

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：32678

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11200

研究課題名（和文）小脳内部順モデル仮説に基づく歩行運動のデータ駆動型同定と小脳障害評価への応用

研究課題名（英文）Data-Driven Identification of Gait Movements Based on the Cerebellar Internal Model Hypothesis and Its Application to Cerebellar Disorder Assessment

研究代表者

田中 宏和（Tanaka, Hirokazu）

東京都市大学・情報工学部・教授

研究者番号：00332320

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：令和3年度には、四元数を用いた歩行運動データの多変量成分分析法を開発し、対数変換により各成分が独立するようにした。これにより、標準的な多変量成分分析法が適用可能となり、左右対称成分と非対称成分が明確に抽出された。令和4年度は、低次元表現の歩行運動データを力学系としてモデル化し、身体自由度の相互作用を明らかにした。成果は国内外で発表され、小脳の予測モデルと失調に関する論文も発表した。令和5年度には、力学系モデリングを神経疾患、特に小脳性振戦の理解に応用し、振戦の原因を議論した。これにより、小脳障害の理解と運動障害の定量的評価法の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は基礎神経科学の知見を臨床診断に応用する独自のアプローチである。神経疾患に伴い特徴的な運動障害が生じることはよく知られており、そのため神経疾患の臨床診断には運動障害の適切な評価が不可欠である。小脳は身体の状態予測をする内部順モデルという計算処理を行っていると考えられている。一方、臨床で広く使われている診断基準は医師の主観に依存した定性的なものが多く、客観的かつ定量的な運動障害の評価法が望まれている。本研究の意義は基礎神経科学における小脳機能の理解（内部順モデル）に基づき、運動失調の定量評価法の開発を通して臨床診断に貢献できることである。

研究成果の概要（英文）：In 2021, we developed a multivariate component analysis method for gait motion data using quaternions. By applying a logarithmic transformation, we reduced the degrees of freedom of the quaternions, making each component independent and enabling the application of standard multivariate component analysis methods. This allowed for clear extraction of symmetric and asymmetric components. In 2022, we modeled the low-dimensional representation of gait motion data as a dynamical system, revealing interactions between body freedoms. In 2023, we extended the dynamical system modeling to understand neurological disorders, particularly cerebellar tremors, discussing how tremors result from predictive function impairments and identifying different causes in the cerebellar cortex and inferior olive nucleus. Our results successfully advanced our understanding of cerebellar disorders and the development of quantitative evaluation methods for motor disorders.

研究分野：計算論的神経科学

キーワード：小脳 内部順モデル 小脳失調 計算論的神経科学

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

背景(1) 神経疾患診断のための運動障害評価に関して、神経疾患に特徴的な運動障害(パーキンソン病では振戦・動作緩慢・筋強剛・姿勢の不安定性、小脳障害では測定障害・企図振戦・姿勢時振戦・体幹の運動失調等)が生じることが知られている。小脳障害においてはSARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) が標準的な診断基準として広く採用されている。その一方、SARAの8項目の評価基準は全て半定量的または定性的であり、特に歩行に関しては「(0) 正常」から「(8) 介助があっても歩けない」までの9段階に分かれているものの、臨床医の主観的印象に依存する点が多い。歩行運動は様々な神経疾患に於いて象徴的な障害を示すため、運動障害の程度を精密に評価する客観的かつ定量的な方法の開発が望まれている。

背景(2) 小脳の運動制御メカニズムに関して、神経科学の進展により、脳の各部位が情報処理に果たす役割が次第に解明されつつある。特に小脳に関しては最近我々が「過去の身体状態と運動指令から、現在や未来の身体状態を推定する」内部順モデル予測器として機能することを世界に先駆けて実証した。神経活動・脳機能イメージング・行動データに基づく理論的裏付けが進められており、小脳神経回路での予測計算メカニズムが解明されてきている。しかし、新しい小脳理論と臨床診断の間にはギャップがあり、病態理解への応用には至っていない。

上記の背景に基づき、本研究では「神経疾患に特徴的な運動障害を引き起こす原因は何か？」そして「神経疾患の原因に基づき、運動障害を客観的かつ定量的に評価する方法は何か？」という問題点に関する研究を行う。

2. 研究の目的

本研究の目的は、小脳障害を対象に全身運動のデータ駆動型力学系モデリングを通して脳の制御信号を推定し、その制御信号の解析を通して神経疾患に特徴的な運動障害の原因を解明する方法論を確立することである。全身運動データを適切に記述する力学系モデルをデータ駆動型として導き、全身運動を生成する運動制御信号を推定する手法を開発する。上記の問題点に対する答えとして、

【答え】 制御信号における予測成分の障害として、小脳障害のメカニズムを解明する

【答え】 予測計算の障害度から小脳運動障害を定量評価する

を提案する。

3. 研究の方法

「小脳は身体および外界の状態を予測する状態予測器である」という小脳内部順モデル仮説が広く支持されている。末梢感覚器からの感覚信号は中枢神経に到達するまで数十ミリ秒程度の時間遅れを伴い、過去の身体状態に基づくフィードバック制御では、身体を素早く安定的に制御することができない。小脳は感覚信号と制御信号に基づき、現在の状態を予測する予測器(順モデル)計算を行っている。健常者では小脳での予測計算のおかげで的確な制御信号を生成できるが、小脳患者では予測計算の障害により時間遅れのある感覚信号に頼らざるを得ない。そのため、小脳患者では不安定、振動的ならびに協調性に欠く運動となる。小脳障害で生じる運動失調の様々な症状は予測計算の障害の結果として生じるものである。上記の予想を具体的に検証するため、本研究では身体運動データから予測成分を抽出するデータ解析法および予測成分に基づく小脳失調の運動解析を行う。

4. 研究成果

令和3年度は歩行運動データを定量的に解析するための多変量成分分析法の開発に関して研究を行った。歩行運動データは各関節の回転角を表わす四元数として表現されている。四元数はその名の通り4成分から構成される数であるが、成分間に拘束条件があるため、主成分分析や独立性分析などといった標準的な多変量成分分析法をそのまま適用できない。したがって四元数表現の歩行運動データに関する解析法の先行研究はほとんど見当たらない。その難点を解決するため、四元数の自由度を一つ減らし、その低次元表現でそれぞれの成分が独立であるような数学的変換(対数変換)を導入した。変換後の四限数の各自由度は互いに独立であるため、標準的な多変量成分分析法を適用できる。変換後の歩行運動データに主成分分析、行列判別分析、正準相

関解析などを適用し、歩行運動データの成分分解、歩容の分類、筋電データとの成分対応が行えることを示した。特に成分分析に関しては、左右対称成分と非対称成分がきれいに抽出できることを示し、本手法により複数関節角間の協調が見いだせることが分かった。

令和4年度は歩行運動データの力学系モデリングに取り組んだ。歩行運動データの低次元表現をデータ駆動型に力学系としてモデル化することで、どの身体自由度がその後の運動を決定するかを調べた。力学系モデリングから、同側運動と反対側運動の相互作用がみられ、全身が協調して歩行運動が生成される様子が明らかになった。本成果は国内および国際研究会で発表済みであり、今後論文投稿に向けて成果をまとめる予定である。また、本研究と関連して小脳の予測モデルと小脳失調に関する研究論文・解説論文を発表した。

令和5年度は力学系モデリングに基づき、神経疾患、特に小脳性振戦を力学系から理解する研究へと展開した。特に小脳の内部順モデル機構に着目し、振戦が予測機能の障害の結果として生じること、また小脳皮質と下オリーブ核において振戦の異なる原因があることを議論した。上記の結果により、力学系モデリングから小脳障害を理解する本研究の目的は達成できたと考えられる。神経疾患に伴い特徴的な運動障害が生じることがよく知られており、そのため神経疾患の臨床診断には運動障害の適切な評価が不可欠である。一方、臨床で広く使われている診断基準は医師の主観に依存した定性的なものが多く、客観的かつ定量的な運動障害の評価法が望まれている。本研究の目的である力学系モデリングに基づく予測成分のモデル化と小脳性運動障害の理解に関して、上記に述べた通り十分な成果が得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Mitoma H, Kakei S, Manto M.	4. 巻 11(19)
2. 論文標題 Development of Cerebellar Reserve.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3013
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cells11193013	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 Hirokazu Tanaka	4. 巻 NA
2. 論文標題 Zebrafish Meets the Ising Model: Statistical Mechanics of Collective Fish Motion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 HCI International 2023	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Mitoma H, Honnorat J, Yamaguchi K, Manto M.	4. 巻 20
2. 論文標題 LTDpathies: a novel clinical concept.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cerebellum	6. 最初と最後の頁 948-951
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12311-021-01259-2	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 Shaikh AG, Manto M, Mitoma H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Two years into the pandemic: what did we learn about the COVID-19 and cerebellum?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cerebellum	6. 最初と最後の頁 19-22
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12311-021-01351-7	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 Mitoma H, Yamaguchi K, Honnorat J, Manto M.	4. 巻 12
2. 論文標題 The clinical concept of LTDpathy: Is dysregulated LTD responsible for prodromal cerebellar symptoms?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Sci	6. 最初と最後の頁 303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci12030303	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 Cabaraux P, Agrawal SK, Cai H, Calabro RS, Casali C, Damm L, Doss S, Habas C, Horn AKE, Ilg W, Louis ED, Mitoma H, Monaco V, Petracca M, Ranavolo A, Rao AK, Ruggieri S, Schirinzi T, Serrao M, Summa S, Strupp M, Surgent O, Synofzik M, Tao S, Terasi H, Torres-Russotto D, Travers B, Roper JA, Manto M.	4. 巻 22
2. 論文標題 Consensus paper: Ataxic gait.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cerebellum	6. 最初と最後の頁 394-430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12311-022-01373-9	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 -

1. 著者名 Terashi H, Ueta Y, Taguchi T, Mitoma H, Aizawa H.	4. 巻 4732020
2. 論文標題 Clinical features of Parkinson's disease in patients with early-onset freezing of gait.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Parkinsons Dis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2022/4732020	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 Hadjivassiliou M, Manto M, Mitoma H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Rare etiologies in immune-mediated cerebellar ataxias: diagnostic challenges.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Sci	6. 最初と最後の頁 1165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci12091165	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 Shaikh AG, Kim JS, Froment C, Koo YJ, Dupre N, Hadjivassiliou M, Honnorat J, Kothari S, Mitoma H, Rodrigue X, Soong BW, Subramony SH, Strupp M, Schmähmann J, Manto M.	4. 巻 443
2. 論文標題 Scale for ocular motordisorders in ataxia (SODA).	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 120472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2022.120472	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 -

1. 著者名 Kakei Shinji, Manto Mario, Tanaka Hirokazu, Mitoma Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Pathophysiology of Cerebellar Tremor: The Forward Model-Related Tremor and the Inferior Olive Oscillation-Related Tremor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.694653	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 Tanaka Hirokazu, Ishikawa Takahiro, Kakei Shinji	4. 巻 NA
2. 論文標題 Neural Predictive Computation in the Cerebellum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cerebellum as a CNS Hub	6. 最初と最後の頁 371 ~ 390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-75817-2_18	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 Kakei Shinji, Tanaka Hirokazu, Ishikawa Takahiro, Tomatsu Saeka, Lee Jongho	4. 巻 NA
2. 論文標題 The Input-Output Organization of the Cerebrocerebellum as Kalman Filter	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cerebellum as a CNS Hub	6. 最初と最後の頁 391 ~ 411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-75817-2_19	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 Mitoma, H., Yamaguchi, K., Honnorat, J., & Manto, M.	4. 巻 12(3)
2. 論文標題 The Clinical Concept of LTDopathy: Is Dysregulated LTD Responsible for Prodromal Cerebellar Symptoms?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci12030303	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 Sawano Yoshihiro	4. 巻 7(2)
2. 論文標題 Elementary proof of Funahashi's theorem	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Constructive Mathematical Analysis	6. 最初と最後の頁 30 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33205/cma.1466429	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 Yokoyama Rei, Ago Yukio, Igarashi Hisato, Higuchi Momoko, Tanuma Masato, Shimazaki Yuto, Kawai Takafumi, Seiriki Kaoru, Hayashida Misuzu, Yamaguchi Shun, Tanaka Hirokazu, Nakazawa Takanobu, Okamura Yasushi, Hashimoto Kenji, Kasai Atsushi, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 NA
2. 論文標題 (R)-ketamine restores anterior insular cortex activity and cognitive deficits in social isolation-reared mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-024-02419-6	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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Shinji Kakei, Masaya Watanabe, Toshiyuki Kondo, Hirokazu Tanaka
2. 発表標題 A Quaternion-Based Analysis of Joint Rotations in Whole-Body Gait Cycles
3. 学会等名 Neuro 2022, Okinawa, Japan. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hirokazu Tanaka
2. 発表標題 Zebrafish meets the Ising model: statistical modeling of collective motion
3. 学会等名 Neuro 2022, Okinawa, Japan. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中 宏和
2. 発表標題 Zebrafish meets the Ising model: Inferring the interactions from group-motion data
3. 学会等名 第16回モータコントロール研究会 (MC16), 東京.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 J. Iversen, H. Kim, M. Miyakoshi, H. Kambara, H. Tanaka, T. Kagawa, M. Sato, S. Makeig, N. Yoshimura
2. 発表標題 Mobile Brain/Body Imaging of three-ball juggling: Dynamics of neurobehavioral interactions between motor execution and perception
3. 学会等名 Neuroscience 2022, San Diego, U.S.A. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 H. Kambara, W. Cho, H. Kim, R. Oya, Y. Kitami, M. Kobayashi, S. Saetia, T. Kagawa, H. Tanaka, M. Miyakoshi, J. R. Iversen, S. Makeig, M. Sato, N. Yoshimura
2. 発表標題 Juggling skills trained in VR transfer to the real world
3. 学会等名 Neuroscience 2022, San Diego, U.S.A. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Kagawa, H. Kambara, M. Miyakoshi, S. Saetia, H. Kim, H. Tanaka, J. R. Iversen, N. Yoshimura
2. 発表標題 Effects of head movements on EEG while wearing VR goggles
3. 学会等名 Neuroscience 2022, San Diego, U.S.A. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroyuki Kambara, Wanhee Cho, Hyeonseok Kim, Rikiya Oya, Yusuke Kitami, Makoto Kobayashi, Supat Saetia, Takahiro Kagawa, Hirokazu Tanaka, Makoto Miyakoshi, John Iversen, Scott Makeig, Makoto Sato, Natsue Yoshimura
2. 発表標題 Juggling on the Moon: A VR System for Complex Motor Skill Learning
3. 学会等名 The 30th International Display Workshops, Niigata, Japan (IDW '22 Best Paper Award Winners). (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Atsushi Noritake, Hirokazu Tanaka, Masaki Isoda
2. 発表標題 Subspace interactions between cortical and subcortical brain regions in social reward processing
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会、京都。(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tanaka, H., Watanabe, M., Kagawa, T., Mitoma, H., & Kakei, S.
2. 発表標題 A Quaternion-Based Analysis of Joint Rotations in Whole-Body Gait Cycles
3. 学会等名 第15回 モーターコントロール研究会 オンライン
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中 宏和
2. 発表標題 脳と行動の計算モデリング:小脳とカルマンフィルタ、ゼブラフィッシュとイジングモデル
3. 学会等名 感情のかけ橋シンポジウム2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Kakei S, Manto M, Tanaka H, Mitoma H.	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 -
3. 書名 Mechanism and Emerging Therapies in Tremor Disorders	

1. 著者名 Hidehiro Mizusawa, Shinji Kakei	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 564
3. 書名 Cerebellum as a CNS Hub (Contemporary Clinical Neuroscience)	

〔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	三苦 博 (Mitoma Hiroshi) (20453730)	東京医科大学・医学部・主任教授 (32645)	

6. 研究組織（つづき）

	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	筧 慎治 (Kakei Shinji) (40224365)	実践女子大学・生活科学部・教授 (32618)	

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