

機関番号：63905

領域設定期間：平成27年度～令和元年度

領域番号：4703

研究領域名（和文） 非線形発振現象を基盤としたヒューマンネイチャーの理解

研究領域名（英文） Understanding human nature based on non-linear neuronal oscillation

領域代表者

南部 篤 (NAMBU Atsushi)

自然科学研究機構生理学研究所・システム脳科学研究領域・教授

研究者番号：80180553

交付決定額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,203,622,272円

#### 研究成果の概要

脳は様々な発振現象、とくに非線形発振現象に満ちている。本領域はそのような発振現象を調べることにより、ヒトの人たる所以（ヒューマンネイチャー）や、神経・精神疾患の病態、さらには治療法まで探ろうとしている。そのために基礎神経科学、数理神経科学、臨床医学の研究者が（1）新たな発振現象を探索する班、（2）数理モデルを構築し解析する班、（3）介入することにより発振現象を制御する班、の3グループに分かれて研究を行った。その結果、（1）細胞、動物、ヒトの各階層、正常と異常（パーキンソン病、てんかん）において様々な発振現象の探索を行い、その意義を明らかにした。（2）得られたデータを解釈するため、時間・空間的多階層性モデル、脳活動の因果性検出、自己組織化について数理モデルをコンピュータ上に構築し数値解析を行い、また、その結果をもとに介入方法について検討した。（3）動物、ヒトを対象に発振現象に介入・制御する手法を検索し、ヒトへの臨床応用を行った。

研究分野：複合領域（非線形神経科学）

キーワード：脳・神経、ソフトコンピューティング、複雑系数理、脳神経疾患、生理学

#### 1. 研究開始当初の背景

ヒトの精神神経疾患を考えた場合、例えば遺伝子に原因があり、神経活動に変化を及ぼし、最終的に症状として現れるという従来の還元論的な考え方は限界に来ていると思われる。例えば統合失調症を考えた場合、多くの関連遺伝子が報告されているが、オッズ比はわずかで何れも決定的な原因遺伝子とは言えない状況である。そこで、このような神経・精神疾患は、ある程度、共通な神経活動の異常があり、それが症状を引き起こしているのではないかと、発想の転換を行いたい。広く言えば、我が国での重要な健康課題である認知症、てんかん、パーキンソン病、統合失調症などの神経精神疾患を、自律的脳ネットワークの動的な機能不全すなわち「ネットワーク病」として理解しようというものである（N・ウィーナー『サイバネティクス』）。また、動的な機能不全と捉えることができれば、介入することにより神経活動を正常化するという全く新しい治療法が可能になるかもしれない。さらに、このような考えは、ヒトが人たる所以「人間本性（Human Nature）」の理解につながると考えられる。

#### 2. 研究の目的

脳は様々な発振現象、とくに非線形発振現象に満ちている。本領域はそのような発振現象により、ヒトの人たる所以（ヒューマンネイチャー）や、神経・精神疾患の病態、さらには治療法まで探ることを目的としている。これらを通して、オシロロジーという学問領域を打ち立てることを最終目的としている。

具体的な目標としては、

（1）**新規の集団発振現象を探索する**：細胞、動物、ヒトの各階層、正常と異常（パーキンソン病、てんかん）において様々な発振現象の探索を行う。

（2）**データ対話的な数理モデルを構築し、解析を行う**：得られたデータを解釈し、介入の基礎を与えるため、時間・空間的多階層性モデル、脳活動の因果性検出、自己組織化について数理モデルを構築し、解析を行う。

(3) 介入による発振制御と臨床応用を行う：動物、ヒトを対象に発振現象に介入・制御する手法を検索し、ヒトへの臨床応用を目指す。

これらは不可分に関わり合っており、各班は互いに情報を交換しながら遂行する。

### 3. 研究の方法

基礎神経科学、数理神経科学、臨床医学の研究者が以下の3班に分かれて研究を行った。

#### (1) 新規の集団発振現象を探索する。

細胞、動物、ヒトの各階層から記録を行うことにより、また正常と疾患（パーキンソン病、てんかん）状態から記録を行うことにより、発振現象の探索を行う。

#### (2) データ対話的な数理モデルを構築し、解析を行う。

得られたデータを解釈し、介入の基礎を与えるため、時間・空間的多階層性モデル、脳活動の因果性検出、自己組織化について数理モデルをコンピュータ上に構築し、数値解析を行う。

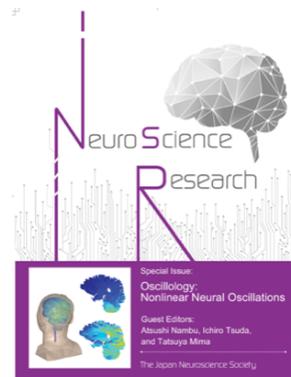
#### (3) 介入による発振制御と臨床応用を行う。

動物、ヒトを対象に発振現象に介入、制御する手法を見出し、動物、ヒトに応用するとともに、ヒト患者に応用し治療効果を確認する。

計画班、公募班も含めて、これらの活動を支え、各グループの情報交換、共同研究を円滑に進め、成果を広く発信するために、年2回の領域会議、国際シンポジウム（2回）、共同研究推進ワークショップの開催、シンポジウム・会議の協賛、共同研究のサポート、データベースの構築、海外共同研究先への派遣、海外共同研究者の招聘等を行った。

### 4. 研究の成果

脳の数理的・システム神経科学的理解を行うため、基礎神経科学、数理科学、臨床医学を融合させ、A：探索（新規の集団発振現象の探索）、B：理論（データ対話的な数理モデル構築）、C：介入（介入による発振制御と臨床応用）の3つの計画班グループによる環を形成し、相互に連携しつつ、神経細胞、動物モデル、ヒト臨床研究という多様な実験研究と解析・モデル化を行った。主な成果に関しては **Neuroscience Research 特集号「Oscillology: Nonlinear Neural Oscillations」** に取りまとめた（右図）。



#### A：探索（新規の集団発振現象の探索）

細胞、動物、ヒトの各レベルから記録を行うことにより、また正常と疾患（パーキンソン病モデル、てんかん患者）状態から記録を行うことにより、発振現象を探索し、その意義を明らかにした。

**細胞レベルでの発振現象の探索**に関しては、膜電位の高周波振動から細胞内  $Ca^{2+}$  振動へのモーダルシフト、神経細胞の発振が細胞集団の発振となり神経回路の同期から  $\gamma$  振動など脳波の律動成分となる過程等を GABA-Cl<sup>-</sup>ホメオダイナミクス理論に基づいた動物実験で観察し、発振モダリティを含む多次元・多階層のモーダルシフトとその機序を探索した。

**動物モデルを用いた発振現象の探索**では、霊長類、げっ歯類モデルを用いて、大脳基底核をはじめとする脳深部の発振・神経情報伝達と脳機能（とくに運動制御機能）との関連、パーキンソン病などの大脳基底核疾患の病態生理と発振現象との関連について明らかにした。

**ヒト疾患での発振現象の探索**では、てんかんを「発作性ネットワーク病」と捉え、正常脳機能およびてんかん発作発現にかかわる領域内・領域間神経ネットワークを広周波帯域でヒト脳から直接記録を行い、局所および広域の集団発振現象をグリアと神経細胞間、周波数帯域間で探索するとともに、他班と連携し記録データからの数理モデルを構築し、振動制御を試みた。

**正常ヒトでの発振現象の探索**では、先端的脳機能計測（脳磁図(MEG)、脳波、機能的MRI (fMRI) など）と非侵襲的脳刺激法（TMS、tDCS、tACS）を用いて、脳の領域・機能に固有なリズムの発生機構と役割を解明することで、新たな視点から知覚・認知など、ヒトの高次の精神活動の仕組みや、その病態について明らかにした。

#### B：理論（データ対話的な数理モデル構築）

得られたデータを解釈するため、時間・空間的多階層性モデル、脳活動の因果性検出、自己組織化について数理モデルをコンピュータ上に構築し、数値解析を行った。また、その結果をもとに、介入方法について検討した。

**時間・空間的多階層性モデル**を用いて、発振・振動の詳細な構造や機構、および機能との関わりについて明らかにしていくことを目的として、大脳皮質・基底核の階層的神経回路の動作と認知・学習・情動機構の探求、階層内・階層間同期ダイナミクスの数理モデルの応用を行った。

**脳活動間の因果性を検出する手法**に関しては、神経細胞・回路の動力学特性を考慮しない統計的相関や情報理論的解析などのモデルフリー手法と、 $\alpha$  や  $\gamma$  振動などの振動活動により機能的結合を導出するモデルベース手法を併用し、機能的結合の推定法の開発を行った。実際に脳波データに応用し、有用であることがわかった。

拘束条件付き自己組織化理論の基礎基盤を構築し、機能分化の神経回路網モデル、レビー小体型認知症患者の複合型視覚性幻覚の神経機序、てんかん患者脳波からの発作のバイオマーカーになりうる数理マーカーの検出、などに応用した。

### C: 介入 (介入による発振制御と臨床応用)

動物、ヒトを対象に発振現象に介入、制御する手法を見出し、動物、ヒトに応用するとともに、ヒト患者に応用し治療効果を確かめた。

**動物モデル**を対象とした介入では、オプトジェネティクス技術などを利用したげっ歯類および霊長類における振動の双方向性計測操作実験系を開発し、振動現象のメカニズム、振動の機能的意義の理解、振動の数理理解を進めた。

**電気刺激の臨床応用**としては、健常人および神経・精神疾患患者での新規の発振現象を探索し、tDCS、tACS を用いて発振を制御し可塑性を誘導する手法を開発するとともに、ヒト患者に応用した。

**磁気刺激の臨床応用**としては、正常被験者での脳のオシレーションを検索し、それを元に患者の治療を進めることを行った。

### 5. 主な発表論文等 (受賞等を含む)

#### A: 新規の集団発振現象の探索

- <雑誌> Saggio ML, Crisp D, Scott J, Karoly PJ, Kuhlmann L, Nakatani M, Murai T, Dümpelmann M, Schulze-Bonhage A, Ikeda A, Cook M, Gliske SV, Lin J, \*Berbard C, \*Jirsa V, \*Stacey W. A taxonomy of seizure dynamotypes. **eLife**, 査読有, 2020 in press.
- \*Aso T, Sugihara G, Murai T, Ubukata S, Urayama S, Ueno T, Fujimoto G, Duy Thuy DH, Fukuyama H, Ueda K. A venous mechanism of ventriculomegaly shared between traumatic brain injury and normal ageing. **Brain**, 査読有, 2020 in press.
- Watanabe H, Sano H, Chiken S, Kobayashi K, Fukata Y, Fukata M, \*Mushiake M, \*Nambu A. Forelimb movements evoked by optogenetic stimulation of the macaque motor cortex. **Nature Commun** 査読有, 2020 in press.
- Nakae T, \*Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Kobayashi K, Shimotake A, Yamao Y, Kikuchi T, Aso T, Matsuhashi M, Yoshida K, Ikeda A, Takahashi R, Lambon Ralph MA, Miyamoto S. Connectivity Gradient in the Human Left Inferior Frontal Gyrus: Intraoperative Cortico-Cortical Evoked Potential Study. **Cereb Cortex**, 査読有, 2020, e-pub
- Inoue T, Inouchi M, Matsuhashi M, Matsumoto R, Hitomi T, Daifu-Kobayashi M, Kobayashi K, Nakatani M, Kanazawa K, Shimotake A, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, \*Ikeda A. Interictal Slow and High-Frequency Oscillations: Is it an Epileptic Slow or Red Slow? **J Clin Neurophysiol**, 査読有, 36, 2019, 166-170
- \*Terumitsu-Tsujita M, Kitaura H, Miura I, Kiyama Y, Goto F, Muraki F, Ominato S, Hara N, Simankova A, Bizen N, Kashiwagi K, Ito T, Toyoshima Y, Kakita A, Manabe T, Wakana S, Murakami J, \*Tachibana Y, Akiyama S, Kato T, Taniguchi A, Nakajima Y, Shimoda M, Wake H, Kano Y, Takada M, Nambu A, Yoshida A. Oral splint ameliorates tic symptoms in patients with Tourette syndrome. **Mov Disord**, 査読有, 34, 2019, 1577-1578
- Wu Y, \*Enoki R, Oda Y, Huang ZL, Honma KI, Honma S. Ultradian calcium rhythms in the paraventricular nucleus and subparaventricular zone in the hypothalamus. **Proc Natl Acad Sci USA**, 査読有, 115 (40), 2018, E9469-E9478 (Enoki R is co-first author)
- \*Takeda M, Hirabayashi T, Adachi Y, Miyashita, Y. Dynamic laminar rerouting of inter-areal mnemonic signal by cognitive operations in primate temporal cortex. **Nat Commun**, 査読有, 9, 2018, 4629
- Amemori K, Amemori S, Gibson DJ, \*Graybiel AM. Striatal microstimulation induces persistent and repetitive negative decision-making predicted by striatal beta-band oscillation. **Neuron**, 査読有, 99, 2018, 829-841.
- Ozaki M, Sano H, Sato S, Ogura M, Mushiake H, Chiken S, Nakao N, \*Nambu A. Optogenetic activation of the sensorimotor cortex reveals “local inhibitory and global excitatory” inputs to the basal ganglia. **Cereb Cortex**, 査読有, 27, 2017, 5716-5726
- Egashira Y, Takase M, Watanabe S, Ishida J, Fukamizu A, Kaneko R, Yanagawa Y, \*Takamori S. Unique pH dynamics in GABAergic synaptic vesicles illuminates the mechanism and kinetics of GABA loading. **Proc Natl Acad Sci USA**, 査読有, 113, 2016, 10702-10707
- <書籍> Ikeda A: Oxford University Press, Principles and Practice of Invasive Brain Recordings and Stimulation in Epilepsy, 2018, 14
- B: データ対話的な数理モデル構築

- <雑誌> Katoh Y, \*H. Kori. Noise stability of synchronization and optimal network structures. **Chaos**, 査読有, 30, 2020, 013148
- Yoshioka-Kobayashi K, Matsumiya M, Niino Y, Isomura A, Kori H, Miyawaki A, Kageyama \*R. Coupling delay controls synchronized oscillation in the segmentation clock. **Nature**, 査読有, 580, 2020, 119-123
- Okazaki YO, Mizuno Y, \*Kitajo K. Probing dynamical cortical gating of attention with concurrent TMS-EEG. **Sci Rep**, 査読有, 10, 4959, 2020, 1-10
- Ye S, Kitajo K, \*Kitano K. Information-theoretic approach to detect directional information flow in EEG signals induced by TMS. **Neurosci Res**, 査読有, epub, 2020
- Glim S, Okazaki Y, Nakagawa Y, Mizuno Y, Hanakawa T, \*Kitajo K. Phase-amplitude coupling of neural oscillations can be effectively probed with concurrent TMS-EEG. **Neural Plast**, 査読有, 2019, 6263907, 2019, 1-13
- Takahashi T, Maruyama Y, Ito H, \*Miura K. Assessing the impacts of correlated variability with dissociated timescales. **eNeuro**, 査読有, 6(1)ENEURO.0395-18.2019
- \*Ueda K. Model framework for emergence of synchronized oscillation., **Phys Rev E**, 査読有, 100, 2019, 032218
- Ueda K, Kitajo K, Yamaguchi Y, Y Nishiura. Neural network model for path-finding problems with the self-recovery property. **Phys Rev E**, 査読有, 99, 2019, 032207
- Konno S, Namiki T, \*Ishimori K. Quantitative description and classification of protein structures by a novel robust amino acid network: interaction selective network (ISN). **Sci Rep**, 査読有, 9, 2019, 16654
- Norimoto H, Makino K, Gao M, Shikano Y, Okamoto K, Ishikawa T, Sasaki T, Hioki H, \*Fujisawa S, \*Ikegaya Y. Hippocampal ripples down-regulate synapses. **Science**, 査読有, 359, 2018, 1524-1527
- Danjo T, Toyozumi T, \*Fujisawa S. Spatial representations of self and other in the hippocampus. **Science**, 査読有, 359, 2018, 213-218
- \*Onojima T, Goto T, Mizuhara H, Aoyagi T. A dynamical systems approach for estimating phase interactions between rhythms of different frequencies from experimental data. **PLOS Comput Biol**, 査読有, 14, 2018, e1005928
- Suzuki K, Aoyagi T, \*Kitano K. Bayesian estimation of phase dynamics based on partially sampled spikes generated by realistic model neurons. **Front Comput Neurosci**, 査読有, 11, 2018, 116
- Terada S, Sakurai Y, Nakahara H, \*Fujisawa S. Temporal and rate coding for discrete event sequences in the hippocampus. **Neuron**, 査読有, 94, 2017, 1248-1262
- Kato A, \*Morita K. Forgetting in Reinforcement Learning Links Sustained Dopamine Signals to Motivation. **PLoS Comput Biol**, 査読有, 12, 2016, e1005145
- \*Tsuda I, Yamaguchi Y, Watanabe H. Self-organization with constraints -A mathematical model for functional differentiation, **Entropy**, 査読有, 18, 2016, 74:1-13
- \*Collerton D, Taylor JP, Tsuda I, Fujii H, Nara S, Aihara K, Katori Y. How can we see things that are not there? **J Conscious Stud**, 査読有, 23, 2016, 195-227
- \*Tsuda I. Chaotic itinerancy and its roles in cognitive neurodynamics. **Curr Opin Neurol**, 査読有, 31, 2015, 67-71
- <書籍> 津田一郎: 共立出版, 脳のなかに数学を見る, 2016, 156
- C:介入による発振制御と臨床応用
- <雑誌> (計画研究) Shimizu T, \*Hanajima R, Shirota Y, Tsutsumi R, Tanaka N, Terao Y, Hamada M, Ugawa Y. Plasticity induction in the pre-supplementary motor area (pre-SMA) and SMA-proper differentially affects visuomotor sequence learning. **Brain Stimul**, 査読有, 13, 2020, 229-238
- \*Maezawa H, Vicario CM, Kuo MF, Hirata M, Mima T, Nitsche MA. Effects of bilateral anodal transcranial direct current stimulation over the tongue primary motor cortex on cortical excitability of the tongue and tongue motor functions. **Brain Stimul**, 査読有, 13, 2020, 270-272
- Autio JA, Glasse, MF, Ose T, Donahu, CJ, Bastiani M, Ohno M, Kawabat, ., Urushibata Y, Murata K, Nishigori K, Yamaguchi M, Hori Y, Yoshida A, Go Y, Coalson TS, Jbabdi S, Sotiropoulos SN, Kennedy H, Smith S, Van Essen DC, \*Hayashi T. Towards HCP-Style Macaque Connectomes: 24-Channel 3T Multi-Array Coil, MRI Sequences and Preprocessing. **Neuroimage** 査読有, 116800, 2020
- \*Koganemaru S, Kitatani R, Fukushima-Maeda A, Mikami Y, Okita Y, Matsushashi M, Ohata K, Kansaku K, Mima T. Gait-Synchronized Rhythmic Brain Stimulation Improves Poststroke Gait Disturbance. **Stroke**, 査読有, 50, 2019, 3205-3212
- \*Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R, Terao Y, Ugawa Y, Tsuji S, Hanajima R. Increased facilitation of the primary motor cortex in de novo Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord** 66, 査読有, 2019, 125-129

- \*Shirota Y, Hanajima R, Ohminami S, Tsutumi R, Ugawa Y, Terao Y. Supplementary motor area plays a causal role in automatic inhibition of motor responses. **Brain Stimul**, 査読有, 12, 2019, 1020-1026.
- Kato K, Sawada M, Nishimura Y. Bypassing stroke-damaged neural pathways via a neural interface induces targeted cortical adaptation. **Nat Commun**, 査読有, 10:4699 2019.
- \*Jodo E, Inaba H, Narihara I, Sotoyama H, Kitayama E, Yabe H, Namba H, Eifuku S, Nawa H. Neonatal exposure to an inflammatory cytokine, epidermal growth factor, results in the deficits of mismatch negativity in rats. **Sci Rep**, 査読有, 16, 2019, 7503
- \*Murakami T, Abe M, Wiratman W, Fujiwara J, Okamoto M, Mizuochi-Endo T, Iwabuchi T, Makuuchi M, Yamashita A, Tiksnadi A, Chang F, Kubo H, Matsuda N, Kobayashi S, Eifuku S, Ugawa Y. The motor network reduces multisensory illusory perception. **J Neurosci**, 査読有, 38, 2018, 9679-9688.
- Shibata S, \*Matsushashi M, Kunieda T, Yamao Y, Inano R, Kikuchi T, Imamura H, Takaya S, Riki Matsumoto, Ikeda A, Takahashi R, Mima T, Fukuyama H, Mikuni N, Miyamoto S. Magnetoencephalography with temporal spread imaging to visualize propagation of epileptic activity. **Clin Neurophysiol**, 査読有, 128, 2017, 734-743
- Seiriki K, \*Kasai A, Hashimoto T, Schulze W, Niu M, Yamaguchi S, Nakazawa T, Inoue K, Uezono S, Takada M, Naka Y, Igarashi H, Tanuma M, Waschek JA, Ago Y, Tanaka KF, Hayata-Takano A, Nagayasu K, Shintani N, \*Hashimoto R, Kunii Y, Hino M, Matsumoto J, Yabe H, Nagai T, Fujita K, Matsuda T, Takuma K, Baba A, Hashimoto H. High-Speed and Scalable Whole-Brain Imaging in Rodents and Primates. **Neuron**, 査読有, 94, 2017, 1085-1100.
- Nagai Y, Kikuchi E, Lerchner W, Inoue K, Ji B, Eldridge MAG, Kaneko H, Kimura Y, Oh-Nishi A, Hori Y, Kato Y, Kumata K, Zhang MR, Aoki I, Suhara T, Higuchi M, Takada M, Richmond BJ, \*Minamimoto T. PET imaging-guided chemogenetic silencing reveals a critical role of primate rostromedial caudate in reward evaluation. **Nat Commun**, 査読有, 7, 2016, 13605.
- Nakamura K, Groiss SJ, Hamada M, Enomoto H, Kadowaki S, Abe M, Murakami T, Wiratman W, Chang F, Kobayashi S, Hanajima R, Terao Y, \*Ugawa Y. Variability in Response to Quadripulse Stimulation of the Motor Cortex. **Brain Stimul**, 査読有, 9, 2016, 859-866

<書籍> 虫明元: 共立出版, 前頭葉のしくみ : からだ・心・社会をつなぐネットワーク, 2019, 253

虫明元: 岩波書店(岩波科学ライブラリー), 学ぶ脳——ぼんやりこそ意味がある, 2018, 136

#### <受賞>

飛松省三 (A05 班) : 日本臨床神経生理学会 島菌賞 (2018 年)

牛場潤一 (C02 班) : 平成 27 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞

宇川義一 (C03 班) : 日本臨床神経生理学会 島菌賞 (2017 年)

#### <産業財産権>

特許 6300208 : 脳における電氣的活動取得装置及びその利用

意願 2018-024408 : 脳波測定用ヘッドセット

特願 2019-101022 : 能力判定装置、能力判定方法、及びコンピュータ読み取り可能な記憶媒体

特願 2018-15924 : セラミックガイド、セラミックガイド装置及びセラミックガイドモジュール

特許 6108469 : ラット脳内光誘発けいれんモデル

特願 2016-071769 : 光学イメージング装置

特願 2015-122014 : 神経電極システム

#### <ホームページ>

オシロロジー領域の紹介 <https://www.nips.ac.jp/oscillology/>

浜松医科大学医学部神経生理学講座 <https://www.hama-med.ac.jp/education/fac-med/dept/neurophysiology/>

生理学研究所生体システム研究部門 <https://www.nips.ac.jp/sysnp/>

津田一郎／複雑系脳科学—カオス脳理論— <http://www.isc.chubu.ac.jp/tsuda/>

郡研究室ホームページ <http://www.hk.k.u-tokyo.ac.jp/>