

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H01041

研究課題名（和文）興奮抑制バランス操作による脳の可塑性メカニズムの理解

研究課題名（英文）Understanding the plasticity mechanisms of the brain through excitatory-inhibitory balance modulation.

研究代表者

柴田 和久（Shibata, Kazuhisa）

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：20505979

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、脳の可塑性を非侵襲的に制御するための新技術、磁気共鳴分光法（MRS）フィードバックの開発と、MRSフィードバックを用いた視覚・運動技能の促進可能性の検証を目的として行った。コロナ禍による世界的な研究活動の停止や流通の遅延に見舞われたが、超高地場MRI装置の使用にこぎつけ、2022年度の最後にMRSフィードバックを行うための環境が整った。現在データ計測と仮説の検証を進めている。この研究に取り組んだ数年間に、脳の可塑性やニューロフィードバックに関わる9報の査読付き論文と1冊の著書（英語）を出版した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自らを可塑的に変化させ新しいスキルを学習すること、学んだスキルを安定的に保持すること、相反する2つの機能の間で、脳は本質的なジレンマを抱えている。過度な可塑性は既存のスキルの破壊を招き、過度な安定性はスキルの獲得を阻害するためである。脳はどのように可塑性と安定性を制御しているのだろうか？脳がこのジレンマを解決する仕組みの理解は、脳の可塑性機序に関する研究を進展させるだけでなく、より効率的なスキル訓練法や、学習を促進するブレインテックの創出に寄与する。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to develop a new technique, magnetic resonance spectroscopy (MRS) feedback, for non-invasive control of brain plasticity, and to investigate the potential for enhancing visual and motor skills using MRS feedback. Despite the global research disruptions and delays in distribution caused by the COVID-19 pandemic, we managed to utilize a high-field MRI system and created an environment for conducting MRS feedback by the end of the 2022 fiscal year. Currently, we are progressing with data measurements and hypothesis validation. Over the course of several years dedicated to this research, we have published nine peer-reviewed papers and one book (in English) on brain plasticity and neurofeedback.

研究分野：認知神経科学

キーワード：視覚 運動 可塑性 安定性 ニューロフィードバック

1. 研究開始当初の背景

自らを可塑的に変化させ新しいスキルを学習すること、学んだスキルを安定的に保持すること、相反する2つの機能の間で、脳は本質的なジレンマを抱えている。過度な可塑性は既存のスキルの破壊を招き、過度な安定性はスキルの獲得を阻害するためである。脳はどのように可塑性と安定性を制御しているのだろうか？

代表者は、脳の興奮性・抑制性神経修飾物質の濃度バランスがスキル学習における可塑性・安定性と相関関係にあることを、世界で初めて発見した (Shibata et al., *Nature Neuroscience*, 2017; Bang, Shibata et al., *Nature Human Behavior*, 2018)。興奮抑制バランスは、スキル学習の脳メカニズムを明らかにするための新たな突破口になりつつある。相関関係の次なる段階は、因果関係の解明である。しかし、モデル動物において因果関係を探る実験技術が隆盛の昨今、高度なスキル学習が可能であるヒトを対象にした研究では、可塑性・安定性と興奮抑制バランスの因果性の解明に足る技術は存在しなかった。

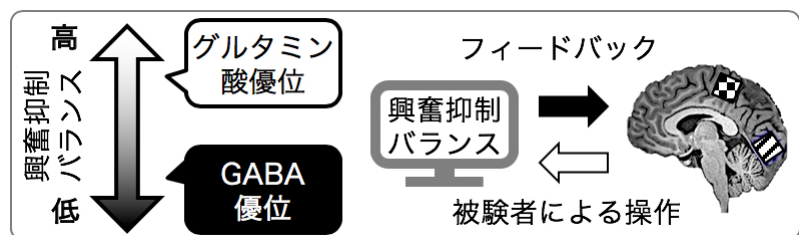
2. 研究の目的

本研究の目的は、MRS フィードバックを用いた脳の興奮抑制バランス操作がスキル学習に影響を与えるという仮説の実証である。具体的には、以下の予測を検証する：

- 訓練前に興奮抑制バランスを興奮性に偏らせると、より高い成績向上が起こる
- 訓練後に興奮抑制バランスを抑制性に偏らせると、不安定な訓練スキルが安定化する

この検証は、視覚と運動というそれぞれ異なる脳領域に依存するスキル学習に対して行う。異なるスキル学習間で結果を比較することで、本質的な共通メカニズムと各スキルに特化した特徴 (例：学習ゲインや時定数) を分けて理解することが可能になる。

MRS フィードバックの概要は以下のとおりである。申請者がすでに習得している磁気共鳴分光法 (MRS) (Shibata et al., *Nature Neuroscience*, 2017) を用い、ターゲットの脳部位から、興奮性神経修飾物質 (グルタミン酸) と抑制性神経修飾物質 (ガンマアミノ酪酸、GABA) の濃度を非侵襲的に計測する。興奮抑制バランスはグルタミン酸と GABA の濃度比として計算、ディスプレイ提示により被験者に視覚的にフィードバックする。被験者はこのフィードバックを手がかりに、自己の脳の興奮抑制バランスを操作する。このシステムの実現可能性は、すでに確認済みである。



3. 研究の方法

被験者：興奮抑制バランスに焦点を当てた先行研究 (Shibata et al., *Nature Neuroscience*, 2017) の結果に対する検定力解析をもとに、各実験条件における被験者数を 12 名とする。

MRS フィードバック：MRI 装置 (Siemens Trio) を用い、初期視覚野または一次運動野から MRS 計測を行う。Tarquin ソフトウェアを用い、興奮抑制バランス (グルタミン酸・GABA 濃度比) を定量化する。

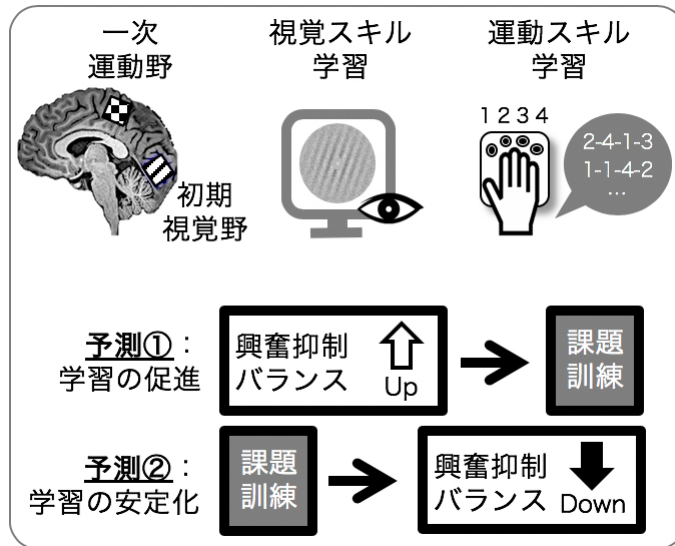
視覚スキル学習：代表者が開発した**縞模様検出課題**を用いる (Shibata et al., *Science*, 2011)。この課題では 20 分程度の訓練で学習が起こり、初期視覚野の興奮抑制バランスが上昇する (Shibata et al., *Nature Neuroscience*, 2017)。訓練直後は学習がまだ不安定で、似た刺激を用いた追加訓練によって、最初の学習が破壊される。また、感覚野の興奮抑制バランスの個人差が知覚学習の個人差を予測することが知られている (Heba et al., 2016)。

運動スキル学習：スタンダードな**系列運動課題**を用いる (Walker et al., 2002)。この課題の上達が一次運動野の興奮抑制バランスと相関すること (Stagg et al., 2011)、20 分の訓練で同領域の興奮抑制バランスが上昇すること (Floyer-Lea et al., 2006)、訓練直後は学習がまだ不安

定で、似た系列の訓練による最初の学習の破壊 (Walker et al., 2003) が示唆されている。

予測①: 仮説が正しければ、課題訓練の直前に興奮抑制バランスをより興奮側に偏らせることで、課題訓練による学習が促進されるはずである。

予測②: 仮説が正しければ、訓練直後に興奮抑制バランスを抑制側に偏らせることで、訓練直後は本来不安定なはずの学習が、安定化されるはずである。



4. 研究成果

2019 年度

研究代表者である柴田が量子科学技術研究開発機構から理化学研究所に移ったが、2つの研究所は地理的にも近く、理化学研究所はMRI 機器を保持しているため、MRS 実験を行ううえでの支障はない。分担者の高堂は引き続き量子科学技術研究開発機構に所属しており、強固な連携のもとに研究を進めていく。2019 年度の目標であった MRS 信号の時間特性についての検討、異なる MRS シーケンス同士の比較を推進した。またモデル動物を用いた実験のデザインを議論するなど、モデル動物を用いた実験の準備も進んだ。本研究を推進するうえで、予備的な結果や議論から生まれた知見・アイデアをもとにした研究成果が得られた。

当該年度成果として出版された論文・書籍：

Spatial variability induces generalization in contextual cueing, Higuchi Y, Ueda Y, Shibata K, & Saiki J, Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 2020, 46(12):2295-2313.

Perception, Cognition, and Action in Hyperspaces: Implications on Brain Plasticity, Learning, and Cognition, Ogmen H, Shibata H, & Yazdanbakhsh A, Frontiers in Psychology, 2020, 10:3000.

2020 年度

この年度はコロナ禍によって実験や技術開発が制限されたが、最終目標である MRS フィードバック技術に必要なヒトを対象とした基礎データの取得および解析を継続するとともに、モデル動物を対象とした MRS によって定量されるグルタミン酸(興奮性神経修飾物質)および GABA(抑制性神経修飾物質)と興奮性および抑制性神経活動の対応を調べるための実験を進めた。ヒトを対象とした MRS 実験では、引き続き主に低次視覚皮野から MRS 信号を取得し、異なる MRS シーケンスパラメータや MRS 信号解析方法で興奮抑制バランスの計算に用いる神経修飾物質の定量における正確性や信号雑音比がどのように変化し得るか、検討を行った。また、この予備的検討やこれまでのニューロフィードバック研究から得られた経験をもとに、痛みの知覚を脳と AI システムの双方向から制御するニューロフィードバックシステムの構築に携わった。この実験の成果は論文として発表された。さらに、これまで行ってきたニューロフィードバックのデータをまとめデータベース化した論文も発表された。これらの成果は、MRS フィードバックの開発にも大きく資するものである。モデル動物を対象とした実験は、分担研究者の高堂が行った。去年度に策定したデザインをもとに実験を進め、MRS 信号と抑制性・興奮性ニューロン活動の対応を解析中である。

また柴田が所属する理化学研究所脳神経科学研究センターに、2021 年度中に超高磁場 (7T) MRI システムが導入されることとなった。この 7T MRI によって、MRS 信号の信号雑音比が大きく向上すると見込まれる。コロナ禍の影響で出た技術開発の遅れは、7T MRI の導入によってほぼ程度解消されたため、今後はこの 7T MRI を用いた MRS フィードバックシステムの構築と有効性の検証を目標とする。

当該年度成果として出版された論文・書籍：

Pain Control by Co-adaptive Learning in a Brain-Machine Interface, Zhang S, Yoshida W, Mano H, Yanagisawa T, Mancini F, Shibata K, Kawato M, & Seymour B, Current Biology, 2020, 30:3935-3944.

The DecNef collection, fMRI data from closed-loop decoded neurofeedback experiments, Cortese S, Tanaka SC, Amano K, Koizumi A, Lau H, Sasaki Y, Shibata K, Taschereau-Dumouchel V, Watanabe T, & Kawato M, Scientific Data, 2021, 65.

2021 年度

コロナ禍において日本政府が策定した入国制限により、国外からの技術者の入国が困難になった影響で、2021 年度末に稼働開始予定であった 7T MRI システムの稼働は 2022 年度夏以降にずれ込んだが、最終目標である MRS フィードバック技術に必要なヒトを対象とした基礎データの取得および解析を継続した。加えて、モデル動物を対象とした MRS 信号の生理学的機序を調べる研究も進めた。モデル動物を対象とした実験およびデータ解析、論文執筆は、分担研究者の高堂が先導した。MRS によって定量されるグルタミン酸(興奮性神経修飾物質)および GABA(抑制性神経修飾物質)と興奮性および抑制性神経活動の対応を調べた実験から得られたデータを解析し、論文として Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 誌にて発表した。ヒトを対象とした実験では、これまでの視覚機能に加え運動機能にも注力し、指運動の系列学習課題を安定的に誘導するための実験パラダイムを確立した。さらに TMS(Transcranial Magnetic Stimulation)を用い、脳一次運動野の興奮/抑制状態の変化と系列学習の強化や固定の関係を検討した。また運動野における MRS ニューロフィードバックを視野に入れた予備的な MRI 実験も行った。これらの成果は、MRS フィードバックの開発に大きく資するものである。ヒトの学習についての関連研究を SONY コンピュータ・サイエンスラボラトリーと共同で行い、ヒューマン・コンピュータ・インターフェイス分野のトップ国際会議である CHI 21 で発表した。また、ニューロフィードバックに関する論文を Journal of Vision 誌に発表した。さらに、Neurofeedback についての本の執筆に関わり、1 章分を担当した。

当該年度成果として出版された論文・書籍：

MRS-measured glutamate versus GABA reflects excitatory versus inhibitory neural activities in awake mice, (*co-first author) Takado Y*, Takuwa H*, Sampei K, Urushihata T, Takahashi M, Shimojo M, Uchida S, Nitta N, Shibata S, Nagashima K, Ochi Y, Ono M, Maeda J, Tomita Y, Sahara N, Near J, Aoki I, Shibata K, & Higuchi M, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2021, 42(1):197-212.

Preserving Agency During Electrical Muscle Stimulation Training Speeds up Reaction Time Directly After Removing EMS, Kasahara S, Takada K, Nishida J, Shibata K, Shimojo S, & Lopes P, Proceedings of the 2021 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems, 1-9.

Visual perceptual learning of a primitive feature in human V1/V2 as a result of unconscious processing, revealed by decoded functional MRI neurofeedback (DecNef), Wang Z, Tamaki M, Frank SM, Shibata K, Worden MS, Yamada T, Kawato M, Sasaki Y, & Watanabe T, Journal of Vision, 2021, 21(8):24.

Mechanisms of fMRI neurofeedback, Shibata K, in fMRI Neurofeedback, Edited by Michelle Hampson, Academic Press, 2021.

2022 年度

2022 年度の前半は、MRS フィードバックを用いた実験に必要なヒトを対象とした基礎データの取得および解析を継続した。モデル動物を対象とした MRS 信号の生理学的機序を調べる研究も引き続き進めた。ヒトを対象とした実験では、視覚機能に加え運動機能に注目した実験を行った。昨年度に確立した指運動の系列学習課題を用い、このパラダイムを複数日の訓練実験に拡張した。TMS による脳一時運動野の興奮/抑制状態の変化と系列運動学習の強化や固定の関係を引き続き検討するとともに、SONY コンピュータサイエンスラボラトリーと共同で外骨格ロボット等を用いた受動的運動パラダイムを確立し、すでに一度学習した運動記憶の再活性化が運動記憶のさらなる強化に貢献するか検討した。これらの結果は 2022 年の Motor Control 研究会で発表した。また視覚の訓練においても、MRS による興奮/抑制状態の時間変化と TMS による興奮/抑制状態の時間変化を比較した研究結果を Scientific Reports 誌に投稿し受理された。さらに、興奮/抑制状態の視覚学習に対する役割を調べた行動実験の結果が、iScience 誌に掲載された。2022 年度の後半も引き続き脳の興奮/抑制状態に関連した視覚および運動学習の研究を継続した。コロナ禍による専門技術者の入国制限やロシア・ウクライナ戦争に関連する電子機器・へ

リウムガスの不足に伴い、超高磁場(7テスラ)MRIの稼働が年明けまでずれ込んだが、稼働にこぎ着け、リアルタイムMRSシステムが実装可能になった。現在データ計測を進めている。

当該年度成果として出版された論文・書籍：

Decrease in signal-related activity by visual training and repetitive visual stimulation, (*co-first author) Marzoll A*, Shibata K*, Toyozumi T, Chavva I, & Watanabe T, *iScience*, 2022, 25(12):105492.

The phase of plasticity-induced neurochemical changes of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation are different from visual perceptual learning, Lin SN, Lien YR, Shibata K, Sasaki Y, Watanabe T, Lin CP, & Chang LH, *Scientific Reports*, 2023, 13:5720.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takado Yuhei, Takuwa Hiroyuki, Sampei Kazuaki, Urushihata Takuya, Takahashi Manami, Shimojo Masafumi, Uchida Shoko, Nitta Nobuhiro, Shibata Sayaka, Nagashima Keisuke, Ochi Yoshihiro, Ono Maiko, Maeda Jun, Tomita Yutaka, Sahara Naruhiko, Near Jamie, Aoki Ichio, Shibata Kazuhisa, Higuchi Makoto	4. 巻 42
2. 論文標題 MRS-measured glutamate versus GABA reflects excitatory versus inhibitory neural activities in awake mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 197 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X211045449	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kasahara Shunichi, Takada Kazuma, Nishida Jun, Shibata Kazuhisa, Shimojo Shinsuke, Lopes Pedro	4. 巻 1
2. 論文標題 Preserving Agency During Electrical Muscle Stimulation Training Speeds up Reaction Time Directly After Removing EMS	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the 2021 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems	6. 最初と最後の頁 1 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1145/3411764.3445147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Wang Zhiyan, Tamaki Masako, Frank Sebastian M., Shibata Kazuhisa, Worden Michael S., Yamada Takashi, Kawato Mitsuo, Sasaki Yuka, Watanabe Takeo	4. 巻 21
2. 論文標題 Visual perceptual learning of a primitive feature in human V1/V2 as a result of unconscious processing, revealed by decoded functional MRI neurofeedback (DecNef)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Vision	6. 最初と最後の頁 24 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/jov.21.8.24	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Zhang Suyi, Yoshida Wako, Mano Hiroaki, Yanagisawa Takufumi, Mancini Flavia, Shibata Kazuhisa, Kawato Mitsuo, Seymour Ben	4. 巻 30
2. 論文標題 Pain Control by Co-adaptive Learning in a Brain-Machine Interface	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 3935 ~ 3944.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2020.07.066	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Cortese Aurelio, Tanaka Saori C., Amano Kaoru, Koizumi Ai, Lau Hakwan, Sasaki Yuka, Shibata Kazuhisa, Taschereau-Dumouchel Vincent, Watanabe Takeo, Kawato Mitsuo	4. 巻 8
2. 論文標題 The DecNef collection, fMRI data from closed-loop decoded neurofeedback experiments	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Data	6. 最初と最後の頁 65-65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41597-021-00845-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Higuchi Yoko, Ueda Yoshiyuki, Shibata Kazuhisa, Saiki Jun	4. 巻 オンライン版
2. 論文標題 Spatial variability induces generalization in contextual cueing.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition	6. 最初と最後の頁 オンライン版
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1037/xlm0000796	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogmen Haluk, Shibata Kazuhisa, Yazdanbakhsh Arash	4. 巻 10
2. 論文標題 Perception, Cognition, and Action in Hyperspaces: Implications on Brain Plasticity, Learning, and Cognition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychology	6. 最初と最後の頁 オンライン版
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyg.2019.03000	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kazuhisa Shibata, Daiki Ogawa, Yuka Sasaki, & Takeo Watanabe
2. 発表標題 Higher-order statistics contained in natural scenes allow task-irrelevant visual perceptual learning of supra-threshold orientation to occur
3. 学会等名 Vision Sciences Society Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhisa Shibata, Daiki Ogawa, Yuka Sasaki, & Takeo Watanabe
2. 発表標題 Visual perceptual learning (VPL) of background natural scenes works in a different manner than that of artificial images: the first step for systematic investigations of VPL of natural scenes
3. 学会等名 Vision Sciences Society Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Michelle Hampson, Kazuhisa Shibata	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 345
3. 書名 fMRI Neurofeedback	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高堂 裕平 (Takado Yuhei) (60593564)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究 所 脳機能イメージング研究部・主幹研究員 (82502)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------