

領域略称名：オシロロジ  
領域番号：4703

令和2年度科学研究費助成事業  
「新学術領域研究（研究領域提案型）」  
に係る研究成果報告書（研究領域）兼  
事後評価報告書

「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～令和元年度

令和2年6月

領域代表者

生理学研究所・システム脳科学領域・教授・南部 篤

# 目 次

## **研究組織**

- |   |                |   |
|---|----------------|---|
| 1 | 総括班・総括班以外の計画研究 | 2 |
| 2 | 公募研究           | 3 |

## **研究領域全体に係る事項**

- |    |                                   |    |
|----|-----------------------------------|----|
| 3  | 交付決定額                             | 7  |
| 4  | 研究領域の目的及び概要                       | 8  |
| 5  | 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況 | 10 |
| 6  | 研究目的の達成度及び主な成果                    | 12 |
| 7  | 研究発表の状況                           | 17 |
| 8  | 研究組織の連携体制                         | 22 |
| 9  | 研究費の使用状況                          | 23 |
| 10 | 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況             | 25 |
| 11 | 若手研究者の育成に関する取組実績                  | 26 |
| 12 | 総括班評価者による評価                       | 27 |

**研究組織**

(令和2年3月末現在。ただし終了した研究課題は終了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

**1 総括班・総括班以外の計画研究**

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数[2]
X00 総	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 ～令和元年度	南部 篤	生理学研究所・システム脳科学研究領域・教授	2
Y00 国	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 ～令和元年度	南部 篤	生理学研究所・システム脳科学研究領域・教授	2
A01 計	15H05872 細胞発振現象と集団発振のモデルシフト	平成27年度 ～令和元年度	福田 敦夫	浜松医科大学・医学部・教授	3
A02 計	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 ～令和元年度	南部 篤	生理学研究所・システム脳科学研究領域・教授	1
A03 計	15H05874 ヒト脳発振現象の直接記録	平成27年度 ～令和元年度	池田 昭夫	京都大学・医学研究科・特定教授	7
A04 計	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 ～令和元年度	飛松 省三	九州大学・医学研究院・教授	4
B01 計	15H05876 階層的な動的ネットワークの構築	平成27年度 ～令和元年度	森田 賢治	東京大学・教育学研究科(教育学部)・准教授	3
B02 計	15H05877 脳領域間の機能的ネットワークの推定	平成27年度 ～令和元年度	北野 勝則	立命館大学・情報理工学部・教授	3
B03 計	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 ～令和元年度	津田 一郎	中部大学・創発学術院・教授	2
C01 計	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 ～令和元年度	虫明 元	東北大学・医学系研究科・教授	2
C02 計	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 ～令和元年度	美馬 達哉	立命館大学・先端総合学術研究科・教授	3
C03 計	15H05881 機能的ネットワーク病態への介入	平成27年度 ～令和元年度	宇川 義一	福島県立医科大学・医学部・教授	2
<b>総括班・総括班以外の計画研究 計 12 件 (廃止を含む)</b>					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数(辞退又は削除した者を除く。)

## 2 公募研究

研究項目 [1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A05 公	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・医学部・講師	1
A05 公	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	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	1
A05 公	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	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	16H01620 マウス f MR I 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	1
A05 公	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・研究開発推進機構・准教授	1
A05 公	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・大学院医学系研究科 (医学部)・助教	1
A05 公	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・神経研究所疾病研究第七部・部長	1
A05 公	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	16H01615 Resonanc 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 (医)・教授	1
A05 公	16H01603 (廃止) 嫌悪事象の検出と回避に関わる神経活動の発振現象	平成 28 年度	松本 正幸	筑波大学・医学医療系・教授	1
A05 公	16H01625 (廃止) 大脳皮質視覚野オシレーションを担う神経回路の経験依存的発達	平成 28 年度	吉村 由美子	生理学研究所・基盤神経科学研究領域・教授	1

B04 公	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・大学院理工学研究部（理学）・准教授	1
B04 公	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・先端科学技術研究科・准教授	1
B04 公	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	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・大学院生命体工学研究科・准教授	1
B04 公	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	1
B04 公	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	公立ほこだて未来大学・システム情報科学部・教授	1
C04 公	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・助教	1
C04 公	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	1
C04 公	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	1
C04 公	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	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	1
C04 公	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
C04 公	16H01623（廃止） 介入による脳内発振現象の制御と新規治療法の開発	平成28年度	高橋 晋	同志社大学・研究開発推進機構・准教授	1
A05 公	18H04927 ウルトラディアンカルシウムリズムの発生と制御メカニズムの全容解明	平成30年度 ～令和元年度	榎木 亮介	自然科学研究機構生命創成探究センター・准教授	1

A05 公	18H04931 マルチモーダル内視鏡による大脳基底核の細胞活動と電氣的振動現象との関係解明	平成30年度 ～令和元年度	小山内 実	大阪大学・医学系研究科・教授	1
A05 公	18H04934 高速2光子軸索機能イメージングで読み解く軸索神経活動の発振現象と行動連関	平成30年度 ～令和元年度	田中 康裕	玉川大学・脳科学研究所・准教授	1
A05 公	18H04935 知覚・行動における振動現象と神経共振	平成30年度 ～令和元年度	本吉 勇	東京大学・大学院総合文化研究科・准教授	1
A05 公	18H04941 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30年度 ～令和元年度	三枝 理博	金沢大学・医薬保健研究域医学系・教授	1
A05 公	18H04943 悲観的な価値判断と相関する大脳皮質一線条体における新たなベータ波	平成30年度 ～令和元年度	雨森 賢一	京都大学・白眉センター・特定准教授	1
A05 公	18H04945 リズム間引き込み協調の神経回路基盤	平成30年度 ～令和元年度	木津川 尚史	大阪大学・生命機能研究科・准教授	1
A05 公	18H04946 発振現象を基軸としたパーキンソン病の病態解明とオプトDBS開発	平成30年度 ～令和元年度	橘 吉寿	神戸大学大学院・医学研究科・講師	1
A05 公	18H04947 延髄下オリーブ核閾値下膜電位オシレーションの分子機構と機能的意義の解明	平成30年度 ～令和元年度	橋本 浩一	広島大学・医系科学研究科(医)・教授	1
A05 公	18H04952 睡眠覚醒リズムに依存する脳領域間の機能的結合強度を視床網様核が制御する機構の解明	平成30年度 ～令和元年度	高田 則雄	慶應義塾大学・医学部・特任講師	1
A05 公	18H04953 脳領域間と皮質層間回路を接続する神経振動活動の記憶想起における因果的役割	平成30年度 ～令和元年度	竹田 真己	高知工科大学・総合研究所・特任教授	1
A05 公	18H04954 個体間脳波オシレーションのニューロフィードバックコントロール	平成30年度 ～令和元年度	大須 理英子	早稲田大学・人間科学学術院・教授	1
A05 公	18H04959 「阿吽の呼吸」の神経基盤	平成30年度 ～令和元年度	本田 学	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	1
A05 公	18H04960 統合イメージングによる脳内ネットワークの自発的・能動的状態遷移ダイナミクスの解明	平成30年度 ～令和元年度	花川 隆	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	1
A05 公	18H04928 (廃止) 周期的な感覚入力に対する予測信号の解析	平成30年度	田中 真樹	北海道大学・医学系研・教授	1

B04 公	18H04929 てんかん脳波の数理的特徴付けと発 作予測に向けて	平成30年度 ～令和元年度	行木 孝夫	北海道大学大学院・理学 研究院数学部門・准教授	1
B04 公	18H04940 物質流動を考慮した数理モデルの作 成による発作発現機構の解明と治療 法の提案	平成30年度 ～令和元年度	上田 肇一	富山大学・大学院理工学 研究部（理学）・准教授	1
B04 公	18H04948 リザーブ計算から捉えるヒト脳振動 現象の普遍性と個別性	平成30年度 ～令和元年度	末谷 大道	大分大学・理工学部・教 授	1
B04 公	18H04950 皮質脳波の情報回路解析に基づく神 経表象変換メカニズムの検討	平成30年度 ～令和元年度	佐藤 直行	公立ほこだて未来大学・ 教授	1
C04 公	18H04932 神経活動振動への介入法の開発と応 用	平成30年度 ～令和元年度	松井 広	東北大学・生命科学研究 科・教授	1
C04 公	18H04937 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30年度 ～令和元年度	笹岡 俊邦	新潟大学・脳研究所・教 授	1
C04 公	18H04938 ドーパミンによる皮質ガンマオシレー ション調節と統合的感覚情報処理	平成30年度 ～令和元年度	那波 宏之	新潟大学・脳研究所・教 授	1
C04 公	18H04939 小脳回路およびオリゴデンドロサイ ト異常による発振現象の制御	平成30年度 ～令和元年度	竹林 浩秀	新潟大学・医歯学系・教 授	1
C04 公	18H04944（廃止） パーキンソン病サルモデルにおける 多領域集団発振・同期現象の解析と 介入	平成30年度 ～令和元年度	高田 昌彦	京都大学・霊長類研究 所・教授	1
C04 公	18H04957 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30年度 ～令和元年度	林 拓也	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	1
C04 公	18H04958 ヒト脊髄歩行中枢の発振現象の制御	平成30年度 ～令和元年度	西村 幸男	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	1
<b>公募研究 計 52 件（廃止を含む）</b>					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

## 研究領域全体に係る事項

### 3 交付決定額

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	1,564,622,953 円	1,203,622,272 円	361,000,681 円



## 4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

### 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

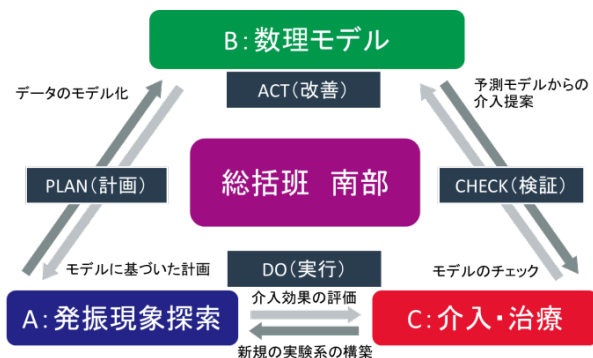
本領域は、「人間本性 (Human Nature)」すなわちヒトが人らしい行動をとったり、ヒトが病気になることも含めてヒトが人たる所以を理解するために「オシロロジー」という学問領域を創成することを目的としている。オシロロジーoscillologyとは、発振oscillationに学問を表すologyをつけた新語であり、発振現象、とくに神経における非線形な発振現象からヒトの人たる所以を理解しようという学問である。ヒトの脳は複雑系で分解して理解することは不可能であり、統合システムとして捉えようという非還元論的な考えのもと、先端的な神経科学の成果を取り込むことにより、ヒューマンネイチャーを理解しようというものである。

そのために、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する。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100Hz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。

このようなオシロロジーの考え方をとると、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」として理解できるようになる(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精神・神経疾患の病態を引き起こしている。さらに、このような考え方にたてば、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)。ヒトの精神神経疾患の場合、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、発想の転換を行いたい。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。

このように本領域により、以下のような革新的・創造的な学術研究の発展が期待される。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とにある。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融合的研究は国際的にも例がなく、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。また、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に迫る新規の学術領域を創成する意義は高い。



上記の目的の遂行のため、神経科学、数理学、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・モデル化を行う。

**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する。

**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・構築する。

**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する。

オシロロジー創成においては、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する。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う。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する。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する。

#### 研究期間終了後に期待される成果としては

- 1. ヒューマンネイチャーや神経・精神疾患の病態の数理解理解。** 実験系と理論系の研究者の有機的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。
- 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の創出。** 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げる。
- 3. オシロロジーを制御する「臨床数理学」の創出、人材の養成。** 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できるよう若手人材を育成する。

## 5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価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、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

### (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)

「人間本性を解読・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、「数理科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。

\*1 一方で、数理科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、数理科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。

・理論研究と基礎・臨床の実験研究の間の連携については、個別的な班間での共同研究の進展があった（臨床研究で得られたてんかん患者の脳波データを、数理科学理論を用いて複雑系解析を行い、それに基づいて臨床側がバイオマーカーを探索・特定する共同研究など）。異分野連携での共同討論と共同研究を推進するために、領域会議におけるグループ討論、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」（第3回領域会議に引き続き、2017年1月7日に開催。34名参加、44名聴講）、「Oscillology トレーニングコース」（2018年11月16-17日に生理学研究所（岡崎）にて開催。7名参加）などを開催した。

\*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。

・国際会議「神経オシレーションカンファレンス」（2015年6月）でシンポジウム「オシレーションのデータ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。オシロロジーの観点からの異分野融合シンポジウム、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、総括班がコーディネートした。

\*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。

・中間まとめとして国際シンポジウム（2017年6月）を企画し、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（カナダ、オタワ大学）の講演会「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。討論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学的展開への目処が得られた。また、これを元に共同研究を行った。

\*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。

・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目処がついたため申請時に見直しを行い、消耗品などに転用して、効率的に研究を進めた。また、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った。

\*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参画して頂いたり、領域内女性研究者が本領域発足後にPIとなっている。

(中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

本領域は中間評価で「理論から実験、基礎から臨床に至る多様な研究が、振動的神経活動とその同期という統一テーマの下に組織化され、活発に展開されている。特に、臨床医学と数理科学の融合研究で、成果が現れつつある。」、「若手研究者の海外学会派遣やハンズオンセミナー実施などの若手研究者の育成活動及び、データベース作成などにも活発に取り組んでいる」として評価された。

1: 正常な脳が振動的活動を通じて大局的情報伝達を組織化していることの研究と、興奮・抑制バランスが損なわれたパーキンソン病やてんかんで起こる異常な発振の研究との関係を整理する必要がある。

・領域会議との討論を通して整理を行った。計画班内外の**異分野共同研究**によって成果がまとまりつつある。

2: 今後は、個々の知見を統合・普遍化して、研究領域の設定目的である「オシロロジー」をどのようにヒューマンネイチャーの理解につなげていくか、本研究領域全体でコンセプトを共有しつつ、その道筋を明確化する必要がある。

・領域会議での**議論**、ハンズオンセミナー、シンポジウムを通して明確化してきた。

3: 個別成果が出ておりその点は評価できるが、個々の研究成果を統合し、「オシロロジー」という新しいコンセプトを研究領域全体で共有するとともに、研究のターゲットの選択と集中を検討することにより効果的に研究を進め、研究領域の設定目的の達成につなげていくことが必要である。

・領域会議、国際シンポジウムでの討論を通してとりまとめを行った。まとめの成果は**Neuroscience Research**の特集号として出版予定である。

4: 本研究領域で構築しているデータベースについて、データの規模や形式の扱いなどを明確にし、どのようにオシロロジーが含まれるデータを集約していくのか明確にすることが必要である。

・データベースについては、現在、公開に向けて調整中である。

また、国際活動支援班への審査では以下の指摘を受けた。

5: どこまでが本新学術領域研究の国際活動支援なのか、他の予算との切り分けを明確化することに留意されたい。いくつかの計画は、すでに生理学研究所が進めている国際連携、国際交流の一部でもあると思われるため、生理学研究所の国際連携活動と、本国際活動支援を明確に区分して実施すること。

・国際共同研究、特に生理学研究所が進めている国際連携については、明確に区分するようにした。実際の支援にあたっては、**若手育成・交流委員会**（虫明委員長）が審査を行い、区分を明確にした。

6: 本領域研究の全体の方向性をより明確にしつつ、国際的な研究の発展に向けたネットワークの形成と、我が国がリードできるシステム作りなど、更に成果が上がるように、工夫を期待する。若手派遣・海外研究者招聘以外の計画、旅費算出の根拠については、更に具体化することが望まれる。

・国内の若手研究者を海外のアクティブな研究室に**派遣**したり、海外からの若手研究者を**招聘**して実際の研究活動を行ったりした。派遣、招聘以外については、海外活動支援に必須なものに使用を限った。

## 6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

### (1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか

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、発振現象を探索し、その意義を明らかにした。

**細胞レベルでの発振現象の探索**に関しては、膜電位の高周波振動から細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  振動へのモーダルシフト、神経細胞の発振が細胞集団の発振となり神経回路の同期から  $\gamma$  振動など脳波の律動成分となる過程等を GABA-Cl<sup>-</sup>ホメオダイナミクス理論に基づいた動物実験で観察し、発振モダリティを含む多次元・多階層のモーダルシフトとその機序を探索することを目的とし、達成した。

**動物モデルを用いた発振現象の探索**では、霊長類、げっ歯類モデルを用いて、大脳基底核をはじめとする脳深部の発振・神経情報伝達と脳機能(とくに運動制御機能)との関連、パーキンソン病などの大脳基底核疾患の病態生理と発振現象との関連、について明らかにすることを目的とし、概ね達成できた。

**ヒト疾患での発振現象の探索**では、てんかんを「発作性ネットワーク病」と捉え、正常脳機能およびてんかん発作発現にかかわる領域内・領域間神経ネットワークを広周波帯域でヒト脳から直接記録を行い、局所および広域の集団発振現象をグリアと神経細胞間、周波数帯域間で探索するとともに、他班と連携し記録データからの数理モデルを構築し、振動制御を試みることを目的とした。ほぼ達成できた。

**正常ヒトでの発振現象の探索**では、先端的脳機能計測(脳磁図(MEG)、脳波、機能的MRI(fMRI)など)と非侵襲的脳刺激法(TMS、tDCS、tACS)を用いて、脳の領域・機能に固有なリズムの発生機構と役割を解明することで、新たな視点から知覚・認知など、ヒトの高次の精神活動の仕組みや、その病態について明らかにすることを目的とした。ほぼ達成できた。

#### 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し、介入の基礎を与えるため、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構築し解析を行った。

**時間・空間的多階層性モデル**を用いて、発振・振動の詳細な構造や機構、および機能との関わりについて明らかにしていくことを目的として、大脳皮質・基底核の階層的神経回路の動作と認知・学習・情動機構の探求、階層内・階層間同期ダイナミクスの数理モデルの応用を行い、当初の目的を達成した。

**脳活動間の因果性を検出する手法**に関しては、神経細胞・回路の動力学特性を考慮しない統計的相関や情報理論的解析などのモデルフリー手法と、 $\alpha$ や $\gamma$ 振動などの振動活動により機能的結合を導出するモデルベース手法を併用し、機能的結合の推定法の開発を行った。実際に脳波データに応用し、有用であることがわかり、当初目標を達成できた。

**拘束条件付き自己組織化理論**の基礎基盤を構築し、機能分化の神経回路網モデル、レビー小体型認知症患者の複合型視覚性幻覚の神経機序、てんかん患者脳波からの発作のバイオマーカーになりうる数理マーカーの検出、などに応用することを目的とし、当初目標以上に達成できた。

#### 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。

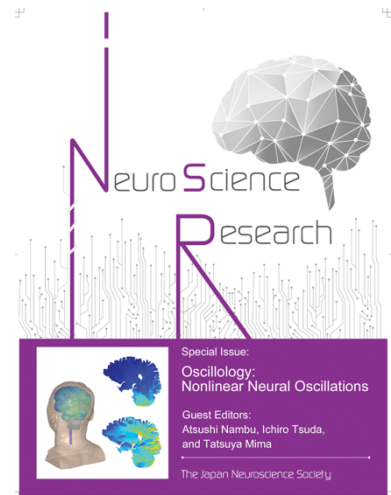
**動物モデル**を対象とした介入では、オプトジェネティクス技術などを利用したげっ歯類および霊長類における振動の双方向性計測操作実験系を開発し、振動現象のメカニズム、振動の機能的意義の理解、振動の数理理解を進めることを目的とした。概ね達成できた。

**電気刺激の臨床応用**としては、健常人および神経・精神疾患患者での新規の発振現象を探索し、tDCS、tACSを用いて発振を制御し可塑性を誘導する手法を開発するとともに、ヒト患者に応用することを目的とした。ともに達成することができた。

**磁気刺激の臨床応用**としては、人の脳でのオシレーションの意義とその発生機序、そして病態におけるその異常な変化、新しい治療法の開発や治療適用の正確な判断を解明する事を最終目標に、磁気刺激を用いて、正常被験者での脳のオシレーションを研究し、それを元に患者の治療を進めることを計画し、達成することができた。

## 2) 本研究領域により得られた成果

主な成果に関しては **Neuroscience Research 特集号「Oscillology: Nonlinear Neural Oscillations」** に取りまとめた (右図)。



### 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。

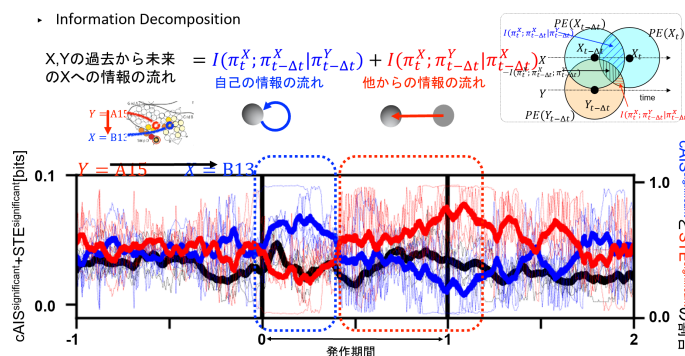
MHCI がドーパミン神経細胞で減少すると、ドーパミン細胞への神経結合が過剰になり薬物依存を起こすことを証明した。KCC2 リン酸化を阻害すると触・痛・前庭刺激により容易にけいれん重積を起こすのは、刺激による GABA 作用の rundown が関係していると思われた (国際共同研究加速基金による共同研究)。大脳皮質で PV-GABA 細胞と細胞外マトリックスが減少したマウスで、社会行動と逆転学習更新の異常、前部大脳皮質脳波における  $\gamma$  帯域のパワー減弱と GABA シナプス後電流の変化から、 $\gamma$  振動発生機構に関わる GABA シナプスの機能と行動の維持/更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の光刺激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電位の発生源でのみ切除標本の病理学的検索でアストロサイトのKir4.1チャンネルの選択的低下を実証できた。急性のピロカルピン発作モデルとその慢期の慢性モデルの差異から、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かか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成し、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）、θ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がリズム発生源（室傍核/傍室傍核領域の神経細胞群）、延髄下オリーブ核のresonance特性に関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。

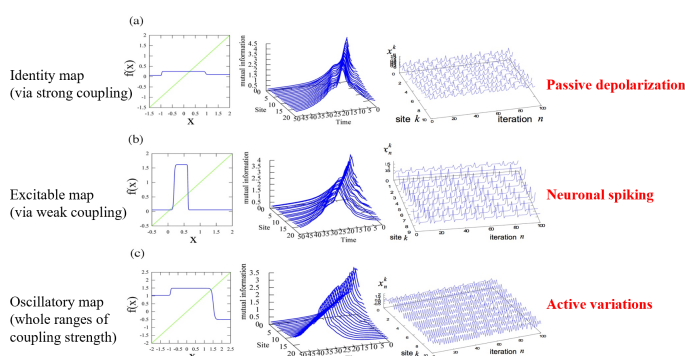
## B：理論（データ対話的な数理モデル構築）

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(1Hz以下)、 $\delta$ 帯域(1-4Hz)、200Hz以上のHF $\theta$ 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則を考案し、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、行動条件でどちらかが増強すると、どちらかが低下するというような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、 $\beta$ 波の同期性の変化事象、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—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、全脳的な遺伝子同導入を可能とする AAV ベクターの開発を行った。

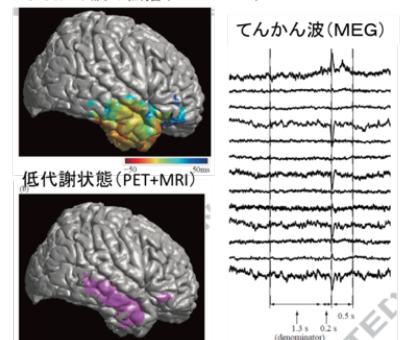
電気刺激の臨床応用については、A02 池田班、A04 飛松班と連携して、てんかん波の皮質内の伝播様子を MEG, PET, MRI を組み合わせた多元的時間計測を行い可視化に成功した (下図)。てんかん波と低代謝部位が同一脳画像上で観察されたことで、電気活動と代謝活動の関連性、病巣の同定や治療法の評価につながる成果である。

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、正常者でのリズム、神経疾患での病態でのリズムの変化を調べた。正常者では 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  $Ca^{2+}$  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。

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)



## 7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和2年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に\*印を付すこと。

### A:新規の集団発振現象の探索

- <雑誌> (計画研究) Saggio ML, Crisp D, Scott J, Karoly PJ, Kuhlmann L, Nakatani M, Murai T, DümpeImann M, Schulze-Bonhage A, Ikeda A, Cook M, Gliske SV, Lin J, \*Berbard C, \*Jirsa V, \*Stacey W. A taxonomy of seizure dynamotypes. **eLife**, 査読有, 2020 in press.
- \*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, 2020 in press.
- 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, 2020 in press.
- Nakae T, \*Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Kobayashi K, Shimotake A, Yamao Y, Kikuchi T, Aso T, Matsuhashi 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, 2020, e-pub
- Inoue T, Inouchi M, Matsuhashi 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**, 査読有, 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**, 査読有, 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**, 査読有, 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**, 査読有, 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** 査読有, 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**, 査読有, 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**, 査読有, 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**, 査読有, 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**, 査読有, 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**, 査読有, 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**, 査読有, 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**, 査読有, 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, Masseck 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, 203
- <産業財産権> (計画研究) 特許 6300208: 脳における電気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  
 <主催シンポジウム> (計画研究) 第32回 日本大脳基底核研究会, 2017  
 第94回日本生理学会大会「分子が奏でるハーモニーと躍動する身体機能: 照らそう生命の理」, 2017  
 <ホームページ> (計画研究) 生理学研究所生体システム研究部門 <https://www.nips.ac.jp/sysnp/>  
 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, epub, 2020
- 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, 2019, 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. Matsubashi, Akio Ikeda. Mathematical Structures for Epilepsy: High-Frequency Oscillation and Interictal Epileptic Slow (Red Slow). **Neurosci Res**, 査読有, in press, 2019
- 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
- <ホームページ> (計画研究) 津田一郎/複雑系脳科学, <http://www.isc.chubu.ac.jp/tsuda/>
- 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
- \*Maetzawa 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, Kawabat, ., 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 ties. **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> (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
- <主催シンポジウム> (計画研究) ゲオルク・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—, 2017
- 第1回国際静磁場刺激ワークショップ「静磁場刺激 生理機構から臨床応用、そしてそれらを超えて」, 2018
- <アウトリーチ活動> (計画研究) 働いている時休み、休んでいる時に働く脳の話—21世紀型スキルと学び—, 宮城県仙台第一高等学校 医学科説明会と模擬講義, 2017
- 東北大学 MIT メディアラボ石井裕教授と語る未来協創, Resilience and Brain, 2018
- JST さくらサイエンス 講義 (台湾国立南投高級中学、台北市立大同高級中学), 2018
- JST さくらサイエンス, MIT メディアラボ石井裕教授と語る未来協創, 2019

## 8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

### 領域内の連携と融合的研究の現状

右図は各班の連携状況を示したものであり、多くの共同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た。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、また探索、理論、介入と複数の手段を用いて、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達成された。

共同研究推進のモデルとして、一番、広範囲な連携を見せたヒト皮質脳波 (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、手術適用のある難治部分てんかん患者に硬膜下電極を2週間慢性的に留置し、多電極から広域周波数帯域

(infraslow~高 $\gamma$ オシレーション) の ECoG を連続記録した。

1) その実データをもとに、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 のデータベースを構築し、領域内での共同研究、国際的連携研究に供した。また、そのデータを元に若手研究者育成のためのハンズオンセミナーを開催した (A03 池田班)。

本データを元に以下のような解析が行われた。

#### 2) 病態脳解析

**B02 北野班** : wide band EEG (ECoG) を対象として発作時とその前後の状態解析発作予測モデルの構築を行った。さらに、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た。

**B03 津田班** : 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 飛松班** : 同一患者の MEG 記録と比較し、両者の周波数による特性の違い等を検討した。

**国際共同研究** : Michel Le Van Quyen 教授 (Institut du Cerveau, フランス) とは、高 $\gamma$ オシレーション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した。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た。

#### 3) 正常脳解析

**A05 佐藤班** : 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た。

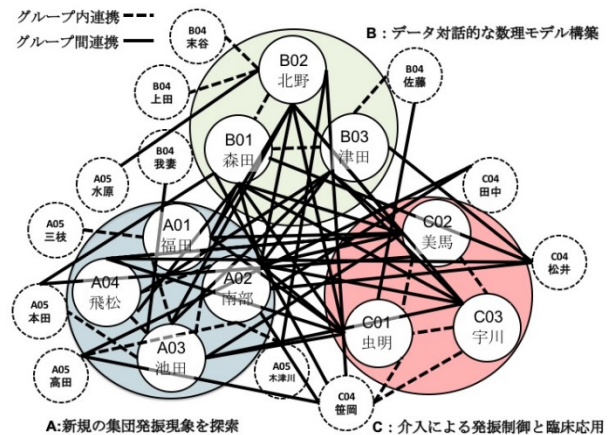
**B02 北野班** :  $\delta$  帯域と高 $\gamma$  帯域に異周波数間結合が睡眠進度に応じて動的に変容し、脳葉・てんかん病態で結合様式が異なることを見いだした。B02 北野班中嶋らを中心に、異周波数間の情報の流れ(相互連関)を明らかにするために transfer entropy と複雑力学系で解析した。

**国際共同研究** : Nathan Crone 教授 (Johns Hopkins 神経内科, 米国) と言語理解(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) てんかんのメカニズム解析

**A01 福田班** : 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 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示した。

その他、連携・融合研究としては、静磁場によるヒトの神経活動制御 (B02 美馬班) とその作用メカニズムの解析 (A01 福田班)、サルの大脳基底核での体部位局在 (A02 南部班) とその臨床応用 (C03 宇川班) なども挙げられる。



## 9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、設備等（本研究領域内で共用する設備・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、研究費の使用状況や効果的使用の工夫について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

主要設備の活用状況について以下に記載する。

・Multistim trace system、磁気刺激装置、DC刺激装置、8チャンネルアンプ、4連発刺激装置  
(23,000,000円)

これらはすべて磁気刺激、電気刺激を行う時に使用する装置で、A05阿部班とC03宇川班、C04濱田班、C04西村班など12名で使用した。

・電気生理学的記録装置一式、オプトジェネティック刺激のためのレーザー光源(19,665,366円)

神経活動、筋活動を記録、解析するために購入した。これらをサル、げっ歯類に用いて領域内(A02南部班、C01虫明班、C03美馬班)外(とくに海外)との共同研究に供した。

・多チャンネル型脳磁計(18,900,000円)

脳機能計測、てんかん性活動の解析のため、A03池田班、A04飛松班、C02美馬班で常時使用している。

・Blackrock Microsystems社製セラバス-128ch 4550UMT一式(12,960,000円)

A02南部班とC01虫明班の7名で使用した。

・最新型の2チャンネルパッチクランプアンプとAD変換機、脳スライス作製機とマイクロマンピュレーターの更新機種(9,687,600円)

A01福田班とC02美馬班で共有的に使用し、静磁場刺激(transcranial static magnetic stimulation: tSMS)のメカニズム解明に向けた共同研究を行った。

・脳波計システム EEG-1200一式(日本光電)(6,858,000円)

てんかん性脳波異常の記録をして分析に供するためにA03池田班で常時使用している。

・モバイル脳波計(6,662,460円)

ヒト運動時の脳活動を計測するため、B02北野班、C02美馬班、C03宇川班で共有的に使用した。

・イメージングシステム関係(3,951,720円)

A01福田班とC01虫明班の8名で使用した。

・ウイルスベクターの開発(人件費と試薬代でおよそ3,000,000円程度)

生理学研究所ウイルスベクター開発室の協力のもと、遺伝子導入のためにウイルスベクターを開発した。領域内(A02南部班、C01虫明班)との共同研究に供した。

・アコマ動物用麻酔器 ISEPO エアーコンプレッサー仕様一式(2,997,000円)

A02福田班とC01虫明班の7名で使用した。

・脳波測定・解析システム一式(2,991,060円)

A01福田班とA03池田班の共同研究で使用し、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た。

・自動行動解析モジュール(2,354,400円)

A01福田班内の共同研究で使用し、マウスの行動学的フェノタイプを解析した。

・マウス・ラット(小実験動物)用高精度麻酔システム一式(2,026,080円)

A01福田班とC01虫明班の8名で使用した。

・筋電図システム(2,237,544円)

ヒト筋電図を計測するため、B02北野班、C02美馬班、C03宇川班で共有的に使用している。

・動物用ベッドサイドモニター一式(1,998,000円)

A02南部班とC01虫明班の7名で使用した。

・レスポンスパッド、MRI同期装置(1,200,000円)

MRIの研究と磁気刺激を同期させて行う、MRI記録時の反応を取得するために、C03宇川班とA05阿部班の2名が共同使用した。

・オプトジェネティクス用高密度エネルギー光源1点(1,125,316円)

A02南部班とC01虫明班の7名で使用した。

・ハイドロセル電極成人Mサイズ一式(513,000円)



研究に使用していた高密度脳波計（現有機器）の付属品である当該品が経年劣化によって品質低下したために購入した。B04 末谷班と C02 美馬班の 3 名で使用した。

・片手用グリップフォーストランデューサー一式（521,964 円）

高密度脳波計（現有機器）を使って運動課題遂行中の脳活動を計測する実験を実施する際、実際に発揮している運動強度を計測する目的で活用した。B04 末谷班と C02 美馬班の 3 名で使用した。

総括班会議を、2016 年 1 月（18 名参加）、6 月（19 名参加）、2017 年 1 月（19 名参加）、6 月（14 名参加）、8 月（16 名参加）、12 月（19 名参加）、2018 年 6 月（21 名参加）、12 月（20 名参加）、2019 年 6 月（19 名参加）、11 月（15 名参加）、12 月（19 名参加）に行い、総括班の活動について活発に討論した。

国際的な共同研究を進めるため、国際共同研究加速基金を用いて研究者を国外へ派遣し、海外研究者を国内へ招聘した（派遣者数：2015 年度 3 名、2016 年度 3 名、2017 年度 5 名、2018 年度 8 名、2019 年度 9 名。招聘者数：2015 年度 4 名、2016 年度 4 名、2017 年度 9 名、2018 年度 9 名、2019 年度 20 名）。さらに、2019 年 11 月には国際シンポジウムを京都大学で開催した。国内外から参加した 100 名以上の研究者をまじえ、オシロロジーの研究成果（口演 31 題、ポスター発表 18 題）について討論した。

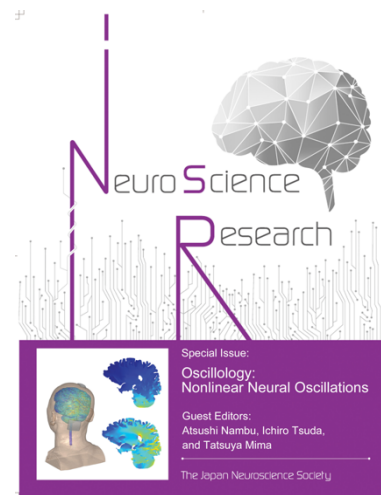
B01 森田班と B02 北野班が最終年度の繰り越しを行った。B01 森田班は、細胞の軸索のデータベース解析・検討の過程で新たに判明した知見を踏まえたモデル化の検討を追加で実施する必要性が生じたため繰り越しを行った。また、新型コロナウイルスの感染拡大によりヒトを対象とした実験を延期して実施する必要も生じた。B02 北野班は、最終年度に研究成果を物理学会等に複数発表し、さらに共同研究を発展させるための打ち合わせも行う予定であったが、新型コロナウイルスの影響で学会の開催が中止となった。その経費を繰り越して遠隔会議等の機材などを購入することで予定していた研究が継続可能になるように計画を変更した。

## 10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

(1) 既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの。として申請した。

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, Oscillology 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。



これまでに、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・有効性を示せたのはインパクトがあると考えられる。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考えられる。

人材育成に関しては、この5年間に本領域に関わった多くの人が研究者としてステップアップしていくなど役目を果たせた。データベースに関しては、この1年の間に実用化を目指したい。

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したいと考えている。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、また、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。

## 11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和2年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

領域内の若手研究者への教育目的に以下のハンズオンセミナーやワークショップを行った。

### 1. 「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」

A03 池田班と B02 北野班が協力して、2017年1月に立命館大学にて、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。

### 2. 「静磁場刺激 生理機構から臨床応用、そしてそれらを超えて」

2018年6月に立命館大学にて第1回国際静磁場刺激ワークショップを開催した（30名参加）。非侵襲的脳刺激法の一つである経頭蓋的静磁場刺激の基本メカニズムから臨床応用に関する最新の知見をまとめあげ、この新たな課題のある研究分野を発展させるための将来のロードマップを描いた。

### 3. 「Oscillology トレーニングコース」

2018年11月に自然科学研究機構生理学研究所にて動物実験編のハンズオンセミナーを開催した（7名参加）。実験動物の脳から神経活動を記録し、解析を行うことを目的とし、電極作製実習、実験動物からの神経活動記録実習、データ解析演習などを行った。

## 12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

以下の3名の先生方に総括班評価者をお願いしている。

伊佐 正 教授（京都大学大学院医学研究科）

銅谷賢治 教授（沖縄科学技術大学院大学）

高橋良輔 教授（京都大学大学院医学研究科）

以下に各先生から頂いたコメントを掲載する。

### ・京都大学大学院医学研究科 伊佐 正 教授

新学術領域「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」では、非線形的な振る舞いをする脳活動のオシレーションの成因とその機能をネットワークを基盤として理解することを目的とし、「新規の集団発信現象の探索班 (A)」、「数理モデルの構築班 (B)」と「介入による発信制御と臨床応用班 (C)」の連携による研究を推進してきた。以前は、臨床神経学においては脳波が重要な診断材料であることから、各周波数帯域のオシレーションを脳病態と結び付けて理解しようとしてきたが、それらのオシレーションの生成機序はブラックボックスとして扱われてきた。一方で、基礎神経科学においては、単一ニューロン活動の解析は数多くなされてきたが、複数の領域の電場電位の活動を同時記録して大域的な脳活動の動態を認知・行動機能と関係づけて理解しようとする機運が生まれてきたのは比較的最近のことである。そういう意味で、脳科学における基礎実験研究者と理論研究者と臨床家が連携して問題の発掘と解明、そして人材育成に取り組んだ本領域の活動は大変意義深いものであったといえる。具体的には、難治性てんかんの発作波が生じる前の slow wave (Ictal DC shift) の発見と発作への遷移過程をグリア細胞も含めた数理モデルとして詳細に解明した研究は臨床グループと数理研究者による優れた共同研究の成果と言える。また、SLC12A5 遺伝子の変異によるてんかん患者の脳波動態について、遺伝子改変マウスを用いて Cl<sup>-</sup>ポンプの動態という切り口から解析した研究も優れた融合研究と言える。一方で、課題遂行中のサルの前頭葉における  $\beta$  波と  $\gamma$  波と認知機能の関係については明らかにされてきたが、その機能を光遺伝学を用いた擾乱によって因果的に検証することはこの分野の研究の究極の課題ともいえるがそれについてはまだ道半ばである。脳の広範な部位で同期して起きる振動を制御するためには相当数のニューロン集団を操作しなくてはいけない。一方で、今回の研究で、サルの一次運動野のニューロンに大量にチャンネルロドプシンを発現させ、上肢の運動を誘発できるようになったのはこれらの問題の解決に至る第一歩として評価したい。以上のような研究成果に加え、異分野間の共同研究や様々なハンズオンセミナー、トレーニングコースや海外派遣により人材育成が盛んに行われたことも評価したい。そしてこのような基礎、理論、臨床の有機的な融合研究はまだ端緒についたばかりであるので、この火を消すことなく今後のさらなる発展を目指していただきたい。

### ・沖縄科学技術大学院大学 銅谷 賢治 教授

本領域は、非線形ネットワークの発振現象からヒトの認知／行動とその障害の源泉を探る「オシロロジー」の確立をめざして研究活動を展開して来た。

慢性のてんかん発作において、脳波の高周波振動に先行して直流的なシフトが起こることを見出し、その数理的および分子レベルでのメカニズムを解明した一連の研究は、生理、数理、臨床をつなぐオシロロジー研究のひとつの雛形を示したものである。パーキンソン病に関しては、モデル動物で淡蒼球内節への大脳皮質由来の抑制が減少しているという知見をもとに、患者の脳表と脳内電極からの脳波解析により、脳表でのベータ帯域成分をバイオマーカーとして捉えることができた。また、脳波の脳機能における役割に関しても、文脈情報の保持と更新にベータ波とガンマ波の相互作用が関与するという新たな知見が得られ、それが統合失調症やうつ病の発症機構の新たな理論の提案につながった。

これら、振動現象を共通の手がかりとして生理、数理、臨床をつなぐ研究戦略の確立と研究コミュニティの形成に着実な進歩が見られた。これらの基盤として、先端的な知見を共有する国際シンポジウム、共同研究を促す領域会議、さらに若手や異分野人材のためのハンズオンセミナーなどが、有機的に機能していたと考えられる。

霊長類でのオプトジェネティクス操作や、ヒト脳の静磁場刺激による脳機能介入など新たに得られた手法の活用も含めて、オシロロジー領域は脳機能の理解と臨床応用に向け、持続的な発展が大いに期待される。

・京都大学大学院医学研究科 高橋 良輔 教授

本領域は「神経系の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」学問、名付けてオシロロジーの創成をめざして、基礎・臨床神経科学者、さらに数理科学者が融合研究を展開するというユニークかつ野心的な試みである。オシレーションの異常が疾患を引き起こし、その是正が劇的な症状の改善に結びつくことはすでにパーキンソン病の大脳基底核運動回路に介入する脳深部刺激術（DBS）の成功で実証されており、オシロロジーの発展は臨床医学の観点からも大いに期待される場所である。5年の研究期間で臨床と理論の融合研究で、てんかん発作に移行する発作前状態が明らかになり、緩徐な電位と高周波振動の相互作用が発作生成に結びつくという魅力的な仮説が生み出された。これらはてんかん発作抑制治療に向けて重要な基盤となる成果である。また臨床と基礎の融合研究で、遺伝性てんかんのクロライドイオンを介する分子メカニズムの一端もあきらかにされた。脳卒中後遺症の巧緻運動障害を経頭蓋的磁気刺激が改善させ、それがクロライドチャンネルを介したオシレーションの変容に基づくことも明らかにされた。基礎班同士の共同研究では光遺伝学的手法を用いた一次運動野の刺激でマカクザルの前腕を動かすことに成功する画期的な成果も生まれている。国際共同研究、国際ワークショップも盛んに行われるとともに、若手のトレーニングコース、海外派遣事業も実施され、研究の推進を通じた次世代育成でも成果を上げた。本研究領域はその目標を狙い通り達成したのみならず、異分野の融合研究によるさらに大きな発展の萌芽も生み出している。今後のオシロロジーの継続的発展に期待したい。