

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6年度事後評価用〕

令和6年6月30日現在

機関番号：12601
領域設定期間： 2019-06-28 ~ 2024-03-31
領域番号：8102
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
研究領域名（英文） Hyper-adaptability for overcoming body-brain dysfunction: Integrated empirical and system theoretical approaches
領域代表者 太田 順（OTA Jun） 東京大学・大学院工学系研究科・教授 研究者番号：50233127 交付決定額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,171,100,000 円

研究成果の概要

「超適応」を、(a)脳や身体の障害が大規模であること、(b)結果として、脳が、通常時には使われない（抑制されていた）脳領域を利用した適応であること、という特徴を有するものと考えて、研究を進めた。領域全体として以下の3点の解明を目指した。成果1. 超適応現象の発見と解明、成果2. 超適応に関わるメカニズム解明、成果3. 超適応モデリング。領域メンバーによる成果全体をこの視点から述べる。

成果1. 超適応現象の発見と解明

「超適応の基盤は神経系の脱抑制機構である」という仮説を検証し、運動野左右半球間抑制とその脱抑制に焦点を当てた。脊髄損傷後の機能回復過程で、脱抑制の神経基盤や半球間抑制のトレーニング効果を発見し、新たな神経ネットワークの動員を示した。脊髄損傷モデルサルの手指把握運動回復期に半球間抑制が減弱し、促進に転じることを発見した。また、脊髄下行路完全損傷サルの回復過程で、脊髄の左右をまたぐ神経線維の出現を発見し、パラリンピアン脳の半球間抑制が見られず、右背側運動前野が左運動野と連携することを確認した。

成果2. 超適応に関わるメカニズム解明

超適応の神経メカニズムを解明するため、マカサルでの筋再配置手術により、中枢神経系の構造再編成と時定数を推定し、感覚運動変換の神経メカニズムを明らかにした。脊髄では感覚予測誤差がシナプス前抑制で、脳幹では楔状束核の感覚ゲーティングで対応する可能性が示された。また、脊髄小脳変性症患者の運動制御の代償を脳構造画像解析で明らかにし、大脳容積の可塑的变化を同定した。運動学習中の脳波パワースペクトルに基づくニューロモジュレーション介入も検証され、 $\gamma$ 帯の経頭蓋交流電気刺激が学習に影響することが確認された。

成果3. 超適応モデリング

高次元脳計測データの低次元動的構造解析では、テンソル分解と動的グラフ構造推定を組み合わせた解析手法が確立され、てんかん患者の脳波データの再構成が行われた。また、運動学習モデルとして、筋シナジーを利用したモデルを構築し、力生成タスクにおける筋骨格系モデルの平衡点制御の可能性を示した。さらに、筋再配置を行う筋骨格シミュレーションを構築し、筋再配置前後の筋シナジーの活動パターンの変化を確認した。仮想現実を用いた運動学習実験では、学習促進条件が明らかにされ、麻痺患者の手指運動量と臨床評価の関係が明示された。

研究分野：21040 制御およびシステム工学関連、46030 神経機能学関連

キーワード：脳神経科学，システム工学，適応

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。

人の脳は100億超の脳神経細胞、身体は約200の骨、数百以上の骨格筋、無数の感覚受容器で構築されている。この非常に高い脳-身体機能の冗長性は、時として驚くべき人の適応力を生み

出す。例えば、「左右手足の制御はそれぞれ反対側の脳が担う」という脳神経科学の常識に反して、一側下肢を失った義足の幅跳び選手の脳は、義足を装着している下肢を左右両方の運動野で制御するという。特筆すべきは、このような驚くべき適応力は、実は誰の脳にも存在し得るということである。例えば、脊髄の損傷で片手が麻痺しても、脳は、発達の過程で抑制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)。

## 2. 研究の目的

上記の背景を踏まえて、我々は、以下に述べる「超適応 (Hyper-adaptation)」の解明が上述の「共通の問題」を解決に導くと考え。ここで、「超適応」を「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。これは、従来の身体運動科学が扱ってきた「通常の適応」とは明らかに異なる。通常の適応では、自身の身体を正しく認知し、これから遂行する自身の運動を予測する。そして、実際の運動と、予測された運動の誤差 (予測誤差) を減らすように、既存の制御空間のパラメータを調整し、行動を遂行する (図 1a)。

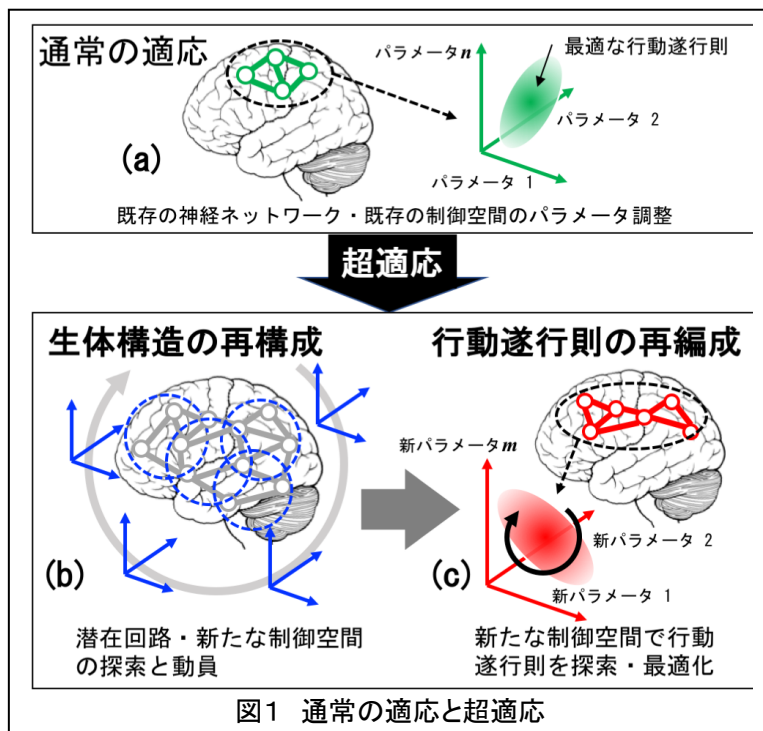
ところが、脳卒中や事故等により中枢神経系や身体が急激に障害された場合 (急性障害) には、既存の制御系がもはや利用できないレベルにまで神経ネットワークが障害されてしまう。また、慢性障害や高齢化に伴うフレイルティの場合には、時間経過と共に徐々に機能不全が進行し、制御系の神経基盤は進行的に劣化する。この劣化は、上述の認知-予測-予測誤差の処理機構の機能不全を招き、急性障害と同様の状況に陥る。これらの状況は、既存の神経ネットワークを用いた制御空間のパラメータ調整による「通常の適応」では対応が不可能である。

この状況を、脳は非常時と判断し、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使用されなくなっ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 (図 1b)。この再構成された神経ネットワークを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 (図 1c)。脳は発達の過程で機能を分化し、複数の機能ネットワークを獲得している (Morita et al, 2016)。これらの機能ネットワークは、ある時は連携して、またある時は相互抑制をしながら、複数の課題を同時並行的に実行する (マルチタスク性) ことを可能にする。本領域では、障害への適応や老化に伴う脳-身体機能劣化予防を目指した“超適応の誘導を意識した”様々な行動介入などの措置が有効であると考えており、具体的な方策提案を目指してきた。

## 3. 研究の方法

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、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した。

本領域では次の3項目についての研究を展開してきた。(1) 脊髄損傷・身体改変動物モデル等を通した、急性期から慢性期における生体構造の再構成のメカニズム解明とその数理モデル化、(2) 認知や情動が及ぼす運動学習への影響や神経伝達物質により修飾される行動変容の理解とそのモデル化による行動遂行則の再編成の原理解明、さらに(3) 高齢化に伴う神経実体や行動劣化の同定と超適応力の誘導可能性の検証などに挑んできた。



#### 4. 研究の成果

##### (1) 領域の研究成果

「超適応」を、(a)脳や身体の障害が大規模であること、(b)結果として、脳が、通常時には使われない(抑制されていた)脳領域を利用した適応であること、という特徴を有するものと考えて、研究を進めた。領域全体として「超適応」の何を解明するかについては、領域として以下の3点の解明を目指した。成果1. 超適応現象の発見と解明、成果2. 超適応に関わるメカニズム解明、成果3. 超適応モデリング。領域メンバーの成果をこの視点から整理した。以下研究項目毎に得られた成果を列挙する。

**A01 計画研究：**「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、運動野左右半球間抑制とその脱抑制に注目した研究を展開した。脊髄損傷後の機能回復過程を通じて、脱抑制の神経基盤や高齢者・パラリンピアンの半球間抑制のトレーニング効果を発見し、脳が新たな神経ネットワークを動員する「生体構造の再構成」過程を証明した。具体的成果として、脊髄損傷モデルサルの手指把握運動の回復期に、半球間抑制が減弱し半球間促進に転じることを発見し、左右背側運動前野間の連携が重要であることを示した。また、齧歯類の研究で脱抑制過程におけるアセチルコリンの役割を確認した。さらに、脊髄下行路完全損傷サルの回復過程で、脊髄の左右をまたぐ神経線維の出現を発見し、パラリンピアンで半球間抑制が見られず、右背側運動前野が左運動野と連携することを確認した。運動野や意欲関連脳領域の拡大も明らかにし、超適応には意欲が必要であることを示した。

**B01 計画研究：**「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、以下の3つの研究を行った。① 高次元脳計測データの低次元動的構造解析について、テンソル分解と動的グラフ構造推定を組み合わせた解析手法を確立し、A01、A05と連携して妥当性を検証した。PARAFACとTVGL法を用いて、人工データと脳計測データで有効性を確認し、疎結合系モデルでてんかん患者の脳波データを再構成した。② 転倒可能性を考察するための運動シミュレーションについて、70筋15自由度以上の筋骨格モデルを用いて、姿勢制御・歩行のシミュレーション環境を構築し、歩行開始時の足圧中心移動が転倒可能性を高める仮説を得た。③ ロボット介入型運動学習について、仮想現実での人とロボットの運動学習実験を行い、学習促進条件を明らかにした。さらに、手指運動量を計測するウェアラブルデバイスを開発し、麻痺患者の手指使用量と臨床評価の関係を明らかにした。

**A02 計画研究：**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、①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(図2)、②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、③B02班と連携して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った。マカサルで筋再配置の術式を開発し、筋シナジー解析で中枢神経系の構造再編成と時定数を推定した(PNAS, 2020; Brain Comm, 2022)。筋再配置は早い時定数の変化を誘発し、大きな変化が遅いダイナミクスの変化を引き起こす。この連鎖モデルで適応を説明し、感覚運動変換の神経メカニズムも解明した。脊髄では感覚予測誤差がシナプス前抑制で、脳幹では楔状束核の感覚ゲーティングで対応する可能性を示した(Nat Commun, 2023; Cell Reports, 2024)。筋シナジーの複雑な様式の定量化とその背景メカニズムを解明し、超適応の基盤となる脊髄や脳幹レベルでの神経細胞レベルでの感覚運動連関機構を解明した。

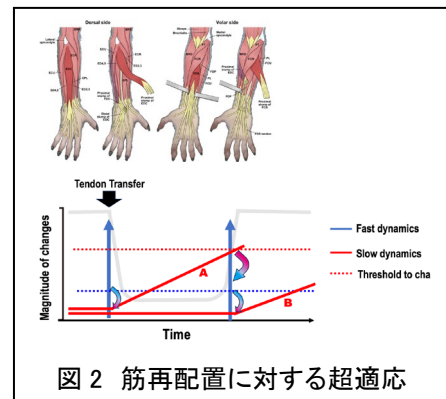


図2 筋再配置に対する超適応

**B02 計画研究：**「身体変容に伴う運動の再獲得メカニズム」を数理モデルで解明することを目指し、以下の研究を行った。① 仮想手術での長期的身体変容の影響を調べる実験系を構築し、筋活動と手先力の関係モデルを利用して筋活動から腕の姿勢や力を精度良く推定した(Front Neurobot 2021, Front Hum Neurosci 2022)。② 筋シナジーを利用した運動学習モデルを構築し(Neural Networks 2023)、シナジーの類似度を提示する方法を提案した(Front Hum Neurosci 2023)。さらに、力生成タスクで筋骨格系モデルの平衡点が制御されている可能性を示し(J Neurophysiol 2024)、筋シナジーの運動制御への影響を明らかにした。③ 筋再配置を行う筋骨格シミュレーションを構築し、筋再配置前後のサルの筋活動を計測・解析した。筋再配置直後に筋シナジーの活動パターンが入れ替わり、1~2カ月後に元に戻ることを確認した。筋再配置後の再獲得過程を調べ、筋シナジーが身体変容における拘束として働くことを示した。

**A03 計画研究：**超適応の心理的要因を解明するため、身体認知と情動が運動学習を促進するメカニズムを調査した。特に運動主体感と意欲に着目し、以下の成果を得た。① 脳活動のパターンから運動主体感を解読する手法を確立し、右の下頭頂小葉と下前頭回が主体感の成立に重要であることを発見した(Cereb Cortex, 2020)。② 経頭蓋脳刺激で予測誤差と運動主体感の関係を変更することに成功した(図3)。③ 予測誤差が同じでも運動主体感が高いときに運動学習の効



率が高くなることを確認した (Science of Learning 論文審査中)。(4) サルの巧緻動作で、意欲と運動機能を分離して同時に評価する実験パラダイムを確立した。(5) 内側前頭皮質と運動皮質の同期性に基づき、情動が運動機能に影響を及ぼす基盤を解明した。(6) サルで運動主体感を調べる VR システムを構築し、ヒト・サル共通のパラダイムを確立した。以上の研究により、運動主体感や意欲の操作が運動学習を促進することを示し、目標を超える成果を得た。

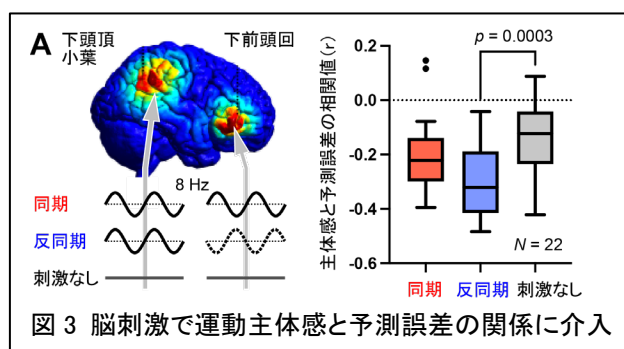


図 3 脳刺激で運動主体感と予測誤差の関係に介入

**B03 計画研究：**脳卒中片麻痺患者の運動計測を基に、情動および身体認知の数理モデル化とリハビリ介入手法の開発を目指した。(1) VR 課題を開発し、ポジティブなフィードバックで運動主体感とモチベーションを向上させた (Sci Rep, 2021)。力場適応タスクで運動適応を誤差として与えることで適応能力が向上することを発見し (Front Hum Neurosci, 2021)、情動および身体認知の影響の計算モデルを導出した (Nat Commun, 2023)。筋シナジーによる運動障害の識別器を構築し、筋骨格モデルを用いた活動量評価法を提案した (ICNR2020, Best Paper Award)。(2) 運動学習中の脳波パワースペクトルに基づくニューロモジュレーション介入を検証し、 $\gamma$  帯の経頭蓋交流電気刺激が学習に影響することを確認した (Front Neurosci, 2023)。脊髄小脳変性症患者の運動制御の代償を脳構造画像解析で明らかにし、大脳容積の可塑的变化を同定した。(3) げっ歯類用ミニチュアロボットを開発し (Adv Robot, 2021)、新しい身体構造に対する学習の計算モデルを開発した (Neural Netw, 2022)。

**A04 計画研究：**加齢に伴うドーパミン (DA) やアセチルコリン (ACh) の減少が Parkinson 病 (PD) や Alzheimer 病 (AD) を誘発することを示した。仮説として、脳はこれらの減少に対し活動ダイナミクスを変容させ、「行動遂行則を変更」し、機能を保つ「超適応」を誘発するとした。基礎研究では、頭頂葉と前頭葉が行動遂行に重要で、損傷モデルにより姿勢不安定性や動作遅延が見られた。また、急性除脳実験で DA 系と ACh 系が姿勢制御を促進することが分かり、ヒトの 3D 立位姿勢制御モデルが PD と同様の前方屈曲姿勢を示した。臨床研究では、PD と AD の fMRI データから脳内ダイナミクスの変化を示し、(1) REM 睡眠行動障害で前頭前野ネットワークの異常、(2) 局所性ジストニアで小脳と運動前野の結合変容、(3) PD の歩行想像課題で情動ネットワークの変容、(4) ドパミントランスポーター SPECT 解析の標準化の重要性を明らかにした。

**B04 計画研究：**「ドーパミン (DA) 等、神経変性疾患等において減少する神経伝達物質が、脳領域の活動量・神経回路間の結合強度を調節し、マルチタスク機能を制御する」という作業仮説をベースに以下の研究を行った。(1) パーキンソン病 (PD) の病状の日内変動に焦点を当て、マルチタスク遂行時の神経伝達物質の役割の検証を行った。日内変動のあるパーキンソン病患者を対象に運動課題と認知課題からなるマルチタスク課題中の脳活動とパフォーマンスの計測および解析を行い、神経伝達物質の役割の検証を行った。(2) 神経伝達物質を考慮した数理モデルの構築を通して、検証した。感覚-運動制御系のモデルを更新し (Front Comput Neurosci, 2022)、さらに脳内ドーパミン細胞の状態と制御系の関係をモデル化することで、神経伝達物質の働きから現れる挙動までを繋ぐモデルを構築した。これらは、A04・B01 項目との連携により行われた。

公募研究 (公募研究の成果は多岐にわたるため、計画研究との共同研究を通して成果が得られたいくつかの公募研究をピックアップし、列举する)：

**A05-13：**神経損傷からの回復と超適応機能の解析を目的として、シナプスコネクと神経再生阻害因子の制御という 2 つのコンセプトの融合に、リハビリテーションの効果を加えた研究を行った。シナプスコネクターによる人為的な神経回路再編への介入により、脊髄損傷からの劇的な生理機能回復を示すことができた (Science, 2020)。薬剤併用による迅速な回復を解析するとともに、B02 との共同での歩行解析によりシナプスコネクター投与後の劇的かつ特徴的な損傷回復の要素抽出を行なった。この要素抽出を基盤としたリハビリテーションとの併用によって、これまで全く困難とされていた損傷後の慢性期からの運動機能回復が進められることを示した。さらに A05-14 との共同で脳機能回復のための神経細胞ファイバーと神経コネクターの融合による先進的基盤技術構築の研究から脊髄損傷回復の結果を得た。

**A05-16：**マカクサル脳卒中モデルを用いて、脳卒中の病的変化や機能回復に相関して生じる脳活動及び構造変化を明らかにすることを目指し研究を進めた。マカクサル内包梗塞後の機能回復過程で生じる脳活動変化を、機能的近赤外分光分析法 (fNIRS) を用いて明らかにする (Sci Rep, 2020) とともに、脳内活動を三次元再構成することに成功した (Cereb Cortex Comm, 2021)。脳卒中後に生じる灰白質の変化を MRI 構造画像および組織学的手法により明らかにするとともに、薬理学的手法を用いて皮質の変化と行動変化の因果性を検証した。これらの研究をふまえて、感覚入力経路再編成に関する B04 との共同研究を推進した。

## (2) 若手研究者育成に関する成果

「超適応」領域では、脳神経科学とシステム論のアプローチによる新たな現象の理解とその応用を行うため、双方の専門性を融合し、分野を再構成することが重要であった。このような異分野を融合した研究を推進する若手研究者を育成するために、領域内に若手の会を組織した（領域の若手研究者と研究協力者から約 50 名が参加した）。各分野の専門性の基礎として、若手研究者が本領域を知るために読むべき書籍や論文をまとめて領域 HP にて公開し、分野間の融合を推進した。その中でも特に脳神経科学やバイオメカニクス、システム論の融合に関わる重要な書籍に関しては、オンラインでの勉強会を開催し、多くの研究者が参加した。また領域内での実験設備や解析ソフトウェアの共通化を図るためのチュートリアルを開催した。その結果、B05-4 の研究者が、チュートリアルを通して共有された A01 のサルの前頭皮質脳波データにデータ同化の手法を適用することで、興奮-抑制 (E/I) バランスを推定できる可能性を明らかにするなどの具体的な成果につながった。これらの資料を領域内で公開し、知識や研究の方法論の共有に努めることで研究活動の推進を図った。若手の会の組織化の成果は、人材育成の面に顕著に表れた。研究領域を行った 5 年間で、教授 3 名、准教授・講師 11 名、助教 8 名等、研究領域に参加した多くの人材が昇進し、各分野において活躍するようになった。

## 5. 主な発表論文等（受賞等を含む）

1. Sasaki R, Ohta Y, Onoe H, Yamaguchi R, Miyamoto T, Tokuda T, Tamaki Y, Isa K, Takahashi J, Kobayashi K, Ohta J, \*Isa T, Balancing risk-return decisions by manipulating the mesofrontal circuits in primates. *Science*, 383, 55-61, 2024.
2. Umeda T, \*Isa T, Nishimura Y. Temporal dynamics of the sensorimotor convergence underlying voluntary limb movement. *PNAS*, 119(48):e2208353119, 2022.
3. Vancraeynest P, 他 7 名, Selective mesoaccumbal pathway inactivation affects motivation but not reinforcement-based learning in macaques. *Neuron*, 108, 568-581.e6, 2020.
4. \*Umeda T, Isa T, \*Nishimura Y, The somatosensory cortex receives information about motor output. *Sci Adv*, 5(7), eaaw5388, 2019.
5. 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 Commun*, 10,135, 2019.
6. Tomatsu S, Kim G, Kubota S, \*Seki K, Presynaptic gating of monkey proprioceptive signals for proper motor action. *Nat Commun*, 14, 6537, 2023.
7. 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.
8. \*Barradas VR, Koike Y, Schweighofer N, Theoretical limits on the speed of learning inverse models explain the rate of adaptation in arm reaching tasks, *Neural Netw*, 170, 376-389, 2023.
9. \*Wen W, Chang AY, Imamizu H, The sensitivity and criterion of sense of agency. *Trends Cogn Sci*. 28(5), 397-399, 2024.
10. Sugiyama T, Schweighofer N, \*Izawa J, Reinforcement learning establishes a minimal metacognitive process to monitor and control motor learning performance. *Nat Commun*, 14, 3988, 2023.
11. \*Dal'Bello LR, \*Izawa J, Computational role of exploration noise in error-based de novo motor learning. *Neural Netw*, 153, 349-372, 2022.
12. \*Wen W and Imamizu H, The sense of agency in perception, behaviour and human-machine interactions. *Nat Rev Psychol*, 1, 211-222, 2022.
13. \*Osaki H, Kanaya M, Ueta Y, \*Miyata M. Distinct nociception processing in the dysgranular and barrel regions of the mouse somatosensory cortex. *Nat Commun*, 13, 3622, 2022.
14. \*Miyawaki H, \*Mizuseki K, De novo inter-regional coactivations of preconfigured local ensembles support memory, *Nat Commun*, 13(1), 1272, 2022.
15. Suzuki K, 他 22 名. A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits, *Science*, 369(6507), eabb4853, 2020.
16. \*Kanazawa H, 他 6 名, Open-ended movements structure sensorimotor information in early human development, *PNAS*, 120, e2209953120, 2023.