

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25330301

研究課題名(和文) 脳領野間の機能的断裂症候群の神経力学的メカニズムへの統合神経科学的アプローチ

研究課題名(英文) Integrative neuroscience approach to neuro-dynamical mechanisms of disconnection syndrome

研究代表者

山下 祐一 (Yamashita, Yuichi)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第七部・室長

研究者番号：40584131

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、適応行動における「予測精度の推定」の役割に着目し、神経回路モデルとロボットを用いた実験による検証を行った。予測精度の推定が最適なレベルにあると、ロボットは実験者の動作に協調して、状況の変化に応じて行動を切り替えることができた。一方、予測精度の推定が過大(不確実性を過大評価)でも過小(不確実性を過小評価)でも、繰り返し行動や動作の停止などの異常行動が観察された。これらの結果は、状況に応じた適切な行動の切り替えに、予測精度の推定が重要な役割をしていることを示し、予測精度の推定プロセスの失調という観点が、精神疾患・発達障害の知覚・行動異常の病態理解にも貢献することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this research project, an aberrant sensory precision account, which is one of the normative theories of psychiatric disorders, was tested utilizing a recurrent neural network model. In particular, we focused on the effects of changes in estimated sensory precision on adaptive behavior via prediction error minimization mechanisms. To distinguish dysfunction at behavioral and network level, we employed a humanoid robot driven by the neural network and observed ball-playing interactions with a human experimenter.

The experimental results demonstrated that both increased and decreased sensory precision induced abnormal behaviors such as freezing and repetitive behaviors. These results may provide a system level explanation of different types of behavioral abnormality in psychiatric diseases.

研究分野：計算論的精神医学

キーワード：神経回路モデル 認知ロボティクス 計算論的精神医学 統合失調症 自閉スペクトラム障害

1. 研究開始当初の背景

脳の各領域を特定の機能に対応づける脳機能マッピング研究によって、これまで脳の働きについての多くの知見が蓄積されてきた。しかし、近年の神経生理学・神経画像研究から、高次認知機能を中心とする多くの脳の働きが、局所的な脳領域の機能だけでは理解できず、むしろ実際の脳の働きの多くは、階層的に構成された脳領野間の機能的結合 (functional connectivity) によって成り立つ部分が大いと考えられるようになった。同様に、多くの神経・精神疾患の症状も、局所的な脳領域の異常では説明がつかず、前頭前野と側頭・頭頂葉などの高次連合領域との間の機能的断裂によって生じる、との考えが盛んに提唱されるようになってきている (disconnection syndrome) [Catani et al. 2005]。しかし、多くの機能的結合研究が、脳領野間の活動の相関を観察する段階にとどまっておき、実際に脳領野間の結合によりどのようなシグナルが伝達されているのか、その機能的断裂がどのようにして神経・精神疾患の症状に結びつくのかがほとんど明らかになっていない。

このような困難に対して、近年、人の高次認知機能の理解に、神経システムを力学系の観点からみる神経回路モデル研究の貢献が期待されるようになってきている [Bassett et al. 2011]。研究代表者はこれまで、神経システムの機能的結合に着目し、人や動物の神経システムにおける時系列情報の分節化と統合、階層的な情報処理のメカニズムを、神経回路モデルとロボットを用いた神経ロボティクス手法を用いて研究してきた [業績 26, Yamashita and Tani, 2008, 2012 など]。その中で、人や動物の複雑な認知や行動には、神経システムの機能的階層性が欠かせないことを示した。また、絶えず変化する環境に適応的に行動するためには、意図や計画に基づくトップダウン的予測とボトムアップ的修正のスムーズな相互作用が欠かせず、この相互作用をリアルタイムでくりかえすプロセスが、予測誤差最小化という1つの単純な計算原理で実現可能であることを示した [業績 26, Yamashita and Tani, 2012]。この結果は、予測誤差最小化が、脳の神経回路における基本的な計算原理である、という近年有力視される仮説 [Friston, 2009] を支持している。我々の研究は、高度な統計モデルで提案・記述されてきたこれらの仮説を、神経回路のダイナミクスとして具現化することで、感覚・運動相互作用のレベルから、意図や高次認知機能といった抽象度の高いレベルの現象との間を橋渡しするような説明を提供することに成功したことに意義がある。さらに、階層的な神経回路における機能的断裂をシミュレートした実験で、統合失調症の多彩な症状が、機能的断裂に対する不適応プロセス、すなわち予測誤差最小化のバランスを維持するための代償、として理解できることを示し、統合

失調症の病態に対するシステムレベルの原理的説明を提供することに成功した [業績 7, Yamashita and Tani 2012]。

本研究は、上述のこれまでの自身の研究を進展させ、神経・精神疾患の多くの症状を標的とする。さらに、計算モデルによる仮説を実証研究で検証するためには、どのような認知課題・神経生理学的計測方法が適しているのかについての検討を試みる。

2. 研究の目的

本研究は、神経・精神疾患の多くの症状が、脳領野間の機能的断裂に対する代償として理解できる、との計算論的仮説を、神経ロボティクス手法を用いて検証することである。提案する計算理論は、機能的階層性を備えた神経回路モデルとして具体化する。神経回路に駆動されるロボットが、実際の物理環境で認知課題を遂行する。階層的な神経回路における機能的変調をシミュレートし、結果的に起こるロボットの振る舞いの変化、神経活動と認知や行為の関係を観察し、機能的断裂の形式と実際の神経・精神疾患 (自閉症や注意欠陥多動性障害、強迫性障害、統合失調症など) において観察される症状との対応を明らかにしようとする (図1)。

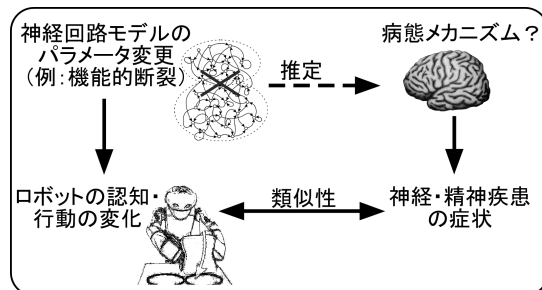


図1. 神経ロボティクス実験による神経・精神疾患の病態メカニズムの推定

さらに、神経ロボティクス実験によって予測された、脳領野間の機能的変調の形式と神経・精神疾患の症状との対応を、実際の人被験者において観察するために、どのような認知課題・神経生理学的計測方法が適しているのかについての検討を試みる。

3. 研究の方法

神経・精神疾患の多くの症状が、階層的な神経回路における脳領野間の機能的断裂に対する代償プロセスとして理解できる、との仮説を神経ロボティクス実験で検証する。ロボット実験では、人の多様で柔軟な認知と行為生成を模して、物体の位置や行動の順序に応じた複雑なルールに従う認知行動課題をデザインする。これまでの研究代表者自身の研究によると、ロボットがこのような課題をこなすためには、神経システムは機能的階層性と、階層間のトップダウン的予測とボトムアップ的修正のスムーズな相互作用が欠かせない。さらにこの相互作用が、予測誤差最小化という単純な計算原理で実現可能であることがわかっている [業績 26, Yamashita and

Tani, 2012]。本研究では、予測誤差最小化の計算原理を、機能的階層性を備えた神経回路として実装し(図2)、この神経回路モデルに駆動されるロボットが認知行動課題を行う。神経回路の機能的結合の様々なパラメータを変化させることによって、脳領野間の機能的断裂症候群をシミュレートし、結果的に起こるロボットの振る舞いの変化、神経活動と内部表現の構造と、実際の神経・精神疾患において観察される症状との対応について考察する。

4. 研究成果

本研究では、予測誤差最小化プロセスにおいて、特に、「予測精度の推定」に着目して実験を行った。予測精度の推定は、予測誤差最小化の度合いを調節するパラメータとして、重要な役割を果たす。例えば、物体に手を伸ばして口に運ぶ、という動作には、精度が求められる大事なところ(物体や口の位置)、とあまり精度が求められない雑でいいところ(途中の経路)とがある。このような状況で適切な行動を生成するためには、「雑でいいところ」で予測誤差が生じたとしても無視してもよいけれども、「大事なところ」では予測誤差が生じたらきちんと修正することが必要になる、というように、状況に応じた予測誤差の重み付けが重要になる。

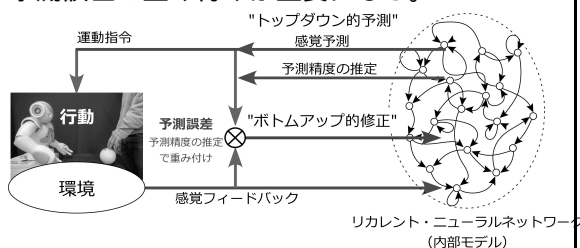


図2.神経ロボティクス実験システム

本研究では、従来の連続時間型RNN(CTRNN)に予測精度の推定機能を追加した確率的連続時間RNN(Stochastic CTRNN:S-CTRNN)を提案した[業績2, 18, 21, 23, 25]。S-CTRNNは、従来の時系列予測に加えて、時々刻々と変化する予測精度(予測対象の不確実性・ばらつき)も推定値として生成する。これは、S-CTRNNの出力が、将来の入力の平均と分散を予測している、と言い換えることもできる。Murataらのモデルでは、S-CTRNNで予測しようとする対象は、正規分布に従うとの仮定に基づいている。この仮定に基づいて、ネットワークのシナプス結合の最適化のために用いられる予測誤差は、以下のように定義することができる。

$$-\ln L = \sum_s \sum_t \sum_{i \in O} \left(\frac{\ln v_{t,i}^s}{2} + \frac{E_{t,i}^s}{v_{t,i}^s} \right) \quad (1)$$

ここで、 $E_{t,i}^s$ はs番目の教師データの時刻t、i番目の出力素子における教師データとネットワークの出力の差であり、 $v_{t,i}^s$ はそのときの予測精度の推定(分散の予測)である。この

予測精度の推定は、Eに対して重み付け項として働くため、予測誤差最小化プロセスにおいて重要な役割を果たす。つまり、予測の不確実性・ばらつきが高い(vが大きい)状況では、予測誤差はネットワークの状態更新に与える影響は小さく、いわば無視されるが、不確実性が低い状況(vが小さい)では、予測誤差が増幅されてプロセスが起動することになる。

神経ロボティクス実験の結果、予期せぬ変化が生じる環境における適応行動の実現には「予測精度の予測」が重要であり、獲得される行動のタイプにも影響を及ぼすことが明らかになった。例えば、予測精度が高いと予測される場合には、強い学習が行われることで、ロボットは能動的(トップダウン的)に行動を生成し、予測精度が低いと予測される場合には、弱い学習が行われることで、ロボットは感覚入力に対して受動的(ボトムアップ的)に反応し行動を生成することが示された[業績2, 18, 21, 23, 25]。このような予測精度の予測に基づく柔軟な行動の切り替えは、正常な適応行動の精製に欠かすことができず、このバランスが崩れることで、過剰なトップダウン的行動(補属的、情動的行動)や、ボトムアップ的刺激に過剰に反応した行動(感覚への過剰な反応、意志欠如の行動)といった異常行動が生じることが示唆された。

実際、この予測対象の不確実性の推定というプロセスは、統合失調症の幻覚や自閉症スペクトラム障害における知覚体験の変容といった精神疾患の症状形成に重要な役割を果たしている可能性が指摘され、近年非常に注目が集まっている。そこで、本研究では、神経回路の予測精度の推定に関するパラメータを変化させることによって生じるロボットの振る舞いの変化、神経活動と内部表現の構造と、実際の神経・精神疾患において観察される症状との対応について考察を試みた。

このS-CTRNNを用いた神経ロボティクス実験によって、予測精度の推定の変調が、他者との協調運動にどのような影響を与えるかを検証した[業績10, 13, 15]。実験では、S-CTRNNによって駆動されるロボットが、ボールの状況によって以下の3つの動作、1)ボールが作業スペースの右(もしくは左)にあるときは、実験者とロボットとで、ボールをキャッチボールのように行き来させる。2)ボールが自分の目の前にあるときは、自分の前でボールを左右に動かす。3)ボールが実験者の前にあるときは、ボールをよこすようにアピールする手招きの動作を行う(図3A)を行うことができるようにネットワークが訓練された。ネットワークが学習により獲得した最適なレベルの予測精度の推定を用いると、ロボットは実験者の動作に協調して、状況の変化に応じて行動を切り替えることができた。

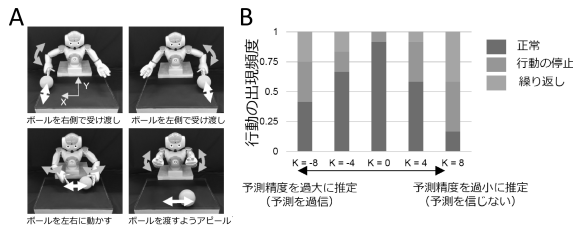


図3.ロボットの課題と損傷シミュレーション結果

続いて、予測精度の推定の変調をシミュレートするため、予測のばらつきをコードするニューロン素子の活動レベルを人工的に操作する損傷シミュレーションを行った結果、予測精度の推定が過大でも過小でも、繰り返し行動や行動の停止、といった異常行動が観察されることがわかった(図3B)。

予測精度の推定を過小に(ばらつきを多く)操作したときには、状況変化に応じて伝播される予測誤差の重みが小さくなってしまいうため、現在の行為をそのまま続けるような繰り返し行動が多くなり、また状況と自身の行動との齟齬が多くなると、行動が止まってしまうような異常行動に陥ると考えられた。一方、予測精度の推定を過大に(ばらつきを少なく)操作したときには、本来であれば無視されるべき小さな予測誤差の重みが大きくなってしまいうため、状況にそぐわない不適切な行為の切り替えが生じ、そこから抜け出せない繰り返し行動や行動の停止に陥ってしまう様子が観察された[業績 10, 13, 15]。

これらの結果は、状況に応じた適切な行動の切り替えに、予測精度の推定が重要な役割をしていることを示し、予測精度の推定の変調が、様々な認知行動の異常を生じうることを示唆している。特に、予測精度の変調のパラメータが同一であっても、状況によって、繰り返し行動、行動の停止といった異なる異常行動として現れうること、また、予測精度の推定の過大・過小という異なるパラメータ条件が、結果的には似通った異常行動に帰結しうる点は、精神症状の equifinal 性(異なる原因が同一の表現型に帰結すること)、multifinal 性(同じ原因が異なる表現型に帰結すること)の一側面を再現していると考えることができる。近年、こういった予測対象の不確実性の推定プロセスの変調が、臨床精神医学的観点からも、統合失調症、自閉スペクトラム症など、神経・精神疾患の症状形成に重要な役割を果たしている可能性が示唆されており[Lawson et al. 2014]、神経ロボティクスを用いた研究アプローチは、これらの精神疾患の病態理解に貢献することが期待される。

これらの成果は、感覚・運動相互作用レベルから意図や高次認知機能といった抽象度の高いレベルの現象との間を橋渡しするような説明を提供することに成功したと考えられる。

本研究では、さらに得られた知見を、時系列予測にかかる神経メカニズム、という観点から、情動認知メカニズム研究[業績 4, 8]、時

系列データの機械学習[業績 14, 16]、などの関連分野への応用を試みた。今後の課題として、神経ロボティクス実験によって予測された機能的変調の形式と神経・精神疾患の症状との対応を、実際の人被験者において観察するために、どのような認知課題・神経生理学的計測方法が適しているのかについての検討を続けていく。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計8件)

1. Katahira, K, Yamashita, Y, (2017) A theoretical framework for evaluating psychiatric research strategies. *Computational Psychiatry* 1, 2017, p.184-207. https://doi.org/10.1162/cpsy_a_00008
2. Murata S, Yamashita Y, Arie H, Ogata T, Sugano S, Tani J (2017) Learning to Perceive the World as Probabilistic or Deterministic via Interaction with Others: A Neuro-Robotics Experiment, *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst.* 28(4):830-848. DOI:10.1109/TNNLS.2015.2492140
3. Katahira, K, Yamashita, Y (2016) A prototype model for evaluating psychiatric research strategies: Diagnostic category-based approaches vs. the RDoC approach, arXiv preprint, arXiv:1609.00243. 査読無
4. Yamashita Y, Fujimura T, Katahira K, Honda M, Okada M, and Okanoya K (2016) Context sensitivity in the detection of changes in facial emotion. *Scientific Reports* 6, 27798; doi: 10.1038/srep27798.
5. Maeshima H, Yamashita Y, Fujimura T, Okada M, Okanoya K (2015) Modulation of Emotional Category Induced by Temporal Factors in Emotion Recognition. *PLoS ONE* 10(7): e0131636. doi:10.1371/journal.pone.0131636
6. 山下祐一 (2014) 精神医学研究の新潮流 *Computational Psychiatry* 2013, *精神医学* 56: pp270-271. (査読有り)
7. 山下祐一, 松岡洋夫, 谷淳 (2013) 計算論的精神医学の可能性: 適応行動の代償としての統合失調症, *精神医学* 55: pp885-895. (査読有り)
8. 藤村友美, 中谷裕教, 山下祐一 (2013) 感情の認知と遷移, *生物の科学 遺伝* 67: 662-667. (査読無し)

[学会発表](計17件)

9. Yamashita Y, Okimura T, Mimura M, Maeda T (2017) A computational approach to a linkage between the

- aberrant sense of agency and delayed prediction signal in schizophrenia. WPA World Congress of Psychiatry (Berlin, Germany).
10. Idei H, Murata S, Yamashita Y and Ogata T (2017) Altered Behavioral Flexibility and Generalization Induced by Reduced Heterogeneity of Intrinsic Neuronal Excitability: A Neurorobotics Study. WPA World Congress of Psychiatry (Berlin, Germany).
 11. 山下 祐二, 片平 健太郎 (2017) 研究領域基準 (RDoC) は有効か? 計算モデルによる精神医学研究ストラテジー評価方法の提案, 第 113 回日本精神神経学会学術総会 (名古屋国際会議場・名古屋)
 12. 沖村 宰, 山下 祐二, 前田 貴記 (2018) 計算論的精神医学による統合失調症の Sense of Agency の異常の病態仮説, 第 113 回日本精神神経学会学術総会(名古屋国際会議場・名古屋)
 13. Idei H, Murata S, Chen Y, Yamashita Y, Tani J and Ogata T (2018) Reduced Behavioral Flexibility by Aberrant Sensory Precision in Autism Spectrum Disorder: A Neurorobotics Experiment. The 7th joint IEEE International Conference on Development and Learning (ICDL) and the International Conference on Epigenetic Robotics (EpiRob),(Lisbon, Portugal).
 14. 伊藤 拓, 深澤 佑介, 沖村 宰, 山下 祐二, 前田 貴記, 太田 順 (2016) 情報処理学会 モバイルコンピューティングとユビキタス通信研究会, 第 79 回研究発表会(沖縄産業支援センター)
 15. 出井勇人, 村田真悟, Yiwen Chen, 山下祐二, 谷淳, 尾形哲也 (2016) 不確実性の推定異常がもたらす固執的行動生成と切り替えの困難さ - 認知ロボット実験 -, 発達神経科学学会 第 5 回大会 (東京) .
 16. Ito T, Fukazawa Y, Maeda Y, Yamashita Y, Okimura T Ota J (2016) Evaluating Number of Days Needed to Predict Anxiety by Using Smartphone. The Ninth International Conference on Mobile Computing and Ubiquitous Networking, DFKI (Kaiserslautern, Germany)
 17. Maeshima H ,Yamashita Y ,Okanoya K, (2015) Direct current stimulation of bilateral Inferior Frontal region induces the modulation of facial expression recognition . Neuroscience2015 (Kobe, Japan).
 18. Murata S, Yamashita Y, Arie H, Ogata T, Tani J, Sugano S (2015) Neuro-dynamical accounts for postdiction . 19th Annual Meeting of the ASSC(Paris, France).
 19. Yamashita Y, Maeshima H, Abe M, Honda M, Okada M and Okanoya K (2014) Involvement of bilateral inferior frontal gyri in emotional recognition with social context: a TMS study. 44th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Washington DC) .
 20. Yano S, Kondo T, Yamashita Y, Okimura T, Imamizu H, Maeda T (2015) Bayesian model of the Sense of Agency in Normal Subjects, 2015 International Symposium on Micro-Nano Mechatronics and Human Science (MHS2015), (Nagoya, Japan).
 21. 村田真悟, 山下祐二, 有江浩明, 尾形哲也, 谷淳, 菅野重樹 (2015) 予測誤差最小化原理に基づくポストディクションの構成論的理解 . 発達神経科学学会 第 4 回大会(大阪).
 22. Maeshima, H, Yamashita, Y, Okanoya, K (2014) Modulation of emotional category in facial expressions:a transcranial direct current stimulation (tDCS) study. International symposium of adolescent brain & mind and self-regulation (Tokyo, Japan).
 23. Murata S, Yamashita Y, Arie H, Ogata T, Tani J, Sugano S (2014) Generation of sensory reflex behavior versus intentional proactive behavior in robot learning of cooperative interactions with others. ICDL-EPIROB 2014 (Genoa, Italy).
 24. Yamashita Y, Maeshima H, Abe M, Honda M, Okada M and Okanoya K (2014) Involvement of bilateral inferior frontal gyri in emotional recognition with social context: a TMS study. 44th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Washington DC)
 25. Murata S, Yamashita Y, Ogata T, Arie H, Tani J, and Sugano S (2013) Altered prediction of uncertainty induced by network disequilibrium: a neuro-robotics study. Computational Psychiatry 2013. (Miami, USA).
- 〔図書〕(計 1 件)
26. Yamashita Y, Tani J. (2013) Self-organized functional hierarchy through multiple timescale: neuro-dynamical accounts for behavioral compositionality. in Computational and Robotic Models of the Hierarchical Organization of Behavior. Gianluca Baldassarre and Marco Mirolli. eds.

〔産業財産権〕

- 出願状況（計 0 件）
- 取得状況（計 0 件）

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山下 祐一（YAMSHITA, Yuichi）

国立研究開発法人 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・室長

研究者番号：40584131