

---

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  
(オシロロジー)

---

領域番号：4703

平成 27 年度～令和元年度  
科学研究費助成事業（科学研究費補助金）  
（新学術領域研究（研究領域提案型））  
研究成果報告書

令和 3 年 5 月

領域代表者 南部 篤  
生理学研究所システム脳科学研究領域教授

## はしがき

「人間本性 (Human Nature)」すなわちヒトが人らしい行動をとったり、ヒトが病気になることも含めてヒトが人たる所以を理解することは、究極の問いである。しかし、ヒトの脳は複雑系で分解して理解することは不可能であり、統合システムとして捉えようという非還元論的な考えのもと、発振現象、とくに神経における非線形な発振現象からヒューマンネイチャーを理解しようと試みた（「オシロロジー」）。

まず、**神経系における集団発振現象と同期化によって、機能分化と自己組織化が行われる**と考えた。ヒトも含め動物の脳には、様々な発振現象が見られる。例えばマイクロなレベルでは細胞内でのカルシウムイオンの振動現象であったり、ネットワークレベルでは神経細胞の発振現象であったり、またマクロなレベルでは頭蓋上から観察される脳波などである。周波数も活動電位で見られるように 100 Hz を超えるものから、概日リズムや性周期など日以上に亘るものまでと、非常に広範囲である。生体は、これらのリズムと、その同期化・非同期化をうまく利用・制御することにより、正常な機能を果たしていると考えられる。

このように考えると、認知症、てんかん、パーキンソン病、統合失調症などは、**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」として理解できる**（N・ウィーナー『サイバネティクス』）。すなわち、異常な発振活動は様々な**神経・精神疾患の病態**を引き起こしており、動的な機能不全に介入することにより、このような疾患が治療できると期待できる（臨床数理科学）。ヒトの神経・精神疾患の場合、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考え方によって、病態解明や治療法に関して大きな成果があがってきた。しかし、このような従来の還元論的な考え方は限界に来ているように思われる。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考えられる。また、パーキンソン病は、大脳基底核の黒質緻密部にあるドーパミン神経細胞が変性脱落することによって起こり、無動、筋強剛、振戦などの運動障害を示す。正常では、大脳基底核の出力部である淡蒼球内節は、高頻度（高  $\gamma$  帯域）でランダムに発射活動をしており、発射頻度が適度に揺らぎ発振を避け、正常な神経情報を伝達することによって、運動を遂行している。一方、パーキンソン病の際には、淡蒼球外節と視床下核とのネットワーク連絡によって低  $\beta$  帯域の発振やバースト発射などが生じ、症状を引き起こすと考えられる。このような発振現象を制御することにより治療が可能と考えられ、例えば脳深部に刺激電極を刺入し刺激する脳深部刺激療法（DBS）があるが、そのメカニズムとして低  $\beta$  帯域の発振をはじめとする異常神経活動をブロックし、高  $\gamma$  帯域に戻すことが示唆されている。

上記の目的の遂行のため、神経科学、数理科学、臨床医学を融合させ、探索、理論、介入の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。

**A：探索（新規の集団発振現象の探索）**：細胞内現象、霊長類・げっ歯類モデル、ヒト脳直接記録、そしてヒト脳システムの先端的計測といった各班の取り組みから、多次元・多階層での新規発振現象を探索した。

**B：理論（データ対話的な数理モデル構築）**：非線形振動・発振を伴う多次元・多階層の神

経ネットワークの機能分化と自己組織化の数理モデルを推定・構築した。

**C: 介入 (介入による発振制御と臨床応用)** : 動物における遺伝子操作や光遺伝学での発振現象への介入、ヒトでの非侵襲的脳刺激法によって、動的な神経ネットワークの人為的制御および神経・精神疾患などのネットワーク病態への治療的介入や神経再組織化の誘導を研究した。

オシロロジーにおいては、発振現象を探索することが、本研究の第一の目的である (A 探索班)。しかし、闇雲に発振現象を調べていたのでは、本質的なことは見えてこない。様々な発振現象の基盤にある生体の性質を明らかにするために、非線形数理科学、複雑系科学、数理工学的な手法により、様々な生体の発振現象を統一的に理解する理論研究 (B 理論班) が不可欠である。また、実験研究には、非線形な生命現象に対する観察研究 (A 探索班) と、臨床データも含めた介入実験研究 (C 介入班) の 2 つが必要で、とくに生体の発振現象に介入することにより、生体の機能を制御したり、病態を変化させることが求められる。B 理論班が構成論的に model-based 実験計画を立案し、A 探索班と C 介入班が協力してモデル検証を行う流れで研究を推進した。また A 探索班が発見した非線形集団発振現象を B 理論班が数理モデル化し、C 介入班が発振現象制御実験を行った。また C 介入班が開発した発振制御技術について、A 探索班がその効果を記録解析し、B 理論班のモデルの妥当性を検証した。このような 3 領域間の循環的相互作用の形で、本領域の主要な共同研究を推進してきた。

## 研究組織

### 計画研究

領域代表者 南部 篤 (生理学研究所・システム脳科学領域・教授)

#### (総括班)

研究代表者 南部 篤 (生理学研究所・システム脳科学領域・教授)

研究分担者 美馬 達哉 (立命館大学・先端総合学術研究科・教授)

#### (国際活動支援班)

研究代表者 南部 篤 (生理学研究所・システム脳科学領域・教授)

研究分担者 美馬 達哉 (立命館大学・先端総合学術研究科・教授)

#### (A01 班)

研究代表者 福田 敦夫 (浜松医科大学・医学部・教授)

研究分担者 柳川 右千夫 (群馬大学・大学院医学系研究科・教授)

研究分担者 江川 潔 (北海道大学・医学研究院・助教)

#### (A02 班)

研究代表者 南部 篤 (生理学研究所・システム脳科学領域・教授)

#### (A03 班)

研究代表者 池田 昭夫 (京都大学・医学研究科・特定教授)

研究分担者 松本 理器 (神戸大学・医学研究科・教授)  
研究分担者 長峯 隆 (札幌医科大学・医学部・教授)  
研究分担者 菊池 隆幸 (京都大学・医学研究科・助教)  
研究分担者 小林 勝弘 (岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授)  
研究分担者 國枝 武治 (愛媛大学・医学系研究科・教授)  
研究分担者 宇佐美 清英 (京都大学・医学研究科・特定助教)

(A04 班)

研究代表者 飛松 省三 (九州大学・医学研究院・教授)  
研究分担者 小池 耕彦 (生理学研究所・システム脳科学研究領域・助教)  
研究分担者 松橋 眞生 (京都大学・医学研究科・特定准教授)  
研究分担者 麻生 俊彦 (京都大学・医学研究科・特定講師)

(B01 班)

研究代表者 森田 賢治 (東京大学・教育学研究科 (教育学部)・准教授)  
研究分担者 郡 宏 (東京大学・新領域創成科学研究科・教授)  
研究分担者 永瀬 麻子 (鳥取大学・医学部・特別研究員 (PD))

(B02 班)

研究代表者 北野 勝則 (立命館大学・情報理工 学部・教授)  
研究分担者 北城 圭一 (生理学研究所・システム脳科学研究領・教授)  
研究分担者 青柳 富誌生 (京都大学・情報学研究科・教授)

(B03 班)

研究代表者 津田 一郎 (中部大学・創発学術院・教授)  
研究分担者 伊藤 浩之 (京都産業大学・情報理工学部・教授)

(C01 班)

研究代表者 虫明 元 (東北大学・医学系研究科・教授)  
研究分担者 井上 謙一 (京都大学・霊長類研究所・助教)

(C02 班)

研究代表者 美馬 達哉 (立命館大学・先端総合学術研究科・教授)  
研究分担者 牛場 潤一 (慶應義塾大学・理工学部 (矢上)・准教授)  
研究分担者 神作 憲司 (獨協医科大学・医学部・教授)

(C03 班)

研究代表者 宇川 義一 (福島県立医科大学・医学部・教授)  
研究分担者 花島 律子 (鳥取大学・医学部・教授)

公募研究

研究代表者 阿部 十也 (福島県立医科大学・医学部・講師)  
研究代表者 高橋 宏知 (東京大学・先端科学技術研究センター・講師)

研究代表者 三枝 理博 (金沢大学・医学系・教授)  
研究代表者 水原 啓暁 (京都大学・情報学研究科・講師)  
研究代表者 田村 弘 (大阪大学・生命機能研究科・准教授)  
研究代表者 高田 則雄 (慶應義塾大学・医学部 (信濃町)・特任講師)  
研究代表者 苅部 冬紀 (同志社大学・研究開発推進機構・准教授)  
研究代表者 田中 康裕 (玉川大学・脳科学研究所・准教授)  
研究代表者 本田 学 (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所・疾病研究第七部・部長)  
研究代表者 木津川 尚史 (大阪大学・生命機能研究科・准教授)  
研究代表者 橋本 浩一 (広島大学・医系科学研究科 (医)・教授)  
研究代表者 上田 肇一 (富山大学・学術研究部理学系・教授)  
研究代表者 日高 昇平 (北陸先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授)  
研究代表者 野村 泰伸 (大阪大学・基礎工学研究科・教授)  
研究代表者 我妻 広明 (九州工業大学・大学院生命体工学研究科・准教授)  
研究代表者 末谷 大道 (大分大学・理工学部・教授)  
研究代表者 佐藤 直行 (公立ほこだて未来大学・システム情報科学部・教授)  
研究代表者 濱田 雅 (東京大学・医学部附属病院・助教)  
研究代表者 笹岡 俊邦 (新潟大学・脳研究所・教授)  
研究代表者 高田 昌彦 (京都大学・霊長類研究所・教授)  
研究代表者 佐藤 直行 (公立ほこだて未来大学・システム情報科学部・教授)  
研究代表者 林 拓也 (国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー)  
研究代表者 松井 広 (東北大学・生命科学研究科・教授)  
研究代表者 田中 謙二 (慶應義塾大学・医学部 (信濃町)・准教授)  
研究代表者 榎木 亮介 (大学共同利用機関法人自然科学研究機構 (新分野創成センター、アストロバイオロジーセンター、生命創成探究・生命創成探究センター・准教))  
研究代表者 小山内 実 (大阪大学・医学系研究科・教授)  
研究代表者 本吉 勇 (東京大学・大学院総合文化研究科・准教授)  
研究代表者 雨森 賢一 (京都大学・白眉センター・特定准教授)  
研究代表者 橘 吉寿 (神戸大学・医学研究科・講師)  
研究代表者 竹田 真己 (高知工科大学・総合研究所・特任教授)  
研究代表者 大須 理英子 (早稲田大学・人間科学学術院・教授)  
研究代表者 花川 隆 (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・脳病態統合イメージングセンター・部長)  
研究代表者 行木 孝夫 (北海道大学・理学研究院・教授)  
研究代表者 那波 宏之 (新潟大学・脳研究所・教授)  
研究代表者 竹林 浩秀 (新潟大学・医歯学系・教授)  
研究代表者 西村 幸男 (公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・プロジェクトリーダー)

## 交付決定額（配分額）

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 27 年度	326,560,000 円	251,200,000 円	75,360,000 円
平成 28 年度	310,840,000 円	239,100,000 円	71,740,000 円
平成 29 年度	310,700,000 円	239,000,000 円	71,700,000 円
平成 30 年度	310,760,000 円	239,120,000 円	71,640,000 円
令和元年度	305,762,953 円	235,202,272 円	70,560,681 円
合計	<b>1,564,622,953 円</b>	<b>1,203,622,272 円</b>	<b>361,000,681 円</b>

## 研究発表

### A:新規の集団発振現象の探索

- <雑誌> (計画研究) \* 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, 143, 2020, 1843-1856.
- 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, 11, 2020, 3253.
- Nakae T, \*Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Kobayashi K, Shimotake A, Yamao Y, Kikuchi T, Aso T, Matsushashi 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, 30, 2020, 4633-46450
- Inoue T, Inouchi M, Matsushashi 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
- 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*, 查読有, 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*, 查読有, 113, 2016, 10702–10707
- (公募研究) \*Okazaki S, Muraoka Y, Osu R. Teacher–learner interaction quantifies scaffolding behaviour in imitation learning. *Sci Rep*, 查読有, 9, 2019, 7543
- Hirata Y, \*Enoki R, Kuribayashi-Shigetomi K, Oda Y, Honma S, Honma KI. Circadian rhythms in *Per1*, *PER2* and  $Ca^{2+}$  of a solitary SCN neuron cultured on a microisland. *Sci Rep*, 查読有, 9(1), 2019, 18271
- \*Nakayama, R. & Motoyoshi, I. Attention periodically binds visual features as single events depending on neural oscillations phase-locked to action. *J Neurosci* 查読有, 39, 4153–4161, 2019
- 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*, 查読有, 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*, 查読有, 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*, 查読有, 99, 2018, 829–841.
- Tsutsumi Y, Tachibana Y, Sato F, Furuta T, Ohara H, Tomita A, Fujita M, Moritani M, \*Yoshida A. Cortical and subcortical projections from granular insular cortex receiving orofacial proprioception. *Neurosci*, 查読有, 388, 2018, 317–329
- Nakayama H, Abe M, Morimoto C, Iida T, Okabe S, Sakimura K and \*Hashimoto K. Microglia permit climbing fiber elimination by promoting GABAergic inhibition in the developing cerebellum. *Nat Commun*, 查読有, 9: 2830, 2018
- Tanaka YH, Tanaka YR, Kondo M, Terada S, Kawaguchi Y, \*Matsuzaki M. Thalamocortical Axonal Activity in Motor Cortex Exhibits Layer-Specific Dynamics during Motor Learning, *Neuron*, 查読有, 100, 2018, 244–258. e12.
- Ebina T, Masamizu Y, Tanaka YR, Watakabe A, Hirakawa R, Hirayama Y, Hira R, Terada S, Koketsu D, Hikosaka K, Mizukami H, Nambu A, Sasaki E, Yamamori T, \*Matsuzaki M. Two-photon imaging of neuronal activity in motor cortex of marmosets during upper-limb movement tasks, *Nat Commun*, 查読有, 9, 2018, 1879.
- Nakano Y, Karube F, Hirai Y, Kobayashi K, Hioki H, Okamoto S, Kameda H, \*Fujiyama F. Parvalbumin-producing striatal interneurons receive excitatory inputs onto proximal dendrites from the motor thalamus in male

- mice. **J Neurosci Res**, 査読有, 96, 2018, 1186-1207.
- Nakamura T, Nagata M, Yagi T, Graybiel AM, Yamamori T, \*Kitsukawa T. Learning new sequential stepping patterns requires striatal plasticity during the earliest phase of acquisition. **Eur J Neurosci**. 査読有, 45, 2017, 901-911.
- Tajima S, Mita T, Bakkum JD, \*Takahashi H. Locally embedded presages of global network bursts. **Proc Natl Acad Sci USA**, 査読有, 114, 2017, 9517-9522
- Noda T, Amemiya T, Shiramatsu TI, \*Takahashi H. Stimulus phase locking of cortical oscillation for rhythmic tone sequence in rats. **Front Neural Circuits**, 査読有, 11, 2017, 1-13
- Ito J, Yamane Y, Suzuki M, Maldonado P, Fujita I, Tamura H, Grün S. Switch from ambient to focal processing mode explains the dynamics of free viewing eye movements. **Sci Rep**, 査読有, 7, 2017, 1082
- Natsubori A, Tsustui-Kimura I, Nishida H, Bouchekioua Y, Sekiya H, Uchigashima M, Watanabe M, de Kerchove d'Exaerde A, Mimura M, Takata N, \*Tanaka KF. Ventrolateral striatal medium spiny neurons positively regulate food-incentive, goal-directed behavior independently of D1 and D2 selectivity. **J Neurosci**, 査読有, 37, 2017, 2723-2733
- Hasegawa E, Maejima T, Yoshida T, Maseck OA, Herlitze S, Yoshioka M, Sakurai T, \*Mieda M. Serotonin neurons in the dorsal raphe mediate the anticataplectic action of orexin neurons by reducing amygdala activity. **Proc Natl Acad Sci USA**, 査読有, 114, 2017, E3526-E3535.
- \*Mieda M, Okamoto H, Sakurai T. Manipulating the cellular circadian period of arginine vasopressin neurons alters the behavioral circadian period. **Curr Biol**, 査読有, 26, 2016, 2535-2542.
- Matsumoto-Makidono Y, Nakayama H, Yamasaki M, Miyazaki T, Kobayashi K, Watanabe M, Kano M, Sakimura K, \*Hashimoto K. Ionic Basis for Membrane Potential Resonance in Neurons of the Inferior Olive. **Cell Rep.**, 査読有, 16, 2016, 994-1004
- <学会発表> (計画研究) Nambu A. Abnormal neural activities in the cortico-basal ganglia networks in animal models of PD. **World Parkinson Conference**, 2019
- Nambu A. Pathophysiology of L-dopa-induced dyskinesia. **XIII International Basal Society Meeting**, 2019
- Ikeda A: DC shifts are established tool or still research topic?, **American Clinical Neurophysiology Society**, 2019
- Fukuda A. Mutations and posttranslational modulations of the K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter underlie seizures and epilepsy, **Australian Physiological Society/Australian Society for Biophysics Joint Meeting**, 2019
- <書籍> (計画研究) Ikeda A: Oxford University Press, Principles and Practice of Invasive Brain Recordings and Stimulation in Epilepsy, 2018, 14
- 飛松省三: 南山堂, 脳波に慣れる! デジタル脳波入門 脳波超速ラーニング, 2018,



## B: データ対話的な数理モデル構築

- <雑誌> (計画研究) 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, 156, 2020, 197-205
- 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, 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
- 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
- (公募研究) \*Morasso P, Nomura T, Suzuki Y, Zenzeri J. Stabilization of a cart inverted pendulum: Improving the intermittent feedback strategy to match the limits of human performance. **Front Comput Neurosci** 査読有, 13, 2019, 16
- \*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
- \*Namiki T, Tsuda I, Tadokoro S, Kajikawa S, Kunieda T, Matsumoto R, M. Matsuhashi, Akio Ikeda. Mathematical Structures for Epilepsy: High-Frequency Oscillation and Interictal Epileptic Slow (Red Slow). **Neurosci Res**, 査読有, 156, 2020, 178-187
- 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
- \*Suzuki Y, Inoue T, Nomura T. A simple algorithm for assimilating marker-based motion capture data during periodic human movement into models of multi-rigid-body systems. **Front Bioeng and Biotechnol** 6(OCT), 2018, 141
- \*Sato N, Mizuhara H. Successful encoding during natural reading is associated with fixation-related potentials and large-scale network deactivation. **eNeuro**, 査読有, 5(5), 2018, ENEURO.0122-18.2018
- \*N Sato. Words-in-sequence memory formed by eye movement sequences during reading: A network model based on theta phase coding. **Neural Process Lett**, 査読有, 47(3), 2018, 1027-1039
- Schenz D, Shima Y., Kuroda S, Nakagaki T and \*Ueda K. A mathematical model for adaptive vein formation during exploratory migration of Physarum polycephalum: routing while scouting. **J Phys D: Appl Phys**, 査読有, 50, 2017, 1-15
- \*Onojima T, Kitajo K, \*Mizuhara H. Ongoing slow oscillatory phase modulates speech intelligibility in cooperation with motor cortical activity. **PLoS ONE**, 査読有, 12, 2017, e0183146
- <学会発表> (計画研究) Ichiro Tsuda. A dynamical principle of functional differentiation: a mathematical point of view, **International Joint Conference on Neural Networks 2019**, 2019
- Hiroyuki Ito. From Heart to Brain - Exploring Causality in Brain by Brain-Machine Interface., **Leon Glass and Michael Diamond Symposium: Nonlinear Mathematics in Medicine and Biology**, 2018
- Ichiro Tsuda. Toward the interpretation of DLB hallucinations in terms of variational principle, **Neural Mechanisms of the DLB Hallucinations and Mathematical Modelling**, 2018
- Takao Namiki, Ichiro Tsuda. Mathematical Structures in the Brain Dynamics of

Epilepsy, **Advances in Neuroinformatics** 2017

<書籍> (計画研究) 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

\* 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, Tsutsumi 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.

\*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
- (公募研究) \*Takebayashi H, Igarashi H. Glial pathology in a novel spontaneous mutant mouse of the *Eif2b5* gene: a vanishing white matter disease model. **J Neurochem**, 査読有, Online ahead of print
- Autio JA, Glasse MF, Ose T, Donahu CJ, Bastiani M, Ohno M, Kawabata Y, 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
- Kawai K, Tazoe T, Kanosue K, \*Nishimura Y. Input-output relations of the spinal locomotor circuitry in humans. **Sport Science Research**, 査読有, 16, 2019, 49-61.
- 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
- Ghandour K, \*Ohkawa N, Chung C, Fung A, Asai H, Saitoh Y, Takekawa T, Okubo-Suzuki R, Soya S, Nishizono H, Matsuo M, Osanai M, Sato M, Ohkura M, Nakai J, Hayashi Y, Sakurai T, Kitamura T, Fukai T, \*Inokuchi K. Orchestrated ensemble activities constitute a hippocampal memory engram. **Nat Commun**, 査読有, 10, 2019, 2637
- Tsutsui-Kimura I, Natsubori A, Mori M, Kobayashi K, Drew MR, de Kerchove d'Exaerde A, Mimura M, Tanaka KF. Distinct Roles of Ventromedial versus Ventrolateral Striatal Medium Spiny Neurons in Reward Oriented Behavior, **Curr Biol**, 査読有, 27, 2017, 3042-3048
- Natsubori A, Tsutsui-Kimura I, Nishida H, Bouchekioua Y, Sekiya H, Uchigashima M, Watanabe M, de Kerchove d'Exaerde A, Mimura M, Takata N, Tanaka KF. Ventrolateral Striatal Medium Spiny Neurons Positively Regulate Food-Incentive, Goal-Directed Behavior Independently of D1 and D2 Selectivity, **J Neurosci**, 査読有, 37, 2017, 2723-2733
- \*McCairn KW, Nagai Y, Hori Y, Ninomiya T, Kikuchi E, Lee J-Y, Suhara T, Iriki A, Minamimoto T, Takada M, Isoda M, Matsumoto M. A primary role for nucleus accumbens and related limbic network in vocal tics. **Neuron**, 査読有, 89, 2016, 300-307
- <書籍> (計画研究) 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

## 産業財産権

### A:新規の集団発振現象の探索

(計画研究) 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

### C:介入による発振制御と臨床応用

(計画研究) 特願 2018-15924:セラミックガイド、セラミックガイド装置およ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

## 研究成果

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。

### 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、以下の成果を得た。

(計画班) 細胞レベルでの発振現象の探索においては、ネットワーク病としてのてんかん原性を惹起する分子の機能解析を行い、ヒト KCC2 コンパウンドヘテロ変異による Cl<sup>-</sup> 排出能低下が遊走性焦点発作を呈する乳児重症てんかん発症の要因であることを証明した。新たに発見した NKCC1 発現による興奮性 GABA がもたらす CRH 放出経路が、コルチゾールの日内変動周期を栄養状態により変化させる可能性を見出した。

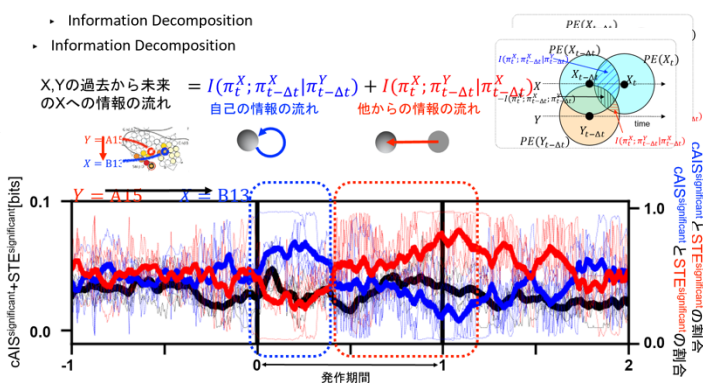
MHCI がドーパミン神経細胞で減少すると、ドーパミン細胞への神経結合が過剰になり薬物依存を起こすことを証明した。KCC2 リン酸化を阻害すると触・痛・前庭刺激により容易にけいれん重積を起こすのは、刺激による GABA 作用の rundown が関係していると思われた（国際共同研究加速基金による共同研究）。大脳皮質で PV-GABA 細胞と細胞外マトリックスが減少したマウスで、社会行動と逆転学習更新の異常、前部大脳皮質脳波における  $\gamma$  帯域のパワー減弱と GABA シナプス後電流の変化から、 $\gamma$  振動発生機構に関わる GABA シナプスの機能と行動の維持／更新との関係を見出した。静磁場刺激が大脳皮質神経回路の Cl<sup>-</sup> チャンネルコンダクタンスを上昇させ脳波  $\gamma$  波に影響することを証明した（C02 美馬班との共同研究）。神経細胞発火頻度減少がてんかん原性を示すモデ

ルの検討を行った (B02 北野班との共同研究)。

**動物モデルを用いた発振現象の探索**では、大脳基底核による運動制御と発振、神経情報伝達の研究を行った。大脳皮質から大脳基底核への情報処理について、サルを用いて一次運動野、補足運動野から体部位も含めた視床下核、淡蒼球外節、淡蒼球内節 (大脳基底核の出力部) への投射について調べた (C03 宇川班との共同研究)。このような投射様式の詳細について、マウスの大脳皮質に光遺伝学的手法を用いて光刺激を与えることにより調べたところ、中心抑制・周辺興奮という構造が大脳皮質-大脳基底核の情報処理の基本であることが示された (C01 虫明班との共同研究)。また、技術開発により、ニホンザルにおいても大脳皮質に光遺伝学的手法によって運動を誘発することに成功した (C01 虫明班との共同研究)。サルに運動課題を遂行させ、淡蒼球外節・内節から複数の神経活動を同時記録したところ、互いに独立した神経活動が、正常な大脳基底核機能に必要であることがわかった。また、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も研究を行った。パーキンソン病モデルサルを作製し、淡蒼球内節から神経活動を記録したところ大脳皮質由来の抑制が減少していた。パーキンソン病の際にはこの抑制が減少しているため、運動を引き起こせなくなった、即ち無動に至ったと考えられる。逆に淡蒼球内節における大脳皮質由来の抑制を回復させると、症状が改善することがわかった。パーキンソン病に対する L-ドパ療法の副作用であるジスキネジアの病態について、モデルマウスを用いて調べたところ、黒質網様部 (大脳基底核のもう一つの出力部) において大脳皮質由来の抑制が増強しているとともに、遅い興奮が消失していることがわかり、ジスキネジアは起こった運動にストップがかからない状態と考えることができる。このように大脳基底核疾患の場合に、大脳基底核を巡る神経伝達が異常になったり発振現象を示したりするが、これが病態生理に大きく関わっている。また、このような異常神経伝達を正常化することにより、疾患が治療できる可能性が示唆された。

### ヒト疾患での発振現象の探索

では、難治てんかん患者での active DC電位の発生源が真のてんかん焦点を反映することを多施設共同研究での手術結果との相関から明らかにできた。active DC電位の発生源の切除標本を検索したところ、アストロサイトの Kir4.1チャンネルが選択的に低下していた。急性のピロカルピン発作モデルと慢性モデル



ルの差異から、HF0 (高周波振動) に先行する active DC電位を慢性動物モデルで証明できた。また急性発作では HF0 に後続する passive DC電位を証明できた。active DC電位を HF0 の関連の時系列的作動性を明らかにした (B03 津田班、B04 行木班との共同研究)。transfer entropy の解析で明瞭に ictal DC shifts が ictal HF0 に先行することがわかった (B02 北野班との共同研究) (上図)。数理モデルから active DC電位の発現機構と電気的印可のモデルからその治療方策を検討できた (B04 上田班との共同研究)。以上から、てんかん発作では、神経細胞・能動的グリア・受動的グリアの 3 成分、特に前 2 者の重要性が明らかになった。また、発作前状態では red slow (slow と HF0 の共起) が active DC電位の領域に一致することを難治てんかん患者の脳内電極からの記録で明らかにした。

red slowの存在、発作への遷移過程を数理解析から明らかにした（B03津田班、B04行木班との共同研究）。てんかんにおけるActive ictal DC shifts, red slow, HF0などの概念の確立を目指し、頭皮上脳波でも記録できることを示した。また、皮質の興奮・抑制バランスの破綻が関わるてんかん病態を外的刺激介入により改善できる可能性（neuromodulationによる治療）が示唆された。

**正常ヒトでの発振現象の探索**では、2者の脳活動を同時に記録可能なHyperscanning fMRIを用いて、ヒトの社会性の基盤となる視線を介した注意共有と共同注意の神経機構を検討したところ、右島皮質-下前頭回と個体間発振が重要であることがわかった。fMRIの信号に含まれる0.1 Hz以下の低周波オシレーション(sLFO)が神経活動に直接由来するのかがノイズなのかを検討したところ、神経活動よりもノイズであること、血管構造と恒常的な血液の移動を反映することがわかった。MEGを用いたオシレーション・ネットワークの解析ツールを作製し、データベースでの共有・公開を行い、これを用いて誤知覚と刺激前自発脳振動活動との関連や、てんかんネットワークの電気的な活動伝搬の描出・可視化を行った（A03池田班と共同研究）。認知症の早期診断を目的として、ウェアラブル脳波計の開発とOF認知による認知症早期診断装置の開発を行った。軽度認知症ではOF認知の異常から視覚背側系のみならず障害がある、アルツハイマー病ではfMRIで一次視覚野の刺激駆動性振動が減少する、ことなどを報告した。

**（公募班）**時系列データから情報ネットワークの推定、音声コミュニケーション（B02北野班との共同研究）、眼球運動と同期的神経活動、大脳皮質-大脳基底核神経回路の多様な振動現象、MRI律動と同期した形態変化、ラットの視床と聴覚野の発振パターン、視交叉上核の中核概日時計による行動制御、二者間の共同動作中の脳波、イメージングと多点電気計測を行うことができる内視鏡システムの開発、線条体神経細胞によるマウス連続運動におけるリズム表現とドーパミン受容体D1Rの役割（C04笹岡班らとの共同研究）、 $\theta$ 帯域の共振的脳波成分と視覚特徴の注意に基づく統合、〈ケチャ〉演奏時の自発脳波の同期性増大、哺乳類のウルトラディアンリズムのリズム発生源（室傍核/傍室傍核領域の神経細胞群）、延髄下オリブ核のresonance特性に關与するイオンチャネルの解析、パーキンソン病マウスにおける運動野細胞間の同期化、皮質運動野における軸索神経活動と個体行動の関連、記憶想起時の36野-TE野間の皮質層選択的かつ周波数依存的協調、脳波-fMRI同時計測の計測技術の確立、情動や価値判断に特徴的に応答するベータ振動（情動ベータ振動）、視床網様核（TRN）の低周波数新規振動活動による脳活動の制御、など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）

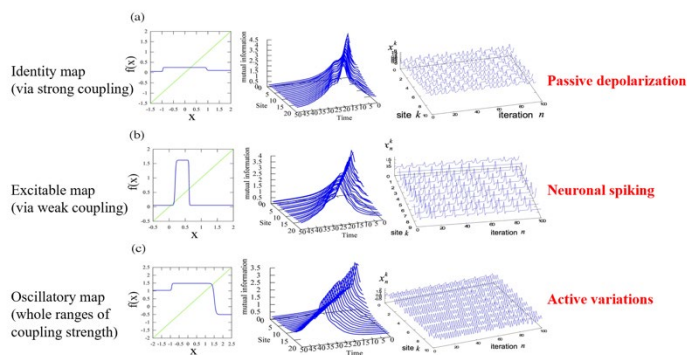
得られたデータを解釈するため、時間・空間的多階層性モデル、脳活動の因果性検出、自己組織化について数理モデルをコンピュータ上に構築し、数値解析を行った。また、その結果をもとに、介入方法について検討した。

**（計画班）時間・空間的多階層性モデル**を用いて、自己ペースで行う価値学習行動の数理モデルを構築し、価値の減衰（忘却）を仮定することで、持続的な予測誤差と価値の勾配およびコントラストが生じることを明らかにし、それらとパフォーマンス・モチベーションとの関連についての示唆を得た。また、人が、時間的に変化する環境において認知的負荷の回避を学習し得ること、およびそれに関わると推定される脳基盤を明らかにした。複雑ネットワークで相互作用するノイズな振動子集団の同期度を取り扱う理論枠組みを開発し、これによってネットワークの創発的機能を明らかにした。また、遺

伝子発現リズムの相互作用系における相互作用の時間遅れが同期ダイナミクスに与える影響をモデリングによって明らかにした。動物が様々な出来事を経験するとき、その出来事の順序情報の情報処理において海馬の $\theta$ 波オシレーションが重要な役割を果たしていることを解明し、脳の記憶形成におけるオシレーションの役割が明らかになった。

**脳活動間の因果性を検出する手法**に関しては、経頭蓋磁気刺激により誘発された脳活動からの情報流を検出できるかについて、情報流解析のGranger因果性解析と情報理論的解析であるsymbolic transfer entropyを脳波データに適用して有効性を評価した結果、前者では有意な結果が得られず、後者が有効であると分かった。スパイクデータは、時系列データと異なり、限定された時間情報しか持っていないが、その背後にあると想定されるダイナミクスに基づいたモデルベース解析を適用することにより、十分な量のデータがあれば、スパイクデータのみから神経結合を推定できることがわかった。てんかん患者から計測された皮質脳波データに対し、てんかん発作期と発作間欠期における脳波データの時系列的特徴や電極間の情報流を解析するため、順列パターンに関するsymbolic transfer entropyを適用し、発作期のてんかんの責任部位においては、他領域からよりも領域内の過去の状態からの寄与が大きく、発作後期には逆になっていることが示唆された。また、slow shift(1 Hz以下)、 $\delta$ 帯域(1-4 Hz)、200 Hz以上のHF0の異なる階層間の相互作用を定量化し、位相振幅カップリングや情報流が発作時には発作間欠期に比べてより強くなることがわかった。(A03 池田班との共同研究)。その他、音声刺激と脳波の影響を位相振動子モデルに基づき解析した(A05 水原班との共同研究)。視覚野刺激時の経頭蓋磁気刺激—脳波計測実験データを、視床皮質ネットワークの数理モデルを用いて解析した(B04 上田班との共同研究)。

**拘束条件付き自己組織化理論**では、拘束条件付き自己組織化の基本原理を考案し、機能分化に適用した。ランダムニューラルネットに対して、様々な拘束条件をつけることで、機能の異なる階層型モジュール、視覚性・聴覚性への機能分化、ニューロン型(興奮型力学系)・グリア型(受動型および振動型力学系)へと機能分化した(右図)。



レビー小体型認知症患者の複合型

視覚性幻覚のメカニズムとして、拘束条件付き自己組織化ネットワークが文脈依存的に過剰修復し、視覚情報の誤った解釈に導くことがわかった。てんかん脳波の数学解析を行い、発作の前兆として知られるDCシフトの頂点近傍と高周波振動で低次元力学系が支配的であること、脳波のパワースペクトルがべき的变化をすることに着目し、平均的なべき的变化からの残差に対して、発作間欠期に現れるDCシフト並びにred slowにおいて残差が極端に減少すること、動的モード分解においても、DCシフトやred slowにおいて特徴的な動的モードになることを発見し、臨床におけるバイオマーカーの有効候補として提案した。ネコ視覚皮質からの多細胞活動データを解析し、Neural Operant Conditioning(NOC)実験のシステムを開発し(C02 美馬班との共同研究)、細胞活動間の内因性の相関構造(intrinsic manifold)の存在により細胞集団活動の適応的な自己再組織化が拘束される枠組みを整理した。



(公募班) ヒト直立姿勢制御モデルの間欠性フィードバック制御、グリアによる細胞外カリウムの回収効果を考慮した時間周期的刺激印加によるニューロンの異常活動抑制、脳波コヒーレンスから情報ネットワークを推定する手法の構築 (A03 池田班との共同研究) などを行った。

### C: 介入 (介入による発振制御と臨床応用)

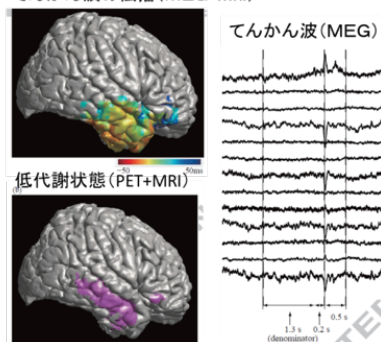
動物、ヒトを対象に発振現象に介入、制御する手法を見出し、動物、ヒトに応用するとともに、ヒト患者に応用し治療効果を確かめた。

(計画班) 動物モデルを対象とした介入では、脳の電場電位の振動現象とその振動の背景にある局所回路の特性に関して研究成果が得られた。また、抑制性細胞の役割については、サルでの新規電極による記録に加え、遺伝子改変したげっ歯類での共同研究において成果を得た。高い周波数の $\gamma$ 波や $\beta$ 波は、行動条件で一方が増強すると、他方が低下するというシーソーのような相反的關係があり、それがサルの行動の変化とどのように関係するかを調べたところ、動物が行動プログラムを更新する時は $\gamma$ 波が、維持する時は $\beta$ 波が関わること、 $\beta$ 波の同期性の変化動態、行動の割り込みと $\theta$ 波の関係を明らかにした (国際加速基金でのシカゴ大学の高橋先生との共同研究)。これらの振動を作り出す背景について、興奮抑制のバランス、抑制細胞のサブタイプ、GABA 合成系の多様性、振動現象やてんかん発作との関連を明らかにした (A01 福田班との共同研究)。また、これらの実験を元に、抑制性細胞タイプと振動、精神疾患との関連に関する仮説を提唱した (海外共同研究者カナダオタワ大学ノルトフ先生との共同研究)。前頭前野の符号化に関しては新規な符号化細胞を見出した。神経活動に介入する方法として、オプトジェネティクスを用い、前頭前野一上丘投射系をターゲットとして選択的な興奮を引き起こし、眼球運動を惹起させることを霊長類において世界に先駆けて確立した。黒質ドーパミン細胞へカルビンディン遺伝子を導入しカルシウム動態を制御すると、MPTP 投与によるマカクサルの黒質ドーパミン細胞死を防御することがわかった (A02 南部班との共同研究)。また、ニューロン親和性が高くかつ高発現型の AAV ベクター、全脳的な遺伝子導入を可能とする AAV ベクターの開発を行った。

電気刺激の臨床応用については、A02 池田班、A04 飛松班と連携して、てんかん波の皮質内の伝播様式を MEG, PET, MRI を組み合わせた多元的時間計測を行い可視化に成功した(下図)。てんかん波と低代謝部位が同一脳画像上で観察されたことで、電気活動と代謝活動の関連性、病巣の同定や治療法の評価につながる成果である。

またパーキンソン病についても、淡蒼球内節の電氣的神経活動を脳深部電極から記録し、頭皮脳波とのコヒーレンス解析を実施したところ、安静時に 10 Hz 帯域および 20 Hz 帯域に別個のピークを認め、パーキンソン病での EEG の 10 Hz 帯域および 20 Hz 帯域成分は基底核での異常神経活動を反映するバイオマーカーであることが示された。クローズドループの考え方で歩行リズムとほぼ一致したパターン刺激を出力するシステムを開発し (A04 飛松班との共同研究)、歩行リズムに一致したパターン電流による経頭蓋刺激を脳卒中患者に行ったところ、歩行障害の改善を認めた。運動のリズムと非侵襲的脳刺激のリズムを同調させる革新的

図3 てんかん波の時間的伝播の多元的可視化  
てんかん波の伝播 (MEG+MRI)



技術を実装し、リハビリテーションの有効な結果を得ることができた。

**磁気刺激の臨床応用**として、ヒトの運動野の内因性リズムを検索する方法（4発の磁気刺激を組み合わせた Triad stimulation of M1）を開発し、健常者でのリズム、神経疾患での病態でのリズムの変化を調べた。健常者では 40 Hz の内因性リズムが存在するが、皮質性ミオクローヌス、パーキンソン病、ALS の患者では、これらが減少していた。また、磁気刺激の際に見られる高頻度バースト発火に関する機序について考察した（国際共同研究）。その他、携帯電話の安全性、時間保持機能、finger tapping でのリズム、静磁場刺激を行った。

**（公募班）** 効果的な神経修飾法 Quadripulse stimulation (QPS) の開発、腹側線条体の  $\text{Ca}^{2+}$  振動の機能、神経・グリア活動の光照射によるてんかん発振の抑制、霊長類動物脳の安静時 fMRI 画像によるデフォルトモードネットワークの探索、脳回路およびミエリン形成細胞の異常により引き起こされる発振現象のメカニズム、ドーパミン情報伝達による運動制御及び記憶学習の仕組み、経脊椎磁気刺激による歩行様式の制御、統合失調症モデル動物における聴覚系の  $\beta$ - $\gamma$  帯オシレーション異常、などについて研究を行った。

主な成果に関しては **Neuroscience Research 特集号「Oscillology: Nonlinear Neural Oscillations」** (vol 156, 2020 年 7 月) に 1 編の前文、12 編の総説、21 編の原著論文として取りまとめた (右図左)。また、国内の幅広い読者を対象に「**BRAIN and NERVE**」誌にも「**脳の発振現象：基礎から臨床へ**」(2020 年 11 月号) という特集号を組んでもらい、16 編の総説を掲載した (右図右)。



### 今後の研究の展開について

本領域は、「人間本性 (Human Nature)」すなわちヒトが人らしい行動をとったり、ヒトが病気になることも含めてヒトが人たる所以を理解するために「**オシロロジー**」という**学問領域を創成**することを目的とした。神経系における集団発振現象と同期化によって、機能分化と自己組織化が行われるという作業仮説を設定し、神経科学、数理科学、臨床医学を融合させ、探索、理論、介入の 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。これまで、様々なシンポジウムや学会を開催し、このようなオシロロジーという考えを広め、また本研究領域のとりまとめの一つとして、Neuroscience Research 誌、BRAIN and NERVE 誌に特集号を発刊したことにより、オシロロジーという領域がある程度、根付いたのではないかとと思われる。

これまで、神経科学と数理科学、神経科学と臨床医学にまたがった共同研究はあったが、**神経系の発振現象を対象に、神経科学、数理科学、臨床医学が融合して、多様な階層で研究を展開し、非線形モデルで統一的に理解する研究は例がなく、実際にこのような組み合わせで融合研究を行うことにより成果が出せ、その重要性・有効性を示せたの**

ではないかと自負している。とくに、認知症、てんかん、パーキンソン病などを**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」として捉え、動的な機能不全に介入することにより治療**（臨床数理科）するということのように考えを整理したことは大きな成果である。また、このようなオシロロジー研究を推進する多彩な分野の研究者の有機的なコミュニティの形成、新しい多階層的な数理モデルの構築、オシレーションの記録・解析・制御の新規手法の開発、神経・精神疾患の新規治療法開発など、幅広く数理科学、生命科学、臨床医学の学術発展に効果を及ぼしたのではないかと思う。

今後とも、神経科学、数理科学、臨床医学を結びつける融合研究は有効であり必要である。そのために本グループを何らかの形で維持・発展させたいと考えている。本領域が始まる前から、神経オシレーションカンファレンスを不定期的に開催してきたので、それを利用して討論を行うとともに、本領域で作成したデータベースなどを利用することにより共同研究を実施し、オシロロジーの思想をさらに発展させていきたい。