

科学研究費助成事業「新学術領域研究（研究領域提案型）」 研究概要  
〔令和3年度中間評価用〕

令和3年6月30日現在

<p>機関番号：12601</p> <p>領域設定期間：令和元年度～令和5年度</p> <p>領域番号：8102</p> <p>研究領域名（和文）身体-脳の機能不全を克服する潜在的適応力のシステム論的理解</p> <p>研究領域名（英文）Hyper-adaptability for overcoming body-brain dysfunction: Integrated empirical and system theoretical approaches</p> <p>領域代表者</p> <p>太田 順（OTA Jun）</p> <p>東京大学・大学院工学研究科・教授</p> <p>研究者番号：50233127</p> <p>交付決定（予定）額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,165,800,000円</p>
---

研究の概要

本領域では、脳機能への大きな障害に対する神経制御系の超適応（身体や脳の変容に対して、脳の潜在的な機能を再構成しながら、新たな行動遂行則を獲得する学習過程）原理の解明を目指している。普段抑制されている神経回路の脱抑制過程、そして身体変容過程を通じた「生体構造の再構成」の理解、「行動遂行則の再編成」における認知・情動と神経伝達物質の作用を、脳神経科学とシステム工学の密な連携によってアプローチし、急性/慢性疾患やフレイルティの原理を包括的に理解する学問分野を創出する。

研究分野：複合領域

キーワード：脳科学，システム工学，適応，急性障害，フレイルティ

1. 研究開始当初の背景

未だかつてない速度で超高齢化が進む日本では、加齢に伴う運動機能障害（社会モデルの観点から「障害」と表記する）や高次脳機能の低下、さらには認知症、意欲の低下、気分の障害、ひいては、極度の脳・身体機能の低下（フレイルティ）などが喫緊の問題となっている。健康な生活を脅かすこれらの多くの深刻な問題の背後には、加齢や障害によって変容する脳-身体システムに、我々自身が上手く「適応」できないという共通の問題が存在している。人の身体、脳は例えば、「脊髄の損傷で片手が麻痺しても、脳が発達の過程で喪失した同側運動野からの制御を再度活性化して、麻痺した手を通常とは異なる神経経路で制御する[Isa, 2019]等の高い冗長性を有している。このような事実を踏まえて、我々は、「現在用いている既存の神経系では対応しきれない脳や身体への障害に対して、脳が、進化や発達の過程で使われなくなった潜在的機能等を再構成しながら、新たな行動遂行則を獲得する過程」と定義する「超適応」の解明が上述の「共通の問題」を解決に導くと考えた。

2. 研究の目的

脳機能への障害に対する神経系の超適応原理を脳神経科学とシステム工学の密な連携によってアプローチし、急性/慢性の障害及び疾患やフレイルティの原理を包括的に理解することが本領域の目的である。

3. 研究の方法

人は急性・慢性障害及び疾患や高齢化に伴うフレイルティの場合に、普段抑制されている神経ネットワークの脱抑制や、進化や発達の過程で喪失していた潜在ネットワークの探索・動員等により、新たな神経ネットワークを作り直す。我々は、この機能代償の過程を「生体構造の再構成」と呼び、超適応を可能にする具体的な神経実体と考える。この再構成された神経ネットワークをうまく活用して運動機能を実現するためには、これを利用して現状の脳・身体を正しく認知し、適正な運動制御のための新しい制御系を獲得する必要がある。このためには、積極的に意欲をもって高コストな新規ネットワークを駆動し、認知-予測-予測誤差処理の計算を反復しながらこのネットワークの利用を強化する必要がある。このような新たな制御空間で再び行動を適正化するための学習サイクルを「行動遂行則の再編成」と呼び、超適応を可能にする神経計算原理と考える。

上記の一連の仮説を検証するためには脳神経科学の知見が必須である。しかしながら実験解析的なボトムアップアプローチのみでは、神経ネットワークのシステムの挙動により発現する超適応の解明が困難である。そこで本領域では、システム工学の構成論的数理モデル化技術と脳神経科学を融合した学際的アプローチを展開する。その融合技術基盤として「ウィルスベクターや光・化学遺伝学的方法論、脳刺激法等の介入脳神経科学手法に、ロボット工学・Virtual Reality技術によって感覚・運動情報を時間・空間的に統制できる実験系を融合することにより、脳活動と機能との因果性の検証を実現する」ロボティック介入脳神経科学法と、「これまでの精緻な脳神経科学研究により得られた各領野の機能に関する知見を組み入れたモデルを構成し、その内部パラメータや領野間の関係をニューラルネットワーク等の柔軟な関数近似器で記述し、統計的手法によりモデルの構造を推定できるグレイボックスモデリングを行う」機能推定可能な脳情報デコーディング法という2つの新たな解析法を採用する。

#### 4. 研究の進展状況及び成果

「生体構造の再構成」に関して潜在機能脱抑制(01)と身体変容(02)、「行動遂行則の再編成」に関して認知・情動(03)と神経伝達物質(04)という計4テーマを設定し、それぞれのテーマに実験解析(A班)、数理モデル(B班)の2方面から迫っている。各研究項目の進捗状況及び成果は以下の通りである。

**A01 項目**では、「超適応の基盤は神経系の脱抑制機構である」という仮説を立て、サル脊髄損傷モデルとヒト高齢者、げっ歯類において検証を行っている。サルの回復過程において脳刺激による筋収縮の誘発と半球間相互作用の変化の検証や、ヒト実験でNegative BOLDを指標として脱抑制を示す(Naito et al., *Cereb Cortex Commun*, 2020)など、大規模脳領域で作動する脱抑制を生理学的に定量的に示す成果が得られている。**B01 項目**は、システム工学の立場からA01項目と同じ仮説に迫っている。超適応現象に関わる長期マルチモーダルデータの統計的モデル化手法の構築、加齢の力学シミュレーション、運動学習法の構築により、脱抑制機構に迫る解析手法の構築を行っている。これまでに、テンソル分解と動的グラフ構造推定を組み合わせた脳活動解析法の提案(Sakai et al., *IEEE-EMBC*, 2020)や、高齢者の姿勢制御・歩行シミュレーションによる転倒因子の解明を行った(Kaminishi et al., *Gait Posture*, 2020)。

**A02 項目**では、筋再配置手術の前後における筋シナジー構造の変化を評価し、中枢神経系における構造再構成の様式とその時定数の推定、脊髄・脳幹・大脳皮質における超適応メカニズムの神経生理学的解明、数理モデル化を行うことで、筋再配置による身体変容に対する生体構造再構成に迫ることを目標としている。これまでに、筋再配置手術の実験環境を確立する(図1)とともに、上肢運動が筋シナジーの線形和によって生成されている事を証明し(Yaron et al., *PNAS*, 2020)、神経系の構造推定の基礎を構築した。**B02 項目**では、A02が行っているサルの筋再配置による短期的な身体変容に対し、仮想手術による人の長期的な身体変容の影響を調べる実験系を構築することで、緩慢な身体変容過程に迫っている(Barradas et al., *J Neurophysiol*, 2020)。さらに、脳活動と筋活動のデコーディング手法の構築(Kim et al., *Front Neurosci*, 2020)、筋再配置による身体変容を数理的に再現する筋骨格系モデル解析を行うことで、身体変容に伴う運動の再獲得メカニズムのモデル化研究を進めている。

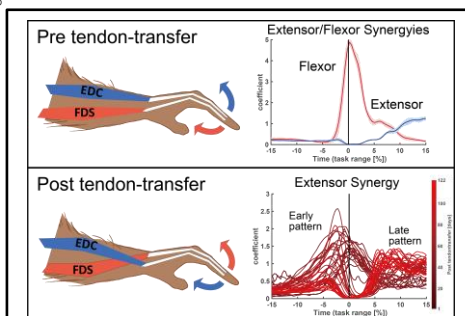


図1 筋再配置に伴うシナジー変化

**A03 項目**では、「まさに自分が運動している」という運動主体感、正の情動である意欲に着目し、身体認知と情動が運動学習(行動遂行則の再編成)を促進するメカニズムの解明に取り組んでいる。これまでに、fMRI 脳活動から運動主体感と感覚予測誤差を分離して解読する技術を確立し(図2, Ohata et al., *Cereb Cortex*, 2020)、運動主体感が運動学習を促進する現象の特定と、意欲を操作・評価する実験パラダイムの確立を行った。**B03 項目**では、リハビリ現場での脳卒中片麻痺患者の運動計測に基づき、情動および身体認知における行動遂行則の再編成の数理モデル化と、数理モデルに基づく効果的なリハビリ介入手法を開発する。これまでに、VRを用いた運動リハビリ課題の開発(Aoyagi et al., *Sci Rep*, 2021)と、情動・身体認知の脳デコーディング技術の開発を行った。さらに、ロボティック介入神経科学のためのげっ歯類用ロボットマニピュラントを開発した。

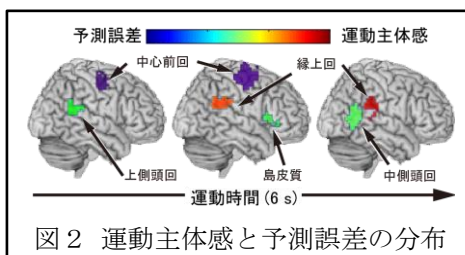


図2 運動主体感と予測誤差の分布

**A04 項目**では、加齢に伴う生理的な神経伝達物質の減少に対して、生体が遂行機能するメカニズムを「ドパミン(DA)やアセチルコリン(ACh)の減少に対し、脳はその活動ダイナミクスを変容させることにより“行動遂行則を変更”して脳の機能を保つ」との作業仮説を立て、動物実験とヒトの臨床研究で検証している。これまでに、行動遂行則に迫るためのネコの先行性姿勢制御実験を構築し、ヒトの臨床研究においては、加齢やパーキンソン病(PD)の病態に伴って低下するDA系の機能と脳活動ダイナミクスの関係に基づいて、高齢者の遂行機能低下の脳内メカニ

ズムの解明を行った (Nishida et al., *Parkinson Relat Disord*, 2021)。B04 項目では、「神経変性疾患等において減少する神経伝達物質が、脳領域の活動量・神経回路間の結合強度を調節し、マルチタスク機能を制御する」という作業仮説を立て、PD 患者のマルチタスク遂行時の神経伝達物質の役割の検証と神経伝達物質を考慮した数理モデルの構築により、検証を行っている。これまでに、PD 患者のマルチタスク遂行時の立位重心動揺の変化を捉える (Yozu et al., *Adv Robot*, 2021) とともに、複数の下降路の機能が検証可能な立位姿勢制御モデルを構築した (B01 項目と共同)。

#### 5. 今後の研究計画

「超適応」の仕組みの理解を目指すという領域全体の目標達成に向けて、領域メンバーが研究することを今後も当該領域の中心に据える。推進方策として以下のものを考えている。

- (1) 大規模脳領域での脱抑制メカニズム解明を、A01、B01 項目が中心となって担当する。皮質の GABA 作動性介在ニューロンの活動が一斉に低下するような E/I バランスが変化するメカニズムを、A01 項目が動物実験や MR spectroscopy 等を用いて検証し、それらのデータに基づいて B01 項目がモデル化を行う。
- (2) 身体変容時の超適応メカニズム検証を A02、B02 項目を中心として遂行する。腱付け替え実験における急性期の身体変容においては、筋シナジーが時間的に変化する様子が観察されている。また、仮想手術における慢性期の身体変容においては、変容の大きさにより学習傾向が異なることが観察された。このような観察を説明するために、脊髄におけるシナジーと高次の運動関連領域でそれらを調整する神経活動を仮定したモデルを作成する。さらに筋シナジーだけでなく同時に記録された脳活動の解析を今後進めていく。
- (3) 超適応と意欲・主体感の関係については、A03、B03 項目を中心として解明を目指す。視覚と運動の対応関係が大きく変わるパラダイムにおいて、新たな対応関係を学習する課題をヒトとサルで行い、行動変化を解析する。学習段階ごとの運動主体感の変化から、サルの報酬や意欲に関連する神経回路の変化を調査し、運動主体感と意欲の相互関係を推定する。これらの結果に基づき、ヒトやサルを対象に非侵襲脳刺激や心理物理的介入によって、運動学習に対する意欲の向上とそれによるパフォーマンスの向上を促す方法を提案することを目指す。
- (4) 超適応における神経伝達物質の役割については A04、B04 項目を中心として解明を目指す。動物実験では、DA 系と ACh 系を損傷した実験標本作製し、実験動物の運動機能の障害から回復過程評価、回復を支える神経機構同定を試みる。ヒト臨床研究では DA 低下状態 (PD) に加え、前駆期における脳活動ダイナミクス変容の経時変化の解析により、生理状態を超えた適応と破綻メカニズムを解明する。それら神経伝達物質、神経下降路、運動に関する知見を脳神経骨格シミュレータに統合し、神経伝達物質と運動機能の関係をモデル化する。

#### 6. 主な発表論文等 (受賞等を含む)

1. Vancraeynest P, Arsenault JT, Li X, Zhu Q, Kobayashi K, Isa K, Isa T, \*Vanduffel W, Selective mesoaccumbal pathway inactivation affects motivation but not reinforcement-based learning in macaques. *Neuron*, 108:568-581.e6, 2020.
2. Cui W, Aida T, Ito H, Kobayashi K, Wada Y, Kato S, Nakano T, Zhu M, Isa K, Kobayashi K, Isa T, Tanaka K, \*Aizawa H, Dopaminergic Signaling in the Nucleus Accumbens Modulates Stress-Coping Strategies during Inescapable Stress. *J Neurosci*. 40(38):7241-7254, 2020.
3. Kinoshita M, Kato R, Isa K, Kobayashi K, Kobayashi K, Onoe H, \*Isa T, Dissecting the circuit for blindsight to reveal the critical role of the pulvinar and superior colliculus. *Nat Comm*, 10(1):135, 2019.
4. Mai Phuong NT, Hayashi Y, Da Silva Baptista M, \*Kondo T, Collective Almost Synchronization-based model to extract and predict features of EEG signals, *Sci Rep*, 10, 16342, 2020.
5. Yaron A, Kowalski D, Yaguchi H, Takei T, \*Seki K, Forelimb force direction and magnitude independently controlled by spinal modules in the macaque. *PNAS*, 117(44): 27655 - 27666, 2020.
6. Oya T, Takei T, \*Seki K: Distinct sensorimotor feedback loops for dynamic and static control of primate precision grip. *Commun Biol*, 3(156), 2020.
7. \*Ohata R, Asai T, Kadota H, Shigemasu H, Ogawa K, and \*Imamizu H, Sense of agency beyond sensorimotor process: Decoding self-other action attribution in the human brain. *Cereb Cortex*, 30(7), 4076-5091.2020.
8. \*Grabenhorst F, Tsutsui K, Kobayashi S, Schultz W, Primate prefrontal neurons signal economic risk derived from the statistics of recent reward experience. *eLife* 25;8. 2019.
9. \*Wen W, \*Shimazaki N, Ohata R, Yamashita A, Asama H, and Imamizu H, Categorical perception of control. *eNeuro*, 7(5), 1-11, 2020.
10. Suzuki K, 他22名. A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits, *Science*, 369(6507), eabb4853, 2020.