

「脳情報の解読と制御」研究領域 領域活動・評価報告書
－平25年度終了研究課題－

研究総括 川人 光男

1. 研究領域の概要

本研究領域は、運動・判断の脳内情報を利用するための革新的要素技術の創出を目的とし、脳科学の基礎的研究と社会に大きな貢献をすることが期待される応用分野をつなぐ、探索的研究や革新的技術開発を対象とする。

具体的には、ブレインマシンインタフェース(BMI)、ニューロリハビリテーション、ニューロマーケティング、ニューロエコノミクス、ニューロゲノミクス、ニューロエシックスなどの応用分野に資する研究と一体的に、脳の活動から情報を読み出し、操作するための脳情報解読制御技術等の基礎的な研究を進める。

このような観点から、本領域では、脳科学とその応用分野の広がりに対応して、計算・実験神経科学、工学、臨床医学、基礎生物学、経済学を含む社会科学、心理学を含む人文科学、情報学など多方面の研究者を対象とし人材を育成するとともに、次世代の研究の基礎を築く。

2. 事後評価対象の研究課題・研究者名

件数：10件

※研究課題名、研究者名は別紙一覧表参照

3. 事前評価の選考方針

選考の基本的な考えは下記の通り。

1) 選考は、「脳情報の解読と制御」領域に設けた選考委員14名の協力を得て、研究総括が行う。

2) 選考方法は、書類選考、面接選考及び総合選考とする。

3) 選考に当たっては、さきがけ共通の選考基準(URL: <http://www.jst.go.jp/pr/info/info666/shiryoku4.html>)によった。

4. 事前評価の選考の経緯

一応募課題につき領域アドバイザー・外部評価者(該当ない場合は削除)3名が書類審査し、書類選考会議において面接選考の対象者を選考した。続いて、面接選考および総合選考により、採用候補課題を選定した。上記選考を経た課題の内、大挑戦型審査会(書類選考会議)へ2課題を推薦した。

選考	書類選考	面接選考	採択数		
			12件	内訳	3年型
対象数	111件	30件			

()内は大挑戦型としての採択数。

備考:

1)平成22年度採択課題のうち、以下は今年度事後評価対象としない。

・河野剛士研究者、春野雅彦研究者、細谷晴夫研究者、森口佑介研究者

研究期間が5年で、今年度終了しないため。今年度は中間評価を実施する(中間評価結果:

<http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/evaluation/mid-term/index.html>.)

・上川内あづさ研究者

ライフイベントにより研究を一時中断し、終了年度がずれるため。

2)加えて、以下を今年度の事後評価対象とする。

・末谷大道研究者、中村加枝研究者、花川隆研究者(平成20年度採択)

研究期間が5年で、今年度終了するため。

5. 研究実施期間

平成 22 年 10 月～平成 26 年 3 月(3 年型)

平成 20 年 10 月～平成 26 年 3 月(5 年型)

6. 領域の活動状況

領域会議: 11 回

第 1 回 掛川市、2008 年 11 月 30 日、12 月 1 日

第 2 回 指宿市、2009 年 4 月 18, 19 日

第 3 回 掛川市、2009 年 11 月 7-9 日

第 4 回 北海道、2010 年 6 月 5, 6 日

第 5 回 沖縄、2010 年 11 月 5, 6, 7 日(OIST、電気通信学会研究会と共催シンポジウム)

第 6 回 蓼科、2011 年 7 月 23, 24, 25 日

第 7 回 掛川市、2011 年 12 月 2, 3, 4 日

第 8 回 淡路市、2012 年 6 月 22, 23, 24 日

第 9 回 博多市、2012 年 11 月 12-14 日

第 10 回 仙台市、2013 年 5 月 24-26 日

第 11 回 北海道、2013 年 12 月 6-8 日

研究総括(または技術参事)の研究実施場所訪問:

末谷 大道 研究者(鹿児島大学、鹿児島市) 2009 年 4 月 17 日

中村 加枝 研究者(関西医科大学、守口市) 2009 年 4 月 8 日

花川 隆 研究者(国立精神・神経センター、小平市) 2009 年 2 月 5 日

天野 薫 研究者(東京大学、柏市) 2011 年 2 月 4 日

玉田 篤史 研究者(理化学研究所、和光市) 2011 年 3 月 8 日

玉田 篤史 研究者(新潟大学、新潟市) 2011 年 8 月 4 日

土谷 尚嗣 研究者(理化学研究所、和光市) 2011 年 3 月 8 日

徳田 崇 研究者(奈良先端科学技術大学院大学、生駒市) 2011 年 8 月 9 日

宮田 麻理子 研究者(東京女子医大、東京) 2010 年 12 月 24 日

矢尾 育子 研究者(関西医科大学、守口市) 2011 年 9 月 28 日

山田 真希子 研究者(放射線医学総合研究所、千葉市) 2011 年 2 月 4 日

市民公開講座

2010 年 8 月 28 日、京都キャンパスプラザ

研究発表会

2013 年 1 月 21 日、JST 東京本部 B1 会議室

2014 年 1 月 20 日、東京大学弥生講堂一条ホール

包括型脳科学研究支援ネットワーク夏のワークショップに JST シンポジウムとして参加

第 1 回 2010 年 7 月 28 日 札幌芸文会館(さきがけ脳神経回路と共催)

第 2 回 2011 年 8 月 22, 23 日 神戸国際会議場(さきがけおよび CREST 脳神経回路と共催)

第 3 回 2012 年 7 月 24 日、仙台国際センター(さきがけおよび CREST 脳神経回路と共催)

第 4 回 2013 年 8 月 29 日、名古屋国際会議場(さきがけおよび CREST 脳神経回路と共催)

脳情報領域さきがけ研究者主体の研究会(脳の自発活動研究会)

第 1 回 2012 年 7 月 25 日、仙台(花川研究者ら)

第 2 回 2013 年 12 月 8-9 日、北海道(花川研究者ら)

7. 事後評価の手続き

研究者の研究報告書を基に、評価会(研究報告会、領域会議等)での発表・質疑応答、領域アドバイザーの意見などを参考に、下記の流れで研究総括が評価を行った。

(事後評価の流れ)

平成 20 年 11 月 30 日、12 月 1 日の第 1 回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる指導・助言を行った(1 期生 5 年型。平成 20 年 10 月より研究開始のため、提案内容と今後の課題について報告、指導・助言を行う)。

平成 21 年 4 月の第 2 回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開

催、研究総括・アドバイザーによる指導・助言を行った((1期生5年型)。

平成21年11月の第3回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる指導・助言を行った((1期生5年型)。

平成22年6月の第4回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる指導・助言を行った(1期生5年(1期生5年型)。

平成22年11月の第5回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる指導・助言を行った(3期生3年型は平成22年10月より研究開始のため、提案内容と今後の課題について報告、指導・助言を行う)。

平成23年7月の第6回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者からそれを反映した報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。

平成23年8月20年採択の1期生5年型課題について、研究報告会開催、研究総括および領域アドバイザーによる中間評価

平成23年12月の第7回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者からそれを反映した報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。

平成23年12月1期生5年型課題については、研究総括に中間研究報告書提出、総括による中間評価の後、フィードバックを行い、1月末に中間評価報告書を提出

平成24年6月の第8回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者からそれを反映した報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。

平成24年11月の第9回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者からそれを反映した報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。

平成25年1月21日、jST東京本部B1会議室で、研究発表会を開き、総括および出席アドバイザーによる評価を行った。

平成25年5月の第10回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者からそれを反映した報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。

平成25年12月の第11回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者からそれを反映した報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。

各年度に半期報告書の提出を求め、必要に応じて、総括からフィードバックを行った。また、必要に応じて、随時、研究の指導を行った。

平成25年12月 研究報告書提出

平成26年1月20日 東京大学弥生講堂で研究発表会を開き、総括および出席アドバイザーによる評価を行った。

平成26年1月 研究総括による事後評価

平成26年1月 被評価者への結果通知、評価結果の確認。

8. 事後評価項目

- (1)外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況
- (2)得られた研究成果の科学技術への貢献
- (3)領域内での研究協力、共同研究状況
- (4)大挑戦型についてはさらに、大挑戦型として取り組む挑戦的な研究項目に対する進展についても評価項目とした。(該当ない場合は削除)

9. 評価結果

本年度の終了課題は平成20年採択の5年型研究課題と平成22年度採択の3年型課題である。平成20年度5年型課題は5年間の研究期間を生かし、各々BMI課題の重要な基礎を築き、当初の提案課題はほぼ完遂されたと考えられる。また、末谷研究者、花川研究者は、さらに領域内での研究協力、共同研究の核として重

要な貢献を果たした。中村研究者は、従来の学説を書き換える新しい仮説を提案した。平成 22 年度採択の 3 年型課題は電極の開発から意識の問題まで幅広い研究課題に取り組んだが、いずれも研究の進捗状況は良好であり、当初の提案課題はほぼ完遂したものと考えられる。天野研究者、BMI の基礎となる計算論的モデルの構築に取り組む有用なモデルを構築し、実験による検証にも成功した。玉田研究者は挑戦的な仮説に基づいた研究を行い、仮説を検証することに成功した。土谷研究者、山田研究者は人間の意識の脳内の対応物について独自の仮説にもづいて研究を行い、顕著な成果を得た。徳田研究者は、BMI の基礎となる電極の開発に大きく貢献した。宮田研究者は、神経切断後の神経結合の再編について、従来の学説を塗り替える発見をし、特に幻肢痛の臨床的な解決の礎を築いた。矢尾研究者は質量顕微鏡という新しい技法について、生理活性物質の定量を可能とする前処置を工夫するとともに、遺伝子改変動物の生理活性物質の変化について重要な知見を得た。全体として、今後の BMI の発展に寄与する重要な研究成果を得たと考えられる。

1. 末谷 大道 研究者「非線形多様体学習による脳情報表現とその BMI 技術への応用」(5年型)

ヒトの運動に注目し、数理的なアプローチにより軌道生成、軌道学習等について新しい提案を行うとともに、本研究領域に属する研究者との討議／共同研究を通じて、本領域研究の数理的な進展に大きく貢献した。研究進捗は良好であり、Physical Review 誌に複数の論文が掲載され、多くの重要なシンポジウムで発表するなど、活発な学術活動を行った。提案された研究課題はほぼ完遂されたと考えられる。

本研究では、多くの冗長自由度を持ちながら滑らかで迅速な人の随意的運動を数理的に扱うために、運動を身体の空間に埋め込まれた多様体上の非線形ダイナミクスと見る視点から非線形物理学の知見と統計科学・機械学習の技術を融合させた新たな数理アプローチを提案することを試みた。その結果、①運動データからシナジーを抽出する新たな方法として、正準相関分析(CCA)を用いる方法を提案し、多自由度の筋骨格系モデルのシミュレーションデータに適用し、複数の感覚情報から少数自由度の変数を抽出することに成功した。②神経系の自励ダイナミクスを活用し、運動軌道生成を実現させる学習原理を提案。③有限個の運動軌道生成に関する経験から上位レベルでの多様体を形成し、新たな環境・身体運動に対する汎化能力を持つことのできる学習原理を提案した。今後、さらに実際の実験データを用いた検証が進むことが期待される。

これらの知見は、様々な計測技術によって測定される階層的な脳活動の情報表現を明らかにし、新たなブレイン・マシン・インターフェース技術を開発するための基盤を与えることが期待される。

2. 中村 加枝 研究者「ドパミン・セロトニン相互抑制による報酬・嫌悪情報処理機構」(5年型)

BMI の実用化には情動系の研究が欠かせないが、その中で報酬や、それを得るコスト、嫌悪度などを評価する脳内構造やその機構の解明は特に重要である。本研究では、情動制御に重要な役割を果たしているセロトニンの機能を、特定の課題遂行中の神経細胞の発火頻度計測により明らかにした。研究の進捗状況は良好で着実な成果が得られており、当該領域の一流国際誌、Journal of Neuroscience にその結果が 2 報掲載されるなど、活発な活動を続けている。提案時の課題は完遂されたといえる。

報酬評価に重要な役割を果たす生理活性物質はドパミンとセロトニンである。ドパミン細胞の発火頻度が、期待していた報酬量と実際に得た報酬量の差(報酬予測誤差)に対応し、投射先で学習を引き起こすが、セロトニンの情報表現や機能については議論が分かれていた。そこで、本研究では、報酬量／嫌悪度の両方を考慮したパロプロ型条件付け課題を訓練し、サルの後側縫線核、外側視床下部等から単一神経細胞記録を行い、記録結果を解析することにより、ドパミン・セロトニン系の相互抑制作用が、報酬—コスト・嫌悪刺激バランスを調節して意思決定を行う神経メカニズムであるという仮説を検証した。後側縫線核細胞は、課題遂行中、「時々刻々変化する期待報酬量を持続的にモニターしている」ことが示された。一方、同じ個体から記録したドパミン細胞は、先行研究で報告された通り、期待報酬量と得られた報酬の差である報酬予測誤差を表現しており、その計算に必要な期待報酬量の情報源の一つが後側縫線核であることが示された。また、条件付け課題により、後側縫線核細胞は、報酬情報とともに嫌悪情報を、しかし異なる時間スケールで表現していた。後側縫線核は個体が置かれた状況、例えばストレス状況と、それに対応した報酬獲得行動の発現に関与すると考えられる。この実験系を拡張することにより、今後、セロトニン系の機能をさらに明らかにすることが期待される。

3. 花川 隆 研究者「BMI 学習による神経可塑性変化の非侵襲多角計測」(5年型)

ブレインマシンインターフェース(BMI)の実用に際しては、生体が学習を通じて BMI に適応することが必要であるが、同時に、生体に想定外の変化が起こることも予期される。本研究では、神経回路に生じる動的な可塑的变化を非侵襲的に測定する技術を確立し、効率的な BMI 装置と学習プログラムの設計に活かすと同時に、長期的に BMI を安心安全に使用する基盤の確立を試みた。研究の進捗は良好で、下記のような研究を着実に積み重ね、当該領域の一流国際誌である Journal of Neuroscience をはじめ内外の学術雑誌に 42 の論文を登

表し、外部発表の総数は 138 件を数える。また、領域内での研究協力、共同研究の柱として、また研究者の自発的な研究活動「自発脳活動研究会」の取りまとめ役として大きな貢献をなした。当初の提案課題は完遂されたと考えられる。

本研究では、機能的 MRI と脳波・筋電図・経頭蓋磁気刺激の同時計測や拡散テンソルトラクトグラフィーなどを組み合わせた神経回路の多次元神経イメージング手法を用い、BMI 操作や学習中の脳活動の動的変化を計測、BMI 学習に関わる神経可塑性のメカニズムと BMI 操作や学習の特性を解明した。その過程で、機能的 MRI と脳波との同時計測技術を発展させ、世界にさきがけて、脳波律動 BMI と機能的 MRI の同時計測システムを開発した。パーキンソン病での臨床研究では、ドパミン依存性の基底核機能が μ 波 BMI の操作能力に影響を与えることを示した。このように、多次元神経イメージングにより、脳灰白質や白質などの解剖構築情報や、神経回路の機能連関を反映する様々な種類の神経情報を縦断的に計測し、BMI やニューロフィードバックが脳に長期的に与える影響を、多角的に評価できる手法として確立したことは現在進んでいる BMI の実用化に当たって、大きな貢献といえ、さらなる発展が期待される。

4. 天野 薫 研究者「MEG を用いた知覚における時間情報のデコーディング」

本研究課題では提案された研究課題は下記の通り、ほぼ完遂され、BMI の実用化の重要な基礎を与える成果が得られた。さらに、本研究提案を踏まえ、BMI の実用化についての見通しを得るための実験を行った。すなわち、fMRI decoded neurofeedback (DecNef) 法を用い、大脳視覚領 (V1/V2) の活動を操作することによって色知覚を作り出せることを示した。これは、今後の非侵襲型 BMI の発展の核の1つとなる DecNef 技術の実用化に向けた成果の1つといえる。

研究内容は MEG 計測と計算モデルを組み合わせ、知覚に関わる神経表現を解明し、複数モダリティから得られた感覚間の脳内統合機構を明らかにすることを試みた。脳のバインディング問題の理解にもつながる重要な課題である。知覚に関わる時間要素、すなわち、反応時間/同時性知覚を推定するモデルを構築し、脳磁計 (MEG) を用いて、同時性比較のためのタイムマーカーが基く神経信号を検討した。その結果、①イベント知覚が生じるタイミング (検出潜時)、およびイベントのタイミング知覚のための時間信号 (タイムマーカー) が、ともに、脳の感覚野における信号の時間積分に対する閾値検出機構によって説明できること、②タイムマーカーの閾値は、検出潜時の閾値に比べて低いこと、すなわち、刺激が知覚に上るより前の段階で、時間知覚のためのタイムマーカーが抽出されていることを明らかにした。MEG による検証では、①視覚を含むタイムマーカー比較には脳の STS 野が関与し、一方、②聴覚-触覚の比較には hMT+ 野が関与しており、その時間周波数限界が高いことを見出した。

これらの研究成果は本研究領域の一流国際誌 Journal of Neuroscience などに発表、積極的に国際学会で活躍し、情報統合のための時間知覚メカニズムの包括的理解に大きく寄与した。

5. 土谷 尚嗣 研究者「高次認知機能を支える脳部位間の機能的つながりを多電極同時記録データから解析する」

本研究は、脳機能を支える神経細胞集団間の「機能的つながり」のメカニズムを明らかにするための手法の開発を行い、その手法を検証するための実験データを取得した。研究の進捗は概ね良好であり、その成果は今後の脳科学に貢献することが期待される。

本研究では、デコーディングや情報理論を使い、高次元のデータを効果的に次元圧縮し、実データに適用可能な統合情報量計算法を確立した。この手法については 2011 年に学会発表し、現在、投稿した論文を改訂中である。この手法により、高い時間解像度で多くの電極から同時に神経活動を記録する多電極同時記録の利点を生かした解析が可能となる。このデータ解析法を実際に得られた多電極データに適用し、その妥当性を検討し、手法をさらに発展・確立させるために、人、サル、ハエなど広い範囲の対象について実験を行い、覚醒状態から意識喪失状態へ遷移する間の記録と、視覚イリュージョン課題を用いた記録を行い、検証を行った。

6. 徳田 崇 研究者「光・電気マイクロチップによる高分解能ニューラルインターフェースとニューロ-LSI 融合 BMI の開発」

本研究では BMI に不可欠の高分解能ニューラルインターフェースとして、CMOS イメージセンサをベースとして、独自機能を実現した CMOS 集積回路センサチップとマイクロ光源アレイを集積化し、光・電気神経インターフェースデバイスを開発した。研究の進捗は良好であり、BMI の基礎となる脳活動研究に必須の刺激・記録装置として重要な貢献をなすとともに、侵襲型 BMI に必須なインターフェースとして、その実用化が期待される。当初、研究者が提案した課題はほぼ完遂されたと考えられる。

このデバイスは、チャンネルロドプシン (ChR2 等) を発現させた神経システムに接触させて利用するものである。

実現した光・電気神経インターフェースデバイスの機能のうち特に重要な光刺激機能を中心に生物材料を用いた検証を行った。光・電気神経インターフェースデバイスを体外ボタン電池でワイヤレス駆動するプロトタイプでは、光刺激のための青色発光ダイオードの駆動と、CMOS センサに集積化したイメージセンサアレイによる発光強度のモニタリング機能を実現した。基本的機能は実現されており、さらなる小型化と生体適合性パッケージングによって、完全埋め込み型・自由行動実験に対応できる。

7. 宮田 麻理子 研究者「末梢神経損傷によって誘導される上位中枢神経回路の改編と動作原理」

脳には身体部位に対応して身体感覚を知覚する脳地図が存在する。脳手足を切断するなどのような適応性は幻肢痛という難治性疼痛を生むことがある。本研究は、下記のように、蛍光蛋白で可視化できる遺伝子改変マウスを独自に制作し、電気生理学的な手法、局所配線解析・逆行性トレーサー法など解剖学的手法を併用して、この適応性の機構をシナプスレベルで明らかにした。これらの結果は、当該領域の一流国際誌、Journal of Neuroscience に掲載された4報の論文をはじめ、35件の外部発表として公表され、プレスリリースの結果も日本経済新聞をはじめとする多くのメディアで紹介され好評であった。提案された課題は完遂されたと考える。

本研究の内容は次の通りである。成獣マウスの髭の感覚を司る感覚神経(三叉神経第二枝)を切断し、独自に開発した脳スライス標本を用いて、中継核である視床(VPM核)の神経回路を電気生理学的に解析した。その結果、①神経切断をすると、その回復過程で多重支配が起こったが、新たに形成されるシナプス後部には、本来幼若時のみに発現するGluA2型グルタミン酸受容体が発現し、伝達様式も変化した。②遺伝子改変マウスを用いて髭領域由来の内側毛帯線維のみを蛍光蛋白で識別し、体部位マップの変化を可視化した。③求心性入力線維の改編に先行して、損傷後に持続性抑制性GABA電流(tonic GABA電流)が増強し、改編後は改編された細胞のみ tonic GABA電流が増強した。この tonic GABA電流が改編の引き金になる可能性を検証中である。これら結果は、神経再生についての従来の考えを覆すものであり、神経回路自体が損傷後早期に改編し、信号伝達の性質も変容する事が明らかになった。

8. 矢尾 育子 研究者「質量顕微鏡法による神経伝達物質のイメージング」

本研究は神経科学研究での応用例がまだ少ない質量顕微鏡法を用い、シナプス伝達物質、糖脂質等、生理活性物質の詳細な組織内分布や局在を実際の生物標本の上で検出することは目指す研究であり、工夫の末、その局在を確認するに至ったことは、大きく評価できる。当初の提案課題はほぼ完遂されたと考えられる。ヒト病理標本への適用拡大を試みており、今後、この成果を踏まえて、さらに多くの生体活性物質が検出可能となることが期待される。

本研究の主たる課題は、脳活動の上で不可欠な神経伝達物質を質量顕微鏡を用いて可視化することを試みるもので、必要な前措置を種々の試行の後に見出し、アセチルコリン、糖脂質等において可視化に成功した。すなわち、代表的な神経伝達物質についてMALDI-TOF MSによるイオン化効率およびマトリクス分子の干渉を標品で検討し、検出感度を評価した結果、最もイオン化効率が良いアセチルコリンに的を絞り、マウス脳から得た組織切片全体のMSおよびMS/MSデータを取得し、画像化し、データベース上のアセチルコリン関連分子の局在との比較を行った。脊髄および脳切片のMS/MSイメージングにより得られた画像から、アセチルコリンは脊髄前角においてはコリン作動性運動神経細胞の細胞体、脊髄後角および脳では神経終末に多く検出されていることを確認した。さらに遺伝子操作マウス Scrapper での実験により糖脂質の検出に成功した。

9. 山田 真希子 研究者「現実予測に基づく現実感喪失感覚の分子・神経メカニズム解明」

周囲の状況から現実味が失われるという奇妙な主観的感覚、「現実感喪失感覚」は精神疾患症状のひとつ、解離性障害としても捉えられ、脳と心の問題や精神疾患の理解に重要な基礎を与える。本研究では、この喪失感覚の背景となる脳内機構を脳イメージング法を用いて明らかにすることを試みた。現段階では健常人の研究をほぼ完遂し、患者研究を行っている段階であり、研究期間内に基本的な結果が得られることが期待される。

本研究では、客観的現実とその脳内対応(脳内の現実)との間にずれが生じる「錯覚現象」を利用し、①心理物理学的手法、②fMRIによる安静時脳活動記録、③PETによるドーパミンやセロトニンの神経伝達物質の受容体密度測定の3者を統合し脳内メカニズム解明を目指した。これらは、①「優越の錯覚」、②立体視錯視、③解離性患者を対象に、錯視の知覚意識の心理物理学的定量化を行った。本研究を通じて、皮質下(視床と線条体)のドーパミン神経伝達の状態が、皮質下と大脳皮質との機能的結合の強さを決定しており、それが「脳内の現実」への意識体験の背景をなすと解釈された。視床と線条体のドーパミン神経伝達は、環境から目立つものを抽出するなど、意識や注意に関連すると考えられている。解離性患者は、錯視の知覚意識が強いことが示され。健常者で、自己の主観的意識体験が強い人ほど錯視の知覚意識が強いことから、脳内の現実への気づきの強さが、現実感喪失感覚の現れである可能性が考えられた。

10. 評価者

研究総括 川人 光男 (株)国際電気通信基礎技術研究所 脳情報通信総合研究所 所長
 領域アドバイザー(五十音順。所属、役職は平成 25 年 3 月末現在)

伊佐 正 自然科学研究機構生理学研究所教授

入来 篤史 理化学研究所シニアチームリーダー

大須賀美恵子 大阪工業大学教授

太田 淳 奈良先端科学技術大学院大学教授

加我 君孝 国際医療福祉大学三田病院教授

片山 容一 日本大学教授

神崎 亮平 東京大学教授

西條 辰義 大阪大学教授

佐倉 統 東京大学教授

笹井 芳樹* 理化学研究所グループディレクター

清水 公治 京都大学教授

下條 信輔* カルフォルニア大学教授

銅谷 賢治 沖縄科学技術大学院大学学園教授

宮井 一郎 大道会森之宮病院院長代理

*笹井 芳樹アドバイザー、下條 信輔アドバイザーは平成21年9月より参画、現在に至る。その他のアドバイザーは、すべて当初より参加。

(参考)

件数はいずれも、平成 26 年3月末現在。

(1)外部発表件数

	国内	国際	計
論文	25	91	116
口頭	183	134	317
その他	13	5	18
合計	221	230	451

(2)特許出願件数

国内	国際	計
3	0	3

(3)受賞等

・天野薫

2011 年度包括型脳科学研究推進ネットワーク若手優秀発表賞(H23.8)

第 26 回日本生体時期学会 U35 奨励賞(H23.6)

日本視覚学会 2011 年冬季大会 BP 賞(H23.1)

・土谷尚嗣

Future Fellowship (オーストラリア)(H24.6)

・宮田麻理子

平成24年度 吉岡博人記念総合医学研究奨励賞(H24.9)

・矢尾 育子

2013 年度医用マンスペクトル学会奨励賞(H25.9)

2012 年度武田科学振興財団研究助成 医学系研究奨励(H24.8)

第 36 回医用マンスペクトル学会優秀ポスター賞 (H23.9)

・山田 真希子

2012 年度放射線医学総合研究所 テニューアトラック採用(H24)

2012 年度放射線医学総合研究所 理事長表彰業績表彰(H24)

2011 年度社会神経科学研究会 トラベルアワード受賞(H23.10)

(4)招待講演

国際 20 件

国内 27 件

(3年型)

研究者氏名 (参加形態)	研究課題名 (研究実施場所)	現職(平成25年3月末現在) (応募時所属)	研究費 (百万円)
天野 薫 (兼任)	MEGを用いた知覚における時間情報のデコーディング (独) 情報通信研究機構	情報通信研究機構 主任研究員 (東京大学 助教)	41
土谷 尚嗣 (兼任)	高次認知機能を支える脳部位間の機能的つながりを多電極同時記録データから解析する (Monash 大学)	Monash 大学 准教授 (カリフォルニア大学研究員)	41
徳田 崇 (兼任)	光・電気マイクロチップによる高分解能ニューラルインターフェースとニューロ-LSI 融合 BMI の開発 (奈良先端科学技術大学院大学)	奈良先端科学技術大学院大学 准教授 (同上)	39
宮田 麻理子 (兼任)	末梢神経損傷によって誘導される上位中枢神経回路の改編と動作原理 (東京女子医科大学)	東京女子医科大学 教授 (同上)	39
矢尾 育子 (兼任)	質量顕微鏡法による神経伝達物質のイメージング (浜松医科大学)	浜松医科大学 准教授 (関西医科大学 講師)	46
山田 真希子 (兼任)	現実予測に基づく現実感喪失感覚の分子・神経メカニズム解明 (放射線医学総合研究所)	放射線医学総合研究所 サブリーダー (同上 研究員)	40

(5年型)

研究者氏名 (参加形態)	研究課題名 (研究実施場所)	現職(平成〇年3月末現在) (応募時所属)	研究費 (百万円)
末谷 大道 (兼任)	非線形多様体学習による脳情報表現とその BMI 技術への応用 (鹿児島大学)	鹿児島大学 准教授 (同上)	86
中村 加枝 (兼任)	ドパミン-セロトニン相互抑制による報酬・嫌悪情報処理機構 (関西医科大学)	関西医科大学 教授 (同上)	93
花川 隆 (兼任)	BMI 学習による神経可塑性変化の非侵襲多角計測 (国立精神・神経医療研究センター)	国立精神・神経医療研究センター 部長 (同上 室長)	116

研究報告書

「非線形多様体学習による脳情報表現とそのBMI技術への応用」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成20年10月～平成26年3月

研究者: 末谷 大道

1. 研究のねらい

我々は、普段から特別に意識することなしに多くの自由度を持つ筋肉群をタイミング良く操作し、巧みで滑らかな身体運動を実現させている。本研究課題では、運動(特にフィードフォワード的に生成される随意的運動を念頭にしたもの)を身体の空間⁽¹⁾に埋め込まれた多様体⁽²⁾上の非線形ダイナミクスと見る視点を提供する。脳からの指令が身体を動かし、そして身体から脳への感覚信号が神経ネットワーク構造を改変する、という情報の循環の中で、多様体上の身体ダイナミクスがリアルタイムで変化する神経系のダイナミクスとしてどのように表現されるかを解明するために、複雑系の科学・非線形動力学の知見と統計科学・機械学習の技術を融合させた新たな数理アプローチを提案する。具体的には以下の項目について研究を行う。

◎ 身体が持つ冗長自由度性の問題について、複数種類のデータ(マルチモーダルな情報)に対する正準相関分析(Canonical Correlation Analysis: CCA)⁽³⁾による運動制御に本質的な低次元情報の抽出と多様体への適切な座標系の設定。

◎ 神経系で常に発生し続ける自励ダイナミクスを活用した、正確なタイミングと高い再現性を持つ運動パターン(軌道)の生成を実現させる学習原理の提案。

◎ 有限個の運動パターン生成に関する経験から上位レベルでの多様体を形成し、新たな環境・身体運動に対する汎化能力を持った学習原理の提案。

そして、これらの知見に基づいて、様々な計測技術によって測定されるマイクロなレベルからマクロなレベルに至る脳活動をどのような形式で脳情報として表現すべきかが明らかにし、新たなブレイン・マシン・インターフェース技術を開発するための基盤を与える。

※ 註

(1): 視覚から得られる手先の軌道に関する作業空間や体性感覚から得られる身体に関する関節角空間や筋空間のこと。

(2): 曲線や曲面を一般化した数学的概念で局所的にユークリッド座標系が貼付けられる空間のこと。

(3): 「観測信号＝独自情報＋共通情報＋ノイズ」と捉え、「共通情報＝相関の高い成分」という規準に従ってデータを分解する統計データ解析手法のこと。

2. 研究成果

(1) 概要

研究テーマ A「正準相関分析に基づくマルチモーダルな情報からのシナジーの抽出」

運動データからシナジーを抽出する新たな方法として、正準相関分析(CCA)を用いる方法を提案し、多自由度の筋骨格系モデルのシミュレーションデータに適用した。その結果、複数の感覚情報から手先の軌道やそこに働く力等の運動の目的に合致した、本質的な少数自由度の

変数を抽出することができた。

研究テーマ B「自励的な神経ダイナミクスを活用した正確なタイミング・高再現性を持った運動パターンの生成」

神経系は、外部からの入力がなくとも常に自励的に不規則な活動を示している。この自励的な神経活動と外部からの刺激や上位からの入力に対する正確なタイミングで再現性の高い応答がどのように両立し得るか明らかにするために FORCE モデルを用いた学習の問題に取り組んだ。その結果、ある統計的性質を満たすカオスによって実際にこれらは両立し、自励的なダイナミクスがコヒーレントなパターンの生成に重要な役割を果たすことが明らかになった。

研究テーマ C「神経空間における運動プリミティブの幾何学構造とその汎化」

例えば、到達運動では我々は可動領域内で任意の位置から任意の方向へ自在に手を延ばすことができるが、このとき我々は個別のパターンを全て逐一学習するのではなく、有限個の基本パターン(運動プリミティブ)を学習した後にそれらを適切に組み合わせることで「任意の」運動を実現させている。この汎化能力の神経ダイナミクスとしての起源を明らかにするために、FORCE モデルでパターンの集合を学習した際のモデルパラメタの幾何学構造に注目した。その結果、パラメタはシナプス荷重の空間上で外界の運動パターンの変化に合わせて連続的に変化し、低次元の多様体構造を形成することが分かった。この多様体に座標系を張ることによって運動の汎化を実現する階層的なモデルを構成できることが分かった。

(2) 詳細

研究テーマ A「正準相関分析に基づくマルチモーダルな情報からのシナジーの抽出」

我々は、普段から特別に意識することなしに多くの自由度を持つ筋肉群をタイミング良く操作し、巧みで滑らかな身体運動を実現させている。ベルンシュタインは、運動制御の本質は自由度の操作であると提起し、現在これは「ベルンシュタインの自由度問題」と呼ばれている。

近年この問題を解明するために「シナジー」の概念が注目されている。関節角や筋電位(EMG)データからシナジーを抽出する数理的なアプローチとして、主成分分析(PCA)や独立成分分析(ICA)、非負行列因子分解(NMF)などの手法が用いられている。例えば、PCA では「観測データ=情報+ノイズ」と捉え、「情報 = パワーの大きな成分、ノイズ=パワーの小さな成分」という規準によってデータを分解し、各成分が身体の個々の自由度の重み付けとしてどのように表されるかによってシナジーが抽出される。しかし、運動は視覚・体性感覚・関節角・筋長など様々な種類の情報の複合体として感覚されるためPCAの様な単一種類の情報を扱う手法のみでは運動に本質的なシナジーを取り出すためには不十分である。

そこで、我々は正準相関分析(CCA)に基づくシナジー解析を提案した。ヒトがボールを見ながら(視覚)手で把持する(体性感覚)という場合のように複数種類の感覚情報が得られるとき、CCA では「観測信号=独自情報+共通情報+ノイズ」と捉え「共通情報=相関の高い成分」という規準に従ってデータを分解する。我々は、冗長性を持つ上腕筋骨格モデル(図1(a))が運動を行う際に筋張力のみに対するPCAおよび筋張力と筋長・視覚との間のCCAの適用を通じてシナジーを抽出しその比較を行った。その結果、PCA で得られるシナジーよりも CCA で得られるシナジーに「手先で働く力」に近い波形が得られた(図1(b))。これは、運動を行う際に我々は意識上で個々の筋肉を個別に制御しようとするのではなく「作業空間上で力を直接働か

せて手先を始点から終点へと移動させるように腕を動かす」という意識上の感覚と一致し、中枢系ではこのような「少数自由度で制御しやすい変数」を抽出していると考えられる。

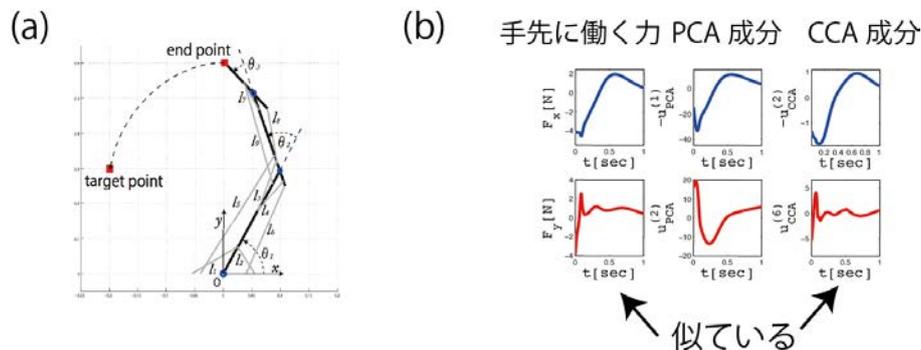


図1 (a) 上腕筋骨格モデル。(b) 手先に働く力と PCA 成分、CCA 成分との比較。

研究テーマ B「自励的な神経ダイナミクスを活用した正確なタイミング・高再現性を持った運動パターンの生成」

五感および身体の体性感覚等の外からの情報に应答することで、脳は様々な情報処理や身体を通じた行為を行う。その一方で、力学系の言葉で言えば脳は自励系 (autonomous system) としての性質も持ち、特に外からの入力がなくとも常に自励的に不規則な活動も示している。理論的には、非対称結合の再帰型神経回路において簡単な条件でカオスが生成されることは以前より知られていたが、その計算論的な役割は不明なままであった。

最近 Sussillo と Abbott らは、Jäger や Maas らが提唱する reservoir computing (RC) のパラダイムに基づいて FORCE (First-Order Reduced and Controlled Error) モデルと呼ばれる学習モデルを提案した(図2(a))。そして、神経回路網のカオスが多様な時系列パターンを安定に記憶・生成するために重要であることを示した。

そこで、我々は外部からの刺激に対する誘発あるいは上位からの意図によって正確なタイミングでパターンを想起することと不規則な自励的ダイナミクスがどのように両立し得るか調べるために、短時間のパルスのトリガー入力と目標パターンをペアにした学習を FORCE モデルで行った。その結果、神経回路網のダイナミクスが非カオスでも逆にカオスが強すぎても学習は成功せず、パターンを表現するための「軌道の多様さ」と外部入力に対する「柔らかさ」が両立しなければならないことが分かった。学習が成功する際にトリガー入力の後カオスの初期値鋭敏性が速やかに消失(試行間での誤差がなくなる=高い再現性)し、アトラクターから飛び出す「過渡的な遷移ダイナミクス」としてパターンが想起され、それが終わると再びカオス状態に戻る(図2(b))。これは甘利や Hopfield らの連想記憶モデルと異なり、アトラクターは学習パターン自体とは何の関係もないものの、デフォルト状態としてネットワークを常にアクティブな状態に保ち、上位レベルからのトリガー入力に速やかに対応するために利用されることを意味する。また、入力に対する応答と学習後の自励ダイナミクスを比較すると自励ダイナミクスの中に入力に対する応答と似たダイナミクスが間欠的に現れることも分かった(図2(c))。

研究テーマ C「神経空間における運動プリミティブの幾何学構造とその汎化」

日常の運動、例えば到達運動では我々は可動領域での任意の位置から任意の方向へ自在

に手を延ばすことができるが、このとき次の問題が考えられる：(i) 個別の到達運動についてその運動指令(時系列パターン)をどのように生成し、記憶として蓄えられるか。(ii) 「任意」の運動をどのように実現するか。

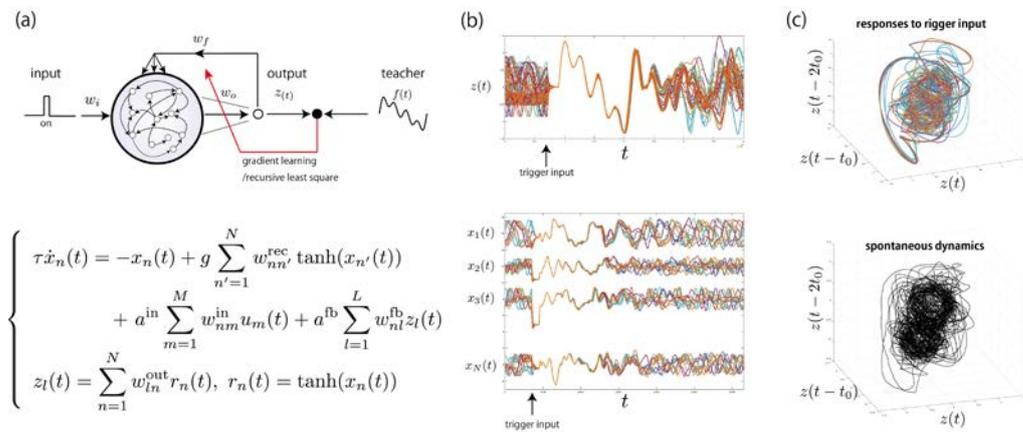


図2 (a) FORCE モデル。(b) 学習後のダイナミックストリガー入力によってほぼ同じタイミングで学習したパターンを再現性高く想起する(異なる色=異なる試行)。(c) トリガー入力に対する応答と自励ダイナミクス(入力なし)との比較。

問題(i)については、計算論的神経科学では正則項付きの最適化問題として定式化されており、その解として運動指令が得られることになる。これを研究テーマ B でとりあげたような神経力学系で実現することにより、音楽のカセットテープのように時系列パターンそのものを記憶するのではなく、トリガー入力によってそれを物理的な時間に合わせてリアルタイムで生成できる。このとき「時系列」という動的パターンはシナプス荷重(=力学系のパラメタ)という静的なパターンとして記憶されることになる。

一方、問題(ii)については個別の運動を全て(i)のような方法で学習しようとするとう数多くの運動指令が必要になる。実際には基本となる有限個の個別パターン(運動プリミティブ)の学習による経験から、上位レベルでそれらを利用することにより「任意」の運動指令を生成していると考えられる。

そこで、本研究では、(i)については個別の運動プリミティブは FORCE モデル的な神経回路網で既に獲得されているとし、モデルのパラメタ集団が持つ幾何学的性質(運動プリミティブの類似性に従って神経回路網間の「近さ」がどう変化するか)について到達運動を例に調べた。異なるネットワーク間を比較するために中間層を設け Sanger の一般化 Hebb 学習(主成分を抽出することが知られている)によって内部ダイナミクスの次元を圧縮してから学習を行い、中間層から出力ニューロンへのシナプス荷重を教師有り学習で求めるモデルを考えた。

到達運動の開始位置と方向を変えながら学習後のシナプス荷重がどのように変化するかを調べた。合計16方向の到達運動の開始位置を弧状に変えた際のシナプス荷重ベクトル(400次元)をその主成分空間でプロットした結果である。タスク空間での16方向の運動パターンに合わせてシナプス荷重空間にタスク空間での運動パターンの連続性を保つように滑らかな多様体 S が形成されることが分かった(図3(a))。また、運動の開始位置を変えるとそれに合わせて多様体 S も滑らかに変化することが分かった。

さらに合計320通りの運動パターンの学習結果を低次元空間で可視化したところ多様体の族(ファイバー束) \mathcal{T} が形成されることが分かった(図3(b))。このような有限のサンプルから得られた多様体構造に対して上位の中枢系が座標系を獲得することによって、逐一個別のパターンを学習することなく、可動領域の任意の位置から任意の方向への運動パターンの生成が速やかに生成する階層的なモデルを構成することができる(図3(c))。

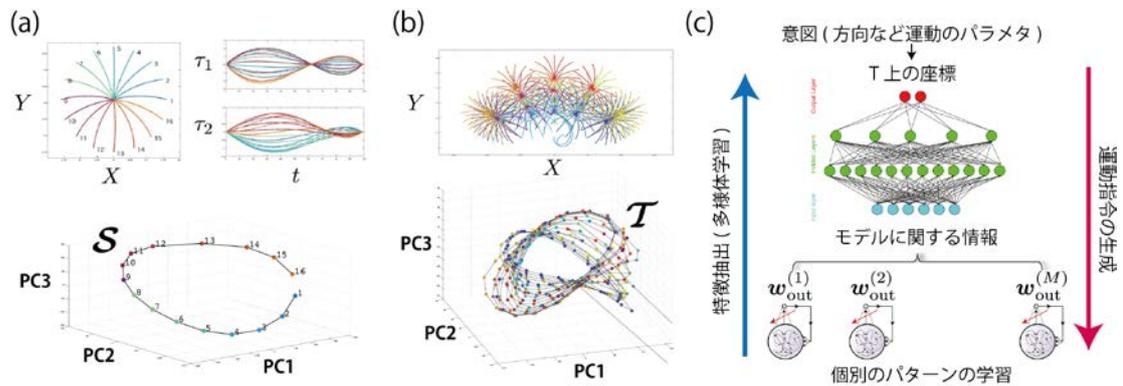


図3 (a) 到達運動の作業空間での軌道とトルクパターン。モデルパラメタ w_{out} の集合が作る多様体 S 。(b) 多様体の族 \mathcal{T} 。(c) 階層的学習モデル。下位で個別パターンを学習し、上位でモデル集合全体(\mathcal{T})の座標系を獲得することでその運動に関する汎化を行う。

3. 今後の展開

現在の BMI 技術では、脳神経活動から離散的な情報(運動のラベル)や軌道レベルでの運動の再現を個別に行っている研究が主である。本研究をさらに発展させることにより、神経活動の背後にある生成モデルを考え、データ同化的なアプローチで利用することにより自然で滑らかなフィードフォワード的運動が実現できると考えられる。また、複数の運動の集合から適切な多様体を構成することで非訓練パターンに対する速やかな学習を実現し、環境の変化に対応するための汎化を可能にする BMI 技術への展開が期待される。そのためには、本研究テーマで得られたアプローチを実データ解析に広く実践していくと共に感覚器からのフィードバック情報も利用した運動生成モデルの設計を行う必要がある。

4. 評価

(1) 自己評価

申請時に書いたことであるが、従来の非線形科学的なアプローチによる脳研究の欠点(順問題的な設定で定性的な理解・シナリオ作りに留まっている)と従来の統計科学的なアプローチによる脳研究の欠点(脳をブラックボックス的な存在に留めて入出力関係しか主に見ず、予測や判別といった目的に偏りすぎている)を補うことで、脳科学に対して方法論としての新たなアプローチを与えることが本研究の最大の目的であった。本研究で取り組んだ個々のテーマは、従来からある研究の付け足しではなく、独自性の高いものであったと思う。実データを統計科学的な手法で解析し、それを通じて背後の力学構造を明らかにする新たなアプローチの端緒を提示でき、当初に提案した課題はほぼ達成したと考えられるが、これを完成させる方向で、今後、さらなる研究を進展させてゆきたい。私自身の研究期間は平成25年度で終了するが、同領域はあと2年度続くので他のさきがけ研究者との共同研究を通じて同領域の発展に貢献したいと考えてい

る。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

ヒトの運動に注目し、数理的なアプローチにより軌道生成、軌道学習等について新しい提案を行うとともに、本研究領域に属する研究者との討議／共同研究を通じて、本領域研究の数理的な進展に大きく貢献した。研究進捗は良好であり、Physical Review 誌に複数の論文が掲載され、多くの重要なシンポジウムで発表するなど、活発な学術活動を行った。提案された研究課題はほぼ完遂されたと考えられる。

本研究では、多くの冗長自由度を持ちながら滑らかで迅速な人の随意的運動を数理的に扱うために、運動を身体の空間に埋め込まれた多様体上の非線形ダイナミクスと見る視点から非線形物理学の知見と統計科学・機械学習の技術を融合させた新たな数理アプローチを提案することを試みた。その結果、①運動データからシナジーを抽出する新たな方法として、正準相関分析(CCA)を用いる方法を提案し、多自由度の筋骨格系モデルのシミュレーションデータに適用し、複数の感覚情報から少数自由度の変数を抽出することに成功した。②神経系の自励ダイナミクスを活用し、運動軌道生成を実現させる学習原理を提案。③有限個の運動軌道生成に関する経験から上位レベルでの多様体を形成し、新たな環境・身体運動に対する汎化能力を持つことのできる学習原理を提案した。今後、さらに実際の実験データを用いた検証が進むことが期待される。

これらの知見は、様々な計測技術によって測定される階層的な脳活動の情報表現を明らかにし、新たなブレイン・マシン・インターフェース技術を開発するための基盤を与えることが期待される。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. H. Suetani and J.Morimoto, "Canonical Correlation Analysis for Muscle Synergies Organized by Sensory-Motor Interactions in Musculoskeletal Arm Movements", Proceedings of 2013 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA), 2013 年, 2591-2596.
2. H. Suetani, "Organizing Dynamic Movement Primitives from Chaos in Random Recurrent Neural Networks: A Reservoir Computing Approach", Proceedings of 2014 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA) 2014 年(投稿中).
3. H. Suetani, A. Ideta and J Morimoto, "Using Basin Ruins and Co-moving Low-dimensional Latent Coordinates for Dynamic Programming of Biped Walkers on Roughing Ground", Proceedings of 2013 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA), 2012 年, 517-523.
4. H. Suetani and S. Akaho, "A RANSAC-based ISOMAP for Filiform Manifolds in Nonlinear Dynamical Systems-An Application to Chaos in a Dripping Faucet-", Lecture Notes in

Computer Science 679, 2011 年, 277–284.

5. H. Suetani, K. Soejima, R. Matsuoka, U. Parlitz and H. Hata, “Manifold Learning Approach for Chaos in the Dripping Faucet”, Physical Review E 86, 2012 年, 036209[8 pages].

(2) 特許出願

研究期間累積件数:0 件

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

- Hiromichi Suetani, “Low-dimensional Dynamics from Spatio-Temporal Data:An Approach Based on Reproducing Kernel Methods”, Dynamics Days Europe 2009(Göttingen, Germany).
- Hiromichi Suetani, “Manifold Learning Approach for Modelling and Controlling Spatio-Temporal Chaos”, The Third International Conference on Dynamics, Vibration and Control (ICDVC-2010)(Shao Yifu Science Museum & Y.C. Tang’ s Student Center, Zhejiang University). [招待講演]
- Hiromichi Suetani, Ulrich Parlitz, “A Kernel-based Modelling for Reconstruction of Nonstationarity in Complex Dynamical Systems”, Dynamics Days Europe 2010(Bristol, UK).
- Hiromichi Suetani and Shotaro Akaho, “A RANSAC-based ISOMAP for Filiform Manifolds in Nonlinear Dynamical Systems-An Application to Chaos in a Dripping Faucet-”, The International Conference on Artificial Neural Networks (ICANN) 2011(Aalto University, Finland).
- Hiromichi Suetani, Aiko Ideta, Shotaro Akaho, David Engster, and Ulrich Parlitz, “Manifold Learning Approach for Reconstructing Internal States from Partially Observed Data: An Application to Assimilating Series of Events Generated from Nonlinear Dynamical Systems”, 5th International Scientific Conference on Physics and Control(Physcon 2011) (University of Leon, Spain).
- Hiromichi Suetani, Aiko Ideta and Jun Morimoto, “Nonlinear Structure of Escape-Times to Falls for a Passive Dynamic Walker on an Irregular Slope:Anomaly Detection using Multi-Class Support Vector Machine and Latent State Extraction by Canonical Correlation Analysis”, 2011 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS 2011) (San Francisco, California, US).
- Hiromichi Suetani, “A Manifold Learning Approach for Assimilating Chaotic Dynamical Systems”, Dynamics days 2012(Baltimore Maryland, US).
- Hiromichi Suetani, Aiko Ideta and Jun Morimoto, “Using Basin Ruins and Co-moving Low-dimensional Latent Coordinates for Dynamic Programming of Biped Walkers on Roughing Ground”, 2012 IEEE International Conference on Robotics and Automation, page.517–523, 2012 (St. Paul, Minnesota, US).

- Hiromichi Suetani, Shotaro Akaho, Stefan Luther and Ulrich Parlitz, “Manifold Learning for Data Assimilation and Control of Chaotic Dynamical Systems”, Dynamics Days Europe 2012 (University of Gothenburg, Sweden).
- Hiromichi Suetani, Jun Morimoto, “Canonical Correlation Analysis for Muscle Synergies Organized by Sensory–Motor Interactions in Musculoskeletal Arm Movements”, 2013 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA2013) (Karlsruhe, Germany).
- Hiromichi Suetani, “Geometry of Dynamic Movement Primitives in Neural Space: A FORCE–Learning Approach”, International Conference on Cognitive Neurodynamics 2013 (ICCN2013) (Sigtuna, Sweden).
- Hiromichi Suetani, “Emergence of Chaotic Itinerancy for Recalling Reliable and Precise Timing Patterns in Recurrent Neural Networks: A FORCEW–learning Approach”, Society for Neuroscience meeting 2013 (San Diego, US).

研究報告書

「ドパミン-セロトニン相互抑制による報酬・嫌悪情報処理機構」

研究タイプ： 通常型

研究期間： 平成20年10月～平成26年3月

研究者： 中村加枝

1. 研究のねらい

報酬と、それを得るためのコストや嫌悪刺激の情報の両方を計算して行動を選択することは、生物の生存のみならず、経済活動・集団生活における利害関係に至るまで重要な要素である。この過程の神経メカニズムを、実際の行動制御が再現可能なまでの定量的な計算原理にもとづいた神経回路として解明するためには、高度な時間と空間解像度の脳の計測が必要である。本研究の目標は、情動制御に重要な役割を果たしていると考えられているモノアミン系神経伝達物質の一つであるセロトニンの機能を、その産生細胞およびこれと解剖学的結合がある脳領域の細胞の発火頻度計測を行うことにより明らかにすることである。

哺乳類の脳ではドパミンが報酬情報処理に重要であることが知られている。行動課題を行っている霊長類の中脳ドパミン細胞一つ一つの神経活動の計測により、ドパミン細胞の発火頻度が、期待していた報酬量と実際に得た報酬量の差(報酬予測誤差)に対応し、投射先で学習を引き起こすことが明らかになった。一方、セロトニンが何の情報表現し、投射先でどのような機能を持つのかはほとんど不明であり、議論が分かれている。これまでの行動薬理学的実験や一部の計算論では、セロトニンが嫌悪刺激情報処理や負の報酬予測誤差の計算に関与していることを示唆している。一方、セロトニン再取り込み抑制がうつ病に有効であることや、セロトニン細胞が分布する背側縫線核の神経細胞活動が、報酬を得るために待つ期間に発火していることから、報酬情報処理に関与している可能性もある。

そこで本プロジェクトでは、ヒトに近い脳構造を持ち、安定した行動計測を行うことが可能なサルに、報酬量を変化させた眼球運動課題および報酬量と嫌悪刺激情報処理の両方を考慮したパプロフ型条件付け課題を訓練し、背側縫線核から単一神経細胞記録を行う。さらに、同一個体、同一課題で解剖学的結合のある外側視床下部やドパミン細胞から単一神経細胞記録を行う。さらに、これらに興奮や抑制の変化を与えてネットワークや行動の変化に結び付くかを明らかにする。得られたデータをもとに構築した神経回路モデルにより、ドパミン・セロトニン系の相互抑制作用が、報酬—コスト・嫌悪刺激バランスを調節して意思決定を行う神経メカニズムであるという仮説を検証する。

2. 研究成果

(1) 概要

脳内セロトニンが、報酬や嫌悪情報をどのように計算しているかを明らかにするために、サルに報酬量を変化させた眼球運動課題と、報酬と嫌悪刺激情報処理の両方を考慮したパプロフ型条件付け課題を訓練した。そして、セロトニン細胞が多く含まれる脳幹の背側縫線核の単一神経活動記録を行った。さらに、同課題、同個体の、背側縫線核と解剖・機能的に関連の深いドパミン細胞も記録し、比較した。

眼球運動課題では、中心点を注視していると左か右にターゲットが呈示され、これに視線を移動し、報酬のジュースを得る。ここで、左右で報酬の量に差をつけ、例えば、右は常に多量、左は常に少量の報酬が得られる。別の状況では左が多量、右は少量の報酬が得られる。これにより、知覚や運動は同じでも、期待している報酬量が異なる状況を作ることができる。

実験の結果、背側縫線核細胞は、課題遂行中、「次々一刻変化する期待報酬量を持続的にモニターしている」ことが明らかになった。中心を注視している間は、期待報酬量は中程度だが、報酬大のターゲットに対して期待は最大、報酬小に対して期待は最小となる。このような期待報酬量に応じて背側縫線核細胞は持続的に発火強度を変化させる。背側縫線核ニューロンは感覚・運動などの様々な要素に反応しうが、主成分分析により、この持続的な報酬量の表現は、その他の要因と比較して最も主要でかつ発火のほとんどを説明できる成分であることが明らかとなった。一方、同じ個体から記録したドパミン細胞は、報告されていた通り、期待報酬量と得られた報酬の差である報酬予測誤差を表現していることが確認された。ドパミン細胞で表現されている報酬予測誤差の計算に必要な期待報酬量の情報源の一つが背側縫線核である可能性が示唆された。

背側縫線核細胞が嫌悪情報も計算しているかどうかは意見が分かれていた。条件付け課題により、背側縫線核細胞は、報酬情報と同時に嫌悪情報も、しかし異なる時間スケールで表現していることが明らかになった。背側縫線核は個体が置かれた状況、例えばストレス状況と、それに対応した報酬獲得行動の発現に関与していることが示唆された。

以上、背側縫線核細胞で表現されている情報の内容の詳細を初めて明らかにすることができた。今後さらに背側縫線核細胞の発火の起源や投射先での機能について明らかにし、回路としてのセロトニン系の機能を明らかにすることが可能となる。

(2) 詳細

「セロトニン細胞が多く存在する背側縫線核細胞の発火は、行動課題遂行中の刻一刻と変化する期待報酬量をモニターしていることを明らかにした。」

Journal of Neuroscience 30: 6262-6272, 2010;

Frontiers in Integrative Neuroscience 7(60) (2013)

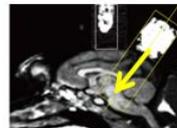
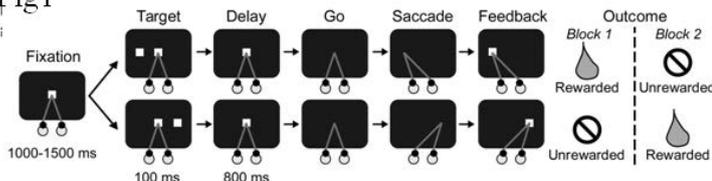
背景: 哺乳類の脳では、ドパミンが報酬情報処理に重要な役割を果たすことが知られており、ドパミン細胞の発火頻度は期待していた報酬量と実際に得た報酬量の差(報酬予測誤差)に対応することが報告されている。ドパミンと同じモノアミン系神経伝達物質であるセロトニンもまた、報酬情報処理に関与していることが示唆されている。しかし、脳内でセロトニンが担う報酬情報の本質的な内容は未だ不明である。そこで、私たちは、行動課題を遂行中のサル、セロトニン細胞が多く含まれる脳幹の背側縫線核の単一神経活動記録を行った。

方法: 報酬量を操作した眼球運動課題を 2 頭のサルに訓練した(Fig.1)。眼球運動課題では、中心の注視点を見つめていると左か右にターゲットが呈示されるので、その方向に視線を移動し、報酬としてジュースを得る。ここで、左右で報酬の量にバイアスをつける。つまり、ある時は右は常に多量の報酬、左は常に少量の報酬が得られる。別の状況では左が多量の報酬、右は少量の報酬が得られるようにする。これにより、知覚や運動は同じでも、サルが内的に期待している報酬量が異なる状況を作ることができる。

結果と考察: Fig2 のように、背側縫線核細胞の反応は、報酬に対する反応(Outcome)で分類すると、3 種類に大別された。A では報酬が大、B では報酬が小の場合により強く発火する。C では差がない。ここで、中心点の注視期間の発火頻度の変化を調べると、報酬が大の場合により発火するタイプの細胞(A)は、注視期間の発火は増加し、報酬が大の場合により発火が抑制されるタイプの細胞(B)は、注視期間の発火は抑制された。

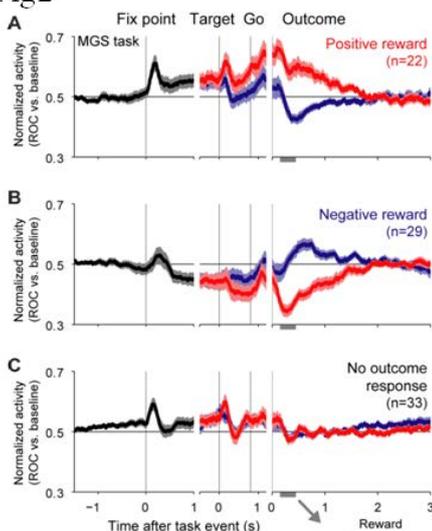
これらの結果から、背側縫線核の細胞は、課題の遂行中その時々期待される報酬、または得られた報酬を刻一刻と持続的に表現しているという仮説が導かれた。注視期間では報酬が大小は未定であるが、課題そのものの価値、すなわち報酬大小の中間の報酬期待値を表現しているとすると、少なくとも正の報酬量が期待されるため、報酬で発火頻度が上昇する A タイプのニューロンは注視期間でも発火率が上昇し、B タイプのニューロンでは抑制されると考えられる。

Fig1



サル脳のMR I画像。
矢印の先が背側縫線核の位置

Fig2



記憶依存性眼球運動課題 (Fig1) における複数の背側縫線核細胞の反応。横軸は時間、縦軸は平均発火頻度を示す。赤線は報酬の多い試行、青線は報酬の少ない試行である。

さらに、背側縫線核ニューロンの発火は、感覚・運動などのさまざまな要素に反応していることが知られているが、主成分分析により、この持続的な報酬量の表現は、その他の要因と比較して最も主要でかつ発火のほとんどを説明できる成分であることが明らかとなった。以上は Journal of Neuroscience (2010) に掲載された。

考察: セロトニン系は、その作用薬が精神疾患の病態解明や治療にも使われているが、具体的な情報の内容は不明であった。今回の実験結果はセロトニン系が報酬を刻一刻と持続的に表現していることを初めて明らかにした。

背側縫線核のニューロンは、ドパミン細胞と相互投射がある。ドパミン細胞では期待報酬量と得られた報酬の差である報酬予測誤差を表現しているが、このうち、期待報酬量の情報源の一つが背側縫線核である可能性もある。すなわち、セロトニン系は、ドパミンニューロンで表現される報酬予測誤差信号の計算の一部に寄与しているかもしれない。この点を含め、セロトニンの回路の中での報酬情報処理への関与に焦点を当てた論文を発表した (Frontiers in Integrative Neuroscience ,2013)。

3. 今後の展開

1) セロトニン系の信号の起源とその機能の研究

本実験によって、背側縫線核には複数の異なる時間スケールの、異なる価値の情報が統合されていることが明らかになった。このことから、これらの信号の起源となる複数の脳部位が存在している可能性が高い。背側縫線核の神経活動の異なる因子がどの領域からの変化によるもので、どのような状況で変化するのかを明らかにしたい。

そのためには、課題遂行中の動物において、起源となりうる脳部位を操作つまり興奮または抑制した場合の、背側縫線核からの記録、行動の変化の計測を行う必要がある。

2) セロトニン系の信号の投射先の機能の研究

さらに、背側縫線核とおそらく機能的に連合して働いているドーパミン細胞での神経活動の計測、セロトニンとドーパミンの投射先である大脳基底核線条体での薬理行動学的機能を明らかにする。結果から、これまでドーパミンを中心として考えられてきた報酬学習モデルに、もう一つの重要な神経伝達物質であるセロトニンの機能を加えた新しいモデルを考案したい。

4. 評価

(1) 自己評価

セロトニンの作用については諸説があり混迷を極めていた。中脳ドーパミン細胞の記録は多く報告されているのに比べ、セロトニン細胞の多い背側縫線核からの記録、とくに霊長類においては報告がなかった。本研究で得られた結果はセロトニンの報酬または嫌悪情報処理における役割を明らかにするのに大きく寄与した。行動課題の選択やパラメータの調節など注意深く行って詳細な単一細胞記録の解析をしていく予定である。

しかし、以下の点、主に方法論的に改善の余地がかなりあるのも事実である。

1) 単一神経細胞記録では記録細胞がセロトニン細胞なのか他の細胞(GABA細胞など)なのかは区別できない。これは実はドーパミン細胞でも同じ問題である。霊長類の実験のみでは限界があるため、げっ歯類の細胞染色等の知見とあわせて結果を吟味していく必要がある。

2) 現在は背側縫線核から個別に記録を行っているが、さらに他領域、すなわちドーパミン細胞や線条体、その他の領域と関連させ、回路の中での機能を明らかにしていくのが本研究の最終的なテーマである。そのために、一領域を薬理的・電気生理学的に変化させて背側縫線核の活動の変化を計測する方法の開発を開始したい。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

BMIの実用化には情動系の研究が欠かせないが、その中で報酬や、それを得るコスト、嫌悪度などを評価する脳内構造やその機構の解明は特に重要である。本研究では、情動制御に重要な役割を果たしているセロトニンの機能を、特定の課題遂行中の神経細胞の発火頻度計測により明らかにした。研究の進捗状況は良好で着実な成果が得られており、当該領域の一流国際誌、Journal of Neuroscience にその結果が2報掲載されるなど、活発な活動を続けている。提案時の課題は完遂されたといえる。

報酬評価に重要な役割を果たす生理活性物質はドーパミンとセロトニンである。ドーパミン細胞の発火頻度が、期待していた報酬量と実際に得た報酬量の差(報酬予測誤差)に対応し、投射先で学習を引き起こすが、セロトニンの情報表現や機能については議論が分かれていた。そこで、本研究では、報酬量/嫌悪度の両方を考慮したパプロフ型条件付け課題を訓練し、サルの背側縫線核、外側視床下部等から単一神経細胞記録を行い、記録結果を解析することにより、ドーパミン・セロトニン系の相互抑制作用が、報酬—コスト・嫌悪刺激バランスを調節して意思決定を行う神経メカニズムであるという仮説を検証した。背側縫線核細胞は、課題遂行中、「時々刻々変化する期待報酬量を持続的にモニターしている」ことが示された。一方、同じ個体から記録したドーパミン細胞は、先行研究で報告された通り、期待報酬量と得られた報酬の差である報酬予測誤差を表現しており、その計算に必要な期待報酬量の情報源の一つが背側縫線核であることが示された。また、条件付け課題により、背側縫線核細胞は、報酬情報とともに嫌悪情報を、しかし異なる時間スケールで表現していた。背側縫線核は個体が置かれた状況、例えばストレス状況と、それに対応した報酬獲得行動の発現に関与すると考えられる。この実験系を拡張することにより、今後、セロトニン系の機能をさらに明らかにすることが期待される。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

- | |
|---|
| 1) <u>Nakamura, K.</u> , The role of the dorsal raphe nucleus in reward-seeking behavior
Frontiers in Integrative Neuroscience 7(60) (2013) |
| 2) <u>Nakamura, K.</u> , Santos, G., Matsuzaki, R., and Nakahara, H. Differential reward coding in the subdivisions of the primate caudate during an oculomotor task.
J Neurosci. 32 (45): 1518–1512 (2012) |
| 3) Okada, K., <u>Nakamura, K.</u> , and Kobayashi, Y. A neural correlate of predicted and actual reward value information in monkey pedunculo-pontine tegmental and dorsal raphe nucleus during saccade tasks. Neural Plasticity 1–21 (2011) |
| 4) Cools, R., <u>Nakamura, K.</u> , Daw, N.D. Serotonin and dopamine: Unifying affective, activational, and decision functions. Neuropsychopharmacology 36,98–113 (2011) |
| 5) Bromberg-Martin, E.S., Hikosaka, O., <u>Nakamura, K.</u>
Coding of task reward value in the dorsal raphe nucleus.
J Neurosci.30(18):6262–6272 (2010) |

(2) 特許出願

研究期間累積件数:0 件

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

主要な学会発表・Invited talks

- 1) **Nakamura, K.**
Differential reward coding in the dorsolateral and ventromedial part of the primate caudate
Soc. Neurosci. Abstr. (2012)
- 2) Noritake, A., **Nakamura, K.**
Coding of reward uncertainty in the primate lateral hypothalamic neurons
Soc. Neurosci. Abstr. (2012)
- 3) Hayashi K, Nakao K, Matsuzaki, R, Okada K-I, Kobayashi, Y, **Nakamura, K.**
Neuronal activity in the primate dorsal raphe nucleus encodes positive and negative value.
Soc. Neurosci. Abstr. (2011)
- 4) Noritake, A., **Nakamura, K.**
Comparison of neuronal signals for reward value in appetitive and aversive contexts in the primate lateral hypothalamus. Soc. Neurosci. Abstr. (2011)
- 5) **Kae Nakamura.** “Appetitive and aversive coding in the primate dorsal raphe nucleus”
11th International Conference on Cognitive Neuroscience, Palma, Mallorca, Spain (2011)
- 6) **Kae Nakamura.** “Differential reward coding by dorsal raphe neurons and dopamine neurons”
Seminar, National Institute on Drug Abuse, Baltimore, MD, USA (2011)
- 7) **Kae Nakamura.** “Role of basal ganglia for reward-dependent modulation of action;
New perspectives on value-based decision making”
Neuro2010, Symposium, Kobe, Japan (2010)

研究報告書

「BMI 学習による神経可塑性変化の非侵襲多角計測」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 20 年 10 月～平成 26 年 3 月

研究者: 花川 隆

1. 研究のねらい

本研究計画の目的は、生体がブレイン・マシン・インターフェイス(BMI)に適応していく過程で、神経回路に生じる動的な可塑性変化を非侵襲的に測定するための技術を確認し、効率的な BMI 装置と学習プログラムの設計に活かすと同時に、長期的に BMI を安心安全に使用していくための基盤を確立することである。BMI 研究における「学習」は、ニューラルネットワークなどによる機械学習を指す場合が多い。しかし、過去の侵襲的 BMI 研究は、BMI を学習する過程で動物の行動と神経活動にダイナミックな変化が生じることを明確に示している。この現象は、脳が BMI という「道具」をあたかも身体の延長であるかのように解釈し、制御していくために生じる使用依存性の神経可塑性の一種と解釈されているが、そのメカニズムは全く解明されていない(花川 2010 科学)。また、BMI の実用化を考える上で、この可塑性の適応が示唆するところには光と影がある。まず楽観的立場からは、必ずしも機械的に完璧なシステムでなくとも、脳可塑性をうまく利用した BMI が実用化できる可能性がある。さらに将来的には、運動による制御から非運動制御への連続適応変化(運動や道具の心内化)のメカニズムを利用し、人の思考過程とコンピューターを直接結ぶ認知的 BMI を実現することが可能になるかもしれない。ところが一方、実際に BMI を必要としている患者では、脳可塑性の異常のために BMI の学習が困難である可能性が指摘されている。また、BMI の長期使用に伴う異常適応により、書字や楽器演奏動作への異常適応によって生じる「局所ジストニア」類似疾患や感情・高次機能障害などが生じる理論的可能性がある。この問題は倫理的に重要であり、BMI の本格使用に備えて、基礎的知見の集積を開始すべき時期と考える。本研究では、申請者が開発してきた機能的 MRI と脳波・筋電図・経頭蓋磁気刺激の同時計測や拡散テンソルトラクトグラフィなどを組み合わせた神経回路の多角イメージング手法を用いて、BMI 操作や学習中の脳活動の動的変化を計測し、BMI 学習に関わる神経可塑性のメカニズムと BMI 操作や学習の特性を解明する。さらに同システムを応用して、神経変成疾患を有する障がい者における BMI 学習困難の可能性についてアプローチする。

2. 研究成果

(1) 概要

非侵襲 BMI の学習により誘導される脳可塑性変化を測定するため、具体的な計測プラットフォームとして、脳波律動 BMI と機能的 MRI の同時計測系の開発を目指した。まず、大脳皮質運動野に由来する α 波帯域の脳波律動(μ 波)の脱同期現象を用いた脳波律動 BMI を実現した。左・右中心部(それぞれ C3・C4 電極)から測定した μ 波の運動想像などによる脱同期を周波数解析により検出し、コンピュータディスプレイ上に表示される指標の左右方向の動きを制御できる BMI を開発した。左運動野の興奮性を反映する C3 電極の脱同期に対して右方

向の動きを、右運動野の興奮性を反映する C4 電極の脱同期に対して左方向の動きを割当て、脳波リアルタイム判別による指標制御技術 (BMI) を実現した。

次に、機能的 MRI と脳波の同時計測技術を発展させ、世界にさきがけて、脳波律動 BMI と機能的 MRI の同時計測システムを開発した。機能的 MRI 撮像による脳波ノイズをオンラインで除去し、脳波律動を BMI によりリアルタイム判別した。このシステムにより、MRI 同時計測環境においても、視覚提示される指標の動きを、参加者の意図に応じて BMI 制御できるようになった。同時計測した機能的 MRI を解析したところ、BMI 制御に用いる脳波信号は運動野付近に限局する成分であるにも関わらず、脳波律動 BMI 制御が、大脳基底核、小脳など広汎な領域の脳活動の変化を伴うことが明らかになった。そこで、ドパミン欠乏により大脳基底核機能が低下しているパーキンソン病において、脳波律動 BMI 制御能力の病的変化を明らかにすることを目的とした臨床研究を実施した。有パーキンソン病参加者が、抗パーキンソン病薬剤 ON 状態と OFF 状態で BMI の制御を試みた。その結果、 μ 波 BMI の操作能力に、ドパミン依存性の基底核機能の状態が影響を与える可能性が示された。また、これら研究の過程で、健常者であっても脳波律動 BMI 操作能力に大きな個人差があることが明らかになり、BMI 操作能力の個人差の神経基盤について、多次元神経イメージングを用いた検討を行った。

多次元神経イメージングにより、脳灰白質や白質などの解剖構築情報や、神経回路の機能連関を反映する様々な種類の神経情報を縦断的に計測することができるようになった。多次元神経イメージングを、脳刺激などさまざまな実験条件に適応することにより、学習、脳刺激、BMI やニューロフィードバックが脳に長期的に与える影響を、多角的に評価できる手法として確立した。

(2) 詳細

研究テーマ A: 多角的神経回路イメージング技術の確立

BMI 学習による神経可塑的变化の計測に応用するための基盤技術として、多角的神経回路イメージング (多次元神経イメージング) のシステム構築と技術開発を行った。多次元神経イメージングとは、磁気共鳴画像 (MRI) を中心とする神経イメージング技術に、脳波 (EEG)、筋電図 (EMG) などの神経生理学的計測手法を取り込んで、可能な限り同時に多角計測を行い、得られたデータを統合的・時系列的に解析する技術である

(http://www.ncnp.go.jp/ibic/guide/guide_01.html)。同時多角計測により、脳灰白質容積や白質異方性などの解剖構築情報、神経ネットワークの機能連関 (原著論文 4) を反映する脳酸素・血流の動的变化情報、脳波律動などの電気的情報、神経伝達物質に関わる情報など、様々な種類の神経情報が得られるが、神経イメージング解析の標準空間に持ち込むことで、多様な神経情報をシームレスに扱うことが可能になる。多次元神経イメージングにより、学習、経頭蓋磁気刺激 (TMS)、経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) や、BMI ニューロフィードバックによる介入が脳に与える影響を、計測モダリティによる偏りなく評価できる。例えば、TMS による一次運動野刺激中に、脳刺激により誘発される活動を機能的 MRI と EMG の同時計測により評価するシステムを開発し (原著論文 3, 5 並びに Shitara et al. 2013 Front Hum Neurosci)、誘発活動が刺激直下の脳部位のみならず、解剖学的に線維連絡を持つ遠隔脳領域にも観測されることを明らかにした。また言語学習により灰白質容積と白質異方性の指標が連れ立って変化し、その変化が学習過程のみならず、学習後の忘却過程の成績変化とも相関するこ

とを世界で初めて明らかにした(原著論文 1、プレスリリース)。

研究テーマ B: 脳波律動 BMI の実現

まず、大脳中心部由来の α 波帯域の脳波律動 (μ 波) の脱同期現象を用いた BMI 技術を MRI 室外で実現した。研究参加者は、運動想像などを手がかりに、 μ 波脱同期を誘導するよう指示された。左・右中心部(それぞれ C3・C4 電極)から測定した μ 波の脱同期を、オンライン周波数解析により検出し、左運動野の興奮性を反映する C3 電極の脱同期に対して指標の右方向の動きを、右運動野の興奮性を反映する C4 電極の脱同期に対して指標の右方向の動きを割当て、脳波情報を用いてカーソルの制御をリアルタイムに行うことが可能になった。システムをさらに発展させ、脳波 BMI によりヴァーチャルリアリティ空間を仮想的に歩行できるシステムを開発した。

研究テーマ C&D: 脳波 BMI 操作・学習中の脳活動計測 & 脳波 BMI が誘導する長期神経可塑性の理解



機能的 MRI と脳波律動 BMI の同時記録による視覚ターゲット操作の実施例。

機能的 MRI と脳波の同時計測を行う技術(原著論文 2)を発展させ、世界にさきがけて、 μ 波の脱同期現象を利用した非侵襲 BMI と機能的 MRI の同時計測系を開発した(図)。BMI に用いる信号は運動野付近に限局する脳波成分から取得しているが、BMI 操作により運動野付近だけでなく、大脳基底核、小脳など広汎な領域の脳活動が変化することが明らかになった(DaSalla et al. SfN2012)。また、BMI 操作脳には大きな個人差があることが明らかになり、BMI の操作能力を支える神経基盤について、多次元イメージングを用いた検討を行い、大脳皮質の一部の容積が BMI 制御能力と相関すること明らかにした(Kasahara et al. in preparation)。さらに、BMI の長期使用と学習によって生じる、脳波律動 BMI 学習に伴う脳灰白質・白質構築、脳情報表現の可塑的変化の検討を実施した。

力を支える神経基盤について、多次元イメージングを用いた検討を行い、大脳皮質の一部の容積が BMI 制御能力と相関すること明らかにした(Kasahara et al. in preparation)。さらに、BMI の長期使用と学習によって生じる、脳波律動 BMI 学習に伴う脳灰白質・白質構築、脳情報表現の可塑的変化の検討を実施した。

研究テーマ E(神経疾患における脳波 BMI 操作・学習能力の変化と脳波 BMI 中脳活動計測)

研究テーマ C&D から、脳波律動 BMI の操作には大脳皮質ばかりでなく、大脳基底核や小脳の機能が関わっていることが明らかになった。従来、BMI の臨床応用の対象疾患は、脳卒中、脊髄損傷、筋萎縮性側索硬化症などであり、基底核の機能が BMI の操作や学習に与える影響は検討されていない。そこで、ドパミン欠乏により大脳基底核機能が低下しているパーキンソン病を有する被験者に μ 波 BMI を応用し、レボドーパ ON 状態、OFF 状態で BMI 操作能力がどのように変化するかを検討した。結果、基底核機能の状態が、 μ 波 BMI の操作能力に影響を与える可能性が示された。

研究テーマ F: 脳刺激法の脳波律動 BCI/BMI 学習操作への影響

将来的に、BMI による神経可塑的変化を理解した上で、BMI 学習を促進する技術の開発に結びつけるため、経頭蓋直流電気刺激(tDCS)と経頭蓋磁気刺激法(TMS)による運動・認知機

能誘導法の開発研究、並びにその効果を多次元イメージングで検証するシステムの開発を行った(原著論文 3, 5 並びに Shitara et al. 2013 Front Hum Neurosci)。運動・認知機能誘導法として、tDCS を下肢の運動野に適応することにより、健常者(Tanaka, Hanakawa, et al. Exp Brain Res 2009)ならびに脳卒中患者(Tanaka, et al. Neurorehabil Neural Repair 2011)の下肢筋力を増強することができた。また、多次元計測の一環として機能的 MRI と tDCS を組み合わせ、機能的 MRI 情報を考慮することで認知能力を改善させることに成功した(Kasahara, et al. Neurosci Lett 2011)。具体的には、機能的 MRI で頭頂葉活動が左半球優位であった被験者に対して、左半球に促進性、右半球に抑制性の tDCS を与えると、かけ算の暗算(二桁 × 一桁)が早く行えるようになった。ただし、機能的 MRI で頭頂葉活動が両側性にみられた被験者には効果がなかった。

3. 今後の展開

多次元イメージング技術は、学習、脳刺激、BMI ニューロフィードバックなど脳に可塑性を誘導するさまざまな状況に応用可能であり、今後の研究を通じて BMI 学習を含む、行動学習能力を支える脳可塑性の神経メカニズムの理解に貢献すると期待している。また、脳波律動の脱同期を利用した BMI は、今世界で最も広く使われている非侵襲 BMI の一つであり、脳波律動 BMI 学習により誘導される神経可塑性の理解は、BMI 学習を考慮に入れた新世代の BMI の開発研究に大きな影響を与えている。また、多次元イメージング技術は、単に神経可塑的变化を計測するだけでなく、BMI によるニューロフィードバックや脳刺激と融合することで、高レベルの神経可塑性誘導技術となる可能性があると考えている。今後、多次元イメージング技術のさらなる改良と実世界応用領域の開拓を目指す。

4. 評価

(1) 自己評価

BMI 学習と脳の可塑性の関係を解明するための道具として、初期3年間に複数の非侵襲脳計測技術を有機的に組み合わせる多次元イメージング技術を確立し、国際学術誌に複数の論文を発表した。技術は脳機能測定だけにとどまらず、脳刺激と脳機能計測の融合技術として発展し、同一研究室が所有する技術としては世界的にも稀な多角的同時計測技術の開発に至った。また、脳波律動 BMI の開発は、当初予定を超えてヴァーチャルリアリティ環境による BMI 移動体験環境の構築に発展した。さらに、脳波律動 BMI と機能的 MRI の同時計測技術を3年程度で開発するという重要項目を予定通り達成し、最終的に、BMI による臨床研究を実施することができた。総じて、研究計画通りに順調に進展したと考える。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

ブレインマシンインタフェース(BMI)の実用に際しては、生体が学習を通じて BMI に適応することが必要であるが、同時に、生体に想定外の変化が起こることも予期される。本研究では、神経回路に生じる動的な可塑的变化を非侵襲的に測定する技術を確立し、効率的な BMI 装置と学習プログラムの設計に活かすと同時に、長期的に BMI を安心安全に使用する基盤の確立を試みた。研究の進捗は良好で、下記のような研究を着実に積み重ね、当該領域の一流

国際誌である Journal of Neuroscience をはじめ内外の学術雑誌に 42 の論文を発表し、外部発表の総数は 138 件を数える。また、領域内での研究協力、共同研究の柱として、また研究者の自発的な研究活動「自発脳活動研究会」の取りまとめ役として大きな貢献をなした。当初の提案課題は完遂されたと考えられる。

本研究では、機能的 MRI と脳波・筋電図・経頭蓋磁気刺激の同時計測や拡散テンソルトラクトグラフィなどを組み合わせた神経回路の多次元神経イメージング手法を用い、BMI 操作や学習中の脳活動の動的変化を計測、BMI 学習に関わる神経可塑性のメカニズムと BMI 操作や学習の特性を解明した。その過程で、機能的 MRI と脳波との同時計測技術を発展させ、世界にさきがけて、脳波律動 BMI と機能的 MRI の同時計測システムを開発した。パーキンソン病での臨床研究では、ドパミン依存性の基底核機能が μ 波 BMI の操作能力に影響を与えることを示した。このように、多次元神経イメージングにより、脳灰白質や白質などの解剖構築情報や、神経回路の機能連関を反映する様々な種類の神経情報を縦断的に計測し、BMI やニューロフィードバックが脳に長期的に与える影響を、多角的に評価できる手法として確立したことは現在進んでいる BMI の実用化に当たって、大きな貢献といえ、さらなる発展が期待される。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

- | |
|--|
| 1. Hosoda C, Tanaka K, Nariai T, Honda M, Hanakawa T. Dynamic neural network reorganization associated with second language vocabulary acquisition: a multimodal imaging study. <i>J Neurosci</i> 2013, 33(34), 13663–13762. |
| 2. Omata K, Hanakawa T, Morimoto M, Honda M. Spontaneous slow fluctuation of EEG alpha rhythm reflects activity in deep brain structures: A simultaneous EEG–fMRI study. <i>PLoSOne</i> 2013, 8(6), e66869. |
| 3. Shitara H, Shinozaki T, Takagishi K, Honda M, Hanakawa T. Time course and spatial distribution of fMRI signal changes during single-pulse transcranial magnetic stimulation to the primary motor cortex. <i>Neuroimage</i> 2011, 56(3), 1469–1479. |
| 4. Aso K, Hanakawa T, Aso T, Fukuyama H. Cerebro-cerebellar interactions underlying temporal information processing. <i>J Cogn Neurosci</i> 2010, 22(12), 2913–2925. |
| 5. Hanakawa T, Mima T, Matsumoto R, Abe M, Inouchi M, Urayama S, Anami K, Honda M, Fukuyama H. Stimulus-response profile during single-pulse transcranial magnetic stimulation to the primary motor cortex. <i>Cereb Cortex</i> 2009, 19(11), 2605–2615. |

(2) 特許出願

研究期間累積件数: 1 件

1.

発 明 者: 細田千尋、花川 隆、大須理英子

発明の名称: 性向判別装置、タスク実行支援装置、性向判別コンピュータープログラムおよびタスク実行支援コンピュータープログラム。

出 願 人: 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター、株式会社国際電気通信基礎技術研究所

出 願 日: 2012/12/7

出 願 番 号: 特願2012-268648号

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. Da Salla CS, Kasahara K, Honda M, Hanakawa T: fMRI correlates of mu rhythm activity during EEG-based brain-computer interface control. Neuroscience 2012, New Orleans, Oct 16, 2012. (学会発表)
2. Hanakawa T: Multimodal neuroimaging for exploring mechanisms underlying neuroplasticity. UK-Japan workshop in multimodal neuroimaging. The Royal Society, Chicley Hall, UK, February 28, 2012. (講演)
3. 花川 隆:脳と環境の新しいインターフェイスに潜む謎. 科学 2010, 80(4), 410-414. (総説)
4. Hanakawa T: Rostral premotor cortex as a gateway between the cognitive and motor networks. Neurosci Res 2011, 70(2): 144-54. (総説)
5. 外国語学習による脳の柔軟な変化を可視化—継続は力なりを脳画像で証明— (<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20130821/>) (プレスリリース)

研究報告書

「MEGを用いた知覚における時間情報のデコーディング」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成22年10月～平成26年3月

研究者: 天野 薫

1. 研究のねらい

人間は、視覚、聴覚、触覚など複数のモダリティから得られた情報を並列的に処理した後、同一のイベントに帰属する情報を感覚間で統合しているが、これは計算論的に容易な問題でない(バインディング問題)。異なる感覚に由来する信号の生じた時間を正確に推定し、同時か否かを判断することは、同一イベント内の情報統合において極めて重要となる。本研究提案では知覚における時間情報に着目し、MEG計測と計算モデルを組み合わせ、知覚に関わる時間の神経表現を解明する。

知覚に関わる時間には大きく分けて反応時間(reaction time: RT)に代表される「知覚に要する時間」と同時性知覚に代表される「時間に関する知覚」の2種類がある。前者は、被験者に刺激の出現に対してできるだけ早く反応するよう教示した際の、刺激が提示されてからボタンが押されるまでの時間として定義される。一方同時性知覚は、視覚刺激と聴覚刺激など二つのイベントを様々な時間差(Stimulus Onset Asynchrony: SOA)で提示し、被験者にこれらの刺激が同時と感じられたか否かを回答させることで計測する。コヒーレント運動刺激の開始に対する反応時間はコヒーレンスの低下に伴い増大する一方で、聴覚刺激と同時に感じるのに必要なSOAはコヒーレンスに依存しないことから、同時性知覚には知覚に要する時間とは異なる時間表象が用いられていることが示唆されるが、それらの神経機構についてはよく分かっていない。

そこで本研究ではまず各試行におけるRTあるいは同時性知覚を単一試行データから正確に推定するモデルを構築し、同時性比較のためのタイムマーカの神経機序を解明する。さらに、モデルの妥当性を検証するため、モデルの内部変数と同一のタイムコースを示す脳部位を探索する。また、複数の感覚入力のタイムマーカを比較している部位が、モダリティの組み合わせに関わらず一定であるかどうかを検討し、同時性知覚精度のモダリティ組み合わせ依存性の神経機序を明らかにする。単一試行MEGデータの解析にはノイズ低減が不可欠であるため、そのための手法も併せて開発する。

本研究ではこのように各感覚信号から時間情報(タイムマーカ)がどのように取り出されるか、またそのタイムマーカがどのように比較されるのかを検討することで、情報統合のための時間知覚メカニズムの包括的理解を目指す。

2. 研究成果

(1) 概要

視覚と聴覚など複数の感覚入力間のタイミングの知覚は、感覚情報の統合において最も重要な手がかりの一つであるが、その神経メカニズムはよく分かっていない。本研究では、脳磁計(MEG)を用いてタイムマーカがどのような神経信号に基づいているかを検討した。イベントの

タイミングの知覚は、刺激強度に対する依存性が小さいことが知られているため、刺激強度が徐々に変化する刺激を用いて、タイミング知覚の変動を確保した上で、それと 관련된脳活動を調べた。その結果、イベントの内容の知覚が生じるタイミング(検出潜時)、イベントのタイミング知覚のための時間信号(タイムマーカー)いずれも、感覚野における信号の時間積分に対する閾値検出機構によって説明出来、タイムマーカーの閾値は、検出潜時の閾値に比べて低いことが明らかになった。この結果は、刺激が知覚に上るより前の段階で、時間知覚のためのタイムマーカーが抽出されていることを示唆するものである。

感覚入力間のタイミング知覚の精度は、複数の周期的な感覚入力同期しているか否かの判断が可能な時間周波数限界によって定義できる。この周波数限界は、視覚-聴覚、視覚-触覚に比べて聴覚-触覚の組み合わせにおいて高いことが知られている。このメカニズムを探るため、同期、非同期刺激間の活動差を刺激の周波数を変えながら検討したところ、視覚を含むタイムマーカー比較には STS 野が関与している一方、聴覚-触覚の比較には hMT+野が関与しており、その時間周波数限界が高いことが示唆された。

MEG で計測した単一試行データに基づくデコーディングを行うには、ノイズ低減が必須となる。我々は、tSSS と呼ばれる方法を改良した cSSS 法を提案し、センサの種類や配置によらず高精度なノイズ低減が可能となることを明らかにした。

川人研究総括との共同研究により、fMRI decoded neurofeedback (DecNef) 法を用いて、V1/V2 の脳活動操作によって色知覚を作り出せることを明らかにした。本実験では、白黒の縦縞を提示している際の低次視覚野の脳活動を、赤と緑を区別する色デコーダーへ入力し、被験者に脳活動の赤らしさ(赤尤度)を丸のサイズでフィードバックした。被験者は丸のサイズを出来るだけ大きくするよう教示されたが、それがどのように計算されているかについては一切知らされておらず、丸のサイズのみを手がかりに探索的に脳活動操作法を見いだした。その結果被験者は、白黒縦縞に対する脳活動の赤らしさを増加させることが出来、その後の心理実験によって、縦縞は赤っぽく、横縞は緑っぽく知覚されるように変化したことが明らかになった。この結果から DecNef 法による低次視覚野の操作によって色知覚を生み出せることが明らかになった。

(2) 詳細

研究テーマ A「タイムマーカーの神経機構解明」

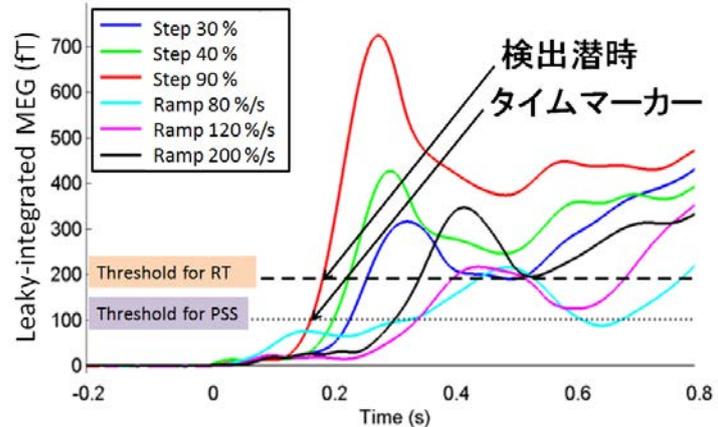
視覚と聴覚など複数の感覚入力間のタイミングの知覚は、感覚情報の統合において最も重要な手がかりの一つであるが、その神経メカニズムはよく分かっていない。本研究では、脳磁計(MEG)を用いてタイムマーカーがどのような神経信号に基づいているかを検討した。イベントのタイミングの知覚は、刺激強度に対する依存性が小さいことが知られているため、刺激強度が急激に変化する刺激(Step 刺激)と徐々に変化する刺激(Ramp 刺激)の双方を用いて、タイミング知覚の変動を確保した上で、反応時間および同時性知覚の変動と 관련된脳活動を調べた。その結果、イベントの内容の知覚が生じる時間(検出潜時)、同時性知覚のためのタイムマーカーいずれも、感覚野における信号の時間積分に対する閾値検出機構によって説明出来ることを明らかにした。また、同時性知覚のためのタイムマーカーの閾値は、検出潜時の閾値に

比べて低いことが明らかになった(右図)。この結果は、刺激が知覚に上るより前の段階で、時間知覚のためのタイムマーカーが抽出されていることを示唆するものである(論文4)。

研究テーマ B「タイムマーカーを比較する神経機構解明」

感覚入力間のタイミング比較の精度は、周期的な感覚入力同期しているか否かの判断が可能で、時間周波数限界によって定義できる。この周波数限界は、視覚-聴覚、視覚-触覚に比べて聴覚-触覚の組み

合わせにおいて高いことが知られている。このメカニズムを探るため、同期、非同期刺激間の活動差を刺激の周波数を変えながら検討した。その結果、聴覚-触覚の組み合わせでは hMT+野が関与しており、その時間周波数限界が高いことが示唆された。



研究テーマ C「MEG ノイズリダクション法の開発」

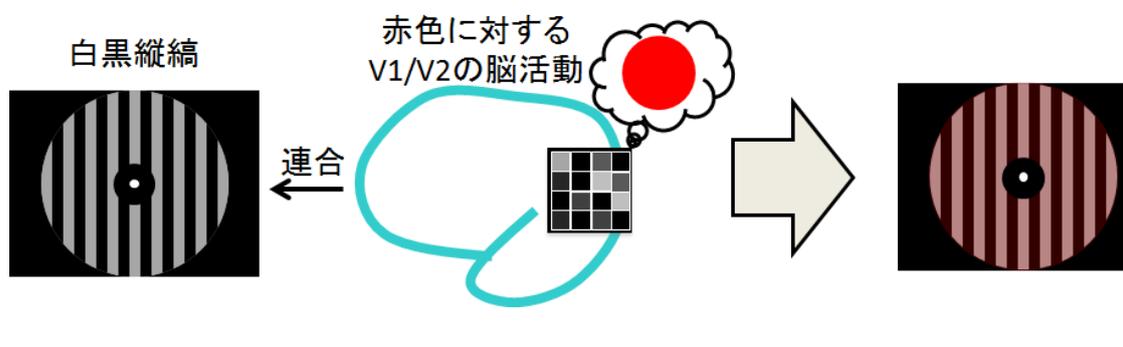
MEG 信号は S/N が低く、通常ノイズを減らすために100試行程度の加算が必要となる。しかしながら、デコーディングを行う場合には単一試行データに対する解析が必須であり、単一試行データから出来るだけノイズを減らすことが求められる。有力なノイズ低減法の一つに、Temporal Signal Space Separation(tSSS)と呼ばれる方法があるが、Neuromag 社の MEG データへの適用のみで、横河など他のシステムで計測したデータに対しても有効であるかは分かっていなかった。そこで、tSSS 法を横河社のセンサ配置を含むいくつかのセンサ配置に適用したところ、Neuromag 社のシステムが有する Magnetometer と呼ばれるセンサが存在しない場合には、tSSS 法がうまく動作しないことが明らかになった。その原因を理論的に考察した結果、信号とノイズを分離する際のクロストーク、すなわち信号の一部がノイズと判定されたり、ノイズの一部が信号と判定されたりすることが問題であることが明らかになった。この問題を解決するため、新たに Compensation Signal Space Separation (cSSS)という方法を提案し、Neuromag、横河を含む様々なシステムに対する有効性を示した(論文1, 2)。

研究テーマ D「DecNef 法を用いた色知覚の創成」

視覚的意識を生み出す神経基盤については数多くのイメージング研究、電気生理学的研究が行われているものの、相関関係を示すにとどまるものが多く、得られた活動が意識を生み出すための脳活動なのか、あるいは意識が生まれた結果生じる脳活動なのかはよく分かっていない。川人研究総括との共同研究により、fMRI decoded neurofeedback 法を用いて、V1/V2 の脳活動操作によって色知覚を作り出せることを明らかにした。

本実験では、V1/V2 の脳活動から、画像の色(赤か緑)を判別するデコーダーを作成した。続いて、白黒の縦縞を提示している際の脳活動を色デコーダーへ入力し、脳活動の赤らしさ(赤尤度)を丸のサイズで被験者にフィードバックした。被験者はフィードバックがどのように計算されているかについては一切知らされておらず、丸のサイズのみを手がかりに探索的に脳活動

操作法を見いだした。このニューロフィードバック実験を三日間行った結果、被験者は白黒縦縞に対する脳活動の赤らしさを増加させることが出来た。続いて、三日目のニューロフィードバックが終了した直後に二つの心理実験を行い色知覚の変化を検討した。一つ目の実験では白黒の縦縞、あるいは白黒の横縞を被験者に提示し、その縞が赤、緑、白黒のいずれに見えるかを三択で回答させた。その結果、インダクションを行っていない統制郡と比べて縦縞では赤の回答が横縞では緑の回答が有意に増大した。さらに色知覚の変化を定量化するため、二つ目の実験では縦縞、横縞に加えて斜め縞の色味を緑から赤まで徐々に変化させ、被験者にそれらの見えを赤、緑から二択で回答させることで、色の心理物理関数を各方位について測定した。その結果、縦縞は赤方向に、横縞は緑方向に心理物理関数がシフトしていることが明らかになった。これらの色知覚変化は3-5ヶ月後も持続することが明らかになった。これらの結果から、V1/V2の脳活動操作によって、色知覚を作りさせることを明らかにした。



3. 今後の展開

DecNef 法により色知覚を作り出すことに成功した。この方法をさらに発展させ、視覚的意識を生み出すのに必要十分な脳活動を明らかにしていく予定である。

4. 評価

(1) 自己評価

当初の計画とほぼ合致した研究成果が得られた。積分モデルの検証のための、積分信号と同一のタイムコースを示す部位の探索については、予備的なデータが得られているが、現在被験者を増やした検討を行っているところである。一方、川人研究総括との共同研究により、研究計画に含まれない DecNef 法を用いた研究でも成果を上げることが出来た。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

本研究課題では提案された研究課題は下記の通り、ほぼ完遂され、BMI の実用化の重要な基礎を与える成果が得られた。さらに、本研究提案を踏まえ、BMI の実用化についての見通しを得るための実験を行った。すなわち、fMRI decoded neurofeedback(DecNef) 法を用い、大脳視覚領(V1/V2)の活動を操作することによって色知覚を作り出せることを示した。これは、今後の非侵襲型 BMI の発展の核の1つとなる DecNef 技術の実用化に向けた成果の1つといえる。

研究内容は MEG 計測と計算モデルを組み合わせ、知覚に関わる神経表現を解明し、複数モデルから得られた感覚間の脳内統合機構を明らかにすることを試みた。脳のバインディング

問題の理解にもつながる重要な課題である。知覚に関わる時間要素、すなわち、反応時間／同時性知覚を推定するモデルを構築し、脳磁計(MEG)を用いて、同時性比較のためのタイムマーカーが基く神経信号を検討した。その結果、①イベント知覚が生じるタイミング(検出潜時)、およびイベントのタイミング知覚のための時間信号(タイムマーカー)が、ともに、脳の感覚野における信号の時間積分に対する閾値検出機構によって説明できること、②タイムマーカーの閾値は、検出潜時の閾値に比べて低いこと、すなわち、刺激が知覚に上るより前の段階で、時間知覚のためのタイムマーカーが抽出されていることを明らかにした。MEGによる検証では、①視覚を含むタイムマーカー比較には脳の STS 野が関与し、一方、②聴覚-触覚の比較には hMT+野が関与しており、その時間周波数限界が高いことを見出した。

これらの研究成果は本研究領域の一流国際誌 Journal of Neuroscience などに発表、積極的に国際学会で活躍し、情報統合のための時間知覚メカニズムの包括的理解に大きく寄与した。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

- | |
|---|
| 1. Takemura, H., Ashida, H., Amano, K., Kitaoka, A., Murakami, I. (2012): Neural correlates of induced motion perception in the human brain, The Journal of Neuroscience 32(41), 14344-14354.1. |
| 2. Uno, Y., Amano, K., Takeda T. (2013): Development of a generative model of magnetoencephalography noise that enables brain signal extraction from single-epoch data, Medical & Biological Engineering & Computing 51(8):937-951. |
| 3. 栗木一郎, 天野薫 (2013). 脳活動計測を用いた視覚科学研究の動向, VISION, Vol. 25, No. 2, pp. 85-94. |
| 4. Amano, K., Qi, L., Takeda, T., Nishida S. (2013): Journal of Vision vol. 13 no. 9 article 620 |
| 5. Qi, L., Uno, Y., Takeda, T., Amano, K. (in press) Evaluation of spatio-temporal signal space separation of different magnetoencephalography systems and development of a compensation signal space separation, Journal of Neuroscience Methods |

(2) 特許出願

研究期間累積件数: 0件

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. 天野薫 (2013). 視知覚の神経相関から因果へ -MEG と fMRI を用いた検討-, 東京大学文学部心理学研究室セミナー(招待講演).
2. 天野薫 (2013). Decoded neurofeedback 法を用いた低次視覚野における連合学習-人工的な色と方位の共感覚-, 日本神経科学会ランチョンセミナー ニューロフィードバックの最先端(招待講演).
3. 天野薫 (2013). 脳活動イメージングによる視覚研究の基礎と最新の研究動向 -アルファ波の機能的意義- 日本視覚学会 2013 年冬季大会(招待講演)

研究報告書

「多電極同時記録データから高次認知機能を支える脳部位間の機能的つながりを解明する」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 22 年 11 月～平成 26 年 3 月

研究者: 土谷 尚嗣

1. 研究のねらい

意識レベル、また一瞬の意識の中身は、短い時間スケールにおける、神経細胞集団間の「機能的つながり」の強さの変化によって支えられている。機能的つながりのメカニズムを明らかにするためには、高い時間解像度で多くの電極から同時に神経活動を記録し、それを解析しなければならない。本研究では、以下の3つの狙いをかかげて研究を行った。

1) 多電極同時記録装置と実験パラダイム(意識レベル、また意識の中身の操作をする実験)のセットアップと私が主導できる共同研究体制の確立。1-A) 意識レベルの操作としては、覚醒状態から、睡眠・麻酔による意識喪失状態へ推移する期間を通して多電極同時記録を行う。1-B) 意識の中身の操作としては、入力する視覚は一定であるが意識の内容に変化があるような視覚イリュージョン課題を用いる。多電極から神経活動を記録し、どのような意識の内容が、どのような神経細胞集団間の機能的つながりの変化と相関・因果関係があるかを明らかにする。

2) 新しい多電極データ解析法の確立。多電極同時記録の利点を生かした解析を行なうには、電極間の相互作用、情報の流れを特徴づけなければならない。ところが、そのような解析を、100個の電極から得られる5000個の電極ペアすべてについて行うとなると、時間がかかるだけでなく、その結果を統計的に処理するときに生じる多重比較(multiple comparison)の問題のため、実際的には統計的な優位さが、ほとんど得られない。そのため、今のところ、このような解析は、どの電極ペアを選択するかを、仮説によって強く絞りこんでから行なわねばならず、試験的なデータ解析に応用できない。そのような問題を回避するために、5000個の電極ペアの解析結果を、強引に時間・周波数・場所などによって平均化などしてしまうと、せっかく時空間解像度が高いデータを使っているにも関わらず、その長所を諦めてしまうことになってしまう。上のような問題を解決すべく、全ての電極ペアの間の機能的つながりを、空間・時間・周波数において計算し、かつ、その結果をコンパクトに記述・視覚化するような解析技術を開発することである。具体的には、ディコーディングや情報理論を使い、高次元のデータを効果的に次元圧縮する。

3) 2)で確立したデータ解析法を実際に得られた多電極データに適用し、解析手法の妥当性を検討し、手法のさらなる発展・確立に役立てる。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究は、1) 意識レベルと其中身の操作をしつつ多電極同時記録をする実験系の確立、2) 多電極データ解析手法の確立、3) 2)の手法を1)で得たデータに適用する、という3つの狙いがあった。

1) 多電極同時記録データの獲得

1-A) 意識レベルの操作

- i) 128ch ECoG(皮質脳波)を埋め込んだマカクザル4頭で、意識レベルが覚醒から麻酔へと下降していくときの神経活動を同時記録した(藤井ラボ(理研)との共同研究)。
- ii) 遺伝子操作を行ったショウジョウバエを用いて($n > 100$)、覚醒から遺伝子操作による睡眠へと下降していくときの、局所電場電位(LFP)を 16ch から同時記録した。(van Swinderen ラボ(クイーンズランド大学、オーストラリア)との共同研究)。
- iii) 64-256ch EEG(脳波)記録を、健常者で行い、その意識レベルが覚醒から麻酔(12人)、また覚醒から睡眠へと下降していくとき(7人)の神経活動を記録した。(Tononi (ウイスコンシン大学、USA)と Laureys (リージェ大学、ベルギー)との共同研究)

1-B) 意識の中身の操作

- i) 64-128ch ECoG 記録をマカクザルで行った。意識の中身は連続フラッシュ抑制(CFS、Tsuchiya & Koch 2005)で制御し、サル(の左目に提示された視覚刺激が、右目に提示されたモンドリアン刺激によって意識にのぼらないようにする課題を確立した。今迄、2頭のサルからの記録が終了し、現在3頭目のサル(128ch ECoGを装着)をトレーニング中。実験装置(LabView, 高速眼球運動計測装置)はさががけの資金により購入。(藤井ラボ・坂上ラボ(玉川大学)との共同研究)
- ii) i)と同じパラダイムを ECoG(128ch)の埋め込まれたてんかん患者($n=4$)で行った。眼球運動記録装置はさががけの資金により購入。(Parvizi ラボ(スタンフォード大学、USA)、Cook ラボ(セント・ビンセント病院、オーストラリア)との共同研究)。
- iii) i)と似たパラダイムを EEG(32ch)を使って健常者($n=32$)でも行った。(Hohwy(モナシュ大学、オーストラリア)との共同研究。)

2. 新しい解析法の確立

統合情報理論を変更し、実データに適用できるように確立した。

3. 新しい解析法の適用

2で開発した新たな解析法を 1-A)で得られたデータに適用した。

(2) 詳細

研究テーマ1) 多電極同時記録データの獲得

1-A-i(サルの意識変容時の 128chEco 記録)と 1-B-iii(健常者についての EEG およびfMRI 記録)については、研究テーマ2)で述べる実験解析法の検証に十分なデータが得られた(研究テーマ3)の項を参照)。他のデータセットに関しては、現在もデータ記録と解析を同時並行で行っているが、残りの研究期間でおおよその結論を得たい。

研究テーマ2). 多電極データ解析法、実データに適用可能な統合情報量計算法の確立

このテーマは、まず「脳が情報を生み出す」とはどういうことかを明らかにしなければならない。通常、脳科学において「情報」というと、視覚や運動などの外界から観察可能なデータが、どの程度脳内活動から説明できるか、という枠組みで評価される。これは、情報理論の枠組み、相互情報量 I と、エントロピー(ランダムさ) H をつかって、

$$[EQ1] I(\text{外のデータ}; \text{脳内活動}) = H(\text{外のデータ}) - H(\text{外のデータ} | \text{脳内活動})$$

と表される。これは、外界から観察した、一見ランダムに見える感覚入力や行動出力データ、 $H(\text{外のデータ})$ 、が脳内活動を観察しモデルに取り入れることで、 $H(\text{外のデータ} | \text{脳内活動})$ 、ランダムさが減少する、ということだ。

意識のレベルや内容を説明する理論としては、外部入力や出力が関係してはならない。そのため、脳活動パターンの時間変化そのものを使って 脳による、脳のための、脳が生み出す情報(内在的情報, intrinsic information)が定義される。

$$[EQ2] I(\text{脳が生み出す情報}) = I(t=0 \text{での脳内活動}, t=1 \text{での脳内活動})$$

$$= H(t=0 \text{での脳内活動}) - H(t=0 \text{での脳内活動} | t=1 \text{での脳内活動})$$

さらに、「脳が全体としてどれだけの(内在的)情報を生み出すか」ということを定量化するために、脳が部分として生み出している情報の総和を、全体から生み出された情報から引いた統合情報量: ϕ という値が定義される。

$$[EQ3] \phi = I(\text{全体が生み出す内在的情報}) - \text{総和}[I(\text{部分が生み出す内在的情報})]$$

EQ3 の右辺は今迄要素が8個以上あるシステムでは計算できなかった。そこで mismatches・デコーダー (Melhav1994, Latham&Nirenberg2005, Oizumi et al 2011) を使い、EQ3 を拡張し、右辺を I^* (部分が独立していると仮定した時の全体が生み出す内在的情報) で置き換え、実データで統合情報量が計算できるようにした。(2011年に学会発表(Oizumi et al 2011 ASSC15)、論文は改訂中)。論文の改訂にあたっては新しく我々が提案した指標統合情報量: ϕ と、これまでに提案された指標との間の関係性を明らかにすることが要求されているが、原理的な問題はなく、出版は時間の問題である。

研究テーマ3) 統合情報量の多電極同時記録データへの適用

実際にテーマ1) で得られたデータのいくつかに対して統合情報量の計算を適用した。まず、1-A-i) の麻酔下(メディミディンとケタミンの混合薬)のサル ECoG 記録(128ch, 4頭、12回の実験)については、元のデータを狭い周波数帯域(4Hz 毎)でバンドパス・フィルターした後に、統合情報量を計算した。8-24Hz の周波数帯域では、予想されたとおり統合情報量が減少した。他の麻酔薬(プロポフォル)でも同帯域で統合情報量の減少が見られた。8-24Hz 以外の帯域では挙動がメディミディン・ケタミンとプロポフォルで異なったため、意識レベルには直接関係がないのではないかと考えている。

1-A-i) (サルの意識変容時の 128ch ECoG 記録) に統合情報量を適用した時に、どのように 128ch で記録される脳活動システムを分割し、 I^* を計算するか、という問題が出てきた。論文では、すべてのチャンネルを1チャンネルごとに分ける原始的分割と、8つの解剖学に基づいた解剖的分割の2種類をためした。理論的には、すべての分割の方法を試し、 I^* が一番大きくなるような分割を使って ϕ を計算すべきであるが、すべての分割方法は、ベル数と呼ばれ、要素

の数が18個以上あるシステムではすべてを網羅的に計算することは非常に時間がかかる。

1-A-ii)(遺伝子操作を加えたショウジョウバエの意識変容についての実験)では、この問題を解決するため、より小さなシステム、ハエ、において記録された16ch LFPに統合情報量を適用した。遺伝子操作によって自由に睡眠を引き起こすことができるハエを使った(Donlea et al 2011)。このハエが睡眠を引き起こされたときに、統合情報量が減少することがわかった(2013年に学会発表。Cohen et al ASSC17)。しかし、このデータでは、睡眠時にハエがてんかんのような症状を示し、ハエの身体の震えによるアーチファクトの可能性がある。現在、身体の震えの起こらない自然な睡眠と麻酔下での実験を行っている。現在、n=3のデータが得られているが、残された研究期間でおおよその結果が得られるよう、最大限の努力を払っている。

1-A-iii)(健常人の意識変容についてのEEG、fMRI)は、システムの分割についての問題が1-A-i)と同じように残っているため、今のところ大規模な解析は行っていない。麻酔下で得られたEEGデータ(N=1)に適用したところ、統合情報量は麻酔下で減少したが、まだまだ検討が必要である。今後の課題としたい。

1-B)(連続フラッシュ抑制(CFS)を用いた健常人EEG、およびてんかん患者 ECoG 実験) 意識の中身については、ディコーディング方を用いた次元圧縮により、数秒後の意識の中身をEEGやECoGデータから予想することには成功した。1-B-i)(マカクザル ECoG について連続フラッシュ抑制(CFS)を用いた実験)については、CFS課題を遂行中のサルの脳内から、64ch同時記録を1頭で、128ch同時記録をもう1頭で行った。サルがどのタイミングで刺激を意識的に見たかを報告するかが、低周波数のパワーを元にしたディコーディングによって刺激呈示前に70%の確率で予言できることがわかった(学会発表 Takaura et al 2012)。1-B-iii)(健常人EEG、fMRI 実験)では健常者のEEG(実験1、n=24; 実験2、n=8)で、低周波の位相を元にしたディコーディングで、同じように刺激呈示前に、刺激の見えが70%の確率で予言できることがわかった(現在論文執筆中、学会発表 Peters et al 2013)。1-B-ii)(てんかん患者 ECoG 実験)については、現在データ解析中であるが、残りの研究期間でおおよその結果を示したい。

研究テーマ3で、実データに研究テーマ2で開発した手法を適用することで、現実的に、統合情報量という新しい指標にどのような問題があるかが見えてきた(どのようにシステムを分割すべきか、統合情報量は今迄提案されてきた指標とどのような関係性をもつか、身体の震えなどのアーチファクトに対して統合情報量がどれだけ左右されるか、など)。残りの研究期間でこれらの問題に対する解決法を示したい。

3. 今後の展開

統合情報量を元にした意識レベルの測定は、さまざまな動物種、さまざまな意識状態、さまざまなデータフォーマット(ECoG, LFP, EEG)で記録されたデータでの検証が必要である。本研究ではその一部を検証したが、今後、さらに広範の検証を行いたいと考えている。また、サルのECoGデータへの適用で明らかになった、チャンネルをどのように部分に分割すべきか、という問題は今のところ最終的な解決には至っていない。現在、システムの小さいショウジョウバエのデータで全ての分割方法による統合情報量を計算し、最善の分割方法がなんらかの解剖学的なつながりから推定できないかを試しているが、研究期間の終了までの4ヶ月間で結論を出したい

と考えている。また、サルとヒトにおいては、すでに機能的つながりをもとにした default-mode の研究などが盛んなので、そのような結果をもとに、すべての分割方法をためすことなく、最善の分割方法を定義できないかを試している。この点についても残り 4 カ月間の研究期間を用い、集中的に検討したい。また、今後の大きな課題として、意識の中身に適用可能なバージョンの統合情報理論と、意識の中身を反映する統合情報量を実データから計算する方法の確立があるが、取り組みたい。今後、1-B で得られたデータに適用することを考えている。

4. 評価

(1) 自己評価

多電極同時記録データをもとに、意識レベルと意識の中身のメカニズムを明らかにするための研究を行った。研究の狙いの第1点については、健常者、患者、サル、ショウジョウバエから多電極から神経活動を記録することに成功し、理論を適用するためのデータの取得は概ね達成できた。しかし、どのような意識の内容が、どのような神経細胞集団間の機能的つながりの変化と関連・因果関係があるかを明らかにすることは今後の課題として残った。一方、研究の狙いの第2点目の、多電極データ解析法、実データに適用可能な統合情報量計算法の確立については、意識レベルを定量する計算方法を、統合情報理論をもとに確立した。実データに適用可能な統合情報量を確立した点は大きな進歩であったと考える。これらの成果に基づき、さらにその方法をさまざまなデータに適用し、検証を行うことが必要であるが、本研究で得られたデータを用いて、部分的な検証をおこなった。今後残された研究期間で上げる成果にもよるが、全体として本研究で提案した課題の基本的な問題は解決できたと考えている。意識の中身については、統合情報理論の枠組みの拡張と、そこから提唱される統合情報量をどのように実データから計算するか、という問題が課題であるが、この点については、本研究の成果を基礎として今後、解決したい。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

本研究は、脳機能を支える神経細胞集団間の「機能的つながり」のメカニズムを明らかにするための手法の開発を行い、その手法を検証するための実験データを取得した。研究の進捗は概ね良好であり、その成果は今後の脳科学に貢献することが期待される。

本研究では、デコーディングや情報理論を使い、高次元のデータを効果的に次元圧縮し、実データに適用可能な統合情報量計算法を確立した。この手法については2011年に学会発表し、現在、投稿した論文を改訂中である。この手法により、高い時間解像度で多くの電極から同時に神経活動を記録する多電極同時記録の利点を生かした解析が可能となる。このデータ解析法を実際に得られた多電極データに適用し、その妥当性を検討し、手法をさらに発展・確立させるために、人、サル、ハエなど広い範囲の対象について実験を行い、覚醒状態から意識喪失状態へ遷移する間の記録と、視覚イリュージョン課題を用いた記録を行い、検証を行った。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

著者/発表者: Van Boxtel and Tsuchiya

表題: De-confounding neuronal constitution of phenomenal consciousness from attention, report and memory

発表先: Book chapter for “The Constitution of Consciousness” edited by Steve Miller

著者／発表者: 大泉匡史 & 土谷尚嗣

表題: “温度計に意識はあるか?意識レベルの定量化へ向けた理論と実践

発表先: LiSA ISSN 1340-8836 (Print) ISSN 1883-5511 (Online) 19 卷 4 号 (2012.04)
P.352-359 (ISID:3101101501)

著者／発表者: Ryota Kanai & Naotsugu Tsuchiya

表題: Primer: Qualia

発表先: Current Biology, Vol.22 No.10, 392-6

著者／発表者: Hiroto Kawasaki, Naotsugu Tsuchiya, Christopher Kovach, Kirill Nourski, Hiroyuki Oya, Matthew A Howard III, Ralph Adolphs

表題: Processing of Facial Emotion in the Human Fusiform Gyrus

発表先: Journal of Cognitive Neuroscience, (doi:10.1162/jocn_a_00175) 2011

著者／発表者: Christopher Kovach, Nao Tsuchiya, Hiroto Kawasaki, Hiroyuki Oya, Mathew A. Howard III, Ralph Adolphs

表題: “Eye movement-related EMG contamination in intracranial electrophysiology”

発表先: Neuroimage (2011) Jan 1;54(1):213-33. Epub (2010) Aug 6.

(2)特許出願

なし

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

学会発表

著者／発表者: Cohen, D., Paulk, A., Oizumi, M., Shaw, P., van Swinderen, B., Tsuchiya N.,

表題: Measuring the level of consciousness in flies with integrated information” **発表先:** (2013) ASSC 17, San Diego

著者／発表者: Peters, P., Koenig-Robert, R., Tsuchiya, N.

表題: How brain rhythms control the doors of perception”

発表先: (2013) ABSMeet, Melbourne

著者／発表者: Takaura, K., Tsuchiya, N., Fujii, N.

表題: Retinotopic organization of the monkey visual cortex studied with electrocorticogram (ECoG) recording

発表先: (2013) Society for Neuroscience, San Diego

著者／発表者: K Takaura, N Tsuchiya, M Sakagami and N Fujii,

表題: Towards the system-level understanding of conscious visual perception: A study with electrocorticogram recording in monkeys under continuous flash suppression, **発表先:** (2012) Society for Neuroscience, New Orleans,

著者／発表者: Oizumi M, Takenaka K, Yanagawa T, Amarai S, Tsuchiya N, Fujii N

表題: Modified measure for integrated information theory and its application to 128-channel

electrocorticogram data recorded in macaque monkeys
発表先: (2011) ASSC15, Kyoto, Japan

研究報告書

「光・電気マイクロチップによる高分解能ニューラルインターフェースとニューロ-LSI 融合 BMI の開発」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 22 年 10 月～平成 26 年 3 月

研究者: 徳田 崇

1. 研究のねらい

本研究は、CMOS (complementary metal oxide semiconductor) 集積回路技術をベースに、高分解能で光と電気によって神経細胞を刺激・計測するニューラルインターフェースデバイスを開発し、新しい神経ネットワーク解析/BMI 技術を実現することを目指す。

イメージセンサ機能をもつマイクロチップ上にマイクロ光源アレイを実現し、光感受性チャネルタンパク質を利用した局所光刺激と、光や電気による神経活動計測技術を統合する。*in vitro* (生体から取り出した試料で) および *in vivo* (生体内・生きたまま) での機能を実証するとともに、実現した技術の実用化を目指す。また、開発したマイクロチップをプラットフォームとし、チップ上に培養した神経細胞システムの活動をマイクロチップに搭載した『ニューロ-LSI 融合システム』の基礎検討にもとりくむ。

本研究のデバイス開発が成功すれば、従来 MEMS ミラーなどを自由空間で用いなければ実現できなかった外部光源による局所光刺激と、顕微鏡を必要としたイメージングを、厚さ 1mm 以下のマイクロチップをコアとする超小型デバイスで行うことが可能となる。*in vivo* においては、本マイクロチップをワイヤレス技術と組み合わせることで、完全埋め込み型も実現可能であり、新しい BMI プラットフォームとして期待できる。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究では、CMOS イメージセンサをベースとして独自機能を実現した CMOS 集積回路センサチップとマイクロ光源アレイを集積化した、光・電気神経インターフェースデバイスを開発した。このデバイスは、チャネルロドプシン(ChR2 等)を発現させた神経システムに接触させて利用するものであり、*in vitro* および *in vivo* の用途に応じた形のデバイスを作製した。

実現した光・電気神経インターフェースデバイスの機能のうち特に重要な光刺激機能を中心に、*in vitro* および *in vivo* での機能実証を行った。*in vitro* では、ChR2 を発現させた Neuro-2a に対して、*in vivo* ではマウス脳皮質に対して光刺激実験を行った。光刺激によるターゲット神経系の反応は、電気生理的な計測によって確認した。また、マウス心筋系培養細胞を、ネットワークをもった細胞システムのモデルとして光刺激によるネットワーク活動の制御についても検討を行った。

光・電気神経インターフェースデバイスをワイヤレス駆動するためのシステムの基礎検討を行い、プロトタイプデバイスを試作した。プロトタイプデバイスは、実験動物の体外においてボタン電池で駆動するものであり、光刺激のための青色発光ダイオードの駆動と、CMOS センサに集積化したイメージセンサアレイによる発光強度のモニタリング機能を実現した。今後、デ

デザインの最適化によってデータレートを向上し、さらなる小型化と生体適合性パッケージングによって、完全埋め込み型・自由行動実験に対応することができる。

(2) 詳細

研究項目①:ニューラルインターフェースチップの開発=局所光刺激の実現

光と電気でお脳神経を刺激・計測するためのマイクロデバイスを、CMOS 集積回路技術をベースとして開発した。CMOS 集積回路は、プロセッサやメモリを実現するために用いられており、Si チップ上に微小な(ゲート長=電子の走行長が数十 nm~数百 nm という)トランジスタを多数集積し、高度な信号処理を行うことができる。また、Si は可視光を吸収してキャリア(電子や正孔)が発生するため、光を計測することが可能である。

本研究では、CMOS イメージセンサ技術をベースとして、イメージセンサの画素アレイ上に多数の電極を形成し、これを利用した電氣的計測や刺激機能を実現する。ただし、Si ではオプトジェネティクスに利用可能な発光デバイスを実現することは困難であるため、本研究では、すでに実現されている GaInN 系高効率発光ダイオード(LED)アレイを電気計測・刺激機能搭載イメージセンサに集積化することで、光・電気のお両方を用いた神経刺激・計測デバイスを実現した。

図 1 に、本研究の光・電気神経インターフェースデバイスの概念を、図 2 にデバイスの例を示す。CMOS チップ部は複数回の改良により、安定した機能を実現した。デバイス構造のタイプによって、光刺激・イメージングに特化したものと、光と電気のお両方を利用することができるものがある。

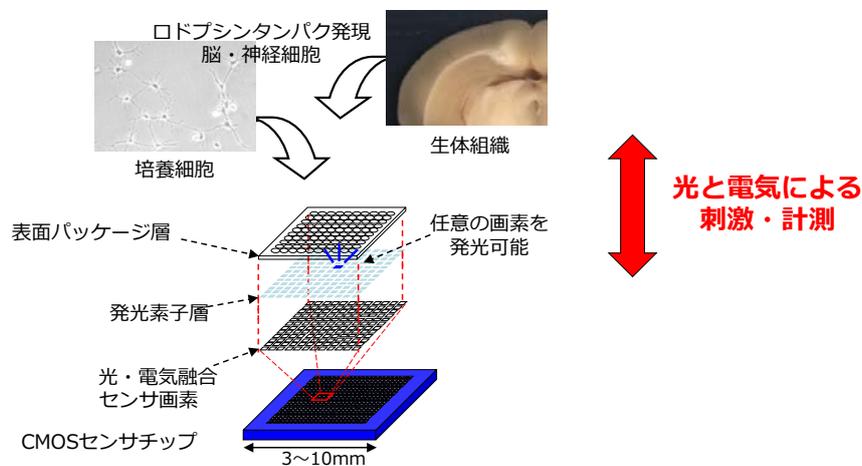


図 1: 光・電気神経インターフェースデバイスの概要

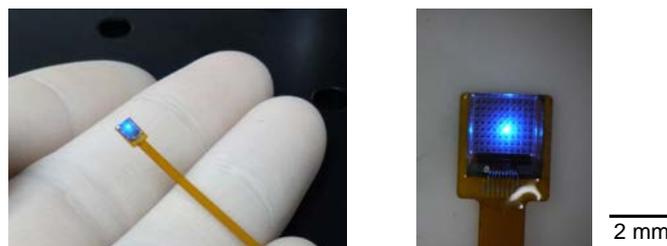


図 2: 実現した光・電気神経インターフェースデバイスの例

研究項目②: 培養細胞を用いた *in vitro* 機能実証

in vitro 実験用パッケージングを施したデバイスの表面に、ChR2 を導入した Neuro-2a 細胞を培養して、光刺激機能を実証した。図 3(a)に、*in vitro* 機能実証用のデバイスパッケージを示す。この細胞に対して光刺激を行い、その反応をパッチクランプ法によって測定した。図 3(b)に計測例を示す。細胞への ChR2 の導入が不完全であるため強い光を要するが、光刺激による膜電流の変化を確認することができた。デバイスの防水性・機能維持についても、数週間におよぶ細胞培養と実験に耐えることを確認した。

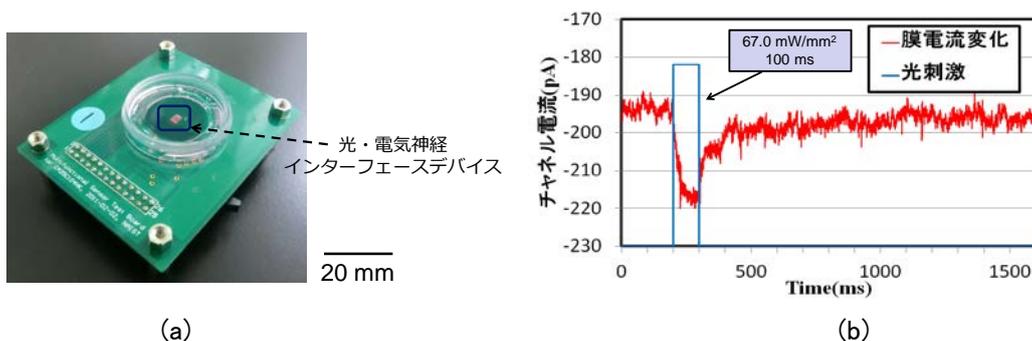


図 3: *in vitro* 実験用デバイスと培養細胞の光刺激実験の結果

研究項目③: ニューロ-LSI 結合系の検討

本研究で実現したデバイスは、刺激と計測の機能を両方備えており、デバイスで計測した細胞活動を、別の細胞への刺激に影響を与えるような系を実現するのに適している。これについての検討を行うため、現時点のデバイス機能で反応を確認することができ、光刺激により制御可能な系として、心筋細胞ネットワークを用いた試行を行った。培養したマウス心筋系培養細胞(P19CL6)のネットワークをデバイス上に配置して、ネットワーク上の心筋細胞群同志の同期や連携を人為的に制御する実験を行った。ChR2-mCherry を導入した心筋細胞は、光刺激によって拍動リズムへの干渉が可能であり、光刺激による収縮の発生および、強い光による拍動の停止を得ることができる。

研究項目④: 動物実験による *in vivo* 機能実証

試作したデバイスの、*in vivo* での機能実証を行った。*in vivo* すなわち生体埋め込み用途には、図 2 に示したデバイスパッケージングを用いた。デバイスはポリイミドフレキシブル基板上に実装されており、実験動物の脳などに接触・刺入して運用することができる。ChR2 が脳の神経細胞全般に発現する遺伝子改変マウスを準備した。ChR2 発現マウスを麻酔下で開頭し、大脳皮質一時視覚野上に本デバイスを配置し、光刺激実験を行った。光刺激への反応とみられる神経活動を観察することができた。

研究項目⑤: ニューラルインターフェースデバイスのワイヤレス化の検討

本研究で実現した光・電気ニューラルインターフェースデバイスをワイヤレス駆動するための駆動システムの試作・検討を行った。電池駆動式のプロトタイプを試作し、LED をリモート駆動するとともに光計測データをワイヤレス送信できることを確認し、基本機能を実現した。

3. 今後の展開

今後も、本研究で得られた技術をさらに発展させることで、脳科学や神経科学に利用可能な高機能・小型神経インターフェースプラットフォームの実現にとりくむ。特に、ユーザとなる脳科学・神経科学分野の研究グループでの利用を行いながらの機能拡張および性能の改善が最重要課題である。すでに、本研究で実現したデバイスを、複数の脳科学・神経科学研究者に提供し、実際の研究における有効性と課題について検討を開始している。

4. 評価

(1) 自己評価

本研究では、当初目的とした光・電気神経インターフェース技術について、最重要と考えていた光刺激機能の実現と、*in vitro* および *in vivo* に対応したデバイスの機能実現・機能実証を行った。そのほかの研究項目ごとの目標達成においても、概ね想定した研究を実施することができたが、さらに実験回数を確保し、実験バリエーションを網羅することができればよかった。

エレクトロニクス分野とバイオサイエンス分野にまたがる研究であり、初めて取り組む内容(遺伝子操作等)も多かったため、計画進捗が前後する部分あった。その中で、さきがけアドバイザーからの助言や研究者との交流により、多くの意見と示唆を得たことは本研究の進捗に大変役に立った。さきがけ研究者と本研究に関連した共同研究を開始しており、研究終了後の展開に向けても恩恵にあずかった。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

本研究では BMI に不可欠の高分解能ニューラルインターフェースとして、CMOS イメージセンサをベースとして、独自機能を実現した CMOS 集積回路センサチップとマイクロ光源アレイを集積化し、光・電気神経インターフェースデバイスを開発した。研究の進捗は良好であり、BMI の基礎となる脳活動研究に必須の刺激・記録装置として重要な貢献をなすとともに、侵襲型 BMI に必須なインターフェースとして、その実用化が期待される。当初、研究者が提案した課題はほぼ完遂されたと考えられる。

このデバイスは、チャンネルロドプシン(ChR2 等)を発現させた神経システムに接触させて利用するものである。実現した光・電気神経インターフェースデバイスの機能のうち特に重要な光刺激機能を中心に生物材料を用いた検証を行った。光・電気神経インターフェースデバイスを体外ボタン電池でワイヤレス駆動するプロトタイプでは、光刺激のための青色発光ダイオードの駆動と、CMOS センサに集積化したイメージセンサアレイによる発光強度のモニタリング機能を実現した。基本的機能は実現されおり、さらなる小型化と生体適合性パッケージングによって、完全埋め込み型・自由行動実験に対応できる。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

1. Y. Sawadsaringkarn, T. Miyatani, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, and J. Ohta, "A CMOS optoelectronic neural interface device based on an image sensor with on-chip light stimulation and extracellular neural signal recording for optogenetics," *ITE Transactions on Media Technology and Applications*, 1(2) pp. 184–189 (2013)
2. T. Tokuda, S. Nakajima, Y. Maezawa, T. Noda, K. Sasagawa, Y. Ishikawa, S. Shiosaka, and J. Ohta, "An *in vitro* demonstration of CMOS-based optoelectronic neural interface device for optogenetics," *Proceedings of 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 799–802 (2013).
3. T. Tokuda, H. Kimura, T. Miyatani, Y. Maezawa, T. Kobayashi, T. Noda, K. Sasagawa and J. Ohta, "CMOS on-chip bio-imaging sensor with integrated micro light source array for optogenetics," *Electron. Lett.* 48, pp. 312–314 (2012)
4. A. Nakjima, H. Kimura, Y. Sawadsaringkarn, Y. Maezawa, T. Kobayashi, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, Y. Ishikawa, S. Shiosaka, and J. Ohta, "CMOS image sensor integrated with micro-LED and multielectrode arrays for the patterned photostimulation and multichannel recording of neuronal tissue," *Optics Express*, Vol. 20(6), pp. 6097–6108 (2012).
5. T. Tokuda, T. Noda, K. Sasagawa and J. Ohta, "Optical and Electric Multifunctional CMOS Image Sensors for On-Chip Biosensing Applications," *MDPI.com Materials* 4(1), pp. 84–102 (2011).

(2)特許出願

研究期間累積件数:2件

1.

発明者: 徳田 崇、太田 淳
発明の名称: 脳内情報計測装置
出願人: 奈良先端科学技術大学院大学
出願日: 2009/9/25(研究申請に先立って関係概念を申請したもの)
出願番号: 特願 2010-531721, 特許第 5224482 号(2013/03/22 登録)

2.

発明者: 徳田 崇、太田 淳、笹川 清隆、野田 俊彦
発明の名称: 脳機能計測装置及び計測方法
出願人: 奈良先端科学技術大学院大学
出願日: 2012/10/17
出願番号: 特願 2012-229419

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

国際会議招待講演

1. [キーノート] T. Tokuda "Microelectronics-based Implantable Devices for Bio-Medical Applications", *IEEE Asia-Pacific Conference on Postgraduate Research in Microelectronics*

- (PrimeAsia 2012), 2012/12/6, Hyderabad, India. [Link]
2. T. Tokuda, T. Noda, K. Sasagawa, and J. Ohta, "Bio-Implantable CMOS Neural Interface Device with Integrated Micro LED," CMOS Emerging Technologies workshop 2013, 2013/7/18, Whistler, Canada.
 3. T. Tokuda, T. Noda, K. Sasagawa, and J. Ohta, "Optoelectronics Devices for Biomedical Applications," The 10th Conference of Lasers and Electro-Optics Pacific Rim (CLEO-PR 2013), 2013/07/02, Kyoto, Japan.
 4. [チュートリアル] T. Tokuda, "Design of CMOS image sensor and related surface-sensing sensors with standard CMOS technology," The 26th International Conference on Microelectronic Test Structures (ICMTS2013), 2013/03/25, Osaka University Nakanoshima Center, Japan

国際会議発表

1. T. Tokuda, S. Nakajima, Y. Maezawa, T. Noda, K. Sasagawa, and J. Ohta, "Device packaging of CMOS-based optoelectronic neural interface device for *in vitro* and *in vivo* optogenetics," The 6th International IEEE EMBS Neural Engineering Conference (NER2013), FrDT8.3, 2013/11/8, San Diego, CA, USA.
2. T. Tokuda, S. Nakajima, Y. Maezawa, T. Noda, K. Sasagawa, Y. Ishikawa, S. Shiosaka, and J. Ohta, "An *in vitro* demonstration of CMOS-based optoelectronic neural interface device for optogenetics," 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2013), ThB13.14, 2013/07/04, Osaka, Japan.
3. T. Tokuda, T. Miyatani, Y. Sawadsaringkarn, T. Kobayashi, T. Noda, K. Sasagawa and J. Ohta, "A CMOS on-chip Image Sensor with Integrated LED Array for Optogenetics," 2012 International Conference on Solid State Devices and Materials (SSDM2012), PS-11-13, 2012/09/26, Kyoto, Japan.
4. T. Tokuda, T. Miyatani, Y. Maezawa, T. Kobayashi, T. Noda, K. Sasagawa, and J. Ohta, "A CMOS-Based On-Chip Neural Interface Device Equipped with Integrated LED Array for Optogenetics," Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2012), FrC16.6, 2012/8/31, San Diego, USA
5. T. Tokuda, T. Miyatani, Y. Maezawa, T. Kobayashi, T. Noda, K. Sasagawa, and J. Ohta, "CMOS-based on-chip bio-image sensor with integrated micro LED array for optogenetics," Neuroscience 2012 (SfN2012), 207.04/DDD28, 2012/10/14, New Orleans, USA
6. T. Tokuda, T. Miyatani, Y. Maezawa, T. Kobayashi, T. Noda, K. Sasagawa, and J. Ohta, "CMOS-based Optoelectronic Neural Interface Device for Optogenetics," Neural Interface Conference, H-1, 2012/6/18, Salt Lake City, USA
7. Y. Sawadsaringkarn, H. Kimura, Y. Maezawa, Arata Nakajima, T. Kobayashi, K. Sasagawa, T. Noda, T. Tokuda, J. Ohta, "A CMOS On-Chip Neural Interface Device with an Integrated Light Source for Optogenetics," (poster), The Asia-Pacific Interdisciplinary Research Conference 2011 (AP-IRC 2011), 18PP-8, 2011/11/18, Toyohashi, Japan.

8. A. Nakajima, T. Kobayashi, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, Y. Ishikawa, S. Shiosaka, J. Ohta, "A novel CMOS image sensor with on-chip micro LED array for spatiotemporally controlled light stimulation and on-chip imaging of a neuronal tissue," 2011 International Conference on Solid State Devices and Materials (SSDM2011), GH-2-5, 2011/09/28, Nagoya, Japan
9. T. Tokuda, H. Kimura, Y. Sawadsaringkarn, Y. Maezawa, T. Kobayashi, T. Noda, K. Sasagawa, J. Ohta, "CMOS-based on-chip intelligent neural stimulation / imaging device with an integrated micro light emitter array for optogenetics," (poster), Neuroscience2011 (SfN2011), YY27 306.16, 2011/11/13, Washington DC, USA

書籍・解説記事

1. 徳田 崇, 太田 淳, "オプトジェネティクス向け CMOS イメージセンサ," "オプトジェネティクスー光工学と遺伝学による行動制御技術の最前線ー" NTS 刊, 第 3 編 3 章 第 2 節, pp. 269-281 (2013).
2. 徳田 崇, 太田 淳, 知っておきたいキーワード"オプトジェネティクス," 映像情報メディア学会誌 66(10) pp. 842-645 (2012).

研究報告書

「末梢神経損傷によって誘導される上位中枢神経回路の改編と動作原理」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 22 年 10 月～平成 26 年 3 月

研究者: 宮田麻理子

1. 研究のねらい

脳には身体部位に対応して身体感覚を知覚する脳地図が存在する。脳手足を切断するなどして、末梢の感覚神経が切断されると、齧歯類～ヒトまで脳地図が再構築されることが知られている。このような変化は、脳自体がもつ補償能力だが、時として、外界環境との不適合も引き起こすことが知られており、例えば、ヒトでは手足を切断した後に失ったはずの手足があたかも存在するように感じ、激しく痛むという幻肢痛という難治性疼痛には、脳地図の変化が中心的な役割を果たしていると考えられている。しかしながら、これらは、主に患者を用いた非侵襲的脳機能計測法や、動物モデルの *in vivo* における受容野計測・解剖学的研究が中心であり、神経活動の基盤となるシナプス機能レベル・神経回路レベルの研究は立ち遅れているのが現状である。その主な理由は、中枢神経系の神経回路網の複雑さ故に、入力を特定したシナプス解析が難しいこと、さらには、体部位情報そのものが離れた神経核同士の軸索線維（投射路）上で伝達されるため、*in vivo* 実験が主となり、局所回路レベル上では体部位情報を識別することが出来ないことがあげられる。これらの問題に対し、本申請は、電気生理学的に求心線維のシナプス解析と入力様式の解析が可能な内側毛帯線維—視床 VPM 核投射細胞シナプスを対象に、触感覚の上行性線維である内側毛帯線維を体部位情報別に蛍光蛋白で可視化できる遺伝子改変マウスを独自に作製し、電気生理学的シナプス解析と形態解析を同時に行うことにより、末梢神経損傷によって引き起こされる視床への上行性線維シナプスの改編過程を時空間的に明らかにすることを目的とした。本研究はさらに、局所配線解析、逆行性トレーサーの実験を組み合わせ内側毛帯線維の起始細胞（三叉神経核細胞）を含めた収束・発散の神経回路全体の改編様式を紐解き、その動作原理を明らかにする事により、幻肢痛などの神経損傷による可塑性の神経学的機構を解明することを試みた。

2. 研究成果

(1) 概要

申請者は成獣マウスの髭の感覚を司る感覚神経（三叉神経第二枝）を切断し、独自に開発した脳スライス標本を用いて、中継核である視床（VPM 核）の神経回路を電気生理学的に解析した。通常マウスの VPM 細胞は機能的には一本の上行性神経線維（内側毛帯線維）に支配されている。神経切断をすると、わずか一週間の内に、新たな上行性線維が侵入し、多数の線維によって支配されるように変化した（多重支配、図1）。また損傷後、新たに形成されるシナプス後部には、本来幼若時のみで、成獣には発現していない GluA2 型グルタミン酸受容体が発現しているため、弱くゆっくりとした伝達様式に変化した（図2）。さらに、トレーサーを用いた解剖学的解析から、内側毛帯線維の走行が発散性の神経回路に変化することを見いだした。本研究ではさらに、上行性線維の体部位情報を可視化し、このような視床の局所回路レ

ベルの実験系に、体部位情報を落とし込むことに成功した。遺伝子改変マウスを用いて髭領域由来の内側毛帯線維のみを蛍光蛋白で識別し、その結果、新たに侵入する線維は髭領域以外の脳部位から入力する事が明らかになった(模式図 図 3)。また、内側毛帯線維の改編に先行して、損傷後に持続性抑制性 GABA 電流(tonic GABA 電流)が増強し、改編後は改編されている細胞のみ tonic GABA 電流が増強していた。これら tonic GABA 電流が改編の引き金になる可能性を現在検証中である。そもそも成体の脳では神経回路は極めて安定しているものと考えられ、神経損傷後の早期の脳地図の変化は、回路内の抑制と興奮性のバランスの変容により、潜在する神経回路が顕在化すると考えられていたが、この結果は、従来の考えを覆すものであり、神経回路自体が損傷後早期に改編し、信号伝達の性質も変容する事が明らかになった。これらの成果の一部は J.Neurosci. 32(20) (2012) pp6917-6930.に発表し、プレスリリースにより、日本経済新聞をはじめとする多くのメディアに紹介された。

(2) 詳細

研究テーマ A. 内側毛帯線維シナプスの多重支配化現象機構の解析

神経損傷後わずか一週間で、VPM 細胞への内側毛帯の支配様式が一本化支配から多重支配に変化した(図1)。新たに侵入してくる上行性線維シナプスのシナプス特性は、興奮性シナプス電流も小さく、シナプス電流の減衰時間は長かった。即ち、弱くゆっくりとしたシナプス伝達を行うシナプスが形成され、この性質は本来の内側毛帯線維シナプスの性質(強く速い伝達様式)とは異なるものであった。そこで、新たに侵入してくる線維シナプスの性質を電気生理学と解剖学的手法を用いて詳細に解析したところ、シナプス後部には、本来幼若時の視床でしか発現しておらず、成獣には発現していない GluA2 型グルタミン酸受容体が発現していることを発見した(図 2)。また、内側毛帯線維は損傷後5日目から改編しはじめるが、それより先行して損傷後1日目には、損傷後に持続性抑制電流(tonic GABA 電流)が急激に増強し、7日目では改編されている細胞のみ tonic GABA 電流が増強していた。実際に in vivo の実験でも、神経損傷後は視床が過分極の時に見られるバースト発火を示し、このことから tonic GABA 電流の増加が示唆された。

研究テーマ B. 内側毛帯線維の体部位情報の可視化

体性感覚系において、機能的な神経回路の改編と体部位情報との関係性を明らかにすることは、生体における体性感覚情報の処理様式を考える上で極めて重要な課題である。胎生期に三叉神経主知覚核の髭領域のみに発現するプロモータを用いて、遺伝子改変マウスを作製し、髭領域由来の内側毛帯線維だけを蛍光蛋白でラベルすることに成功した。このマウスを用いて、視床の神経改編過程で、髭領域由来と非由来の線維がどのような変化を示すかを観察した。その結果、改編にともない VPM 核では非髭領域由来線維が侵入してくることが明きからになった。

研究テーマ C. 多重支配化現象の発散・集束性神経回路の解析

BDAトレーサーを三叉神経主知覚核の髭領域に微量注入し、一本一本の内側毛帯線維の走行、分岐様式を解剖学的に解析した。その結果、機能的改編が見られる一週目では、上行性線維の走行が広く発散性に分岐し、軸索終末は数が減少し終末サイズも減少していることが分かった。この結果は電気生理学的変化とよく合致した。

内側毛帯線維配線変化

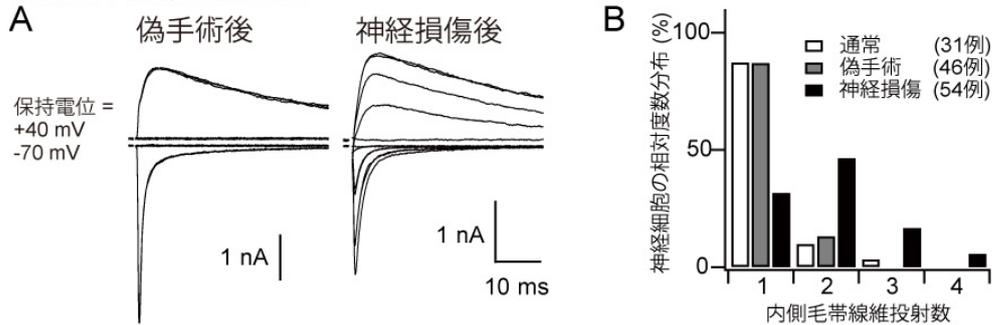


図 1. 末梢神経損傷後の内側毛帯線維投射変化 細胞パッチクランプ法により、視床神経細胞から内側毛帯線維を介するシナプス電流を記録した。神経損傷後には階段状のシナプス電流増加が記録され、複数の内側毛帯線維投射が示唆された。

グルタミン酸受容体発現変化

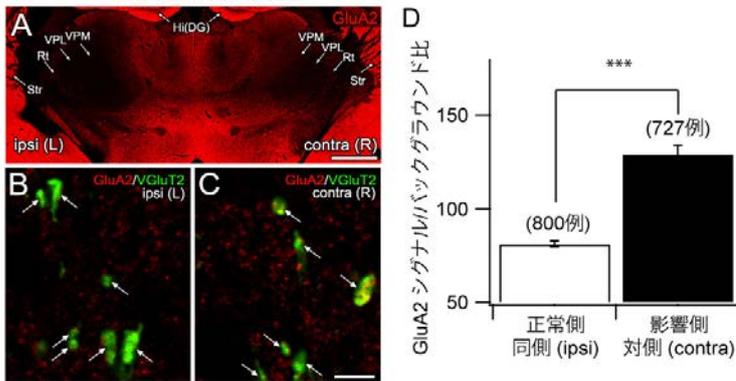


図 2. 末梢神経損傷後の GluA2 受容体発現増加 影響側の視床 (VPM) においては、内側毛帯線維終末の指標分子である VGLUT2 と共存する GluA2 の免疫組織化学反応が増加している。

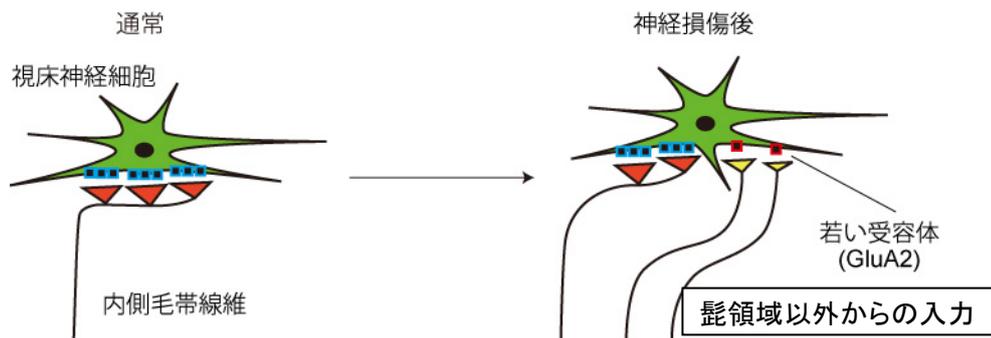


図 3. 末梢神経損傷による視床神経回路つなぎ換え現象の模式図

3. 今後の展開

これまでの仮説では、神経損傷後の脳地図変化に関して、神経回路自体が換わるのには数年かかると考えられてきたが、今回の結果から、損傷後極めて早期に、視床では神経回路が改編されることが明らかになった。さらに、その新しく侵入してくる入力、損傷された部位(髭領域)以外の入力線維であり、即ち、局所回路の改編過程で脳地図が変化していることを示唆する。また、改編されたシナプスに発現する GluA2 は回路改編のバイオマーカーになりうる可能性があり、幻肢痛などの診断やリハビリ治療効果の指標として応用利用できる可能性がある。

今後、Tonic GABA_A 受容体の発現が、視床回路の改編の引き金になることが証明されれば、損傷後すぐに投薬治療を行い、Tonic GABA_A 受容体のみを抑制することで、脳地図の再構築を抑制し、幻肢覚・幻肢痛の発症を抑えられる可能性もあり、新たな治療法の開発に繋がることが期待される。今後は、行動解析も行うことで、神経損傷による神経回路改編の生理学的意味を明確にさせることで、分子—回路—行動までの全体像を明らかにしてゆきたい。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)申請当時、神経損傷による視床での多重支配化現象を捉えていたこともあり、概ね計画どおり順調に研究を進めることができた。とりわけ、体部位情報を可視化できるマウスを作製したことで、局所回路レベルに、本来 *in vivo* 実験でのみ抽出される体部位情報を落とし込む試みは世界的にも行われておらず、このことにより、局所神経回路の改編の生理的意義が明らかになったことは大きな前進であったと評価する。また、神経回路シナプスを詳細に解析することにより、神経回路改編に特異的な分子 GluA2, Tonic GABA_A 受容体の発現を発見できた事で、今後の臨床応用に繋がる可能性を提示できた。一方で、多重支配によって VPM 細胞集団の活動性がどのように変化し、受容野がどのように変わるのかは、到達目標には至っておらず、今度のさらなる研究が必要である。分子—神経回路—システムを繋げる研究を目指した本研究は、さきがけにより神経損傷による改編回路の全体像の大枠を解明することができた。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

脳には身体部位に対応して身体感覚を知覚する脳地図が存在する。脳手足を切断するなどの場合、このような適応性は幻肢痛という難治性疼痛を生むことがある。本研究は、下記のように、蛍光蛋白で可視化できる遺伝子改変マウスを独自に制作し、電気生理学的な手法、局所配線解析・逆行性トレーサー法など解剖学的手法を併用して、この適応性の機構をシナプスレベルで明らかにした。これらの結果は、当該領域の一流国際誌、Journal of Neuroscience に掲載された4報の論文をはじめ、35件の外部発表として公表され、プレスリリースの結果も日本経済新聞をはじめとする多くのメディアに紹介され好評であった。提案された課題は完遂されたと考える。

本研究の内容は次の通りである。成獣マウスの髭の感覚を司る感覚神経(三叉神経第二枝)を切断し、独自に開発した脳スライス標本を用いて、中継核である視床(VPM 核)の神経回路を電気生理学的に解析した。その結果、①神経切断をすると、その回復過程で多重支配が

起こったが、新たに形成されるシナプス後部には、本来幼若時のみに発現する GluA2 型グルタミン酸受容体が発現し、伝達様式も変化した。②遺伝子改変マウスを用いて髭領域由来の内側毛帯線維のみを蛍光蛋白で識別し、体部位マップの変化を可視化した。③求心性入力線維の改編に先行して、損傷後に持続性抑制性 GABA 電流(tonic GABA 電流)が増強し、改編後は改編された細胞のみ tonic GABA 電流が増強した。この tonic GABA 電流が改編の引き金になる可能性を検証中である。これら結果は、神経再生についての従来の考えを覆すものであり、神経回路自体が損傷後早期に改編し、信号伝達の性質も変容する事が明らかになった。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

<p>1. Matsumine H., Sasaki R., Takeuchi Y., <u>Miyata M.</u>, Yamato M., Sakurai H.: Vascularized versus non-vascularized island-median nerve grafts in the facial nerve regeneration and functional recovery of rats for facial nerve reconstruction study. <i>J Reconstr Microsurg</i> (2013) online-published . in press .DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1357270</p>
<p>2. Yuichi Takeuchi, Hidetsugu Asano, Yoko Katayama, Yoshihiro Muragaki Keiji Imoto, and Mariko Miyata` Large-scale somatotopic refinement via functional synapse elimination in the sensory thalamus of developing mice. <i>J. Neurosci.</i> accepted</p>
<p>3. Takeuchi Y, Yamasaki M, Nagumo Y, Imoto K, Watanabe M, <u>Miyata M (CA)</u>: Rewiring of afferent fibers in the somatosensory thalamus of mice caused by peripheral sensory nerve transaction. <i>J. Neurosci.</i> 32(20) (2012) pp6917-6930.</p>
<p>4. <u>Miyata M</u>, Kishimoto Y, Tanaka M, Hashimoto K, Hirashima N, Murata Y, Kano M, Takagishi Y: A role for myosin Va in cerebellar plasticity and motor learning: a possible mechanism underlying neurological disorder in myosin Va disease. <i>J. Neurosci.</i> 31(16) (2011) pp6067-6078.</p>
<p>5. Nagumo Y, Takeuchi Y, Imoto K, <u>Miyata M (CA)</u> Synapse- and subtype-specific modulation of synaptic transmission by nicotinic acetylcholine receptors in the ventrobasal thalamus. <i>Neuroscience Research</i> 69(3) (2011) pp203-213.</p>

(2)特許出願

なし。

(2)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

メディア掲載記事等

- ① 特集:2012 年新世代を信じよ。日本を立て直す 100 人 AERA 2012 年 1 月号
vol.25, No.1

- ② プレスリリース:末梢神経損傷後に生じる脳の中の神経回路の「つなぎ換え」機構を解明 平成24年5月15日
- ③ 「幻肢痛」の仕組み一部解明” 日本経済新聞夕刊および Web 版 (平成 24 年 5 月 16 日)
- ④ 幻肢痛の症状マウスで確認” 東京新聞夕刊(平成 24 年 5 月 16 日)
- ⑤ 「幻肢痛」仕組み一部解明=切断後、早期に神経変化—治療法 時事通信社 (平成 24 年 5 月 17 日)
- ⑥ 神経回路短期間で「つなぎ換え」 日刊工業新聞 (平成 24 年 5 月 25 日)
- ⑦ 末梢神経損傷後に早期神経回路の「つなぎ換え」科学新聞(平成 24 年 5 月 25 日) (平成 24 年 5 月 25 日)
- ⑧ 大人でもニューロンのつなぎ換えは早期に起きる マイナビニュース (Web) (平成 24 年 5 月 17 日)
- ⑨ 末梢神経損傷後に生じる脳の中の神経回路の「つなぎ換え」機構を解明 日経バイオテク ONLINE (Web) (平成 24 年 5 月 17 日)
- ⑩ 特集記事:末梢神経が切断されると、神経回路が速やかにつなぎかえられる！ Nature.japan.jobs (Web) (平成 24 年 7 月 12 日)

学会発表(招待講演のみ抜粋)

1. 宮田麻理子(2013.12)機能的シナプス除去による体部位情報の先鋭化
遺伝研研究会 哺乳類脳の機能的神経回路の構築メカニズム シンポジスト
2. 宮田麻理子(2013.6)Somatotopic refinement via developing synapse elimination in the whisker sensory thalamus of developing mice 埼玉大学・理工学部・脳科学セミナー招待講演(埼玉)
3. 宮田麻理子(2013.3)視床内側毛帯線維の競合的ダイナミクス 第 118 回 日本解剖学会総会・全国学術集会 (香川)シンポジウム招待講演
4. 宮田麻理子 (2012.7)末梢神経損傷後に生じる脳内神経回路のつなぎ換え機構・ヒューマンサイエンス事業財団 ワークショップ 招待講演
5. Miyata Mariko(2011.7)Peripheral nerve injury transection-induced remodeling of the somatosensory thalamus synapses. College de France Neuroscience workshop (Paris) ワークショップ招待講演
6. Miyata Mariko, Takeuchi Yuichi (2011.3) Synaptic rewiring and compositional changes in glutamate receptors at thalamic lemniscal synapses in the developmental process. The 88th annual meeting of physiological society of Japan, 第 88 回日本生理学会大会・第 116 回 日本解剖学会総会・全国学術集会(横浜)シンポジスト招待講演

研究報告書

「質量顕微鏡法による神経伝達物質のイメージング」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成22年10月～平成26年3月

研究者: 矢尾 育子

1. 研究のねらい

本研究では、脳情報の時空間的制御の解明をコンセプトに、これまで可視化できなかった神経伝達物質の組織内分布を明らかにし、神経回路の形成機構を明らかにし、脳情報の解読につなげることをねらいとするものである。

脳の機能は、神経細胞同士がシナプスを介して形成する神経回路によって支えられている。シナプス前部に存在する神経細胞がグルタミン酸などの神経伝達物質を放出し、シナプス後部の神経細胞の表面に存在する受容体はその神経伝達物質を受け取ることによって、神経細胞間の情報伝達が行われている。従って、どのような神経伝達物質がどこに局在しているのか知ることは、局所回路の機能理解に不可欠である。

本研究では、神経科学研究での応用例がまだ少ない質量顕微鏡法を利用することで、既存の手法では詳細な組織内分布や局在を検出することができなかったさまざまな神経伝達物質にスポットをあて、それらの局在を記述することを試みる。さらにその中で時空間的解析が可能なものに焦点を絞り、刺激すなわち神経活動依存的な位置的・量的な変動を検出することにより、実際の神経回路の成り立ちを解明、脳情報の解読につなげる。

神経伝達物質の放出異常によって起こる病気は多く、全く新しい取り組みで神経伝達物質の動態を解明することによって、脳のはたらきの解明のみならず、健やかな脳を作り保つためのリハビリテーションなどに重要なアプローチとなることが期待される。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究では、神経科学研究での応用例がまだ少ない質量顕微鏡法を利用することで、既存の手法では可視化できなかったさまざまな神経伝達物質にスポットをあて、それらの局在を記述することを試みた。検出条件検討の結果最も効率のよかったアセチルコリンに焦点を絞り、中枢神経組織における局在の検出に成功し、脳情報の解読につながる成果が得られた。

関連論文を学術誌に発表し、プレスリリースを行った。複数の学会発表を行った。

行動解析により Scrapper-HKO (ヘテロ型ノックアウト) マウスは、恐怖記憶の獲得に異常があり、この結果をまとめ、神経科学学会大会および PLoS ONE 誌に発表し、第6回 ICNBD 国際カンファレンス、第84回日本生化学会大会にて発表を行った。関連する成果について OIST 国際ワークショップ、第34回日本神経科学大会で発表した。

ヒト病理標本を質量顕微鏡を用い測定を行った。疾患サンプル特異的に変化している候補分子をスクリーニングし、今後のイメージングにおいて注目する分子を決定した。質量顕微鏡を用いた病理標本の解析を行い、論文を投稿した。成果について第43回日本臨床分子形態学会・学術集会のシンポジウムでイメージングのセッションにて講演した。

質量顕微鏡法についてまとめ、書籍の分担執筆を行い Mass Spectrometry Handbook (Wiley Series on Pharmaceutical Science and Biotechnology: Practices, Applications and Methods) Wiley として出版した。

(2) 詳細

研究テーマ A「質量分析で検出可能な神経伝達物質のスクリーニング」

検出可能な神経伝達物質を絞り込み、検出条件の最適化をはかった。多数にのぼる神経伝達物質の基礎データを取得するためにまずは、文献での情報を収集するとともに、マウスの脳から質量顕微鏡法により検出可能なものを絞り込んだ。ヒトの標本から検出可能な物質についてもテーマ D と関連づけながら進め、期間を通じデータの蓄積に努めた。また、マトリクスの種類等の検出条件を変えてみることで種々の伝達物質の検出を試みた。

代表的な神経伝達物質について MALDI-TOF MS によるイオン化効率およびマトリクス分子の干渉を標品で検討し、検出感度を評価した結果、アセチルコリンが最もイオン化効率がよいことが分かった。組織切片全体の MS および MS/MS データを取得し、目的のイオンについて画像化を行った。得られた画像に対し、データベース上のアセチルコリン関連分子の局在との比較を行った。脊髄および脳切片の MS/MS イメージングにより得られた画像から、アセチルコリンは脊髄前角においてはコリン作動性運動神経細胞の細胞体、脊髄後角および脳では神経終末に多く検出されていることを確認した。

研究テーマ B「神経活動依存的変化の解析」

Scrapper-HKO (ヘテロ型ノックアウト) マウスは、恐怖記憶の獲得に異常があり、扁桃体での異常が予想されることから、SCR-KO マウス扁桃体で解析を行い、神経回路レベルの調節機構を明らかにする。本研究成果から恐怖記憶の消去を制御するヒントが得られ、PTSD などのリハビリテーションへの応用につながると期待される。

行動解析により Scrapper-HKO (ヘテロ型ノックアウト) マウスは、恐怖記憶の獲得に異常があり、扁桃体および海馬での異常が示唆された。詳細に検討した結果、主に海馬での異常によることが明らかとなった。この結果をまとめ、神経科学学会大会および PLoS ONE 誌に発表し、第 6 回 ICNBD 国際カンファレンス、第 84 回日本生化学会大会にて発表を行った。関連する成果について OIST 国際ワークショップ、第 34 回日本神経科学大会で発表した。

さらに、Scrapper ノックアウト (SCR -KO) マウスで変化している分子の同定を試みた。その検討結果を含め、第 35 回神経科学大会においてシンポジウムで発表した。

研究テーマ C「神経伝達物質動態の検討」

他の手法の結果との比較検討により、質料分析顕微鏡法で得られた結果の妥当性を検討する。本研究の研究テーマ A で得られた候補分子、アセチルコリンについて、直接検出された神経伝達物質の局在を他の間接的手法で検出された過去の報告と比較した。アレンアトラスデータベースでの in situ hybridization やアセチルコリン関連分子の免疫組織化学の結果と比較したところ、整合性があるものであった。特に分解酵素 (アセチルコリンエステラーゼ) の産生細胞の局在と一致したことから、質量顕微鏡法で検出されたものは神経終末に局在するア

セチルコリンであることが示唆された。質量顕微鏡法は神経伝達物質の組織内分布の可視化に有用と考えられた。

この結果をまとめ、論文を報告し、プレスリリースを行った。第 60 回アメリカ質量分析学会および第 19 回国際質量分析学会でポスター発表、第 42 回北米神経科学学会でポスター発表を行った。脳内物質の質量分析イメージング方法および応用について第 38 回医用マススペクトル学会でシンポジウム講演及び奨励賞受賞講演を行った。

研究テーマ D「ヒト神経疾患病理標本の解析」

ヒト疾患サンプルの解析を行う。神経伝達物質の放出異常が原因、あるいは異常を伴う精神疾患はアルツハイマー病を始め脳損傷、疼痛、てんかん、発作性疾患、うつ、ハンチントン病、統合失調症など数多くある。これらヒト疾患病理標本で神経伝達物質の異常について研究テーマ(A)~(C)の知見とあわせて情報を得る。この研究は臨床講座の協力を仰ぎ、包括脳ネットワークの支援を受けて行うものである。

実施のための倫理申請の手続きを行い、倫理申請審査が完了したのからヒト神経疾患病理標本の解析を開始した。疾患サンプル特異的に変化している候補分子をスクリーニングし、今後のイメージングにおいて注目する分子を決定した。

その他

質量顕微鏡法についてまとめ、書籍の分担執筆を行い Mass Spectrometry Handbook (Wiley Series on Pharmaceutical Science and Biotechnology: Practices, Applications and Methods) Wiley として出版した。

3. 今後の展開

研究テーマ A「質量分析で検出可能な神経伝達物質のスクリーニング」

近年、質料分析イメージングにおいて、物質の誘導体による対象分子の可視化が報告されつつある。目的物質の誘導体化により、イオン化効率の上昇および分子量シフトによる S/N 比向上が起こり、目的物質の検出が可能となる場合がある。現在取り組んでいる神経伝達物質について誘導体化を適用し、脳内での局在検出を試みる。

研究テーマ B「神経活動依存的変化の解析」

Scraper ノックアウト(SCR -KO)マウスで変化している候補分子を得ていることから、今後検証を行い、ヒト疾患との関連を検討する。

SCR-KO マウスは成長過程で徐々に死亡していく問題があるため、現在、誘導可能なコンディショナル KO(cKO)マウスを作製しつつある。SCR-KO マウスの脳では神経伝達物質の放出異常が起こっており、海綿状変性や神経細胞の萎縮などの異常が観察されている。cKO マウスでは更に初期の神経変性に関連する変化を検出できることが期待される。神経変性疾患のモデルとして他のモデルマウスについても質量顕微鏡法で観察し、ヒトの神経変性疾患脳サンプルから得られる情報との比較検討を行い、全く新しい情報を得る。また SCR-KO マウスを用い、SCRAPPERとそれが関与するタンパク質分解系の役割を明らかにする。さらに、質量顕微鏡法により、脳内神経伝達のバランスが破綻した時に起こる分子の変動を可視化し、新たな鍵分子を見出す。

研究テーマ D「ヒト神経疾患病理標本の解析」

ヒト死後脳サンプルの解析の結果について、神経変性疾患により変動する候補分子を得ていることから、候補分子の局在についてマウスモデル等を用い疾患との関連を検討する。

4. 評価

(1) 自己評価

第一に、テーマに掲げた神経伝達物質のイメージングとしてアセチルコリンの脳内分布可視化にし、新しい手法を脳情報の解読することができ、研究者のねらいが果たされたと考える。

関連論文が学術誌に発表されている事に加え、総説、学会発表、プレスリリース等により成果を広くアピールすることができた。本研究成果に関わる受賞が 3 件と、この間に昇進、独立できたことは、本研究の業績を評価されてのことと考えられる。

第二に、本領域では多様な背景の研究者が集合していることから、本領域にのみ可能な研究交流を通じての新たな協力関係が築かれ、共同研究に発展したことは望ましい展開であったと考える。

一方で、当初掲げた目標を全て網羅できたわけではなく、技術的な困難が伴うことが判明し期間内の達成を断念せざるを得ないテーマがあった。領域会議でのアドバイスや振り返りにより早い段階で中断し、他のテーマに注力できたことは幸いだったと考える。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

本研究は神経科学研究での応用例がまだ少ない質量顕微鏡法を用い、シナプス伝達物質、糖脂質等、生理活性物質の詳細な組織内分布や局在を実際の生物標本の上で検出することは目指す研究であり、工夫の末、その局在を確認するに至ったことは、大きく評価できる。当初の提案課題はほぼ完遂されたと考えられる。ヒト病理標本への適用拡大を試みており、今後、この成果を踏まえて、さらに多くの生体活性物質が検出可能となることが期待される。

本研究の主たる課題は、脳活動の上で不可欠な神経伝達物質を質量顕微鏡を用いて可視化することを試みるもので、必要な前措置を種々の試行の後に見出し、アセチルコリン、糖脂質等において可視化に成功した。すなわち、代表的な神経伝達物質について MALDI-TOF MS によるイオン化効率およびマトリクス分子の干渉を標品で検討し、検出感度を評価した結果、最もイオン化効率が良いアセチルコリンに的を絞り、マウス脳から得た組織切片全体の MS および MS/MS データを取得し、画像化し、データベース上のアセチルコリン関連分子の局在との比較を行った。脊髄および脳切片の MS/MS イメージングにより得られた画像から、アセチルコリンは脊髄前角においてはコリン作動性運動神経細胞の細胞体、脊髄後角および脳では神経終末に多く検出されていることを確認した。さらに遺伝子操作マウス Scrapper での実験により糖脂質の検出に成功した。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Lu J, Yao I, Shimojo M, Katano T, Uchida H, Setou M, Ito S. Ito. Identification of nitrated tyrosine residues of protein kinase G- α by mass spectrometry, Anal Bioanal Chem. (in press)
2. Takagi H, Setou M, Ito S, Yao I. SCRAPPER Regulates the Thresholds of Long-Term Potentiation/Depression, the Bidirectional Synaptic Plasticity in Hippocampal CA3-CA1 Synapses, Neural Plasticity, vol. 2012, doi:10.1155/2012/352829 (2012)
3. Sugiura Y, Zaima N, Setou M, Ito S, Yao I. Visualization of acetylcholine distribution in central nervous system tissue sections by tandem imaging mass spectrometry, Anal Bioanal Chem. 403(7):1851-61(2012)
4. Yamada M, Yao I, Hayasaka T, Ushijima M, Matsuura M, Takada H, Shikata N, Setou M, Kwon AH, Ito S. Identification of oligosaccharides from histopathological sections by MALDI imaging mass spectrometry, Anal Bioanal Chem. 402(5):1921-30 (2012)
5. Yao I, Takao K, Miyakawa T, Ito S, Setou M. Synaptic E3 Ligase SCRAPPER in Contextual Fear Conditioning; Extensive Behavioral Phenotyping of Scrapper Heterozygote and Overexpressing Mutant Mice, PloS one 6, e17317 (2011)

(2) 特許出願

研究期間累積件数:なし

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

- 2013 年度医用マススペクトル学会奨励賞
質量分析イメージングによる脳情報の可視化—医学への貢献を目指して
- 2012 年度武田科学振興財団研究助成 医学系研究奨励
イメージングマススペクトロメトリーを利用した神経変性疾患発症の分子メカニズムの解明
- 第 36 回医用マススペクトル学会
優秀ポスター賞 質量顕微鏡法を用いた神経伝達物質の検出と可視化に向けた検討
- Sugiura Y, Yao I, Setou M. Imaging Mass Spectrometry (IMS) for Biological Application, Practices, Applications and Methods) Wiley; 1 版
- プレスリリース「質量分析でアセチルコリンの脳内分布の可視化に成功—神経疾患の仕組みを解き明かす一助に—」(2012 年4月)
<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20120420-3/>
化学工業日報、日刊工業、日経バイオテック、マイナビニュース、ナショナルジオグラフィック—脳神経内のアセチルコリン、初の可視化

研究報告書

「現実予測に基づく現実感喪失感覚の分子・神経メカニズム解明」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成22年10月～平成26年3月

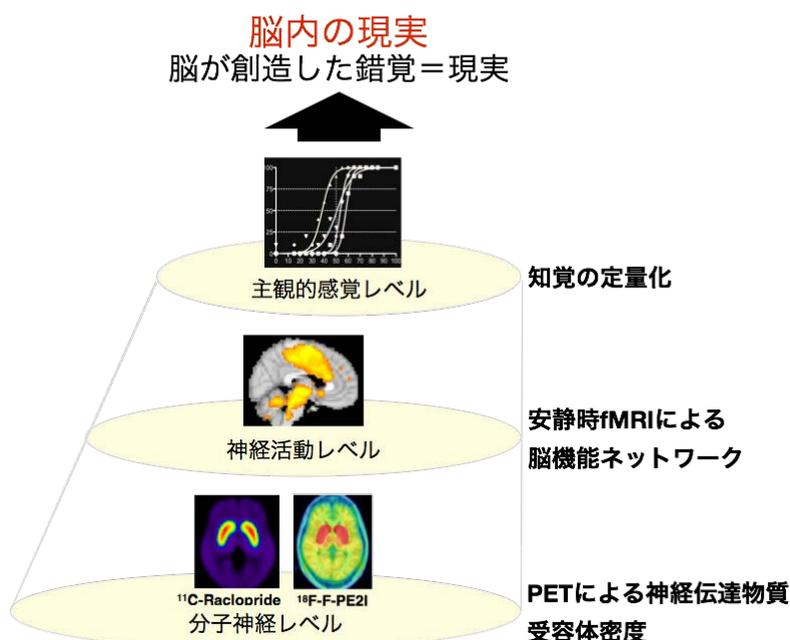
研究者: 山田 真希子

1. 研究のねらい

「自分を取り巻く世界や自分自身に現実味を感じない」

これは“現実感喪失”と呼ばれる異常な主観的感覚である。このような奇妙な体験は、誰でも一度や二度は経験すると言われている。しかし、一時的な感覚であるはずのこのような体験が長期間続く場合、それは、精神疾患症状のひとつ、解離性障害として捉えられる。本研究では、周囲の状況から現実味が失われるという奇妙な感覚「現実感喪失感覚」が、どのような脳の働きによって生じるのかを明らかにする。

私たちが目にする世界や自分の認識は、「客観的事実の鏡像ではなく、脳が創造した錯覚を現実と意識すること」、と本研究で定義する。この脳が創造した錯覚を「脳内の現実」と本研究で名付け、脳内の現実が生成されるメカニズムを明らかにする。そのために、①心理物理学的手法を用いた行動実験によって錯覚の知覚意識(アウェアネス)を定量化する。そして、②fMRIによると安静時脳活動と、③PETによるドーパミンやセロトニンの神経伝達物質の受容体密度を計測し、これら3者を統合した脳内メカニズム解明を目指す(図)。このことにより、心の病気として捉えられることの多い現実感喪失などの解離性障害が脳の病気として認識され、新たな診断手法開発に繋がる。さらには、通常であればその存在に気づかない現実感がどのような脳内メカニズムにより表現されているかを知ることが可能となり、哲学の領分であった「自己とは」「クオリアとは」という問いの解明に繋がることを期待できる。



2. 研究成果

(1)概要

本研究では、客観的現実と脳内の現実との間にずれが生じる「錯覚現象」を利用して、脳内の現実の生成メカニズム解明を目指す。まず、研究テーマ A では、自己認識の錯覚について、研究テーマ B では、外界知覚の錯覚について、脳内の現実が生成される仕組みを検討する。研究テーマ C では、現実感喪失感覚を症状として持つ患者を対象に、自己認識と外界知覚の脳内の現実がいかに生成されているかを健常者と比較し、患者は何を知覚しているのか、現実感喪失感覚の脳内で何が生じているかを明らかにする。

(2)詳細

研究テーマA「自己認識の脳内の現実」

【目標】 自己認識の錯覚に関与する脳機能と神経伝達物質ドーパミンとの関連を明らかにする。

【方法】 自己認識の錯覚として知られる現象「優越の錯覚」の程度を visual analogue scale(VAS)を用いて定量化し、fMRI を用いて安静時脳機能と、 $[^{11}\text{C}]$ raclopride PET を用いてドーパミン D2 受容体結合能を測定した。さらに、ドーパミンの因果関係を明らかにするために、ドーパミントランスポーター遮断薬を用いて個人内のドーパミン濃度の変動と優越の錯覚の変化との関連を検討した。

【結果】 線条体ドーパミン D2 受容体密度の状態は、前部帯状回と線条体の機能的結合を介して優越の錯覚に影響を及ぼすこと(図1)、ドーパミントランスポーターの遮断はシナプス間隙のドーパミン濃度の増大を引き起こし、優越の錯覚を増大させること(図2)が明らかになった。このことから、自己認識の脳内の現実は、線条体ドーパミン神経伝達が大脳皮質(前部帯状回)との機能的ネットワークを形成することで、生成されていると考えられる。

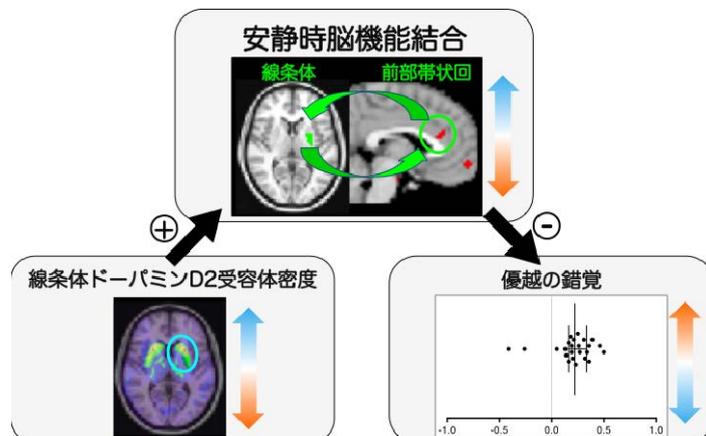


図1優越の錯覚の脳内機序

媒介解析により、線条体ドーパミンD₂受容体密度は、線条体-前部帯状回の機能的結合を介して、優越の錯覚に影響を及ぼすことが明らかとなった。線条体のドーパミンD₂受容体密度が低いと、線条体と前部帯状回の機能的結合が弱く、優越の錯覚が強い。一方、線条体ドーパミンD₂受容体密度が高いと、線条体と前部帯状回の機能的結合が強くなり、優越の錯覚は弱い。

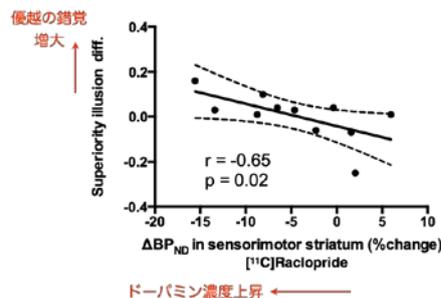


図2. ドーパミン量と優越の錯覚

ドーパミントランスポーター遮断薬(マジンドール 1.5mg)を投与するとシナプス間隙のドーパミン量が増加し、 $[^{11}\text{C}]$ raclopride のドーパミン D_2 受容体結合能は内因性ドーパミンとの競合阻害により低下する。低下率が高いほど(ドーパミン量が多いほど)、優越の錯覚が増大することが明らかとなった。

研究テーマB「外界知覚の脳内の現実」

【目標】 外界の知覚意識に関与する脳機能と神経伝達物質との関連を明らかにする。

【方法】 心理物理学的手法を用いて、錯視に対する知覚判断と確信度から、錯視の知覚意識を定量化した。さらに、fMRI を用いて安静時脳機能と、 $[^{18}\text{F}]$ F-PE2I PET を用いて視床枕のドーパミントランスポーター(Dopamine Transporter, DAT)を計測した。

【結果】 視床枕の DAT 量が少ないほど、視床枕と視覚野 V1 との機能的結合が強く、錯視の知覚意識が強いことが判明した(図3)。

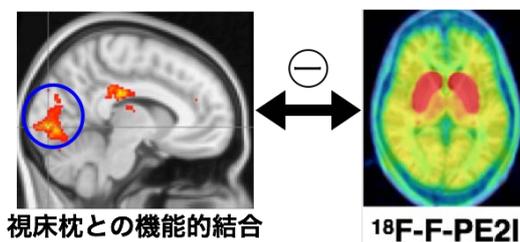


図3. 視床枕と視覚野 V1 の機能的結合は、視床の DAT の量と負の相関を持つ。視床の DAT が少ないと、視床枕と視覚野との機能的結合は強く、錯視の知覚意識が強い。

研究テーマC「精神疾患患者における検討」

【目標】 解離性障害患者の脳内の現実を明らかにする。

【方法】 解離性患者を対象に、錯視の知覚意識の心理物理学的定量化を行った。

【結果】 解離性患者は、錯視の知覚意識が強いことが判明した(図4)。健常者における検討において、自己の主観的意識体験(離人/現実感喪失感や意識変容度)の程度が強い人ほど錯視の知覚意識が強い結果を得ていることから、錯視の知覚意識が強いこと、すなわち、脳内の現実への気づきの強さが、現実感喪失感覚の現れである可能性が考えられた。

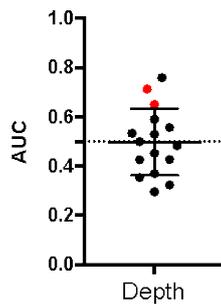


図4. 健常者(黒丸)と患者(赤丸)の錯視の知覚意識

AUC (Area Under Curve) は、錯視の知覚判断と確信度から得られた Receiver Operating Characteristic curve の値であり、錯視の知覚意識が高いほど大きくなる。患者は、錯視の知覚意識が高い。

【総合解釈】

本研究を通じて、皮質下(視床と線条体)のドーパミン神経伝達の状態が、皮質下と大脳皮質との機能的結合の強さに影響を及ぼしており、その結果、脳内の現実への意識体験が生成される可能性が見出された。視床と線条体のドーパミン神経伝達は、環境から Saliency を抽出するなど、アウェアネスや注意に関連すると考えられている。それら領域は、モダリティー特異的な大脳領域と機能的結合を有しており、自己や外界についての脳内の現実が創造されていると解釈できる。そして、視床や線条体のドーパミン神経伝達の状態により、脳内の現実への志向が与えられているならば、現実感喪失感覚は、脳内の現実への気づきの亢進した状態と考察される。

3. 今後の展開

現実感喪失感覚は、自己意識、視知覚、身体感覚、時間感覚の変容といった、種々のモダリティーに生じる現象である。本研究では、これらの症状が、知覚意識の志向性に問題がある可能性を見出した。今後、自己や視覚以外の他のモダリティーの検討、ドーパミンと同様に幻覚等と関連するセロトニン神経伝達の影響も検討し、総合解釈を展開する。また、さらに多くの患者を調べることで、現実感喪失感覚の脳内現実についての分子・神経メカニズムをいっそう明らかにする。また、経頭蓋磁気刺激や薬理負荷などを用いた脳状態の制御について検討することで、得られた結果の因果関係の検証を行い、脳内現実が生成されるための分子レベルからシステムレベルまで統合したモデル構築へと展開を目指す。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者) 現実感喪失感覚は、従来、脳構造上明らかな損傷を認めないことから、原因不明の疾患と扱われ、国際的に研究がほとんど進められていない。その理由は、現実感喪失感覚を科学することの難しさにあると思われる。現実感とは、「存在するにもかかわらず、通常、その存在に気づくことができず、失って初めて気づくもの」と、私は捉えている。このような取り留めの無い現象を、生物学的に検証可能な研究に落とし込み、分子・神経メカニズム研究に発

展させたことは、全く独創的な研究である。さらに、研究のねらいに挙げた問いに対する回答を見出したことは、現実感喪失感覚の病態理解と、意識についての新たな研究の発展に繋がる特筆すべき成果を挙げたと考える。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

周囲の状況から現実味が失われるという奇妙な主観的感覚、「現実感喪失感覚」は精神疾患症状のひとつ、解離性障害としても捉えられ、脳と心の問題や精神疾患の理解に重要な基礎を与える。本研究では、この喪失感覚の背景となる脳内機構を脳イメージング法を用いて明らかにすることを試みた。現段階では健常人の研究をほぼ完遂し、患者研究を行っている段階であり、研究期間内に基本的な結果が得られることが期待される。

本研究では、客観的現実とその脳内対応(脳内の現実)との間にずれが生じる「錯覚現象」を利用し、①心理物理学的手法、②fMRI による安静時脳活動記録、③PET によるドーパミンやセロトニンの神経伝達物質の受容体密度測定の3者を統合し脳内メカニズム解明を目指した。これらは、①「優越の錯覚」、②立体視錯視、③解離性患者を対象に、錯視の知覚意識の心理物理学の定量化を行った。本研究を通じて、皮質下(視床と線条体)のドーパミン神経伝達の状態が、皮質下と大脳皮質との機能的結合の強さを決定しており、それが「脳内の現実」への意識体験の背景をなすと解釈された。視床と線条体のドーパミン神経伝達は、環境から目立つものを抽出するなど、意識や注意に関連すると考えられている。解離性患者は、錯視の知覚意識が強いことが示され。健常者で、自己の主観的意識体験が強い人ほど錯視の知覚意識が強いことから、脳内の現実への気づきの強さが、現実感喪失感覚の現れである可能性が考えられた。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Yamada M, et al. Superiority illusion arises from resting-state brain networks modulated by dopamine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013, 110, 4363-4367.
2. Yamada M, et al. Neural circuits in the brain that are activated when mitigating criminal sentences. *Nat Commun* 2012, 3, 759.
3. Takahashi H, Yamada M, Suhara T. Functional significance of central D1 receptors in cognition: beyond working memory. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32, 1248-1258.
4. Yamada M, et al. Pleasing frowns and disappointing smiles: an ERP investigation of counterempathy. *Emotion* 2011, 11:1336-1345.
5. Yamada M, Takahashi H. Happiness is a matter of social comparison. *Psychologia* 2011, 54, 252-260.

(2) 特許出願

研究期間累積件数:0件

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. 受賞

2012年 放射線医学総合研究所 テニュアトラック採用
2012年 放射線医学総合研究所 理事長表彰業績表彰
2011年 社会神経科学研究会 トラベルアワード受賞

2. 著作物

山田真希子.「脳とこころの視点から探る心理学入門」培風館
4-4 人とつながる 共感の脳内メカニズム

3. プレスリリース

2013年2月26日(火)

「自分は平均より優れている」と思う心の錯覚はなぜ生じるのか—脳内の生物学的仕組みを
世界で初めて発見—

2012年3月23日(金)

私たちの脳はどのように情状酌量を行うのか?～同情と情状酌量の脳機能メカニズム～

4. その他

2013年11月号

Nature ダイジェスト. 第13回 Nature Café レポート「理系」で広がるキャリアパス～輝く理系女性たち～