# 「脳情報の解読と制御」研究領域　領域活動・評価報告書
## －平成27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：　5 件（内、大挑戦型 1 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/info825/besshi4.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 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 対象数 | 111 件 | 30 件 | 12 件 | 内訳 | 3年型 | 8 件（1 件） |
| | | | | | 5年型 | 4 件（0 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、5 年型課題は次の通りである。

・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

2）加えて、以下を今年度の事後評価対象とする。

・玉田篤史研究者

大挑戦 3 年型課題で、2 年間の研究継続が認められたもの。研究期間は 5 年型と同じ。

5．研究実施期間

平成 22 年 10 月～平成 28 年 3 月（5 年型）

6．領域の活動状況

領域会議：13 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 5-7 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 23-25 日
第 7 回　掛川市、2011 年 12 月 2-4 日
第 8 回　淡路市、2012 年 6 月 22-24 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
第 12 回　掛川市、2014 年 10 月 10-12 日
第 13 回　新潟市、2015 年 11 月 9-11 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
2016 年 2 月 16 日、JST 東京本部 B1 会議室

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
第 2 回　2013 年 12 月 8-9 日、北海道

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 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。

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 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 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 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。
平成 25 年 12 月　3 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 26 年 10 月の第 12 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 27 年 11 月の第 13 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 27 年 12 月　研究報告書提出
平成 28 年 1 月　研究総括による事後評価
平成 28 年 3 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。

9．事後評価

本年度の終了課題は平成 22 年採択の 5 年型研究課題（大挑戦 3 年型延長を含む）である。これらの研究課題は 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。また全体として、今後の BMI の実用化・発展に寄与する重要な研究成果を得たと考えられる。

1．河野　剛士　研究者 「電気、化学、光学的マイクロ/ナノニューロプローブアレイの開発」

本研究において、脳研究から先端医療研究まで幅広い分野での技術開発として、神経活動の電気的・化学的・光学的な計測・制御を実現するマイクロ/ナノレベルの電極アレイを開発した。BMI 研究では近年、脳波、磁気共鳴画像、近赤外光計測技術などの「非侵襲的」方法を活用して大きく発展したが、その根底となる細胞活動計測／制御を高い時空間分解能により行う「侵襲的」方法の開発も共進する必要があり、このため微小プローブ開発が緊急の課題である。本研究者は“選択シリコンウィスカー結晶成長法”という独自手法を用いた微小電極アレイの集積化技術を確立したが、それを踏まえ、本研究では、低侵襲微小電極、高空間分解能電極アレイ、およびこれら電極群の集積回路（IC）上への直接形成を実現し、求められる低侵襲性、高空間分解能を含め、従来のデバイスの限界を打ち破る技術開発を行った。

本研究の研究目的は達成され、研究成果を高く評価できる。新しい性能を備えた電極デバイス開発、専門学術誌、センサ・分野、IEEE MEMS（毎年複数件採択）への発表とともに、開発した電極を用いた実験研究者との共同研究に熱意を持って取り組んだことも評価される。

個別的には、「大脳皮質用低侵襲・高分解能マイクロプローブアレイデバイス開発」では、従来にないミクロンレベルのプローブ電極アレイの形成技術を開発し、大脳皮質内への刺入・計測を実験的に確認した。「ナノプローブアレイデバイス開発」では、高いアスペクト比のナノプローブアレイの集積化技術を確立し、組織内深部でナノプローブを用いた細胞内電位の多点計測を含む各種計測を可能とし、既存ナノデバイスの性能を大きく拡張した。さらに、組織内深部での局所細胞内への遺伝子導入について重要な結果を得た。「チューブアレイデバイス開発」では、高空間分解で細胞への光刺激を可能とするため、スポット径 3 ミクロンの光透過を実現した。チューブ内壁に記録用電極を形成でき、光刺激と細胞電位計測が同一位置で実現され、多機能神経電極プローブの基礎として期待される。

BMI 研究は非侵襲測定法を活用して近年大きく発展してきたが、その根底をなす細胞機能研究について不可欠な電極開発を進める必要がある。本研究者は当該領域で独自の開発技術を駆使したナノ／マイクロプローブ研究者として世界的に認知されるようになり、本研究の成果を踏まえ、科研費若手研究 A（脳内深部の神経細胞内電位を多点で計測するナノエレクトロニクス）に採択された。

2. 春野　雅彦　研究者 「社会ダイナミックスの多様性を脳活動から読む進化型強化学習」

ヒトの分配行動における意思決定には各人の「直感的好み」で決まる部分と「戦略的思考」で決まる部分があり、その両者は学習と遺伝的要因により決定される。本研究は「社会における分配行動の進化型強化学習モデル」を構築し、その脳内メカニズムを明らかにすることを目的としている。すなわち、脳内の古い構造で表現されると考えられる被験者の「直観的好み」と、高度に発達した認知メカニズムを必要とする「戦略的意思決定」との神経メカニズムを明らかにし、これらのタイプの社会性が社会と個人の双方にどう影響するのかを「個人差の観点」から考察した。さらに大きな戦略的目標としては、これらの脳活動の遺伝子背景を明らかにし、最終的には脳活動を操作することで「協力行動の頻度を増やす」行動制御の実現を目指している。

本研究では心理的・計算論的方法論、遺伝子多型の分析を用いることにより、当初の目的を達成し、将来への基礎を築いたことを高く評価したい。また、領域内の共同研究にも積極的に参加したことも評価したい。

本研究では、計算モデルを用いた定量的な解析と選択的操作を用いることで、従来は単体とみなされてきた協力行動、向社会行動が、進化的に異なる「皮質下領域」と「前頭葉皮質」における「複雑性の異なるプロセス（不平等回避／罪悪感回避）」により実現されることを示した。「扁桃体の活動がボトムアップに向社会性の向上をもたらす」という本研究者の考え方は、薬理学的手法を用いたヒト研究、サルを用いたオキシトシン吸引研究などによって「扁桃体と向社会性の関係」が示されたことにより次第に定着してきた。一方、背外側前頭前野と罪悪感回避の関係、および計算モデルを用いた因果性の証明についても社会神経科学に重要な貢献が出来た。このように計算モデルを用いた定量的手法を用い、社会ダイナミックスにおいて進化的に異なる脳領域が担う異なる複雑性のプロセスの存在を証明し、選択的操作ができた点で当初の目標はほぼ達成できたと考えられる。

これらの成果は今後の研究を通じて、脳活動の遺伝子背景を明らかにし、最終的には脳活動を生命倫理が許す範囲内で操作することで“協力行動の頻度を増やす”行動制御の実現を図る等、実社会において持つ意味が明らかにされることが期待される。なお、本研究者は CREST 事業（社会脳科学と自然言語処理による社会的態度とストレスの予測）において、さらに研究を発展させることが決まっている。

3. 細谷　晴夫　研究者 「ベイジアンネットに基づく視覚皮質モデルと高次視覚野からの認知的情報の解読」

本研究では視覚情報処理の理論モデルを構築し、それを用いたシミュレーションにより既知の実験事実を再現することによって、当該モデルの正当性を確認した。本研究は2段階で行われ、いずれも成功を収めたが、第二段階の連続変数モデルが将来的に有望であると考えられる。

本研究の目的は達成され、その成果を高く評価したい。また、「さきがけ研究」領域内外の研究者、特に実験的研究者との共同研究に努めたことも評価に値する。

研究では、第一に、「ベイジアンネット」を用い、離散変数を使うことにより効率的なモデル構築を行った。尤度最大化に基づいた学習アルゴリズムを構築、2層ないし4層からなるネットワークを自然画像によって訓練した。既知の実験をシミュレートし、定性的・定量的比較を行ったところ、方位・周波数・位相選択性、および盲点充填現象（一次視覚野）、方位統合・角度選択性（二次視覚野）、曲率選択性（四次視覚野）などの性質について既知の実験結果を再現できた。次の段階として、連続変数を使った「スパース符号化」理論を用いて階層的モデルを再構築し、上述の生理学的性質の他に、さらに V2 の抑制性の性質、V4 の局所曲率選択性も再現できた。詳細なモデル解析を行ったところ、「自然画像に現れる輪郭」を表現するモデル細胞だけでなく、「角」を表現する細胞も多数存在し、これらが生理学的特性の再現に大きく寄与したと考えられた。自然画像の教師なし学習により、3つの V2 の性質、2つの V4 の性質を同時に再現できた研究は、本研究が最初である。なお、上記モデル研究の過程で、V2 の生理学的性質再現のためには、「強い次元削減」という操作がモデルに含まれる必要があることを見出し、この操作に焦点を当て、その理論的性質を解析した。さらにモデル研究の結果を検証するため、サル V2 神経活動データを、2次モデルを用いたベイズ推定によって解析したところ、V2 細胞の表現する特徴は、似た方位の統合がほとんどであり、本研究のモデルからの予測と適合した。一方、古典的な位置・回転に関する恒常性は限定的で、この知見はモデル設計への重要なフィードバックとなった。

4. 森口　佑介　研究者 「脳情報の解読による幼児特有の認知的世界の解明」

本研究では，成人には知覚できない，「空想の友達」（Imaginary Companion，以下，IC）に焦点をあてた。IC とは名前を持ち，数か月間継続して，ある種のリアリティを伴って子どもと相互作用する目に見えない存在をいう。欧米では半数近くの幼児が IC と相互作用するといわれるが、IC に関する実証的研究は少ない。発達心理学においては，IC は「ふり遊び」の一種であり，子どもは現実には IC を知覚しているわけではないと考えられているが，本研究は「自らの脳内で創りあげた IC を現実でも視知覚している」という仮説を立て，検証した。すなわち、

IC には乳幼児期の社会的認知能力や社会脳が社会的環境と相まって関わることや、視線移動や近赤外分光法による脳活動計測によりIC を持つ人の特性を示し、IC を持つことの適応的な意義を示した。

本研究の目的は達成され、特に近年求められている乳幼児期の機能的発展を社会的な観点から科学的に分析する研究として、高く評価する。今後の社会的・教育的な貢献も期待できる。

研究は第一に, IC を生み出す発達機構の解明を行い、「社会的認知能力や社会脳の過活動」によって IC が生み出されるという仮説を検証し、養育者の関わりが IC の生成と関連することを示した。具体的には, 乳児期に「子どもの心に対して言及」、あるいは「子どもの自律性を尊重」する養育者の子どもは, 幼児期に IC を持ちやすいことを明らかにした。次に, 子どもが「ヒト以外の行為者に対して」心を帰属しやすいと, IC を持ちやすいことを明らかにした。これらのことから, 乳幼児期の社会的認知能力や社会脳が, 社会的環境と相まって, ヒト以外の他者への心的帰属を促進すること, そのような傾向が IC の生成と関連する可能性があることを示した。第三に, IC に見られるリアリティの検証を実施した。従来は子どもの言語報告に依存していたが, 本研究では「視線行動」と「近赤外分光法による脳活動」を指標として採用した。視線行動については, 他者の行動知覚時に出る「顔への自発的定位」は成人では見られないが, 子どもにおいては顔への定位が見られた。また、ほとんどの成人では現実の他者知覚時にのみ大脳運動野が活動するが, IC を持つ成人は空想の他者知覚時にも運動野が活動すること, 子どもでも空想の他者知覚時に運動野が活動することを示した。最後に, IC を持つことの適応的意義について検証した。具体的には, 「空想上の他者」と相互作用することで, 幼児期に著しく発達する実行機能とその脳内基盤である前頭前野の活動変化を検討し、「空想上の他者」との相互作用は実行機能を高め, 前頭前野の活動を向上させること, IC を持つ子どもほど変化量が大きいことが示された。IC を持つことは子どもの発達にポジティブな影響を及ぼすということができよう。

本研究では, これまで、ほとんど検討されていない IC を、心理的な方法論のみでなく、視線計測や脳活動計測を導入することを含めて、実証的に検証した点において, 当該研究領域へのインパクトや波及効果は計り知れない。さらに, 子ども特有の認知的世界があるということを示した点で, 社会における子どもやヒトに対する見方を変えうるという波及効果が期待されよう。

５. 玉田　篤史　研究者 「脳の構造的・機能的左右非対称性の解明」（大挑戦型）

脳の形態はほぼ左右対称であるが、機能的には非対称である。たとえば、ヒトでは左大脳半球に言語機能、右半球に空間操作機能などが優位に局在する。本研究は、自ら提案した「らせん分子モーター駆動による神経細胞の回転・旋回運動」という新規の概念を切り口として、脳の構造的・機能的左右非対称性の形成・発現メカニズムを分子・細胞・神経回路・個体の各階層において理解することを目的としている。

研究目的はほぼ達成され、新しい概念に基づいて困難な目標に挑み、それに成功したことを高く評価したい。3年間の研究で基本的な道筋について立証したが、その詳細な証明にはさらに2年間の大挑戦課題としての延長期間が有効に活用された。

本研究で脳内神経回路が左右非対称であり、左巻き（反時計回り）に渦を巻いた構造をとることを明らかとした。この研究の過程で分子モーターの遺伝子改変により神経細胞の回転運動パターンを操作する技術を開発し、本来右回転である神経細胞を逆の左回転にすることを可能とした。

挑戦的な研究であるため、その過程で種々の新しい実験手技を開発した。研究テーマ A の脳の構造的非対称性に関しては、軸索走行が反時計回り（左巻き）方向に捻じるという新規の現象を見出した。定量的検討のため走行パターンを数値化する手法を開発した。研究テーマ B の機能的非対称性に関して、延長期間において神経活動の伝搬特性の解析手法をほぼ確立した。研究テーマ C に関しては、モーター分子改変により、神経細胞の回転運動を細胞レベルで制御する手法を確立した。課題全体としては、定量的議論を行うために実験手法を開発し、技術的な問題はほぼ解決できた。

本研究の成果等を踏まえ、本研究者は科研費「挑戦的萌芽研究」（形態形成の全自動数値解析法の開発と神経細胞のキラル構造とらせん運動への適用）が採択された。

## 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 28 年 3 月末現在）

伊佐　正　　京都大学教授<br>
入來　篤史　理化学研究所シニアチームリーダー<br>
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　　国立病院機構東京医療センター名誉センター長
片山　容一　　日本大学教授
神崎　亮平　　東京大学教授
西條　辰義　　高知工科大学教授
佐倉　統　　東京大学教授
清水　公治　　京都大学教授
下條　信輔*　　カルフォルニアエ科大学教授
銅谷　賢治　　沖縄科学技術大学院大学教授
宮井　一郎　　大道会森之宮病院院長代理

*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 28 年3月末現在。

（1）外部発表件数

| | 国　内 | 国　際 | 計 |
|---|---|---|---|
| 論　文 | 1 | 41 | 42 |
| 口　頭 | 53 | 20 | 73 |
| その他 | 5 | 1 | 6 |
| 合　計 | 59 | 62 | 121 |

（2）特許出願件数

| 国　内 | 国　際 | 計 |
|---|---|---|
| 0 | 0 | 0 |

（3）受賞等

特になし

（4）招待講演

国際　6 件
国内　6 件

別紙

「脳情報の解読と制御」研究領域　事後評価実施　研究課題名および研究者氏名

（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28年3月末現在)（応募時所属） | 研究費（百万円） |
|---|---|---|---|
| 河野　剛士（兼任） | 電気、化学、光学的マイクロ/ナノニューロプローブアレイの開発（豊橋技術科学大学） | 豊橋技術科学大学工学部准教授（　同上　） | 82 |
| 春野　雅彦（兼任） | 社会ダイナミックスの多様性を脳活動から読む進化型強化学習（情報通信研究機構　脳情報通信融合研究センター） | 情報通信研究機構　脳情報通信融合研究センター　主任研究員（玉川大学特任准教授） | 85 |
| 細谷　晴夫（専任） | ベイジアンネットに基づく視覚皮質モデルと高次視覚野からの認知的情報の解読（国際電気通信基礎技術研究所） | JST さきがけ研究者（東京大学情報理工学系研究科講師） | 52 |
| 森口　佑介（兼任） | 脳情報の解読による幼児特有の認知的世界の解明（上越教育大学） | 上越教育大学大学院学校教育研究科准教授（同上　講師） | 56 |

（大挑戦3年型で2年延長）

| 研究者氏名（参加形態） | 研　究　課　題　名（研究実施場所） | 現　職(平成28年3月末現在)（応募時所属） | 研究費（百万円） |
|---|---|---|---|
| 玉田　篤史（兼任） | 脳の構造的・機能的左右非対称性の解明（新潟大学） | 新潟大学　准教授（理化学研究所研究員） | 62 |

# 研　究　報　告　書

## 「電気、化学、光学的マイクロ/ナノニューロプローブアレイの開発」

研究タイプ：通常型
研究期間：　平成 22 年 10 月～平成 28 年 3 月
研　究　者：　河野　剛士

1．　研究のねらい

脳神経の基礎研究から先端医療、次世代神経計測技術の研究も含め、幅広い分野の技術となる、電気的、化学的、光学的な神経計測を実現する“マイクロ/ナノニューロプローブアレイデバイス”を開発する。

当該分野での神経計測デバイスは、細胞単位での細胞電位（細胞内/外）を記録することのみならず、電気刺激、薬剤投与による薬理学的な計測や、近年では光学的な神経細胞計測をも求められている。また、“ブレイン・マシン-インタフェース（BMI）”技術においては、脳活動計測法として脳波（EEG）、磁気共鳴画像（fMRI）、近赤外光血流計（NIRS）などの非侵襲的な方法が用いられているが、細胞計測の時間、空間分解能の観点で、侵襲的な微小プローブを組織に刺入する電気生理学的手法の方が優れる。しかし、この基本的な侵襲的プローブ技術の開発が現在も多くの問題を抱えている。

これまでに、本研究グループは“選択シリコンウィスカー結晶成長法”という独自の全く新しい手法を用いた電気的神経マイクロプローブアレイの集積化技術を確立している。このデバイス技術は、①低侵襲プローブ（直径～4 μm）、②高空間分解能プローブアレイ、③様々なプローブ長（数μm～数百 μm 以上）、④これらのプローブを集積回路（IC）上に直接形成可能、等の神経電極として解決すべき重要な課題（侵襲性、高空間分解能細胞計測）を克服することが可能なものであり、これまでの電極デバイスの限界を打ち破るものとして期待されている。

本研究では、新たに大脳皮質用マイクロプローブアレイの開発に加え、生体組織内の局所領域、更に単一神経細胞レベル、多数神経細胞の、電気的、化学的、光学的な神経細胞計測を可能とする各種マイクロプローブ、ナノプローブ、チューブアレイデバイス技術の開発を目指す。

2．　研究成果

（1）概要

大脳皮質用マイクロプローブデバイスの開発を行った。プローブ先端の電極材料に実効記録積の増大が可能な白金黒（Pt-black）を形成させ、その特性を評価した。Pt-black を形成することで、直径数 μm のプローブ電極の低インピーダンス化が可能となり、微小プローブの電気的問題点（高インピーダンス特性）が解決できた。また、ラット大脳皮質バレル野からの細胞記録においては、ラットのヒゲ刺激に対応した神経細胞発火(action potential)および集合電位（Local Field Potential：LFP)をプローブ（先端直径 7 μm）で計測可能であることを確認した。組織損傷の評価においては、微細形状のプローブを用いることで、従来の電極（40 μm 以上）と比較して生体反応の低減を免疫組織学的な観察から明らかにした。加えて、刺入特性の改善を目指し、生体内で溶解する高い剛性材料（シルク）をシリコンプローブ電極に根元部に予め被膜する

方法を新たに見出し、生体反応を低減できる皮質内部への高アスペクト比、柔軟プローブ電極の新しい刺入手技として期待できる結果を得た。

ナノプローブアレイデバイスの開発を行った。多点・同時細胞内電位計測実現に向け、ナノプローブアレイ電極の集積化技術を確立し、製作したナノプローブ神経電極アレイの電気的特性評価を実施した。電極インピーダンス評価と入出力比計測試験より、製作したデバイスを用いて数十 mVオーダーの細胞内電位が計測できる結果を得た。神経細胞ではないが、これまでにラットの筋肉細胞を用いた実験において、細胞内の静止電位の計測に成功している。さらに、高アスペクト比ナノプローブアレイの遺伝子導入応用も新たに試み、HEK293 細胞に対し改変 YFP を用いて遺伝子導入実験を行った。その結果、培養した HEK293 細胞に対し改変 YFP を滴下、ナノプローブを細胞に対し刺入を行うことで DNA の局所的導入に成功した。

光学的マイクロプローブアレイデバイスの開発を行った。マイクロチューブ神経電極の光学的特性、電気的特性の改善を目的とし、チューブの内側にイリジウム(Ir)を形成した Ir/酸化膜マイクロチューブ神経電極アレイの集積化技術の確立とその光学特性の評価を実施した。製作した Ir/酸化膜チューブの透過光の観察を行った結果、Ir/酸化膜チューブの光照射のスポット径は 3.0 μm となった。これは、同形状の Ir を形成しない酸化膜チューブのスポット径である 9.6 μm より、高い局所性を示す結果であった。これらの実験結果は、光伝搬を電磁場解析の一手法である FDTD 法を用いて解析した結果と良い一致を示した。チューブの内側に形成した Ir は、低い溶液—金属界面インピーダンス特性を示すため、高空間分解での細胞光刺激と細胞電位測定が、Ir(IrOx)/酸化膜マイクロチューブ構造で実現できると期待される。

（2）詳細

**❑　研究テーマ「大脳皮質用マイクロプローブアレイデバイスの開発」**

大脳皮質用マイクロプローブ集積化プロセスの確立、生理実験用デバイスの開発に取組んだ。これまでのプローブ集積化と生理実験の実績を基に、特に低侵襲性、高空間分解能電極アレイ、生体適合性、長期安定測定等、これまで国内外のデバイスが実現できなかった大脳皮質用マイクロプローブを実現した。

**プローブ電気的特性**　プローブの直径は数 μm であり、プローブ先端の記録部面積微小化に伴う電極－溶液界面の電気的高インピーダンスが課題であった。例えば、記録部の材料に金(Au)を用いた場合、電極インピーダンスは 1 MΩ～10 MΩ(1 kHz)となり、配線寄生容量による細胞電位の減衰、高い雑音による低い信号対雑音比の問題で細胞電位を正確に記録することはできない。本研究では、プローブ先端の電極材料に実効記録積の増大が可能な白金黒(Pt-black)を形成させ、その評価を実施した。Pt-black を形成することで、直径数 μm のプローブ電極の低インピーダンス化[例えば、インピーダンス～100 kΩ、信号入力/出力比～100%(1 kHz)]が可能となり、提案微小プローブの電気的問題点を解決できた。

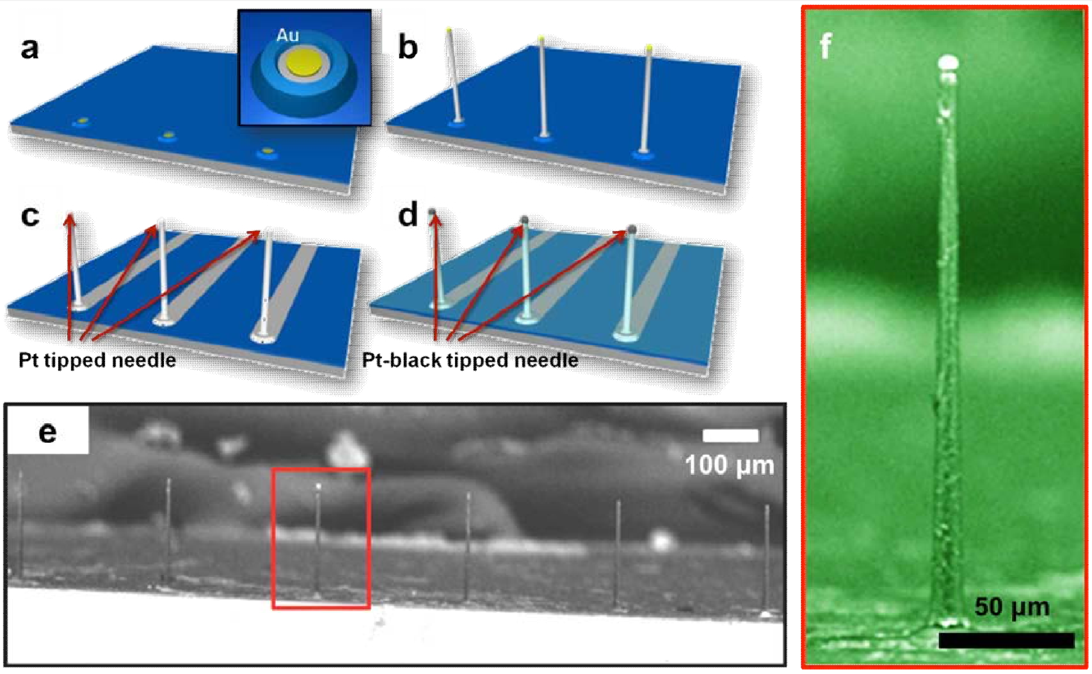



Fig. 1. シリコンマイクロプローブアレイ神経電極（長さ 210 μm、間隔 300 μm）. (a–d)製作工程. (e)プローブアレイの電子顕微鏡写真. (f)単一プローブの形状.

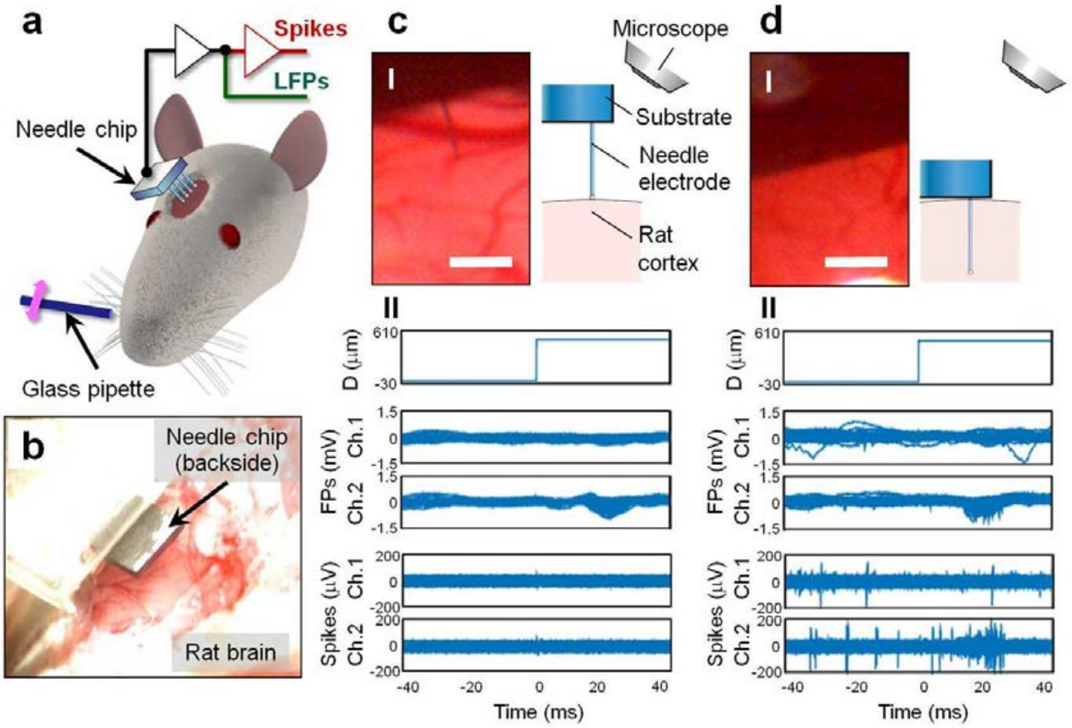



Fig. 2. ラット大脳皮質バレル野からの細胞記録. (a)測定の概略図. (b)電極刺入の顕微鏡観察. (c, d)プローブ電極の刺入前、刺入後のそれぞれ上から顕微鏡観察、集合電位、action potential 計測の結果.

**各種生理実験による評価**　開発した神経電極の実証試験には、下等脊椎動物（鯉）網膜やラット大脳皮質を用いた。例えば、間隔 300 μm、長さ 200 μm のプローブアレイ神経電極（先端直径 7 μm）（Fig. 1）を用いたラット大脳皮質バレル野からの細胞記録においては、ラットのヒゲ刺激に対応した神経細胞発火(action potential)、集合電位（Local Field Potential : LFP)をそれぞれ確認した（Fig. 2）。計測結果の解析より、異なる細胞からの Action potential をそれぞれの電極チャンネルで計測できたことも実証している。また、組織損傷の評価においては、提案する直径数 μm の微細プローブを用いることで、従来の電極（＞40 μm 径）と比較して生体反応の低減を免疫組織学的な観察から明らかにした（Fig. 3）（協力：産業技術総合研究所　金子秀和主任研究員）。（A. Fujishiro et al., IEEE MEMS 2011, A. Fujishiro et al., Scientific Reports 2014）。

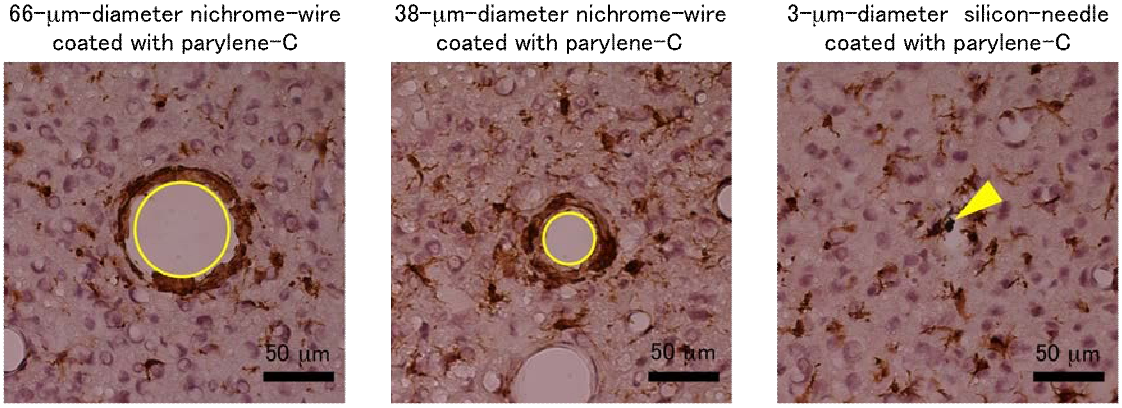



Fig. 3. 免疫組織学的なプローブ刺入による脳組織反応の評価（ラット大脳皮質、電極刺入 4 日後）. 評価はそれぞれ 66 μm 直径（左）、38 μm 直径（中央）のプローブ（Nichrome）と、提案する直径 3 μm シリコンプローブ（右）を用いた. 電極刺入に伴う損傷（穴）のみならず、マイクログリア（茶色に染色）の観察から提案するシリコンプローブで刺入に伴う損傷と組織反応を低減できていることが分かる

**プローブ高剛性化、刺入特性評価**　上述したように、長さ 200 μm のプローブ[半導体シリコン(Si)]電極によるラット大脳皮質内神経細胞の in vivo 計測を実証した。しかし、長さ 500 μm 以上の高アスペクト比シリコンマイクロプローブを用いた刺入試験において、刺入前のプローブの座屈に伴う生体組織への刺入の課題があった。そこで、生体組織へ刺入可能な高アスペクト比プローブを実現するため、シリコンプローブに高剛性材料を成膜するプローブの剛性向上を試みた。本研究で開発するシリコンプローブ電極は、他のシリコン電極と比較して 10 分の 1 以下の直径（例えば Utah 電極の直径は～80 μm)に依存した 5 万倍以上の柔軟性を持つ。上記の方法では、このプローブの剛性を制御することにより、“刺入に必要な最低限の剛性を持つ”プローブ電極を実現することができる。しかし、更なる低侵襲神経電極を実現するには、柔軟プローブの刺入の手技が課題である。

この課題を解決するため、生体内で溶解する高い剛性材料をシリコンプローブ電極に予め被膜する方法を新たに提案した（Fig. 4）。例えば生体適合性の高いシルクフィブロインをプローブアレイに滴下し、その後の乾燥により硬化させることで、シリコンプローブアレイを高い剛性のシルクで被膜できる。実際にこの手法により、650 μm 長さのシリコンマイクロプローブ（直径 5

μm)の刺入を確認している。この"溶ける材料"を用いた方法は、高アスペクト比、柔軟プローブ電極を皮質内部へ刺入れできるため、生体反応を低減できる新しい刺入手技として期待できる(S. Yagi IEEE MEMS 2014, S. Yagi et al., Advanced Healthcare Materials, 2015)。

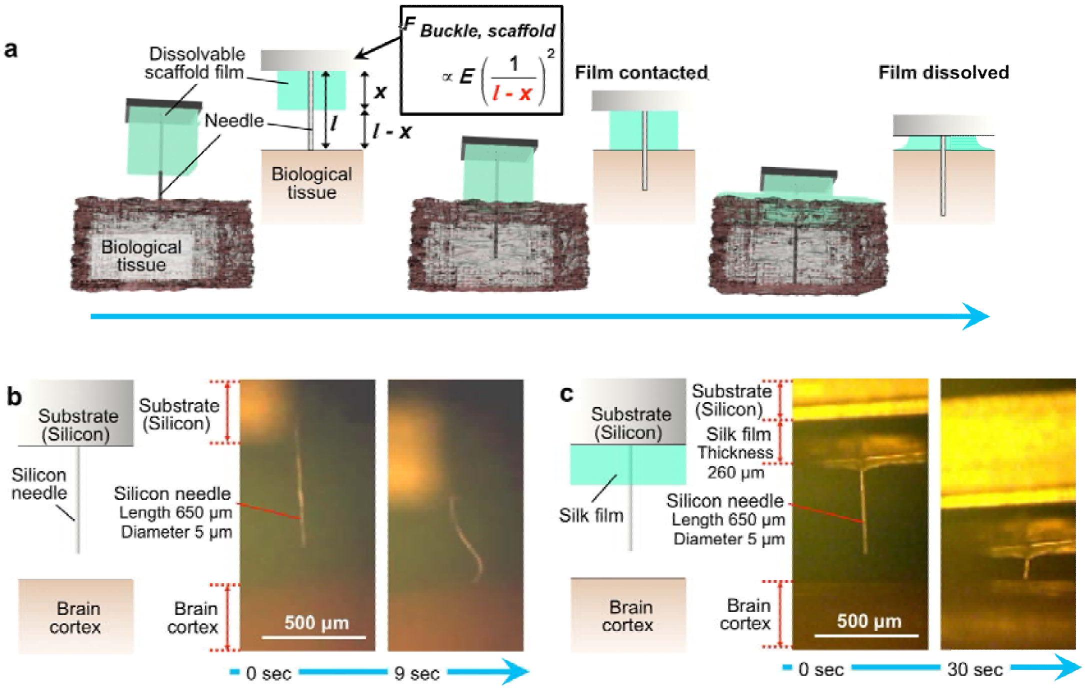



Fig. 4. "溶ける材料"を用いたプローブ刺入法. (a)刺入法の概略図. 例えば、生体適合性の高いシルクフィブロインをプローブ根元に滴下し、その後の乾燥により硬化させることでシリコンプローブの剛性を高める. シルクは大脳皮質表面に接着すると溶解する. (b)マウス大脳皮質の刺入において、柔軟なシリコンプローブは座屈するが、(c)シルク支持材を用いることでプローブを刺入できる.

**❑ 研究テーマ「ナノプローブアレイデバイスの開発」**

細胞内用ナノスケールプローブアレイの集積化プロセスの確立、各種生理実験用デバイスの開発に取組んだ。これらナノプローブの細胞刺入特性、細胞内電位計測、薬理搬送を実証検証した。

**ナノプローブ先端加工技術** ナノプローブ先端加工技術を確立した。先ず、シリコン結晶成長によりシリコンマイクロプローブを形成し、スプレーコート法による半導体フォトレジストの塗布とシリコン等方的エッチングを用いたプローブ先端の選択的加工により、先端直径 100 nm 以下のナノプローブを製作する。次に、スパッタリング法により電極材料[例えば、プラチナ(Pt)や金(Au)]を成膜し、プローブの側壁を絶縁膜(例えば、(例えば、酸化膜や Parylene)を成膜する。最後にプローブ先端の開口を行う。この手法の確立により、ナノプローブアレイ電極の集積化が可能となった(Fig. 5)(A. Goryu et al., Nanotechnology 2012)。

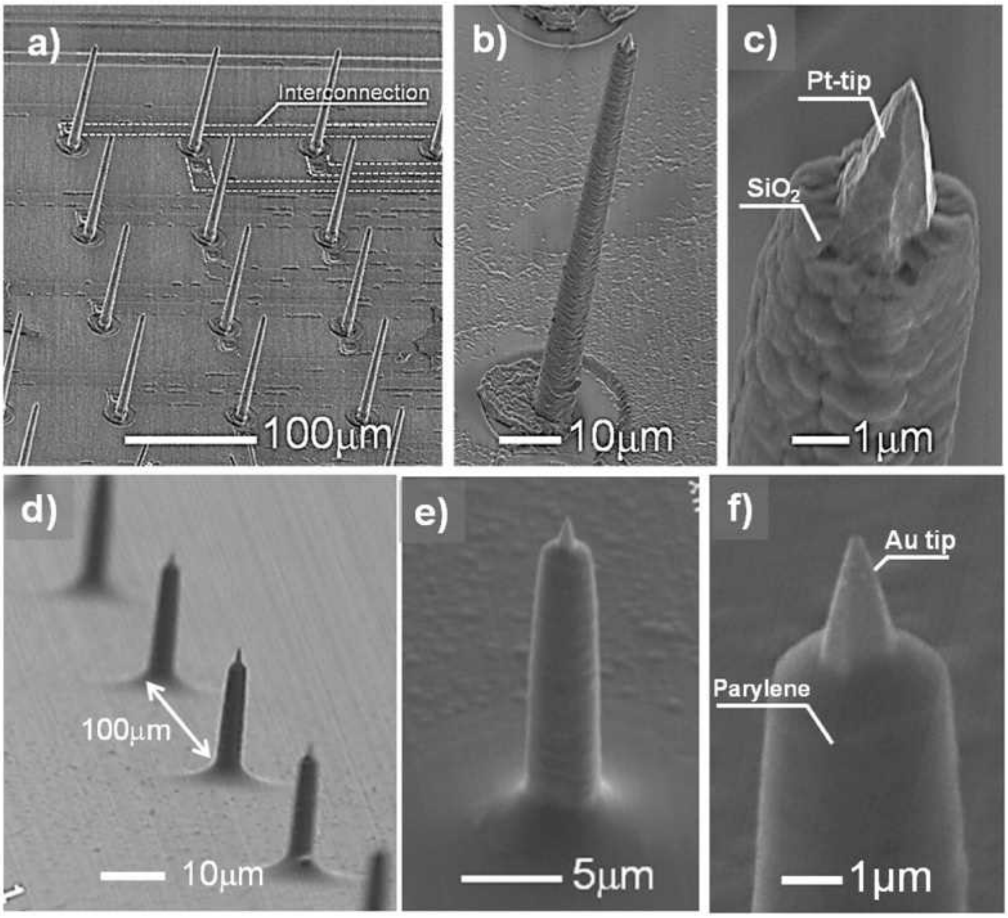



Fig. 5. ナノプローブアレイ電極の集積化. (a-c)Pt電極、酸化膜被膜ナノプローブ電極. (d-e)Au電極、Parylene被膜ナノプローブ電極.

**細胞内電位記録** 細胞間の信号伝達機構の解析を行うためには組織深部における細胞内多チャンネル計測が有力であると考えられる。しかしながら、組織深部の細胞内電位、さらには in vivo 計測の条件下における細胞内多点・同時記録する有効な手法はこれまでに確立されていない。本研究では上記の多点・同時細胞内電位計測実現に向け、上記のナノプローブ神経電極アレイを製作し、その電気的特性を評価した(Fig. 6 左)。

上記の手法で製作したナノプローブ電極デバイスの生理溶液中におけるインピーダンスは 3.0 MΩ(1 kHz)であった。更に、細胞内信号を模擬した入力信号(1.6 mVpp, 1 kHz 正弦波)を生理食塩水に加えた場合、入力信号に対して約 5 割の出力信号を得た。電極面積が微小であるナノプローブは高い電極インピーダンス特性に伴う生体信号の減衰が懸念されたが、細胞内信号の電位(～70 mV)と今回のデバイス入出力比の結果より、製作したデバイスを用いて数十 mV オーダーの細胞内電位が計測できると考えられる。神経細胞ではないが、これまでにラットの筋肉細胞を用いた実験において細胞内の静止電位の計測に成功している(Fig. 6 右)(Y. Kubota et al., IEEE MEMS 2014)。今後は組織深部の細胞内電位多点同時計測へ展開する。

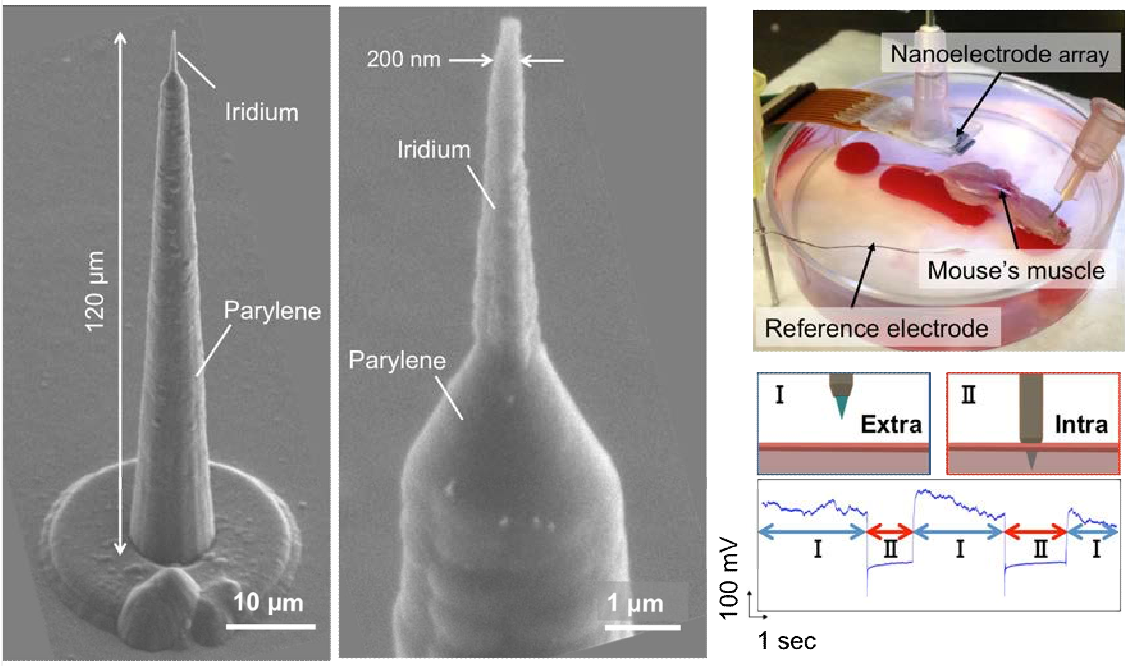



Fig. 6. ナノプローブ電極による筋肉細胞(ラット)の細胞内静止電位の計測.

**局所的遺伝子導入への応用**　これまでに細胞への DNA 導入を目的とした、様々なナノスケールのインジェクターが提案されてきた[ガラス管、 シリコン(Si)ナノプローブ やカーボンナノチューブ(CNT)]。しかし、これらのプローブは長さやアレイ化などの点で課題であった。そこで、本研究では高アスペクト、ナノプローブアレイの遺伝子導入応用を新たに試みた。ここでは HEK293 細胞に対し改変 YFP を用いて遺伝子導入実験を行った。その結果、培養した HEK293 細胞に対し改変 YFP を滴下、ナノプローブを細胞に対し刺入を行うことで DNA の局所的導入に成功した(協力:豊橋技術科学大学　沼野利佳准教授)(A. Goryu et al., MRS 2012, A. Goryu et al., in preparation)。

**❑　研究テーマ「光学的マイクロプローブアレイデバイスの開発」**

細胞光刺激用マイクロプローブアレイの集積化プロセスの確立、生理実験用デバイスの開発に取組んだ。実績のあるマイクロチューブデバイスの中空構造を"光学的プローブ"として用い、細胞光刺激用のチューブ光学特性、刺激強度特性、波長依存性、更に微小チューブ構造の利点である光刺激局所性を検討した。

**チューブ集積化**　これまでのシリコンマイクロプローブを"鋳型"とすることで、酸化膜マイクロチューブアレイの集積化技術を確立した(M. Sakata et al., IEEE MEMS 2011)。しかし、細胞の光刺激応用を考慮した場合、マイクロチューブが酸化膜のみのため、i)酸化膜側壁などからの光透過による光刺激局所性の減少、ii)酸化膜マイクロチューブの高アスペクト化に伴う電気的インピーダンスの増加などの問題があった。本研究では、マイクロチューブ神経電極の光学的特性、電気的特性の改善を目的とし、チューブの内側にイリジウム(Ir)を形成した Ir/酸化膜マイ

クロチューブ神経電極の集積化技術の確立と光学特性の評価も実施した。

光学的特性において、チューブ裏面から入射した光をIrで遮光することにより、基板表面やチューブの側壁からの光の漏れを防ぐことができ、局所性の改善が期待できる。生理食塩水中でのマイクロチューブ内における光伝搬を電磁場解析の一手法である FDTD 法を用いて解析した。この FDTD 法によるシミュレーション結果よりIr/酸化膜のチューブ構造にすることで、Irを用いない酸化膜マイクロチューブと比較し、光の発散を防ぎ局所性が向上したことが確認できた(Fig.. 7 中央)。FDTD 法の解析結果を基に、直径 3 μm、長さ 30 μm のシリコンプローブ上に、チタン(Ti 、20 nm)/Ir(200 nm)/Ti(20 nm)をスパッタリング法で成膜し、酸化膜(800 nm)を形成、最後にプローブ先端を露出し、シリコンエッチングガス($XeF_2$)を用いた犠牲層であるシリコンプローブを除去することで、Ir/酸化膜マイクロチューブアレイを形成した(Fig. 7 右)。

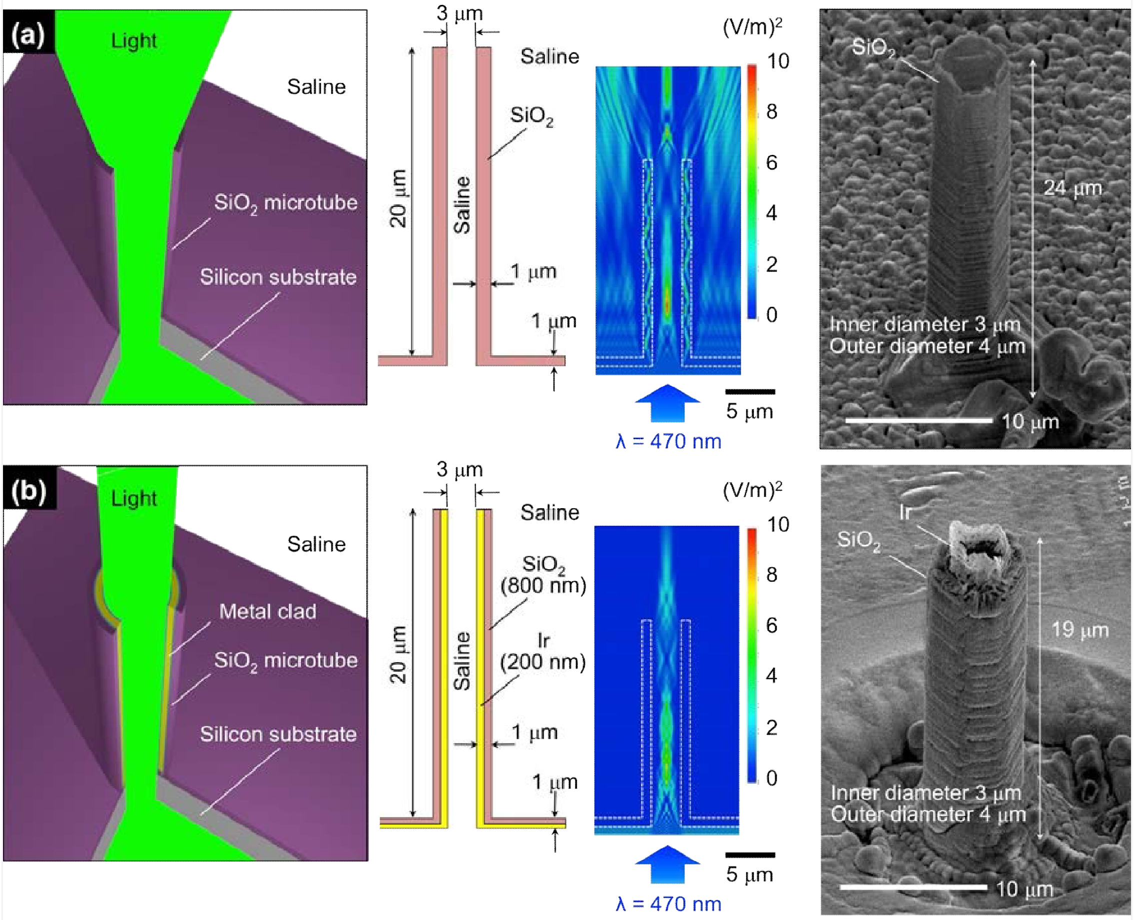



Fig. 7. マイクロチューブデバイス内における光伝搬の電磁場解析と製作したチューブ. (a)酸化膜マイクロチューブ. (b)Ir/酸化膜マイクロチューブ.

**チューブ光学特性評価** 製作した酸化膜チューブ、および Ir/酸化膜チューブの透過光の観察を行った。この観察像から各チューブデバイスを透過した光の強度分布を計算し、光強度分布画像を作成・評価した。最大強度の 1/2 の強度の幅をスポット径と定めた場合、Ir/酸化膜チューブのスポット径は 3.0 μm となった。これは、同形状の酸化膜チューブのスポット径である 9.6 μm より、高い局所性を示す結果であった(Fig. 8)。電気的特性においては、チューブの内壁に

低い溶液—金属界面インピーダンス特性を示す酸化イリジウム(IrOx)を形成することで、電極面積増加に伴うチューブ電極の低インピーダンス化が図れる。これらより、高空間分解での細胞光刺激と細胞電位測定が、Ir(IrOx)/酸化膜マイクロチューブ構造で実現できると期待される(T. Nakamura et al., IEEE MEMS 2013, M. Sakata et al., Applied Physics Letters, 2014)。

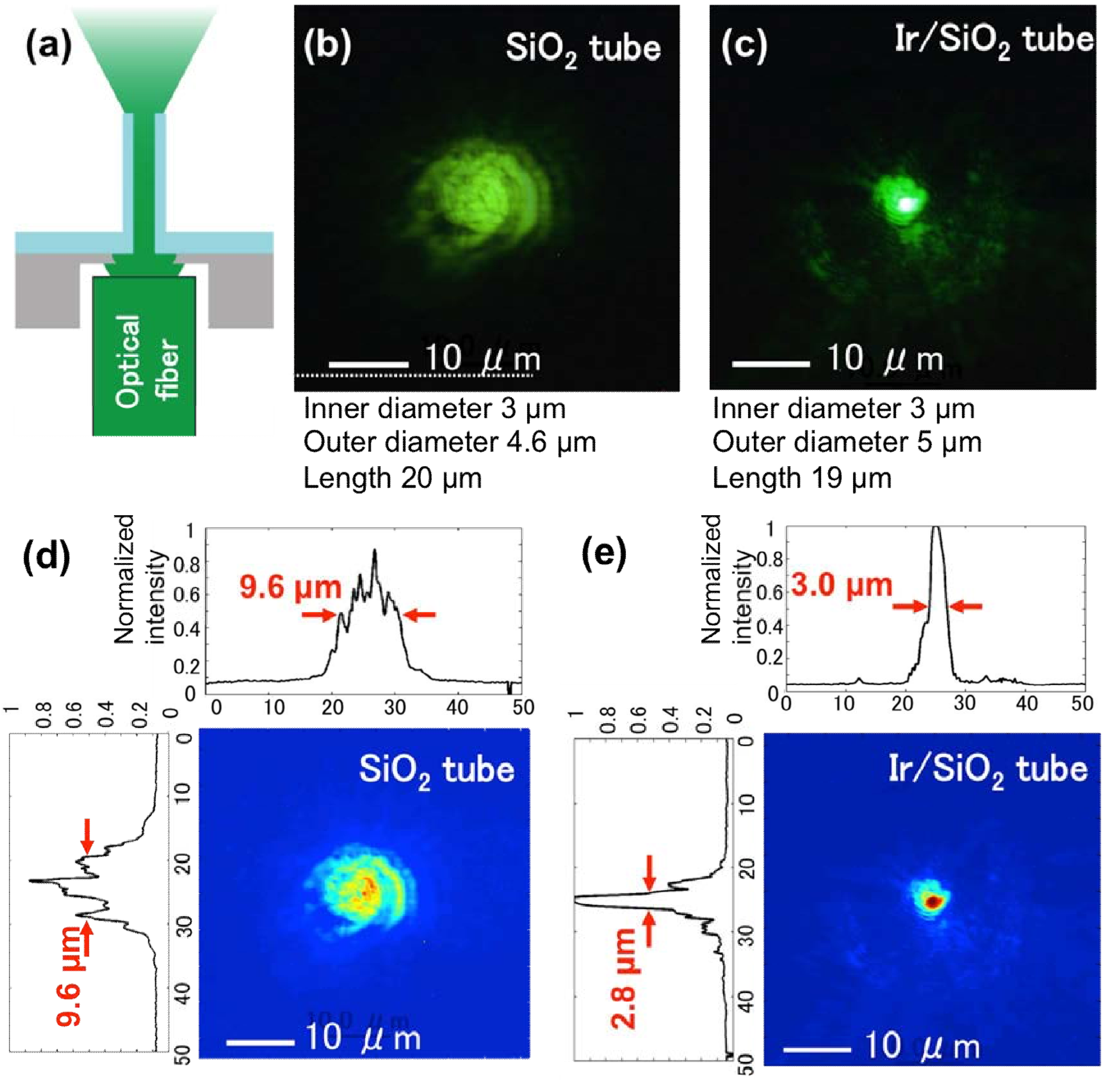



Fig. 8. 酸化膜チューブ、および Ir/酸化膜チューブの透過光の観察. (a)評価の概略図. (b, c)それぞれ、酸化膜チューブ、および Ir/酸化膜チューブの透過光の観察. (d, e)それぞれのチューブの光強度分布. 使用した光源は 2 mW、波長 532 nm のレーザー.

❑ 研究テーマ「IC、MEMS 集積化デバイス」

神経計測用プローブ/チューブアレイの IC、MEMS 集積化プロセスの確立を試みた。電気的細胞測定として、増幅器、フィルタ回路、多チャンネルプローブ用のチャンネルセレクター回路の集積化が可能である。これまでに、チップシステム化に向けた細胞測定用信号処理回路の設計・製作を実施し、インピーダンス変換回路(Source-follower array)を含む各信号処理回路

のプローブチップへの搭載技術を蓄積した(Fig. 9)(A. Okugawa et al., IEEE Electron Device Letters, 2011)。

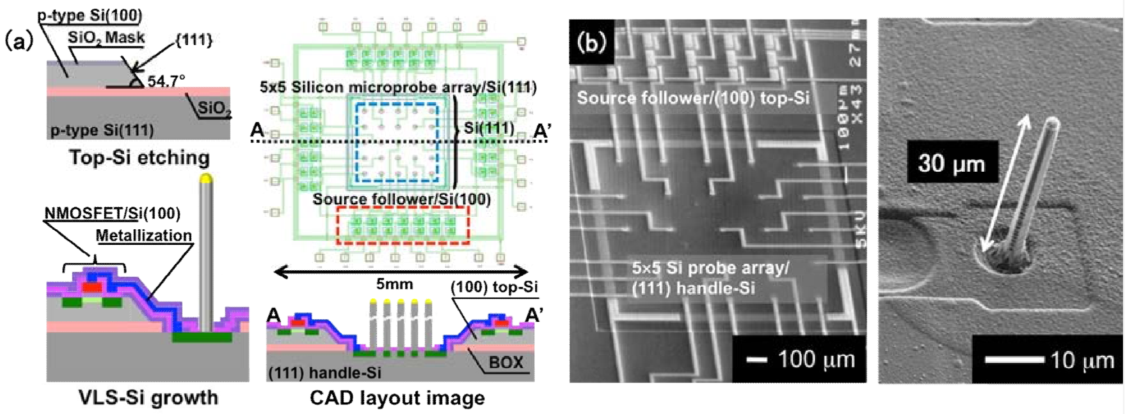



Fig. 9. 細胞測定用信号処理回路を搭載する神経電極プローブ. (a)MOSFET 集積化プロセス. (b)インピーダンス変換回路(Source-follower array)を搭載するシリコンプローブの電子顕微鏡写真.

3. 今後の展開

❑ **研究テーマ「大脳皮質用マイクロプローブアレイデバイスの開発」**

これまでにない、直径数 μm のプローブの低侵襲性を証明するため、現在も継続して生体反応および計測の安定性と長期計測の可能性を評価している。長さに関しては、200 μm 長以上を実現したが、更にアスペクト比の高い(400 μm 長以上)プローブ電極の形成技術とその刺入方法を確立し、これを用いた皮質内でのこれまでにない高い空間分解能計測の実現を目指す。

❑ **研究テーマ「ナノプローブアレイデバイスの開発」**

細胞内電位計測をラットの筋肉細胞を使って実証した。今後は、脳切片、更には *in vivo* 計測等の評価により、深部での細胞内電位の多点計測を実証していく。併せて、このナノプローブデバイスが、現在報告されている国内外の細胞内用ナノプローブの性能を上回る技術であることを証明する。

❑ **研究テーマ「化学的・光学的マイクロプローブアレイデバイスの開発」**

光学的マイクロプローブ(チューブ)の成果と、これまで我々のグループで蓄積してきた技術を基に、電気計測、薬理投与、光刺激を可能とする多機能性マイクロプローブアレイデバイスに展開する。マイクロスケールの光源を含むデバイス実装技術も蓄積してきており、今後は生理実験を通じて開発した多機能性マイクロプローブアレイデバイスの新規性を示す。

4．　評価

（1）自己評価

（研究者）

本研究での成果は、例えば専門の学術誌への掲載や、センサ・マイクロデバイスの国際会議であるIEEE MEMS（採択率30%程度）に毎年複数件採択されていることから、本分野においてインパクト性のある研究成果であると客観的にも評価できる。

なお以下に特筆すべき点を列挙する。

❑　**研究テーマ「大脳皮質用マイクロプローブアレイデバイスの開発」**

これまでにない、直径数 μm のプローブ電極アレイの形成技術と、この微小プローブによるラット大脳皮質内への刺入れが可能であることの確認、加えて各チャンネルから Action potential が計測できていることを解析結果からも証明できており、今後の低侵襲性かつ高空間分解能での皮質内の細胞計測が期待できる結果を得た。

❑　**研究テーマ「ナノプローブアレイデバイスの開発」**

高いアスペクト比のナノプローブアレイの集積化技術の確立により、組織内深部でナノプローブを用いた細胞内電位の多点計測を含む各種計測が可能となってきた。これは、既存のナノデバイス（長さ 10 μm 以下）の性能を大きく拡張できると考える。さらに、組織内深部での局所細胞内への遺伝子導入も新たに検討し、これまでに重要な結果を蓄積できた。

❑　**研究テーマ「チューブアレイデバイスの開発」**

高空間分解での細胞光刺激を可能とする、スポット径 3 μm の光透過を実現した。チューブ内壁に記録用電極が形成できるため、これまでにない光刺激と細胞電位測定計測が同一位置で可能な多機能性神経電極プローブの実現が期待できる。

（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）。

（研究総括）

本研究において、脳研究から先端医療研究まで幅広い分野での技術開発として、神経活動の電気的・化学的・光学的な計測・制御を実現するマイクロ/ナノレベルの電極アレイを開発した。BMI研究では近年、脳波、磁気共鳴画像、近赤外光計測技術などの「非侵襲的」方法を活用して大きく発展したが、その根底となる細胞活動計測／制御を高い時空間分解能により行う「侵襲的」方法の開発も共進する必要があり、このため微小プローブ開発が緊急の課題である。本研究者は“選択シリコンウィスカー結晶成長法”という独自手法を用いた微小電極アレイの集積化技術を確立したが、それを踏まえ、本研究では、低侵襲微小電極、高空間分解能電極アレイ、およびこれら電極群の集積回路（IC）上への直接形成を実現し、求められる低侵襲性、高空間分解能を含め、従来のデバイスの限界を打ち破る技術開発を行った。

本研究の研究目的は達成され、研究成果を高く評価できる。新しい性能を備えた電極デバイス開発、専門学術誌、センサ・分野、IEEE MEMS（毎年複数件採択）への発表とともに、開発した電極を用いた実験研究者との共同研究に熱意を持って取り組んだことも評価される。

個別的には、「大脳皮質用低侵襲・高分解能マイクロプローブアレイデバイス開発」では、従来にないミクロンレベルのプローブ電極アレイの形成技術を開発し、大脳皮質内への刺入・計測を実験的に確認した。「ナノプローブアレイデバイス開発」では、高いアスペクト比のナノプローブア

レイの集積化技術を確立し、組織内深部でナノプローブを用いた細胞内電位の多点計測を含む各種計測を可能とし、既存ナノデバイスの性能を大きく拡張した。さらに、組織内深部での局所細胞内への遺伝子導入について重要な結果を得た。「チューブアレイデバイス開発」では、高空間分解で細胞への光刺激を可能とするため、スポット径 3 ミクロンの光透過を実現した。チューブ内壁に記録用電極を形成でき、光刺激と細胞電位計測が同一位置で実現され、多機能神経電極プローブの基礎として期待される。

BMI 研究は非侵襲測定法を活用して近年大きく発展してきたが、その根底をなす細胞機能研究について不可欠な電極開発を進める必要がある。本研究者は当該領域で独自の開発技術を駆使したナノ／マイクロプローブ研究者として世界的に認知されるようになり、本研究の成果を踏まえ、科研費若手研究 A（脳内深部の神経細胞内電位を多点で計測するナノエレクトロニクス）に採択された。

## 5. 主な研究成果リスト

### （1）論文（原著論文）発表（抜粋）


1. Satoshi Yagi, Shota Yamagiwa, Yoshihiro Kubota, Hirohito Sawahata, Rika Numano, Tatsuya Imashioya, Hideo Oi, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, Dissolvable Base Scaffolds allow Tissue Penetration of High-aspect-ratio Flexible Microneedles, Advanced Healthcare Materials, 2015, Vol. 4, pp. 1949-1955.
   [Also selected as inside cover page article]
2. Shota Yamagiwa, Akifumi Fujishiro, Hirohito Sawahata, Rika Numano, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, Layer-by-layer Assembled Nanorough Iridium-oxide/platinum-black for Low-voltage Microscale Electrode Neurostimulation, Sensors and Actuators B, 2015, Vol. 206, pp. 205-211.
3. Akifumi Fujishiro, Hidekazu Kaneko, Takahiro Kawashima, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, *In vivo* Neuronal Action Potential Recordings via Three-dimensional Microscale Needle-electrode Arrays, Scientific Reports, 2014, Vol. 4, No. 4868.
4. Masahiro Sakata, Tomohiko Nakamura, Tomoyuki Matsuo, Akihiro Goryu, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, Vertically Integrated Metal-clad/Silicon Dioxide-shell Microtube Arrays for High-spatial-resolution Light Stimuli in Saline, Applied Physics Letters, 2014, Vol. 104, 164101.
5. Akihiro Goryu, Rika Numano, Akihito Ikedo, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, Nanoscale Tipped Microwire Arrays Enhance Electrical Trap and Depth Injection of Nanoparticles, Nanotechnology, 2012, Vol. 23, No. 41, 415301.
6. Akihiro Okugawa, Kotaro Mayumi, Akihito Ikedo, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, Heterogeneously Integrated Vapor-liquid-solid Grown Silicon probes/(111) and Silicon MOSFETs/(100), IEEE Electron Device Letters, 2011, Vol. 32, No. 5, pp. 683-685.


### （2）特許出願

研究期間累積件数:1 件

1. 発　明　者:　石田 誠、**河野 剛士**、川島貴弘、竹井邦晴
発明の名称:　中空マイクロチューブ構造体およびその作製方法ならびに生体検査装置(国際特許分類)
出　願　人:　国立大学法人豊橋技術科学大学
出　願　日:　2010/3/19
出 願 番 号:　PCT/JP2010/54893
登　録　日:　2013/12/13
登 録 番 号:特許第 5429827

(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)

主要な学会発表

1. Kentaro Yamaguchi, Masanori Tanaka, Shota Yamagiwa, Hirohito Sawahata, Rika Numano, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, "High-performance Microelectrode of PEDOT/Pt-black for Low Voltage Neurostimulation", IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2016, Shanghai, China, January 2016.
2. Yusuke Morikawa, Shota Yamagiwa, Hirohito Sawahata, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, "An Origami-inspired Ultrastretchable Bioprobe Film Device", IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2016, Shanghai, China, January 2016.
3. Kenji Okabe, Ippei Akita, Shota Yamagiwa, Takeshi Kawano and Makoto Ishida, "A thin film flexible antenna with CMOS rectifier chip for RF-powered implantable neural interfaces," 18th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers '15), Anchorage. Alaska, June 2015.
4. Shota Yamagiwa, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, "Flexible optrode array: Parylene-film waveguide arrays with microelectrodes for optogenetics," 18th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers '15), Anchorage. Alaska, June 2015.
5. Hiroki Makino, Kohei Asai, Masahiro Tanaka, Shota Yamagiwa, Hirohito Sawahata, Ippei Akita, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, "Vertically Aligned Extracellular Microprobe Arrays/(111) Integrated with (100)-Silicon MOSFET Amplifiers", IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2015, Estoril, Portugal, January 2015.
6. Yoshihiro Kubota, Hideo Oi, Hirohito Sawahata, Akihiro. Goryu, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, "A Vertically Integrated Nanoscale Tipped Microprobe Intracellular Electrode Array", IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2014, San Francisco, USA, January 2014.
7. Satoshi Yagi, Shota Yamagiwa, Tatsuya Imashioya, Hideo Oi, Yoshinobu Kubota, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, "Dissolvable Material for High-aspect-ratio Flexible Silicon-microwire Penetrations", IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2014, San Francisco, USA, January 2014.
8. Shota Yamagiwa, Hirohito Sawahata, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, "Micro-electrode Arrays for Multi-channel Motor Unit EMG Recording", IEEE Micro

Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2014, San Francisco, USA, January 2014.

9. Akihiro Goryu, Rika Numano, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, "Multisite Wide-area Depth Transfers of Nanoparticles into a Soft Material via Nanotip Probe Arrays," 17th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers '13), Barcelona. Spain, June 2013.
10. Tomohiko Nakamura, Masahiro Sakata, Akihiro Goryu, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, "Metal/Silicon Dioxide Microtube Improves Optical and Electrical Properties of Neuroprobe," IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2013, Taipei, Taiwan, January 2013.
11. Tatsuya Imashioya, Hideo Oi, Satoshi Yagi, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, "Verification of Bending Strength of Vapor-liquid-solid Grown High-aspect-ratio Silicon-Neuroprobes," IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2013, Taipei, Taiwan, January 2013.
12. Shota Yamagiwa, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, "Self-curling and -sticking Flexible Substrate for ECoG Electrode Array," IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2013, Taipei, Taiwan, January 2013.
13. Akihiro Goryu, Rika Numano, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, "Nanoprobe Array for Gene Transfer into Individual Cells," 2012 MRS Spring Meeting, San Francisco, USA, April 2012.
14. Tatsuya Imashioya, Akifumi Fujishiro, Hirohito Sawahata, Haruo Toda, Akihito Ikedo, Makoto Ishida, Isao Hasegawa and **Takeshi Kawano**, "Hybrid Penetrating- and Planer-microelectrode Array for Simultaneous Recording of ECoG and Intracortical Neural Activity," 2012 MRS Spring Meeting, San Francisco, USA, April 2012.
15. Shota Yamagiwa, Akifumi Fujishiro, Akihito Ikedo, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, "Layer-by-layer Nanoassembly of Iridium Oxide/Platinum-black for Low Impedance, High Charge Injecting Microelectrode Applications," IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2012, Paris, France, January 2012.
16. Shogo Morita, Akifumi Fujishiro, Akihito Ikedo, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, "Fabrication of Force Sensitive Penetrating Electrical Neuroprobe Arrays," IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2012, Paris, France, January 2012.
17. Akihiro Goryu, Akihito Ikedo, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, "Electrical Catching and Transfer of Nanoparticles via Nanotip Silicon Probe Arrays," 16th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers '11), Beijing, China, June 2011.
18. Akihito Ikedo, Makoto Ishida and **Takeshi Kawano**, "Temperature Sensitive Microwire Arrays for Artificial Whisker Electronics," IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2011, Cancun, Mexico, January 2011.
19. Akifumi Fujishiro, Hidekazu Kaneko, Takahiro Kawashima, Makoto Ishida and **Takeshi**

<u>Kawano</u>, "A Penetrating Micro-scale Diameter Probe Array for in-vivo Neuron Spike Recordings," IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2011, Cancun, Mexico, January 2011.

20. Masahiro Sakata, Akihiro Goryu, Akihito Ikedo, Tetsuhiro Harimoto, Makoto Ishida and <u>Takeshi Kawano</u>, "A Vertical Micro-scale Light Guiding Silicon Dioxide Tube Array for Optical Neurostimulator," IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2011, Cancun, Mexico, January 2011.

招待講演その他

1. <u>Takeshi Kawano</u>, "3D Integrated Micro/nanowires for Electrical, Chemical, Optical Neural Interfaces", The IRAGO Conference 2015, Aichi, Japan, October 22 - 23, 2015 (Invited).
2. <u>Takeshi Kawano</u>, "Electrical, Chemical, Optical Micro/nanoscale Neuroprobes", The 7th Asia- Pacific Conference on Transducers and Micro/Nano Technologies (APCOT), Daegu, Korea, June 29 - July 2, 2014 (Invited).
3. <u>河野剛士</u> "ナノスケールニューロプローブアレイデバイス", 2013 春季講演会(神奈川工科大)シンポジウム, ナノバイオデバイスを利用した生命機能解明と医療応用, 第60回応用物理学関係連合講演会, 2013年3月(招待講演).
4. <u>河野剛士</u> "ニューラルインタフェースデバイスの研究", 第1回 ICE Cube Center 研究会(第67回精密工学研究所シンポジウム, Green ICE Initiative 3rd Technical Workshop for Open Innovation), 2012年11月(招待講演).
5. <u>Takeshi Kawano</u>, NBIC2 Korea-U.S.-Japan Workshop, KIST, Seoul, Republic of Korea, October 15-16, 2012 (Statement speaker and session moderator).
6. 河野剛士 "マイクロ/ナノワイヤーアレイセンサデバイス", 第26回 エレクトロニクス実装学会春季講演大会, 2012年3月(招待講演).
7. 河野剛士 "ニューラルインタフェースマイクロプローブ／チューブアレイデバイス", 立命館大学,理工学部ロボティックス学科合同セミナー, 2011年10月(招待講演).
8. Takeshi Kawano "Vertically Integrated Silicon Wires for Neural Interface and Artificial Whisker Electronics", Department seminor, KAIST, Republic of Korea, February 2011 (Invited).

受賞

研究奨励賞
学会名:応用物理学会集積化 MEMS 技術研究会
第4回「集積化 MEMS シンポジウム」
受賞者:森田翔伍、藤城彬史、池戸昭仁、石田誠、河野剛士
タイトル:垂直配向シリコンワイヤーのフォースセンサ型バイオプローブ応用 (Force-Sensitive Three-dimensional Silicon-microwire Bioprobe Arrays)

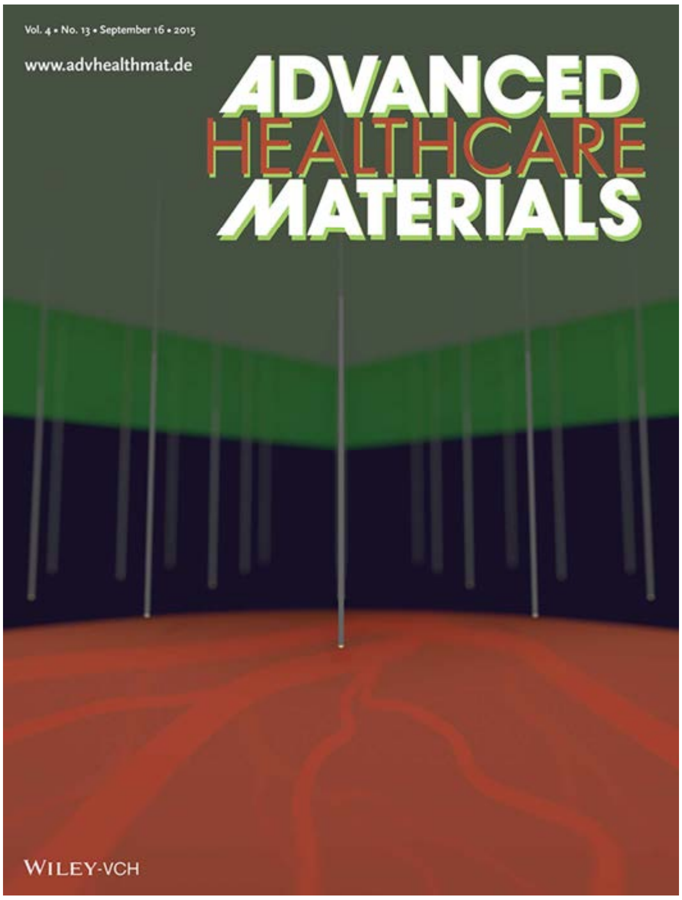
プレスリリース

1. Super-small needle technology for the brain （2015, 8）
   EurekAlert!, American Association for the Advancement of Science (AAAS)
   http://www.eurekalert.org/pub_releases/2015-08/tuot-snt081015.php
2. 世界最小の神経電極を開発～脳科学研究を加速する新たなツール～（2015 年 10 月 14 日）
   国立大学法人豊橋技術科学大学 Press Release

その他

学術雑誌表紙

Satoshi Yagi, Shota Yamagiwa, Yoshihiro Kubota, Hirohito Sawahata, Rika Numano, Tatsuya Imashioya, Hideo Oi, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, Dissolvable Base Scaffolds allow Tissue Penetration of High-aspect-ratio Flexible Microneedles, Advanced Healthcare Materials, 2015, Vol. 4, pp. 1949-1955. [Inside cover page article]



# 研　究　報　告　書

## 「脳の構造的･機能的左右非対称性の解明」

研究タイプ：大挑戦型（延長有／増額有）
研究期間：　平成 22 年 10 月～平成 28 年 3 月
研　究　者：　玉田　篤史

1．　研究のねらい

脳は構造的にはほぼ左右対称であるとされるが、機能的には明らかに非対称であり、たとえばヒトでは左大脳半球に言語機能、右半球に空間操作機能などが優位に局在する。左半球と右半球は構造的にどのように違うのか？どのようにして機能的非対称が生じるのか？なぜ言語野は右半球でなく左半球に形成されるのか？局在する機能はどのような情報処理機構により生じるのか？という問題は未解明の謎であり、言語･思考･認識などの高次精神機能の分子的･構造的基盤および発生･発達機構、さらには、それらの機能の破綻を伴う精神･神経疾患の原因･治療方法を考える上で重要な鍵となる。本研究では、我々が最近報告した「らせん分子モーター駆動による神経細胞の回転･旋回運動」という新規の概念を切り口として、脳の構造的･機能的左右非対称性の形成･発現メカニズムを分子･細胞･神経回路･個体の各階層において理解することを目的とする。さらに、左右非対称性の理解を突破口として、脳の情報処理機構の本質に迫ることを最終的な目標とする。

2．　研究成果

（1）概要

これまで根拠なく左右対称であるとみなされてきた脳内の神経回路が実は左右非対称であり、左巻き（反時計回り）に渦を巻いた構造をとっていることが明らかとなった。このことは、神経回路上を伝搬していく神経活動も同様な渦巻きパターンを取っていることを示唆するものである。またこれと並行して、分子モーターの遺伝子改変により神経細胞の回転運動パターンを操作する技術を開発し、本来右回転である神経細胞を逆の左回転にすることが可能となりつつある。

（2）詳細

**研究テーマA：　　　脳の構造的左右非対称性の形成メカニズムの解明**

このテーマでは、これまで培養細胞でしか報告されていない神経突起の一方向旋回とそれに起因する左右非対称な神経回路が脳に存在する証拠を見出すことを目的として研究を行ってきた。本研究において、「神経細胞の右ねじ回転運動特性が神経回路の左渦巻き非対称構造を生み出す」との新たな仮説を提唱した。主に着目した系は脳梁投射を始めとする交連投射系である。脳梁線維は正中線を挟んで左右対称な領野間を相反的に結ぶとされるが、神経突起が層境界部での接着性の差により脳表面からみて左旋回すると想定し、回路全体が反時計回り（左巻き）方向に捻じれて左右非対称な構造を取ると予想した。この仮説を検証

するために、様々な神経トレーサー等を用いて軸索投射を標識し、軸索走行パターンを可視化し、反時計回りに捻じれた構造を取ることを見いだした。本研究で発見した神経回路の左渦巻き構造は、全く新規の概念であるが、神経細胞の回転運動から理論的に予想された構造と一致するものであった。さらに、非対称性の詳細な定量的解析を行うことを目的として、軸索標識した脳の3次元画像に対して、輝度勾配をベースにした構造テンソルを計算し、その固有ベクトルから線維の方位を検出し、神経線維の曲率を求めて、線維をトラッキングし、神経走行パターンを数値化する方法を開発した。

**研究テーマB:　　　脳の機能的左右非対称性の発現メカニズムの解明**

　研究テーマＡの研究により左渦巻き構造をとることが分かった脳梁投射系を対象として、神経活動が左渦巻き方向の伝搬特性をもつかどうか解析することを目的としている。高い時間分解能で神経活動の空間的伝搬特性を解析するための手法として、膜電位感受性色素による光学的計測を選択し、大挑戦型の延長期間において、膜電位計測システムを導入した。In vivo イメージングによりマウス大脳皮質の膜電位を計測し、その時空間的伝搬パターンを解析する手法を確立しつつある。現在、この手法を用いて神経活動の伝搬特性、特に旋回パターンを数値的解析し、詳細を明らかにしようとしているところである。

**研究テーマC:　　　神経細胞の回転･旋回運動と脳の左右非対称性との因果関係の解明**

　本テーマでは、まず、培養下の神経細胞の回転･旋回運動を計測するタイムラプスイメージング法および運動パターンを解析する手法を開発した。ピエゾドライブを用いた高速3次元タイムラプス顕微鏡システムを用いて、神経突起先端の成長円錐の微分干渉像の高速度断層撮影を行った。得られた微分干渉画像に対して、フーリエ変換の一種であるリース変換を適用して位相情報を輝度情報に変換し、線形的に扱える形式にした。変換画像を重ねあわせることにより3次元動画像を構築し、成長円錐の詳細な動きを可視化することに成功した。さらに、上記の構造テンソル解析法による方位検出とオプティカルフロー解析法による速度ベクトルの検出を組み合わせて、成長円錐を構成するそれぞれのフィロポディアがどの方向を向いていて、どのように動いているのか、という点について詳細に記述し、運動パターンを数値的に解析する手法の開発を行った。大挑戦型延長期間においては、これら数値解析の手法を改良し、神経成長円錐の形態･運動様式を高精度で高速に解析する方法を開発した。また、神経細胞だけでなく細胞運動全般に幅広く応用できるように改良した。本成果は、多次元の顕微鏡画像データから、恣意性を交えることなく、客観的に物体の形態･運動を解析する手法を提案するものである。

　さらに、モーター分子の遺伝子改変により、培養神経細胞の回転運動を阻害･亢進･逆転する制御方法を開発した。具体的には、回転を駆動する分子であるミオシン V の分子構造を変化させて神経細胞の回転特性を操作することを目指した。9アミノ酸よりなる$\alpha$ヘリックスの挿入によりネックを１８０度捻じると想定される改変分子を作成し、それを神経細胞に過剰発現させる実験を行った。その結果、本来なら一方向に右回転するはずのフィロポディアが右回転と

左回転を交互に繰り返すという現象が観察された。この現象は、内在性の正常分子による右回転と過剰発現させた改変分子による左回転の拮抗状態を反映しているのではないかと解釈される。この研究成果は、「モーター分子の立体構造がモーターのらせん運動性を決定し、それが神経細胞の回転運動の特性を決定する」という新しい知見をもたらすものであり、生物物理学の分野として重要な発見である。さらに、この手法を用いて、神経細胞の回転運動を自在に制御することが可能となり、回転運動と非対称性形成の因果関係を実験的に検証する道が開けた。

## 3.　今後の展開

本研究成果により、これまで根拠なく左右対称であるとみなされてきた脳内の神経回路が実は左右非対称であり、左巻き（反時計回り）に渦を巻いた構造をとっていることが明らかとなった（研究テーマ A の成果）。この事実は、神経回路上を伝搬していく神経活動も同様な渦巻きパターンを取っていることを示唆するものである（研究テーマ B の成果）。従ってこれらの研究成果は、「神経回路と神経活動パターンの左渦巻き構造が、左半球での言語機能や右半球での空間操作機能などの左右半球に特化した機能の発現の源泉となっている」との仮説を支持している。この仮説を基にして研究を進めることで、左右半球での機能分化のメカニズムに迫ることができると予想される。また、分子モーターの遺伝子改変により神経細胞の回転運動パターンを操作する技術を開発し、本来右回転である神経細胞を逆の左回転にすることが可能となりつつある（研究テーマ C の成果）。分子から細胞レベルで確立した技術を個体レベルに応用し、「分子モーターの遺伝子を個体レベルで操作することで脳の左右を逆転させる」ことが可能になり、脳の左右非対称性の解明に貢献できると考えられる。

## 4.　評価

### （1）自己評価

（研究者）

さきがけ研究期間においては、実験手技的に関して試行錯誤した面はあるが、当初設定した研究のねらいからは外れることなく研究を進めることができた。研究テーマ A の脳の構造的非対称性に関しては、軸索走行が反時計回り（左巻き）方向に捻じるという新規の現象を見いだすことができた。当初は見た目の印象でしか議論ができないような曖昧なデータであったので、走行パターンを数値化する手法の開発を行った。これにより定量的で科学的な議論を可能にすることができたと考えられる。研究テーマ B の機能的非対称性に関しては、なかなか研究を進展させることができなかったが、延長期間において神経活動の伝搬特性の解析手法をほぼ確立することができた。研究テーマ C に関しては、モーター分子改変により、神経細胞の回転運動を細胞レベルで制御する手法が確立できている。課題全体としては、定量的議論をするために実験手法の開発に立ち返る必要性が出て、さらにその開発が予想以上に困難で時間を要したことから、当初計画したスピードで研究を進めることが難しかった。しかし現在、技術的な問題はほぼ解決できているので、今後は脳の左右非対称性の解明とその制御に向けて研究を進展させていく予定である。また、本課題の研究遂行での必要性から副産物として新たな技術（微分干渉観察法で物体を3次元可視化する技術、構造テンソルにより物体の形状を解析する技術、オプティカルフロー解析により物体の運動を解析する技術）を開発するこ

とができた。これらの新技術は、多次元バイオイメージングの分野において、有用な解析技術として利用されるものと期待される。

（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）。

（研究総括）

脳の形態はほぼ左右対称であるが、機能的には非対称である。たとえば、ヒトでは左大脳半球に言語機能、右半球に空間操作機能などが優位に局在する。本研究は、自ら提案した「らせん分子モーター駆動による神経細胞の回転・旋回運動」という新規の概念を切り口として、脳の構造的・機能的左右非対称性の形成・発現メカニズムを分子・細胞・神経回路・個体の各階層において理解することを目的としている。

研究目的はほぼ達成され、新しい概念に基づいて困難な目標に挑み、それに成功したことを高く評価したい。3年間の研究で基本的な道筋について立証したが、その詳細な証明にはさらに2年間の大挑戦課題としての延長期間が有効に活用された。

本研究で脳内神経回路が左右非対称であり、左巻き（反時計回り）に渦を巻いた構造をとることを明らかとした。この研究の過程で分子モーターの遺伝子改変により神経細胞の回転運動パターンを操作する技術を開発し、本来右回転である神経細胞を逆の左回転にすることを可能とした。

挑戦的な研究であるため、その過程で種々の新しい実験手技を開発した。研究テーマ A の脳の構造的非対称性に関しては、軸索走行が反時計回り（左巻き）方向に捻じるという新規の現象を見出した。定量的検討のため走行パターンを数値化する手法を開発した。研究テーマ B の機能的非対称性に関して、延長期間において神経活動の伝搬特性の解析手法をほぼ確立した。研究テーマ C に関しては、モーター分子改変により、神経細胞の回転運動を細胞レベルで制御する手法を確立した。課題全体としては、定量的議論を行うために実験手法を開発し、技術的な問題はほぼ解決できた。

本研究の成果等を踏まえ、本研究者は科研費「挑戦的萌芽研究」（形態形成の全自動数値解析法の開発と神経細胞のキラル構造とらせん運動への適用）が採択された。

## 5. 主な研究成果リスト

### （1）論文（原著論文）発表

| |
|---|
| 1. Torigoe M, Yamauchi K, Tamada A, Matsuda I, Aiba A, Castellani V, Murakami F (2013)<br>Role of neuropilin-2 in the ipsilateral growth of midbrain dopaminergic axons.<br>Eur J Neurosci.37,1573–1583. |
| 2. Takemoto M, Hattori Y, Zhao H, Sato H, Tamada A, Sasaki S, Nakajima K, Yamamoto N (2011)<br>Laminar and areal expression of Unc5d and its role in cortical cell survival.<br>Cerebral Cortex 21(8):1925–1934. |

### （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）
玉田篤史
神経成長円錐の3次元イメージングとキネマティクス解析
シンポジウム「神経・血管の発生と新生：多角的アプローチで目指す未踏峰」
第 121 回日本解剖学会、郡山、2016

玉田篤史、五十嵐道弘
顕微鏡画像を用いた神経細胞の構造および運動の自動数値解析手法の開発
第 38 回日本神経科学大会、神戸、2015

玉田篤史
細胞運動の可視化・数値化技術の開発と脳の左右非対称性研究への応用
日本機械学会、第 27 回バイオエンジニアリング講演会、新潟、招待講演、2015

Tamada, A. and Igarashi, M.
Riesz transform-assisted differential interference contrast imaging: Application to three-dimensional kinematic analysis of the growth cone motility.
Society for Neuroscience 2014, Washington DC, USA, 2014

玉田篤史、五十嵐道弘
Riesz 変換微分干渉イメージング法の開発と成長円錐の 3 次元運動解析への適用
第 37 回日本神経科学大会、横浜、2014

Tamada, A. and Igarashi, M.
Riesz transform-assisted differential interference contrast imaging for three-dimensional visualization and quantitative analysis of asymmetric neurite extension and growth cone motility.
7th Federation of Europian Neuroscience Societies (FENS) Forum of Neuroscience, Milan, Italy, 2014

玉田篤史、村上富士夫
成長円錐の走行制御と神経回路形成
脳神経科学イラストレイテッド（第3版）、第3章−4、羊土社, 2013

玉田篤史、五十嵐道弘
成長円錐フィロポディアおよび神経突起の非対称性回転運動の起源
第 35 回日本神経科学大会、横浜、2012

# 研 究 報 告 書

## 「社会ダイナミックスの多様性を脳活動から読む進化型強化学習」

研究タイプ:通常型
研究期間: 平成 22 年 10 月～平成 28 年 3 月
研 究 者: 春野 雅彦

1. 研究のねらい

ヒトは、学校、職場、国家などからなる巨大社会を作り上げ、その中でお金や労働といったリソースを分けながら生きている。また、現代社会では、"Diversity"が 1 つのキーワードとなっており、構成員に見られる個人差、多様性をうまく取り込み協力行動を積極的に引き出す必要がある。 近年、意思決定の神経メカニズムの研究が進展したことで、複数の人の間での分配に関する研究も始まっている。しかし、分配に見られる個人差や、役割分担の分化といった社会のダイナミックスの背後に存在する神経メカニズムには殆ど手がついていない。

ヒトは長い進化の過程を経て社会的な存在へと変化してきた。分配行動における意思決定には各人のデフォルトと言っても良い直感的な好み(social value orientation)で決まる部分と戦略的思考で決まる部分があり、その両者は学習と遺伝的要因により決定されると考えられる。本研究では社会における分配行動の進化型強化学習モデルを構築しその脳内メカニズムを明らかにする。具体的には、脳内の原始的な構造で表現されると考えられる被験者が持つデフォルトの好みと、高度に発達した認知メカニズムを必要とする戦略的意思決定の神経メカニズムを明らかにし、これら複数のタイプの社会性が社会と個人の双方にどう影響するのかを個人差の観点から考察する。 さらに、これらの脳活動の遺伝子背景を明らかにし、最終的には脳活動を操作することで"協力行動の頻度を増やす"行動制御の実現を目指す。

2. 研究成果

(1)概要

上記の研究のねらいに基づき、本研究ではヒトの分配行動の効用関数が不平等回避、罪悪感回避から構成されることを仮説とした。 不平等回避は自分と相手の取り分(報酬)の差を出来るだけ小さくすることであるのに対し、罪悪感回避とは、相手の期待と相手の実際の取り分の差をできるだけ小さくすることである。両者は一見似ているように見えるが、前者が自己と他者の取り分の差に対する静的なプロセスであるのに対し、後者は相手の期待を毎回推定し実際の取り分との差を計算する動的なプロセスである。従って、私は前者が主に皮質下脳領域に依存する直感的なプロセスであり、後者が主に前頭葉皮質に依存する熟慮的プロセスであると考えた。 つまり、従来は一括りにされてきた分配における協力行動が、脳の中では進化的に異なる複数のプロセスで実現され、そしてそれぞれのプロセスが我々の社会に対し大きな意味を持つと考えた。より具体的には、本研究で以下の 2 つの研究テーマを設定した。

**研究テーマ A 進化型強化学習モデルの構築と実験的証明**
**研究テーマ B 行動制御への応用**

（2）詳細

**研究テーマＡ 進化型強化学習モデルの構築と実験的証明**

(a) Social value orientation が皮質下領域に依存する直感であることの証明

分配行動において長く研究されてきた個人差である social value orientation は直感であり、皮質下領域に依存することを証明する。Social value orientation は匿名の他者との報酬分配行動に応じて人を prosocial(向社会的)、individualistic(個人的)、competitive(競争的)の 3 タイプに分類する。向社会的な人は自分と他者の報酬の和を最大にして差を最小にする。一方、個人的な人は他者の報酬に関係なく、自分の報酬を最大化し、競争的な人は他者に対する自分のアドバンテージを最大化する選択をする。

向社会的な被験者と個人的な被験者に公平性に基づき意思決定を行うゲームを fMRI 計測時に行ってもらった。この課題には、ゲームと同時に乱数を記憶させ背外側前頭前野を使用、及びそのような要求がない 2 条件がある。 この課題により、社会性の個人差における背外側前頭前野の機能を調べることが出来る。具体的には、報酬の差に対する両者の行動差を背外側前頭前野が作り出しているのであれば、乱数の記憶により両者の行動差が小さくなることが予測され、逆に皮質下の領域が主要な働きをしているのであれば、乱数の記憶により背外側前頭前野の干渉を排除することで、両者の行動差がより顕著になるものと予想される。さらに、この行動変化とそれに付随する fMRI 信号の変化を見ることで、社会性の個人差における大脳皮質領域と皮質下領域の役割が明らかになる。

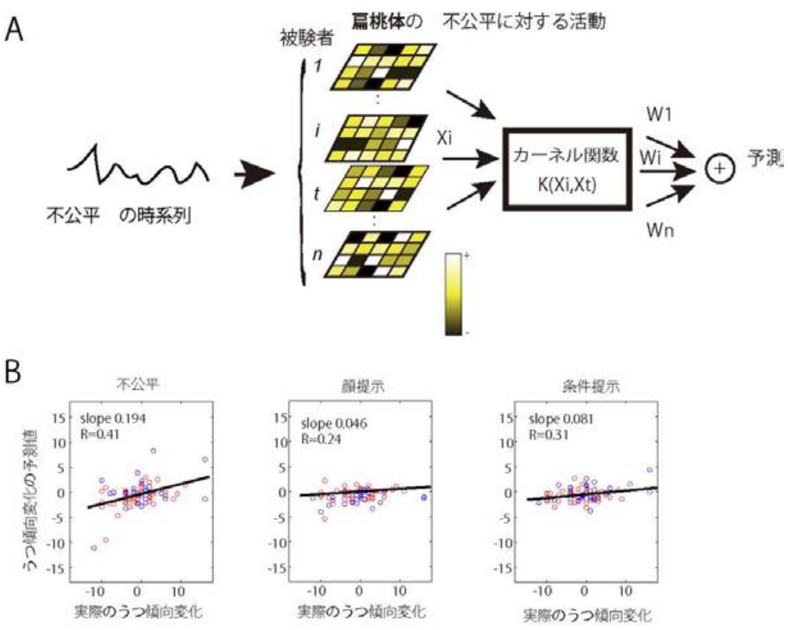
実験の結果、背外側前頭前野を乱数記憶に使用すると、向社会的な人はより向社会的、個人的な人はより個人的な行動を示した。この時の fMRI データを解析した結果、両者の差は扁桃体と側坐核の活動に現れることが明らかとなった。 これらの結果は社会的な人が行う不平等回避は直感的プロセスであり、その神経基盤が扁桃体と側坐核であることを示唆している(Haruno et al., 2014)。 なお、本研究が発表される前に Rand 等によって時間的に早い行動は必ずより社会的になる(直感は社会的)との結果が報告され注目されたが、後にこれは誤りであることが明らかとなった。 今回の研究により、social value orientation は直感であり、認知負荷を掛けると社会的な人はより社会的になり、個人的な人はより個人的になることが世界で初めて示された。

(b) 格差に対する扁桃体の活動パターンから将来のうつ傾向を予測

直感的・無意識的な不平等回避が扁桃体に依存することにどのような意味があるであろうか? 一つの可能性は不平等が無意識的にストレスと働くことである。 過去 30 年の疫学研究により社会格差と精神疾患、中でもうつ病との関係が明らかにされている(例えば White Hall study)。また、近年の画像研究によりうつ病患者において扁桃体の fMRI 活動、および構造 MRI の体積が変化することが報告されている。そこで、社会格差とうつ病に見られる強い関係性に着目し、扁桃体の不平等に対する活動パターンから将来のうつ傾向の変化を予測できるのではないかという仮説を立てた。

実際、social value orientation と関係する扁桃体の不平等に対する脳活動パターンにカー

ネルを用いたスパースベイズ回帰法(下図 A)を適用することで、各人の一年後のうつ傾向変化を予測することに成功した(下図 B 左, Tanaka, Yamamoto & Haruno 投稿中、顔提示(中)や条件提示(右)など不平等以外に対する脳活動パターンからは予測できないことに注意)。




(c) 向社会性の遺伝子基盤

向社会性の遺伝子基盤についても検討を行い、自分と他者の報酬の絶対値に不平等回避に関与し、扁桃体の活動を変える遺伝子を、向社会的な人の中で自分の報酬が他者より多い場合に不平等を回避することに関わり、同じく扁桃体の活動を変える遺伝子等を発見している。

(d) 罪悪感の神経基盤

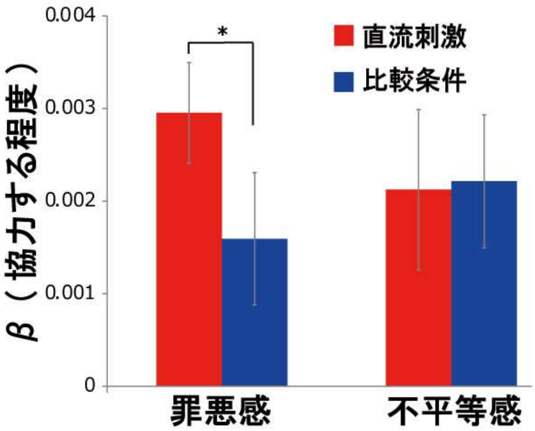
ここまで扁桃体や側坐核といった皮質下領域が向社会性に対してもつ重要性を示してきた。それではヒトの認知機能の中枢である前頭前野は何もしていないのだろうか？　不平等と同様に、ヒトの社会行動に大きな影響を与えている罪悪感が背外側前頭前野に表現されるのではないかとの仮説を立てた。罪悪感は、相手の期待と、仮に自分がある行動をした場合に相手が得る実際の値との差で申し訳なさを表すことができる。計算理論に基づき不平等と罪悪感を独立に設定できる課題を新たに考案し、fMRI実験を行った。その結果、不平等との相関はこれまでの研究と同様に扁桃体、側坐核に見られたのに対し、罪悪感との相関は右の背外側前頭前野に見られた(Nihonsugi, Ihara & Haruno 2015, 下図左)。

**研究テーマＢ 行動制御への応用**

そこで一歩進めて、本当に罪悪感が背外側前頭前野に表現されるなら、頚頭外直流電流で前頭前野を刺激することでこの場所の脳活動を上昇させ、不平等の処理に影響を与えずに罪悪感のみを増やせるのではないかと考えた。頚頭外直流電流刺激を行う場合と行わない

場合のそれぞれに、計算モデルを用いて不平等回避、罪悪感回避の係数が変化するかどうかを確認した。

実験の結果、頚頭外直流電流刺激により罪悪感のみを増加させ（下図右）、前頭前野の脳活動と罪悪感の間の因果関係を示すことが出来た。これらの結果は進化的に古い扁桃体と、進化的に新しい前頭前野は社会行動において異なる機能を果たすことを示しており、精神疾患や社会行動の理解に役立つと考えられる。 加えて、本結果は脳内の別々の計算プロセスを選択的に操作できたことを示しており、将来的な応用が期待される。


3. 今後の展開

本研究では、計算モデルを用いた定量的な解析と選択的操作を用いることで、従来は単体の協力行動(向社会行動)として扱われてきたものが、実際には皮質下領域と前頭葉皮質の進化的に異なる複数プロセスにより実現されることを示した。 今後は、超高磁場 MRI によるミリ以下の空間解像度と、皮質下領域の内部構造、皮質の層内・層間情報処理を考慮した計算モデルの融合により扁桃体、大脳皮質で行われる情報処理を明確化することが神経科学的な第一の課題である。 同時にこれら複数の神経メカニズムが精神疾患、SNSなどの実社会行動に対して意味するところを定量的に評価することも必要である。

4. 評価

（1）自己評価

（研究者）

本研究では、計算モデルを用いた定量的な解析と選択的操作を用いることで、従来は単体とみなされてきた協力行動、向社会行動が、進化的に異なる皮質下領域と前頭葉皮質における複雑性の異なるプロセス(不平等回避と罪悪感回避)により実現されることを示した。 扁桃体の活動がボトムアップに向社会性の向上をもたらすという考え方に当初は懐疑的な見方もあったが、薬理学的な手法を用いたヒトの研究、サルを用いたオキシトシン吸引の研究などによって扁桃体と向社会性の関係が示され、我々の考え方が次第に定着してきている。 一方、背外側前頭前野と罪悪感回避の関係、および計算モデルを用いた因果性の証明についても社会神経科学に重要な貢献が出来たと考えている。このように計算モデルを用いた定量的手法を用い、社会ダイナミックスにおいて進化的に異なる脳領域が担う異なる複雑性のプロセス

の存在を証明し、選択的操作ができた点で当初の目標はほぼ達成できたと考える。 一方で、進化のプロセスを直接モデル化することは自由パラメータ数が多くなり過ぎる等の問題で必ずしも成功していない。 今後は、より抽象的なモデルを検討するなどの方法で検討を行いたい。

（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）。

（研究総括）

ヒトの分配行動における意思決定には各人の「直感的好み」で決まる部分と「戦略的思考」で決まる部分があり、その両者は学習と遺伝的要因により決定される。本研究は「社会における分配行動の進化型強化学習モデル」を構築し、その脳内メカニズムを明らかにすることを目的としている。すなわち、脳内の古い構造で表現されると考えられる被験者の「直観的好み」と、高度に発達した認知メカニズムを必要とする「戦略的意思決定」との神経メカニズムを明らかにし、これらのタイプの社会性が社会と個人の双方にどう影響するのかを「個人差の観点」から考察した。さらに大きな戦略的目標としては、これらの脳活動の遺伝子背景を明らかにし、最終的には脳活動を操作することで「協力行動の頻度を増やす」行動制御の実現を目指している。

本研究では心理的・計算論的方法論、遺伝子多型の分析を用いることにより、当初の目的を達成し、将来への基礎を築いたことを高く評価したい。また、領域内の共同研究にも積極的に参加したことも評価したい。

本研究では、計算モデルを用いた定量的な解析と選択的操作を用いることで、従来は単体とみなされてきた協力行動、向社会行動が、進化的に異なる「皮質下領域」と「前頭葉皮質」における「複雑性の異なるプロセス(不平等回避／罪悪感回避)」により実現されることを示した。「扁桃体の活動がボトムアップに向社会性の向上をもたらす」という本研究者の考え方は、薬理学的手法を用いたヒト研究、サルを用いたオキシトシン吸引研究などによって「扁桃体と向社会性の関係」が示されたことにより次第に定着してきた。一方、背外側前頭前野と罪悪感回避の関係、および計算モデルを用いた因果性の証明についても社会神経科学に重要な貢献が出来た。このように計算モデルを用いた定量的手法を用い、社会ダイナミックスにおいて進化的に異なる脳領域が担う異なる複雑性のプロセスの存在を証明し、選択的操作ができた点で当初の目標はほぼ達成できたと考えられる。

これらの成果は今後の研究を通じて、脳活動の遺伝子背景を明らかにし、最終的には脳活動を生命倫理が許す範囲内で操作することで“協力行動の頻度を増やす”行動制御の実現を図る等、実社会において持つ意味が明らかにされることが期待される。なお、本研究者はCREST 事業（社会脳科学と自然言語処理による社会的態度とストレスの予測）において、さらに研究を発展させることが決まっている。

５． 主な研究成果リスト

（１）論文（原著論文）発表

| |
|---|
| 1. Nihonsugi T, Ihara A, **Haruno M.** Selective increase of intention-based economic decisions by noninvasive brain stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex. J Neurosci. 35:3412-3419. (2015) |
| 2. **Haruno M,** Kimura M, Frith CD. Activity in the nucleus accumbens and amygdala underlies individual differences in prosocial and individualistic economic choices. J Cogn Neurosci. 26:1861-1870. (2014) |
| 3. Watanabe N, Sakagami M, **Haruno M.** Reward prediction error signal enhanced by striatum-amygdala interaction explains the acceleration of probabilistic reward learning by emotion. J Neurosci. 33:4487-4493. (2013) |
| 4. Suzuki S, Harasawa N, Ueno K, Gardner JL, Ichinohe N, **Haruno M**, Cheng K, Nakahara H. Learning to Simulate Others' Decisions. Neuron. 74: 1125-1137. (2012) |
| 5. Enomoto K, Matsumoto N, Nakai S, Satoh T, Sato TK, Ueda Y, Inokawa H, **Haruno M**, Kimura M. Dopamine neurons learn to encode the long-term value of multiple future rewards. Proc Natl Acad Sci U S A. 108:15462-7. (2011) |

（２）特許出願

研究期間累積件数：1 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）

学会発表

・Tanaka T. Yamamto T, Haruno M. (2015) Amygdala activity induced by the inequity predicts long-term change of depression index (COSYNE 2015).

・Nihonsugi T & Haruno M. (2014) Computational model-based tDCS selectively enhances guilt-aversion based prosocial behavior. Annual Conference on Computational and Systems Neuroscience (COSYNE 2014).

・ Watanabe N & **Haruno M.**, (2011) Enhanced reward prediction error explains the accelerated cue-reward association learning by emotional facial expressions. Annual Conference on Computational and Systems Neuroscience (COSYNE 2011).

テレビ報道

NHK スペシャル「病の起源」

NHK E テレ オイコノミア

新聞報道

「罪悪感 前頭前野が関与」 読売新聞 2015/3/9 2015/2/24 その他多数

雑誌

脳科学でみる税という制度 中央公論 April 2013 116-118

損得勘定の脳科学 ニュートン 2013 6 月号 88-93

# 研　究　報　告　書

## 「ベイジアンネットに基づく視覚皮質モデルと高次視覚野からの認知的情報の解読」

研究タイプ：通常型
研究期間：　平成２２年１０月～平成２８年３月
研 究 者：　細谷　晴夫

### １．　研究のねらい

近年の脳の視覚生理学の研究の発展により、視覚系のメカニズムの全体像が明らかになってきた。その知見を利用して、初期視覚野の活動を解読することに成功した、という目覚ましい研究結果も出てきた。もし、さらに一歩進んで、高次視覚野の活動から、視覚対象物に関する認知的な情報を解読することができれば、有用な BMI の応用が期待できる。例えば、ALS（筋萎縮性側索硬化症）のような全身に障害のある患者は、自ら意思を伝えるということが困難であるが、そういう人の高次視覚野の活動から、欲しいものは何かという情報を認知的レベルで読み出すことができれば、社会生活の質向上にも繋がるだろう。しかしながら、現段階では、高次視覚野の性質には不明な点が多いために、その活動を十分な精度で解読することは困難である。

高次視覚野の理解を加速させるためには、抽象的で予想しづらい高次視覚野の性質を、システマティックに予測できるような数理モデルが必要不可欠と考えられる。本研究では、視覚系が、自然画像の統計的性質を学習し、階層的なネットワーク状に表現しているとともに、そのように獲得した知識を活用した確率的な推論過程によって、様々な情報処理を行っているという仮説をおく。そのような仮説に基づいた具体的な理論として、機械学習の枠組みの一つである「ベイジアンネット」に基づいた視覚モデルを構築する。本研究では、視覚系に構築したモデルを計算機上で実現し、シミュレーションによって、実験的に知られる視覚系の性質を再現し、それを利用した高次視覚皮質の活動の解読手法へと繋げて行くことが目的である。

### ２．　研究成果

（１）概要

本研究の主な研究内容は、視覚系の理論の構築と実験事実の再現である。本研究では、「ベイジアンネット」と呼ばれる理論を用いてモデル構築を行った。特に、通常の理論では連続変数を使うことが多いが、将来的な大規模化を念頭に、離散変数を使うことによって効率化を図った。尤度最大化に基づいた学習アルゴリズムを構築し、２層ないし４層からなるネットワークを自然画像によって訓練を行った。過去の神経生理学で行われた実験をシミュレートし、定性的・定量的比較を行ったところ、V1（一次視覚野）の方位・周波数・位相の選択性、および盲点充填現象、V2（二次視覚野）の方位統合・角度選択性、V4（四次視覚野）の曲率選択性を再現した（論文[1,3]と会議発表[2]）。

しかしこのモデルでは、離散化による副作用として、いくつかの生理学的性質の再現が困難で、モデルが複雑で理解しにくいという難点があった。そのため、改めて連続変数を使ったより単純な「スパース符号化」理論を用いて階層的モデルを再構築した。その結果、上述の生理学的性質の他に、V2 の抑制性の性質、V4 の局所曲率選択性も再現できた。また詳細にモデ

ルを解析したところ、自然画像に現れる「輪郭」を表現するモデル細胞だけでなく、「角」を表現するものも多数存在し、これらが生理学的特性の再現に大きく寄与していたこともわかった（論文[5]、プレスリリース[3]、会議発表[4]）。自然画像の教師なし学習で、3つの V2 の性質、2つの V4 の性質を同時に再現したのは、本研究が最初となる。

上記のモデル研究の過程で、V2 の生理学的性質の再現のためには、「強い次元削減」という操作がモデルに含まれる必要であるということを発見した。そのため、この操作に焦点を当て、その理論的な性質を解析した研究も行った（会議発表[5]）。また、モデル研究の結果を検証するため、サルの V2 の神経活動データを、2次モデルを用いたベイズ推定によって解析する研究も行った。その結果、V2 細胞の表現する特徴は、似た方位の統合がほとんどで、本研究のモデルから予測されたものとも適合していた。一方、古典的な位置や回転に関する恒常性は限定的な結果となり、この知見はモデル設計への重要なフィードバックとなった（会議発表[1]）。

（2）詳細

本研究ではまず、離散多値ベイジアンネットという枠組みを、視覚系モデルとして用いた。これは、ユニット（ニューロン、もしくはコラムのようなニューロン群を想定）の状態を on/off に単純化するとともに、多数のユニットをグループ化し、同時に1つのみ on になれるスパース制約を課していると見ることができる（スパース性は実際の神経系に広く見られる）。このような単純化により、通常の連続変数のネットワークモデルよりも効率を上げ、大規模化を目指すことができると考えられる。このようなモデルのために、尤度最大化に基づいた教師なし学習アルゴリズムを設計した。そして、自然画像入力に適用することによって、視覚皮質の V1 単純型細胞、および V2 細胞の古典的な受容野特性が定性的・定量的に再現できることを示した。定量的な神経科学データとしては、De Valois らの V1 の方位・周波数選択性や、Anzai らの V2 の方位統合の性質、Ito と Komatsu の V2 の角度選択性と比較した。さらに、本モデルは、ベイズ推論によって、入力から内部状態を推論するボトムアップの計算だけでなく、内部状態から入力の一部を推論するトップダウンの計算も実現できる。これを利用して、Matsumoto らが V1 に発見した盲点充填の現象を再現した。（論文[1,3]）。さらに、このモデルを拡張し、自然画像で学習した4層のネットワークで、Pasupathy と Conner が発見した V4 の曲率選択性も再現できることも分かった（会議発表[2]）。

しかし、上記のモデルでは、離散変数を用いることの副作用として、自然画像の詳細な特徴を反映できず、いくつかの生理学的性質の再現が困難であることもわかった。また、モデルが複雑で理解しにくいという欠点も発表する過程で実感した。そこで、改めて連続状態を用いたより単純な「スパース符号化」理論に基づいて、階層的モデルを構築し直した。（スパース符号化理論はベイジアンネットの一種として定式化可能である。）このモデルをやはり自然画像で学習させたところ、前述の V2 と V4 の性質の他に、Schmid らの V2 の抑制反応特性と、Nandy らの局所曲率選択性の性質も再現させることができた。さらに、このモデルでは学習後のネットワークの内部表現が明確に可視化できることから、より詳細に解析したところ、自然画像に現れる「輪郭」を表現するモデル細胞とともに、「角」を表現するモデル細胞も多数存在し、これらが生理学的特性の再現に大きく寄与していたこともわかった（論文[5]、プレスリリース

[3]、会議発表[4])。本研究のモデル研究から、自然画像の統計的性質を教師なしで学習することで、初期視覚野から中間視覚野にかけての多くの性質が再現できることが示された。特に、一つのモデルで、3つのV2の性質、2つのV4の性質を同時に再現したのは、世界に先駆けて本研究が最初となる。

上記のモデル研究の過程で、モデルに「強い次元削減」という操作が含まれていることが必要であることを発見した。これは、入力信号に含まれる詳細な構造を除去するような操作であり、これを行わないと生理学的性質の再現ができなかった。この操作をより深く理解するため、この操作に焦点を当てた理論研究も行った。この中では、強い次元削減が、似た性質を持つ神経細胞を統合する「プーリング」と呼ばれる計算に相当すること、強い次元削減の一般化、ノイズ除去理論との関係などについて調べた(会議発表[5])。

一方、本モデルで自然画像から学習したV2に相当する表現が、どの程度実際のV2と近いかを検証するため、サルの V2 の神経活動データを解析した。具体的には、神経科学データ共有サイトで公開されているGallantラボのV2データを用い、ParkとPillowによって提案されたBayesian spike-triggered covariance analysisをV2用に改変した解析手法を適用することで、V2 細胞の受容野を再構成した。この方法は、刺激とそれに対する反応のデータから、ニューロンの反応を予測する2次のモデルをベイズ推定することができ、これから選択性と恒常性を同定することができる。この解析の結果によれば、V2 の表現は似た方位の線分を統合したものがほとんどを占めており、モデルから予測したものとよく似ていた。一方、位置や角度に関する恒常性は限定的という結果も出ており、当初設計したモデルで予測したものとは異なっており、モデル設計に対する重要なフィードバックになった(会議発表[1])。

3. 今後の展開

本研究では、初期視覚野から中間視覚野までの様々な性質を再現できるような、階層的な視覚系モデルが実現できた。また、本モデル研究に密接に関連する理論研究やデータ解析を行い、これらの視覚領野に関して理解を深めることができた。今後はさらにこれを発展させ、高次視覚野のモデルを構築して行く。特に、高次視覚野には様々なカテゴリに分化した情報表現がされており、本研究で得られた知見に基づき、高次視覚野のモデルの実現を行い、最終的には高次視覚野からの脳情報の高性能な解読技術へ繋げて行きたいと考えている。

4. 評価

(1)自己評価

(研究者)

本研究期間で構築した視覚系モデルは、初期視覚野から中間視覚野までの様々な性質を再現できる。特に、一つのモデルで V2 と V4 の実験事実を合計5つ説明できるようなものは、世界で始めてである。この研究を通じて得られた知見は、高次視覚野の性質の再現の重要な足がかりになり、高次視覚野の脳情報解読への一定の道筋をつけることができたと考えている。研究の実施にあたっては、視覚系のモデル研究で第一人者である Hyvärinen の研究協力を得ることができ、本研究を国際的な認知度の高い論文誌に掲載することができた。また本研究は、シミュレーションや解析に必要な計算規模が大きいため、研究費の大部分を高性能な計算機の購入に充てて、本研究をスムーズに遂行することができた。

（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）。

（研究総括）

本研究では視覚情報処理の理論モデルを構築し、それを用いたシミュレーションにより既知の実験事実を再現することによって、当該モデルの正当性を確認した。本研究は2段階で行われ、いずれも成功を収めたが、第二段階の連続変数モデルが将来的に有望であると考えられる。

本研究の目的は達成され、その成果を高く評価したい。また、「さきがけ研究」領域内外の研究者、特に実験的研究者との共同研究に努めたことも評価に値する。

研究では、第一に、「ベイジアンネット」を用い、離散変数を使うことにより効率的なモデル構築を行った。尤度最大化に基づいた学習アルゴリズムを構築、2層ないし4層からなるネットワークを自然画像によって訓練した。既知の実験をシミュレートし、定性的・定量的比較を行ったところ、方位・周波数・位相選択性、および盲点充填現象（一次視覚野）、方位統合・角度選択性（二次視覚野）、曲率選択性（四次視覚野）などの性質について既知の実験結果を再現できた。次の段階として、連続変数を使った「スパース符号化」理論を用いて階層的モデルを再構築し、上述の生理学的性質の他に、さらに V2 の抑制性の性質、V4 の局所曲率選択性も再現できた。詳細なモデル解析を行ったところ、「自然画像に現れる輪郭」を表現するモデル細胞だけでなく、「角」を表現する細胞も多数存在し、これらが生理学的特性の再現に大きく寄与したと考えられた。自然画像の教師なし学習により、3つの V2 の性質、2つの V4 の性質を同時に再現できた研究は、本研究が最初である。なお、上記モデル研究の過程で、V2 の生理学的性質再現のためには、「強い次元削減」という操作がモデルに含まれる必要があることを見出し、この操作に焦点を当て、その理論的性質を解析した。さらにモデル研究の結果を検証するため、サル V2 神経活動データを、2次モデルを用いたベイズ推定によって解析したところ、V2 細胞の表現する特徴は、似た方位の統合がほとんどであり、本研究のモデルからの予測と適合した。一方、古典的な位置・回転に関する恒常性は限定的で、この知見はモデル設計への重要なフィードバックとなった。

5.　主な研究成果リスト

（1） 論文（原著論文）発表

| |
|---|
| 1. Haruo Hosoya. Modeling V1 and V2 by multinomial multilayer belief net, NIPS 2010 workshop on Deep Learning and Unsupervised Feature Learning, 2010. |
| 2. Atushi Hashimoto, Haruo Hosoya. Abstract Category Learning. European Symposium on Artificial Neural Networks, Computational Intelligence and Machine Learning (ESANN), 2011. |
| 3. Haruo Hosoya. Multinomial Bayesian learning for modeling classical and non-classical receptive field properties. Neural Computation, 24(8):2119-2150, 2012. |
| 4. Hiroki Terashima, Haruo Hosoya, Toshiki Tani, Noritaka Ichinohe, Masato Okada. Sparse coding of harmonic vocalization in monkey auditory cortex. Neurocomputing Volume 103, 14-21, 2013. |
| 5. Hosoya H, Hyvärinen A. A Hierarchical Statistical Model of Natural Images Explains Tuning Properties in V2. Journal of Neuroscience, 35:10412-10428, 2015. |

（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. 【会議発表】 Haruo Hosoya, Kota Sasaki, and Izumi Ohzawa.  V2 receptive field structure revealed by Bayesian spike-triggered analysis.  Society for Neuroscience, October, 2012.  Oral presentation.
2. 【会議発表】 H. Hosoya and A. Hyvärinen.  Four-layer sparse coding model of natural images that reproduces tuning properties in V2 and V4, in Computation and Systems Neuroscience (Cosyne), Feb. 2014.  Poster presentation.
3. 【プレスリリース】「霊長類の二次視覚野の情報処理を理論的に解明」 科学技術振興機構（JST）・株式会社国際電気通信基礎技術研究所（ATR）共同発表.  2015 年7月22日
4. 【会議発表】 H. Hosoya and A. Hyvärinen.  Hierarchical sparse coding model and shape representation in V4.  Society for Neuroscience, October, 2015.  Poster presentation.
5. 【会議発表】 H. Hosoya and A. Hyvärinen.  Denoising theory of neural pooling.  Japan Neuroscience Society Meeting, July, 2015.  Oral presentation.

# 研　究　報　告　書

## 「脳情報の解読による幼児特有の認知的世界の解明」

研究タイプ：通常型
研究期間：　平成 22 年 10 月～平成 28 年 3 月
研 究 者：　森口　佑介

### 1.　研究のねらい

子どもにしか見えないもの，感じられないものがある。洋の東西を問わず，このような報告は繰り返しなされてきた。しかしながら，成人にとっては，このような現象は，言語能力が未成熟な子どもの「誤った」報告によるものであり，科学的にも関心が払われることすらなかった。果たして，子どもが報告するそれらの存在，そして，それらの存在を含めた認知的世界は，子どもの誤った報告によるものなのだろうか。それとも，彼らには我々成人が想像しえないような存在が認知されているのだろうか。本研究では，このような問いに対して，行動実験，行動観察，視線計測，脳機能計測とその情報の利用を通してアプローチすることを目的とした。

本研究では，成人には知覚できない，「空想の友達」(Imaginary Companion，以下，IC)に焦点をあてた。IC とは，名前を持ち，数か月間継続して，ある種のリアリティを伴って子どもが相互作用する目に見えない存在のことをいう。欧米においては，半数近くの幼児が IC と相互作用するという。しかしながら，IC に関する研究の多くは，IC についての記述的報告に留まっており，実証的な研究はほとんど進んでいない。発達心理学においては，IC はふり遊びの一種であり，子どもは現実には IC を知覚しているわけではないと考えられているが，本研究は，自らの脳内で創りあげたICを現実でも視知覚しているという仮説を立て，この仮説を実証的に検討することを目指した。

具体的には，以下の 3 点について検討した。まず，IC を生み出す認知・脳内機構を解明することを目指した。これまでの研究から，女児や長子は IC を持ちやすいことが示されているが，いかなる発達機構によって IC が生み出されているかは明らかではない。次に，IC に見られるリアリティを検証した。ここでのリアリティとは，現実の他者が目の前にいるときと同じ経験を子どもがしていることを指す。最後に，IC を持つことの発達的意義について検証した。IC と遊ぶことによって子どもの発達がいかなる影響をうけるのかを検証した。

### 2.　研究成果

（1）概要

本研究では，子どもの持つ IC について，以下の3点について検討した。

まず，IC を生み出す発達機構の解明を行った。この点に関して，本研究では，社会的認知能力や社会脳の過活動によって IC が生み出されるという仮説を検証した。まず，養育者の関わりが IC の生成と関連することが示された。具体的には，乳児期に子どもの心に対して言及する養育者の子どもや子どもの自律性を尊重する養育者の子どもは，幼児期に IC を持ちやすいことが明らかになった。次に，子どもがヒト以外の行為者に対して心を帰属しやすいと，IC を持ちやすいことが明らかになった。これらのことから，乳幼児期の社会的認知能力や社会脳が，社会的環境と相まって，ヒト以外の他者への心的帰属を促進すること，そのような傾向

が IC の生成と関連する可能性があることが示された。

次に，IC に見られるリアリティの検証を実施した。これまでの研究は子どもの言語報告に依存していたため，本研究では視線行動と近赤外分光法による脳活動を指標として用いた。視線行動については，他者の行動知覚時に出る顔への自発的定位に焦点をあてたところ，成人では他者を想像する際には顔への定位が見られないが，子どもにおいては顔への定位が見られることが明らかになった。また，脳活動については，運動野の活動に焦点をあてたところ，ほとんどの成人では現実の他者知覚時にのみ運動野が活動するが，IC を持つとする成人は空想の他者知覚時にも運動野が活動すること，子どもでも空想の他者知覚時に運動野が活動することが示された。

最後に，IC を持つことの適応的意義について検証した。具体的には，空想の他者と相互作用することで，幼児期に著しく発達する実行機能とその脳内基盤である前頭前野の活動に変化が見られるかを検討した。その結果，空想の他者との相互作用は実行機能を高め，前頭前野の活動を向上させること，IC を持つ子どもほど変化量が大きいことが示された。

（2）詳細

以下に，それぞれの研究テーマの達成状況を示す。

研究テーマ A：IC を生み出す発達機構の解明

研究テーマ A では，子どもがいかにして IC を生み出すのかという発達機構の解明を目指した。この点に関して，本研究では，他者に対する認識である社会的認知能力やその神経基盤である社会脳が過活動することが，IC の生成につながるという仮説を立てた。通常は他者の行動を理解するために必要な社会的認知能力や，他者の行動に対して活動する社会脳が，他者だけではなく，他者と類似した特徴を持つ行為者や存在しない他者に対して反応することが，IC の生成の基盤になるのではないかと考えた。具体的な研究手法としては，IC を持つ子どもと持たない子どもの認知的・社会的プロフィールを比較した。

まず，乳児期におけるいかなる変数が幼児期における IC を予測するかを検証した。研究 1 では養育者の関わりの効果を調べた。具体的には，乳児期において養育者と子どもの相互作用を観察することで，養育者が子どもの心に対して言及する数や，養育者が子どもの自律性を尊重するかなどを調べた。その結果，乳児期に子どもの心に対して言及する養育者の子どもや子どもの自律性を尊重する養育者の子どもは，幼児期に IC を持ちやすいことが明らかになった。研究 2 では，乳児の社会的認知能力が後の IC の生成を予測するかを検討した。乳児の社会的認知能力として，ヒトやモノに対して目標を帰属するか否かを調べた。その結果，モノに対して目標を帰属しやすい乳児は，後に IC を持ちやすいことが明らかになった。

次に，幼児期において，IC を持つ子どもと持たない子どもの社会的認知能力を比較した。研究 3 では，目に見えない存在に対して心や生物らしさを帰属するか，研究 4 では幾何学図形に対して心や生物らしさを帰属するかを調べた。その結果，いずれの研究でも，IC を持つ子どもの方が，目に見えない存在や幾何学図形に対して，心や生物らしさを帰属することが示された。これらのことから，乳児期にヒト以外の対象に対して目標を帰属しやすく，養育者がそれらの傾向を尊重すると，ヒト以外の行為者への心的帰属が促され，IC の存在が検出され，

そのような傾向が長期的に維持されることによって IC が生み出されるという可能性が示された。

研究テーマ B: IC に見られるリアリティ

研究 B では，IC にみられるリアリティを検証した。リアリティに関する研究は内観による言語報告に基づくものが多いが，言語報告は妥当性に欠けるため，本研究では視線計測装置を用いた視線行動と近赤外分光法を用いた脳活動を指標とした。この研究では，現実の他者を知覚している際に特徴的に出る自発的な視線行動や脳活動が，空想の他者「知覚」時に見られれば，子どもは空想の他者にリアリティを感じているという作業仮説を立て，その仮説を成人と子どもを対象に検証した。子どもの IC そのものを扱うのは難しいため，成人や子どもに空想の他者を想像させ，その際の反応を調べるという実験パラダイムを用いた。

研究 5 では，視線行動を指標として用いた。特に，他者の行動を知覚している際に特徴的に見られる顔への自発的定位を指標とした。成人でも幼児でも，他者がモノを運ぶ様子を知覚している際には，顔への自発的定位がみられた。次に，同じような映像だが，他者がおらず，モノだけ動いている映像を作成した。この映像を提示し，成人および幼児に対して，他者がモノを動かす様子を想像するように教示した。その結果，成人では他者を想像する際には顔への自発的定位が見られないが，子どもにおいては自発的定位が見られることが明らかになった。また，研究 6 では，近赤外分光法を用いて，他者の行動知覚時に特徴的にみられる運動野の活動に焦点をあてた。まず，他者の行動を知覚している際には，成人も子どもも運動野を活動させた。また，他者の行動を想像させたときの運動野の活動を取得したところ，ほとんどの成人では運動野の活動は認められず，幼児においては認められた。さらに，IC を持つとする成人において，空想の他者知覚時に運動野が活動することが示された。

これらのことから，幼児が，空想の他者に対してリアリティを感じている可能性が明らかになった。

研究テーマ C: IC を持つことの適応的意義

子どもが IC を持ち，IC にリアリティを感じる可能性が明らかになりつつあるが，これらのことは子どもの発達にとってどのような意義があるのであろうか。このような発達的・適応的意義に関する実証的な検証はほとんどなされてない。近年の発達科学の研究は，養育者やきょうだい，ピアとの相互やりとりが子どもの認知・社会性の発達において重要であることを示している。特に，きょうだいとは日常的に過ごす時間が長いことから，子どもの発達に与える影響は大きいと考えられる。しかしながら，きょうだいをもたない子どもが IC を持ちやすいことを考慮すれば，IC がきょうだいの役割を補償している可能性もある。本研究では，IC とのやりとりが子どもの認知発達に与える影響を検討した。

ここでは特に実行機能に焦点を当てた研究を行った。実行機能は，子どもの認知発達に様々な影響を与えること，幼児期に著しく発達すること，きょうだいの有無で発達レベルが異なること，脳内基盤は前頭前野を中心とする回路であることが示されている。本研究では，空想の他者と相互作用することで，実行機能とその脳内基盤である前頭前野の活動に変化が見られるかを検討した。具体的には，空想の他者とのやりとり前後に実行機能の課題を与

え，その成績と課題中の脳活動を取得し，やりとりによる変化を検討した。その結果，空想の他者との相互作用は実行機能を高め，前頭前野の活動を向上させることが明らかになった。さらに，ICを持つ子どもと持たない子どもの比較をしたところ，前者ほど変化量が大きいことが示された。これらの結果は，IC とのやりとりが認知発達を促進することを示した。IC はきょうだいの補償作用を持つのかもしれない。

## 3．　今後の展開

今後はこれらの研究を以下の 2 点について発展させていく。

一つは，子どもの IC 生成から消失に至る認知・脳内機構の解明である。これまでの研究で IC を生み出す認知・脳内機構については部分的に明らかになったが，児童期以降にいかに子どもが IC を消失させるかについては全く明らかではない。今後は，広い年齢の子どもを研究対象として，子どもの IC 生成から消失に至る認知・脳内機構を解明したいと考えている。

二つは，成人を対象にした研究である。これまでの研究は主に子どもの IC を対象にしたものであったが，研究を進める中で，IC を持つ複数の健常成人に出会った。彼らは精神疾患だと思われることを危惧して，日常では IC について言及しない。子どもを対象にした研究では，特に脳活動の計測などで様々な制約が出るため，成人を対象にした研究を進展させることで，IC のより詳細な脳内機構が明らかになると考えられる。

## 4．　評価

### （1）自己評価

（研究者）

本研究は研究を進める中で当初の目標を少し修正したが，IC を生み出す発達機構を明らかにし，IC にみられるリアリティを視線計測・脳機能計測で明らかにし，IC の発達的意義を認知発達の側面から明らかにするなど，それぞれの研究目標は概ね達成できたと言える。但し，扱う問題の特異性から，行動データや視線計測データも少なく，脳機能計測に基づいたデータをもう少し積み上げていく必要があると考えられる。

本研究では，これまで殆ど検討されていないICを実証的に検証することが可能であることを示したという点において，当該研究領域へのインパクトは計り知れない。さらに，子ども特有の認知的世界があるということを示した点で，社会における子どもやヒトに対する見方を変えうるという波及効果が生まれると考えている。

### （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）。

（研究総括）

本研究では，成人には知覚できない，「空想の友達」（Imaginary Companion, 以下，IC）に焦点をあてた。IC とは名前を持ち，数か月間継続して，ある種のリアリティを伴って子どもと相互作用する目に見えない存在をいう。欧米では半数近くの幼児が IC と相互作用するといわれるが、IC に関する実証的研究は少ない。発達心理学においては，IC は「ふり遊び」の一種であり，子どもは現実にはICを知覚しているわけではないと考えられているが，本研究は「自らの脳内

で創りあげたICを現実でも視知覚している」という仮説を立て，検証した。すなわち、ICには乳幼児期の社会的認知能力や社会脳が社会的環境と相まって関わることや、視線移動や近赤外分光法による脳活動計測によりICを持つ人の特性を示し、ICを持つことの適応的な意義を示した。

本研究の目的は達成され、特に近年求められている乳幼児期の機能的発展を社会的な観点から科学的に分析する研究として、高く評価する。今後の社会的・教育的な貢献も期待できる。

研究は第一に，IC を生み出す発達機構の解明を行い、「社会的認知能力や社会脳の過活動」によってICが生み出されるという仮説を検証し、養育者の関わりがICの生成と関連することを示した。具体的には，乳児期に「子どもの心に対して言及」、あるいは「子どもの自律性を尊重」する養育者の子どもは，幼児期に IC を持ちやすいことを明らかにした。次に，子どもが「ヒト以外の行為者に対して」心を帰属しやすいと，IC を持ちやすいことを明らかにした。これらのことから，乳幼児期の社会的認知能力や社会脳が，社会的環境と相まって，ヒト以外の他者への心的帰属を促進すること，そのような傾向が IC の生成と関連する可能性があることを示した。第三に，IC に見られるリアリティの検証を実施した。従来は子どもの言語報告に依存していたが，本研究では「視線行動」と「近赤外分光法による脳活動」を指標として採用した。視線行動については，他者の行動知覚時に出る「顔への自発的定位」は成人では見られないが，子どもにおいては顔への定位が見られた。また、ほとんどの成人では現実の他者知覚時にのみ大脳運動野が活動するが，ICを持つ成人は空想の他者知覚時にも運動野が活動すること，子どもでも空想の他者知覚時に運動野が活動することを示した。最後に，IC を持つことの適応的意義について検証した。具体的には，「空想上の他者」と相互作用することで，幼児期に著しく発達する実行機能とその脳内基盤である前頭前野の活動変化を検討し、「空想上の他者」との相互作用は実行機能を高め，前頭前野の活動を向上させること，IC を持つ子どもほど変化量が大きいことが示された。IC を持つことは子どもの発達にポジティブな影響を及ぼすということができよう。

本研究では，これまで、ほとんど検討されていない IC を、心理的な方法論のみでなく、視線計測や脳活動計測を導入することを含めて、実証的に検証した点において，当該研究領域へのインパクトや波及効果は計り知れない。さらに，子ども特有の認知的世界があるということを示した点で，社会における子どもやヒトに対する見方を変えうるという波及効果が期待されよう。

5．　主な研究成果リスト

（1）論文（原著論文）発表

1. Moriguchi, Y., Shinohara, I., & Ishibashi, M. (in press). Agent perception in children with and without imaginary companions. Infant and Child Development
2. Moriguchi, Y., Sakata, Y., Ishibashi, M., & Ishikawa, Y. (2015). Teaching others rule-use improves executive function and prefrontal activations in young children. Frontiers in psychology, 6: 894.
3. Yasumura, A., Yamamoto, H., Yasumura, Y., Moriguchi, Y., Hiraki, K., Nakagawa, E., & Inagaki, M. (2015). Cognitive shifting in children with attention-deficit hyperactivity disorder: A near

infrared spectroscopy study. Journal of Psychiatry, 18:196. doi: 10.4172/Psychiatry.1000196.

4. Moriguchi, Y., & Hiraki, K. (2014). Neural basis of learning from television in young children. Trends in Neuroscience and Education, 3(3), 122-127.
5. Motoshima, Y., Shinohara, I., Todo, N., & Moriguchi, Y. (2014). Parental behaviour and children's creation of imaginary companions: A longitudinal study. European Journal of Developmental Psychology, 11(6), 716-727.
6. Moriguchi, Y., & Shinohara, I. (2012). My Neighbor: Children's Perception of Agency in Interaction with an Imaginary Agent. PloS one, 7(9), e44463.

（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

1. Moriguchi, Y. (2015 年 3 月 21 日). Teaching improves executive function and prefrontal activations in young children. Biennial Meeting of the Society for Research on Child Development, Philadelphia, Pennsylvania, USA, March 19-21, 2015.
2. 森口佑介. (2014 年 9 月 12 日). 空想の友達と行為者検出. 日本心理学会第 76 回大会公募シンポジウム「超自然的行為者の認知科学」, 同志社大学, 京都, 2014.9.10-12.
3. Moriguchi, Y. (2014 年 9 月 5 日). Neural basis of executive function in young children. Annual conference on British Psychology Society, Developmental Section, Hotel Casa, Amsterdam, 9.3-5.
4. 森口佑介. (2014 年 7 月 27 日). 乳幼児にみられる we-mode の"戯れ". 日本社会心理学会第 55 回大会ワークショップ「"わたし"が"われわれ"になるとき」, 北海道大学, 札幌, 2014.7.26-27.
5. 森口佑介. (2014 年 3 月 22 日). ぬいぐるみ遊びは実行機能を訓練する. 日本発達心理学会第 25 回大会ラウンドテーブル「抑制機能の生涯発達的変化を探る」, 京都大学, 京都, 2014.3.21-23.
6. 森口佑介. (2013 年 3 月 15 日). 幼児の空想の友達にみられるリアリティ. 日本発達心理学会第 24 回大会ラウンドテーブル「ふり遊びの実証的検討」, 明治学院大学, 東京, 2013.3.15-17.
7. 森口佑介. (2012 年 9 月 12 日). 見えない他者を観る：幼児における空想の他者についての検討. 日本心理学会第 76 回大会ワークショップ「メタプロセスの進化と発達(3)ー他者理解への道ー」, 専修大学, 神奈川, 2012.9.11-13.
8. 森口佑介. (2012 年 3 月 10 日). Imaginary companion は多弁な親のもとに生み出される：3 年間の縦断研究. 日本発達心理学会第 23 回大会ラウンドテーブル「魔法と科学の世界を生きる子どもたち(3)」, 名古屋国際会議場, 名古屋, 2012.3.9-3.11.
9. 森口佑介. (2011 年 5 月 7 日). 有能な赤ちゃんの先にあるもの. 日本赤ちゃん学会第 11 回大会大会企画シンポジウム"Baby Science for the Next Decade", 中部学院大学, 岐阜,

2011.5.7-8.

受賞

1. 第 9 回日本心理学会国際賞奨励賞（2014 年 9 月）

著作物

1. 森口佑介.（印刷中）. 乳幼児期における前頭葉機能の発達. 室橋春光・苧阪満里子（編）改訂 生理心理学 第Ⅲ巻. 京都：北大路書房.（刷り上がり 10 頁程度）（分担執筆）
2. 森口佑介.（印刷中）. 発達脳科学の基礎知識：幼児期から児童期. 榊原洋一・米田英嗣（編）発達科学ハンドブック第 8 巻：脳の発達科学. 東京：新曜社.（刷り上がり 10 頁程度）（分担執筆）
3. 森口佑介.（2015）. 子どもの認知的抑制機能と前頭葉. 苧坂直行（編著）社会脳シリーズ 8 成長し衰退する脳. 東京：新曜社. pp 199-226.（分担執筆）
4. 森口佑介.（2014）. おさなごころを科学する―進化する乳幼児観. 東京：新曜社.（単著）
5. 森口佑介.（2014）. 乳幼児期の自己制御と実行機能. 板倉昭二（編）発達科学の最前線. 京都：ミネルヴァ書房. pp 127-149.（分担執筆）
6. 森口佑介.（2014）. 乳児の知覚・認知. 下山晴彦他（編）誠心心理学辞典. 東京：誠信書房. pp 189-191.（分担執筆）
7. Moriguchi, Y., & Hiraki, K. (2013). Developmental relationship between executive function and the prefrontal cortex in young children. In R. O. Collins & J. L. Adams (Eds), Prefrontal Cortex: Developmental Differences, Executive and Cognitive Functions and Role in Neurological Disorders. NY: Nova Science Pub Inc, pp155-174.（分担執筆）
8. 森口佑介.（2013）. 3 歳児はなぜ他者の行動をそのまままねてしまうのかー社会的感染. 板倉昭二・北崎充晃（編著）ロボットを通して探る子どもの心：ディベロップメンタル・サイバネティクスの挑戦. 京都：ミネルヴァ書房. pp.119- 136.（分担執筆）
9. 森口佑介.（2013）. 実行機能. 日本発達心理学会（編）発達心理学事典. 東京：丸善出版. pp 86-87.（分担執筆）
10. Itakura, S., Moriguchi, Y., & Morita, T. (2012). The development of mentalizing in human children. In S. Watanabe (Ed.), Comparative perspectives on animal and human emotion. Tokyo: Springer. pp 207-222.（分担執筆）
11. 森口佑介.（2012）. 行動の抑制. 脳科学辞典（オンライン）.（項目執筆）
12. 森口佑介.（2012）. セルフコントロール. 脳科学辞典（オンライン）.（項目執筆）
13. 森口佑介.（2012）. わたしを律するわたし―子どもの抑制機能の発達. 京都：京都大学学術出版会.（単著）

プレスリリース

1. 「ライブとテレビとで，学習中の子どもの脳の働きの違いを解明」(2014 年８月）
   http://www.jst.go.jp/pr/announce/20140802/
2. 「子どもだけが感じている?幼児における空想の存在についての認識」（2012 年 9 月）
   http://www.juen.ac.jp/010pickup/2012/120906_01.htm

3. 「幼児における複数の脳発達過程」
http://www.u-tokyo.ac.jp/public/public01_230210_01_j.html

その他メディア情報

1. 2015 年 1 月 6 日掲載，朝日新聞（19 面）「弱さの強さ　成熟社会を生きる」 2 妖怪と友だちと同調圧力
（IC に関する研究紹介）
2. 2014 年 8 月 5 日掲載，財形新聞（オンライン）「テレビによる学習効果はライブの学習よりも低いことを明らかに」
（幼児の脳機能に関する研究紹介）
3. 2014 年 6 月 15 日掲載，新潟日報（24 面），「乳幼児の認知能力と心分析」
（著書「おさなごころを科学する：進化する乳幼児観」の書評）
4. 2014 年 5 月 24 日発刊，日経サイエンス7月号（P111），「森山和道の読書日記」
（著書「おさなごころを科学する：進化する乳幼児観」の書評）
5. 2014 年 4 月 6 日掲載，朝日新聞（11 面），「『大人とは異なる存在』として」
（著書「おさなごころを科学する：進化する乳幼児観」の書評）
6. 2012 年前期，放送大学「乳幼児心理学」（「社会性の発達（2）」）ゲスト出演，「乳幼児期の前頭葉機能の発達」
（幼児の脳機能に関する研究紹介）
7. 2012 年 10 月 25 日掲載，朝日新聞（26 面），「幼児の『空想の友』研究」
（IC に関する研究紹介）
8. 2011 年 6 月 15 日掲載，新潟日報（26 面），「幼児の不思議な言動解明へ」
（IC に関する研究紹介）
9. 2011 年 2 月 15 日掲載，新潟日報（31 面），「幼児の思考　発達にも個性」
（幼児の脳機能に関する研究紹介）
10. 2011 年 2 月 12 日掲載，日本経済新聞（26 面），「脳の領域　発達順序に違い」
（幼児の脳機能に関する研究紹介）