

領域略称名：オシロロジー

領域番号：4703

平成29年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「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」

(領域設定期間)

平成27年度～平成31年度

平成29年6月

領域代表者 (生理学研究所・システム脳科学研究領域・教授・南部 篤)

目 次

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	5
2. 研究の進展状況	7
3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況	10
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	12
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	15
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	20
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	22
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	23
9. 総括班評価者による評価	24
10. 今後の研究領域の推進方策	26

研究組織 (総括：総括班, 支援：国際活動支援班, 計画：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究, 公募：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総括	15H05871 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	平成27年度～平成31年度	南部 篤	生理学研究所・生体システム部門・教授	15
Y00 支援	15K21731 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	平成27年度～平成31年度	南部 篤	生理学研究所・生体システム部門・教授	15
A01 計画	15H05872 細胞発振現象と集団発振のモーダルシフト	平成27年度～平成31年度	福田 敦夫	浜松医科大学・医学部・教授	6
A02 計画	15H05873 霊長類・げっ歯類モデルでの脳深部振動と運動制御	平成27年度～平成31年度	南部 篤	生理学研究所・生体システム部門・教授	5
A03 計画	15H05874 ヒト脳発振現象の直接記録	平成27年度～平成31年度	池田 昭夫	京都大学・医学研究科・教授	14
A04 計画	15H05875 先端的脳機能計測によるヒューマンネイチャー解明	平成27年度～平成31年度	飛松 省三	九州大学・医学研究院・教授	4
B01 計画	15H05876 階層的な動的ネットワークの構築	平成27年度～平成31年度	森田 賢治	東京大学・教育学研究科・准教授	3
B02 計画	15H05877 脳領域間の機能的ネットワークの推定	平成27年度～平成31年度	北野 勝則	立命館大学・情報理工学部・教授	4
B03 計画	15H05878 ネットワーク自己再組織化の数理的基盤の創成	平成27年度～平成31年度	津田 一郎	中部大学・創発学術院・教授	4
C01 計画	15H05879 動物モデルへの双方向性計測操作による発振現象の理解	平成27年度～平成31年度	虫明 元	東北大学・医学系研究科・教授	11
C02 計画	15H05880 発振操作による動的ネットワークの再組織化	平成27年度～平成31年度	美馬 達哉	立命館大学・先端総合学術研究科・教授	11
C03 計画	15H05881 機能的ネットワーク病態への介入	平成27年度～平成31年度	宇川 義一	福島県立医科大学・医学部・教授	8
統括・支援・計画研究 計12件					

A05 公募	16H01600 新規MR I 技術で神経回路の電気活動発振と自律性周期性形態変化との関係を解明する	平成28年度～平成29年度	阿部 十也	福島県立医科大学・脳疾患センター・講師	2
A05 公募	16H01604 聴知覚を生み出す視床・聴覚野システムの発振現象と情報流	平成28年度～平成29年度	高橋 宏知	東京大学・先端科学技術研究センター・講師	1
A05 公募	16H01608 時計ニューロン集団による概日リズム発振の神経生理学的基盤解明と操作	平成28年度～平成29年度	三枝 理博	金沢大学 医薬保健研究域医学系・准教授	4
A05 公募	16H01610 コミュニケーションを実現する神経オシレーションの階層協調	平成28年度～平成29年度	水原 啓暁	京都大学・情報学研究科・講師	1
A05 公募	16H01612 大域的ネットワークにおける神経振動伝達様式	平成28年度～平成29年度	田村 弘	大阪大学・生命機能研究科・准教授	1
A05 公募	16H01620 マウス fMRI と蛍光観察を融合させた視床網様核新規カルシウム発振の全脳作用の解明	平成28年度～平成29年度	高田 則雄	慶應義塾大学・医学部・特任講師	4
A05 公募	16H01622 腹側被蓋核の振動現象を大脳皮質－大脳基底核－視床の運動性回路との関係から探る	平成28年度～平成29年度	荻部 冬紀	同志社大学・脳科学研究科・准教授	3
A05 公募	16H01624 高速2光子軸索機能イメージングにより探索する軸索神経活動の発振現象	平成28年度～平成29年度	田中 康裕	東京大学・医学系研究科・助教	1
A05 公募	16H01627 「阿吽の呼吸」の神経基盤	平成28年度～平成29年度	本田 学	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・副センター長	8
A05 公募	16H01613 リズム間引き込み協調の神経回路基盤	平成28年度～平成29年度	木津川 尚史	大阪大学・生命機能研究科・准教授	1
A05 公募	16H01615 Resonance 特性の分子メカニズムと機能的意義の解析	平成28年度～平成29年度	橋本 浩一	広島大学・医歯薬保健学研究院・教授	1
B04 公募	16H01607 自発的かつ柔軟な同期状態遷移を実現する脳神経ネットワーク構造と非線形性の解明	平成28年度～平成29年度	上田 肇一	富山大学・理工学研究部・准教授	1

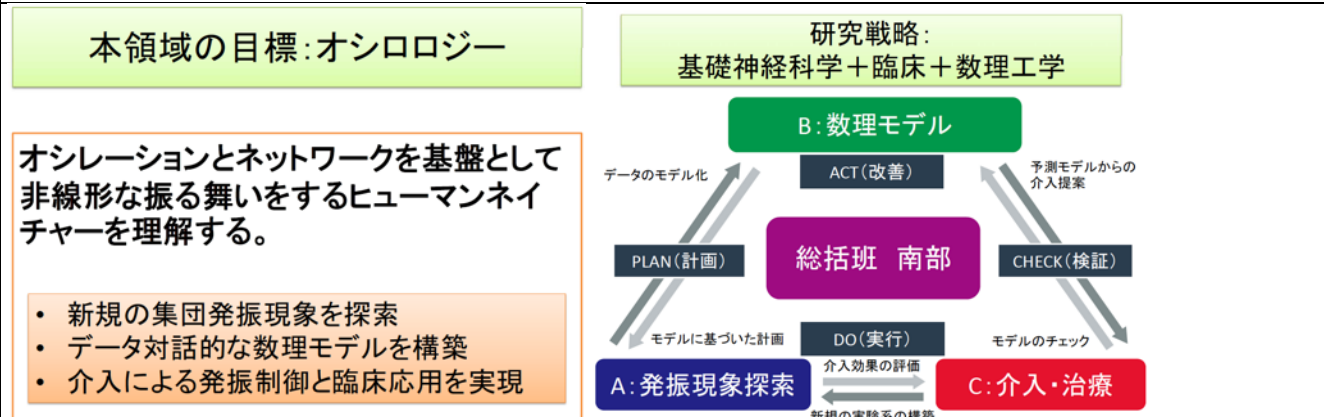
B04 公募	16H01609 神経ネットワークの高次情報解析に基づく非線形動力学モデルの構築	平成28年度～平成29年度	日高 昇平	北陸先端科学技術大学院大学・知識科学研究科・准教授	2
B04 公募	16H01614 間欠制御と強化学習を統合した姿勢・歩行運動制御とその障害の動的モデル構築	平成28年度～平成29年度	野村 泰伸	大阪大学・基礎工学研究科・教授	1
B04 公募	16H01616 脳－身体－環境における動的関係性を扱う情報の時空間階層性:ロボット設計原理の検討	平成28年度～平成29年度	我妻 広明	九州工業大学・生命体工学研究科・准教授	1
B04 公募	16H01617 リザーバ計算に基づく記憶と学習の背後にある力学系構造の解明	平成28年度～平成29年度	末谷 大道	大分大学・理工学部・教授	2
B04 公募	16H01618 脳波コヒーレンスによる情報回路の推定	平成28年度～平成29年度	佐藤 直行	公立はこだて未来大学・システム情報科学部・教授	2
C04 公募	16H01605 発振現象を基盤とした革新的神経修飾法の開発	平成28年度～平成29年度	濱田 雅	東京大学医学部附属病院・神経内科・助教	1
C04 公募	16H01606 ドーパミン受容体及びNMDA受容体変異マウスを用いた大脳基底核回路の機能解析	平成28年度～平成29年度	笹岡 俊邦	新潟大学・脳研究所・教授	6
C04 公募	16H01611 パーキンソン病サルモデルの多領域多点同時記録による集団発振現象および同期化の探索	平成28年度～平成29年度	高田 昌彦	京都大学・霊長類研究所・教授	2
C04 公募	16H01621 線条体におけるカルシウム振動の描出と生理学的意義の解明	平成28年度～平成29年度	田中 謙二	慶應義塾大学・医学部・准教授	1
C04 公募	16H01626 デフォルトモードネットワークの動作原理と機能解明	平成28年度～平成29年度	林 拓也	理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・チームリーダー	2
C04 公募	16H01601 グリア細胞による神経系発振ステート制御機構の解明	平成28年度～平成29年度	松井 広	東北大学・生命科学研究科・教授	1

公募研究 計 23 件

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。



本領域の目標: オシロロジー

オシレーションとネットワークを基盤として非線形な振る舞いをするヒューマンネイチャーを理解する。

- 新規の集団発振現象を探索
- データ対話的な数理モデルを構築
- 介入による発振制御と臨床応用を実現

本領域は「人間本性 (Human Nature)」の理解を可能とするニューロ・オシロロジーを創成する。オシロロジーは、先端的な実験研究に裏付けられた神経科学知と、複雑系としてのヒトを不分離の統合システムとして捉える非還元論的思考の二つを融合して「ヒト脳」に切り込む新しい実践的学知である。神経精神疾患という苦悩からの人間解放を目指す新しい医療科学への希望からその着想を得た。

われわれは、神経系の集団発振現象と同期化が機能分化と自己組織化の場であるという作業仮説を共有するとともに実験研究データベースも共有する有機的な連携によって、神経科学、数理科学、臨床医学の融合した新しい学問領域「オシロロジー」を創成し、ヒューマンネイチャーの数理的・システム神経科学的理解を実現する。

オシロロジーの観点に立つことで、我が国での重要な健康課題である認知症、てんかん、パーキンソン病、統合失調症などの神経精神疾患は、還元論的に遺伝子変異や神経変性とだけ見なされるのではなく、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」として理解できるようになる(N・ウィーナー『サイバネティクス』)。さらに本領域が発展すれば、オシロロジー研究者の中から、非線形集団発振現象の数理モデルに基づいて、革新的な精神神経疾患制御手法を科学的に設計する「臨床数理科学者」が生まれることが期待される。

研究の背景として、本領域参画者らは、神経系の各階層について発振現象と関連した重要な基礎的知見を報告してきた。理論基盤研究として非線形・カオス力学系理論などによる神経回路の計算論的研究、細胞レベルではてんかん病態での高周波発振の発生機序、神経回路レベルではパーキンソン病に特異的な発振異常、またシステムレベルでは、デフォルトモードネットワークと意識や精神神経疾患の相関、さらにはコミュニケーション中の脳活動同期化など社会性との関連である。近年では、ブレインマシンインターフェース、パーキンソン病での深部脳刺激法 (DBS) など臨床応用でも発振現象は注目されている。また、計画研究参画者らは、2012年から神経オシレーション研究会を継続的に組織し、分野横断的な共同研究や国際シンポジウム開催を積み重ねてきた。

2) 対象とする学問分野

これまでの神経科学が得意とした還元論的手法は脳の機能分化の解明を大きく進めたが、現在、全体が部分の総和とならない非線形性が生命現象とりわけ「脳」の特徴であるという壁に突き当たっている。一方、複雑性から構造を抽出する数理科学手法は、ときには普遍的過ぎて実験家の指針となり得ず、またときには実験データの都合良い解釈にとどまり、抽象的モデルと経験的事実の間にある壁を乗り越えることができないように見える。

本提案は、過去の審査・ヒアリング結果を参考に研究体制の準備を整え、実験系と理論系の有機的連携と融合という古くて新しい課題を実現するため2つの具体的手段を講じている。

(1) 実験→モデルの方向で、細胞・回路・システムの多階層・多次元の実験データを先端的な神経科学手法で記録し、先端的な数理科学的手法で解析して機能的意義を明らかにすることである。この困難な課題の解決は、「伝達創成機構 (領域代表: 津田)」などのこれまでの新学術領域研究で育成された神経科学実験と数理科学モデルの双方に通じた少壮研究者たちの新規参画で可能となった。

(2) モデル→実験の方向では、ヒト脳への治療的電磁気刺激介入や動物モデルで先端的な介入手法 (オプトジェネティクスやウイルスベクターによる神経回路の制御) を用い、model-based 実験によって数理

モデルからの理論的予測（構成論的手法）と実際の介入実験結果が一致するかを検証する。こうした実験立案は、計画研究参画者らが組織した実験系と理論系の分野横断的な国際的研究集会である神経オシレーション研究会での継続的な研究討論の賜物である。

3) 本領域の重要性・発展性

我が国での脳のオシレーション研究は、非線形・カオス力学系の理論基盤研究、神経回路の計算論的研究、モデル動物での神経活動記録、ヒト認知科学研究、神経精神疾患研究、ブレインマシンインターフェースへの応用など、分野やテーマごとに支援を受け、国際的に高いレベルでの研究を展開してきた。

本提案は、多彩な分野の研究者の有機的なコミュニティを形成することで、新規の学問領域であるニューロ・オシロロジーを創成するだけでなく、**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、自己意識の解明、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もまた寄与する。**こうした融合的研究は国際的にも例がなく、新学術領域研究としての支援を受けることで、これらの領域における我が国の学術水準がさらに向上し、世界をリードする研究展開が期待される。

本研究提案のように神経系の発振現象を対象に、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試みは従来の新学術領域研究で行われていない。神経科学や数理科学の新たな領域を開拓する関連領域があるが、神経情報処理と情報統合の生体機構として近年注目されるようになった発振現象の研究は中心テーマとなっておらず、非線形モデルによる実用的な解析の研究手法の開発も遅れている。他の文部科学省やその他の省庁の研究においても本提案と類似した研究グループは無い。神経精神疾患への臨床応用も視野に入れて、理論研究と動物実験からヒトでの臨床研究まで多元的に行って、複雑系としてのヒトの本質（Human Nature）に迫る新規の学術領域を創成する意義は高い。

4) 研究期間終了後に期待される成果等

研究期間終了後に期待される具体的な成果は3つある。

1. 多次元・多階層データベース共有化でヒューマンネイチャーの数理的理解を実現する
2. 構成論的アプローチでネットワーク病態のマーカーと新規治療を創出する
3. オシロロジーに挑戦する「臨床数理科学者」を養成する

これまでの学問領域へ与えるインパクトとしては次の2つが挙げられる。

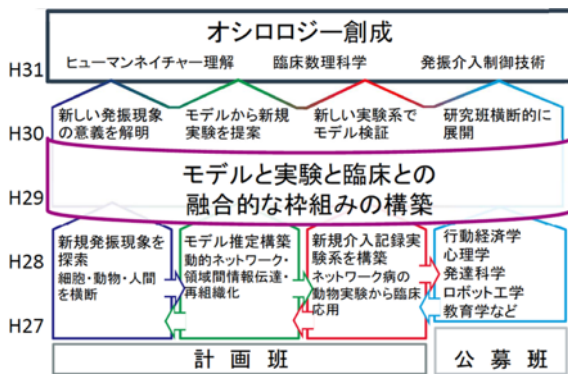
4. 数理科学において、社会実装できる計算論として臨床応用に直結する融合的新分野を切り開く
5. 神経科学において、細胞からヒトまでの多階層システムを統一して数理的に理解する

本研究領域は、実験系と理論系の研究者の有機的な連携から成り立っており、実験系研究者のなかにはヒトを対象とする臨床系研究者も含まれている。ヒトおよび動物モデルでの多次元・多階層データをデータベースとして共有化し、非線形発振現象とその同期化において機能分化と自己組織化がいかにして実現されているかを数理的モデルと実験的手法との相互対話によって解明することで、複雑系としてのヒトをトータルに理解していく道筋をつけることができる。さらに、国際的に共有化されたデータベースは期間終了後も、オシロロジーやその関連分野の研究に活用していくことができる。また、オシロロジーを基盤とした構成論的な手法を臨床応用することによって、ネットワーク病態の診断や予後判定に有用なバイオマーカーの設計、電磁気的な介入での異常発振現象の制御やネットワーク調節による新規治療開発につながる。

集団発振現象の研究は、正常から病態まで、細胞からシステムまでを含む横断的な研究関心が求められ、手法として実験データ採取だけでなくモデル構築も重要となる研究領域にもかかわらず、融合的研究の推進は十分ではなかった。この点を踏まえて、総括班「若手育成・交流委員会」が中心となって、数理・情報ラボと生命科学・臨床系ラボの間での分野横断的な短期研究室派遣・受入を積極的に組織し、「臨床数理科学者」すなわち、ネットワーク病への電磁気的介入による発振制御での新規治療を数理モデルから合理的に設計し、**from bench to bedside**を担う若手人材を育成する。また、幅広い分野の若手研究者を公募で積極的に採用し、技術講習会など多方面からサポートする体制を整え、国際的に貢献する次世代研究者の育成を図る。

2. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する〕（3ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。



研究推進のロードマップは図示したとおりであり、平成27、28年度と着実に研究をすすめ平成29年度には各研究項目で中間目標を達成するめどは付いている。

領域代表者と総括班を中心としたリーダーシップのもとで、計画班はもちろん公募班も巻き込んだ有機的連携を強め、平成31年度以降の新学術領域「オシロロジー」創成に向けた研究推進を行っている。

本領域では、基礎系、臨床系、理論系の有機的連携による研究推進と新学術領域「オシロロジー」創成を達成するため、領域代表のリーダーシップのもとで、総括班を中心として共同研究の進展と若手育成の新しい

取り組みを行ってきた。総括班の支援で、ふだんは異なる研究領域や研究手法を使っている研究室間で大学院生やポスドクの短期派遣や一種の国内留学を積極的に推進したことはその例である。特記すべき点は、領域会議をたんに研究成果発表の場としてではなく、共同研究を生み出す場として活性化するための取り組みである。

とくに共同研究、若手を含む研究人材の育成に関する取り組み

第1回領域会議（2016年1月）で、「融合ワークショップ：発振現象探索と理論研究の融合による新展望」、「データベースの共有：事例紹介と手法の検討」、第2回領域会議（2016年6月）では、公募班と計画班での連携促進のため、ヒューマンネイチャーの解明をどうすすめるかなどいくつかのテーマで少人数に分かれてグループワーク手法で濃密なディスカッションを行った。第3回領域会議（2017年1月）では、計画班（A03池田班、B02北野班）を中心として、ハンズオンセミナー「てんかん発作、脳機能解析の実際」「トランスファーエントロピーを用いた時系列解析」を開催し、さらに「マッチングセッション」としてサロン形式で気軽に共同研究シーズを計画班と公募班で討論する場所と時間を設けた。2017年6月16日～18日に、若手の共同研究成果発表と国際共同研究の活性化を進めるために本領域主催の国際シンポジウム「意識とネットワーク病」を開催した。

共同研究推進の具体的インフラとしてデータベース共有も進めており、ニューロインフォマティクス国際統合機構日本支部（INCF J-Node）と協力して整え、データやツールの共有、コンソーシアム・データ共有、データ形式、ツールの共通基盤化を進めつつある。

A：探索グループ（新規の集団発振現象の探索、A01福田班、A02南部班、A03池田班、A04飛松班）

Aグループは、B・Cグループと連携しつつ、遺伝子改変した細胞集団、霊長類・げっ歯類モデル、ヒト脳直接記録、ヒト脳システムの先端的計測により多次元・多階層での新規発振現象を探索している。

■A01班では、細胞発振現象と集団発振のモーダルシフトを目的とし、現在までに1)細胞外タウリンによって発生するGABAA受容体を介した膜電位振動が $[Ca^{2+}]_i$ 振動を惹起し、細胞移動のモードを変化させる可能性がある。2)PV陽性GABA細胞減少モデルでは、振動現象における細胞外糖鎖の役割に関する新規発振現象の探索に繋がる結果が得られた。3)新たに発見した弓状核-正中隆起のGABAによるCRH放出経路は、既知の視床下部-下垂体-副腎系という多階層モデルに弓状核-正中隆起という新たなループを挿入すると神経回路階層の多次元化の影響を数理モデル化する対象となる可能性がある。4)ヒト脳発振現象の直接記録を行っているA03班と広帯域脳波の記録法の共有化を進めている。さらに神経連続発火活動が減少した中でのネットワーク同期（てんかん発作）への発振現象のモーダルシフトの機序をB02班の数理解析的手法による神経回路モデル上で再現し、てんかん様同期的振動的発火現象の再現を目指している。

■A02班では、霊長類・げっ歯類モデルでの脳深部振動と運動制御を目的とし、現在までに、1)大脳皮質から大脳基底核への投射について電気生理学的手法を用いて調べたところ、一次運動野、補足運動野から視床下核、淡蒼球へ体部位局在を保った投射があること（C03班との共同研究）、その様式について光遺伝学的に調べたところ、広い興奮、狭い抑制という投射パターンがあること（C01班との共同研究）、2)線条体のドーパミンD1受容体は、大脳基底核の大脳皮質-線条体-淡蒼球内節路（直接路）の活動性維持と運動発現に重要であること、淡蒼球内節・外節は、グルタミン酸作動性とGABA作動性の互いに拮抗する入力によって変調を受け、運動に際し神経活動を変化させること、3)近似エントロピーがパーキンソン病発射活動の変化を捉えるのに適していること（国際加速による招聘者との共同研究）、パーキンソン病の際、大脳基底核において観察される低 β 帯域の発振現象が、視床下核-淡蒼球外節の相互連絡によって起こされること（他領域との共同研究）、パーキンソン病の際には、直接路を介する信号伝達が減弱し運

動を惹起できなくなっていること、などを示した。

■A03 班では、ヒト脳発振現象の直接記録を目的とし、現在までに 1) ヒト病態脳・動物モデルでは、てんかん発作時の超低周波数帯域活動と高周波活動の解析により、ニューロンとグリアの強相関の可能性を示唆した。また、DC 電位と高周波振動 (HF0) の相互作用がてんかん原性に関わることを見出した。2) ヒト高次脳では、課題下での皮質脳律動のデコーディングから、同側運動や意味記憶にかかわる神経基盤を明らかにした。さらに、皮質単発電気刺激法を用いて、ノンレム・レム睡眠時の、皮質・皮質間伝播を介した外的入力による皮質の興奮性の変容動態を明らかにした。3) ヒト脳の時相と発達・動物モデルでは、発達段階におけるてんかん性脳症の頭皮脳波を解析し、病的 HF0 の有無と棘波の双極子発生源の有意な関連を見出した。また点頭てんかんの病的 HF0 発生時相と発作時徐波の位相の連関を示し、小児期の病態と HF0 特性を解明した。4) 外的な律動制御法として、焦点への直接の皮質電気刺激や迷走神経刺激を臨床応用し、迷走神経刺激の作動原理に脳電位の陽性変位が関連することを示した。50 Hz 電気刺激がてんかん関連の広域周波数帯域脳活動を抑制し、棘波を減らすことを見出した。5) データベース構築では臨床データ記録班と数理班の融合を目指したハンズオンを企画し、若手研究者を中心に 78 名が参加・聴講した (第 3 回領域班会議)。

■A04 班では、先端的脳機能計測によるヒューマンネイチャー解明を目的とし、現在までに 1) 神経の内因的揺らぎでは、健常人において痛みの共感時に γ 帯域パワーが痛みの尺度と有意に相関することを示した。また、吃音者において聴覚野の過剰な同期性亢進がその病態の一つであることを報告した。2) 神経の外因的揺らぎでは、健常人において経頭蓋交流電気刺激 (tACS) を用いて運動野に対して振動調節の介入を行い、周波数依存効果 (20 Hz) を明らかにした。3) 脳のネットワーク解析を進める上で不可欠な新しい解析ツールを実験データに基づいて開発した。fMRI は脳の広域ネットワーク解析に有用であるが、適切にノイズを除去して S/N 比を上げる方法や、新しいパラダイムの開発を行った。4) 二個体の共同作業中の社会脳活動を含む広域ネットワーク群の評価を行った。コミュニケーションを介して我々は主観的な意識とは無関係に個体間で発振しており、その個体間発振には島皮質-下前頭回が関与していることを強く示唆する所見を得た。また、MEG を使ったハイパースキャニング、認知症 (アルツハイマー、MCI、健常高齢者) nofMRI 解析 (DMN など)、てんかんのネットワーク解析などの共同研究を進めている。

B: 理論グループ (データ対話的な数理モデル構築、B01 森田班、B02 北野班、B03 津田班)

B グループは理論研究班として A・C グループと連携して、データ対話的な方法で、モデルの検証・改善を通じて、脳の非線形発振現象の理解に対する普遍的な数理基盤を創成する研究を進めている。

■B01 班では、生体システムにおける空間的・時間的に多階層なダイナミクスの構造と、それらと学習・意思決定・情動・概日リズムなどの脳身体機能との関わりを、考えられる障がい機序の導出なども含め明らかにしていくことを目的としている。現在までに、大脳皮質・基底核系の多階層神経回路のダイナミクスと学習・意思決定・情動との関わりについて、シナプスの可塑的変化の減衰がネットワークの挙動・機能にいかにつながり得るかを数理モデル解析し、ドーパミン系の阻害に伴うモチベーション低下様の影響の機序が説明されうること、また、ある条件下で行動価値・選択の間欠的なゆらぎが起こり得ることなどを示した。また、時間的な多階層性に関して理論的研究を進め、振動数が大きく異なる集団の同期の仕方や非線形な同期領域を明らかにした。理論・モデリング研究と並行して、意思決定課題遂行中の動物の大脳皮質・海馬の神経活動を同時記録する実験系を立ち上げ、イベント選択的発火活動を示す神経細胞を見出し、イベントの順序情報がシタ波の位相上に表現されていることを示唆する結果を得た。さらに、他班との共同研究として、ゆらぐリズムの同期を最適化するネットワーク構造を予測するための理論の構築 (A05 班・本田)、および複雑な足場のもとでのマウスのロコモーションを再現する数理モデルの構築 (A05 班・木津川) を行った。

■B02 班では、脳波がもつリズム特性に着目し、全脳レベルの脳活動を非線形振動子ネットワークと仮定したモデルベース解析法、すなわち、信号源の背後にある信号生成機構を考慮し、その機構をモデル化した手法の開発を目的としている。モデルベースな手法を用いることで、計測データの表現だけでなく、予測に使うことができると期待される。現在までに、非線形振動子ネットワークのシステム特性に関する理論研究として、脳波のダイナミクスを解明するために重要なリズム集団の引き込み転移について、個別の平均発火率 (振動数) のばらつきが非対称の分の場合に理論解析を行い新たな引き込み転移が出現する事を示すなどの成果を得た。また、データ解析研究として、リズム活動を示す力学系を記述することのできる位相応答曲線を求める手法として、従来手法よりノイズに頑健な手法を提案し、また、その計測に関して、従来法では測定が正しく行われぬ問題があることを指摘し、従来法を拡張することで正しく計測できることを理論と数値実験から示すなどの成果を得た。さらに、信号生成機構に関わるニューロンレベルの生物物理学的機構のモデル化研究についても成果が得られた。また、領域内他班 (A03 班・池田) との共同研究を開始し、モデルベース解析適用の準備として、モデルフリー解析を進めている。

■B03 班では、ネットワーク自己再組織化の数理的基盤を創成すること、具体的には、レビー小体型認知症の視覚性幻覚の数理モデルによってネットワーク病のひな型モデルを構築すること、また、大脳新皮質

の機能分化の数理モデルを構築するとともに実験動物の皮質活動を対象としたBMI・neuron operant conditioning 実験を行って拘束条件下での細胞特性およびネットワークの再組織化を解析すること、および、実験と理論のsyntheticな共同研究を遂行し、振動的な神経活動に関する新しい統計解析を行うことを目的としている。現在までに、複合型視覚性幻覚のニューラルネットワークモデルを構築し、アセチルコリンリセプター遮断説に肯定的な結果を得た。また、拘束条件付き自己組織化理論を構築し、ミクロとマクロに拘束条件を与えたときの低次元不変多様体の存在を明らかにし、また、この変分的な枠組みにおいてニューロンオペラントコンディショニングの実験をネコにおいて行う準備ができた。さらに、A03班、A04班と共同研究を開始し、特にA03班のてんかん患者脳波の複雑系データ解析において発作間欠期に見られるDC shiftに低次元カオス力学系が存在することを解明した。これは、てんかん発作に関する数理マーカーの候補と考えられる。

C：介入グループ（介入による発振制御と臨床応用、C01 虫明班、C02 美馬班、C03 宇川班）

Cグループは実験研究班としてA・Bグループと連携し、動物における遺伝子操作やオプトジェネティクスでの発振現象への介入、動物モデルおよびヒト（患者）でのネットワーク病態の数理的解明と健常人および神経精神疾患患者での非侵襲的脳刺激法による介入・治療を目指して研究を推進している。

■C01班では、動物実験と通じて振動操作、計測の技術開発しながら、振動現象を理解することを目的としている。現在までに、井上は世界に先駆けて霊長類での光操作技術を確立し、前頭眼野、上丘の経路を操作により眼球運動を誘発することに成功した(Inoue 2015 Nat Commun)。サルベータ波とガンマ波が運動課題によって相反性に変化し、行動の維持にベータ波、行動の更新にはガンマ波が関与することを見出した(Hosaka 2016)。今後は霊長類での光操作技術をさらに運動野領域に応用して、運動野への光操作により、運動野のベータ波の意義を解明する。またInfra-slow oscillationの実態を計測する光学的一電氣的な操作計測システムを確立し、神経-血管系の密なカップリングによる皮質振動をとらえた。また同時に皮質振動と密接にカップリングして振動する皮質下の部位として視床下部の核を同定した(大城 2016)。今後この核からの皮質投射系への遺伝子操作によっての内因性のゆっくりとした振動、デフォルトモード振動などの神経機構を動物実験として、臨床系との連携で解明し、低周波の振動から高周波までの振動の階層的な振動現象の統一的な理解を目指す。A01班と軸索末端に多いGAD65,細胞体に多く分布するGAD67のそれぞれのKO動物モデルで、抑制性細胞による皮質の振動調節機構への影響をしらべ、それぞれの機能的な意義を明らかにしつつある。またA02班南部班とサル皮質運動野におけるベクターによる光感受性タンパクの発現とその効果に関して予備的な結果が得られつつある。B03班とはこれまでのサルの所見をモデル化してその動作を検討している。

■C02班では、臨床研究によって発振制御によるヒト脳可塑性誘導手法の開発を目的としている。現在までに、運動機能回復過程で歩行サイクルに着目して直流電気刺激法を改良した新たなパターン脳刺激法を考案し慢性期脳卒中患者での臨床試験している。A03班と協力して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、多施設共同で介入する対象者を広げている。国際活動支援班の協力を得てドイツ・ゲッティンゲン大学、米国・国立健康研究所NINDSと共同研究を行っている。今後は開発したクローズドループ型のパターン脳刺激法で、脳卒中患者以外の歩行障害を呈する患者群とくにパーキンソン病での小股歩行やすくみ足に対して臨床応用することを目指す。また、新規な発振操作介入の開発と介入効果を評価するバイオマーカー開発を並行して行っている。特に咀嚼、嚥下など口腔領域での発振現象に着目して、MEGと舌の筋電図を用いたコヒーレンス解析を行い、運動と感覚の情報処理に関する振動が異なる帯域に反映することを示した(Maezawa 2016)。パーキンソン病についても、深部脳活動をヒトで記録し、コヒーレンス解析で安静時に10Hz帯域および20Hz帯域に別個のピークを認めた(Kato 2016)。この結果は、EEGの10Hz帯域および20Hz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と実証的に示すものである。

■C03班では、健常人および神経精神疾患患者での非侵襲的脳刺激法による介入とネットワーク病態の診断・予後推定マーカーの同定を目的としている。現在までに、公募班であるC04濱田班とも協力した臨床研究として3発の運動野磁気刺激(Triad stimulation)を用いた運動野の内因性リズムを検討し、パーキンソン病、ミオクローヌスてんかん、さらにはALSの患者でも正常でみられる内因性の振動が低下するという異常が観察された。内因性リズムの疾患バイオマーカーとしての意義が脳刺激により評価できることを確立する成果である。PET-MRIが使用できるようになったことを踏まえて、安静時の活動として内因性のデフォルトモードネットワーク(DMN)の振動現象の臨床的意義、またTriad stimulationを用いた評価により、抗パーキンソン病薬、抗てんかん薬の評価を脳の内在リズムの観点から公募班であるA05阿部班とも協力して検討を進めている。脳波、皮質内の局所電場電位LFP、筋電図などの多元的な信号解析により大脳皮質基底核-皮質のコヒーレンスの病態生理を解明しつつある。以上によって、オシロロジーに基づいた最適な治療法を提案する基盤を整備しつつある。

3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ以内）

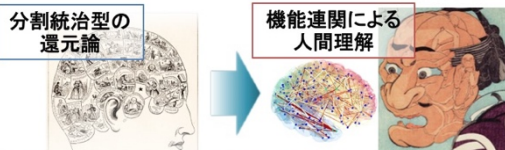
審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

本領域は平成 27 年度審査で「人間本性を解説・理解しようとする「ニューロ・オシロロジーの創成」を目指した挑戦的な領域」、「脳科学実験研究者と非線形数理理論研究者、複雑系研究者による融合研究」として高い評価を受け、さらに「オシレーションを統一的に理解しようという試みは独創的」であり、「数理学から臨床医学に直結する融合分野が生まれる可能性」があるとも評された。

以下で、指摘事項について、研究発足後からの対応と解決策の実践について述べる。

*1 一方で、数理学の理論的な面を担当する計画研究が、実験動物を用いた基礎的な研究や人の患者を対象とした臨床的研究にどの段階でどのように絡むのか、またヒューマンネイチャーを理解するという人文科学系の非常に広い目的まで、数理学的手法からどのような道筋で研究を遂行するのか、計画研究間のより一層の連携方策が望まれる。

私たちの視点:還元論からシステム思考へ



動態としての人間理解と「ネットワーク病」

N.ウィーナー『サイバネティクス』(1948)の現代的展開
神経精神疾患を、物質・細胞レベルでだけ理解するのではなく、脳の情報ネットワークのダイナミックな機能不全とする視点が必要

第一に、理論研究と基礎・臨床の実験研究の間の連携については、研究発足直後から個別的な班間での共同研究の進展と総括班を中心とした連携加速の2つの面で大きな進展が見られている。B 数理学理論グループでは、理論班内で理論研究・実験研究のいずれもを行い両者を組み合わせたアプローチを展開し、C03 宇川班と共同で定位脳手術に際する患者を対象とした実験データへの応用展開の検討を始めている。また、A03 池田班のてんかん患者の脳波データ、A04 飛松班の健常者脳磁図データに関して複雑系解析を行い、画期的な解析結果を得ている。これは数理学理論と臨床研究の有機的な連携である。この共同研究は、数理側はてんかん発作の数理マー

カを提案し、それをもとに臨床側がバイオマーカーを探索・特定する共同研究のひな型になる。

第二に、非線形な振る舞いをするヒューマンネイチャーを理解する目的に向けてオシレーションとネットワークを基盤として数理的手法で研究を進めていく道筋について、還元論ではなく機能連関に着目し精神神経疾患をネットワーク病として理解する観点からヒューマンネイチャーの正常と異常を理解することに向けて、異分野連携での共同討論と共同研究を推進している。特筆すべき点としては、第3回領域会議(2017年1月)で、臨床系と数理系のそれぞれの若手が研究手法を互いに学び合う領域内ハンズオンセミナー「てんかん発作、脳機能解析の実際」「トランスファーエントロピーを用いた時系列解析」を開催した(34名参加、44名聴講)。本企画は反響が大きく、国内学会はもとより国際学会でも、同様のハンズオン開催の要望があり、本学術領域の認知度を高めていくことが期待される。実際、2017年度のてんかん学会大会では本領域との共催でのハンズオンセミナーを予定している。

*2 実験手法の共有化が不十分な点や、ある計画研究で批判的にレビューしていた方法論を別の計画研究では主要なツールとして用いているなど、研究計画のすり合わせが不十分な点がみられる。本領域の目的達成のためには、領域内の各計画研究の緊密な連携が必要であり、総括班に各計画研究をコーディネートする機能を持たせるなど、有機的な繋がりを一層促進するための工夫が求められる。

事前質問事項2:

研究項目A04の飛松氏のグループはモデルベース、研究項目B02の北野氏のグループはモデルフリーの長所を強調されているが、それぞれの結びつきについて具体的に説明いただきたい。

A04班:モデルによる解析
B02班:モデルベース+モデルフリーによる解析を強調しているが、

モデルベースとモデルフリーは現象を捉える互いに補完的な2つの見方

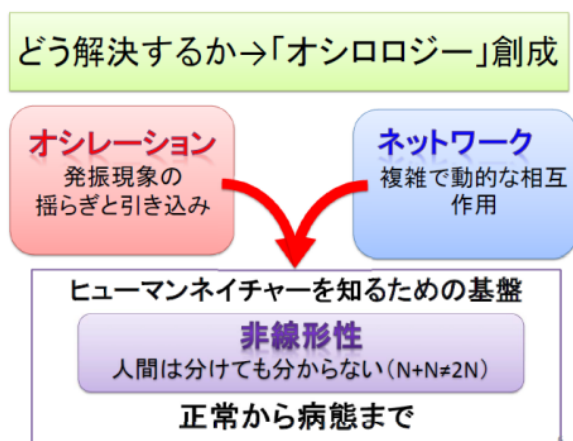


発振現象とヒューマンネイチャーの研究では、現象の背景にモデルの存在を想定できる場面と想定できない場面が共存する(生命現象の特質)。

本指摘は、本領域の研究推進の上で重要と考え、領域発足直前(2015年6月)に企画した国際会議「神経オシレーションカンファレンス」でシンポジウム「オシレーションの対話型理論に向けて」のなかで領域メンバーによる討論を行って研究計画のすり合わせを行った。いわゆるモデルフリー手法は、一見適用の前提となる条件が何もないような誤解を与えるが、実際には基礎となる理論がその背景に存在し、適用するに相応しい場合とそうでない場合が存在する。しかし、多くの場合に無批判に適用されている。現時点では、理論と実験の融合領域である利点を生かして、前提となる理論を考慮することでモデルフリー手法の利点と限界を踏まえた上で、モデルフリー手法とモデルベース手法を相補的に併用

して研究を進めている。総括班のコーディネート機能としては、総括班の支援のもとでオシロロジーの観点からの異分野融合シンポジウムを、日本生理学会、日本臨床神経生理学会、日本神経科学学会、日本神経学会、てんかん学会、次世代脳冬のシンポジウムなど基礎系・臨床系の学会大会で企画・提案し、本領域の研究成果発表と新学術領域創成に向けた活動を行っている。さらに、領域会議において新学術領域を担う若手人材育成のため計画研究班が連携したワークショップやハンズオンセミナーを企画・運営している。

*3 最終目標をヒューマンネイチャーの理解としているが、ヒューマンネイチャーとは何かが不明瞭であるため、何を対象としているのかその定義を更に明確化するとともに、領域全体として最終目標へのアプローチに留意の上、研究を遂行すること。



本領域では、数理科学の観点から見たヒューマンネイチャーに関して、その非線形性と正常から病態までの多様性に着目し、オシレーション（発振現象の揺らぎと引き込み）とネットワーク（複雑で動的な相互作用）という2つの方向からアプローチしている。

現時点で本領域としてヒューマンネイチャー理解に重要だと考えているのは、ドパミンに着目した価値の学習・（非合理的）意思決定・モチベーションの研究、安静時の脳活動ネットワークのゆっくりした発振活動の研究の2つである。これらの点を人文科学的なヒューマンネイチャーにまでつなげて、本領域の最終目標を明確化するために、2017年6月に中間まとめとして国際シンポジウムを企画し、カナダのオタワ大学での哲学者・

臨床精神科医で神経科学の研究者でもあるゲオルグ・ノルトフ博士講演会「自己と意識のカギとなる脳活動とは？—健康な心と病んでいる脳から学ぶ」を東大で実施し、人文学系研究者さらには市民への参加も呼びかけた。その中で数理科学の観点から見たヒューマンネイチャーの明確化とその人文的展開への目処が得られた。

*4 計画研究A04「先端的脳機能計測によるヒューマンネイチャー解明」では、人件費・謝金で約2000万円が計上されているが、具体的な計画が読み取れないため、適切に見直した上で、交付申請されたい。また、提案内容は既存の手法を用いた研究に留まっており、新規性・独創性が不明瞭であるため、より明確にした上で研究計画を遂行すること。

本指摘でのA04飛松班の人件費・謝金に関しては、当初ポスドクを雇用予定であったが、連携研究者と協力して十分な成果が得られるめどがついたため申請時にすでに見直しを行い、平成27、28年度には大幅に節約した（各々280万円、890万円）。人件費削減分を消耗品などに転用して、効率的に研究を進めることができた。今後の研究の遂行には平成28年度実績に基づいた計画を立てている。

本領域発足後に、領域内共同研究によって、新規で独創的な手法やアイデアに基づいた融合的研究を行うことができ、現時点でのA04班の研究成果は査読付き国際誌に発表されている。たとえば、A03、A04、C02の共同研究成果としては、脳磁図を用いたまったく新しい観点からの時空間的活動源推定法を発表し（Shibata 2017）、てんかん診療への臨床的応用を行うとともに、その展開可能性についてB理論班と討論を重ねている。

*5 臨床数理科学者の養成は将来を見据えた計画であり、興味深い。女性研究者の育成を図るのならば、若手を公募で募集するだけでなく、総括班に女性PIも含めるなどの工夫も必要なのではないかとの意見があった。

総括班の連携班員として理研・神経基盤情報センター長の山口陽子氏に参画していただき、データベース共有化について協力して研究を進めている。領域内女性研究者では本領域発足後に花島律子（2017から鳥取大学医学部教授）、大守伊織（2017から岡山大学教育学部教授）がPIとなっている。

4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）〔研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する〕

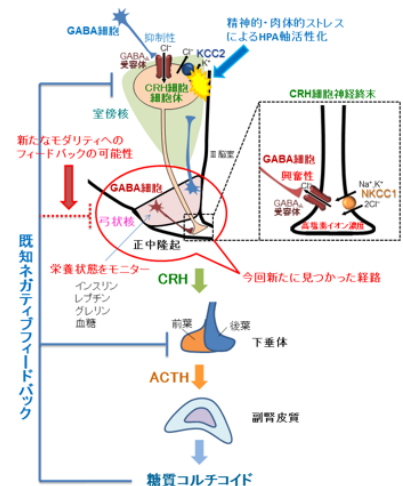
（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

A：探索グループ（新規の集団発振現象の探索、A01 福田班、A02 南部班、A03 池田班、A04 飛松班）

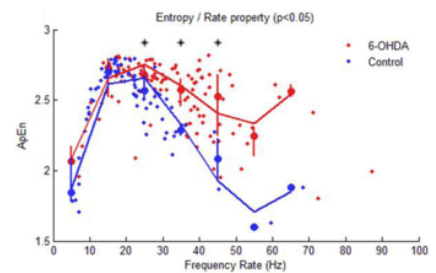
「グルココルチコイドの放出機構における新たな経路の発見」(A01 班)

Fukuda ら (Sci Adv, 2016) が新たに発見した弓状核-正中隆起の GABA による CRH 放出経路は(右図)、NKCC1 と興奮性 GABA によりもたらされる未知の Cl⁻ ホメオダイナミクスの一例であり、教科書の記載を変えるものである。視床下部-下垂体-副腎系とそのネガティブフィードバックという既知の多階層のモデルに弓状核-正中隆起という新たなループを挿入することによって神経回路階層の多次元化の影響を数理モデル化できるかもしれない。また、この系がこれまで不明であった食欲や栄養状態に関連したストレスホルモン放出の経路かもしれず、生活習慣病や神経性食思不振症などの研究にも影響を与える可能性がある。



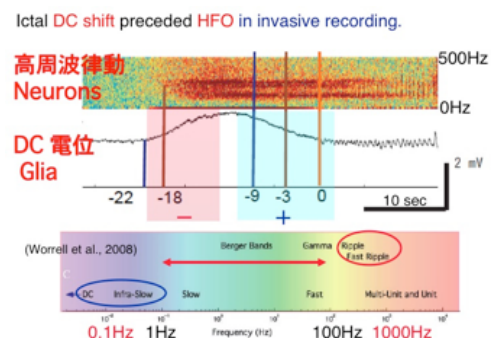
「近似エントロピーは大脳基底核出力核の発射頻度を捉える」(A02 班)

Nambu ら (Int J Neural Syst, 2016) は、パーキンソン病の病態を解明するために、ドーパミン神経毒である 6-OHDA を投与したパーキンソン病モデルラットの淡蒼球内節（大脳基底核の出力核）から神経活動を記録し、発火頻度とイベントの不規則性を評価する指標である近似エントロピー（Approximate entropy, ApEn）を計測した。その結果、ApEn が発射活動の変化を捉えるのに適していること、パーキンソン病の病態に、大脳基底核とくにその出力核の発射頻度や発射パターンの変化が深く関わっていることが示された。



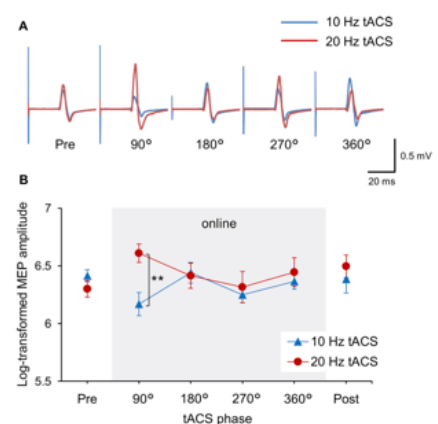
「てんかん発作時の DC 電位には受動的・能動的 DC 電位が存在する」(A03 班)

池田ら (2016) は、世界で初めててんかん発作時の DC (直流) 電位 (グリア由来の電位) に、受動的・能動的 DC 電位が存在することを実データに基づきほぼ成功した。急性発作ではグリアの受動的関与が、慢性のてんかん病態になって初めてグリアが発作開始の神経細胞の過剰興奮に先行して能動的に活性化することを証明した。数理モデル解析 (B3 班との連携研究) でも、グリア由来の DC 電位と神経細胞由来の高周波律動の両者の相互相関が明らかとなり、現在、発作開始・維持・終結時点および発作間欠期の両者の関連を検討中である。



「tACS の運動野に対する位相・周波数依存的効果」(A04 班)

Tobimatsu ら (PLoS ONE, 2016) は、tACS の位相 (90、180、270、360°) と周波数 (10、20 Hz) を変化させ、一次運動野 (M1) の興奮性変化を運動誘発電位で評価した。90° の位相でのみ 20 Hz と 10 Hz で差が観察された (右図)。次に 90° の位相で 10、20 Hz 刺激とシャム刺激を比較するとシャム刺激より 20 Hz 刺激で運動誘発電位を促通したが、10 Hz では変化がなかった。以上より M1 への tACS は周波数だけでなく位相が重要な要素であることが明らかとなった。



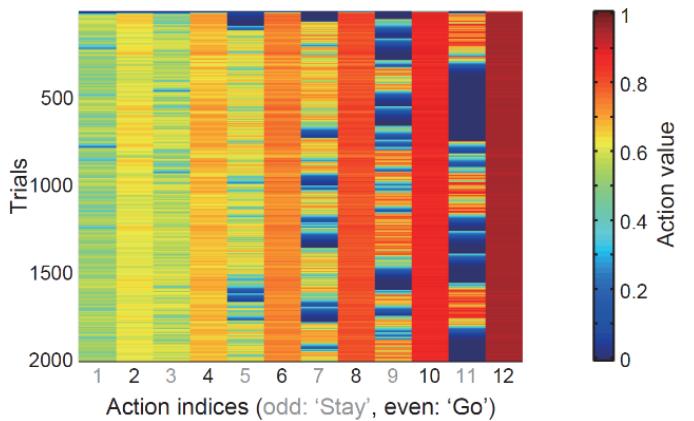
公募班の業績で特に顕著なものを2件挙げる。

ある種の神経細胞はサイン波状の周期的膜電位オシレーションを示す特徴をもつ。Hashimoto ら (Cell Reports, 2016) はオシレーションの基盤と考えられている、細胞膜の「resonance 特性」に関与するイオンチャネルを解析し、hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 1 (HCN1) と、Cav3.1 T型電位依存性 Ca²⁺チャネルが共同的に働くことが必須であることを明らかにした。

視交叉上核のAVP産生ニューロンが概日ペースメーカー細胞として機能することをMieda ら (Curr Biol, 2016) は明らかにした。また、AVPニューロンからのGABA放出が、概日リズム発振に重要であることを示した。視交叉上核ではニューロンタイプによってGABA応答性（興奮性/抑制性）が異なることを見出したので、GABA応答性を操作する目的で、dominant negative および dominant positive 型 KCC2 を過剰発現するAAVベクターを作成した。これはA01班との共同研究である。

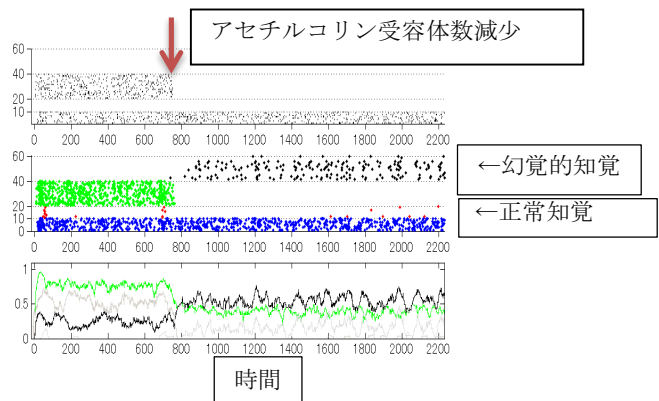
B: 理論グループ（データ対話的な数理モデル構築、B01 森田班、B02 北野班、B03 津田班）

B01班では、主な成果の一つとして、価値を貯蔵するシナプスの可塑的変化の緩やかな減衰の効果を数理モデリングにより解析し、ドーパミン系の阻害によるモチベーション低下様の影響の機序が説明されうること、また、条件によって双安定性に基づく行動価値・選択の間欠的なゆらぎが起こりうること（右図）などを示した。これらの結果は、空間的階層性を持つシステムの非線形ダイナミクスが、ヒューマンネイチャーを構成する認知機能・情動にいかに関わりうるかについて新たな可能性を提示したものと考えられる。



B02班では、モデルベース手法により脳領域間結合を推定する方法の提案を行った。これは、計測データから縮約した力学系を直接抽出する手法を提案した点で新しい試みである。更に、この手法を補完するものとして、相互作用のネットワークを解析するモデルフリーの手法も進めた。そして、次のような成果を挙げた。1) 数値計算による人工データへの適用で手法の有効性を検証した、2) スパイクデータについても適用可能であることを確認した、3) 脳波データと外部感覚刺激との相互作用を推定することで、因果関係を捉えられるとわかった、4) 結合がスパースであると想定される場合に、group lasso の導入により推定精度を向上させることが確認できた、5) TMS や tACS 等の脳刺激と脳波同時測定によりネットワーク結合を推定するための基礎実験解析手法の開発を行った、6) Permutation Entropy 等の情報量的指標がてんかんの onset と関係している予備的結果が得られた。

B03班では、主な成果の一つとして、レビー小体型認知症の幻覚の神経機構に関する数理モデルを構築した。前頭葉、側頭葉の相互作用ネットワークモデルを構築した。この幻覚の原因の一つとして注意機構に障害がおこることが指摘されているので、その効果をニコチン作動性アセチルコリンリセプターの数の減少と捉えモデルに導入した。その結果、文脈情報とは異なる視覚パタン情報が側頭葉モデルに出現する確率が著しく増加することが分かった（右図）。

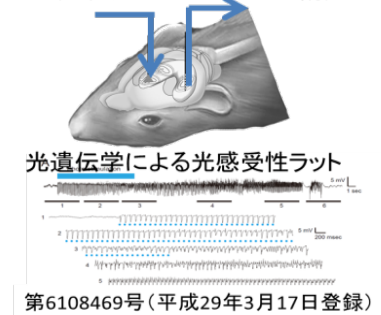


以上に加え、B班では、共有データベースの研究基盤をニューロインフォマティクス国際統合機構日本支部と協力して整え、B各班個別ならびに、A班、C班との連携を促進する課題については、1) 連携を加速させるハンズオンセミナーの実施とデータ・ツールの共有、2) 横断的共同研究（計画班—公募班連携を含む）促進のためのコンソーシアム・データ共有、3) データ形式、ツールの共通基盤化を進めた。

C : 介入グループ (介入による発振制御と臨床応用、C01 虫明班、C02 美馬班、C03 宇川班)

C01 班の井上らは、軸索末端の光刺激により特定の神経路に選択的な興奮を引き起こし、行動変化を惹起させる手法を霊長類において応用している。世界に先駆けて確立した。また光操作技術に関しては特許として第 6108469 号「ラット脳内光誘発けいれんモデル」(平成 29 年 3 月 17 日登録)が登録され、公募班松井らのてんかん研究にも用いられ、今後の研究が期待される(図 1)。C01 虫明らは数学者との融合的なアプローチで、運動野のベータ波とガンマ波との相反性が、行動の維持と更新の 2 状態と対応して変化することを突き止めた(図 2 Hosaka et. al 2016 Cereb Cortex)。ベータ波はパーキンソン病において基底核と皮質間で病的に強調することが知られており、健全な動物でのベータ波の機能的意義との関連性を今後さらに研究を進める。

図1 ラット脳内光誘発けいれんモデル
光刺激 てんかん波誘発



C02 班では美馬らが A 班と連携して、てんかん波の皮質内の伝播様子を MEG, PET, MR I 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(図 3 Shibata et. al Clinical Neurophysiol 2017)。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画期的な成果である。またパーキンソン病についても、淡蒼球内節の電気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 10Hz 帯域および 20Hz 帯域に別個のピークを認め (Kato et al., 2016)、パーキンソン病での EEG の 10Hz 帯域および 20Hz 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と実証的に示すものである。

図2 運動野における振動状態と行動状態

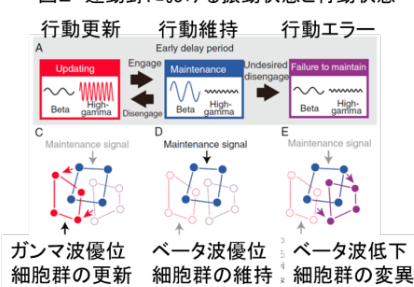
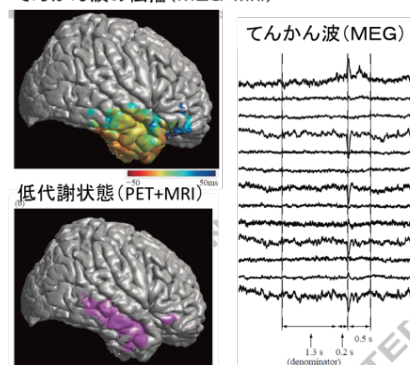
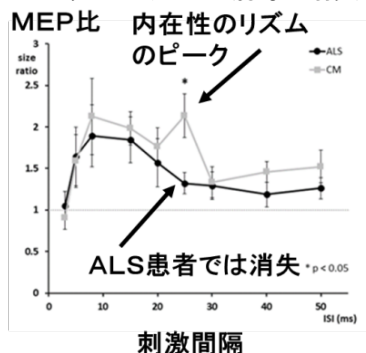


図3 てんかん波の時間的伝播の多元的可視化
てんかん波の伝播 (MEG+MRI)



C03 班では宇川らが 3 発の運動野磁気刺激を用いて、運動野の内因性リズムを検討する解析方法である triad stimulation を用いて、運動野に内在するリズム (オシレーション) を解析した。正常者で見られる 40Hz のリズム (25ms 刺激間隔) が、パーキンソン病、ミオクロノスてんかん患者で消失していたが、さらに今回の研究では、筋萎縮性側索硬化症患者 (ALS) でも消失していることが明らかになった(図 4 Groiss SJ, et. Al ALS-FTD in press)。国際連携の成果である。また低い周波数帯域でのネットワークのつながり結合性が、ドーパにより健常者では亢進するが、パーキンソン病では亢進が認められなかった。この結果は予想外であったが、パーキンソン病では中枢神経内のネットワーク状態がドーパに反応しにくい状態であると判明した。今後この新しい現象に関してさらにその臨床的意義を研究する予定である。

図4 健常者での内在性リズムが ALS, パーキンソン病等で消失



公募班 C04 笹岡からは A02 班と連携で皮質-基底核系のドパミン受容体の関与 (Chicken et. al. Cerebral cortex 2015) に関する研究を進めている。C04 田中らはドーパミン D1, D2 と基底核系に光操作を加え効果を調べている (Matsunobori et. al JNeurosci 2017)。D1, D2 の伝統的な対立仮説への疑問が提案され、今後の新しい機能仮説が期待されている。

5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

<発表論文>

研究項目 A 新規の集団発振現象の探索

A01（計画・福田） 計 10 件（査読有 8 件、査読無 0 件） 8 件記載

- ▲"Monoaminergic modulation of GABAergic transmission onto cerebellar globular cells", *Hirono M, Nagao S, Yanagawa Y, Konishi S, *Neuropharmacology*, 査読有, 118:79-89 (2017)
- ▲"Alterations in hypoglossal motor neurons due to GAD67 and VGAT deficiency in mice", Fogarty MJ, Kanjhan R, Yanagawa Y, *Noakes PG, Bellingham MC, *Exp Neurol*, 査読有, 289:117-127 (2017)
- ▲"A novel GABA-mediated corticotropin-releasing hormone secretory mechanism in the median eminence", Kakizawa K, Watanabe M, Mutoh H, Okawa Y, Yamashita M, Yanagawa Y, Itoi K, Suda T, Oki Y, *Fukuda A, *Sci Adv*, 査読有, 2:e1501723 (2016)
- ▲"Impaired neuronal KCC2 function by biallelic SLC12A5 mutations in migrating focal seizures and severe developmental delay", Saito H, Watanabe M, Akita T, Ohba C, Sugai K, Ong WP, Shiraishi H, Yuasa S, Matsumoto H, Beng KT, Saitoh S, Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, Kato M, *Fukuda A, *Matsumoto N, *Sci Rep*, 査読有, 6:30072 (2016)
- ▲"Unique pH dynamics in GABAergic synaptic vesicles illuminates the mechanism and kinetics of GABA loading", Egashira Y, Takase M, Watanabe S, Ishida J, Fukamizu A, Kaneko R, Yanagawa Y, *Takamori S. *Proc Natl Acad Sci USA*, 査読有, 113:10702-10707 (2016)
- "De novo *KCNB1* mutations in infantile epilepsy inhibit repetitive neuronal firing", *Saito H, *Akita T, Tohyama J, Goldberg-Stern H, Kobayashi Y, Cohen R, Kato M, Ohba C, Miyatake S, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Fukuda A and Matsumoto N. *Sci Rep*, 査読有, 5:15199 (2015)
- "KCC2-mediated regulation of respiration-related rhythmic activity during postnatal development in mouse medulla oblongata", *Okabe A, Shimizu-Okabe C, Arata A, Konishi S, Fukuda A, Takayama C, *Brain Res*, 査読有, 1601:31-39 (2015)
- ▲"Development and regulation of chloride homeostasis in the central nervous system", Watanabe M, *Fukuda A. *Front Cell Neurosci*, 査読有, 9:371 (2015)

A02（計画・南部） 計12件（査読有10件、査読無2件）9件記載

- ▲"Rabies virus-mediated oligodendrocyte labeling reveals a single oligodendrocyte myelinates axons from distinct brain regions.", Osanai Y, *Shimizu T, Mori T, Yoshimura Y, Hatanaka N, Nambu A, Kimori Y, Koyama S, Kobayashi K, Ikenaka K. *Glia*, 査読有 65: 93-105. doi: 10.1002/glia.23076. (2017)
- ▲"Adeno-associated virus-mediated gene transfer into taste cells in vivo", *Taruno A, *Kashio M, Sun H, Kobayashi K, Sano H, Nambu A, Marunaka Y. *Chemical Senses*, 査読有, 42: 69-78 doi:10.1093/chemse/bjw10 (2017)
- ◎▲"Computational Model of Recurrent Subthalamo-Pallidal Circuit for Generation of Parkinsonian Oscillations", Shouno O, Tachibana Y, Nambu A, *Doya K. *Front. Neuroanat*. 査読有, 11:21. doi: 10.3389/fnana.2017.00021 (2017)
- ▲"Neuronal Entropy-Rate Feature of Entopeduncular Nucleus in Rat Model of Parkinson's Disease", *Darbin O, Jin X, Von Wrangel C, Schwabe K, Nambu A, Naritoku DK, Krauss JK, Alam M. *Int J Neural Syst*, 査読有, 26: 1550038. doi: 10.1142/S0129065715500380 (2016)
- "Survival of corticostriatal neurons by Rho/Rho-kinase signaling pathway", *Kobayashi K, Sano H, Kato S, Kuroda K, Nakamuta S, Isa T, Nambu A, Kaibuchi K, Kobayashi K. *Neurosci Lett*, 査読有, 630: 45-52. doi: 10.1016/j.neulet.2016.07.020 (2016)
- ▲"Characterization of novel dystonia musculorum mutant mice: implications for central nervous system abnormality", Horie M, Mekada K, Sano H, Kikkawa Y, Chiken S, Someya T, Saito K, Hossain MD, Nameta M, Abe K, Sakimura K, Ono K, Nambu A, Yoshiki A, *Takebayashi H. *Neurobiol Dis*, 査読有, 96: 271-283 doi: 10.1016/j.nbd.2016.09.016 (2016)
- "Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation, or Disruption? ", Chiken S, *Nambu A. *Neuroscientist*, 査読有, 22: 313-322 doi: 10.1177/1073858415581986 (2016)
- ▲ "Dopamine D1 receptor-mediated transmission maintains information flow through the cortico-striato-entopeduncular direct pathway to release movements" Chiken S, Sato A, Ohta C, Kurokawa M, Arai S, Maeshima J, Sunayama-Morita T, *Sasaoka T, *Nambu A. *Cereb Cortex*, 査読有, 25: 4885-4897. DOI: 10.1093/cercor/bhv209 (2015)

17. “Cause of parkinsonian symptoms: Firing rate, firing pattern or dynamic activity changes?” ***Nambu A**, Tachibana Y, **Chiken S**. *Basal Ganglia*, 査読有, 5(1):1-6. doi: 10.1016/j.baga.2014.11.001 (2015)

A03 (計画・池田) 計 92 件 (査読有 71 件、査読無 21 件) 13 件記載

18. ◎▲“We could predict good responders to vagus nerve stimulation: a surrogate marker by slow cortical potential shift” Borgil B, Matsushashi M, Fumuro T, Nohira H, Nakano N, Iida K, Katagiri M, **Shimotake A**, **Matsumoto R**, **Kikuchi T**, **Kunieda T**, Kato A, Takahashi R, **Ikeda A**. *Clin Neurophysiol*, 査読有. (in press)
19. ▲“How to record high frequency oscillations in epilepsy: a practical guideline”. Zijlmans M, Worrell G, Duempelmann M, Stieglitz T, Barborica A, Heers M, **Ikeda A**, Usui N, Le Van Quyen M, *Epilepsia*, 査読有, (in press)
20. ▲“Phasic REM transiently approaches wakefulness in the human cortex - a single-pulse electrical stimulation study”, Usami K, ***Matsumoto R**, **Kobayashi K**, 他 10 名. 6 番目 **Shimotake A**. 7 番目 **Kikuchi T**. 9 番目 **Kunieda T**. 13 番目 **Ikeda A**. *Sleep*. 査読有, in press.
21. ▲“Clinical impact of intraoperative CCEP monitoring in evaluating the dorsal language white matter pathway”, Yamao Y, Suzuki K, ***Kunieda T**, ***Matsumoto R**, 他 12 名. 10 番目 **Shimotake A**. 11 番目 **Kikuchi T**. 14 番目 **Ikeda A**. *Hum Brain Mapp*. 査読有, 38: 1977-1991 (2017)
22. ▲“The ‘when’ and ‘where’ of semantic coding in the anterior temporal lobe: Temporal representational similarity analysis of electrocorticogram data” Chen Y, **Shimotake A**, ***Matsumoto R**, **Kunieda T**, **Kikuchi T**, 他 5 名. 9 番目 **Ikeda A**. *Cortex*. 査読有, 79: 1-13. (2016)
23. “Load effect on background rhythms during motor execution: A magnetoencephalographic study”, Toyoshima T, 他 9 名. 10 番目 ***Nagamine T**. *Neurosci Res*. 査読有, 112: 26-36. (2016)
24. “てんかん発作の発現機構: red slow はあるか?” **池田昭夫**, *脳神経外科ジャーナル*, 25(2),128-136 (2016)
25. “A storm of fast (40-150 Hz) oscillations during hypsarrhythmia in West syndrome”, ***Kobayashi K**, 他 4 名. *Ann Neurol*. 査読有, 77: 58-67. (2015)
26. “Modulation of alpha activity in the parieto-occipital area by distractors during a visuospatial working memory task: a magnetoencephalographic study”, Ichihara-Takeda S, 他 10 名. 11 番目 ***Nagamine T**. *J Cogn Neurosci*. 査読有, 27: 453-63. (2015)
27. ▲“Sleep modulates cortical connectivity and excitability in humans: Direct evidence from neural activity induced by single-pulse electrical stimulation”, Usami K, ***Matsumoto R**, **Kobayashi K**, **Hitomi T**, **Shimotake A**, **Kikuchi T**, Matsushashi M, **Kunieda T**, 他 5 名. 13 番目 **Ikeda A**. *Hum Brain Mapp*. 査読有, 36: 4714-4729. (2015)
28. “Direct exploration of the role of the ventral anterior temporal lobe in semantic memory: Cortical stimulation and local field potential evidence from subdural grid electrodes”, **Shimotake A**, ***Matsumoto R**, Ueno T, **Kunieda T**, 他 8 名. 7 番目 **Kikuchi T**. 11 番目 **Ikeda A**. *Cereb Cortex*. 査読有, 25: 3802-3817. (2015)
29. “Different Mode of Afferents Determines the Frequency Range of High Frequency Activities in the Human Brain: Direct Electrocorticographic Comparison between Peripheral Nerve and Direct Cortical Stimulation”, **Kobayashi K**, ***Matsumoto R**, 他 10 名. 5 番目 **Shimotake A**. 6 番目 **Kunieda T**. 7 番目 **Kikuchi T**. 12 番目 **Ikeda A**. *PLoS One*. 査読有, 10 :e0130461.(2015)
30. “Intracranially recorded ictal direct current shifts may precede high frequency oscillations in human epilepsy.” Kanazawa, K., **R. Matsumoto**, H. Imamura, M. Matsushashi, **T. Kikuchi**, T. Kunieda, N. Mikuni, S. Miyamoto, R. Takahashi, and **A. Ikeda**, *Clin Neurophysiol*. 査読有 126(1): p. 47-59 (2015)

A04 (計画・飛松) 計 47 件 (査読有 43 件、査読無 4 件) 12 件記載

31. ▲“Frequency-dependent changes in sensorimotor and pain affective systems induced by empathy for pain” Motoyama Y, ***Ogata K**, Hoka S, **Tobimatsu S**, *Journal of Pain Research*, 査読有, in press.
32. ▲“Enhanced fine-form perception does not contribute to gestalt face perception in autism spectrum disorder” *Yamasaki T, Maekawa T, Miyanaga Y, Takahashi K, Takamiya N, **Ogata K**, **Tobimatsu S**, *PLoS ONE*, 査読有, 12(2): e0170239 (2017)
33. ▲“Magnetoencephalography with temporal spread imaging to visualize propagation of epileptic activity” Shibata S, ***Matsushashi M**, Kunieda T, Yamao Y, Inano R et al, *Clinical Neurophysiology*, 査読有 128:734-743 (2017)
34. ▲“Abnormal auditory synchronization in stuttering: A magnetoencephalographic study” *Kikuchi Y, Okamoto T, **Ogata K**, **Hagiwara K**, Umezaki T, Kenjo M, Nakagawa T, **Tobimatsu S**, *Hearing Research*, 査読有, 1344: 82-89 (2017)
35. ▲“Neural oscillations in the temporal pole for a temporally congruent audio-visual speech detection task” *Ohki T, Gunji A, Takei Y, Takahashi H, Kaneko Y, Kita Y, Hironaga N, **Tobimatsu S**, Kamio Y, Hanakawa T, Inagaki M, Hiraki K, *Scientific Reports*, 査読有, 6:37973 (2016)
36. ▲“A potential VEP biomarker for mild cognitive impairment: Evidence from selective deficit of higher-level dorsal pathway” *Yamasaki T, Horie S, Ohyagi Y, Tanaka E, Nakamura N, Goto Y, Kanba S, Kira J-I, **Tobimatsu S**, *Journal of Alzheimer's Disease*, 査読有, 53:661-676 (2016)
37. ▲“Phase and frequency-dependent effects of transcranial alternating current stimulation on motor cortical excitability” *Nakazono H, *Ogata K, Kuroda T, **Tobimatsu S**, *PLoS One*, 査読有, 11(9): e0162521 (2016)
38. ▲“Neuromagnetic evidence that the right fusiform face area is essential for human face awareness: An intermittent binocular rivalry study” *Kume Y, Maekawa T, Urakawa T, Hironaga N, Ogata K, Shigyo M, **Tobimatsu S**, *Neuroscience Research*, 査読有, 109:54-62, 2016.
39. ◎▲“A neural mechanism of preference shifting Under zero price condition” *Votinov M, **Aso T**, Fukuyama H, Mima T, *Frontiers in Human Neuroscience*, 査読有, Apr 20:10:177 (2016)

40. ◎▲“Dynamic interactions of the cortical networks during thought suppression” *Aso T, Nishimura K, Kiyonaka T, Aoki T, Inagawa M, Matsubashi M, Tobinaga Y, *Brain and Behavior*, 査読有,16;6(8):e00503 (2016)
41. ▲“Neural correlates of fear-induced sympathetic response associated with the peripheral temperature change rate” *Yoshihara K, Tanabe CH, Kawamichi H, Koike T, Yamazaki M, Sudo N, Sadato N, *NeuroImage*, 査読有, 134:522-531 (2016)
42. ▲“Structural and functional associations of the rostral anterior cingulate cortex with subjective happiness” *Matsunaga M, Kawamichi H, Koike T, Yoshihara K, Yoshida Y, Takahashi HK, Nakagawa E, Sadato N, *NeuroImage*, 査読有, 134:132-141 (2016)

A05 (公募・三枝) 計 11 件 (査読有 8 件、査読無 3 件) 1 件記載

43. ▲“Manipulating the Cellular Circadian Period of Arginine Vasopressin Neurons Alters the Behavioral Circadian Period”, *Mieda M, Okamoto H, Sakurai T, *Curr Biol*, 査読有, 26:2535-2542 (2016)

A05 (公募・田村) 計 5 件 (査読有 4 件、査読無 1 件) 1 件記載

44. ▲“Switch from ambient to focal processing mode explains the dynamics of free viewing eye movements”, *Ito J, Yamane Y, Suzuki M, Maldonado P, Fujita I, Tamura H, Gruen S, *Scientific Reports*, 査読有, 7:1082 (2017)

研究項目 B データ対話的な数理モデル構築

B01 (計画・森田) 計 5 件 (査読有 4 件、査読無 1 件) 4 件記載

45. ▲ “Temporal and rate coding for discrete event sequences in the hippocampus.” Satoshi Terada, Yoshio Sakurai, Hiroyuki Nakahara, & *Shigeyoshi Fujisawa. *Neuron*, 査読有, in press. (2017)
46. “大脳皮質局所回路：古典的競合選択モデルの実験的検証と混合選択性細胞 (特集 大脳皮質：成り立ちから機能へ).” 森田 賢治 & 川口 泰雄. *生体の科学* 68(1):43-47, 査読無, (2017).
47. ◎▲ “Rank among Peers during Game Competition Affects the Tendency to Make Risky Choices in Adolescent Males.” Jerome C. Foo, Kohei Nagase, Sawako Naramura-Ohno, Kazuhiro Yoshiuchi, Yoshiharu Yamamoto & *Kenji Morita. *Frontiers in Psychology*, 査読有, 8:16 (2017).
48. ▲“Cortico-striatal circuit mechanisms of value-based action selection: Implementation of reinforcement learning algorithms and beyond”. *Kenji Morita, Jenia Jitsev, & Abigail Morrison. *Behavioural Brain Research*, 査読有, 311:110-21 (2016).
49. ▲“Forgetting in reinforcement learning links sustained dopamine signals to motivation.” Ayaka Kato & *Kenji Morita. *PLOS Computational Biology*, 査読有, 12(10):e1005145 (2016).

B02 (計画・北野) 計 11 件 (査読有 9 件、査読無 2 件) 9 件記載

50. ▲“Robust Measurements of Phase Response Curves Realized via Multicycle Weighted Spike-Triggered Averages”, Takashi Imai, Kaiichiro Ota and *Toshio Aoyagi. *Journal of the Physical Society of Japan*, 査読有, 86, 024009 (2017)
51. ▲“Nonstandard transitions in the Kuramoto model: a role of asymmetry in natural frequency distributions”, Yu Terada, Keigo Ito, Toshio Aoyagi and *Yoshiyuki Y. Yamaguchi, *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, 査読有, 13403 (2017)
52. “Transfer entropy を用いた神経回路の解析”, *北野勝則, *Annual Review 神経 2017*, 査読無, (2017)
53. ▲“Dynamics of two populations of phase oscillators with different frequency distribution”, Yu Terada and *Toshio Aoyagi, *Physical Review E*, 査読有, 94, 012213 (2016)
54. “Evaluation of the Phase-Dependent Rhythm Control of Human Walking Using Phase Response Curves”, Tetsuro Funato, Yuki Yamamoto, Shinya Aoi, Takashi Imai, Toshio Aoyagi, Nozomi Tomita and *Kazuo Tsuchiya, *PLOS Computational Biology*, 査読有, 12(5), e1004950 (2016)
55. ▲“Impact of slow K⁺ currents on spike generation can be described by an adaptive threshold model”, *Ryota Kobayashi and Katsunori Kitano, *Journal of Computational Neuroscience*, 査読有, 40, 347-362 (2016)
56. ▲“Improvement effect of measuring phase response curves by using multicycle data”, Takashi Imai and *Toshio Aoyagi, *Nonlinear Theory and Its Applications*, 査読有, 7, 58-65 (2016)
57. “A method for estimating of synaptic connectivity from spike data of multiple neurons”, *Ryota Kobayashi and Katsunori Kitano, *Nonlinear Theory and Its Applications*, 査読有, 7, 156-163 (2016)
58. ▲“Ryanodine-receptor-driven intracellular calcium dynamics underlying spatial association of synaptic plasticity”, *Daiki Futagi and Katsunori Kitano, *Journal of Computational Neuroscience*, 査読有, 39, 329-347 (2015)

B03 (計画・津田) 計 22 件 (査読有 16 件、査読無 6 件) 8 件記載

59. ▲“Design of multielectrode arrays for uniform sampling of differently orientations of tuned unit populations in the cat visual cortex”, Maruyama Y, *Ito H, *Neuroscience Research*, 査読有, in press (2017)
60. ▲“Self-Organization with Constraints-A Mathematical Model for Functional Differentiation”, *Tsuda I, Yamaguti Y, Watanabe H, *Entropy*, 査読有,18(74), 1-13, (2016)
61. ▲“How we can see things that are not there?”, *Collerton D, Taylor J, Tsuda I, Fujii H, Nara S, Aihara K, Katori Y, *Journal of Consciousness Studies*, 査読有, 23, 195-227 (2016)
62. ▲“Self-organization of a Second Kind: General Scope and a Cortical Case Study”, *Tsuda I, *Advances in Cognitive Neurodynamics(V): Proceedings of the 5th International Conference on Cognitive Neurodynamics 2015*, 査読有,13-15 (2016)
63. ▲“Two strategies for interactive planning”, *Okuda J, *Advances in Cognitive Neurodynamics (V)*, 査読有, 207-210, (2016)
64. ▲“Computational model of visual hallucination in dementia with Lewy bodies”, *Tsukada H, Fujii H, Aihara K, Tsuda I, *Neural Networks*, 査読有,62, 67-71 (2015)

65. ▲“Chaotic itinerancy and its roles in cognitive neurodynamics”, ***Tsuda I.** *Current Opinion in Neurobiology*, 査読有,31, 67-71 (2015)
66. ▲“Logic dynamics for deductive inference – its stability and neural basis” ***Tsuda I.** *Chaos, Information Processing and Paradoxical Games: The legacy of John S. Nocolis*, 査読有, Chapter 17, 355-373 (2015)

B04 (公募・我妻) 計 3 件 (査読有 3 件、査読無 0 件) 3 件記載

67. ▲“An effective lifting scheme method for EEG decomposition in targeted frequency range,” Singh B*, Ichiki M, Ai G, **Wagatsuma H.** *ICIC Express Letters*, 査読有, 11(1):65-70 (2017)
68. ◎▲“A removal of eye movement and blink artifacts from EEG data using Morphological Component Analysis,” Singh B, **Wagatsuma H.** *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 査読有, 2017:1861645 (2017)
69. ▲“Energy-efficacy comparisons and multibody dynamics analyses of legged robots with different closed-loop mechanisms,” Komoda K*, **Wagatsuma H.** *Multibody System Dynamics*, 査読有, 2016:1-31 (2016)

B04 (公募・佐藤) 計 1 件 (査読有 1 件、査読無 0 件) 1 件記載

70. ▲ “Words-in-sequence memory formed by eye movement sequences during reading: A network model based on theta phase coding” , ***Sato N.** *Neural Process Lett*, 査読有, doi:10.1007/s11063-017-9632-4 (online) (2017)

研究項目 C 介入による発振制御と臨床応用

C01 (計画・虫明) 計 20 件 (査読有 17 件、査読無 2 件、特許 1 件) 10 件記載

71. ▲ “Representation of behavioral tactics and tactics-action transformation in the primate medial prefrontal cortex” , **Matsuzaka Y.**, Tanji J, and * **Mushiake H.** *J neuroscience*, 査読有 , 36(22):5974-87. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4572-15.2016 (2016)
72. ◎▲ “The Suppression of Beta Oscillations in the Primate Supplementary Motor Complex Reflects a Volatile State During the Updating of Action Sequences” , **Hosaka R.**, Nakajima T, Aihara K, Yamaguchi Y, ***Mushiake H.** *Cereb Cortex*. 査読有, (8):3442-52. doi: 10.1093/cercor/bhv163. (2016)
73. ▲ “Detecting Causality by Combined Use of Multiple Methods: Climate and Brain Examples” , Hirata Y, Amigó JM, **Matsuzaka Y.**, Yokota R, **Mushiake H.** , *Aihara K. *PLoS One*. 査読有, 11(8):e0160864 (2016)
74. “Origins of multisynaptic projections from the basal ganglia to the forelimb region of the ventral premotor cortex in macaque monkeys” , **Inoue K.**, Ishida H, *Takada M, *Hoshi E. *Eur J Neurosci*, 査読有, 43: 258-69 (2016)
75. “Arm-use dependent lateralization of gamma and beta oscillations in primate medial motor areas” , ***Hosaka R.**, Nakajima T, Aihara K, Yamaguchi Y, **Mushiake H.** *Neural Netw.* 査読有, 62:62-6. doi: 10.1016/j.neunet. (2015)
76. “Spatiotemporal patterns of current source density in the prefrontal cortex of a behaving monkey” , *Sakamoto K, Kawaguchi N, Yagi K, **Mushiake H.** *Neural Netw.* 査読有, 62:67-72. doi: 10.1016/j.neunet (2015)
77. “Surprise signals in the supplementary eye field: rectified prediction errors drive exploration-exploitation transitions” , Kawaguchi N, Sakamoto K, Saito N, Furusawa Y, Tanji J, Aoki M, ***Mushiake H.** *J Neurophysiol*, 査読有, 1;113(3):1001-14. doi: 10.1152/jn.00128. (2015)
78. ▲ “Representation of the Numerosity 'zero' in the Parietal Cortex of the Monkey” , Okuyama S, Kuki T, * **Mushiake H.** *Sci Rep.* 査読有, 5:10059. doi:10.1038/srep10059 (2015)
79. “Neuronal and behavioral modulations by pathway-selective optogenetic stimulation of the primate oculomotor system” , **Inoue K.**, *Takada M, *Matsumoto M. *Nat Commun*, 査読有, 6:8378. (2015)
80. 大沢紳一郎、岩崎真樹、**虫明元**、特許第 6108469 号「ラット脳内光誘発けいれんモデル」(平成 29 年 3 月 17 日登録)

C02 (計画・美馬) 計 30 件 (査読有 23 件、査読無 7 件) 8 件記載

81. ◎▲ “Neural pattern similarity between contra- and ipsilateral movements in high-frequency band of human electrocorticograms.” Fujiwara, Y., R. Matsumoto, T. Nakae, K. Usami, M. Matsushashi, T. Kikuchi, K. Yoshida, T. Kunieda, S. Miyamoto, **T. Mima**, A. Ikeda and *R. Osu. *Neuroimage*. 査読有 147:302-313. (2017)
82. ▲“Epileptic network of hypothalamic hamartoma: An EEG-fMRI study”. Usami, K., R. Matsumoto, N. Sawamoto, H. Murakami, M. Inouchi, T. Fumuro, A. Shimotake, T. Kato, **T. Mima**, H. Shirozu, H. Masuda, H. Fukuyama, R. Takahashi, S. Kameyama and *A. Ikeda. *Epilepsy Res.* 査読無. 125: 1-9. 10.1016/j.epilepsyres.2016.05.011(2016)
83. ◎▲“Frequency-Specific Synchronization in the Bilateral Subthalamic Nuclei Depending on Voluntary Muscle Contracton and Relaxation in Patients with Parkinson’s Disease”. *Kato K, Yokochi F, Iwamuro H, Kawasaki T, Hamada K, Isoo A, Kimura K, Okiyama R, Taniguchi M, **Ushiba J.** *Frontiers in Human Neuroscience*. 査読有, 10, Article ID:131 (2016)
84. ▲“Combination of Transcranial Direct Current Stimulation and Neuromuscular Electrical Stimulation Improves Gait Ability in a Patient in Chronic Stage of Stroke.” *Satow, T., Kawase, T., Kitamura, A., Kajitani, Y., Yamaguchi, T., Tanabe, N., Otoi, R., Komuro, T., Kobayashi, A., Nagata, H., **Mima, T.** *Case Rep Neurol.* 査読有. 8:39-46 10.1159/000444167 (2016)
85. ▲“Motion-induced disturbance of auditory-motor synchronization and its modulation by transcranial direct current stimulation (tDCS).” ***Ono, K.**, Mikami, Y., Fukuyama, H. and **Mima, T.** *Eur J Neurosci.* 査読有. 43: 509-515. 10.1111/ejn.13135 (2016)
86. ▲“Cortico-muscular synchronization by proprioceptive afferents from the tongue muscles during isometric tongue protrusion.” **Maezawa, H.**, **Mima, T.**, Yazawa, S., Matsushashi, M., Shiraishi, H. and *Funahashi, M. *Neuroimage*. 査読有.128: 284-292. 10.1016/j.neuroimage.2015.12.058 (2016)
87. ▲“Two is More Than One: How to Combine Brain Stimulation Rehabilitative Training for Functional Recovery?” ***Koganemaru, S.**, Fukuyama, H. and **Mima, T.** *Front Syst Neurosci.* 査読有. 9: 154. 10.3389/fnsys.2015.00154 (2015)

88. "Neural correlates of perceptual grouping effects in the processing of sound omission by musicians and nonmusicians." Ono K, Altmann CF, Matsuhashi M, Mima T, Fukuyama H. *Hearing research*. 査読有 319:25-31 (2015) .

C03 (計画・宇川) 計 45 件 (査読有 29 件、査読無 16 件) 10 件記載

89. ▲ "Impairment of triad conditioned facilitation in amyotrophic lateral sclerosis." Groiss SJ, Mochizuki H, Nakatani-Enomoto S, Otani AK, Ugawa Y. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 査読有、in press, (2017)
90. ▲ "The effect of age on the homotopic motor cortical long-term potentiation-like effect induced by quadripulse stimulation", Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R, Enomoto H, Abe M, Nakamura K, Kobayashi S, Hamada M, Shimizu T, Terao Y, Ugawa Y. *Exp Brain Res*, 査読有、in press, (2017)
91. ▲ "Cerebellar dysfunction in essential tremor", Hanajima R, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Tanaka N, Ugawa Y. *Mov Disord*, 査読有, 31 : 1230-1234, (2016)
92. ▲ "Variability in response to quadripulse stimulation of the motor cortex.", Nakamura K, Groiss SF, Hamada M, Enomoto H, Kadowaki S, Murakami T, Wiratman W, Chang F, Kobayashi S, Hanajima R, Terao Y, Ugawa Y. *Brain Stimul*, 査読有 9: 859-866, (2016)
93. ▲ "Is multiple system atrophy with cerebellar ataxia (MSA-C) like spinocerebellar ataxia and multiple system atrophy with parkinsonism (MSA-P) like Parkinson's disease? – A saccade study on pathophysiology.", Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Inomata-Terada S, Yugata A, Hamada M, Ichikawa Y, Hanajima R, Ugawa Y. *Clin Neurophysiol*, 査読有 127: 1491-1502, (2016)
94. ▲ "Influence of Phasic Muscle Contraction upon the Quadripulse Stimulation (QPS) Aftereffects." Kadowaki S, Enomoto H, Murakami T, Nakatani-Enomoto S, Kobayashi S, Ugawa Y. *Clin Neurophysiol* 査読有 127(2):1568-73, (2016)
95. ▲ "Somatosensory evoked potential modulation by quadripulse transcranial magnetic stimulation in patients with benign myoclonus epilepsy.", Nakatani-Enomoto S, Hanajima R, Hamada M, Terao Y, Matsumoto H, Shirota Y, Ohminami S, Okabe S, Hirose M, Nakamura M, Furubayashi T, Groiss SJ, Kobayashi S, Mochizuki H, Enomoto H, Ugawa Y. *Clin Neurophysiol*. 査読有 127: 1560-1567, (2016)
96. ▲ "Influence of Zonisamide on the LTP-like Effect Induced by Quadripulse Transcranial Magnetic Stimulation (QPS).", Tanaka N, Hanajima R, Tsutsumi R, Shimizu T, Shirota Y, Terao Y, Ugawa Y. *Brain Stimul*. 査読有 8: 1220-122, (2015)
97. ◎▲ "Modulation of error-sensitivity during a prism adaptation task in people with cerebellar degeneration.", Hanajima R, Shadmehr R, Ohminami S, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Tanaka N, Terao Y, Tsuji S, Ugawa Y, Uchimura M, Inoue M, Kitazawa S. *J Neurophysiol*, 査読有 114(4):2460-71 (2015)
98. ▲ "Cauda equina conduction time in Guillain-Barré syndrome.", Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, Ugawa Y. *J Neurol Sci*, 査読有 351(1-2):187-90, (2015)

C04 (公募・田中) 計 12 件 (査読有 11 件、査読無 1 件) 1 件記載

99. ▲ "Ventrolateral striatal medium spiny neurons positively regulate food-incentive, goal-directed behavior independently of D1 and D2 selectivity", 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. *J Neurosci*. 査読有, 37(10):2723-2733 (2017)

<書籍>

1. "脳の中に数学を見る", 津田一郎, 共立出版, (2016)
2. "てんかんフロンティア、未来への new trend" 鶴紀子、田中達也、池田昭夫(編)、新興医学、東京 (2017)

<ホームページ・新聞等>

平成 27 年度	平成 28 年度
国内：新聞 4 件、雑誌 1 件、テレビ 2 件、其他媒体 8 件 海外：其他媒体 1 件	国内：新聞 15 件、雑誌 14 件、其他媒体 14 件 海外：其他媒体 1 件

<主催シンポジウム等の状況>

平成 27 年度	平成 28 年度
受賞：国際的な賞 1 件、国内学会等 3 件 国際学会における招待講演 19 件 国際学会における基調講演 5 件	受賞：国際的な賞 2 件、国内学会等 5 件、国内財団等 6 件 国際学会における招待講演 6 件 国際学会における基調講演 46 件

<アウトリーチ活動>

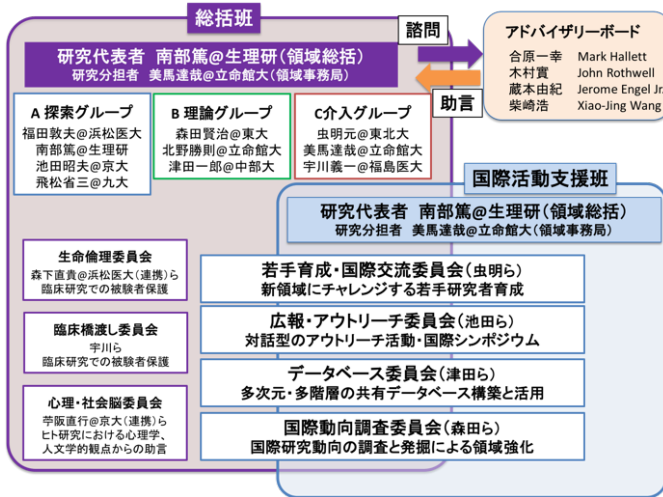
平成 27 年度	平成 28 年度
広報誌・パンフレット：1 件 一般向け講演会・セミナー：3 件 小・中・高向け授業・実験・実習：2 件 プレスリリース：2 件	広報誌・パンフレット：5 件 一般向け講演会・セミナー：15 件 小・中・高向け授業・実験・実習：10 件 サイエンスカフェ：1 件 イベント参加・出展：4 件 プレスリリース：10 件

6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

研究組織と連携へ向けた具体的方策

領域代表者を中心として研究組織の有機的連携を図るため、各種委員会を総括班に設置して責任を明確化している。とくに、連携の推進に重要なのは、若手育成・国際交流委員会、広報・アウトリーチ委員会、データベース委員会、国際動向委員会の4つであり、以下の通り大きな成果を得ている。



若手育成・国際交流委員会（虫明元委員長）

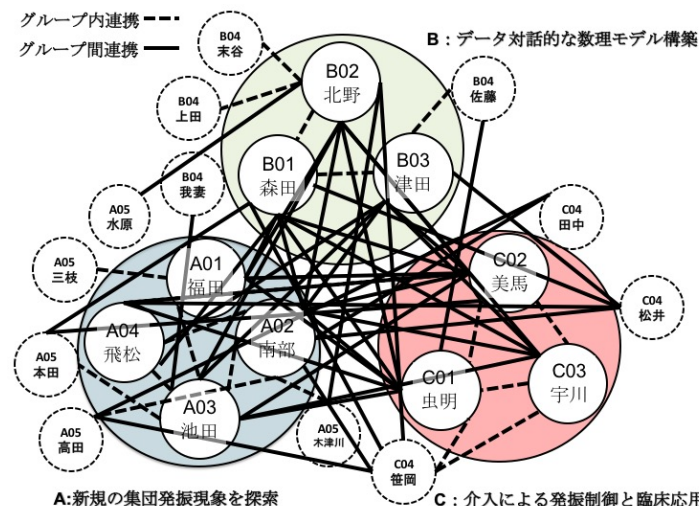
第3回領域会議（2017年1月）で、計画班と公募班の若手が研究手法を研究領域横断的に共有できるハンズオンセミナー「てんかん発作、脳機能解析の実際」「トランスファーエントロピーを用いた時系列解析」を、A03班、A04班、B02班、B03班を中心として開催したことがあげられる（34名参加、44名聴講）。本企画は反響が大きく、今後学会や、ハンズオンセミナーを英語化して海外交流の中でも解析方法やオシロロジーの研究領域の普及に役立てていく計画を立てている。

広報・アウトリーチ委員会（池田昭夫委員長）

第1回領域会議（2016年1月）で、「融合ワークショップ：発振現象探索と理論研究の融合による新展望」、「データベースの共有：事例紹介と手法の検討」、第2回領域会議（2016年6月）では、公募班と計画班での連携促進のため、ヒューマンネイチャーの解明をどうすすめるかなどいくつかのテーマで少人数に分かれてグループワーク手法で濃密なディスカッションを行った。第3回領域会議（2017年1月）では、計画班（A03池田班、B02北野班）を中心として、ハンズオンセミナー「てんかん発作、脳機能解析の実際」「トランスファーエントロピーを用いた時系列解析」を開催し、さらに「マッチングセッション」としてサロン形式で気軽に共同研究シーズを計画班と公募班で討論する場所と時間を設けた。2017年6月16日～18日に、若手の共同研究成果発表と国際共同研究の活性化を進めるために本領域主催の国際シンポジウム「意識とネットワーク病」を開催した。各研究項目の連携を図るためにニュースレターを毎年発行し、毎月メールマガジンを発行して、研究メンバーの海外派遣、海外研究者の招聘、共同研究打ち合わせの様子などの共有を図っている。

データベース委員会（津田一郎委員長）

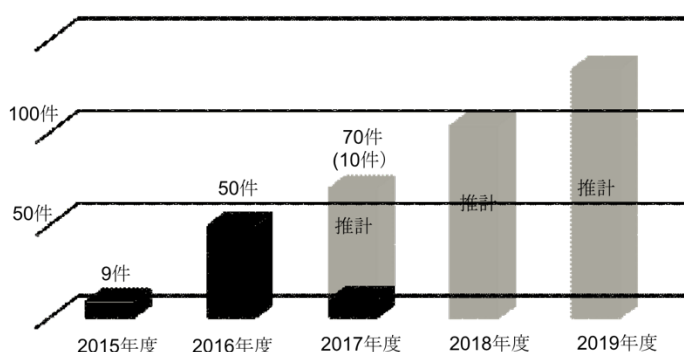
第1回領域会議（2016年1月）で「データベースの共有：事例紹介と手法の検討」を開催して実践知を共有化するとともに、現在では、共同研究推進の具体的インフラとしてデータベース共有も進めており、ニューロインフォマティクス国際統合機構日本支部（INCF J-Node）と協力して整え、データやツールの共有、コンソーシアム・データ共有、データ形式、ツールの共通基盤化を進めつつある。



領域内の連携と融合的研究の現状

図示したとおり、多くの領域内連携研究が計画班の間はもちろん、公募班も巻き込みつつ実行されている。こうした共同研究によって、理論研究、基礎研究、臨床研究を融合して非線形性とオシレーションを追求していく本領域の目的は着実に達成されつつある。

領域内での共同研究打ち合わせ・共催行事数



共同研究推進のモデルケースとして、ヒューマンネイチャーを解明する本領域の研究推進の主翼の一つであるヒト脳皮質電気活動 (ECoG) の記録解析に関する A03 池田班を中心とした共同研究を紹介する。

てんかん焦点の同定と切除範囲の決定のために、手術適応のある難治部分てんかん患者に硬膜下電極を2週間慢性に留置し、多電極から広域周波数帯域 (infraslow~high gamma oscillations) の ECoG を持続記録してきた。その実データをもとに、A) 領域間および国際的連携研究、B) 領域内での共同研究のためのデータ提供とデータベース構築、C) 若手研究

者育成のためのハンズオンを展開してきた (A03 班)。

オシロロジーの観点からのヒューマンネイチャー・ネットワーク病の解明には、ヒト患者脳から直接記録された実証的データである ECoG は、新医学系指針のもと、本領域の数理班・介入班、班員とデータを共有するに資するソースである。

1) 病態脳解析

ネットワーク病であるてんかん病態では、焦点活動がグリアによる infraslow activity と神経細胞活動の high gamma oscillations の密接な相互相関をきたし、さらに脳葉内および脳葉外に広範に伝播する。B02 北野計画班：1) A03 班で記録された難治てんかん患者の wide band EEG (ECoG) を対象として発作時とその前後の状態解析 (データドリブンの低次元化手法) を解析して発作予測モデルの構築を進めている。2) さらに wide band EEG (ECoG) を対象とした、脳領域内の低周波活動と高周波活動の causality を含む相互相関の解明を進めている。

B03 津田計画班：A03 班のてんかん患者脳波の複雑系データ解析において、発作間欠期に見られる DCshift に低次元カオス力学系が存在することが明らかになった。これは、てんかん発作に関する数理マーカーの候補と考えられる。

A04 班 (飛松計画班)：wide band EEG (ECoG) らかに記録された実データを同一患者の脳磁図記録解析を別途行い、両者の周波数による特性の違い等を検討している。

国際共同研究：Michel Le Van Quyen 教授 (Institut du Cerveau, フランス) とは、high gamma oscillations の挙動を覚醒と睡眠状態での比較でその特性を明らかにする予定である。また Christophe Bernard 教授 (Aix-Marseille Université) とは、動物データによる力学系モデルでの slow と fast activity の関与をヒトデータでの検討を進めている。

2) 正常脳解析

A05 佐藤公募班：脳律動コヒーレンスを情報ネットワークと関連づけることで言語/記憶関連の情報回路の解読を頭皮上脳波で解明を試みている。S/N 比が強く、単一試行レベルの解析が可能となる皮質脳波データを用いて、斬新な手法の検証に着手した。

B02 北野計画班：皮質脳波データから、デルタ帯域と高ガンマ帯域に異周波数間結合が睡眠進度に応じて動的に変容し、脳葉・てんかん病態で結合様式が異なることを見いだした。B02 班中嶋らを中心に、異周波数間の情報の流れ (相互連関) を明らかにするために transfer entropy と複雑力学系で解析に着手した。

国際共同研究：Nathan Crone 教授 (Johns Hopkins 神経内科, 米国) とは、ヒューマンネイチャーの理解には欠かせない言語理解 (意味記憶) に関連する脳内ネットワークの動態を、デコーディング新法 (表象類似性分析) と線形因果解析 (Granger Causality 変法) を組み合わせて、高い空間・時間分解の皮質脳律動データを用いて着手した。

3) 領域内での共同研究のためのデータ提供とデータベース構築

上記の発作時 ECoG と、発作が出現していない日常生活の時間帯の ECoG を、本領域全体での共同研究の実データとして提供する体制を整えた。これはデータベースをして利用する予定である。

4) 領域内の若手研究者育成のためのハンズオン

領域班会議の半日で、A03 班、A04 班、B02 班、B03 班を中心として、ECoG データの臨床的意味とヒトの行動状態との相関の定時、解析、数理的二次解析のハンズオンを行った。

7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

領域の若手育成委員会では、若手研究者の育成の方針として、国際派遣、招聘による交流の活発化、国内留学等の活動を支援してきた。国際派遣では、平成27年度3名をそれぞれマンチェスター大学（英）、フライブルグ大学（独）、クリーブランドクリニック（米）、平成28年度3名をそれぞれハイデルベルグ大学（独）、ゲッティンゲン大学（独）、NIH（米）に派遣してきた。内1名は、その後国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）に採用され、NIHにおいて海外共同研究を遂行中である。

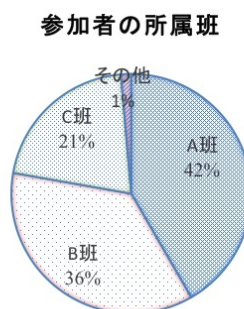
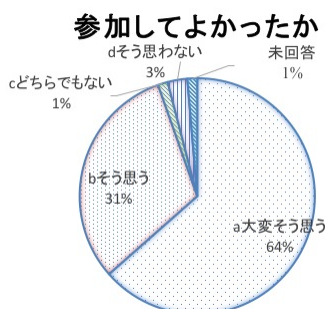
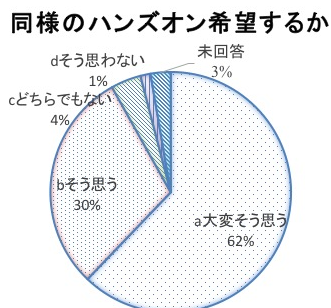
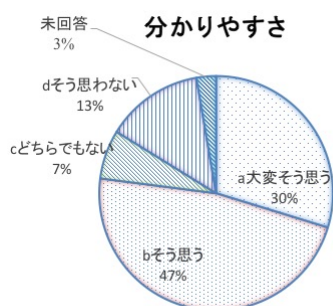
招聘では平成27年度4名（サウスアラバマ大学（米）マヒドン大学（タイ）ユーリッヒ大学（独）、イエール大学から、平成28年度はマヒドン大学（タイ）ユーリッヒ大学（独）、脳脊髄研究所（仏）シカゴ大学（米）から招聘している。それぞれ若手育成と国際共同研究の促進に貢献している。今年はオタワ大学（加）INSERM（仏）、バルイラン大学（イスラエル）の招聘を行い、脳の振動現象に関心のある研究者の国際的なネットワークを構築し、交流を通じて若手研究者の育成に努める。

若手研究者（39歳まで）の割合は領域内で増加傾向にある。平成27年度33名（31%）、平成28年度には38名（33%）であった。新しいオシロロジーという研究分野は分野横断的で今後も若手研究者の育成を重視していく。ポスドク、RA等の雇用者は平成27年度9名、28年度12名とこれも増加傾向にある。外国研究者の雇用（平成27、28年度それぞれ7名）も促進して国際連携の促進にもつなげている。

領域内の若手研究者への教育目的もかねて、A03班B02班が協力して、第3回領域会議（2017年1月）で、臨床系と数理系のそれぞれの若手が研究手法を互いに学び合う領域内ハンズオンセミナー「てんかん発作、脳機能解析の実際」「トランスファーエントロピーを用いた時系列解析」を開催した（34名参加、44名聴講）。実際の臨床データをもとにパイソンを使いトランスファーエントロピー解析を実際に参加者に解析してもらい、役に立った、わかりやすかったと好評を得た。今後も種々のハンズオンセミナーを継続して行うことで領域内の情報共有や育成に役立つ。本企画は反響が大きく、国内学会はもとより国際学会でも、同様のハンズオン開催の要望があり、本学術領域の認知度を高めていくことが期待される。

ハンズオンセミナーに関しては、参加者のアンケートを行い、今後のハンズオンセミナーの改善に役立てることにしている。領域内での若手育成に加え、今後学会や、ハンズオンセミナーを英語化して海外交流の中でも解析方法やオシロロジーの研究領域の普及に役立てていく計画を立てている。

予想以上に希望者（78名）が多く、関心の高さがうかがわれた。アンケート結果を見ると、20-30代の若手が半数を占めた。専門分野が基礎医学、臨床医学、数理科学、脳科学それぞれほぼ同程度参加しており（A班、B班、C班も同程度参加）、理論から臨床までの異分野のまじりあいと融合という本領域の目指すものとうまくマッチしていたと考えられた。数理・臨床分野の連携した若手育成は今後も継続する。



8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

総括班の取り組みとしては、領域会議においてハンズオンセミナーを企画運営して、先進的な計測・解析手法を理論研究・基礎研究・臨床研究で共有して有効利用することに努めている。また、主に B03 班が中心になって総括班と共同してデータベース委員会を設置し、理化学研究所に設置されているニューロインフォマティクス国際統合機構日本支部（INCF J-Node）と連携し実験データ、臨床データ、数理解析手法、数理解析結果を領域内で共有できるデータベース構築を行っている。

国際活動支援班では、国内研究者の海外派遣と国外研究者の国内招聘を行い、先進的な研究手法を取り入れることで研究費を効果的に使用している。

大型の機器・設備については主として実験系の A, C グループで使用しており、計画研究と公募研究をつないだ有効活用が行われている。

A01 福田班では、A05 班（三枝理博）も細胞内クロライドホメオスタシスに着目しているため、ホメオスタシスを破綻させた際の影響を検討するために、A01 福田班より KCC2 (wild, inactive form, active form) のプラスミドを A05 班に供与し、これをもとに A05 班がアデノ随伴ウイルス (AAV) による KCC2 発現ベクターを作製した。A01 班はこれら AAV の譲渡を受け共有している。またヒト脳発振現象の直接記録を行っている A03 池田班と A01 福田班のてんかんモデルマウスの脳波解析における解析方法の共有化を進めるため、DC 電位と高頻度振動を同時に記録する wide band EEG を記録する必要が出てきた。そのため、脳波測定・解析システム一式を平成 27 年度に購入し、池田から直接指導を受けた。以上より、A03 池田班のテーマであるグリア由来の DC 電位の証明に関して、gliotoxin を用いた動物モデルでの証明を A01 福田班が試みることが可能になった。

A02 南部班が購入した霊長類多チャンネル脳深部活動記録解析装置、微小電気信号検出・解析装置から得られた正常動物、疾患モデル動物の神経活動データは領域内外に提供している。

A03 池田班、A04 飛松班、C02 美馬班では、アップグレードによってダイナミックレンジを広げ安定した記録が可能となった MEG (脳磁図) を用いた脳の領域間のネットワークの分析可視化ツールを作成し、領域内データベースで共有、またハンズオンでもこれらツール群を使用している。このツールはてんかんネットワーク (A03, A04, C02)、知覚幻覚のメカニズム (A03, A04)、音列認識における内部モデル形成 (A04, C02) に活用されている。さらに領域外のユーザーにも広め、特に一般の臨床家にも脳活動の周波数領域の解析等のツールを使用できるように日本臨床脳磁図コンソーシアムとの協力で研修を行った (2015 年京都大学。2017 年は九州大学にて行われる予定。)

C01 虫明班で購入した設備の中で多点計測用のセレバスは A03 南部らとの共同研究で用いている。また光学計測機器は、A01 柳川らとの共同研究で用いている。設備の多施設間での共同利用により、効率的な使用に努めている。実験試料に関して、C01 班は抑制細胞の GAD65 KO マウスは A01 班の柳川らから提供して共同研究を進めている。また A02 南部班らから提供されているチャンネルロドプシンのベクターを用いて、サルノ光操作実験の共同研究を行っている。記録されたデータも A02, C01 班で共有して解析を進めている。C01 班内で開発した電極は A01 班に供与して電気生理実験に役立ててもらっている。C01 班で記録した神経活動をもとにしたモデル開発のために B01 班の香取先生にデータを供与し、解析とモデル化の共同研究を進めている。研究費で得たデータの共有化によって有効利用と共同研究を促進している。

C03 宇川班では、反復磁気刺激の装置のためのコンバインモジュールと磁気刺激装置を A05 班の阿部十也先生と共同使用をしている。

9. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

伊佐 正教授（京都大学大学院医学研究科）によるコメント

ヒトの様々な認知行動機能が脳の振動的活動に支えられているにもかかわらず、そのメカニズムの大半は未だ明らかでない。従って実験的基礎研究、理論研究、臨床研究を融合させて、神経科学の大きな謎である脳の発振のメカニズムとその正常機能と病態における機能を明らかにすることを目指している新学術領域研究「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」は、まさしく時宜を得た研究課題である。班構成はA. 探索グループ、B. 理論グループ、C. 介入グループから構成され、10名の計画班員に加え、23名の公募班員で活動を行っている。神経系の振動現象という多くの研究者が関心をもっている明確な対象を設定しているという点で班活動の integrity は高い。トランスファーエントロピーなどの新しい解析方法を学ぶハンズオンセミナーという学ぶ機会を設定して、多くの班員が参加・交流していることや、研究室交流や共同研究が進みつつあることは、新学術領域の活動ならではの意義ある活動であると評価される。また、研究成果についても弓状核—正中隆起の GABA による CRH 放出が未知の CI ホメオダイナミクスによるという発見やパーキンソン病モデルラットにおける神経活動の近似エントロピー計算、ドーパミン系の阻害による行動価値・選択の揺らぎに関する理論的研究や運動野のベータ波とガンマ波の相反性は行動の維持と更新に対応することに関する生理学者と数学者の連携研究、てんかん波の伝搬様式の可視化など、それぞれに興味深い知見が得られてきている。また、国際連携も適切な形で発展しつつある。

ただ、それぞれの班員の従来の領域を超えた新学術領域としての活動としての成果がまだ十分に見えてきているとは言いがたい。せっかくこれだけのメンバーがそろっているのだから（1）各周波数帯域の神経活動の振動が起きるメカニズムに関する、生理学と理論研究が融合したモデルの構築、（2）光遺伝学などの手法を使って振動を惹起ないしは遮断した場合の効果の観察、（3）病態と神経活動の発振現象との間の関係についての理論的説明、といった「本質的な問題の解決」にかかる糸口をつかんでほしいと考える。そのためにも、一般的な研究手法のハンズオンだけでなく、個々の研究者が持っている自身の実験・データをもとに問題点を話し合い、どのようにその問題を解決すれば良いのか、という共同研究のための議論。また、データ共有化システム（データベース）の構築を急いでいただきたい。

銅谷 賢治教授（沖縄科学技術大学院大学）によるコメント

「オシロロジー」という新たなキーワードのもとにスタートした本領域は、南部領域代表を中心とした実績ある実験神経科学者と、森田、北野計画研究代表者をはじめとした若い理論研究者らとの緊密な協働体制のもとで、活発な研究活動を展開している。

A:探索グループでは、Darbin et al. (2016)において、発火頻度と近似エントロピーの関係がパーキンソン病モデルでは異常が見られることが明らかにされた。

B:理論グループでは、脳波や神経スパイクなどの背後にあるダイナミクスを抽出する新たな手法の開発が進むとともに、データやツールの共有が進められている。

C:介入グループでは、光遺伝学技術により脳内の特定の回路の振動状態を制御しながら行動を観測する手法を確立している。また、転移エントロピーなどの時系列解析のハンズオンセミナー、国際シンポジウムの開催などにより、実験家と理論家の共同作業、国際的なネットワーク形成をはかる取り組みも着実にすすめられている。

これまでの研究は、てんかんやパーキンソン病など脳の病態における振動の理解が先行する形で進んできたが、今後これをヒューマンネイチャーの理解につなげていくために、正常時の脳の認知や学習における α 波、 γ 波などの振動現象の持つ役割の一層の解明が望まれる。今後、後期の公募研究や領域外、海外の研究グループとの連携を含めて、さらに幅を広げた研究が展開することを期待したい。

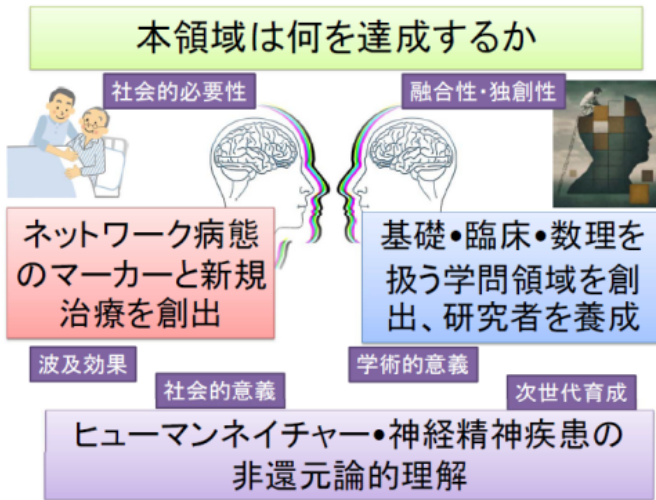
高橋 良輔教授（京都大学大学院医学研究科）によるコメント

中間評価までの進捗を概観すると、Aグループはニューロンの新規の集団発信現象として、弓状核—正中隆起の CRH 放出経路が NKCC1 と興奮性 GABA によってもたらされる新たな経路であること、近似エントロピーが大脳基底核出力核の発射頻度の指標になること、またてんかん発作時のグリア由来の DC 電位に受動的・能動的電位がそれぞれ急性と慢性の発作に対応して存在することを見出している。またBグループはデータに基づく数理モデル構築をテーマとして、ドーパミン系の阻害がモチベーション低下に結びつくことや行動価値の選択の揺らぎが起こること、脳領域間結合を推定する方法の提案、レビー小体型認知症における幻覚の説明として前頭葉、側頭葉の相互作用ネットワークモデルを構築するなどの成果を挙げている。Cグループは介入による発信制御と臨床応用を目指し、霊長類への光遺伝学の応用に成功、運動野の β 波と γ 波の生理的・病的意義、てんかん波の皮質内伝播様式の可視化、磁気刺激を用いた運動野内在

性リズムの各種病態における異常の検出、などの成果を挙げた。以上の計画班での成果は、ニューロンとグリアに及ぶ発信現象でいずれも新規性が高く、また公募班でも優れた成果が出ている。またこれらの基礎、臨床、数理モデル化の専門家が連携して、ネットワーク病といえるてんかんに関して、特にヒト ECoG データを中心に発作予測モデルの構築、てんかん発作に関する数理マーカー候補の同定といった優れて独創的で、かつ臨床に還元される方向性の知見が生まれている。これはこの領域でデザインされた異分野連携が確かに新たな学問領域の創出につながるよい例を提供している。若手育成の面からは、構成員の 30% 以上が 39 歳以下であり、また若手の海外学会派遣も実現しており、若手育成・国際推進に積極的にとりくんでいる。さらに J-Node と協力して、多次元多階層のデータベース構築にも取り組んでいる点も高く評価できる。総じて本領域は当初掲げた目標を着実に実行しており、進捗状況は順調で、多くの独創的な成果を生み出しつつあると判断する。

10. 今後の研究領域の推進方策（2ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。



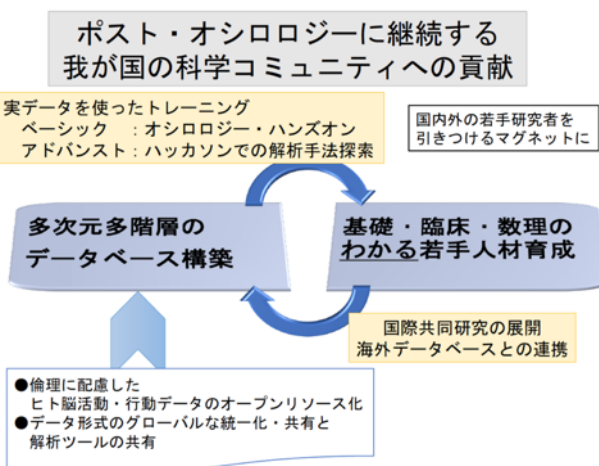
今後の研究推進方向としては、中間時点で研究基盤整備が行われたことをばねとして一層の融合的研究を進めて、神経精神疾患をネットワーク病として理解し、そのバイオマーカと新規治療を創出し、ヒューマン・ネイチャーと神経精神疾患の病態の非還元論的理解にいたることを目指している。研究成果は、国際誌に発表、メディア発表、ウェブ・ホームページに掲載することはもちろん、最終年度に総括国際シンポジウムを開催して成果発表する。また、平成30年度にはNeuroscience Research誌でNeuro-Oscillology特集号を発行予定である。

本領域の計画時点では、審査所見で指摘されたとおり、ヒューマンネイチャーの理解という最終到達目標の不明確性、数理科学から人文科学まで

をつなぐ総括班のコーディネート機能の具体策という2つの問題点があった。

第一の点については、数理科学の観点から見たヒューマンネイチャーを突破口に研究推進しており、その非線形性と正常から病態までの多様性に着目し、オシレーション（発振現象のゆらぎと引き込み）とネットワーク（複雑で動的な相互作用）という2つの側面からアプローチしている。

現時点で本領域として重要視しているのは、ドパミンによる価値の学習・（非合理的）意思決定・モチベーションの研究、安静時の脳活動ネットワークのゆっくりした発振活動の研究の2つである。前者は情動に関わり、後者は意識との関連が推察されており、ともにヒューマンネイチャーの重要な要素である。これらの点を人文科学的研究につなげて、本領域の目的を明確化するために、平成29年6月に中間まとめとして国際シンポジウムを企画し、カナダのオタワ大学での哲学者・臨床精神科医で神経科学の研究者でもあるゲオルグ・ノルトフ博士講演会「自己と意識のカギとなる脳活動とは？—健康な心と病んでいる脳から学ぶ」を東大で実施し、人文学系研究者さらには市民への参加も呼びかけた。ノルトフ博士との研究交流を通じてのさらなる研究推進を進めていく。



第二の点について、たんに領域内総括班としてのコーディネーションにとどまらず、我が国の科学コミュニティの発展に向けた起爆剤となる取り組みをすでに開始している。

研究推進方策の一つは、第3回領域会議（平成29年1月）で、臨床系と数理系のそれぞれの若手が研究手法を互いに学び合う領域内ハンズオンセミナー「てんかん発作、脳機能解析の実際」「トランスファーエントロピーを用いた時系列解析」を開催したことである（34名参加、44名聴講）。実際の臨床データをもとにパイソンを使いトランスファーエントロピー解析を実際に参加者に解析してもらい、役に立った、わかりやすかったと好評を得た。最先端の研究手法をコモズンとして共有化するハンズオンを、今後国内外の

学会活動として自律的にグローバル展開することができれば、それをマグネットとして国内外の優秀な若手研究者を引きつけ、オシロロジーはもちろん基礎・臨床・数理のわかる若手人材（臨床数理学者）の養成していく仕掛けの基盤を構築できると確信している。本領域のハンズオンの魅力を支えているのは、ヒューマンネイチャーを理解する上で貴重な実データ（A03池田班提供のヒト脳皮質脳波）のデータベース化にある。

本領域のもう一つの研究推進方策として、多次元多階層のデータベース構築—具体的には倫理に配慮し

たヒト脳活動・行動データのオープンリソース化、データ形式のグローバルな統一化、解析ツールの共有が挙げられる。H27年度、B理論グループを中心として共有データベースの研究基盤をニューロインフォマティクス国際統合機構日本支部（INCF J-Node）と協力して整え、領域内連携を促進する課題については、連携を加速させるハンズオンセミナーの実施とデータ・ツールの共有、横断的共同研究（計画班一公募班連携を含む）促進のためのコンソーシアム・データ共有を進めてきた。

その中での問題点として、①患者データアップロードについての倫理問題、②データ形式のラボごとの違い、③データ保存場所の恒久性等が問題点として浮上した。これらの問題点の解決策としては、①ヒトfMRIデータ共有を行っている「革新脳」と協力して新医学系指針（H29年5月）に従ったプロセスを構築、②INCFと連携し、共通NIX形式、odMLメタデータ付与の仕組みをヒト脳波の数理解析に導入してのデータ形式・ツールの共通基盤化、③INCF J-Node ダイナミックブレインPFデータベースにおけるグループ間共有によってURL 普遍、doi 付与可能なデータとすることで、研究推進を行いつつある。

こうした研究推進方策によって実データをコモンズとして共有することで、若手研究者のトレーニングに役立てるだけでなく、ハッカソンに用いることで新たな解析ツール開発を加速することが可能となる。また、上記の三つの問題点はほぼ解決されつつあり、本領域のデータベースが構築されれば、それは我が国の科学コミュニティの半永久的な財産となり、オープンソース化を通じての国際共同研究の戦略的展開につながると確信している。

公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化

平成28年度公募では本領域の重要性を反映して多数の応募研究課題（総数124件）があったが、予算上の制約もあり23件の採択に留まった。とくに、ヒューマンネイチャー解明に必須であるが本領域に不足していた、概日リズムに関する研究（A05三枝班）、芸術学・心理学的研究（A05本田班）、ロボット工学的研究（B04我妻班）は、共同研究による領域研究推進にきわめて有意義だった。平成30年度公募では、本領域研究の重要性を知らしめる科学コミュニティへの啓発活動を一層行い、平成28年度では十分な数の応募数が得られなかった臨床医学、心理学、行動科学、経済学、リハビリテーションなどの隣接領域での新しい発想の研究応募を積極的に採用して重点的に補充し、研究推進を図る。

海外研究者との連携による研究強化としては、若手研究者の育成の方針として、国際派遣、招聘による交流の活発化、国内留学等の活動の支援を行ってきた。国際派遣では、平成27年度3名をマンチェスター大学（英）、フライブルグ大学（独）、クリーブランドクリニック（米）28年度3名をハイデルベルグ大学（独）、ゲッティンゲン大学（独）NIH（米）に派遣してきた。招聘では平成27年度4名サウスアラバマ大学（米）マヒドン大学（タイ）、ユーリッヒ大学（独）、イェール大学から、平成28年度はマヒドン大学（タイ）ユーリッヒ大学（独）、脳脊髄研究所（仏）、シカゴ大学（米）から招聘している。それぞれ若手育成と国際共同研究の促進に貢献している。今年はおタワ大学（加）INSERM（仏）、バルイラン大学（イスラエル）の招聘を行い、脳の振動現象に関心のある研究者の国際的なネットワークを構築し、交流を通じて若手研究者の育成に努める。

こうした研究推進方策によって、研究領域組織を強化し目標達成に向けて進めていく。