

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 10 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2012～2016

課題番号：24119002

研究課題名（和文）胎児・新生児シミュレーションに基づく初期発達原理とその障害の解明

研究課題名（英文）Revealing the principles of early development and its disorders based on simulation of the fetus and neonate

研究代表者

國吉 康夫（KUNIYOSHI, Yasuo）

東京大学・大学院情報理工学系研究科・教授

研究者番号：10333444

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 195,000,000円

研究成果の概要（和文）： 発達には、遺伝子、環境、他者など様々な要素の相互作用により変化する複雑な過程であり、その理解には、仮説的に生成原理を構築し、実際の環境中で相互作用を発生させ、その結果を対象と比較し解析・解釈し、適切な生成原理を模索する構成論的方法が不可欠である。

本研究では、ヒト胎児の精緻な筋骨格モデルと大規模脳モデルを構築、統合し、子宮内と子宮外の環境での感覚運動学習をシミュレーションし、脳に獲得される表象を比較した。その結果、身体表象獲得および複数感覚統合における子宮内学習の重要性が明らかになった。また、新生児期の運動特徴と発達予後の関係はじめ、初期の身体・運動と後の発達との関連性を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Development is a complex process that changes by the interaction of various elements such as genes, environment, other people. To understand the developmental principles, a constructive approach, a cycle of hypothesizing a generating principle, let it interact with environment, analyzing the resulting behavior, and re-examining the generating principle, is the most promising approach

In this study, we constructed and integrated a precise musculoskeletal model and a large-scale brain model of the human fetus. We simulated sensory-motor learning within and outside of the uterus, and compared the representations acquired in the brain. As a result, the importance of intrauterine learning in body representation acquisition and multiple sensory integration was clarified. In addition, we showed the relationship between the motor characteristics of the neonatal period and developmental prognosis, and clarified the relationship between early embodiment/movement and later development.

研究分野：知能システム情報学

キーワード：認知発達 発達障害 ロボティクス シミュレーション 胎児

1. 研究開始当初の背景

人の心は極めて複雑な相互作用の上に成り立ち、その要素である脳神経系や他者の振る舞いも相互作用の影響で変化し、それがさらに相互作用を変化させる。これは要素還元論では扱えない。構成論的方法は、仮説的に生成原理を構築し、実際の環境中で相互作用を発生させ、その結果を対象と比較し解析・解釈し、適切な生成原理を探索する。このアプローチで人の認知の解明に到達するには、原初からの相互作用の連続的変化全体を扱う発達の構成論が必要となる。

一方、発達心理学や脳神経科学では、胎児・新生児期の脳発達や運動発達、感覚応答行動、学習能力に関する知見が急増し、発達障害については、環境要因が絡む発現過程の解明が課題と指摘されている。早産による胎内経験短縮に起因する可能性も指摘され、胎児期における環境相互作用と発達の関係の解明が重要課題である。

2. 研究の目的

胎児期から乳児期までの連続的発達シミュレーションを構築し、環境条件を変化させつつ実験することで、発達の基本原理と発達障害のメカニズムを構成論的に解明する。これに基づき、発達障害の包括的診断法、支援法・支援技術の構築にも取り組む。また、実験結果の定量比較や診断用定量指標のために、胎児・新生児用の認知運動計測・解析の新手法も開発し提供する。これによって、胎児期から乳児期までの範囲を対象に、領域内のあらゆる知見を統合するモデルと定量化手法を提供する。

3. 研究の方法

胎児・新生児発達シミュレーションの高度化、胎児・新生児の計測解析技術の開発、を行い、胎児期・新生児期の環境要因(特に早産条件)が発達へ与える影響についてシミュレーションを用いて調べ、B01 班が提供する臨床データと比較可能な実験に取り組む。

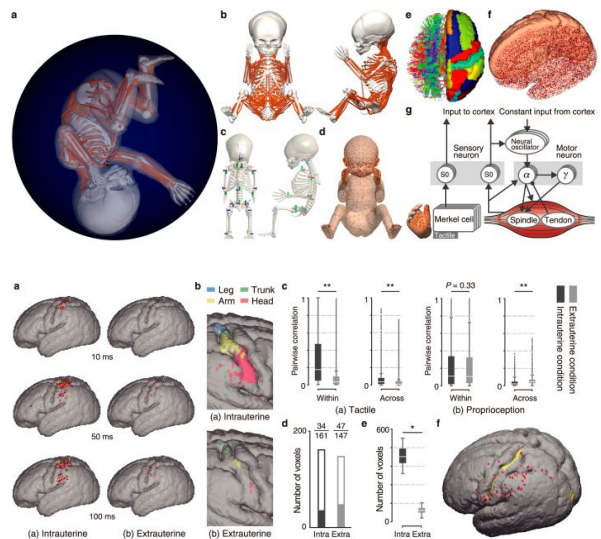
また、運動と発達障害の関係を明らかにするために、早産児の生後3ヶ月までの自発運動を計測し、運動の定量指標が発達の予後とどのように関わるか調べる。

4. 研究成果

4.1 胎児・新生児発達シミュレーションの高度化

胎児身体と子宮環境モデルについて、ヒト胚子・胎児標本のMRI/CT計測(京大)と超音波計測データ(B01班)の提供を受け、身体モデルの精緻化を進めた。従来より格段に精密・正確な、筋数494(従来は198)の胎児筋骨格モデルを構築した。当初想定外の進展として、脳活動シミュレータの開発過程で計算量を劇的に縮減するアルゴリズムの開発に成功し、従来法と比較して100倍以上の性能を達成した。全脳の域結合構造をB01

班提供のDTIデータから抽出した。これにより3次元大脳皮質モデル上に配置した260万個のLIF(Leaky integrated fire model)ニューロンのネットワークを構築し、53億シナプス規模のモデルを構築した。胎児身体モデルを子宮内および子宮外で自発運動させ、体性感覚、触覚データを上記大規模脳モデルでSTDP(Spike timing dependent plasticity)学習して比較検討した。結果として、子宮内と子宮外の環境の差異が、体性感覚野に形成される身体表象の顕著な相違を引き起こすこと、さらに、体性感覚と視覚を統合するバイモーダルニューロンの獲得に、子宮内での体性感覚事前学習が重要であることが明らかになった(Yamada et al. 2016)。これは、早産児の予後における発達障害リスクの高さを説明する一つの可能性を構成論的に提示した意味がある。



4.2 胎児・新生児の計測解析技術の開発

乳児期の運動の特徴について詳細な検討を行った。独自の小型姿勢センサを開発することで、膝と足首の関節間協調関係を詳細に検討することが可能になった。これにより、生後2ヶ月から3ヶ月において、膝の伸展・屈曲と足首の底背屈方向の運動に強固な協調関係が存在するが、2ヶ月から3ヶ月にこの協調関係が弱まることが明らかになった(Ohmura et al. 2016)。また、生後2ヶ月から3ヶ月において四肢運動に、非対称運動から対称運動への発達の变化が見られること、首運動においても、出生時から生後3ヶ月にかけて非対称姿勢から対称姿勢への発達の变化が見られることが明らかとなった。

また、初期運動発達と発達障害との関連について調べた。早産児において、妊娠40週齢で、writhing movementsと呼ばれる四肢の自発運動のビデオ画像から運動軌跡を抽出し、3歳での発達との関係性を調べた。発達遅滞は運動量の低下(Kanemaru et al. 2013)、脳性まひは運動の滑らかさ(Kanemaru et al. 2014)と関連付けられることが明らかに

なった。また、修正 2 ヶ月齢での fidgety movements と呼ばれる四肢の自発運動の軌跡と 6 歳での発達との関連性 (儀間ら, in press), さらに、修正 2 ヶ月齢頭部の運動が 6 歳での自閉症などの広汎性発達障害との関連が認められることがわかった。

胎児期の運動計測および解析についても B01 班と共同で進めた。全身の撮像が可能な胎齢 10 週から 20 週の自発運動の計測と解析を行った。胎齢 20 週以降多くの時間を全身の屈曲姿勢で過ごすと考えられているが、11 週から、いままで報告されてこなかった “arm-hanging” 姿勢をとることが明らかになった。この姿勢は、霊長類特有の姿勢であり、胎内での発達については報告がなかった。“arm-hanging” 姿勢は、両腕の同時伸展や全身の伸展傾向が見られることから神経由来である。また、生後 13-15 週までに、持続時間は収束し、頻度は生後 13-15 週にもっともよく見られることから、この時期一過性の発達現象を反映していると考えられる。無脳症でも見られることや、解剖学的な知見と照らし合わせると、このようなヒト特異的な運動は脳由来ではなく、皮質下の構造由来であることが示唆された。

総括班会議などにおいても、発達における皮質下構造の重要性が指摘されており、脳幹や脊髄の神経系の精緻化によって、発達ダイナミクスがどのように変異するかについては、今後の重要な研究課題である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 104 件)

Sano, Wake, Ichinose, Osumi, Oya, Sumitani, Kumagaya, Kuniyoshi, Tactile feedback for relief of deafferentation pain using virtual reality system: a pilot study, Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 査読有, 13(61), 2016. DOI: 10.1186/s12984-016-0161-6

Ohmura, Gima, Watanabe, Taga, Kuniyoshi, Developmental change in intralimb coordination during spontaneous movements of human infants from 2 to 3 months of age, Experimental Brain Research, 査読有, 234(8), 2016, 2179-2188 DOI: 10.1007/s00221-016-4621-9

Yamada, Kanazawa, Iwasaki, Tsukahara, Iwata, Yamada, Kuniyoshi, An embodied brain model of the human foetus, Scientific Reports, 査読有, 6 (27893), 2016 DOI: 10.1038/srep27893

Sano, Ichinose, Wake, Osumi, Sumitani, Kumagaya, Kuniyoshi, Reliability of phantom pain relief in neurorehabilitation using a

multimodal virtual reality system, EMBS2015, 査読有, 2015, 2482-2485 DOI: 10.1109/EMBC.2015.7318897

大村, 國吉, 初期運動発達に関わる神経発達, ベビーサイエンス, 査読有, 14, 2015, 44-67

Kanemaru, Watanabe, Kihara, Nakano, Nakamura, Nakano, Taga, Konishi, Jerky spontaneous movements at term age in preterm infants who later developed cerebral palsy, Early Human Development, 査読有, vol.90, 2014, 387-392 DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2014.05.004

Yamada, Fujii, Kuniyoshi, Impacts of environment, nervous system and movements of preterms on body map development: Fetus simulation with spiking neural network, ICDL/Epirobo, 査読有, 2013

Yamada, Fujii, Kuniyoshi, Does embodiment contribute to the development of consciousness? Fetus simulation with a thalamocortical model, ASSC17, 査読有, 2013

Kanemaru, Watanabe, Kihara, Nakano, Takaya, Nakamura, Nakano, Taga, Konishi, Specific characteristics of spontaneous movements in preterm infants at term age are associated with developmental delays at age 3 years, Developmental medicine and Child neurology, 査読有, vol.55, 2013, 713-721 DOI: 10.1111/dmcn.12156

乾, 身体化による認知と自閉症スペクトラム, 作業療法ジャーナル, 査読無, vol.47, 2013, 984-987

Inui, Toward a unified framework for understanding the various symptoms and etiology of autism and Williams syndrome, Japanese Psychological Research, 査読有, vol.55, 2013, 99-117 DOI: 10.1111/jpr.12004

鷺坂, 大村, 長久保, 國吉, 尾崎, 皮膚の変形に追従する高密度触覚センサグローブ, 日本ロボット学会誌, 査読有, Vol.30, 2012, 711-717

國吉, 森, 对人的共創知能研究 胎動から社会性認知基盤に至る発達モデルの構築, 日本ロボット学会誌, 査読有, Vol.30, 2012, 14-19

國吉, 森, 胎児発達の構成論的研究と発達障害理解, 人工知能学会誌, 査読有, vol.27, 2012, 20-27

Sakai, Hirata, Fuwa, Sugama, Kusunoki, Makishima, Eguchi, Yamada, Ogiwara, Takeshita, Fetal brain development in

chimpanzees versus humans, Current Biology, 査読有, vol.22, 2012, R791-792

DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2012.06.062

Yamada, Kuniyoshi, Embodiment guides motor and spinal circuit development in vertebrate embryo and fetus, ICDL/EpiRobo, 査読有, 2012.

DOI: 10.1109/DevLrn.2012.6400578

〔学会発表〕(計 224 件)

山田, ヒト発生学と発生学研究, 招待講演, 第 25 回遺伝医学セミナー, 2015 年 9 月 4-6 日, 三井ガーデンホテル千葉(千葉県千葉市)

多賀, 乳児における脳と身体の自発活動, 招待講演, 胎児・新生児神経研究会, 2015 年 8 月 29 日, 名古屋大学医学部付属病院鶴友館(愛知県名古屋市)

國吉, Simulated Human Fetal Development -Embodied Sensory- Motor Experience Shape Early Brain, 招待講演, 日本神経科学大会シンポジウム S1-C-2「体性感覚:生体警告、運動制御、発達、自己意識のための基本感覚システム」, 2014 年 9 月 11 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

Inui, Neural mechanisms of embodied sentence comprehension: Concrete/abstract understanding, perspective shift, and hierarchical processing, Invited Talk, The 7th Conference on Language, Discourse, and Cognition, May 3-4, 2014, Taipei (Taiwan)

Mori, A synthetic approach toward fetal development: Can Whole body fetal simulation lead to new insights for human development studies?, Invited Talk Computational Models of Infant Development, International Conference on Infant Studies, July 2, 2014, Berlin (Germany)

國吉, ラウンドテーブル「胎児期からの発達とその障害～振る舞いから探る初期脳発達～」, 招待講演, 日本赤ちゃん学会第 14 回学術集会, 2014 年 6 月 22 日, 日本女子大学(神奈川県川崎市)
Kuniyoshi, Simulating Human Fetal Development, Invited Talk, The Third Joint IEEE International Conference on Development and Learning and on Epigenetic Robotics, August 20, 2013, 大阪市中央公会堂(大阪府大阪市)

〔図書〕(計 9 件)

乾, 新曜社, 脳の発達科学, 2015, 44(276-290)

乾, ミネルヴァ書房, 脳科学からみる子

どもの心の育ち - 認知発達のルーツを
探る, 2013, 231

〔その他〕

ホームページ等

http://devsci.isi.imi.i.u-tokyo.ac.jp/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

國吉 康夫 (KUNIYOSHI, Yasuo)
東京大学・大学院情報理工学系研究科・
教授

研究者番号: 1 0 3 3 3 4 4 4

(2) 研究分担者

多賀 巖太郎 (TAGA, Gentaro)
東京大学・大学院教育学研究科・教授
研究者番号: 0 0 2 7 2 4 7 7

長久保 晶彦 (NAGAKUBO, Akihiko)
国立研究開発法人産業技術総合研究所・
研究員

研究者番号: 0 0 3 5 7 6 1 7

原田 達也 (HARADA, Tatsuya)
東京大学・大学院情報理工学系研究科・
教授

研究者番号: 6 0 3 4 5 1 1 3

山田 重人 (YAMADA, Shigehito)
京都大学・医学研究科・教授

研究者番号: 8 0 4 3 2 3 8 4

大村 吉幸 (Ohmura, Yoshiyuki)
東京大学・大学院情報理工学系研究科・
助教

研究者番号: 1 0 5 9 8 0 2 2

(平成 27 年 9 月まで研究分担者)

森 裕紀 (Mori, Hiroki)

大阪大学・工学研究科・助教

研究者番号: 8 0 6 1 0 8 4 9

(平成 27 年度まで研究分担者)

(3) 連携研究者

乾 敏郎 (INUI, Toshio)

追手門学院大学・心理学研究科・教授

研究者番号: 3 0 1 0 7 0 1 5

中野 尚子 (NAKANO, Hisako)

杏林大学・保健学部理学療法学科・教授

研究者番号: 9 0 5 4 9 1 0 6

(平成 25 年度より連携研究者)

高谷 理恵子 (TAKAYA, Rieko)

福島大学・人間発達文化学類・教授

研究者番号: 9 0 3 2 2 0 0 7

(平成 25 年度より連携研究者)

木原 秀樹 (KIHARA, Hideki)
長野県立こども病院リハビリテーション
技術科・課長補佐
研究者番号：70721653
(平成25年度より連携研究者)