M. Zhang and M. Kato, "Steady-state vibration somatosensory evoked potentials: physiological characteristics and tuning function," *Clinical Neurophysiology*, 110, pp. 1953-58, 1999.
- [7] A. Craig, Y. Tran, N. Wijesuriya and H. Nguyen, "Regional brain wave activity changes associated with fatigue," *Psychophysiology*, 49, pp. 574-582, 2012.

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. This fiscal year, we identified neural circuits that enable exploratory adaptation based on the fMRI data. In addition, we developed a method to facilitate the exploration of motion planning as a method to support the acquisition of complex motor skills.

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。

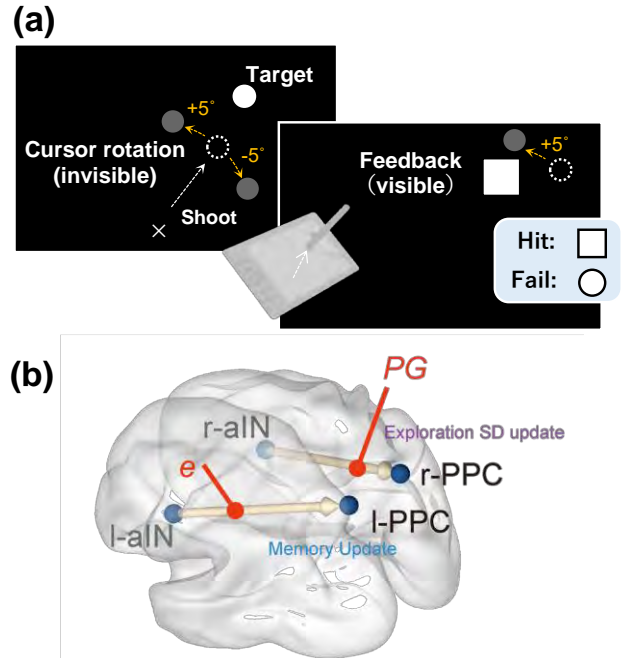


Fig. 1 fMRI study. (a) Experimental task. The fixation cross was presented at the start position. The timing of the target presentation (white filled circle) was randomized across trials between 1 and 13 s with respect to the presentation of the fixation cross. Participants were asked to move a stylus 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. (b) Result of the Dynamic Causal Modeling analysis.

本年度は、脳機能画像を基に、適応的探索を実現する神経回路を同定した。加えて、ダーツを対象に複雑な技能の獲得を支援手法として、AR 技術によって運動計画の探索を促進する手法を開発した。

III. 研究成果

A. 探索的適応の神経回路

強化学習課題を達成する計算モデルを構築し、探索強度の変化、および運動記憶の更新に関わる脳部位を同定した。さらに、Dynamic Causal Modeling (DCM) と呼ばれる解析技術によって、探索的適応に関わる脳内ネットワークを明らかにした。

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. 1a) . 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° 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。

DCM 解析の結果、左右の島皮質前部 (aIN) と頭頂葉後部 (PPC) がそれぞれ記憶および探索強度の更新に影響していることが明らかとなった (Fig. 1b) .

B. 技能獲得における探索の促進

本研究では、被験者の運動技能獲得を支援するための手法開発を目的とした。そのために、ダーツを対象とし、拡張現実感 (AR) 技術を用いた介入によって、その効果を検証した。

本研究では、ダーツ投擲時の運動技能の修正を Planned Aim Point Correction (PAPC) モデル [3] と呼ばれる計算モデルに従うと仮定した。PAPC モデルでは、目標位置 \mathbf{x}_d に対して狙いをつけた位置 \mathbf{x}_t が計画ノイズ \mathbf{r}_t および実行ノイズ \mathbf{n}_t で表される運動ノイズの影響によって、その行動は \mathbf{z}_t が以下のように決定される (Fig. 2a) .

$$\mathbf{z}_t = \mathbf{x}_t + \mathbf{r}_t + \mathbf{n}_t \quad (1)$$

技能を向上させるためには、 \mathbf{x}_d に対する \mathbf{z}_t の誤差を減少させることであるが、その誤差修正を狙った位置と運動ノイズの和である運動計画に対して実施することで、次の試行の狙い位置 \mathbf{x}_{t+1} を以下の式によって更新する。

$$\mathbf{x}_{t+1} = \mathbf{x}_t + \mathbf{r}_t + b \cdot (\mathbf{x}^d - \mathbf{z}_t) \quad (2)$$

ここで、運動ノイズの成分である計画ノイズ \mathbf{r}_t および実行ノイズ \mathbf{n}_t を正規分布とし、その標準偏差をそれぞれ σ_r , σ_n とすると、運動ノイズに含まれる計画ノイズの割合は以下となる。

$$w = \frac{\sigma_r^2}{\sigma_r^2 + \sigma_n^2} \quad (3)$$

本研究で開発した AR 技術を用いて実験を行ったところ、AR 技術による介入の前後でダーツ技能の向上が確認できた (Fig. 2b) . ただし、AR による介入時にはダーツ技能は介入前と変化がなかった。一方で、式(3)によって運動ノイズに含まれる計画ノイズの割合を調べたところ、介入の前後と比較し、AR による介入を行った際

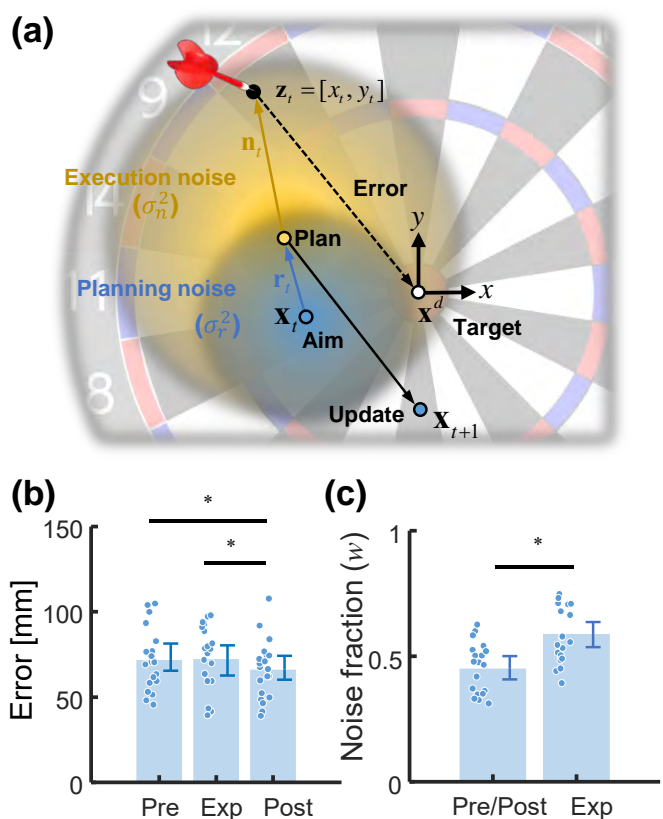


Fig. 2 Dart experiment. (a) Schematic illustration of the planned aim point correction (PAPC) model and the coordinate system. (b) Dart throwing accuracy shown as the mean error. The dots represent the data of individual participants, and the vertical bars are the 95% confidential intervals. (c) Motor noise fraction.

には、計画ノイズの割合が増加していることが明らかとなった (Fig. 2c) . これは、AR によって運動計画を更新するための探索が積極的に行われたことを示している。したがって、本研究で開発した AR による介入によって計画ノイズが調整され、新たな技能の獲得が促進されると考えられる。

IV. おわりに

今年度は脳機能画像データの解析に加え、AR 技術による運動技能獲得次の探索を促進する支援技術を開発した。また、本年度の成果の一部については、これまで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。

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] DJ. Palidis, JGA. Cashaback, and PL. Gribble., Neural signatures of reward and sensory error feedback processing in motor learning, Journal of Neurophysiology, vol. 121(4), pp. 1561-1574, 2019.
- [3] R. J. van Beers, "Motor Learning Is Optimally Tuned to the Properties of Motor Noise," Neuron, vol. 63, no. 3, pp. 406-417, 2009.

2023 年度活動報告リスト

1. 日時：2023/4/7
名称：B04 研究打ち合わせ
場所：オンライン会議
内容：研究の進捗確認・課題について議論
2. 日時：2023/4/25
名称：B04 研究打ち合わせ
場所：オンライン会議
内容：研究の進捗確認・課題について議論
3. 日時：2023/5/8
名称：B04 研究打ち合わせ
場所：東大本郷 5 号館 401 号室
内容：研究の進捗確認・課題について議論
4. 日時：2023/5/12
名称：B04 項目研究打ち合わせ
場所：オンライン会議
内容：研究の進捗確認・課題について議論
5. 日時：2023/5/26
名称：B04 項目研究打ち合わせ
場所：オンライン会議
内容：研究の進捗確認・課題について議論
6. 日時：2023/6/9
名称：B04 研究打ち合わせ
場所：オンライン会議
内容：研究の進捗確認・課題について議論
7. 日時：2023/6/22
名称：B04 項目研究打ち合わせ
場所：オンライン会議
内容：研究の進捗確認・課題について議論
8. 日時：2023/7/10
名称：B04 項目研究打ち合わせ
場所：オンライン会議
内容：研究の進捗確認・課題について議論

9. 日時：2023/7/25
名称：B04 項目研究打ち合わせ
場所：オンライン会議
内容：研究の進捗確認・課題について議論
10. 日時：2023/8/10
名称：B04 項目研究打ち合わせ
場所：オンライン会議
内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した
11. 日時：2023/8/24
名称：B04 研究打ち合わせ
場所：オンライン会議
内容：研究の進捗確認・課題について議論
12. 日時：2023/9/5
名称：B04 項目研究打ち合わせ
場所：オンライン会議
内容：研究の進捗確認・課題について議論
13. 日時：2023/9/8
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
14. 日時：2023/9/22
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
15. 日時：2023/9/26
名称：B04 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
16. 日時：2023/10/5
名称：B04 項目研究打ち合わせ
場所：オンライン会議
内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した
17. 日時：2023/10/10
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

18. 日時：2023/10/20

名称：B04 項目研究打ち合わせ

場所：オンライン会議

内容：研究の進捗確認と検討課題について議論

19. 日時：2023/10/23

名称：B04 項目研究打ち合わせ

場所：zoom

内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した

20. 日時：2023/10/31

名称：B04 項目研究打ち合わせ

場所：オンライン会議

内容：研究の進捗確認と検討課題について議論

21. 日時：2023/11/8

名称：B04 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

22. 日時：2023/11/14

名称：PD 研究打ち合わせ

場所：東大本郷 14 号館 1122 号室

内容：PD の二重課題研究に関して議論した

23. 日時：2023/11/24

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

24. 日時：2023/11/27

名称：B04 項目研究打ち合わせ

場所：オンライン会議

内容：研究の進捗確認・課題について議論

25. 日時：2023/12/5

名称：A04・B04 研究打ち合わせ

場所：東京大学本郷キャンパス工学部 5 号館 415

内容：研究の進捗確認・課題について議論

26. 日時：2023/12/8

名称：B04 項目研究打ち合わせ

場所：zoom

内容：研究の進捗確認・課題について議論した

27. 日時：2023/12/11

名称：B04 研究打ち合わせ

場所：オンライン会議

内容：研究の進捗確認・課題について議論

28. 日時：2023/12/22

名称：B04 項目研究打ち合わせ

場所：zoom

内容：研究の進捗確認・課題について議論

29. 日時：2023/12/25

名称：B04 研究打ち合わせ

場所：オンライン会議

内容：研究の進捗確認・課題について議論

30. 日時：2023/12/27

名称：B04 研究打ち合わせ

場所：オンライン会議

内容：研究の進捗確認・課題について議論

31. 日時：2024/1/12

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

32. 日時：2024/1/17

名称：A 班会議

場所：CiNet 大会議室

内容：主に公募班の成果を発表し、議論した

33. 日時：2024/1/26

名称：B04 項目研究打ち合わせ

場所：zoom

内容：研究の進捗確認と検討課題について議論した

34. 日時：2024/2/5-2024/2/16

名称：脊髄介在ニューロンに関する共同実験

場所：旭川医科大学

内容：脊髄介在ニューロンに関する共同実験を行った。

35. 日時：2024/2/9

名称：B04 研究打ち合わせ

場所：zoom

内容：研究の進捗確認・課題について議論

2023 年度研究業績リスト

学術論文 (英文誌)

1. Yamamoto, N., Matsumoto, T., Sudo, T., Miyashita, M., and Kondo, T., Quantitative measurement of finger usage in stroke hemiplegia using ring-shaped wearable devices, *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, Volume 20(73), 2023
2. Negishi, T., Ogihara, N., Regulation of whole-body angular momentum during human walking, *Scientific Reports*, Volume 13, 8000, 2023
3. Negishi, T., Ogihara, N., Functional significance of vertical free moment for generation of human bipedal walking, *Scientific Reports*, Volume 13, 6894, 2023
4. S. Koseki, K. Kutsuzawa, D. Owaki, M. Hayashibe, Multimodal Bipedal Locomotion Generation with Passive Dynamics via Deep Reinforcement Learning, *Frontiers in Neurorobotics*, Volume 16, 1054239, 2023
5. G. Li, J. Shintake and M. Hayashibe, Soft-Body Dynamics Induces Energy Efficiency in Undulatory Swimming: A Deep Learning Study, *Frontiers in Robotics and AI*, Volume 10, 1102854, 2023
6. M.H. Ahmed, J. Chai, S. Shimoda and M. Hayashibe, Synergy-Space Recurrent Neural Network for Transferable Forearm Motion Prediction from Residual Limb Motion, *Sensors*, Volume 23(9), 4188, 2023
7. M.H. Ahmed, K. Kutsuzawa and M. Hayashibe, Transhumeral Arm Reaching Motion Prediction through Deep Reinforcement Learning-based Synthetic Motion Cloning, *Biomimetics*, Volume 8(4), 367, 2023
8. A. Purnomo and M. Hayashibe, Sparse Identification of Lagrangian for Nonlinear Dynamical Systems via Proximal Gradient Method, *Scientific Reports*, Volume 13, 7919, 2023
9. K. Shen, G. Li, A. Chemori and M. Hayashibe, Self-Organizing Neural Network for Reproducing Human Postural Mode Alternation through Deep Reinforcement Learning, *Scientific Reports*, Volume 13, 8966, 2023
10. T. Sugiyama, K. Kutsuzawa, D. Owaki, M. Hayashibe, Latent Representation-based Learning Controller for Pneumatic and Hydraulic Dual Actuation of Pressure-driven Soft Actuators, *Soft Robotics*, 2023
11. Morita T, Takemura H, Naito E, Functional and structural properties of interhemispheric interaction between bilateral precentral hand motor regions in a top wheelchair racing Paralympian, *Brain Sciences*, Volume 13(5), 715, 2023

12. Yuanhao Li, Badong Chen, Yuxi Shi, Natsue Yoshimura, and Yasuharu Koike, Robust Sparse Brain Activity Decoding", IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, Volume 70(8), 2416-2429, 2023
13. Satoshi Zuguchi, Kazuhiro Sakamoto, Norihiro Katayama, Hajime Mushiake, A High-speed Measurement System for Treadmill Spherical Motion in Virtual Reality for Mice and a Robust Rotation Axis Estimation Algorithm Based on Spherical Geometry, IPSJ Transactions on Bioinformatics, Volume 16, 1-12, 2023
14. Kazuhiro Sakamoto, Naohiro Saito, Shun Yoshida, Hajime Mushiake, A Dynamic, Economical, and Robust Coding Scheme in the Lateral Prefrontal Neurons of Monkeys, Lecture Notes in Computer Science, Volume 13624, 13-24, 2023
15. Hamada H, Wen W, Kawasaki T, Yamashita A, Asama H, Characteristics of EEG power spectra involved in the proficiency of motor learning, Frontiers in Neuroscience, Volume 17, 2023
16. Suzuki, Y., Togame, K., Nakamura, A., Nomura, T., A Markov chain approximation of switched Fokker–Planck equations for a model of on–off intermittency in the postural control during quiet standing, Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation, Volume 126, 107488, 2023
17. Akihiro Nakamura, Ryota Miura, Yasuyuki Suzuki, Pietro Morasso, Taishin Nomura, Discrete cortical control during quiet stance revealed by desynchronization and rebound of beta oscillations, Neuroscience Letters, Volume 814, 137443, 2023
18. Li Q, Takeuchi Y, Wang J, Gellért L, Barcsai L, Pedraza LK, Nagy AJ, Kozák G, Nakai S, Kato S, Kobayashi K, Ohsawa M, Horváth G, Kékesi G, Lőrincz ML, Devinsky O, Buzsáki G, Berényi A, Reinstating olfactory bulb derived limbic gamma oscillations alleviates depression-like behavioral deficits in rodents, Neuron, Volume 111, 2065-2075, 2023
19. Sierra RO, Pedraza LK, Barcsai L, Peijin A, Li Q, Kozák G, Takeuchi Y, Nagy AJ, Lőrincz ML, Devinsky O, Buzsáki G, Berényi A, Closed-loop brain stimulation augments fear extinction in male rats, Nature Communications, Volume 14, 3972, 2023
20. Mishima, M.*, Hayashida, K.*, Fukasaku, Y., Ogata, R., Ohsawa, K., Iwai, K., Wen, W., Morioka, S., Adaptability of the sense of agency in healthy young adults in sensorimotor tasks for a short term, Behavioral Sciences, Volume 13(2), 132, 2023
21. Kosugi A, Saga Y, Kudo M, Koizumi M, Umeda T, Seki K, Time course of recovery of different motor functions following a reproducible cortical infarction in non-human primates, Front Neurol. 2023; Frontiers in Neurology, Volume 14, 1094774, 2023
22. Tetsuya Hasegawa, Tomoki Mori, Kohei Kaminishi, Ryosuke Chiba, Jun Ota, Arito Yozu, Effect of

- Sway Frequency on the Joint Angle and Center of Pressure in Voluntary Sway, *Journal of motor behavior*, Volume 55(4), 373-383, 2023
23. Arito Yozu, Tetsuya Hasegawa , Naomichi Ogihara , Jun Ota, Peak vertical ground force of hand-knee crawling in human adults, *Journal of physical therapy science*, Volume 35(4), 306-310, 2023
 24. Masayuki TETSUKA, Takeshi SAKURADA, Mayuko MATSUMOTO, Takeshi NAKAJIMA, Mitsuya MORITA, Shigeru FUJIMOTO and Kensuke KAWAI, Higher prefrontal activity based on short-term neurofeedback training can prevent working memory decline in acute stroke, *Frontiers in Systems Neuroscience*, Volume 17, 1130272, 2023
 25. Kasaragod DK, Aizawa H., Deep ultraviolet fluorescence microscopy of three-dimensional structures in the mouse brain, *Scientific Reports*, Volume 13(1), 8553, 2023
 26. Li WR, Nakano T, Mizutani K, Matsubara T, Kawatani M, Mukai Y, Danjo T, Ito H, Aizawa H, Yamanaka A, Petersen CCH, Yoshimoto J, Yamashita T., Neural mechanisms underlying uninstructed orofacial movements during reward-based learning behaviors, *Current Biology*, Volume 33(16), 3436-3451, 2023
 27. Takakuwa N, Isa T, Visuomotor coordination and cognitive capacity in blindsight, *Current Opinion in Neurobiology*, Volume 82, 102764, 2023
 28. Sawada M, Yoshino-Saito K, Ninomiya T, Oishi T, Yamashita T, Onoe H, Takada M, Nishimura Y, Isa T., Reorganization of Corticospinal Projections after Prominent Recovery of Finger Dexterity from Partial Spinal Cord Injury in Macaque Monkeys, *eNeuro*, Volume 10(8), 0209-23, 2023
 29. Kimura R, Flexible information representation to stabilize sensory perception despite minor external input variations, *Neuroscience Research*, Volume 195, 1-8, 2023
 30. Ueyama Y, Harada M, Augmented Reality-Based Trajectory Feedback Does Not Improve Aiming in Dart-Throwing, *IEEE Access*, Volume 11, 64738-64744, 2023
 31. Katsumata, Y., Inoue, Y., Toriumi, S., Ishimoto, H., Hapuarachchi, H., and Kitazaki, M., Shared Avatar for Hand Movement Imitation: Subjective and Behavioral Analyses, *IEEE Access*, Volume 11, 96710 – 96717, 2023
 32. Sano H, Nambu A, Behavioral effects of zonisamide on L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease model mice, *Front Aging Neurosci*, Volume 15, 1221341, 2023
 33. Rios A, Nonomura S, Kato S, Yoshida I, Matsushita N, Nambu A, Takada M, Hira R, Kobayashi K, Sakai Y, Kimura M, Isomura Y, Reward experience uniformly modifies action-related activity and diversely modifies outcome-related activity in topographic nigral and striatal systems, *Commun Biol*, Volume 914, 2023

34. Abe Y, Yagishita S, Sano H, Sugiura Y, Dantsuji M, Suzuki T, Mochizuki A, Yoshimaru D, Hata J, Matsumoto M, Taira S, Takeuchi T, Okano H, Ohno N, Suematsu M Inoue T, Nambu A, Watanabe M, Tanaka KF, Shared GABA transmission pathology in dopamine agonist- and antagonist-induced dyskinesia, *Cell Rep Med*, Volume 4(10), 101208, 2023
35. Yoshida T, Otaka Y, Kitamura S, Ushizawa K, Kumagai M, Yaeda J, Osu R, Influence of motivation on rehabilitation outcomes after subacute stroke in convalescent rehabilitation wards, *Frontiers in Neurology*, Volume 14, 2023
36. Nozu T, Miyagishi S, Ishioh M, Takakusaki K, Okumura T, Imeglimin prevents visceral hypersensitivity and colonic hyperpermeability in irritable bowel syndrome rat model, *J Pharmacol Sci*, Volume 153(1), 26-30, 2023
37. Takakusaki K, Gait control by the frontal lobe (Review), *Handb Clin Neurol*, Volume 195, 103-126, 2023
38. Nozu T, Miyagishi S, Ishioh M, Takakusaki K, Okumura T Phlorizin attenuates postoperative gastric ileus in rats, *Neurogastroenterol Motil*, e14659, 2023
39. Harin Hapuarachchi, Hiroki Ishimoto, Michiteru Kitazaki, Maki Sugimoto, Masahiko Inami, Temporal visuomotor synchrony induces embodiment towards an avatar with biomechanically impossible arm movements, *i-Perception*, Volume 14, 1-17, 2023
40. Arito Yozu, Kohta Sonoda, Tetsuya Hasegawa, Kohei Kaminishi, Michihiro Osumi, Masahiko Sumitani, Ryosuke Chiba, Jun Ota, Effect of experimentally induced plantar pain on trunk posture during gait, *Journal of physical therapy science*, Volume 35(9), 613-618, 2023
41. C. Phunruangsakao, D. Achancaray, S. Bhattacharyya, S. Izumi, M. Hayashibe, Effects of Visual-Electrotactile Stimulation Feedback on Brain Functional Connectivity during Motor Imagery Practice, *Scientific Reports*, Volume 13, 17752, 2023
42. Barradas, V. R., Koike, Y., Schweighofer, N., Theoretical limits on the speed of learning inverse models explain the rate of adaptation in arm reaching tasks, *Neural Networks*, Volume 170, 376-389, 2023
43. Li, Y., Chen, B., Wang, G., Yoshimura, N., Koike, Y., Partial maximum correntropy regression for robust electrocortigraphy decoding, *Frontiers in Neuroscience*, Volume 17, 2023
44. Sentong Wang, Kazunori Hase, Tetsuro Funato, Computational prediction of muscle synergy using a finite element framework for a musculoskeletal model on lower limb, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, Volume 11, 1130219, 2023
45. Matsugi A, Nishishita S, Bando K, Kikuchi Y, Tsujimoto K, Tanabe Y, Yoshida N, Tanaka H, Douchi S, Honda T, Odagaki M, Nakano H, Okada Y, Mori N, Hosomi K., Excessive excitability of inhibitory cortical circuit and disturbance of ballistic targeting movement in degenerative cerebellar ataxia,

Scientific Reports, Volume 13(1), 13917, 2023

46. Nakano H, Murata S, Kodama T, Nakae H, Soma M., Effect of Rhythmic Finger Movement Training on Freezing of Gait and Electroencephalography Activity in People With Parkinson Disease :A Case Study, Topics in Geriatric Rehabilitation, Volume 39(3), 185-190, 2023
47. Sawai S, Fujikawa S, Ohsumi C, Ushio R, Tamura K, Yamamoto R, Kai Y, Murata S, Shima K, Nakano H., Effects of neurofeedback on standing postural control task with combined imagined and executed movements, Frontiers in Neuroscienc, Volume 17, 1199398, 2023
48. Sawai S, Murata S, Fujikawa S, Yamamoto R, Nakano H., Effects of θ High Definition-Transcranial Alternating Current Stimulation in the Anterior Cingulate Cortex on the Dominance of Attention Focus in Standing Postural Control, Behavioral Sciences, Volume 13(6), 477, 2023
49. Sawai S, Murata S, Fujikawa S, Yamamoto R, Shima K, Nakano H., Effects of neurofeedback training combined with transcranial direct current stimulation on motor imagery: A randomized controlled trial, Frontiers in Neuroscienc, Volume 17, 1148336, 2023
50. Nakano H, Matsugi A, Ito T, Oku K, Sakita M., Editorial: Pushing the limits of motor function recovery in rehabilitation: Basic to applied research based on neuroscience, Frontiers in Human Neuroscience, Volume 17, 1160632, 2023
51. Schlosser-Perrin F, Rossel O, Duffau H, Matsumoto R, Mandonnet E, Bonnetblanc F., The orientation of the stimulating bipolar probe modulates axono-cortical evoked potentials, Brain Stimul, Volume 16(4), 1009-1011, 2023
52. Rossel O, Schlosser-Perrin F, Duffau H, Matsumoto R, Mandonnet E, Bonnetblanc F., Short-range axono-cortical evoked-potentials in brain tumor surgery: Waveform characteristics as markers of direct connectivity, Clin Neurophysiol, Volume 153, 189-201, 2023
53. Eiro T, Miyazaki T, Hatano M, Nakajima W, Arisawa T, Takada Y, Kimura K, Sano A, Nakano K, Mihara T, Takayama Y, Ikegaya N, Iwasaki M, Hishimoto A, Noda Y, Miyazaki T, Uchida H, Tani H, Nagai N, Koizumi T, Nakajima S, Mimura M, Matsuda N, Kanai K, Takahashi K, Ito H, Hirano Y, Kimura Y, Matsumoto R, Ikeda A, Takahashi T., Dynamics of AMPA receptors regulate epileptogenesis in patients with epilepsy, Cell Rep Med, Volume 4(5), 101020, 2023
54. 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, Cereb Cortex, Volume 33(9), 5740-5750, 2023
55. Mizuseki, K., Miyawaki, H., Fast network oscillations during non-REM sleep support memory consolidation, Neuroscience Research, Volume 186, 3-12, 2023
56. Naoki Aizu, Tamami Sudo, Yutaka Oouchida, Shin-Ichi Izumi, Facilitation of imitative movement in

patients with chronic hemiplegia triggered by illusory ownership, *Scientific reports*, Volume 13(1), 16143-16143, 2023

57. Saeka Tomatsu, GeeHee Kim, Shinji Kubota, Kazuhiko Seki, Presynaptic gating of monkey proprioceptive signals for proper motor action, *Nature Communications*, Volume 14, 6537, 2023
58. Y. Omura, H. Togo, K. Kaminishi, T. Hasegawa, R. Chiba, A. Yozu, K. Takakusaki, M. Abe, Y. Takahashi, T. Hanakawa, and J. Ota, Analysis of abnormal posture in patients with Parkinson's disease using a computational model considering muscle tones, *Frontiers in Computational Neuroscience*, Volume 17, 1218707, 2023
59. Ogawa A, Koganemaru S, Takahashi T, Takemura Y, Irisawa H, Goto K, Matsushashi M, Mima T, Mizushima T, Kansaku K., Swallow-related Brain Activity in Post-total Laryngectomy Patients: A Case Series Study, *Progress in Rehabilitation Medicine*, Volume 8, 20230026, 2023
60. Yamaoka T, Takagi Y, Shimomura R, Murata Y, Shimotake K, Itoh A, Mima T, Koganemaru S., N-of-1 Trial of Electrical Sensory Stimulation Therapy on the Tibial Innervated Area during Gait in a Case of Post-stroke Sensory Disturbance., *Progress in Rehabilitation Medicine*, Volume 8, 20230018, 2023
61. Nojima I, Horiba M, Sahashi K, Koganemaru S, Murakami S, Aoyama K, Matsukawa N, Ono Y, Mima T, Ueki Y., Gait-combined closed-loop brain stimulation can improve walking dynamics in Parkinsonian gait disturbances: a randomised-control trial, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Volume 94(11), 938-944, 2023
62. Shimomura R, Shibata S, Koganemaru S, Minakuchi M, Ichimura S, Itoh A, Shimotake K, Mima T., Transcranial static magnetic field stimulation (tSMS) can induce functional recovery in patients with subacute stroke, *Brain Stimulation*, Volume 16(3), 933-935, 2023
63. Sumiya Shibata, Satoko Koganemaru, Tatsuya Mima, Non-invasive Brain Stimulation in Post-stroke Dysphagia Rehabilitation: A Narrative Review of Meta-analyses in 2022, *Progress in Rehabilitation Medicine*, Volume 8, 1-10, 2023
64. Yukawa Y, Shibata S, Koganemaru S, Minakuchi M, Shimomura R, Nakamura K, Mima T., Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can alleviate spasticity and induce functional recovery in patients with severe chronic stroke: A prospective, non-controlled, pilot study, *Heliyon*, Volume 9(4), e15564, 2023
65. Ryota Shimomura*, Sumiya Shibata*, Satoko Koganemaru, Masatoshi Minakuchi, Sachimori Ichimura, Akihiro Itoh, Katsumi Shimotake, Tatsuya Mima, Transcranial static magnetic field stimulation (tSMS) can induce functional recovery in patients with subacute stroke, *Brain Stimulation*, Volume 16(3), 933-935, 2023

66. Sumiya Shibata, Hirotaka Takahashi, Yu Miida, Tatsuya Mima, Hideaki Onishi, Priming effects of transcutaneous vagus nerve stimulation on the neuromodulation induced by transcranial static magnetic field stimulation in human motor cortex, *Clinical Neurophysiology*, Volume 154, 194-197, 2023
67. Takuya Matsumoto, Tatsunori Watanabe, Kanami Ito, Takayuki Horinouchi, Sumiya Shibata, Hiroshi Kurumadani, Toru Sunagawa, Tatsuya Mima, Hikari Kirimoto, Effect of transcranial static magnetic stimulation over unilateral or bilateral motor association cortex on performance of simple and choice reaction time tasks, *Frontiers in Human Neuroscience*, Volume 17, 1-10, 2023
68. Chiyohara S, Furukawa JI, Noda T, Morimoto J, Imamizu H., Proprioceptive short-term memory in passive motor learning, *Scientific Reports*, Volume 13(1), e20826, 2023
69. K. Tada, Y. Sorimachi, K. Kutsuzawa, D. Owaki, and M. Hayashibe, Integrated Quantitative Evaluation of Spatial Cognition and Motor Function with HoloLens Mixed Reality, *Sensors*, Volume 24(2), Volume 528, 2024
70. S. Koseki, M. Hayashibe, D. Owaki, Identifying essential factors for energy-efficient walking control across a wide range of velocities in reflex-based musculoskeletal systems, *PLOS Computational Biology*, Volume 20(1), e1011771, 2024
71. Konosu Akira, Matsuki Yuma, Fukuhara Kaito, Funato Tetsuro, Yanagihara Dai, Roles of the cerebellar vermis in predictive postural controls against external disturbances, *Scientific Reports*, Volume 14, 3162, 2024
72. Ueyama Y, Harada M, Basketball free-throw training with augmented reality-based optimal shot trajectory for novice shooters, *Scientific Reports*, Volume 14, 891, 2024
73. Matsugi A, Yoshida N, Nakano H, Okada Y., The Neurorehabilitation of Neurological Movement Disorders Requires Rigorous and Sustained Research, *Journal of Clinical Medicine*. Volume 13(3), 852, 2024
74. Cox CR, Rogers T, Shimotake A, Kikuchi T, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Matsumoto R, Ikeda A, Lambon-Ralph MA., Representational similarity learning reveals a graded multidimensional semantic space in the human anterior temporal cortex, *Imaging Neuroscience*, early access, 2024
75. Adya saran Sinha*, Sumiya Shibata*, Yasuyuki Takamatsu*, Tenpei Akita, Atsuo Fukuda and Tatsuya Mima, Static magnetic field stimulation enhances shunting inhibition via a SLC26 family Cl⁻ channel, inducing intrinsic plasticity, *Journal of Neuroscience*, 2024

1. Ryoya Kihara, Qi An, Kensuke Takita, Shu Ishiguro, Kazuto Nakashima, Ryo Kurazume, Analysis of Force Applied to Horizontal and Vertical Handrails with Impaired Motor Function, 2023 IEEE/SICE International Symposium on System Integration (SII), Atlanta USA, 2023
2. Koike, Y., Development of a musculoskeletal model that estimates muscle tension from electromyography, joint torque, impedance, and equilibrium position, ISB 2023 Congress XXIX Fukuoka, Japan, 2023
3. Kazuhiro Sakamoto, Nao Matsumoto, Naoki M.Tamura, Hajime Mushiake, A dynamic state-space reinforcement learning model explaining neuronal activities of the supplementary motor area in the cerebral cortex, The 46th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society Sendai, Japan, 2023
4. Takahashi, K., Inoue, Y. and Kitazaki, M., "Effects of Source Location, Loudness, and Understanding of Speech on Interpersonal Distance in a Virtual Environment", The 29th ACM Symposium on Virtual Reality Software and Technology (VRST), Christchurch, New Zealand, 2023
5. Haraguchi, G. and Kitazaki, M., Deforming Skin Illusion by Visual-tactile Stimulation, The 29th ACM Symposium on Virtual Reality Software and Technology (VRST), Christchurch, New Zealand, 2023
6. Xu Y, Yoshida K, Takeuchi Y, Toward non-invasive, precise control of internal organs via ultrasound neuromodulation of the autonomic nervous system, 9th Biomedical Imaging and Sensing Conference, Yokohama, Japan, 2023
7. Takeuchi Y, Closed-loop control of neurological and psychiatric disorders, Summer Program, Taipei Meicial University, Online, Japan, 2023
8. Taishin Nomura, control during human quiet stance: A greedy strategy for postural stabilization, The International Society for Posture and Gait World Congress 2023, Brisbane, Australia, 2023
9. Tomohiko Takei, Neural dynamics of motor cortex for flexible feedback motor control, The 8th CiNet Conference: Beyond Motor Control: Bridging the gap between action and perception, Suita, Japan, 2023
10. Ota, Jun, Science of Hyper-adaptability: An Introduction, 2023 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Sydney, Australia, 2023
11. Tadashi Isa, Large-scaled adult brain plasticity for recovery from spinal cord injury, NIPS international symposium, Multi-disciplinary approach to understand neuronal network architecture to control motor actions, Okazaki, Japan, 2023
12. Tadashi Isa, Large-scaled adult brain plasticity for recovery after spinal cord injury, Neuro-BRB (Breach the Research Barrier) 2023, Online, 2023

13. Tadashi Isa, Neural circuits and cognitive capacity underlying blindsight in monkeys, Systems Vision Science Summer School & Symposium, Online, 2023
14. Hiroshi Imamizu, Sense of agency facilitates motor learning, Sydney, Australia, 2023
15. D Kim, H Kanazawa, Y Kuniyoshi, Emergence of Reaching using Predictive Learning as Sensorimotor Development in Complex Dynamics, The 11th International Symposium on Adaptive Motion of Animals and Machines, Kobe, Japan, 2023
16. Y Shinomiya, H Kanazawa, D Kim, Y Kuniyoshi, Self-organized acquisition of muscle synergy and behavior with whole body musculoskeletal infant model, The 11th International Symposium on Adaptive Motion of Animals and Machines, Kobe, Japan, 2023
17. T Jülg, F Walter, D Kim, H Kanazawa, A Knoll, Y Kuniyoshi, Multi-Modal Representation Learning for Mapping Between Body Motion and Visual Imagery, The 11th International Symposium on Adaptive Motion of Animals and Machines, Kobe, Japan, 2023
18. Hoshinori Kanazawa, The Embodied Brain Model for Early Human Development, <http://cyber.felk.cvut.cz/seminars/?event=1578>, Prague, Czech, 2023
19. N Yoshida, H Kanazawa, Y Kuniyoshi, Homeostatic Reinforcement Learning through Soft Behavior Switching with Internal Body State, 2023 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN), Queensland, Australia, 2023
20. Nambu A, Somatotopic reorganization of the macaque sensorimotor cortex after accidental arm amputation, CIN-NIPS-Asia Pacific Systems Neuroscience Symposium, Tuebingen, Germany. 2023
21. Nambu A, In search of a unified view for the pathophysiology of movement disorders, 2023 IBAGS Conference, Stockholm, Sweden, 2023
22. Tomu Makino, Tetsuya Hasegawa, Shouhei Shirafuji, Jun Ota, Arito Yozu, Evaluation of the Giving-Way-Prevention Function of a Soft Exosuit Incorporating the Multi-articular Muscle Mechanism, The 34rd 2023 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS2023), Nagoya, Japan, 2023
23. C. Herneth, M. Hayashibe, D. Owaki, Learnable Tegotae-based Feedback in CPGs with Sparse Observation Produces Efficient and Adaptive Locomotion, IEEE Int. Conf. on Robotics and Automation, London, United Kingdom, 2023
24. S. Koseki, M. Hayashibe, D. Owaki, Energy-Efficient Speed Control in a Reflex-based Bipedal Walking Model, Proc. of 11th Int. Symposium on Adaptive Motion of Animals and Mechanics, Kobe, Japan, 2023
25. L. Sulpice, D. Owaki, M. Hayashibe, Deep Reinforcement Learning for Tailorable Natural Quadruped

- Gait Generation, Proc. of 11th Int. Symposium on Adaptive Motion of Animals and Mechanics, Kobe, Japan, 2023
26. Barradas, V., Theoretical limits on the speed of learning inverse models explain the rate of adaptation in arm reaching tasks, IEEE EMBC2023, Sydney, Australia, 2023
 27. Kazuhiro Sakamoto, Higher brain function research needs good questions and theories, NIPS workshop 2022 "Multi-disciplinary approach to understand neuronal network architecture for controlling motor actions", Okazaki, Japan, 2023
 28. Kazuhiro Sakamoto, A Reinforcement Learning Model for Higher Motor Areas, The 2nd International Symposium "Hyper -Adaptability", Kyoto, Japan, 2023
 29. Kazuhiro Sakamoto, Tomoaki Kinugasa, Futo Ono, Solving the Traveling Salesman Problem using Kuramoto Oscillators, 2023 International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications, Catania, Italy, 2023
 30. Murakami, T., and Kitazaki, M., Design of body transformation experience, ICAT-EGVE 2023, Dublin, Ireland, 2023
 31. Matsumoto R., Mapping language network for presurgical evaluations of epilepsy and tumor surgery, BCI&Neurotechnology Spring School, Online, 2023
 32. Matsumoto R., Cortico-cortical evoked potential for arcuate fasciculus monitoring, 5th Congress of Asia Oceanian Society of Intraoperative Neurophysiology Society (AOSIN2023), Taipei, Taiwan, 2023
 33. Matsumoto R., Artifacts in EEG, Japan Epilepsy Society-Nihon Kohden Epilepsy Treatment Training Course in Indonesia, Online, 2023
 34. Matsumoto R., Brain Potentials Evoked by Direct Electrical Stimulation for Better Guiding of Neurosurgery, Paris-Kobe workshop on Brain Evoked Potentials for Neurosurgery 2023, Paris, France, 2023
 35. Matsumoto R., Evoked stimulation responses to guide surgical decisions, International Epilepsy Congress 2023, Dublin, Ireland, 2023
 36. Matsumoto R., Neural basis of apraxia of speech: insights from the electrical cortical stimulation mapping and CCEP connectome, International Kobe-Cambridge Workshop for Neurobiology of Language and Related disorders, Kobe, Japan, 2023
 37. Nakano H, Murata S, Sawai S, Fujikawa S, Yamamoto R, Shima K, Motor Imagery-based Neurofeedback Using Visual, Auditory, Vibrotactile, and Proprioceptive Senses: A Randomized Controlled Trial, 16th Asian Confederation for Physical Therapy Congress, Bangkok, Thailand, 2023

38. Nakano H, Nakagawa K, Nagashima M, Naito E, Improving paralyzed hand motor function in stroke patients with vibratory stimulation and mirror therapy, The 2nd International Symposium Hyper-Adaptability, Kyoto, Japan, 2023
39. Fujikawa S, Murata S, Sawai S, Yamamoto R, Shizuka Y, Goda A, Shiraiwa K, Horie J, Nakano H, Quantitative assessment of finger dexterity in older adults and relationship to physical function, The 2nd International Symposium Hyper-Adaptability, Kyoto, Japan, 2023
40. Sawai S, Murata S, Sakano Y, Fujikawa S, Yamamoto R, Shizuka Y, Nakano H, The dominance of attentional focus in standing postural control in the elderly, The 2nd International Symposium Hyper-Adaptability, Kyoto, Japan, 2023
41. Nakano H, Sawai S, Fujikawa S, Ohsumi C, Ushio R, Tamura K, Yamamoto R, Kai Y, Murata S, Shima K, Effects of neurofeedback on standing postural control task with combined imagined and executed movements: A randomized controlled trial, The Hong Kong Physiotherapy Association 60th Anniversary Conference, Hong Kong, China, 2023
42. Ryoji Otaki, Yutaka Oouchida, Naoki Aizu, Tamami Sudo, Hiroshi Sasahara, Yuki Saito, Sunao Takemura and Shin-Ichi Izumi, Functional and structural brain reorganization associated with real-world arm use underlying upper limb recovery after stroke: A longitudinal fMRI and DTI study The 2nd International Symposium Hyper-Adaptability, Kyoto, Japan, 2023
43. Seki K, Neural adaptation to a physically-modified body in non-human primates, The 2nd International Symposium Hyper-Adaptability, Kyoto, Japan, 2023
44. Philipp R, Uchida N, Ohta N, Oya T, Hara Y, Funato T, Seki K, Neural Adaptation in Response to Tendon Transfer in the Primate Forearm Part I: Amplitude and Temporal Features of EMG Patterns During a Grasping Movement, The 2nd International Symposium Hyper-Adaptability, Kyoto, Japan, 2023
45. Seki K, Centrally generated presynaptic inhibition selectively modulates proprioceptive and tactile reafferent signals at the spinal cord of behaving monkeys, Motor Control: Spinal Circuits and Beyond 2023, St Andrews, Scotland, 2023
46. Seki K, "Muscle synergy analysis yields an efficient and physiologically relevant way of assessing stroke, 26th Thai Neuroscience Society International Conference, Bangkok, Thailand, 2023
47. R. Huang, K. Kaminishi, T. Hasegawa, A. Yozu, R. Chiba, and J. Ota, Estimation of center of pressure information by smartphone sensors for postural control training, 2023 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), Sydney, Australia, 2023

48. Y. Omura, H. Togo, K. Kaminishi, T. Hasegawa, R. Chiba, A. Yozu, K. Takakusaki, M. Abe, Y. Takahashi, T. Hanakawa, and J. Ota, Analysis of the Relationship Between Muscle Tones and Abnormal Postures in a Computational Model, 2023 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), Sydney, Australia, 2023
49. K. Kaminishi, Y. Omura, R. Chiba, K. Takakusaki, and J. Ota, Musculoskeletal simulation to investigate strategies for arm use during postural recovery, 2023 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), Sydney, Australia, 2023
50. K. Kaminishi, M. Ishikawa, T. Hasegawa, R. Chiba, K. Takakusaki, and J. Ota, CNN-based analysis of the relationship between DAT SPECT and motor function in patients with Parkinson's disease, The 34th 2023 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS2023), Nagoya, Japan, 2023
51. Y. Kobayashi, Proposal of Motor Learning Model toward Explainability of Adaptability in Multiple Levels, The 34th 2023 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS2023), Nagoya, Japan, 2023
52. Rie Kimura, Yumiko Yoshimura, Kenichi Ohki, Visual information representation in V1 adapts to changes in the external environment after learning, The 2nd International Symposium Hyper-Adaptability, Kyoto, Japan, 2023
53. Matsumoto R., Accurate diagnosis of Drug-Resistant Epilepsy for new emerging therapies, 25th Cairo International Neurology Conference, Cairo, Egypt, 2024

国内会議 講演・口頭発表

1. 今水 寛、脳科学からみた主体感：その測定は可能か？、第 17 回日本統合失調症学会 シンポジウム 6「主体性の再考」、オンライン開催、2023
2. 今水 寛、I Hear My Voice; Therefore I Spoke: The Sense of Agency Over Speech Is Enhanced by Hearing One's Own Voice、第 38 回電気通信普及財団賞贈呈式・テレコム学際研究賞受賞講演、帝国ホテル東京・桜の間（東京都千代田区内幸町）、2023
3. 小池 康晴、筋骨格系モデルを基にした運動学習・制御に関する研究、第 35 回日本ハンドセラピー学会学術集会、御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター、2023
4. 出江紳一、サイエンスとアートをつなぐ対話、第 60 回日本リハビリテーション医学会、福岡、2023
5. 大瀧亮二、大内田裕、会津直樹、須藤珠水、笹原寛、齋藤佑規、竹村直、出江紳一、脳卒中片麻痺患者の上肢使用と機能回復の神経基盤：fMRI を用いた縦断研究、第 60 回日本リハビリテーション医学会、福岡、2023
6. 大瀧亮二、脳卒中後の上肢麻痺に対するリハビリテーション、第 33 回東北作業療法学会、宮城、2023
7. 内藤栄一、身体図式再考～脳内身体表現を理解して介入を考える～、第 12 回ポバーズ研究会学術大会、オンライン、2023
8. 古賀洋平、安琪、倉爪亮、理学療法士の介入技能を再現する足底部の刺激装置の開発、日本機械学会ロボティクスメカトロニクス講演会 2023、愛知、2023
9. 洞口学志、坂本 一寛、片山統裕、虫明 元、マウス用ヴァーチャル・リアリティにおけるトレッドミル球体運動の高速計測システムと球面幾何学を応用したロバストな回転軸推定アルゴリズム、情報処理学会 バイオ情報学研究会、沖縄・OIST、2023
10. 衣笠 智昭、小野 楓斗、坂本 一寛、振動子相互作用を用いて巡回セールスマン問題を解く、電子情報通信学会ニューロコンピューティング研究会、沖縄・OIST、2023
11. 武井智彦、適応的なフィードバック運動制御のための神経ダイナミクス、第 46 回日本神経科学大会シンポジウム「超適応の新たな地平線」、仙台国際センター、2023
12. 太田 順、「超適応の科学」の概要、第 60 回日本リハビリテーション医学会学術集会合同シンポジウム「リハビリテーションにおける超適応」、福岡国際会議場、2023
13. 太田 順、ヒトの立位保持、歩行開始、歩行のモデリング、第 37 回日本大脳基底核研究会研究会、アートホテル旭川、2023
14. 伊佐正、脳の機能回復：私の来し方と京都大学の未来、第 21 回京都大学健康科学フォーラム、京都、2023
15. 伊佐正、機能回復の脳科学、第 17 回 MotorControl 研究会、東京大学、2023
16. 伊佐正、Role of the interhemispheric interaction for recovery after spinal cord injury、東北大学生命科学研究科セミナー、仙台、2023

17. 伊佐正、脳神経回路とその損傷後の神経機能回復機構、第 43 回日本脳神経外科コンgres総会、大阪、2023
18. 伊佐正、行動と意識ー盲視モデルざるを用いたシステム神経科学研究ー、同志社大学大学院脳科学研究科 2023 リトリート、京都、2023
19. 千葉龍介、計算機モデルにおける歩行の筋シナジー、日本神経理学療法学会 第 20 回学術大会 シンポジウム「運動学習と機能回復」、大阪府立国際会議場・グランキューブ大阪(大阪府大阪市北区中之島)、2023
20. 木村梨絵, 吉村由美子, 大木研一、Neural activity that enables stable behavioral output even when visual input changes slightly、日本生理学会 第 100 回記念大会、京都、2023
21. Alemany, M., Wokke, M.E., Chiba, T., Narumi, T., Watanabe, K., Nakazawa, K., Hiroshi Imamizu, H., and Koizumi, A., Fear in action: Fear conditioning and alleviation through body movements、第 46 回日本神経科学大会、仙台国際センター (仙台市青葉区青葉山)、2023
22. 田中拓海, 菊池優希, 今水 寛、運動軌跡に基づくオンラインな主体感の定量化、日本認知心理学会、第 21 回大会 東京都立大学・南大沢キャンパス (東京都八王子市南大沢)、2023
23. 若林実奈, 田中拓海, 宇津木安来, 向井香瑛, 渡邊克巳, 今水 寛、踊りの印象評価を可能とする視覚特徴の検討、日本認知心理学会第 21 回大会、東京都立大学・南大沢キャンパス (東京都八王子市南大沢)、2023
24. 今水 寛、神経画像・心理実験・計算理論の融合によるヒト適応メカニズムの探求、第 46 回日本神経科学大会 時実利彦記念賞受賞記念講演、仙台国際センター (仙台市青葉区青葉山)、2023
25. 村上太一、北崎充晃、アバター変身における外見変容の過程がバーチャル身体化に及ぼす効果、日本バーチャルリアリティ学会第 28 回大会、八王子、2023
26. 原口岳丸、北崎充晃、VR アバターにおける視触覚統合を用いた皮膚変形感覚の誘発、日本バーチャルリアリティ学会第 28 回大会、八王子、2023
27. 小野寺琉、北崎充晃、後頭部視界をもつ身体運動学習、日本バーチャルリアリティ学会第 28 回大会、八王子、2023
28. 廣瀬修也、北崎充晃、手足のみ運動同期による透明身体感覚における大局的空間関係の効果、日本バーチャルリアリティ学会第 28 回大会、八王子、2023
29. HAPUARACHCHI HARIN, 北崎充晃、自律動作する義手の運動時間が身体性に及ぼす効果、日本バーチャルリアリティ学会第 28 回大会、八王子、2023
30. Cedillo Rorek, Hapuarachchi Harin、北崎充晃、バーチャル共有身体での姿勢照合課題における心拍同期の研究、日本バーチャルリアリティ学会第 28 回大会、八王子、2023
31. 金沢星慶、発達初期における感覚運動情報構造の自己組織化、生理研研究会「第 5 回 力学系の視点からの脳・神経回路の理解」、東岡崎、2023

32. 金沢星慶、赤ちゃんが“運動”から得ているもの、日本赤ちゃん学会、千里中央、2023
33. 金沢星慶、感覚運動発達における身体性の影響の検証、日本赤ちゃん学会、千里中央、2023
34. 金沢星慶、感覚と運動のつながりの初期発達、Motor Control 研究会、東京、2023
35. 吉田尚人、金沢星慶、國吉康夫、深層恒常性強化学習と内受容感覚に基づく方策選択機構、人工知能学会全国大会論文集 第 37 回、熊本、2023
36. 南部篤、定位脳手術に役立つ神経生理学、第 62 回日本定位・機能神経外科学会、山口、2023
37. 南部篤、Hidden codes of the basal Ganglia、12 回 生理研-脳研-ヒト進化研究センター合同シンポジウム、岡崎、2023
38. Nambu A、My life with the basal ganglia、生理学研究所国際研究集会、岡崎、2023
39. 南部篤、基礎医学からみたパーキンソン病、都医学研都民講座、東京、2023
40. 静 雄介、武村和磨、苗村恭暉、和田岳大、藤川翔也、坂野裕也、村田 伸、内藤栄一、中野英樹、巧緻的な運動課題により誘発される Motor overflow の加齢変化、第 28 回日本基礎理学療法学会学術大会、広島（広島国際会議場）、2023
41. 藤川翔也、村田 伸、澤井 舜、山本涼介、静 雄介、中野英樹、手指タッピング運動の加齢変容と身体機能の関連性、第 28 回日本基礎理学療法学会学術大会、広島（広島国際会議場）、2023
42. 澤井 舜、村田 伸、藤川翔也、山本涼介、静 雄介、中野英樹、経頭蓋交流電気刺激による脳波活動の変調が立位姿勢制御における注意焦点の優位性に及ぼす影響、第 28 回日本基礎理学療法学会学術大会、広島（広島国際会議場）、2023
43. 山本涼介、村田 伸、澤井 舜、藤川翔也、静 雄介、中野英樹、脳卒中発症 3 か月後の歩行自立度に影響を及ぼす身体・認知機能の検討、第 28 回日本基礎理学療法学会学術大会、広島（広島国際会議場）、2023
44. 中野英樹、脳損傷後の機能回復を支える脳内神経機序とリハビリテーション戦略、京都府理学療法士会理学療法士講習会、オンライン、2023
45. 沓澤京、林部 充宏、力覚信号に基づく粒子フィルタを用いた多数のパラメータで表現される道具形状の推定、計測自動制御学会、東北支部 第 342 回研究集会、盛岡、2023
46. 平野貴也、沓澤京、大脇大、林部充宏、スパイク形式による画像の潜在表現を用いたモデルベース強化学習の性能評価、ロボティクス・メカトロニクス講演会(ROBOMECH2023)、名古屋、2023
47. 瀬戸峻生、沓澤京、大脇大、林部充宏、スパイク表現を用いた深層強化学習による四脚ロボットの歩容生成、ロボティクス・メカトロニクス講演会(ROBOMECH2023)、名古屋、2023
48. 反町優平、沓澤京、大脇大、林部充宏、複数台の深度カメラを用いた身体バランス評価を目的とした複合現実ウェアラブルゲームの開発、ロボティクス・メカトロニクス講演会(ROBOMECH2023)、名古屋、2023
49. 平野貴也、沓澤京、大脇大、林部充宏、スパイク形式による画像の潜在表現を用いたモデルベース強

化学習の性能評価、計測自動制御学会 東北支部 第 344 回研究集会、名古屋、2023

50. 赤井田祐樹, 沓澤京, 大脇大, 林部充宏、手指機能評価のための仮想物体の把持操作におけるシナジー解析、第 24 回計測自動制御学会 SI 部門講演会、新潟、2023
51. 松本実南, 沓澤京, 大脇大, 林部充宏、多指ハンドの把持におけるニューラルネットワークを用いた対象物の物理的特性の推定、第 24 回計測自動制御学会 SI 部門講演会、新潟、2023
52. 松村拓海, 沓澤京, 大脇大, 林部充宏、Time-varying シナジーを用いた異なる速度の歩行運動の時空間的解析、第 24 回計測自動制御学会 SI 部門講演会、新潟、2023
53. 坂本 一寛、メレオロジーと強化学習の接点、第 100 回 日本生理学会大会、京都、2023
54. 坂本 一寛, 松本, 直, 田村尚己, 虫明 元、補足運動野の神経活動を説明する動的状態空間強化学習モデル、第 46 回日本神経科学大会、仙台、2023
55. 小野楓斗, 衣笠智昭, 坂本一寛、蔵本振動子排他的三体相互作用の解析解、第 33 回日本神経回路学会全国大会、東京、2023
56. 坂本一寛、前頭前野神経活動を BMI 利用するには機械側にも状況判断が求められる、第 31 回インテリジェント・システム・シンポジウム、福岡、2023
57. 久保田 直行, 池田 和司, 坂本 一寛, 村田 忠彦, 寄田 明宏、社会における「気づき」を促すシステムと AI、第 31 回インテリジェント・システム・シンポジウム、福岡、2023
58. 坂本 一寛, 松坂 義哉、認知的柔軟性にフォーカスした高次脳機能の包括的研究体制の構築、東北生理談話会、秋田、2023
59. 横山修、Adaptive changes in cortical activity during recovery of motor function after transection of the dorsal roots in monkeys、第 53 回日本臨床神経生理学会、福岡、2023
60. 松本理器、言語機能マッピング Guideline and beyond 2023、第 21 回 Awake Surgery 学会、金沢、2023
61. 松本理器、臨床知はどのようにつくられてきたかー臨床システム脳生理学からの貢献、第 21 回日本神経理学療法学会学術大会、横浜、2023
62. 松本理器, 菊池隆幸, 篠山隆司, 池田昭夫、てんかん外科を通じてのニューロサイエンス研究、第 56 回日本てんかん学会学術集会、東京、2023
63. 松本理器、基礎生理とてんかん~ミクロからマクロ視野で、てんかん原性を考えてみよう、第 56 回日本てんかん学会学術集会、東京、2023
64. 松本理器、下竹昭寛、菊知隆幸、篠山隆司、池田昭夫、Language Network Mapping for Brain Surgery、第 53 回日本臨床神経生理学会、福岡、2023
65. 内藤栄一、脳の身体認知と運動機能発達の新しい視点、第 53 回小児神経学セミナー、千葉、2023
66. 内藤栄一、伊佐正、今水寛、浅間一、守田知代、人の適応力を伸ばす脳情報通信研究、第 13 回 CiNet シンポジウム、東京、2023

67. 高中 駿, 佐藤 洋介, 大瀧 亮二, 出江 紳一、脳卒中患者の脳神経線維と運動観察および両手運動の運動効果の関係: DTI 研究、第 60 回日本リハビリテーション医学会学術集、福岡、2023
68. 大瀧亮二、脳卒中後の回復過程における脳内ネットワークの評価と臨床応用、第 21 回日本神経理学療法学会学術大会、横浜、2023
69. 大瀧亮二, 大内田裕, 会津直樹, 須藤珠水, 笹原寛, 齋藤佑規, 竹村直, 出江紳一、拡散テンソル画像を用いた脳卒中患者の上肢回復過程における神経線維と上肢使用頻度および上肢機能の関係の検討、第 57 回日本作業療法学会、沖縄、2023
70. 石川 茂一, 上西 康平, 長谷川 哲也, 千葉 龍介, 四津 有人, 高草木 薫, 太田 順、パーキンソン病患者の DAT-SPECT と運動症状: 説明可能 AI を用いた予測と分析、2023 年度精密工学会春季大会学術講演会、東京、2023
71. 上西 康平, 石川 茂一, 長谷川 哲也, 千葉 龍介, 四津 有人, 高草木 薫, 太田 順、説明可能 AI を利用した DAT SPECT 画像と運動機能との関係の解析、第 37 回日本大脳基底核研究会、旭川、2023
72. Sumiya Shibata, Hiroataka Takahashi, Yu Miida, Tatsuya Mima, Hideaki Onishi, Priming effects of transcutaneous vagus nerve stimulation on the inhibitory effects of transcranial static magnetic field stimulation on the human primary motor cortex, 第 46 回日本神経科学大会、仙台、2023
73. 美馬達哉、tSMS の臨床応用への Feasibility、第 53 回日本臨床神経生理学会学術大会、福岡、2023
74. 美馬達哉、The Personal can be Scientific: N-of-1 approach to hyper-adaptability、第 46 回日本神経科学会、仙台、2023
75. 武井智彦、Neural Population Dynamics 解析ことはじめ、第 4 回サル脳新技術研究会、東京、2023
76. 武井智彦、身体の時間遅れを克服する中枢神経メカニズム、第 14 回スポーツ視覚研究会、オンライン、2023
77. 武井智彦、手の運動制御における筋シナジーの神経基盤、第 9 回嚙下シミュレーション研究会、東京、2023
78. 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、ドーパミン情報に基づく神経筋骨格モデルの筋緊張制御パラメータ推定、第 36 回自律分散システム・シンポジウム、東京、2023
79. 和田泉, 間宮陽希, 小林祐一、繰り返し動作におけるフィードフォワード制御の漸進的な獲得と上肢運動制御への適用、第 36 回自律分散システム・シンポジウム、東京、2023
80. 平川佳菜、小金丸聡子、岩永健、島淳、曹叶迪、大前恵利夏、山田真子、田中和樹、美馬達哉、末廣篤、大森孝一、N-of-1 試験による難治性嚙下障害に対する経頭蓋的直流電気刺激(tDCS)効果の検討、第 47 回日本嚙下医学会学術講演会、新潟、2024

書籍

1. Shun Sawai, Shoya Fujikawa, Ryosuke Yamamoto, Hideki Nakano, Application of Attention Focus in Rehabilitation to Promote Motor Performance and Motor Learning、Neurorehabilitation and Physical Therapy、IntechOpen、2023
2. Ryu Ushio, Kousuke Tamura, Shoya Fujikawa, Chihiro Ohsumi, Shun Sawai, Ryosuke Yamamoto, Hideki Nakano、Clinical Application of Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation in Rehabilitation、Neurorehabilitation and Physical Therapy、IntechOpen、2023
3. Shoya Fujikawa, Chihiro Ohsumi, Ryu Ushio, Kousuke Tamura, Shun Sawai, Ryosuke Yamamoto, Hideki Nakano、Potential Applications of Motor Imagery for Improving Standing Posture Balance in Rehabilitation、Neurorehabilitation and Physical Therapy、IntechOpen、2023
4. Shun Sawai, Shoya Fujikawa, Ryosuke Yamamoto, Hideki Nakano、Motor Imagery-Based Neurofeedback in Physiotherapy Practice、Physical Therapy - Towards Evidence-Based Practice、IntechOpen、2024
5. Ryosuke Yamamoto, Shoya Fujikawa, Shun Sawai, Hideki Nakano、Assessment Indicators for Determining Walking Independence、Physical Therapy - Towards Evidence-Based Practice、IntechOpen、2024
6. Shoya Fujikawa, Shun Sawai, Ryosuke Yamamoto, Hideki Nakano、Assessment of Brain Inhibitory Function in Physical Therapy、Physical Therapy - Towards Evidence-Based Practice、IntechOpen、2024
7. 内藤栄一、運動イメージの脳内身体表現からみた予測能力、運動技能における予測スキル論、杏林書院、2024

受賞

1. 大畑 龍, 浅井智久, 今泉 修, 今水 寛 第 38 回電気通信普及財団賞 (テレコム学際研究賞) 2023
2. 今水 寛、第 25 回時実利彦記念賞、2023
3. 安琪、日本機械学会奨励賞 (研究) : ヒトの立ち上がり動作のモデル化とリハビリテーションシステムの研究、2023
4. 三村聡優、竹内雄一、日本薬学会年会 学生優秀発表賞、2023
5. 三村聡優、竹内雄一、日本薬学会北海道支部 学生優秀発表賞、2023
6. 吉田楓、竹内雄一、日本神経科学学会年会 ジュニア研究者ポスター賞、2023
7. 南部篤、IBAGS-MDS honorary lectures、2023

8. 田中拓海、今水寛、日本認知心理学会 優秀発表賞、2023
9. 竹内雄一、第9回北海道大学部局横断シンポジウム研究助成採択 銀賞、2023
10. 沓澤京、林部充宏、計測自動制御学会 東北支部 (優秀発表奨励賞)、2023
11. 平野貴也、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)、2023
12. 田村 尚己、虫明 元、坂本 一寛、日本神経回路学会 最優秀研究賞、2023
13. 上西康平、2023年度計測自動制御学会 学術奨励賞 研究奨励賞、2024

報道発表

1. 2023年11月5日、11月12日 12:00-12:30 BS-TBS「アスリート夢共演」内藤栄一がブラインドサッカー選手の脳の超適応について解説した
2. 2023年12月18日、22日 内藤栄一 「一流選手の秘密が明らかに!? パラアスリートの超適応」Yahoo! Sports Japan、パラサポ(日本財団パラスポーツサポートセンター) web 記事

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系研究科 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	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)
研究協力者	温 文	(立教大学 現代心理学部 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	(大阪国際工科専門職大学 副学長/ 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)
(情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター 研究員併任)

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 湯 硯迪 (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 Phillip (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所 教授)

研究協力者 大畑 龍 (カロリンスカ研究所 研究員)

研究協力者	弘光 健太郎	(東京大学大学院人文社会系研究科 研究員)
研究協力者	浅井 智久	(国際電気通信基礎技術研究所認知機構研究所 研究員)
研究協力者	門田 宏	(高知工科大学総合研究所脳コミュニケーション研究センター准教授)
研究協力者	今泉 修	(お茶の水女子大学人間発達教育科学研究所 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先進脳画像研究部 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)
研究協力者 Maria Ines de Sa Ribeiro (東京大学 定量生命科学研究所 技術補佐員)

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：皮質脳波コネクティ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 特任助教)
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 (成蹊大学 理工学部 助教)
研究協力者 鴻巣 暁 (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	安琪	(東京大学大学院新領域創成科学研究科 准教授)
研究分担者	温 文	(立教大学 現代心理学部 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	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	Acer Chang	(立教大学 現代心理学部 助教)
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)
研究協力者	Lucas Dal'Bello	(Laboratory of Neuromotor Physiology, Fondazione Santa Lucia 研究員)

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

研究代表者	太田 順	(東京大学大学院工学系研究科 教授)
研究分担者	四津 有人	(東京大学大学院工学系研究科 准教授)
研究協力者	白藤 翔平	(東京大学大学院工学系研究科 助教)
研究協力者	上西 康平	(東京大学大学院工学系研究科 特任研究員)
研究協力者	Enrico Piovanelli	(東京大学大学院工学系研究科 特任研究員)
研究協力者	高御堂 良太	(東京大学大学院工学系研究科 特任研究員)
研究協力者	長谷川 哲也	(東京大学大学院工学系研究科 特任研究員)
研究協力者	河野 豊	(茨城県立医療大学医科学センター 教授)
研究協力者	石井 大典	(茨城県立医療大学医科学センター 助教)
研究協力者	岸本 浩	(茨城県立医療大学付属病院 講師)
研究協力者	唯根 弘	(茨城県立医療大学作業療法学科 助教)
研究協力者	石橋 清成	(茨城県立医療大学付属病院 理学療法科)
研究協力者	濱田 裕幸	(文京学院大学保健医療技術学部 助手)
研究協力者	宮田 麻理子	(東京女子医科大学医学部 教授)
研究協力者	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	侯 希禹	(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 杳澤 京 (東北大学大学院工学研究科 助教)
研究協力者 Hannan Ahmed (東北大学大学院工学研究科 博士課程学生)
研究協力者 李 冠達 (東北大学大学院工学研究科 博士課程学生)
研究協力者 福西 彬仁 (東北大学大学院工学研究科 修士課程学生)
研究協力者 杉山 拓 (東北大学大学院工学研究科 修士課程学生)

研究項目 B05-2 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 (静岡大学大学院総合科学技術研究科工学専攻 修士課程)

研究協力者 和田 泉 (静岡大学 工学部機械工学科 学部4 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伴う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)

研究代表者 中村 正帆 (東北医科薬科大学医学部 准教授)

研究協力者 虫明 元 (東北大学大学院医学研究科 教授)

研究協力者 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)