

文部科学省
脳科学研究戦略推進プログラム

SRPBS

Strategic Research Program for Brain Sciences

2010

■ 目 次

CONTENTS

■ 卷頭言

Introduction

— Page 1 —

■ 概 要

Outlines

— Page 3 —

■ 研究者一覧

List of Researchers

— Page 5 —

■ 課題 A

Field A

— Page 9 —

■ 課題 B

Field B

— Page 29 —

■ 課題 C

Field C

— Page 65 —

■ 課題 D

Field D

— Page 83 —

高齢化, 多様化, 複雑化が進む現代社会が直面する様々な課題の克服に向けて, 脳科学に対する社会からの期待が高まっています。

「脳科学研究戦略推進プログラム」は, 文部科学省脳科学委員会における議論を踏まえ*, 社会への応用を明確に見据えた脳科学研究を戦略的に推進し, その成果を社会に還元することを目的に, 平成20年度からスタートしました。

初年度の平成20年度は, 脳内情報を解読・制御することにより, 脳機能を理解するとともに脳機能や身体機能の回復・補完を可能とする「ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の開発」, 及び脳科学研究の共通的な基盤となる先進的なリソース, 特に霊長類を対象にした「独創性の高いモデル動物の開発」が開始されました。2年目の平成21年度からは, 豊かな社会の実現に貢献する脳科学を目指して, ヒトの社会性障害の理解・予防・治療や社会性の健全な発達促進に応用することを見据えた「社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発」が開始されています。3年目となる平成22年度には, 課題E「心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子(生涯健康脳)」が新たに開始されます。

いずれの課題も現代脳科学の最重要課題であり, その成果は社会が抱える諸問題の克服に向けての方策を与えるものと期待されます。さらに, 今後の脳科学研究促進に繋がる新たな知見の発見も期待されています。

このような状況を踏まえ, 本プログラムでどのような研究が行われ, どこまで進んでいるのかを具体的に紹介する「研究者要覧」を作成することとなりました。

この研究者要覧を活用されることにより, 関係者間のネットワークの構築, そして脳科学研究全体の発展の一助になることを切に願っております。

平成22年9月

*平成21年6月23日, 議論の結果を「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について～総合的人間科学の構築と社会への貢献を目指して～(第1次答申)」としてまとめ公表。

■ Introduction

As our society is graying and increasing its diversity and complexity, the societal expectations for the brain science are growing. People look forward to this field as a key to solving various problems confronting modern society.

“Strategic Research Program for Brain Sciences

(SRPBS)” was launched in fiscal 2008, based on the proposal by the Brain Science Committee of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology*. The objective of this program is to strategically promote brain science research that aims at passing and returning the benefits of research results to society as a whole.

In the first year (fiscal 2008), the program commenced work on “Brain Machine Interface Development”. Such an interface would enable understanding of the brain functions, as well as recovery/compensation of mental and physical functions, by decoding and controlling the informational input and output to and from the brain. At the same time, the program started “Highly Creative Animal Model Development for Brain Sciences”, with a special focus on Primates, intended as advanced resources that would form a common foundation for brain science research. In the second year (fiscal 2009), the program aimed to attain brain science contributive to realization of an affluent society. This work focused on “Development of Biomarker Candidates for Social Behavior”. Ultimately, the research is intended for applications in understanding, preventing and treating human social disorders, as well as in accelerating healthy growth of sociality. In the third year (fiscal 2010), a new program on “Understanding of molecular and environmental bases for brain health” was planned to initiate.

All of these themes are high-priority issues in the modern brain science, and the results are expected to bring about solutions to many problems now confronting society. Discoveries of new knowledge are also expected to facilitate future brain science research.

Taking this situation into consideration, we have decided to create a Directory of Researchers to provide detailed information about what kind of research is conducted in this program. We sincerely hope that this Directory of Researchers will be used to help build up networks among the brain science researchers, and further promote the progress of the brain science research as a whole.

September, 2010

* The committee summarized and published the results of the discussions in a report titled: “Basic Concept and Promotional Measures of Brain Science Research Based on a Long-term Vision – For Creation of Comprehensive Human Science and Contribution to the Society (Initial Report),” published on June 23, 2009.



課題A, B, C プログラムディレクター

中西 重忠

Field A, B, C Program Director

NAKANISHI, Shigetada, MD, PhD

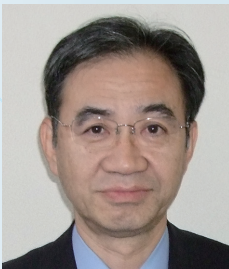


課題D, E プログラムディレクター

津本 忠治

Field D, E Program Director

TSUMOTO, Tadaharu, MD, PhD



課題A, B, C プログラムオフィサー

陣上 久人

Field A, B, C Program Officer

JINGAMI, Hisato, MD, PhD



課題A, B, C プログラムオフィサー

赤澤 智宏

Field A, B, C Program Officer

AKAZAWA, Chihiro, MD, PhD



課題D プログラムオフィサー

吉田 明

Field D Program Officer

YOSHIDA, Akira, PhD



課題E プログラムオフィサー

柚崎 通介

Field E Program Officer

YUZAKI, Michisuke, MD, PhD

概要

プログラム目的

脳は、人間が人間らしく生きるための根幹をなす「心」の基盤であり、その研究は、人文・社会科学と融合した新しい人間の科学を創出し、これまでの科学の枠組みを変える可能性を秘めている科学的意義の高い取り組みです。また、現在の脳科学研究は、脳の発達障害・老化の制御や、精神・神経疾患の病因解明、予防・治療法の開発を可能にするとともに、失われた身体機能の回復・補完を可能とする技術開発等をもたらすことから、医療・福祉の向上に最も貢献できる研究分野の一つであるとともに、記憶・学習のメカニズムや脳の感受性期（臨界期）の解明等により、教育等における活用も期待されるなど社会的意義も大変高い取組です。このような状況を踏まえ、『社会に貢献する脳科学』の実現を目指し、社会への応用を明確に見据えた脳科学研究を戦略的に推進するため、***脳科学委員会**における議論を踏まえ、重点的に推進すべき政策課題を設定し、その課題解決に向けて、研究開発拠点(中核となる代表機関と参画機関で構成)等を整備します。

* **脳科学委員会**：科学技術・学術審議会の下に設置。我が国における脳科学研究を戦略的に推進するため、その体制整備のあり方、人文・社会科学との融合、さらには大学等における研究体制等を含めた長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策を策定する。本プログラムについては、脳科学委員会における検討を踏まえつつ、戦略的に脳科学研究を推進する。

脳科学委員会

(主査：金澤 一郎 日本学術会議会長)

- ◆平成 19 年 10 月、文部科学大臣から科学技術・学術審議会に対し、「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について」を諮問
- ◆これを受け、同審議会の下に「脳科学委員会」を設置、平成 21 年 6 月 23 日に第 1 次の答申
- ◆本答申では、重点的に推進すべき研究領域等を設定し、社会への明確な応用を見据えて対応が急務とされる課題について、戦略的に研究を推進することを提言

重点的に推進すべき研究領域等

- ①脳と社会・教育 **(豊かな社会の実現に貢献する脳科学：社会脳)**
発達障害の予防と治療等への脳科学研究の確実な展開、脳科学と人文社会科学との融合により社会へ貢献
 - ②脳と心身の健康 **(健やかな人生を支える脳科学：生涯健康脳)**
睡眠障害の予防、ストレスの適切な処理、生活習慣病等及び精神・神経疾患の発症予防・早期診断などに資する研究
 - ③脳と情報・産業 **(安全・安心・快適に役立つ脳科学：情報脳)**
脳型情報処理システムや脳型コンピューターの実現、脳内情報機序の解明を通じた技術開発により社会へ貢献
- 基盤技術開発**
他の研究分野にも革新をもたらす基盤技術の開発により、我が国における科学技術全体の共通財産を構築

各課題内容と拠点長

情報脳

課題A・B

ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の開発
日本の特長を活かしたBMIの統合的研究開発

拠点長 川人 光男
(国際電気通信基礎技術研究所)

基盤技術開発

課題C

独創性の高いモデル動物の開発
先端遺伝子導入・改変技術による脳科学研究のための独創的霊長類モデルの開発と応用

拠点長 伊佐 正 (自然科学研究機構)

社会脳

課題D

社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発
社会的行動の基盤となる脳機能の計測・支援のための先端的研究開発

拠点長 狩野 方伸 (東京大学)

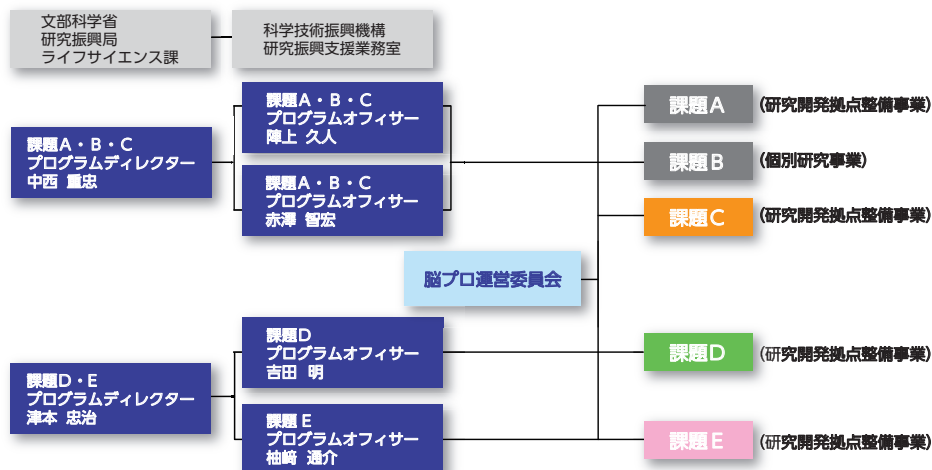
生涯健康脳

課題E

心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子
生涯に亘って心身の健康を支える脳の分子基盤、環境要因、その失調の解明

拠点長 水澤 英洋 (東京医科歯科大学)

組織図



Outlines

Purpose

The general public has rising expectations that brain science can be utilized to address various key issues, which are frequently encountered in today's rapidly aging population combined with diverse and complex society. To respond to this need, we aim to promote **brain science which contributes to society**, and to this end we are strategically promoting topics for applications that will benefit society, as well as establishing a research cluster composed of a core institution and participating institutions.

Brain Science Committee (Chair: KANAZAWA, Ichiro, President, Science Council of Japan)

In October 2007, MEXT Minister Tokai requested the report "Long-term Vision and Promotion Measures for Brain Science Research" to the Council for Science and Technology. As a result, the Brain Science Committee was formed within the Council, and deliberations are being conducted by the Committee in preparation for a draft response. In Initial Report prepared in June 2009 by the Council, topic areas which require a more concentrated effort, especially those of great significance for society. Research topics are being sought in strategic areas which address challenging policy issues.

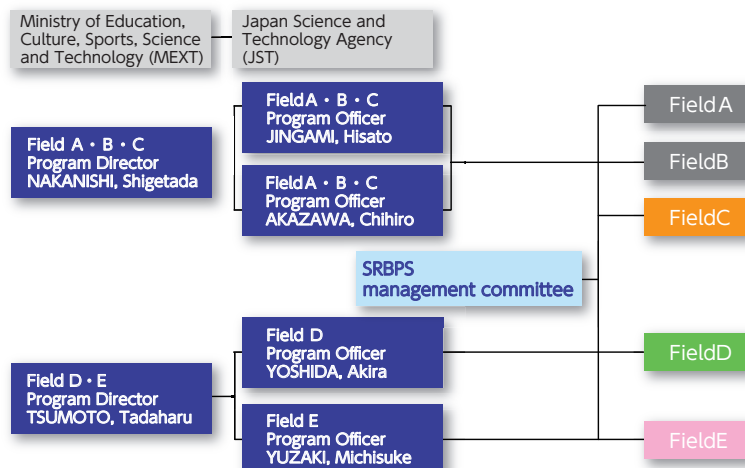
Targeted Research Areas



Fields & Field Leaders



Organization Chart



■ 課 題 A

■■■ 拠点機関 ■■■

国際電気通信基礎技術研究所 (ATR)

- 川人光男
- 神谷之康
- 大須理英子
- 森本淳
- 佐藤雅昭

■■■ 参画機関 ■■■

大阪大学

- 吉峰俊樹
- 平田雅之

慶應義塾大学

- 里宇明元
- 牛場潤一
- 木村彰男
- 新藤恵一郎

自然科学研究機構

- 南部篤
- 渡辺秀典
- 梅田達也
- 坂谷智也

島津製作所

- 井上芳浩
- 網田孝司

東京大学

- 横井浩史
- 鈴木隆文
- 佐倉統

■ 課 題 B

■■■ 研究機関 ■■■

大阪大学

- 不二門尚
- 瓶井資弘
- 森本壮
- 澤井元
- 三好智満
- 神田寛行

京都大学

- 櫻井芳雄

京都大学

- 美馬達哉
- 福山秀直

順天堂大学

- 北澤茂, 吉見建二

玉川大学

- 坂上雅道

筑波大学

- 山海嘉之

東京大学

- 赤林朗
- 藤田みさお
- 林芳紀

東京工業大学

- 小池康晴

東北大学

- 飯島敏夫

東北大学

- 八尾寛
- 富田浩史
- 田中徹
- 虫明元

豊橋技術科学大学

- 河野剛士, 川島貴弘

奈良先端科学技術大学院大学

- 太田淳
- 徳田崇

新潟大学

- 長谷川功
- 戸田春男
- 川寄圭祐

日本大学

- 片山容一
- 山本隆充

日立製作所

- 相良和彦



山梨大学

- 佐藤悠
- 小澤賢司
- 鈴木裕
- 秦嶺

理化学研究所

- 田中啓治, 横尾征一郎

理化学研究所

- 藤井直敬

■ 課 題 C

■■■ 拠点機関 ■■■

自然科学研究機構

- 伊佐正
- 畑中伸彦
- 山森哲雄
- 渡我部昭哉
- 定金理
- 畑克介
- 高司雅史

■■■ 参画機関 ■■■

京都大学

- 大石高生
- 高田昌彦
- 中村克樹
- 渡邊大

慶應義塾大学

- 岡野栄之
- 岡野James洋尚

自治医科大学

- 小澤敬也
- 村松慎一

実験動物中央研究所

- 佐々木えりか

広島大学

- 外丸祐介

福島県立医科大学

- 小林和人

■ 課 題 D

■■■ 拠点機関 ■■■

東京大学

- 狩野方伸
- 岡部繁男
- 笠井清登
- 山末英典
- 荒木剛
- 垣内千尋
- 真鍋俊也
- 廣瀬謙造
- 東原和成

■■■ 参画機関 ■■■

大阪大学

- 大竹文雄, 田中沙織

大阪バイオサイエンス研究所

- 小早川令子

自然科学研究機構

- 定藤規弘
- 柿木隆介

玉川大学

- 木村實

東京医科歯科大学

- 西川徹

横浜市立大学

- 高橋琢哉

理化学研究所

- 吉川武男
- 山田和男

Field A

Core Research Organization

Advanced Telecommunications Research
Institute International(ATR)

- KAWATO, Mitsuo
- KAMITANI, Yukiyasu
- OSU, Rieko
- MORIMOTO, Jun
- SATO, Masaaki

Cooperative Research Organizations

Osaka University

- YOSHIMINE, Toshiki
- HIRATA, Masayuki

Keio University

- LIU, Meigen
- USHIBA, Junichi
- KIMURA, Akio
- SHINDO, Keiichiro

National Institutes of Natural Sciences

- NAMBU, Atsushi
- WATANABE, Hidenori
- UMEDA, Tatsuya
- SAKATANI, Tomoya

Shimadzu Corporation

- INOUE, Yoshihiro
- AMITA, Takashi

The University of Tokyo

- YOKOI, Hiroshi
- SUZUKI, Takafumi
- SAKURA, Osamu

Field B

Research Organizations

Osaka University

- FUJIKADO, Takashi
- KAMEI, Motohiro
- MORIMOTO, Takeshi
- SAWAI, Hajime
- MIYOSHI, Tomomitsu
- KANDA, Hiroyuki

Kyoto University

- SAKURAI, Yoshio

Kyoto University

- MIMA, Tatsuya
- FUKUYAMA, Hidenao

Juntendo University

- KITAZAWA, Shigeru / YOSHIMI, Kenji

Tamagawa University

- SAKAGAMI, Masamichi

University of Tsukuba

- SANKAI, Yoshiyuki

The University of Tokyo

- AKABAYASHI, Akira
- FUJITA, Misao
- HAYASHI, Yoshinori

Tokyo Institute of Technology

- KOIKE, Yasuharu

Tohoku University

- IIJIMA, Toshio

Tohoku University

- YAWO, Hiromu
- TOMITA, Hiroshi
- TANAKA, Tetsu
- MUSHIAKE, Hajime

Toyohashi University of Technology

- KAWANO, Takeshi / KAWASHIMA, Takahiro

Nara Institute of Science and Technology

- OHTA, Jun
- TOKUDA, Takashi

Niigata University

- HASEGAWA, Isao
- TODA, Haruo
- KAWASAKI, Keisuke

Nihon University

- KATAYAMA, Yoichi
- YAMAMOTO, Takamitsu

Hitachi

- SAGARA, Kazuhiko



University of Yamanashi

- SATO, Yu
- OZAWA, Kenji
- SUZUKI, Yutaka
- LING, Qin

Riken

- TANAKA, Keiji / YOKOO, Seiichirou

Riken

- FUJII, Naotaka

Field C

Core Research Organization

National Institutes of Natural Sciences

- ISA, Tadashi
- HATANAKA, Nobuhiko
- YAMAMORI, Tetsuo
- WATAKABE, Akiya
- SADAKANE, Osamu
- HATA, Katsusuke
- TAKAJI, Masafumi

Cooperative Research Organizations

Kyoto University

- OISHI, Takao
- TAKADA, Masahiko
- NAKAMURA, Katsuki
- WATANABE, Dai

Keio University

- OKANO, Hideyuki
- OKANO, James, Hirotaka

Jichi Medical University

- OZAWA, Keiya
- MURAMATSU, Shin-ichi

Central Institute for Experimental Animals

- SASAKI, Erika

Hiroshima University

- SOTOMARU, Yusuke

Fukushima Medical University

- KOBAYASHI, Kazuto

Field D

Core Research Organization

The University of Tokyo

- KANO, Masanobu
- OKABE, Shigeo
- KASAI, Kiyoto
- YAMASUE, Hidenori
- ARAKI, Tsuyoshi
- KAKIUCHI, Chihiro
- MANABE, Toshiya
- HIROSE, Kenzo
- TOUHARA, Kazushige

Cooperative Research Organizations

Osaka University

- OHTAKE, Fumio / TANAKA, C. Saori

Osaka Bioscience Institute

- KOBAYAKAWA, Reiko

National Institutes of Natural Sciences

- SADATO, Norihiro
- KAKIGI, Ryusuke

Tamagawa University

- KIMURA, Minoru

Tokyo Medical and Dental University

- NISHIKAWA, Toru

Yokohama City University

- TAKAHASHI, Takuya

Riken

- YOSHIKAWA, Takeo
- YAMADA, Kazuo

「低侵襲型及び非侵襲型 BMI のための脳活動推定, 脳情報解読, 階層運動制御アルゴリズムの研究, 及び統合データベースプラットフォームの構築」

Research about Estimation of Brain Activity, Decoding, Hierarchical Motor Control Algorithms for Minimally-Invasive and Non-Invasive BMI, and Construction of Data-base Platform



川人 光男

（財）国際電気通信基礎技術研究所
脳情報通信総合研究所
所長・ATRフェロー
科学技術振興機構 さきがけ「脳
情報の解読と制御」 領域総括

1976 年東京大学理学部物理卒業。1981 年大阪大学大学院博士課程修了, 同年助手 / 1987 年同講師。1988 年（財）国際電気通信基礎技術研究所 (ATR) に移る。2003 年より ATR 脳情報研究所所長 / 2004 年 ATR フェロー, IEICE フェロー。2008 年より科学技術振興機構さきがけ領域総括。2010 年より ATR 脳情報通信総合研究所所長。

KAWATO, Mitsuo, PhD

ATR Fellow and Director of ATR Brain Information Communication Research Laboratory Group,
Research Supervisor of ICORP Computational Brain Project, JST

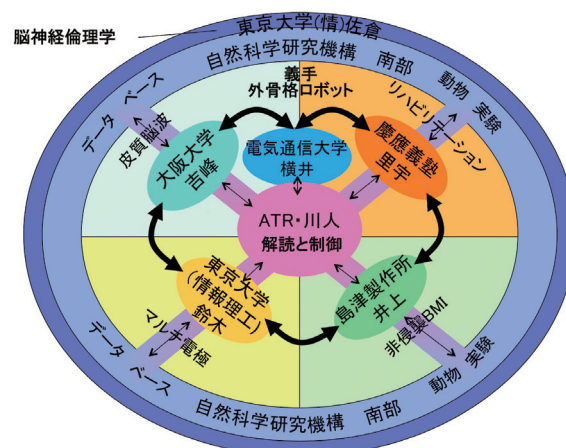
1976 a B.S. degree in physics from University of Tokyo. 1981 Ph.D. degrees in biophysical engineering from Osaka University. 1981 Faculty member and 1987 Lecturer at Osaka University. 1988 Senior Researcher in the ATR Auditory and Visual Perception Research Laboratories. 2003 Director of ATR Computational Neuroscience Laboratories. 2004 ATR Fellow. 2008 Research Supervisor of PRESTO, JST. 2010 Director of ATR Brain Information Communication Research Laboratory Group.

■ 研究内容

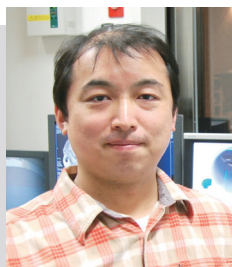
研究開発拠点の代表機関として, 本提案課題の4つの研究開発要素のうち (1)皮質脳波(EEG)によるBMIの開発と臨床実験, (2) 非侵襲型BMIを活用したリハビリテーション手技・機器の開発と臨床実験, (3) NIRS-EEGの組み合わせによる高精度脳活動計測装置の開発, の3つを分担する参画機関と連携し, 上記3つの目的で必要とされる脳活動推定, 脳情報解読, 階層運動制御アルゴリズムの開発を担当する。また, 自然科学研究機構と連携して, 本提案第4の主要目的のうち, (4)サルを用いた柔軟多機能マルチ電極開発と, 各種計測法による脳活動・行動・認知情報の同時記録統合データベース構築のうち, プラットフォームの構築を担当する。自然科学研究機構のサルのマルチ電極によるニューロン発火活動データを中心とする各種計測法によるデータに加えて, 参画機関が各種計測法により記録した脳活動データも公開する。また脳活動推定, 脳情報解読, 階層運動制御アルゴリズムを公開し, 国内のBMI研究全体への貢献を目指す。

■ Research works

As the representative of the R & D hub institutes, ATR is responsible for the estimation of brain activity, the decoding of brain information, and the development of hierarchical motor control algorithms. These activities are required to pursue the following three subprojects out of the four in our proposal: (1) development and clinical testing of ECoG based BMI, (2) development and clinical testing of novel rehabilitation techniques and apparatus using non-invasive BMI, and (3) development of a high-accuracy brain activity measurement system by combining NIRS and EEG, in cooperation with the participant institutes engaged in these three subprojects. In addition, through cooperation with NIPS, ATR is constructing the platform for the fourth subproject: (4) the development of a flexible multifunctional multi-electrode array and the construction of an integrated database system for simultaneous recordings of brain activity, behavior, and cognitive information using multiple measurement techniques. ATR will open to the public neural firing data measured by the multi-electrode array in the monkey cortex at NIPS, as well as brain activity data measured by different measurement techniques at the other participant institutes. ATR will also open to the public algorithms for estimating brain activity and decoding brain information and algorithms for hierarchical motor control. In this way, ATR aims to contribute to the overall success of BMI research in Japan.



図：脳科学研究戦略推進プログラム課題Aの体制
Fig. Research organization of SRPBS Project A



神谷 之康

(株)国際電気通信基礎技術研究所
脳情報研究所神経情報学研究室
室長, 博士

1993年東京大学教養学部教養学科卒業。2001年カリフォルニア工科大学博士課程修了(Ph.D.)。ハーバード大学研究員、プリンストン大学客員スタッフ等を経て、2008年より現職。

KAMITANI, Yukiyasu, PhD

Head of Department of Neuroinformatics at ATR Computational Neuroscience Laboratories

He received B.A. in Cognitive Science from University of Tokyo in 1993 and Ph.D. in Computation and Neural Systems from California Institute of Technology in 2001. He continued his research in cognitive and computational neuroscience as a research fellow at Harvard Medical School, and as a research staff member at Princeton University. In 2004, he joined ATR Computational Neuroscience Laboratories (ATR-CNS). Since 2008, he is the head of Department of Neuroinformatics at ATR-CNS.

■ 研究内容

「心を読む機械」は古くからフィクションに登場しますが、その可能性が神経科学の議論の対象となったのは、ごく最近のことです。従来の神経科学では、刺激や課題を与えたときの脳活動を計測することで、脳が心の状態をどのように「符号化(コード)」しているかを研究してきました。しかし、脳から心を読むには、その逆の手続きである「復号化(デコード)」が必要となります。このような神経デコーディングの方法は、SF的な応用に役立つばかりではなく、複雑な多チャンネル脳信号から脳内情報表現を理解するための有用なツールとなります。また、感覚から意思決定・行動にいたる神経情報処理をトータルに理解する上で、デコーディングの観点は欠かせないものです。

私の研究室では、現在、機械学習の手法を用いて、ヒトの脳計測信号から知覚・認知・運動情報を解読するプロジェクトを進めています。脳プロにおいては、1) 高次元の認知空間と脳信号空間の関係を階層的・モジュール的にモデル化するデコーディング手法の開発、2) ヒトECoG信号を用いたBMIシステムの構築(大阪大学脳神経外科グループとの共同研究)、および、3) 神経予測モデルの構築を促進するためのデータベースプラットフォームの開発に従事しています。

■ Research works

“Mind-reading machines” are common devices in science fiction, but it is only recently that their possibility has been seriously discussed among scientists. Conventional neuroscience research studied how the brain “encode” states of the mind, by measuring brain activity given stimuli or tasks. To be able to read the mind from the brain, however, we need to perform the inverse transformation, “decoding.” Methods for neural decoding are not only useful for SF-like applications, but provide important tools for revealing neural representations from complex multi-channel neural recordings. Furthermore, decoding is essential for comprehensive understanding of neural processing from sensation/perception to action generation.

Research in my lab focuses on the development and application of neural decoding methods based on machine-learning techniques. In SRPB, we are involved in the developments of: 1) new decoding methods based on hierarchical and modular modeling of high-dimensional brain-mind space, 2) human ECoG BMI systems (collaboration with Osaka University), and 3) a database platform and analysis tools that aim to facilitate the development of neural prediction models.



図：提示画像（上段）と脳活動から再構成された画像（下段）

Fig. Presented images (top row) and reconstructed images from brain activity (bottom row)



大須 理英子

(株)国際電気通信基礎技術研究所脳情報研究所運動制御・機能回復研究室長、博士（文）

1991 年京都大学文学部卒業。1997 年京都大学大学院文学研究科（博士号取得）。科学技術振興事業団川人学習動態脳プロジェクト研究員、(株)国際電気通信基礎技術研究所脳情報研究所主任研究員を経て、2009 年より現職。

OSU, Rieko, PhD

Department head, Dept. of Motor Control and Rehabilitation, ATR, Computational Neuroscience Labs.

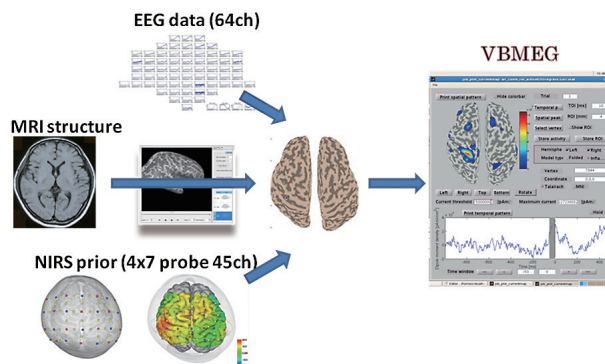
Kyoto University, B.A., Psychology, 1991. Kyoto University, Ph.D., Psychology, 1997. Researcher, ERATO. Senior Researcher, ATR Computational Neuroscience Labs. Present post since 2009

■ 研究内容

BMI技術を脳卒中の機能回復リハビリテーションに活用するために、EEGとNIRSを使った脳活動推定技術の精度と簡便性の向上を図っています。リハビリテーション現場で使用するは、fMRIやMEGといった大型で運動が制限される装置ではなく、EEGやNIRSのような可搬性が高く、運動が許容される装置を使用する必要があります。NIRSやEEGを使用した機能代償用BMIが数多く開発されていますが、それらは脳内の活動場所を推定することなく頭皮上のパターンを使用しています。したがって機能回復に伴う脳の活動部位の変化を検出し、さらには回復にとって望ましい脳部位に脳活動を誘導するといった高度な治療用BMIリハビリテーションに適用することは困難です。そこで私たちの研究チームでは、多チャンネルEEGとNIRSをリハビリテーション応用に適した形で統合することで高精度BMIリハビリテーションを構築することを目指しています。リハビリテーションの対象となる脳卒中片麻痺では、上肢遠位の実用レベルまでの機能回復が困難である場合が多く見られます。指、手関節、肘など、上肢各部位の運動時電流源を判別できる精度が確保できれば、訓練時脳活動をモニターすることで機能障害の原因因子の検討、不適切な脳活動による共同運動の抑制などに利用できる可能性があります。慶應義塾大学、東京湾岸リハビリテーション病院と共同で、臨床現場での試験運用を予定しています。

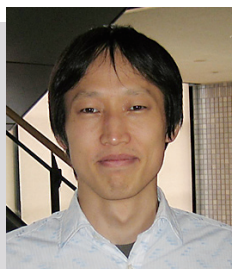
■ Research works

We aim to improve the accuracy and the convenience of brain activity estimation using multi-channel EEG and NIRS to apply BMI technology to the functional recovery of stroke patients. fMRI and MEG are not suitable for use at rehabilitation sites because they limit the movement of patients. A portable system with less limitation on the body movement is indispensable. Many compensatory BMI systems using EEG are being developed worldwide. Most directly use EEG sensor signals to control external devices without estimating the brain location from which the signal arose. However, to contribute to the functional recovery of patients by guiding brain activity and inducing neural plasticity, we must determine the brain area that is responsible for the recovery by identifying the signal source. Therefore, we are focusing on signal source estimation by combining EEG and NIRS information through a hierarchical Bayesian estimation method proposed by Sato et al. (2004). Recovery of the paretic hand function caused by strokes is often inadequate to re-establish use for daily activities. If our methods can successfully identify the activation locus during hand and finger movements in healthy subjects, we may apply this technology to monitor brain activity during rehabilitation. We are planning a clinical test of our system in collaboration with the Dept. of Rehabilitation Medicine, Keio University School of Medicine and the Tokyo Bay Rehabilitation Hospital.



図：階層変分ベイズ法（Sato et al 2004）を用いた EEG の電流源推定プロセス

Fig. the process of EEG signal source estimation using hierarchical Bayesian estimation method.



森本 淳

(株)国際電気通信基礎技術研究所脳情報研究所ブレインロボットインタフェース研究室長，博士（工学）

2001 年奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科博士後期課程修了。米国カーネギーメロン大学ロボティクス研究所博士研究員，ATR 脳情報研究所および（独）科学技術振興機構国際共同研究計算脳プロジェクト研究員を経て，2008 年より現職。

MORIMOTO, Jun, PhD

Head, Department of Brain Robot Interface at ATR Computational Neuroscience Labs.

2001 Ph.D. in Information Science, Nara Institute of Science and Technology (NAIST). 2001-2002 Postdoctoral fellow, the Robotics Institute, Carnegie Mellon University. 2002- ATR, 2004- JST, ICORP, Computational Brain Project. 2008 Present position.

■ 研究内容

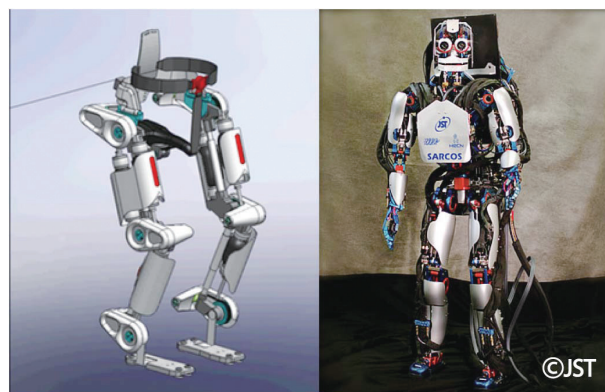
我々の研究グループでは，BMIの（運動）出力側を担当し，機械学習アルゴリズムおよび制御理論に基づいて，検出された脳情報をもとに外部のロボットデバイス制御を行うためのインタフェースの研究およびリハビリテーションを目的とした下肢体幹部用の外骨格ロボットの開発を行っている。

より具体的には，1) ユーザーの自重を支えた上で運動支援を可能にするために，柔軟かつ軽量で大きなトルクを発生するエアマッスルと，正確な制御を可能にする電動モーターを組み合わせることで，安全かつ大きなアシスト力を持つ外骨格ロボットの開発を行っている。この外骨格ロボットはBMIの出力先として，ユーザーの意図を推定した上で運動支援を行うことを目的としている。2) その意図推定アルゴリズムとして，個々のユーザーの運動特性をリアルタイムで推定し，ユーザーが意図した通りにロボットを制御するためのアルゴリズムの開発を行っている。3) さらに，運動意図の推定をロバストかつ的確なものにするために，サルの脳活動記録と運動のモーションキャプチャを同時に行うことによって得られたデータから，脳活動と運動の間に共通する汎化的な表現を抽出する手法の研究を行っている（自然科学研究機構生理学研究所との共同研究）。4) また，BMIの性能を検証するために，ヒューマノイドロボットの制御システムを用いている。

■ Research works

Our research group tries to develop the interface to connect the brain with robotic devices based on machine learning approaches and control theory. We are also developing an exoskeleton robot to assist lower-limb movements for rehabilitation purposes.

In concrete, 1) we are developing the exoskeleton robot that uses both air actuators and electric motors to generate large torque at each joint and accurately track desired joint angles. By using these actuators, we can build the safe, compliant, and powerful exoskeleton robot. 2) We also develop the real-time estimation algorithm of user's movement intention to control the exoskeleton robot. In addition, 3) we try to construct the extraction method of common representation shared by neural activities and captured movements of a monkey. The aim of this study is to improve robustness and generalization performance of BMI using the extracted common representations (collaborative study with NIPS). 4) The performance of BMI is evaluated by using a humanoid robot system.



図：（左）外骨格ロボット，（右）ヒューマノイドロボット CB-i。
Fig. (Left) Exoskeleton robot, (Right) Humanoid robot CB-i.



佐藤 雅昭

(株)国際電気通信基礎技術研究所
脳情報解析研究所
所長，理学博士

1975 年大阪大学理学部物理学科卒業。1980 年大阪大学大学院理学研究科博士課程修了。ニューヨーク大学理学部助手，ATR 脳情報研究所室長を経て 2010 年より現職。

SATO, Masaaki, PhD

ATR Neural Information Analysis Laboratories,
Director

1975, Physics Dept. Osaka University, BS degree. 1980, Physics Dept. Osaka University, PhD. Research assistant at New York University, Department head of ATR Computational Neuroscience Laboratories, Since 2010 current position.

■ 研究内容

脳内情報を非侵襲的に解読し，身体機能の治療，回復，補綴，補完を可能とするBMIを開発するためには，日常生活環境で使える高精度の脳活動計測装置の開発が必要である。

このために近赤外光を用いたNIRSと脳波(EEG)を同時に計測できるNIRS-EEG複合可搬型脳活動計測システムプロトタイプを開発するための研究を行っている。

従来のNIRSに比べて高い空間分解能をもち，皮膚血流によるアーチファクトを除去できる装置を開発し，階層ベイズ脳活動推定法を用いてNIRSとEEGの計測データを統合することにより，高精度な脳活動推定を可能にすることを目指している。

■ Research works

In order to develop BMI which enables recovery, prosthesis and complement of missing body functions, it is necessary to develop a high accuracy portable non-invasive brain function measurement system in daily life.

Our research aim is to develop a portable NIRS-EEG prototype, which can measure NIRS and EEG simultaneously.

New system will have better spatial resolution and skin bloodflow artifact rejection capability.

We also aim to get good brain activity estimation by combining NIRS and EEG with hierarchical Bayesian estimation method.

「皮質脳波を用いたブレインマシンインターフェースによる脳機能再建」

Brain Machine Interface for Restoration of Motor and Communication Function



吉峰 俊樹

大阪大学大学院医学系研究科
脳神経外科学教室
教授、博士（医学）

1975 年大阪大学医学部卒業。米国メーヨークリニック神経学教室研究員、行岡病院脳神経外科部長、大阪大学助手（脳神経外科）、大阪大学講師（脳神経外科）、文部省長期在外研究員（マインツ大学、メーヨークリニック）を経て、1998 年より現職。

YOSHIMINE, Toshiki, MD, PhD

Professor and Chairman, Department of
Neurosurgery, Osaka University Medical School

1975 Graduated from Osaka University Medical School. 1980 Research Fellow, Neurology, Mayo Clinic, U.S.A. 1983 Chief Neurosurgeon, Yukioka Hospital, Osaka. 1987 Assistant Professor, Neurosurgery, Osaka University Medical School. 1994 Associate Professor, Neurosurgery, Osaka University Medical School. 1998- Present position.

■ 研究内容

脳科学研究戦略推進プログラムでは課題Aの「皮質脳波を用いたブレイン・マシン・インターフェースによる脳機能再建」を担当し、領域全体の統括を行っている。すなわち、皮質脳波を用いた低侵襲型BMIの臨床応用を目指して、患者さんへの対応から、皮質脳波の解析、外部装置制御システムの開発から社会の受け入れ態勢の整備まで、臨床応用とその実用化に必要な業務を行っている。以下にその内容を整理して列挙する。

1. 患者さんへのアプローチと手術

臨床研究段階でのボランティア患者さん（難治性てんかん、難治性疼痛）や臨床応用段階での実際の重度障害患者さん（ALSなど）の選択と電極埋込手術。

2. 皮質脳波解析システムの開発（平田と共同）

ロボット制御法、意思疎通法、埋込電極、ワイヤレス完全埋込装置の開発。

3. マン・マシン・インターフェースのデザイン

ロボットによる運動補完法やコンピュータを介した意思疎通法など(図)を含め、環境制御装置、介護・看護支援装置等患者さんのニーズにこたえる低侵襲型BMIをデザインする。

4. 社会の受け入れ態勢の整備

適切な対象患者の調査や神経倫理的側面の検討

を通して、低侵襲型BMIが社会に円滑に普及するよう啓発し、低侵襲型BMIと社会との緊密な協力関係を構築する。また、その結果として産業化基盤を確立する。

■ Research works

He is responsible for organizing and overseeing “Brain Machine Interface for Restoration of Motor and Communication Function” using electrocorticograms (ECoGs). His activities are classified as;

1. Patient management

Selection of patients and electrode implantation (volunteers with intractable epilepsy or intractable pain and patients with severe disability)

2. Development of ECoG-BMI system

Robot control, communication system, specially-designed subdural electrodes, fully-implantable wireless system. (Fig)

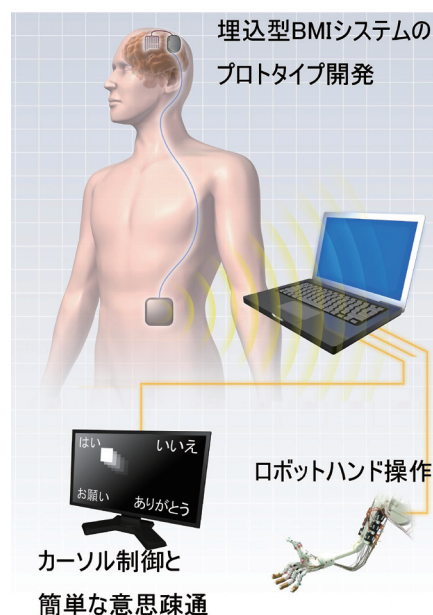
3. Man/machine interface design

Robots and PC communication system, and other healthcare system.

4. Cooperation this society

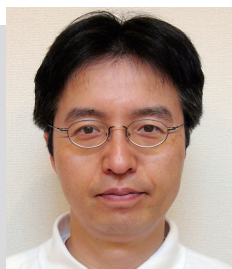
Facilitate smooth introduction of BMI into the society through discussions on the neuroethical issues involved in the invasive BMI.

He also approaches to the government and industries to facilitate ECoG-based BMI as a practical technique to help people with severe neurologic disabilities.



図：皮質脳波を用いた完全埋込型 BMI 装置

Fig. A fully-implantable wireless BMI system



平田 雅之

大阪大学大学院医学系研究科
脳神経外科学教室
特任准教授，博士（医学）

1987年東京大学大学院工学系研究科修了（精密機械工学専攻）工学修士。1994年大阪大学医学部医学科卒業。2001年大阪大学大学院医学系研究科修了（脳神経外科学専攻）。大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学講座助教，同脳神経外科学教室助教を経て2009年より現職。

HIRATA, Masayuki, MD, PhD

Appointed Associate Professor, Department of
Neurosurgery, Osaka University Medical School

1985-1987 Graduate School of Engineering, The University of Tokyo, M.Eng. 1991-1994 Osaka University Medical School, M.D. 1997-2001 Osaka University Graduate School of Medicine, Ph.D. (Neurosurgery). 2003-2009 Assistant professor, Department of Neurosurgery, and Division of Functional Diagnostic Science, Osaka University Graduate School of Medicine.

■ 研究内容

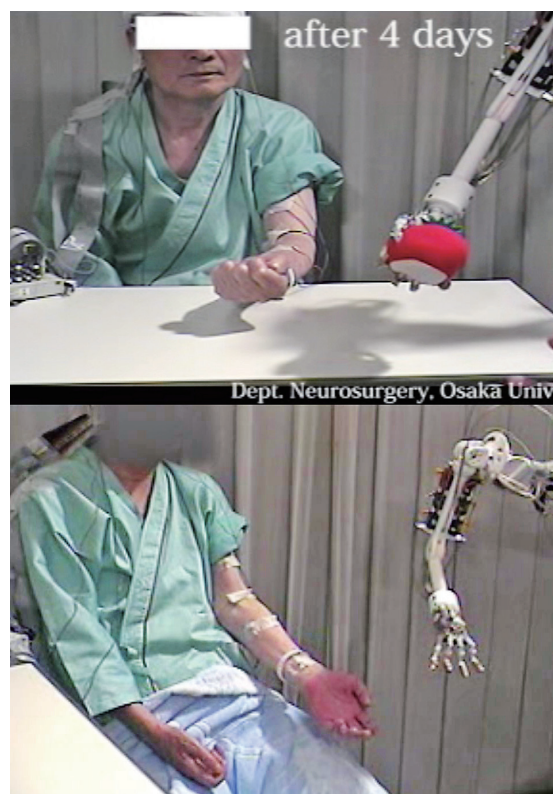
脳科学研究戦略推進プログラムでは課題Aの「皮質脳波を用いたブレイン・マシン・インターフェースによる脳機能再建」を担当している。本課題では皮質脳波を用いた低侵襲型BMIの臨床応用を目指しており，皮質脳波用いたリアルタイムロボット制御，臨床応用を目指したワイヤレス完全埋込を中心に，臨床応用に必要な業務を幅広く行っている。以下にその業務内容を列挙する。

- ・皮質脳波を用いたリアルタイムロボット制御法の開発(図)
- ・皮質脳波を用いた意思疎通法の開発
- ・臨床応用を目指した埋込電極の開発
- ・臨床応用を目指したワイヤレス完全埋込装置の開発
- ・外部制御装置の開発
- ・対象患者調査
- ・神経倫理学的問題点の検討と対応
- ・未来医療センターでの臨床試験実施の準備

■ Research works

He is responsible for working on “Brain Machine Interface for Restoration of Motor and Communication Function” in Strategic Research Program for Brain Science (SRPBS). The goal of this program is the clinical application of a less invasive BMI system using electrocorticograms (ECoGs). A wide range of tasks is indispensable for the clinical application of BMI. The following are my respective tasks.

- Development of real time robot control using ECoGs. (Fig)
- Development of communication methods using ECoGs.
- Development of electrodes specially-designed for clinical application.
- Development of a fully-implantable wireless device for clinical application.
- Development of external devices.
- Reviewing and addressing neuroethical issues
- Preparation for the clinical trials in Osaka University Hospital.



図：皮質脳波を用いたリアルタイムロボット制御の実験風景
Fig. A real time robot control using electrocorticograms

「ブレイン・マシン・インターフェースの臨床応用を目指した医工連携プロジェクト – 「機能代償システム」から「治療システム」へ」

Medico-Engineering Collaborative Project Aiming for Clinical Application of Brain-Machine Interface
– From a Functional Substitution System to a Therapeutic System



里 宇 明 元

慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室
教授，医学博士

1979年慶應義塾大学医学部卒業。1986年リハビリテーション科専門医資格取得。1989年博士号取得（リハビリテーション医学，慶應義塾大学）。2004年より現職。日本リハビリテーション医学会理事。J Rehabil Med, Disabil Rehabil, Int J Rehabil Resなどの編集委員。

LIU, Meigen, MD, PhD

Professor and Chairperson,
Department of Rehabilitation Medicine,
Keio University School of Medicine

Graduated from Keio University School of Medicine in 1979. Board certified in physical medicine and rehabilitation (PM&R) in 1986. Received PhD degree in PM&R in 1989 from Keio University. Promoted to current position in 2004. Chairperson, Board of Governors, Japanese Association of Rehabilitation Medicine; Editorial board members of J Rehabil Med, Disabil Rehabil, Int J Rehabil Res and so on.

■ 研究内容

我々の研究の関心は、運動障害者における神経可塑性および機能再構築を誘導するためのリハビリテーション手法を開発することにある。我々は、BMIをリハビリテーションにおいて喪失もしくは障害された機能を代償するだけでなく、脳の可塑性を誘導するための有用な技術であると考え、脳科学戦略研究推進プログラムの一員として、これまで以下の成果をあげてきた。

- 1) 独自に開発した運動イメージに関連する脳活動を高い精度で解読することが可能な頭皮脳波BMIシステムを用いて、仮想現実の3次元空間であるセカンドライフ内のアバターを制御することに成功した。
- 2) 経頭蓋直流電流刺激により、BMIの信号源として重要な事象関連脱同期(ERD)を促進可能なことを示した。
- 3) 慢性期脳卒中片麻痺例において、BMI駆動型上肢装具を用いた新たなニューロフィードバックトレーニングにより、運動企図に伴うミューリズム抑制の増加と随意筋電の誘導が可能であることを実証した。現在、このBMIニューロフィードバックトレーニングにより誘導される神経可塑性の変化について神経イメージングおよび電気生理学的手法を用いて検証中である。

われわれの脳波BMIシステムは肢体不自由者の世界を

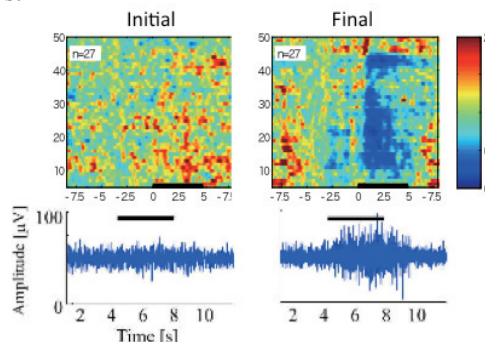
広げる一助となるだけでなく、麻痺肢のより効果的な運動制御の回復に役立つ可能性がある。

■ Research works

Our research interest is to develop rehabilitative measures to induce neural plasticity and functional restoration in persons with motor disability. We regard BMI as a potentially useful technology in rehabilitation not only to substitute for lost or limited functions but also to induce brain plasticity. As a member of the Strategic Research Program for Brain Sciences, we have so far achieved the followings:

- 1) Using our originally developed surface EEG-BMI system that can decode brain activities related with motor imagery with high accuracy, we succeeded in controlling an avatar in the virtual 3-dimensional world Second Life^{TR}.
- 2) We demonstrated that event-related desynchronization (ERD), an important signal source for BMI, could be facilitated with transcranial direct current stimulation (t-DCS).
- 3) With a novel neurofeedback training using a BMI-driven powered hand orthosis in patients with chronic hemiparetic stroke, we demonstrated an increase in mu rhythm suppression with motor intention and appearance of voluntary electromyographic activities. We are currently studying neuroplastic changes induced by our BMI neurofeedback training with neuroimaging and electrophysiological studies.

Our EEG-BMI system can be a useful tool not only to assist persons with disability to broaden their world, but to restore more effective motor control in paralyzed limbs.



After 2 weeks of BMI neurofeedback training in a patient with chronic hemiparetic stroke, mu rhythm desynchronization with motor attempt became apparent and EMG activities became recordable from finger extensors.



牛場 潤一

慶應義塾大学理工学部生命情報学科
専任講師，博士（工学）

2001 年慶應義塾大学理工学部物理情報工学科卒業。2004 年同大学院理工学研究科修了（博士（工学）取得）。同年同大理工学部生命情報学科助手を経て，2007 年より現職。

USHIBA, Junichi, PhD

Assistant Professor, Department of Biosciences and Informatics, Faculty of Science and Technology, Keio University

2001 BS at Department of Applied Physics and Physico-Informatics, Faculty of Science and Technology, Keio University. 2004 MS at Graduate School of Science and Technology, Keio University. 2004-2007 Research Associate at Department of Biosciences and Informatics, Faculty of Science and Technology, Keio University. 2007- Present position.

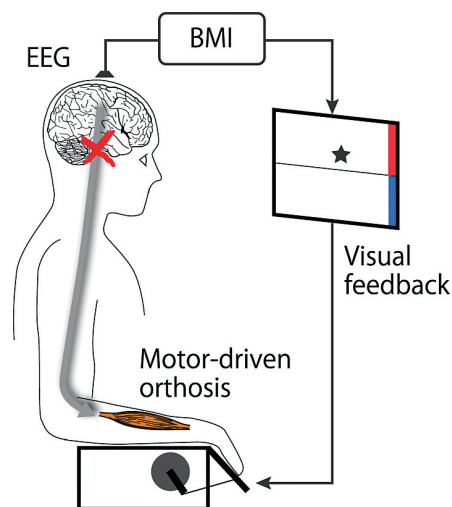
■ 研究内容

頭皮脳波を用いた非侵襲型ブレイン・マシン・インターフェースによる神経リハビリテーション法の開発に従事しています。頭皮脳波は、直径1cmの円形電極を頭部に貼ることで簡単に計測できるため、必要に応じて装脱着するような種類のブレイン・マシン・インターフェースに適しています。ただし、頭皮脳波は脳活動を簡便に計測できる一方で、検出できる情報量が極めて限られており、その用途には制約があります。そこで私たちは、電極配置のしかたや信号処理の仕方を工夫して、高精密に運動関連電位の検出を目指しています。たとえば、異なる空間感度分布を有する電極配置によって2種類の頭皮脳波を同部位から検出し、コヒーレンス関数によって両信号に共通する局所脳活動を感度よく得る方法や、独立成分分析とCommon Spatial Pattern法を組み合わせ、脳活動と眼電図や筋電図を区別する方法などを提案しています。

頭皮脳波を解析することによって得られた運動関連電位は、ディスプレイ上にその状態を呈示し、ユーザーがその状態を確認できるように視覚フィードバックします。また、ユーザーが運動を企図しているものと判断された場合には、麻痺手に装着している電動装具を駆動させ、手の伸展運動を他動的に介助します（図参照）。このようなシステムは、視覚的にも筋電図上からも伸

展運動が確認できないような、重度な運動障害を有する脳卒中片麻痺患者に対する、新しい神経リハビリテーション法になると考え、医学部との緊密な連携関係の下で実証研究を進めています。

このほか、経頭蓋直流電気刺激法や経頭蓋磁気刺激法をはじめとした種々の電気生理学的手法や機能的磁気共鳴画像を用いて、運動関連領域全般における可塑的变化について評価検証をおこない、脳科学と臨床医学の橋渡しができるように努めています。



図：BMI による神経リハビリテーションの概念図
Fig. Schematic drawing of BMI Neurorehabilitation

■ Research works

I am currently developing a neurorehabilitation technique using noninvasive recording of brain activity, i.e. electroencephalogram (EEG). This system detects amplitude of sensori-motor rhythm, which diminishes as subject intends finger/wrist extension, and gives its status visually to subject. Motor-driven orthosis attached to paretic hand is also triggered in accordance with classification of EEG (see also Fig.). We expect this to be a novel neuro-rehabilitative measure for severe motor disorders by Hemiplegia after stroke.

Electrophysiological techniques with transcranial magnetic/electric stimulation or functional magnetic resonance imaging are also used to assess functional reorganization in a whole motor-related brain areas. I hope that this research project will be fruitful as a clinical research study based on Neuroscience.



木村 彰男

慶應義塾大学 教授，
慶應義塾大学月が瀬リハビリ
テーションセンター
所長，医学博士

1974年慶應義塾大学医学部卒業。1983年米国アイオワ大学神経内科臨床電気生理学教室留学。1984年医学博士。慶應義塾大学医学部専任講師，助教授を経て2002年より現職。

KIMURA, Akio, MD, PhD

Professor and Director,
Keio University Tsukigase Rehabilitation Center

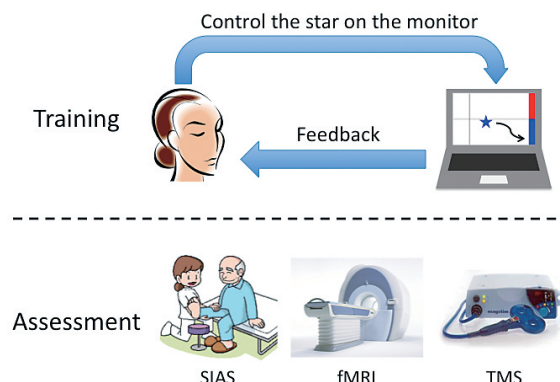
Graduated from Keio University School of Medicine in 1974. Research fellow in the Division of Clinical Electrophysiology, Department of Neurology at University of Iowa in 1983. Received a PhD in Medical Science from Keio University School of Medicine in 1984. Associate Professor of Rehabilitation Medicine at Keio University School of Medicine in 1993. 2002- Present position.

■ 研究内容

Brain-Machine Interface (BMI)は脳波を計測し，その結果から被験者の意思通りに外部機器を制御する技術である。BMI研究においてよく用いられている特徴の一つとして運動企図がある。運動企図時は運動時と同様の脳波変化を示すが，実際の運動を必要としない。また，BMIをもちいて運動企図によって生じた脳波変化を視覚フィードバックや，電気刺激や電動装具などを動かすことによる感覚フィードバックとして被験者に提示することで，脳波変化がより増大する。そのため，麻痺肢を全く動かすことができず，従来のリハビリテーションでは効果のない重度麻痺患者に対する新たなリハビリテーション手法の一つとして，最近注目されはじめている。そこで慶應義塾大学月が瀬リハビリテーションセンターでは，入院中の脳卒中片麻痺患者の協力のもと，1ヶ月間のBMI訓練の介入実験をおこない，その効果を検証している。BMI訓練では患者に運動企図をしてもらい，運動野近傍から脳波を取得，信号処理をすることで，脳が活動しているか否かを判断し，その結果を被験者に提示した。訓練効果はStroke Impairment Assessment Set (SIAS) などの運動機能評価と，脳波，機能的核磁気共鳴画像法や経頭蓋磁気刺激法を用いて脳活動評価により検討する予定である。

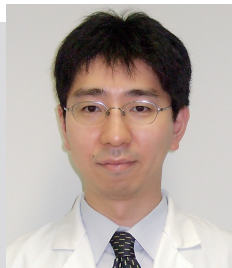
■ Research works

Brain-Machine Interface (BMI) is a means of connecting the brain to an external device so as to translate human mental activity into device commands. BMI research often involves motor intention tasks. Motor intention produces an electroencephalogram (EEG) change that is similar to the EEG change during motor execution, yet requires no actual movement. BMI using motor intention translates EEG changes into visual guidance, electrical stimulation to muscles, or a motor-driven orthosis and enhances the EEG change. Therefore neurorehabilitation using BMI has recently been proposed for patients with severe impairment. In Keio Tsukigase Rehabilitation Center, we investigated the effect of BMI training for patients with severe motor dysfunction after stroke for one month. Five scalp electrodes were placed over bilateral primary sensorimotor cortices to obtain EEG signals. Feedback of EEG change was displayed on the screen. Effects of BMI training are measured by Stroke Impairment Assessment Set (SIAS), EEG, functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) and Transcranial Magnetic Stimulation (TMS).



図：BMI 訓練（上段）と訓練効果の評価方法（下段）

Fig. Upper: BMI training. Lower: methods for assessing BMI training.



新藤 恵一郎

東京都リハビリテーション病院
リハビリテーション科
医長

1999 年慶應義塾大学医学部卒業。慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室の研修医，専修医課程を経て，2004 年東北大学病院肢体不自由リハビリテーション科助手，2006 年より現病院にて医員，2008 年より現職。

SHINDO, Keiichiro, MD

Chief, Department of Rehabilitation Medicine,
Tokyo Metropolitan Rehabilitation Hospital

1999 Graduated from Keio University School of Medicine. 1999 Resident, Department of Rehabilitation Medicine, Keio University. 2004 Assistant professor, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Tohoku University Graduate School of Medicine. 2006 Clinical Fellow, Department of Rehabilitation Medicine, Metropolitan Rehabilitation Hospital. 2008- Current position.

■ 研究内容

慢性期脳卒中患者の中等度～重度上肢運動麻痺に対する非侵襲的Brain Machine Interface (BMI)を用いた訓練の長期効果を検証中であり，予備的に以下の結果を得ている。

BMI訓練は，麻痺側指伸展を運動イメージした際の左右運動野近傍の脳波変化を，コンピューター解析してPC上に視覚的にフィードバックした。さらに，運動イメージが成功した際には麻痺側の指を電動装置で伸展するシステムとした。1回1時間，週1 - 2回の頻度で，合計10回から20回の訓練を行った。

訓練期間中，実施した5例全例で明らかな有害事象を認めなかった。全例で，両側運動野における脳波変化は大きくなった。また，表面筋電図上，全例で改善がみられ(図)，運動麻痺が中等度であった2例(被験者C,D)では運動麻痺が改善した。経頭蓋磁気刺激(TMS)による評価では，4例で障害半球の安静時運動閾値が低下し，錐体路の促進が示唆された。

■ Research works

The aim of this study is to explore long-term effectiveness of our newly-developed neurofeedback training using electroencephalogram (EEG)-based Brain Machine Interface (BMI) for moderate to severe

paresis of the affected upper extremity in patients with chronic stroke.

The BMI training consisted of performing motor intension of the paretic finger extension with a visual feedback based on the changes of sensory motor rhythm (SMR), calculated from the EEG recorded over bilateral sensorimotor cortices. Successful trial resulted in passively extending the paretic fingers with a motor-driven orthosis. BMI training was carried out for one hour a day, once or twice a week, resulting in 10-20 training sessions.

Five patients finished the intervention without obvious adverse effects. Suppression of the SMR over both hemispheres with motor intention became larger. All patients showed some improvements in surface EMG activities (Figure). Two patients with moderate paresis (Patient C, D) improved their hand paresis. Transcranial magnetic stimulation (TMS) study showed decreased resting motor threshold of the affected hemisphere in four patients. These results suggested that the BMI neurofeedback training facilitated corticospinal excitability.

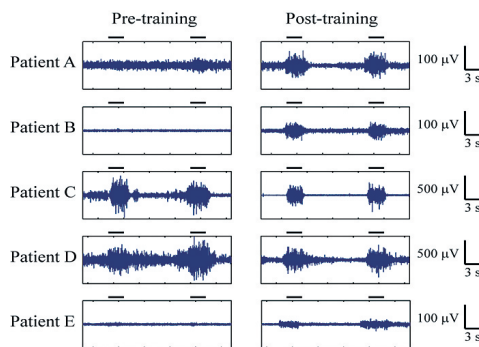


図. BMI 訓練前後の麻痺側総指伸筋の表面筋電図

Fig. Surface EMG activities recorded from the affected extensor digitorum communis muscle before and after the BMI training.

指伸展が困難で，総指伸筋の筋活動が無かった3例(被験者A,B,E)では，BMI訓練後に随意的な筋活動が新たに出現した。筋活動のあった2例(被験者C,D)では，BMI訓練後に安静時筋活動が減少した。

After the BMI training, voluntary EMG activities newly appeared in three patients (A, B, E) who had no activity before the training. The other two patients (C, D) with some activities initially showed reduced involuntary EMG activities.

「動物実験による、ブレイン・マシン・インターフェースの開発に向けた人工知覚・中枢神経刺激法の開発と BMI 用統合データベースの構築」

Studies for Developing New Methods of CNS Stimulation to Evoke Artificial Sensation toward High Performance BMI and for Constructing Multiple Database toward BMI Studies Using Animal Models



南部 篤

自然科学研究機構生理学研究所
統合生理研究系生体システム
研究部門
教授、医学博士

1982 年京都大学医学部卒業。医学博士。1985 年京都大学医学部助手。1989 年米国ニューヨーク大学医学部博士研究員(R. Llinas 教授), 1991 年生理学研究所助教授, 1995 年東京都神経科学総合研究所副参事研究員を経て, 2002 年より現職。

NAMBU, Atsushi, MD, PhD

Professor, Division of System Neurophysiology,
National Institute for Physiological Sciences,
National Institutes of Natural Sciences

1982 Graduated from Kyoto University, Faculty of Medicine. 1985 Research Associate, Kyoto University, School of Medicine. 1989 Postdoctoral Fellow, New York University, Faculty of Medicine. 1991 Associate Professor, NIPS. 1995 Director, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience. 2002- Present position.

■ 研究内容

高性能のブレインマシンインターフェイス(BMI)を開発するため, 以下のプロジェクトを進めている。

(1) 皮質脳波駆動型BMIの開発

大脳皮質に電極を刺入するのではなく, より侵襲性の低い皮質脳波(ECoG)を用いて, 義手の制御を行う。その際, 直接ECoGから機械学習によって, 義手の軌道を制御するのではなく, ECoGから皮質深部の局所電場電位(local field potential, LFP)を推定し, それから筋活動, 運動軌道を生成するという, 生体の情報処理に沿った方法をとる。そのため, 霊長類を用いて皮質ユニット活動, LFP, ECoG, 筋電図, 運動軌跡の同時記録によるBMI用多次元データベースを作成し, これらの相互関係を明らかにするとともに, これらのデータを元に義手の制御を行う。また, LFPとECoGとの関連, とくにECoGからLFPの推定を行うアルゴリズムについて検討するため, げっ歯類のバレル皮質をモデルとして, ヒゲ刺激時におけるECoG, LFPを記録し, 解析を行っている。

(2) 末梢感覚フードバックBMIの開発

生体では手の運動感覚や皮膚感覚が中枢にフィードバックされ, 運動が制御されている。義手でも同様に末梢感覚情報を神経系に送ることにより, より正確な制御が可能になると考えられる。そのため, 霊長類を用い

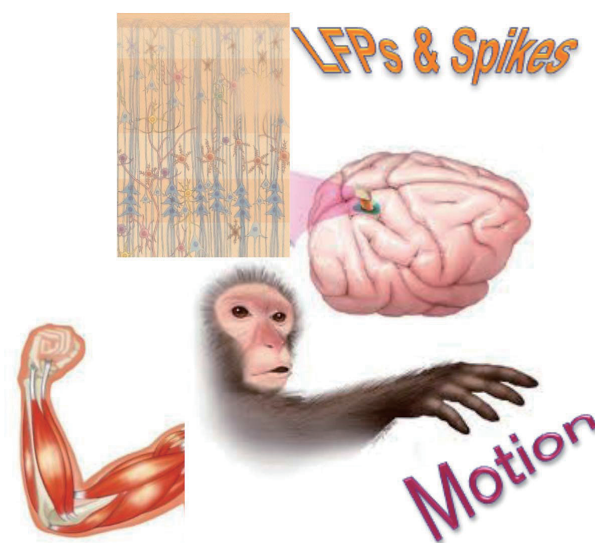
様々な運動をさせ, その際の後根神経節(DRG)や1次体性感覚野からユニット活動を記録し, それと上肢との運動の相関を調べ, どのような信号をどのようなタイミングで神経系に注入すれば良いかを調べている。

■ Research works

In order to develop high performance brain machine interface (BMI), following projects are in progress.

(1) Development of electrocorticogram (ECoG) driven BMI. Local field potentials (LFPs) are estimated from ECoG, and prosthetic hands are controlled based on estimated LFPs. To elucidate the relationship among LFPs, ECoG and movements, unitary activity, LFPs and ECoG in the primary motor cortex, and electromyograms (EMGs) and trajectories of upper limbs are simultaneously recorded using behaving monkeys. To develop new algorithm estimating LFPs from ECoG, these activities are recoded and analyzed from rats' barrel cortex during whisker movements.

(2) Development of BMI with peripheral sensory feedback inputs. Feedback information is essential in usual behavior. To develop new methods to inform the nervous system of inputs from prosthetic hands, unitary activity of dorsal root ganglia (DRG), primary somatosensory cortex (SI) and hand trajectories are simultaneously recorded.



図：高性能 BMI 実現のため, ユニット活動, LFP, ECoG, 筋電図, 運動軌跡の同時記録を行う

Fig. Unitary activity, LFPs and ECoG in the primary motor cortex, and electromyograms (EMGs) and trajectories of upper limbs are simultaneously recorded to develop high performance BMI.



渡辺 秀典

自然科学研究機構生理学研究
所発達生理学研究系認知行動
発達機構研究部門
研究員，工学博士

2002 年東京大学工学系研究科修了。玉川大学学術研究所研究員，日本学術振興会特別研究員 (PD)，玉川大学学術研究所 COE 助手を経て，2008 年より現職。

WATANABE, Hidenori, PhD

Research Fellow, Division of Behavioral Development, National Institute for Physiological Sciences, National Institutes of Natural Sciences

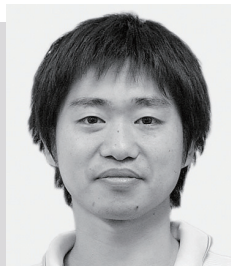
2002 Completed the doctoral course in Graduate School of Engineering in the University of Tokyo. 2002 Research Fellow in Tamagawa University, Japan Society for Promotion of Science Research Fellow, Research Associate, Tamagawa University. 2008 Research Fellow in NIPS.

■ 研究内容

皮質表面脳波(Electrocorticogram, 以下 ECoG)を用いた BMI の性能向上を目指した研究の一環として，慢性サルを用いた実験を通じて，ECoG から深部の神経活動を推定する手法の基礎研究に従事しています。脳皮質表面に留置される ECoG 電極は低侵襲性の BMI 技術として期待されています。一方で皮質内局所電位 (local field potential, 以下 LFP) は神経活動をより直接的に反映しますが，その記録には高い侵襲性を要します。本研究では皮質表面から記録され ECoG と LFP の関係を明らかにすることで，ECoG 信号から豊富な情報を抽出を試みます。この目的のため，サルの上肢到達手指把持運動中の大脳皮質運動野における神経細胞集団活動，筋電位，サルの動作軌跡の同時記録を行っています。ECoG の計測は新潟大学長谷川研究室と東京大学鈴木研究室との共同開発した micro-ECoG 電極を用いて可能となりました。データ解析については ATR と協力し，サル一次運動野における皮質内局所電位と皮質表面脳波による前腕到達把持運動軌道と筋活動の推定を行っています。これらの慢性サルのデータをひとつのモデルとして，次世代デコーディングアルゴリズムの共同開発のための多次元神経活動・行動記録データベースを ATR と共同して構築される予定です。また電気通信大学横井研究室と共同して ECoG 駆動型義手の実装を行っています。

■ Research works

I have been engaged in study on understanding of information processing in the primary motor cortex of the awake monkey. The purpose of our research project is decoding of information processing in the motor cortex for applications to brain-machine interfaces (BMI). Electrocorticogram (ECoG) recorded with subdural electrode array can provide detailed mapping of cortical surface activation with relatively minor invasion of the tissue and is expected to provide useful signals for a BMI. The intracortical local field potentials (LFPs), which are the electric field caused by transmembrane currents flowing near the electrode, would also provide substantial information about behavioral events. In this study, to address the questions what kinds of signals are carried by the LFPs and/or ECoG in relation to the motor actions, I simultaneously record the movement trajectories of the arm and hand, myogenic potentials in arm, the intracortical LFPs and ECoG signals from primate primary motor cortex during forearm reach and grasp movements of monkeys. To detect local potentials related motor events, poly ECoG arrays with multichannel micro electrodes were co-developed with Dr. Suzuki in the Univ. of Tokyo and Hasegawa lab. in Niigata Univ.. Sparse regression method, which was produced by ATR, allows us to predict several motor parameters (i.e., hand-arm position, angle of joint etc.) from effective LFPs or ECoG signals. Through this study, I discuss on the possibility of ECoG-based BMI. My data will be supplied to multi-dimensional database of as a model data that is required for development of next generation decoding algorithm. In addition, control of ECoG derived artificial arm is being done in collaboration with Yokoi lab. in the Univ. of electro- communications.



梅田 達也

自然科学研究機構生理学研究所
発達生理学研究系認知行動
発達機構研究部門
研究員，博士（医学）

1998 年東京大学理学部卒業。2004 年東京医科歯科大学医学研究科博士後期課程卒業。東京医科歯科大学研究員を経て2007 年より現職。

UMEDA, Tatsuya, PhD

Postdoctoral Fellow, Division of Behavioral Development, National Institute for Physiological Sciences, National Institutes of Natural Sciences

1998 BA in Biochemistry, 2000 MSc in Biochemistry, University of Tokyo. 2004 PhD in Neuroscience, Tokyo medical and dental University. 2004 Postdoctoral Fellow, Tokyo medical and dental University. 2007 Postdoctoral Fellow, NIPS.

研究内容

義手先端の圧覚，関節角度，すべり覚などを末梢ないしは中枢神経系に直接フィードバックするBMIを開発する。今回，我々は，麻酔下サルの後根神経節(DRG)から記録を取得し，上肢の様々な運動軌道からDRGの多数のニューロンの発火パターンを算出する手法を確立した。

2つのマルチ電極アレイ(各48チャンネル; Blackrock microsystems)をイソフルレン麻痺下の2匹のサルのC7/8のDRGに挿入した。指/手首/肘の関節を受動的に動かしたときのニューロン反応を記録し，同時に，手/腕運動の立体軌跡をモーション・キャプチャーシステムで取得した。2匹のサルから合計190個以上のユニット活動をスパイクソーティングにより抽出し，そのうち多くが受動運動に応じることが明らかになった。Sparse regression法を用いてDRGニューロン集団の発火パターンから手/腕の運動軌跡をデコーディングしたところ，いくつかの運動に関して正確に推定する事ができた(Fig.1)。

Research works

Brain machine interface in which information about tactile sensation, friction and position at each fingers of hand prosthesis is directly provided for the nervous system has been developed. To determine the parameters of the electrical stimulation to the nervous system as sensory feedback, we recorded responses from dozens of dorsal root ganglion (DRG) neurons of anesthetized monkeys during passive movement of their hand/arm to estimate neuronal firing profiles from hand/arm trajectories.

Two multi-electrode arrays (each containing 48 channels; Blackrock microsystems) were inserted into the DRGs at the seventh and eighth cervical segments of two *Macaca fuscata* anesthetized with isoflurane. Neuronal response to passive movements of finger/wrist/elbow joints and tactile stimulation with a paint brush by experimenters were recorded. 3-D trajectories of hand/arm movements were tracked by using an optical motion capture system (Motion Analysis). More than 190 units were found to respond to a variety of passive movements or tactile stimulations after spike sorting procedure in two monkeys. Based on the firing profile of several sorted units, we could define modality and receptive field of each unit. Sparse regression analysis (SR) confirmed that 3-D hand/arm trajectories can be reconstructed from the temporal firing pattern of a part of ensembles of DRG neurons (Fig.1).

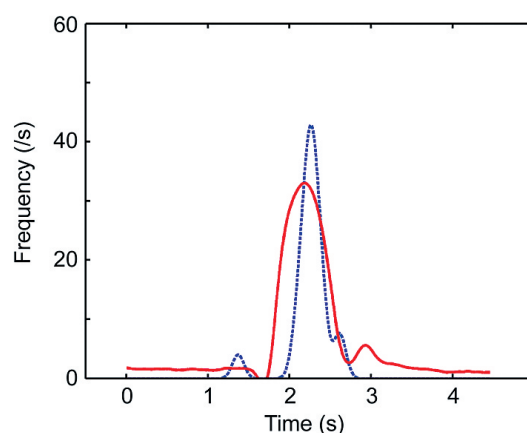


Fig.1 Firing profile of one DRG neuron during flexion → extension movement of the wrist. Actual profile: dotted blue line. Predicted profile: red line. Coefficient correlation (R) is 0.84.



坂谷 智也

自然科学研究機構生理学研究
所発達生理学研究所認知行動
発達機構研究部門
専門研究職員，理学博士

1997 年東京大学理学部生物化学科卒業。1999 年同大学院理学系研究科生物化学専攻修士課程修了。2004 年総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻博士課程修了。博士（理学）。生理学研究所研究員，オックスフォード大学客員研究員を経て，2006 年より現職。

SAKATANI, Tomoya, PhD

Postdoctoral Fellow, Division of Behavioral Development, National Institute for Physiological Sciences, National Institutes of Natural Sciences

1997 Graduated from the University of Tokyo, Faculty of Science. 2004 Obtained PhD from the Graduate University for Advanced Studies (SOKENDAI). 2004 Postdoctoral Fellow at NIPS. 2005 Visiting Fellow at the University of Oxford, UK. 2006 Postdoctoral Fellow at NIPS.

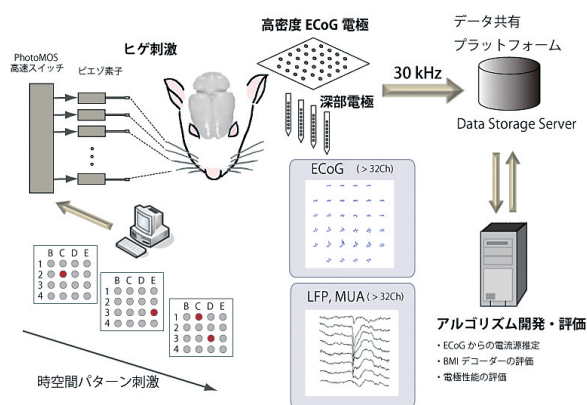
■ 研究内容

本プロジェクトでは、ECoG駆動型の高精度BMIの実現にむけて、生理学的知見に立脚した脳情報解読技術を開発します。具体的には以下の3つを目的とします。(1)ECoG計測と同時に大脳皮質各層の神経活動を記録することで相互の関係を明らかにする。(2)ECoG信号から皮質深部の神経活動を推定することで、解剖学的情報を反映した頑健性の高い高精度な脳情報解読技術を開発する。(3)高精度BMIに最適なデザインの高密度ECoG電極を設計・評価する。

上記の目的を達成するには、きちんと制御された条件下で、解剖学的構造の明らかな領域から神経応答を記録する必要があります。そのため本研究では麻酔ラットの第一次体性感覚野を対象とします。本研究では複数のヒゲを高時間解像度でそれぞれ独立に刺激する装置を新たに開発し、正確に制御された連続的な時空間パターンからなる複雑な刺激に対する応答を、多数同時記録することを実現しました。これにより、比較的単純な神経活動パターンの識別から、複雑な時空間ダイナミクスを有する連続的な神経応答の解読といった幅広い要求に対応できるデータセットを記録できます。本プロジェクトで計測された高時間空間解像度のデータは、統合データベースにおいて広く公開される予定です。

■ Research works

Toward an accurate ECoG-based brain-machine interface (BMI), we are developing a novel decoding algorithms based on neurophysiological knowledges. This project has three specific objectives: (1) Understanding the relationships between ECoGs and intracranial neuronal activities. (2) Developing new decoding methods for a robust, accurate BMI by solving inverse problems of estimating intracranial neuronal activities from observed ECoGs. (3) Evaluating an optimal design of high-density ECoG-electrode array for accurate BMI recordings. To achieve the above goals, we perform simultaneous recordings of ECoGs with the local field potentials and multiunit activities throughout the different layers in the barrel cortex of anesthetized rats in response to whisker stimulations. To deliver precise and complex stimulations, we have newly developed a computer-controlled, piezo-driven multi-whisker stimulator. This experimental design allows acquiring large datasets with a wide range of complexity. These datasets will be open for public use as a part of the BMI database.



図：ECoG, LFP, MUA 同時記録概念図

Fig. A schematic diagram for simultaneous recordings of ECoG, LFP and MUA in the rat somatosensory cortex.

「BMIのための非侵襲脳活動計測装置 NIRS-EEG システムの開発」

Development of Non-Invasive Brain Activity Measurement System Combining NIRS and EEG for BMI



井上 芳浩

(株)島津製作所医用機器事業部
技術部 副部長,
基盤技術研究所 主幹研究員

1989年株式会社島津製作所医用機器事業部技術部入社、医用機器装置の開発に従事。その後現職に至る。

INOUE, Yoshihiro

Deputy Director of Research & Development
Department Medical System Division and Senior
Researcher of Technology Research Laboratory at
SHIMADZU corporation

Since 1989, he has been developing medical equipments at SHIMADZU corporation

■ 研究内容

ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)は、新しいマンマシンインターフェースとして、医療、ロボット工学や情報工学などへの応用が期待されている。BMIを形成する要素技術の1つとして、脳活動の計測技術がある。非侵襲型の脳機能計測装置として、我々はマルチチャンネル近赤外イメージング装置(fNIRS)を開発してきた。fNIRS装置は脳表面におけるオキシ/デオキシヘモグロビンの変動を計測できるため刺激の応答による機能局在を観測することが出来る。さらに我々は、脳波計(EEG)をfNIRS装置に統合し、同時計測とデータ統合を実現したfNIRS-EEG装置を開発した。これによりお互いの装置の計測上の利点を活用することで脳信号の解読の精度を高めることに寄与した。

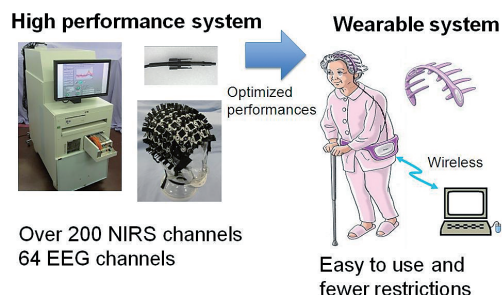
脳科学研究戦略推進プログラムでの我々の目的は、BMIリハビリテーションのための2種類のfNIRS-EEG装置を開発することである。1つは高性能可搬型システムである。高性能可搬型システムは、従来装置よりも多数のNIRSチャンネルを有し、これまでで最大の計測点数が可能となる。もう1つは携帯型システムである。携帯型システムは、実使用において、BMIリハビリテーション中に脳活動を計測することである。携帯型システムは、リハビリテーション中に簡単に脳活動の計測が可能であり、リハビリテーションによる変化のきっかけや効果判定などの情報を医療従事者にリアルタイムでフィードバックできる。

■ Research works

For medical and welfare use, robotics, information engineering and so on, brain-machine interfaces (BMI) are expected as new man-machine interfaces. One of the important component technologies for BMI is brain activity measurement technology. As non-invasive brain activity measurement system, we have been developing multi-channel functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) system. The fNIRS can examine the brain function localization by the response of stimulation because it measures the concentration change of oxygenated and deoxygenated hemoglobin on the surface of the brain. In addition, we integrated electroencephalograph (EEG) and the fNIRS, and developed fNIRS-EEG system achieving simultaneous measurement and data integration. It contributed to improving the accuracy of the decoding of the brain signal by using the advantage of the each data.

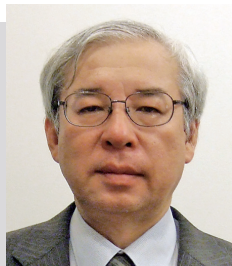
Our aim in the Strategic Research Program for Brain Sciences is the development of two types of NIRS-EEG integrated systems for BMI-rehabilitation. One is the high performance system. It has a lot more NIRS channels than our present system. It can measure the largest quantity of NIRS and EEG data ever recorded. The other is the wearable system. The purpose of the wearable system is for practical use to measure brain activity during BMI-rehabilitation. It can easily measure the brain activity while a patient is undergoing rehabilitation. The healthcare professionals can pick up a cue from the changes and evaluate the effectiveness of the rehabilitation.

NIRS-EEG integrated systems for BMI-rehabilitation



図：2種類のNIRS-EEG装置

Fig. Two types of NIRS-EEG integrated system



網田 孝司

(株)島津製作所医用機器事業部
技術部 係長

1980年株式会社島津製作所入社、東京研究所に配属、医用分析装置の開発に従事。1999年医用機器事業部技術部に異動、NIRS装置の開発に従事。その後現職に至る。

AMITA, Takashi

Assistant Manager, Research & Development
Department Medical System Division at
SHIMADZU corporation

Since 1980, he had been developing medical analytical equipments at SHIMADZU Corporation Tokyo Laboratory. In 1999, he has been assigned to Research & Development Department Medical System Division and starting developing NIRS device

■ 研究内容

高精度なBMIを実現するために必要なNIRS-EEGシステムのハードウェアおよびソフトウェアの開発を行っている。非侵襲的に脳情報を正確かつ大量に取得することが非侵襲BMIの実現のためには必須であり、そのための方策として、①多チャンネル化、②ファイバ配置の高密度化、③時間分解能の向上、が必要になる。また、④ファイバ装着の効率化、⑤脳波計との同期やデータ統合、も重要な要素であり、さらに装置の小型化や拡張性、使い易いソフトウェア、といった点も実際上必要となる。

本開発では、200チャンネル以上の計測チャンネルを持つNIRSファイバを脳波計電極と同時に高密度に装着し、(従来機の4倍)、最大40Hzのサンプリングが可能な(従来機の5倍)NIRS-EEG複合可搬型装置を開発した。さらに、それらのファイバ、電極を倍密度で装着するための全頭型ホルダを開発した。現在は全体のシステム調整とデータの検証作業を行っている。

また、将来開発すべき携帯型NIRS-EEGシステムの基本構想にも取りかかっており、全体構成や個別の要素検討を開始している。

これらの開発品がBMI技術の発展に寄与し、アプリケーションの拡大を通して人の生活そのものを改善することを確信している。

■ Research works

We are developing hardware and software of NIRS-EEG System necessary to achieve highly accurate BMI. It is indispensable to acquire a large amount of accurate brain information to achieve non-invasive BMI. The strategy is the following.

①Increasing the measurement channels, ②High density arrangement of fibers, ③Improvement of time resolution. Also it is important to improve the method of fiber installation and synchronization and data integration with EEG. In addition it is practically necessary the miniaturized system size, expandability and easy-to-use software.

In this development, the combined NIRS-EEG high performance system that has over 200 NIRS measurement channels and is able to install in a high density with EEG electrodes (4 times the conventional system) was developed. This system can sample 40Hz or less (5 times the conventional system). In addition, whole head holder to install those fibers and electrodes by the double density was developed. The adjustment of the entire system and the verification of data are being done now.

Moreover, we are beginning the schematic plan of a wearable system that should be going to develop in the future. The entire structure and an individual element examination begin.

We believe the contribution of these development systems to the development of the BMI technology, and the improvement of the life of the person through the expansion of the BMI application.

NIRS-EEG integrated systems for BMI



High Performance System



Fiber and Electrode Holder

「BMI のための入出力系デバイス技術開発と脳神経倫理的検討」

Input and Output Devices and Ethics for BMI



横井 浩史

電気通信大学大学院情報理工学研究科知能機械工学専攻教授（本務）
東京大学大学院情報学環教授（併任），博士（工学）

東京大学大学院工学系研究科精密機械工学専攻准教授を経て，2009年6月より現職。

YOKOI, Hiroshi, PhD

Professor, Graduate School of Informatics and Engineering, Department of Mechanical Engineering and Intelligent Systems, The University of Electro-Communications

Visiting Professor, Interdisciplinary Information Studies, The University of Tokyo

2004-2009 Associate Professor, Department of Precision Engineering, The University of Tokyo. 2009- Present position.

■ 研究内容

国立大学法人東京大学では，非侵襲・低侵襲BMIの実社会への適用研究を構築することを目的として，研究業務を開始した。研究課題は，BMI用埋め込み型センサ技術開発のために「次世代マルチ電極の開発（担当：鈴木隆文）」，信号の情報処理技術と外部機械の設計制御技術の開発のために「感覚入力のフィードバックを有する電動装具制御技術の開発（担当：横井浩史）」，これらの技術を適正に運用するための総合的枠組みとして「BMIの脳神経倫理的および法的枠組みに関する研究（担当：佐倉統）」により構成される。

我々のグループは，感覚入力のフィードバックを有する電動装具制御技術の開発を主題として，運動と感覚の機能補助と代替を行うシステムの開発を目指して，機械学習機能を有する個性適応制御技術と福祉医用機械の開発を研究主題としている。個性適応技術は，人や自然環境など多様な時変性を有する対象に対して，機械学習の考え方をを用いることにより，状態変化に適切に対応する制御規則を後天的に獲得する機能を実現する技術である。これを非侵襲・低侵襲BMI技術と組み合わせることにより，切断者の機能代替のための筋電義手や，脳卒中や脊髄損傷による運動系の麻痺の補助のためのパワーアシスト機や電気刺激装置など，人の運動機能を適応的に補助または代替できる知能的機械の開発を行う。

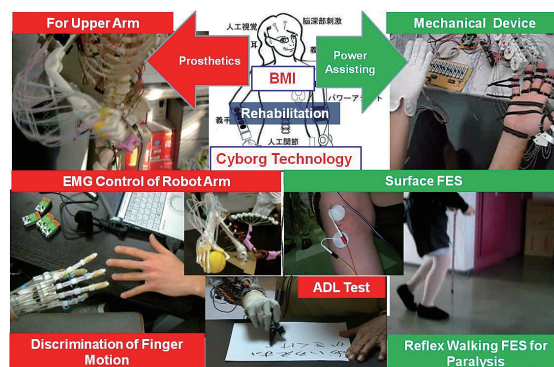


図1. 個性適応型制御技術の研究体制

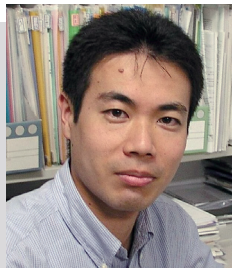
Fig.1. Research scheme of mutually adaptable control technology for man and the welfare medicine

■ Research works

The research group of University of Tokyo began the developmental study of low invasive BMI technology, and application study of feedback frame of safe and proper for society. The study subjects are structured by the following three sub theme: one is a low invasive sensor technology for input BMI device "Development of the next generation multi-electrode (by Suzuki, T.)", second is an information processing and the external powered machines as an output BMI device in "Development of control technology of powered prosthetic system with biofeedback (by Yokoi, H.)" and third is a total frame of the BMI application as "Cranial nerve ethics of BMI and research on the legal framework (by Sakura, O.)".

< Development of control technology of powered prosthetic system with biofeedback >

The development of the mutually adaptable control technology for man and the welfare medicine are focusing on crucial functionality using learning mechanism for human characteristics. The mutually adaptable control technology is in the informatics technology of machine learning field that has the novelty function to acquire the rule of control corresponding to appropriateness to the state-time variation of person and natural environment. By using this and low invasive BMI technologies, we are developing a myoelectric upper limb prosthesis for amputee, and an intelligent adaptive assist machine that can substitute person's daily living and the electric stimulators for paralysis and spinal cord trauma.



鈴木 隆文

東京大学大学院情報理工学系
研究科システム情報学専攻
講師，博士（工学）

1993 年東京大学工学部計数工学科卒業。1998 年東京大学大学院工学系研究科博士課程修了。1998-2002 年東京大学国際・産学共同研究センター助手，2002-2007 年東京大学大学院情報理工学系研究科特任講師を経て，2007 年より現職。

SUZUKI, Takafumi, PhD

Assistant Professor in Dept. Information Physics and Computing, Grad. School of Information Science and Technology, The University of Tokyo (Doctor of Engineering)

1993 B.Eng. Faculty of Engineering, The University of Tokyo. 1998 D.Eng. Grad. School of Engineering, The University of Tokyo. 1998-2002 Research Associate in Center for Collaborative research, The University of Tokyo. 2002-2007 Project Assistant Professor in Grad. School of Information Science and Technology, The University of Tokyo 2007- Present post.

■ 研究内容

次世代マルチ電極の開発：

皮質脳波をベースとしたBMIシステムの実現に向けて，下記の基盤的技術の研究開発を行っています。

(A)皮質脳波計測用電極の研究開発

連携先：生理学研究所G(課題A)，

新潟大学G(課題B 長谷川功教授)

脳表と皮質内での同時多点神経信号計測が可能な神経電極の開発を目指して，網状電極をはじめとした様々な形状，サイズの皮質脳波電極の設計・試作を行っています。連携先と共同でラットおよびサルを用いた評価実験を行うとともに，長期にわたる安定計測を目指し，形状・チャンネル数の面での改良等を行っています。また，現在臨床で使用されているシリコンゴムベースの皮質脳波電極に比べて遥かに柔軟で高密度なものが実現可能であるため，次世代のヒト用皮質脳波電極の開発という目的も有しています。

(B)神経信号処理システムの研究開発

連携先：大阪大学G(課題A)

皮質脳波ベースのBMIシステムの臨床応用の実現には，主に感染防止の観点から，神経信号処理システム(皮質脳波信号の増幅，フィルタリング，A/D変換，外

部機器への通信)を皮下に完全に埋め込み，無線で外部機器へと送信することが必須です。このためのシステム構築を，阪大Gと連携して進めています。

(C)次世代神経電極の研究開発

連携先：生理学研究所G(課題A)

さらに次世代のBMIシステム用神経電極の開発を目指して，主に，柔軟化と多機能化のキーワードを掲げて研究開発を行なっています。一例として，神経信号計測機能に加えて電気化学的な計測機能を備えたプローブの開発を進めています。

■ Research works

In order to realize clinical applications of ECoG-based BMI systems, we are developing fundamental technologies as follows:

(A) Flexible ECoG electrode arrays

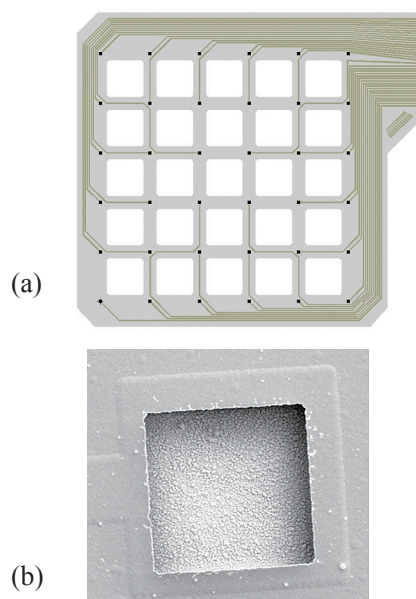
- Mesh structure, high density
- Parylene-C substrate

(B) Implantable Devices for ECoG signal processing

- Chip for amplifier and A/D converter
- Wireless transmission

(C) Next generation neural probes

- Flexibility
- Multi-functions



図：(a) 皮質脳波計測用網状柔軟神経電極の構造と (b) 電極部の走査電顕写真(一辺 50 μ m)

Fig. (a) Flexible mesh ECoG electrode (b) SEM image of a recording site (50 μ m \times 50 μ m)



佐倉 統

東京大学大学院情報学環
教授、理学博士

1985 年東京大学文学部心理学科卒業。1992 年京都大学大学院理学研究科博士課程修了。理学博士。1990 年-1993 年三菱化成生命科学研究所, 1993 年-2000 年横浜国立大学経営学部, 1995 年-1996 年フライブルク大学情報社会研究所, 2000 年-2007 年東京大学大学院情報学環助教授を経て, 2007 年より同教授。

SAKURA, Osamu, PhD

Professor, Interfaculty Initiative in Information Studies, The University of Tokyo

1985 Graduated from Department of Psychology, Tokyo University. 1992 Awarded the degree of Ph.D from Department of Zoology, Graduate School of Science, Kyoto University. 1993 Associate Professor, Faculty of Business Administration, Yokohama National University. 1995 Visiting Researcher, Institut für Informatik und Gesellschaft, Freiburg University. 2000 Associate Professor, Interfaculty Initiative in Information Studies, University of Tokyo. 2007 Full Professor of the same institution.

■ 研究内容

BMIの脳神経倫理学的研究として、おもに以下の3つを研究している。

(1) 脳プロ倫理相談窓口の設立

BMIの特徴である萌芽的技術であることと学際的領域であることの両方に対応した、倫理的・社会的・法的諸問題解決の体制を実現するため、運営委員会直下にプロジェクト参加研究者を対象とした「脳プロ倫理相談窓口」を開設した(課題Bの東京大学・赤林朗グループと共同)。このようなベンチサイド・コンサルテーション型の研究倫理相談が公式に実現している大型プロジェクトは、日本ではほぼ最初であり、世界的にも国家主導のプロジェクトではきわめて珍しい事例である。

(2) BMIの倫理的問題の抽出

倫理相談窓口の準備・試行段階で、BMIに特有の倫理的社会的問題を抽出し、全体像をマッピングする作業をおこなった。研究開発過程における関連分野の多様性、開発成果物の社会との距離が不明確であること、研究開発意図と離れた受け取り方を社会がする傾向が強いことなどが、他の萌芽的技術と比較したときのBMIの特徴である。

(3) 社会とのコミュニケーションと社会ニーズの把握

社会とのコミュニケーションを実現するために、専門家と参加者の双方向性を促進するようデザインした科学カフェやワークショップを開催している。その際に、アンケートやインタビューをおこなうことで、BMIに関する社会からの認識およびニーズと、専門家の側の認識の相違を比較調査している。その相違を調整し、社会ニーズを研究開発に反映させるための手法を、ナノテクやGMOなどの先行事例と比較しつつ、検討している。

■ Research works

My study areas are neuroethics and public communication of BMI, mainly the following three.

1) Benchside ethics consultation.

R&D of BMI, as well other emerging technologies including GMO and nanotech, relates various fields from material engineering to clinical neurosurgery. That means the ethical and social issues which the researchers realize are totally different both in those natures and in those contents. Thus we started benchside ethics consultation (BEC) with Prof. Akabayashi's group of bio/medical ethics. This kind of consultation is almost first trial of national big project. We received 11 consults during Aug. 2008 – Mar. 2010. Almost all counselees have been satisfied with our advices.

2) Mapping ethical issues of BMI.

We have gathered ethical and social issues of BMI through interviews with researchers and the BEC. The scientists wanted to know public opinions, and to have the opportunities for discussion about ethical and social aspects of their research. We have published Newsletters in order to encourage communication among researchers of the program.

3) Public communication of BMI.

There is a big gap between the public and the experts about the image of BMI. This gap should be reduced for "real" application of emerging technology like BMI. Our activities include both theoretical studies and actual practice of public communication, such as café scientifique and workshop.

「高解像度人工網膜電極の開発・評価」

Development and Assessment of High-Resolution Visual Prosthesis



不二門 尚

大阪大学大学院医学系研究科
医用工学講座感覚機能形成学
教授, 医学博士

1978 年東京大学大学院工学研究科修士課程（物理工学）修了。1982 年大阪大学医学部卒業。1988 年国立大阪病院眼科医員, 1992 年大阪大学医学部眼科助手, 1996 年同講師, 1998 年大阪大学医学部器官機能形成学教授（眼科兼任）を経て 2001 年より現職。

FUJIKADO, Takashi, MD, PhD

Professor, Dept. of Applied Visual Science and Dept. of Ophthalmology, Osaka University Medical School

1978 Completed the MS in the University of Tokyo, Dept. of Applied Physics. MD(1982) and PhD (1988), Osaka University Medical School and Graduate School of Medicine. 1985-1987 Resident, 1993-1996 Lecturer, 1997-1998 Assistant Professor, Dept of Ophthalmology, Osaka University Medical School. 1999-Present position.

■ 研究内容

人工網膜のJapanese Consortium(PI:故田野保雄大阪大学眼科教授)に, 2001年より参加している。現在は脳プロB “高解像度人工網膜電極の開発・評価”のPIを担当している。わが国独自の脈絡膜上-経網膜刺激(STS)方式による人工網膜の実用化に向けて, 中期的慢性臨床研究を開始している。本方式は, 強膜ポケット内に電極を置く方式のため, 網膜に直接電極が接する欧米の方式と異なり安全性が高いのが特徴になっている(図1A)。

本方式によるトータルシステムを埋め込んだ, 進行した網膜色素変性患者の患者さんのX線写真を図1Bに示す。機能試験では, 箸箱の位置を同定することに成功した。

■ Research works

Japanese consortium of artificial retina has started in 2001 (PI was late Prof. Tano at Osaka University). I was at first involved as a team leader of functional assessment for artificial vision and now working as the

PI of BMI program “Development and assessment of high-resolution electrode of artificial retina”. We have started to do semi-chronic clinical trial to implant the originally-developed system of artificial retina named suprachoroidal-transretinal stimulation (STS). In the STS system, the stimulating electrode is implanted in the scleral pocket, in which retinal damage is theoretically much smaller compared with epi- or sub-retinal system. (Fig. 1A) The system was successfully implanted in the patient of advanced retinitis pigmentosa (Fig. 1B) and the functional testing showed that this patient can recognize the position of high-contrast target such as a box of chopsticks.

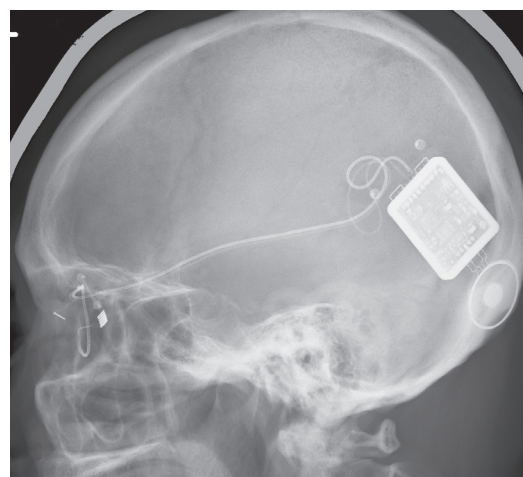
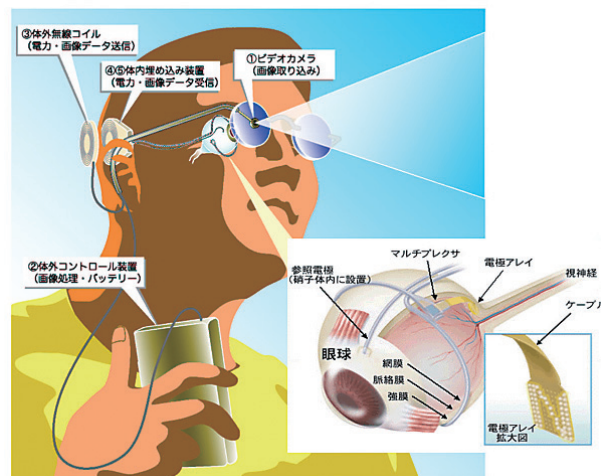
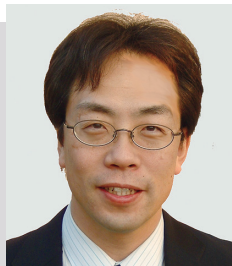


図1 : STS 型人工視覚システムの概要 (A)と、STS 型人工視覚システム埋植後の X 線画像 (B)

Fig1. The scheme of STS-artificial visual system (A) and the X-ray image of a patient implanted with STS system (B).



瓶井 資弘

大阪大学医学部
准教授, 医学博士

1988 年大阪大学医学部卒業。大阪大学医学部講師, 京都府立医科大学講師を経て, 2006 年より現職。

KAMEI, Motohiro, MD, PhD

Associate Professor,
Osaka University Graduate School of Medicine

1988 Graduate from Osaka University Graduate School of Medicine. 1996 Assistant Professor, Osaka University Graduate School of Medicine. 2000 Associate Professor, Kyoto Prefectural University of Medicine. 2006- Present position.

■ 研究内容

高齢化社会を迎え, 視覚障害原因の上位を占める加齢黄斑変性や網膜色素変性などで社会的失明に到る患者の数が増加している。特に網膜色素変性に対しては, 現在有効な治療法がないが, 失明に至った症例でも, 網膜内層の細胞は残存しており, 網膜を電気刺激すると, 擬似視覚を感じ得ることが報告され, その現象を利用した人工網膜の開発が世界各国で始まっている。

われわれは, このような失明眼に網膜刺激電極を埋植し, 網膜神経節細胞を電氣的に刺激し, 視覚機能を再生することを目指した, 「網膜刺激型電極による人工視覚」の研究開発を行ってきた。研究チームの中で, 私は, 刺激電極の生体適合性, 侵襲の少ない術式の開発, 電極刺激により得られる視覚機能の評価などの研究を行なっている。

本邦独自の方式である脈絡膜上—経網膜刺激方式(STS方式)を開発し, この方式による人工視覚システムが, 1年に渡り安全で, かつ, 有効な刺激を網膜に与え, 視中枢に活動電位得られることを家兎眼において実証した。

更に, 失明した網膜色素変性患者6名に対して, STS方式による人工網膜を用いた急性, および亜急性臨床試験を行った(9もしくは49極電極)。実際の埋植手術を担当し, 合併症をきたすことなく黄斑近傍に強膜ポケットを作成し, 刺激電極を埋設することに成功した。それにより, 有効な人工視覚を得ることに成功した。

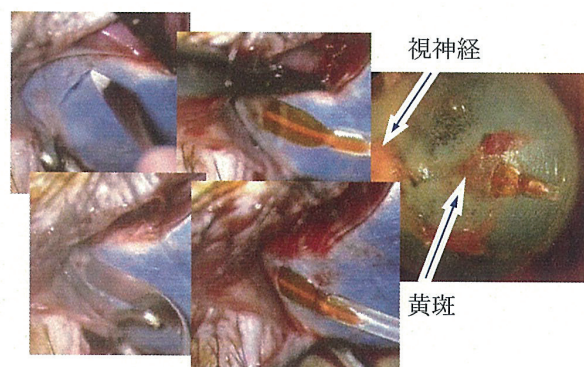
■ Research works

No effective treatment currently exists for the blindness caused by photoreceptor degeneration in diseases such as RP. The use of a retinal prosthesis is a potential method to restore vision by stimulating preserved neural cells or neural axons artificially.

The Japanese Artificial Vision Project was begun in 2001 as a national project. I take charge of Assessing Biocompatibility, developing Surgical Technique and evaluating safety and effectiveness.

I demonstrated that the elicitation of Electrically-evoked potentials by suprachoroidal - transretinal stimulation (STS) from the rabbit retinal degeneration model for as long as one year.

Our team proceeded to acute and sub-acute trials on humans, and prototype electrodes were tested totally in 6 patients with advanced retinitis pigmentosa (RP). I successfully performed the surgery including creating a scleral pocket and implanting the stimulating electrodes. The patients reported perceiving localized phosphenes, motion of phosphenes and could grasp a bar in front of them.



図：サル眼を用いた電極挿入

Fig. STS stimulating electrodes implantation in a monkey eye



森本 壮

大阪大学大学院医学系研究科
医用工学講座感覚機能形成学
講師，医学博士

1997 年大阪大学医学部医学科卒業。2005 年大阪大学大学院
博士課程修了。2009 年大阪大学大学院医学系研究科視覚情
報制御学助教を経て，2010 年より現職。

MORIMOTO, Takeshi, MD, PhD

Associate Professor,
Department of Applied Visual Science,
Osaka University Graduate School of Medicine

1997 Osaka University Medical School. 2005 Osaka University
Graduate School of Medicine. 2009 Assistant professor,
Department of Vision Informatics, Osaka University Graduate
School of Medicine. 2010- Present position.

■ 研究内容

1) 網膜色素変性患者の脈絡膜上経網膜刺激 (STS) 型人工視覚の埋植の適応のための残存網膜内 層機能の評価方法の開発

我々はこれまでに経角膜電気刺激を用いた残存網膜
機能の評価方法を開発してきた¹。

角膜から網膜に電気刺激を行うと擬似光覚（ホスフェ
ン）が生じ，ホスフェンが生じる電流強度やホスフェ
ンが生じる場所は患者の病態によって変わります。こ
の性質を利用して患者ごとの網膜に残存している内層
機能进行评估しております。

2) STS 型人工視覚を埋植した患者の視機能評価 人工視覚を埋植した患者が実際に物体を認識できる かどうかの評価を行っています。

3) 電気刺激を用いた網膜視神経保護効果の研究 電気刺激を網膜視神経に行うと神経保護効果があるこ とを世界で初めて見出し²，その効果について基礎研 究を行う³⁻⁵とともに臨床応用に取り組んでいます⁶。

■ Research works

1) Evaluation of residual retinal function in blind patients with retinitis pigmentosa for selection of implantation of suprachoroidal transretinal stimulation (STS) system.

We developed the evaluation method of residual inner
retinal function in blind RP patients by using
transcorneal retinal stimulation(TES)¹. TES evokes
light sensation, “phosphene” in patients. The position
of phosphene on visual field and the brightness of
phosphene depend on the residual retinal function in
patients. Now the method of evaluation of phosphene
evoked by TES is under investigation.

2) Evaluation of visual function in patients after the implantation of STS system.

We evaluate the visual function in patients after the
implantation of STS system.

Visual function tests such as the test of discrimination
of sticks with different thickness are now performed.

3) Neuroprotection of retinal neurons by using TES

We first reported the neuroprotective effect of electrical
stimulation on injured retinal ganglion cells².

Now we investigate the mechanism of neuroprotective
effects on injured retinal neurons in experiments³⁻⁵,
and now are trying clinical application of TES for
various retinal and optic nerve diseases⁶.

References

1. Morimoto T et al, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 ;244:1283-92.
2. Morimoto T et al, *Neuroreport*.2002 ;13:227-30.
3. Morimoto T et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 ;46:2147-55.
4. Morimoto T et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 ;48:4725-32.
5. Morimoto T et al, *Exp Eye Res* 2010; 90:285-291
6. Fujikado T et al, *Jpn J Ophthalmol*. 2006 ;50:266-73.



澤井 元

大阪大学医学系研究科統合生理学講座
准教授, 医学博士

1982 年大阪大学人間科学部卒業。1985 年大阪大学大学院医学系研究科医学修士課程修了。1988 年大阪大学大学院医学系研究科博士課程退学後、弘前大学医学部助手、大阪大学医学部助手、McGill 大学附属モントリオール総合病院招聘研究員、1994 年岡山県立大学助教授を経て 2000 年より現職。

SAWAI, Hajime, PhD

Associate Professor,

Department of Integrative Physiology,

Osaka University Graduate School of Medicine

1982 Graduated from Osaka University, Faculty of Human Sciences. 1988 Leaving from the doctoral course in Osaka University Graduate School of Medicine, Research Associate in Hirosaki University, then in Osaka University. 1992 Obtained a degree from Osaka University Graduate School of Medicine. 1994 Associate Professor in Okayama Prefectural University. 2000- Present position.

■ 研究内容

高密度電極アレイを用いた脈絡膜上—経網膜電気刺激 (suprachoroidal transretinal electrical stimulation, STS) に対する視覚中枢の応答の時空間特性を調べるために、膜電位感受性色素を用いた視覚皮質の電位応答の in vivo イメージングを実施している。

麻酔非動化したRCS ラット眼球に単発の二相性定電流パルス刺激を加えると、対側一次視覚野において一過性の脱分極応答が局所で観察された。この応答の立ち上がり潜時は 10 ms以下で頂点潜時は20-25 msであり、誘発電位の時間経過にlatency酷似していた。応答の広がりや楕円形で刺激電流値をあげると拡大した。この脱分極性応答の中心は眼球の刺激点を 1 mmずらすとシフトした(図参照)。

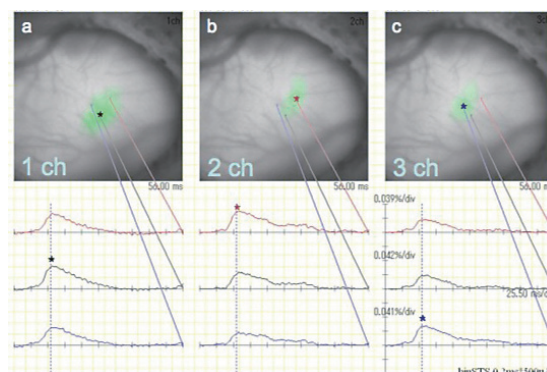
また, in vitro機能評価系を確立するために、ラット網膜摘出標本での膜電位イメージングを行った。摘出眼球から網膜伸展標本を作製し、膜電位感受性色素で約1時間染色した。底面に刺激電極を配置した特注チャンバーに網膜標本を神経線維層を上にして置き、単発矩形パルス刺激を加えると電極部位を中心に持続時間 3-5 msの脱分極性応答が見られた。この応答はTTXの投与により消失したことから、電気刺激による神経節細胞の興奮を反映していると考えられる。

■ Research works

In order to establish spatial and temporal properties of the visual cortical response to suprachoroidal transretinal electrical stimulation (STS) via a high-density microelectrode array for retinal prosthesis, developed by Professor Jun Ohta's group, I performed voltage sensitive dye (VSD) imaging of STS-evoked response in the primary visual cortical area (V1) of anesthetized and immobilized RCS rats.

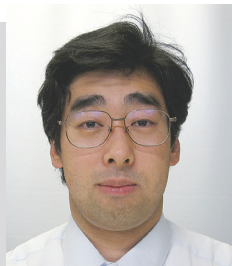
After a single biphasic electrical pulse applied to the rat eyeball via a microelectrode on the sclera, transient depolarization was evoked in V1. The onset and peak latencies were around 10 and 25 ms, respectively, which were well corresponded to those of the evoked cortical potentials. The area of the depolarizing response was localized and oval. The area became larger as the increase of stimulus current. The center of the response was retinotopically corresponded to the stimulation point in the eye, and shifted when the stimulus point of the eyeball was moved by 1mm (see Fig).

Moreover, to establish the in vitro evaluation system, VSD imaging have been doing in the isolated whole retina. The retina was removed from the rat eyeball, and incubated in aerated medium containing VSD for an hour. The VSD-stained retina specimen was placed on a custom-designed chamber that arranged the stimulation electrode in the bottom. A single electrical pulse induced brief retinal excitation localized on the electrode. The evoked response seems to be derived from the ganglion cell because it disappeared by application of TTX.



図：STS に対する VSD イメージング
刺激部位を 1 mm ずらすと応答の中心 (*) がシフトした。

Fig. VSD imaging of V1 responses to STS applied to neighboring electrodes, 1mm apart each other.



三好 智満

大阪大学大学院医学系研究科
統合生理学講座
助教, 医学博士

1993 年大阪大学医学部医学科卒業。1998 年大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了。1998 年より現職。

MIYOSHI, Tomomitsu, MD, PhD

Assistant Professor,
Department of Integrative Physiology,
Graduate School of Medicine, Osaka University
1993 M.D., Osaka University. 1998 Ph.D. (Medicine), Osaka University. 1998- Present position.

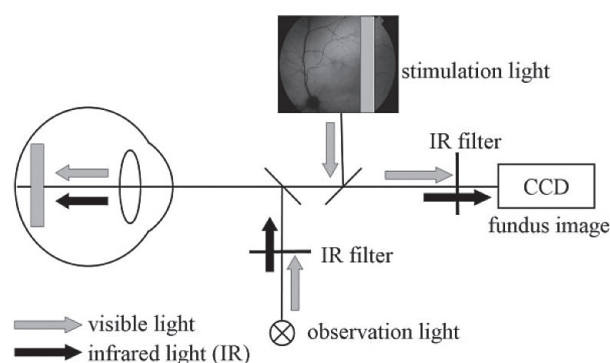
■ 研究内容

研究グループの一員として, 人工網膜システムや刺激電極の生理学的評価を行っています。特に本プロジェクトにおいては, 共同研究者と共に, 内因性シグナル計測による網膜機能イメージングを動物に対して行っています。私たちは, 近赤外光の反射の変化を用いた *in vivo* の網膜イメージングシステムを確立しています。このシステムを用いて, 光刺激や網膜への電気刺激によって活性化された網膜の領域を二次元的に可視化することができます(大川ら, *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48:4777-4784, 2007)。この方法を用いて, 新しい高解像度型電極の生理学的な有用性を評価しています。この他にも, 単一ユニット記録, マルチユニット記録, 誘発電位, 多チャンネル記録など, 他の電気生理学的手法も用いて, 本研究を遂行しています。

■ Research works

As a part of the research group, I study the physiological evaluation of the retinal prosthetic system and the stimulating electrodes. Especially in this project, retinal functional imaging by intrinsic signal measurement is performed in animal experiment with our colleagues. We established the *in vivo* retinal imaging system using the reflectance changes of near-infrared light in relation to the neural activities. This

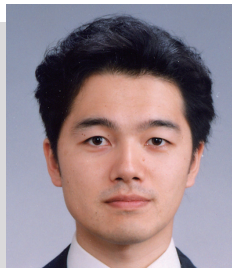
imaging system can two-dimensionally visualize the retinal area activated by light or focal electrical stimulation (Okawa et al., *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48:4777-4784, 2007). This helps evaluation of physiological feasibility of the new high-resolucional electrodes. In addition, the other neurophysiological techniques, such as single/multi-unit recordings, electrical evoked potentials and multichannel recordings, are also applied to this study.



図：網膜内因性シグナルイメージングシステム。観察光として近赤外光を網膜に照射する。網膜からの反射を眼底カメラシステムを介して CCD カメラで記録する。

Fig. Retinal intrinsic signal imaging system.

As observation light, near-infrared light illuminates retina. Its retinal reflection is recorded by CCD camera through a fundus camera system.



神田 寛行

大阪大学大学院医学系研究科
助教, 博士 (医学)

1998 年静岡大学理学部物理学科卒業。2000 年名古屋大学大学院工学研究科博士前期課程修了。2001 年(株)ニデック (人工視覚研究所配属) を経て, 2009 年より現職。

KANDA, Hiroyuki, PhD

Associate Professor, Graduate School of Medicine,
Osaka University

1998 Department of Physics, Faculty of Science, Shizuoka University. 2000 Graduate School of Engineering, Nagoya University. 2001 Vision institute, NIDEK CO., LTD. 2009- Present position.

■ 研究内容

我々の研究グループでは人工網膜の研究開発を行っている。人工網膜とは、網膜の疾患で重度視覚障害に至った患者を対象に、網膜の機能を工学機器で代用して視覚の再建を行う体内埋込型の医療機器である。主な対象疾患は網膜色素変性である。この疾患は我が国の失明原因疾患の3位を占めるほど患者数が多いにも関わらず、現在のところ有効な治療法は存在しない。従って、人工網膜の実用化は社会的急務であるといえる。

このプロジェクトにおける私の担当は、動物実験による人工網膜の機能性と安全性の評価である。機能評価では人工網膜から網膜への電気刺激で生じる神経興奮の分布を網膜機能イメージング法で計測し、空間分解能の推定や高解像度の電極設計へのフィードバックを行っている。安全性評価では、人工網膜の長期間の通電における電流強度と網膜損傷の関係について組織学的に検証し、どの程度の電流強度までなら生体安全性が保たれるか調べている。

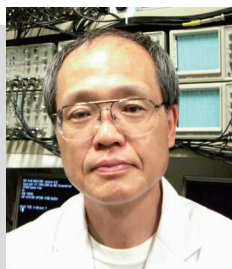
■ Research works

Our research group has developed a retinal prosthesis. This retinal prosthesis compensates for the function of damaged photoreceptors in the patients using electrical devices. The target group for use of this retinal prosthesis is patients suffering from retinitis pigmentosa. Although retinitis pigmentosa is the third most common cause of blindness in Japan, there is no effective treatment for this disease at present. We thus expect that the retinal prosthesis will prove to be an effective future treatment modality for this disease condition.

My research in this project is the evaluation of the efficacy and safety of the retinal prosthesis. In efficacy evaluation, spatial resolution of the retinal prosthesis was assessed using retinal optical imaging. Retinal optical imaging of intrinsic signal is a new technique that can detect stimulus-induced activity as a change of light reflectance. In safety evaluation, the relationship between long-term electrical stimulation and retinal damage was histologically examined. I hope that my research contributes to further development of the retinal prosthesis.

「BMI用マルチニューロン記録解析法の開発と神経可塑性の解析」

Development of Multineuronal Recording for BMI and Analysis of Neuronal Plasticity by BMI



櫻井 芳雄

京都大学大学院文学研究科心理学研究室
教授，医学博士

1981年京都大学大学院文学研究科博士課程中退。1981年広島大学総合科学部助手，1985年富山医科薬科大学（現富山大学）医学部助教授，1996年京都大学霊長類研究所助教授を経て，1999年より現職。

SAKURAI, Yoshio, PhD

Professor,
Graduate School of Letters, Kyoto University

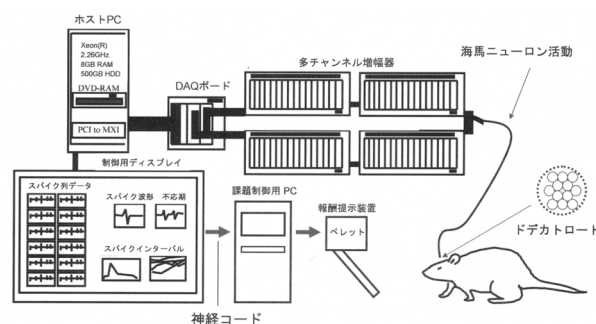
1981 Doctoral course in Graduate School of Letters, Kyoto University. 1981 Assistant Professor in Department of Behavioral Sciences, Hiroshima University. 1985 Associate Professor in Department of Psychology, Toyama Medical & Pharmaceutical University (Toyama University at present). 1996 Associate Professor in Primate Research Institute, Kyoto University. 1999- Present position.

研究内容

本研究は新たなマルチニューロン活動記録・解析法を開発し，高精度なBMIシステムを構築する。そしてBMIシステムを活用したニューラル・オペラント課題をラットに行わせ，BMI惹起性の神経回路網の可塑的变化を明らかにする。これまでに，BMIを介し海馬のマルチニューロンの発火頻度と同期発火（神経コード）を行動の代わりとして機能させると，発火頻度と同期発火共に短時間で変化することがわかった。

Research works

We are developing innovative techniques of multineuronal record and analysis in animals for a high-performance brain-machine interface (BMI). Training rats in a neuronal operant task with the BMI, we will detect BMI-induced plastic changes of neuronal networks in the rats. To the present, we show that when firing frequency and synchrony (neuronal code) of hippocampal neuronal population work instead of behavior, they change remarkably in short periods.



図：BMIシステムによるニューラル・オペラント課題

Fig. Neuronal operant task with BMI system

「BMI」操作性向上を可能とする脳可塑性誘導手法の研究開発

Research and Development of Neuroplasticity-Inducing Technologies to Assist BMI Operation



美馬 達哉

京都大学大学院医学研究科附属脳機能総合研究センター
准教授, 博士 (医学)

1990 年京都大学医学部医学科卒業。1990 年京都大学医学部附属病院神経内科 (研修医)。1991 年大阪府済生会野江病院神経内科勤務。1997 年京都大学大学院医学研究科博士課程修了。1997 年米国国立衛生研究所国立神経病研究所 (NINDS, NIH) ヒト運動制御研究室海外特別客員研究員。2000 年京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター助教。2008 年より現職。

MIMA, Tatsuya, MD, PhD

Associate Professor, Human Brain Research Center,
Kyoto University Graduate School of Medicine

1990 Graduated from Kyoto University School of Medicine. 1990 Neurology resident at Kyoto University Hospital. 1991 Neurologist at Department of Neurology, Noe hospital. 1997 Ph.D. of Kyoto University Graduate School of Medicine. 1997 Research Associate of NINDS, National Institutes of Health, MD, U.S.A. 2000 Assistant Professor, Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine. 2008 Associate Professor, Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine.

■ 研究内容

BMI研究はこれまで脳活動センシングと情報抽出技術の改良開発に重点がおかれてきた。われわれはこれを補完する要素技術への画期的アプローチとして、脳梗塞の回復やヒトの学習に重要な役割を果たす脳の可塑性がBMIの開発と利用にも重要であることを実証し、脳可塑性を利用したBMIの効率化手法を開発することを本研究の目的とする。このために、侵襲的および非侵襲的脳活動計測によってヒト脳機能を精密に把握し、ヒトの非侵襲的脳刺激を用いた介入を加えることでBMI操作に適した脳活動を誘導する技術(例えば、脳波振幅増大)の開発を目指す。既存のBMI技術の改良と新たな技術開発を促し、非侵襲型運動出力型BMIの操作性向上につながると期待される。

また、BMI技術の新しい可能性として、治療型BMIつまりBMIのリハビリテーションへの応用も研究中である。だが、こうした観点からの治療型BMI技術の研究開発は国内外でも数少ない。われわれは、脳プロB課題のなかで、BMIと脳可塑性を研究テーマとし、BMIと脳可塑性に関する臨床的研究および脳可塑性を利用したBMI効率化の研究開発を遂行するなかで、

新しい非侵襲的なヒト脳可塑性誘導手法を開発した (Koganemaru et al., 2009, Thabit et al. in press)。今後の研究計画としては、この新しく開発された手法を治療型BMIに臨床応用することを目指している。

■ Research works

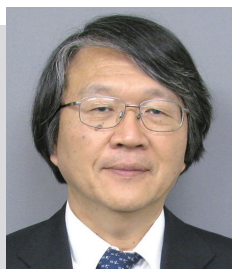
Previous studies in brain-machine interface (BMI) focused on the research and development of the technology to detect brain activation and to extract information. In contrast, the aim of our project is to understand the relevance brain plasticity for BMI studies and to develop a new method to facilitate the man-machine alignment in BMI by exploiting the brain plasticity because we have been studying the human motor plasticity and its application to neuro-rehabilitation. For example, we can imagine that the development of the brain wave-enhancing technology would enable us to increase the S/N ratio of the electroencephalographic signal. We will also try to map various human brain functions in detail by non-invasive and invasive methods. Our project will lead to the innovation in BMI, especially in the field of non-invasive motor output-type BMI.

Currently, we are putting our efforts in researches of the therapeutic BMI or neuro-rehabilitation using BMI, which have been rarely studied so far. We have accomplished the development of new methods to induce human motor plasticity noninvasively using transcranialmagnetic stimulation (TMS) (Koganemaru et al., J Physiol 2009; Thabit et al., J Neurosci. in press). We are planning to clinically apply these new techniques to neuro-rehabilitation in the context of therapeutic BMI.

References

Koganemaru S, *Mima T, Nakatsuka M, Ueki Y, Fukuyama H, Domen K (2009) Human motor associative plasticity induced by paired bihemispheric stimulation. J Physiol 587: 4629-4644.

Thabit MN, Ueki Y, Koganemaru S, Fawi G, FukuyamaH, Mima T. Movement-related cortical stimulation can induce human motor plasticity, J Neurosci in press



福山 秀直

京都大学大学院医学研究科附属脳機能総合研究センター教授，博士（医学）

1975 年京都大学医学部卒業。1983 年京都大学医学研究科大学院卒業。1976 年静岡労災病院（現浜松労災病院）神経内科勤務。1983 年京都大学附属病院神経内科医員。1985 年京都大学附属病院神経内科助手。1991 年京都大学附属病院神経内科講師。1995 年京都大学医学研究科臨床脳生理学助教授。2000 年京都大学医学研究科附属高次脳機能総合研究センター助教授を経て，2001 年より現職。

FUKUYAMA, Hidenao, MD, PhD

Professor, Kyoto University Graduate School of Medicine, Human Brain Research Center

1975 Graduate Faculty of Medicine, Kyoto University. 1983 Graduate School of Medicine, Kyoto University. 1976 Neurologist at Shizuoka Rosai Hospital. 1983 Neurology doctor of Kyoto University Hospital. 1985 Associate professor of Kyoto University Hospital. 1991 Lecturer of Kyoto University School of Medicine. 1995 Associate Professor of Kyoto University School of Medicine. 2000 Associate Professor, Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine. 2001 Professor, Department of Functional Brain Imaging, Human Brain Research Center, Kyoto University School of Medicine.

■ 研究内容

BMIを実現するにはまず何よりも脳自身の仕組みを詳しく知ることが大切です。脳機能総合研究センターでは神経内科・脳神経外科の協力を得て，高磁場の脳機能MRIと脳磁図・脳波を用いた統合的手法を用い，健常被験者での脳機能マッピングと脳活動の抽出手法の研究開発を行っています。また得られた結果を，てんかん患者における硬膜下電極を用いた皮質脳波の記録によって確認しています。

双方向BMIの実用化という観点から，運動出力に関しては，随意運動開始の意図をより早く検出する手法の開発，およびフィードバック情報に関しては，運動位置感覚や体性感覚情報のより正確なマッピングを第一の目標とする臨床研究を担当しています。

さらに，ヒトの脳可塑性誘導の非侵襲的技法を開発するために，視覚提示自律訓練法による直流電位の振幅増大の可能性を健常人及び神経疾患々者を対象に検討しています。長期間にわたるこれらの影響・脳可塑性

について今後評価できるようにするための枠組み構築を目指しています。

■ Research works

Our mission in the Human Brain Research Center is to disclose the functional localization and connectivity of the human brain, and the research for the physiological mechanisms of the central nervous system disorders.

We in collaboration with the departments of Neurology and Neurosurgery develop a system for functional mapping and interpretation of healthy brain, by means of non-invasive method integrated, such as high-magnetic field functional MRI, MEG (magnetoencephalography) and EEG (electroencephalography.) The result is carefully examined and verified with the ECoG (electrocorticography) data obtained from patients with chronic subdural electrode implantation for pre-surgical evaluation of epilepsy and other disorders.

In order to realize the bidirectional BMI of motor output and sensory feedback, our clinical studies aim two goals: (1) development of the method to detect the intention for the voluntary action as early as possible before the actual movement, and (2) precise mapping of somatic sensation processing, especially the proprioception to detect the position information of the moving body parts.

To investigate the possibility of non-invasional induction of brain plasticity for non-invasional BMI and to evaluate its therapeutic effect, we are applying visual feedback training to augment direct current potential in healthy volunteers and patients with neurological disorders. The system to evaluate long-term effect of the training and plasticity is now being developed.

「脳情報の解読と制御に関する統合的研究」

An Integrative Study on Reading and Controlling of Information in the Brain



北澤 茂

順天堂大学医学部
教授，医学博士

1987 年東京大学医学部医学科卒業。東京大学大学院博士課程修了。産業技術総合研究所主任研究員を経て 2003 年より現職。

KITAZAWA, Shigeru, MD, PhD

Professor, Juntendo University School of Medicine

1987 M.D., Faculty of Medicine, University of Tokyo. 1991 Ph.D., Faculty of Medicine, University of Tokyo. 1995-2003 Senior Research Scientist, National Institute of AIST. 2003- Present position.



吉見 建二

順天堂大学医学部生理学第一講座
准教授，博士（医学）

1985 年筑波大学第二学群生物学類卒業。1987 年大阪大学大学院基礎工学研究科生物工学専攻修士課程修了。1995 年大阪大学医学部にて博士号取得。三共株式会社主任研究員，藤本製薬創薬研究所次長を経て 2007 年より現職。

YOSHIMI, Kenji, PhD

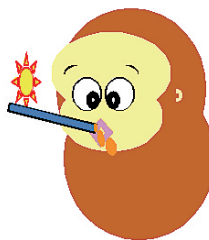
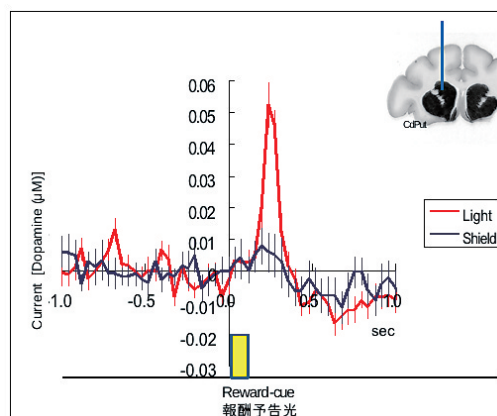
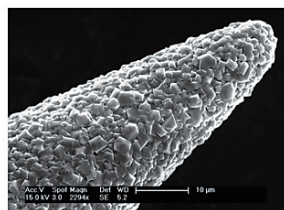
Associate Professor,
Juntendo University School of Medicine

1985 B.S. in Biology from the University of Tsukuba, Tsukuba Japan. 1987 M.S. in Engineering from the University of Osaka, Osaka, Japan. 1995 Ph.D. in Medicine from the University of Osaka, Japan. Senior Research Scientist of Sankyo Co.LTD and Fujimoto Pharmaceutical Corp. 2007- Present position.

■ 研究内容

脳の電気活動だけでなく、生化学的活動もBMIの情報源として利用しうるはずである。本研究の第一の目標は、サルやヒトなどの大型の脳にも刺入可能なボルタメトリ用の電極を開発しドパミンの放出をリアルタイムで計測する技術を開発することである。サル脳用のセンサーとしてダイヤモンド微小電極を開発し、報酬予告に対するドパミン放出を線条体で実測することに成功した。今後、パーキンソン病モデル動物において症

状とドパミンレベルの関係を明らかにする予定である。リアルタイムでドパミンレベルをモニターしながら深部脳刺激をフィードバックして、パーキンソン病の症状をコントロールする手法の開発につなげたい。

Pavlovian reward task
パブロフ型報酬課題The surface structure of a
diamond microelectrode
ダイヤモンド電極の表面

図：ダイヤモンド電極の計測電流は、報酬予告に鋭い応答を示した。
Fig. Dopamine-like currents responded sharply to a reward-cue.

■ Research works

Not only electrophysiological activities but also neurochemical changes would give us information for developing BMI, only if we are able to detect these chemical changes in the live brain. For this purpose, we developed a new electrode for voltammetry, a boron-doped diamond microelectrode, applicable for large brains of the monkey and the human. We succeeded in detecting transient dopamine release in response to a reward-cue signal in the striatum of the monkey. Using the technique, we are going to examine relationships between symptoms of the Parkinson's disease and the level of dopamine release, in the hope that we eventually develop a method for controlling the symptoms by applying deep brain stimulation according to the level of dopamine in the striatum.

「前頭葉のニューロン集団の活動から、意図・運動・知覚を分離してデコーディングするための基礎研究」

Intension Decoding by Population Activity of Monkey Prefrontal Cortex



坂上 雅道

玉川大学脳科学研究所脳科学研究センター
教授，博士（医学）

1985 年東京大学文学部心理学科卒業。1990 年同大学院人文科学研究科博士課程中退。東京大学文学部助手。1997 年順天堂大学医学部助手。2000 年同講師。2001 年玉川大学学術研究所助教授，2002 年同教授。2007 年より現職。

SAKAGAMI, Masamichi, PhD

Professor, Brain Research Institute,
Tamagawa University

1985 Graduated from University of Tokyo, Faculty of Letters, Department of Psychology. 1985-1988 Master course in Graduate School of Humanities and Sociology, University of Tokyo. 1988-1990 Doctoral course in Graduate School of Humanities and Sociology, University of Tokyo. 1990 Research Associate in University of Tokyo, Faculty of Letters. 1997 Research Associate in Juntendo University School of Medicine. 2000 Lecturer in Juntendo University School of Medicine. 2001 Associate professor at Tamagawa University Research Institute. 2002 Professor at Tamagawa University Research Institute. 2007- Present position

■ 研究内容

意図とは、目的志向的行動において保持された目標に関する情報である。本研究では、意図を知覚および運動と分離して検出するための課題を開発し、サルにトレーニングした。課題は、3種類の飲料報酬（りんごジュース、カルピス、食塩水）とそれぞれ条件付けされた6種類（3種類×2セット）の色刺激を用いて、(1)呈示された数種類の色刺激の中から1種類の刺激を眼球運動で自由に選択する自由選択課題、および(2)色刺激が1つだけ呈示され、その刺激を選択しなくてはならない強制選択課題である。これらの課題を遂行中のニホンザル前頭前野から複数チャンネル（最大64チャンネル）で単一神経細胞活動（SUA）および複数ユニット活動（MUA）、および局所場電位（LFP）の同時記録を行なった。色刺激（選択肢）呈示前後から選択前までのSUAが、どの飲料報酬を選択するか（意図）、およびどの方向に眼球を動かすか（運動）に関する情報をコードしていることが分かった。次に、自由選択課題でどの飲料報酬を選択するか（意図）についてデコーディングを行なった。デコーディングには、正規化最小二乗分類法によるアルゴリズム（Tsuchiya et al., 2008）を用い

た。SUA, MUA, またはLFPいずれの種類の神経活動データを用いた場合にも平均60%以上で正しく予測することが可能であった。予測率は前頭葉内の部位（電極刺入位置）によって異なることが分かったが、部位によっては90%以上で実際のサルの選択を予測可能であった。さらに、予測率は強制選択課題よりも自由選択課題で高かった。このことは、指示された目標を受動的に選択する場合ではなく、サル自身の判断で自由に選択する場合、つまり目的志向的行動において、前頭前野ニューロン集団は目標に関わる情報、すなわち意図をコードしていることがわかった。

■ Research works

Intension is defined as the information about a goal in goal-directed behavior. We investigated the intension-related neuronal signal in the lateral prefrontal cortex (LPFC) of monkeys while they performed reward-choice tasks. In the tasks, monkeys were asked to choose one of 3 drinks (apple juice, lactic beverage or salty water) by moving their eyes to the position of color stimulus corresponding to each drink. In the Free-choice task, where 3 different color stimuli were presented, monkeys could choose a drink freely, while in the Forced-choice task, where one stimulus was presented, monkeys had to choose the presented one. We simultaneously recorded the single-unit activity (SUA), multiple-unit activity (MUA) and local field potential (LFP) from the LPFC with multiple recording channels (maximum 64 channels) while monkeys performed the tasks. SUA data showed that about 40% of LPFC neurons coded the chosen drink information, particularly in the Free-choice task, which can be dissociated from the eye movement information. We also performed the decoding test with the Regularized Least Square Classifier method (Tsuchiya et al., 2008). The performance in decoding chosen drink was significantly more than chance in any type of data. Sometimes the performance was better than 90% dependent on recording site. And the performance was significantly higher in the Free-choice task. These results suggest that the LPFC neurons code the goal-related information, or intension, in goal-directed behavior.

「非侵襲型ブレインマシンインタフェースの研究開発」

Non-invasive Brain Machine Interface



山海 嘉之

筑波大学大学院システム情報
工学研究科 教授, 工学博士
グローバルCOEサイバニクス
国際拠点 リーダー最先端
サイバニクス教育拠点 統括者

1987年筑波大学大学院工学研究科修了。工学博士。日本学術振興会特別研究員、筑波大学機能工学系助手、講師、助教授、米国Baylor医科大学客員教授、筑波大学機能工学系教授を経て2003年より現職。

SANKAI, Yoshiyuki, PhD

Professor, Graduate School of Systems & Information
Engineering, University of Tsukuba
Leader, Cybernics Global Center of Excellence
Leader, Center for Cybernics Advanced Research

1987 Completed the doctoral course in Engineering in University of Tsukuba. 1987 Assistant Professor, 1989 Lecture, 2000 Associate Professor in University of Tsukuba. 1997 Visiting Professor in Baylor College of Medicine in Houston. 2003 Professor in University of Tsukuba.

■ 研究内容

当該研究プロジェクトでは、脳表面近傍におけるヘモグロビン変化を計測するとともに、同一箇所にて脳の活動電位を計測する複合センシングユニットによって構成される非侵襲型ヘッドマウント・ブレインインタフェースを開発することを目的としている。このセンシングユニットの先端中央部には導光柱が設置され、その周囲にEEG計測用電極を配置することで、同一箇所におけるヘモグロビン変化と脳活動電位の計測が可能となる。アーティファクトの影響を考慮し、レーザーダイオードモジュール、および、プリアンプ回路を一体化してアレイユニットとしている。このユニットを用いると任意の個数のアレイ化を実現することができる。開発した基本モジュール、アレイ化センシングユニット、信号抽出センサ、コンピュータ、上肢支援機器を接続し、動作検証用の非侵襲型ヘッドマウント・ブレインインタフェースを試作した。これを用いて、前頭葉部での基礎実験により、脳波、酸素飽和度の変化および総ヘモグロビン量の変化を計測し、当該研究開発目的を実現するための技術開発を行った。また、健常者による上肢支援機器操作に関する意思推定の基礎的実験を行い、開発したデバイスの動作試験を行った。更に、これらを更に効率よく活用できるよう電子制御系を中

心とした改良を進めるとともに、実用化を目指したシステム化を進めている。

■ Research works

The purpose of this research project is to develop a non-invasive head mounted type brain interface, which consists of complex-sensing units for detecting hemoglobin changes and EEG changes. The proposed sensing units have laser diodes, a photo diode and an EEG-electrode in one sensor module, therefore, measured data using the sensing units are insusceptible to motion artifact. Hemoglobin changes and EEG changes can be detected at the same measuring points by newly proposed and developed complex-sensing units. It is possible to construct the arrayed complex-sensing units. We could develop a simple prototype non-invasive head mounted brain interface by using the proposed/developed complex-sensing module, sensor circuit, computer and the arm support system (HAL for arm). We proposed and developed the cutting edge technology for detecting the brain activity, and had some basic experiments to measure the changes of O₂_Sat and Hemoglobin and EEG at the frontal cortex. We had basic experiments using arm-support system for healthy subject as device test, and now, we are going to develop and improve the system in order to put into practical use.

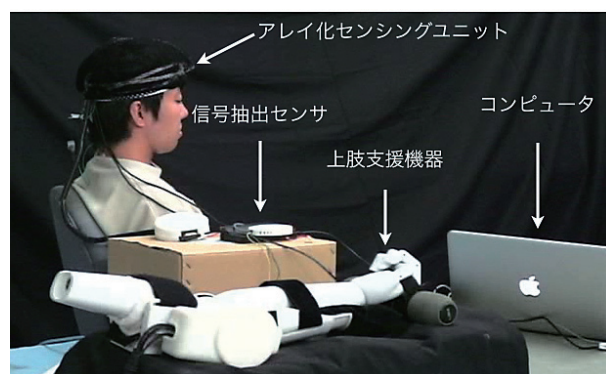
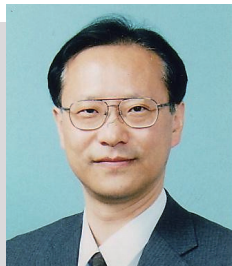


図1：試作された非侵襲型ヘッドマウント・ブレインインタフェース

Fig.1 Prototype Non-invasive Head mounted type Brain Interface

「BMI を中心とした脳科学研究に対する倫理審査手法の確立」

Developing Ethics Review Procedures in Neuroscience Research: A Focus on BMI



赤林 朗

東京大学大学院医学系研究科
公共健康医学専攻医療倫理学
分野
教授、医学博士

1983 年東京大学医学部医学科卒業。1990 年東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。医学博士。1993 年米国 The Hastings Center Visiting Scholar, 1999 年東京大学大学院医学系研究科講師, 2000 年京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療倫理学分野教授, 2003 年より現職。

AKABAYASHI, Akira, MD, PhD

Professor, Department of Biomedical Ethics,
Graduate School of Medicine,
The University of Tokyo

1983 Graduated from the University of Tokyo, Faculty of Medicine. Completed the doctoral course in Medicine at the University of Tokyo. 1993 Visiting Scholar at Hastings Center. 1999 Lecturer, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo. 2000 Professor, Department of Biomedical Ethics, School of Public Health, Kyoto University. 2003 Professor, Department of Biomedical Ethics, School of Public Health, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo.

■ 研究内容

1. 脳科学研究の倫理的・法的・社会的影響に関する調査研究
 - (1) インフォームド・コンセントにおける説明文書と同意文書の収集と分析
 - (2) インフォームド・コンセント文書の分析と査定に基づく著作物の公表
2. 脳科学研究の倫理的・法的・社会的影響に関する理論研究
 - (1) 脳科学研究における偶発的所見の倫理的問題の理論的検討
 - (2) 脳神経倫理の諸問題の文献調査と理論的検討
3. 脳プロ倫理窓口の開設と運営

■ Research works

1. Empirical studies for ethical, legal and social implications of neuroscience
 - (1) Analyzing and evaluating informed consent forms for neuroscience research
 - (2) Developing the uniformed consent form utilized for SRPBS
2. Conceptual studies for ethical, legal and social implications of neuroscience
 - (1) Reviewing conceptual issues of incidental findings involved in neuroscience research
 - (2) Reviewing various conceptual issues of neuroethics
3. Benchside Ethics Consultation



脳プロへの二大貢献

- 個別研究成果は実用的な著作物としてまとめ、脳プロ内各研究機関に配布
→ **研究成果の直接還元!**
- 脳プロ内相談窓口を通じて、各研究者からの研究倫理審査の助言依頼に対応
→ **実務面で直接貢献!**

日本脳プロELSI

国際的にアピールする日本の脳プロ
そのために必要なELSIを担う研究グループ

図：脳プロへの二大貢献

Fig. Two contributions to SRPBS



藤田 みさお

東京大学大学院医学系研究科
助教，博士（社会健康医学）

2006 年京都大学大学院社会健康医学系専攻後期博士課程修了。社会健康医学博士。東京大学大学院医学系研究科特任研究員，特任助教を経て 2009 年より現職。

FUJITA, Misao, MPH, PhD

Assistant Professor, Department of Biomedical Ethics,
Graduate School of Medicine,
The University of Tokyo

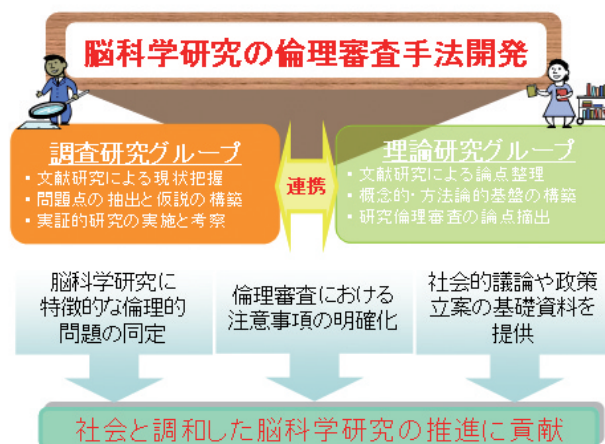
Received MPH in 2003 and Ph.D. (Public Health) in 2006 from Kyoto University, School of Public Health. 2004 Project Researcher, 2008 Project Assistant Professor, and 2009 Assistant Professor at the University of Tokyo.

■ 研究内容

1. 脳科学研究の倫理的・法的・社会的影響に関する調査研究
 - (1) インフォームド・コンセントにおける説明文書と同意文書の収集と分析
 - (2) インフォームド・コンセント文書の分析と査定に基づく著作物の公表
2. 脳プロ倫理窓口の開設と運営

■ Research works

1. Empirical studies for ethical, legal and social implications of neuroscience
 - (1) Analyzing and evaluating informed consent forms for neuroscience research
 - (2) Developing the uniformed consent form utilized for SRPBS
2. Benchside Ethics Consultation



図：脳科学研究の倫理審査手法開発

Fig. Developing Ethics Review Procedures in Neuroscience Research

林 芳 紀

東京大学大学院医学系研究科
特任助教，博士（文学）。

1998 年京都大学文学部哲学科卒業。2007 年京都大学大学院文学研究科博士後期課程修了。博士（文学）。東京大学大学院医学系研究科科学技術振興特任研究員，同特任助教等を経て，2008 年より現職。

HAYASHI, Yoshinori, PhD

Project Assistant Professor,
Department of Biomedical Ethics,
Graduate School of Medicine,
The University of Tokyo

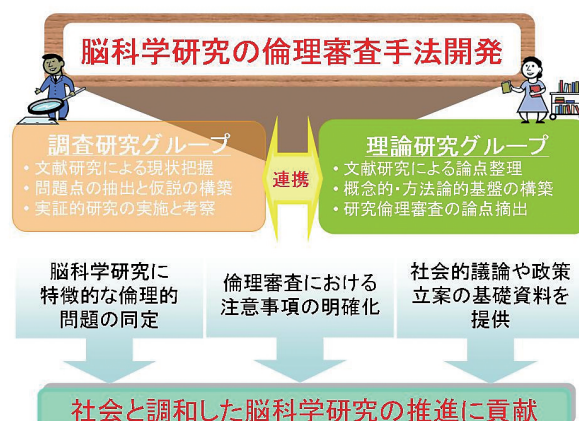
1998 Graduated from Kyoto University, Faculty of Letters. 2007 Received Ph.D. (Philosophy) from Kyoto University. 2006 Project Researcher, and 2007 Project Assistant Professor at the University of Tokyo Graduate School of Medicine.

■ 研究内容

1. 脳科学研究の倫理的・法的・社会的影響に関する理論研究
(1) 脳科学研究における偶発的所見の倫理的問題の理論的検討
(2) 脳神経倫理の諸問題の文献調査と理論的検討
2. 脳プロ倫理窓口の開設と運営

■ Research works

1. Conceptual studies for ethical, legal and social implications of neuroscience
(1) Reviewing conceptual issues of incidental findings involved in neuroscience research
(2) Reviewing conceptual issues in neuroethical problems
2. Benchside Ethics Consultation

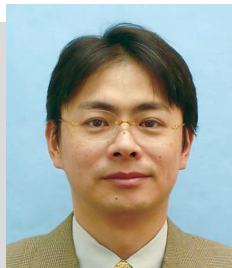


図：脳科学研究の倫理審査手法開発

Fig. Developing Ethics Review Procedures in Neuroscience Research

「筋電信号を中心とした指までを含む多自由度 BMI の開発」

Development of Multiple Degree of Freedom BMI Including to a Finger Based on EMG Signals



小池 康晴

東京工業大学ソリューション研究機構
教授，工学博士

1987 年東京工業大学工学部情報工学科卒業。1989 年同大学院修士課程修了。同年トヨタ自動車㈱入社，1991 年 ATR 視聴覚機構研究所出向，1992 年 ATR 人間情報通信研究所，1996 年博士（工学）東京工業大学。1998 年東京工業大学精密工学研究所助教授を経て，2009 年より現職。

KOIKE, Yasuharu, PhD

Professor, Solution Science Research Laboratory,
Tokyo Institute of Technology

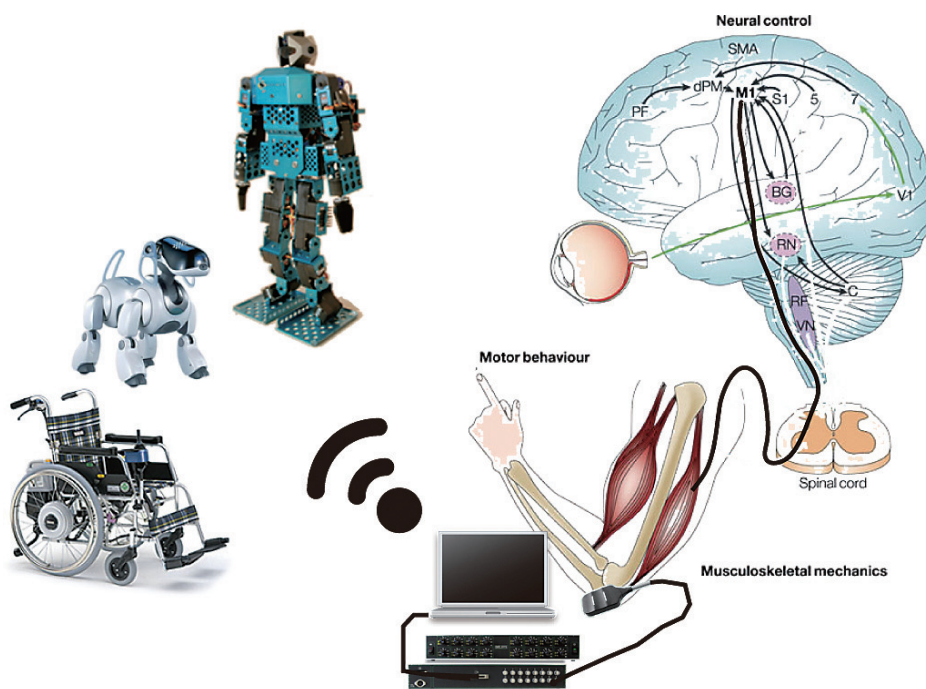
B.S., M.S., and Dr. Eng. degrees from Tokyo Institute of Technology in 1987, 1989, 1996. 1989-1998 Toyota Motor Corporation. 1991-1994 Advanced Tele-communications Research (ATR) Human Information Processing Laboratories. 1998 Associate professor, the Precision & Intelligence Laboratory, Tokyo Institute of Technology.

■ 研究内容

身体のアクチュエータは筋肉が中心であるため，ロボットなどの外部装置を動かすためには筋肉の活動と関連付けた方法が，侵襲型，非侵襲型BMIどちらの場合においても有効です。BMIの多機能化を考えた場合，腕だけではなく指まで動かすことができれば，可能な動作が増え日常の動作に適した制御が可能となります。本研究では，脳活動を筋肉の活動と関連づけ，腕だけではなく指までを動かすBMIの開発を目的とします。

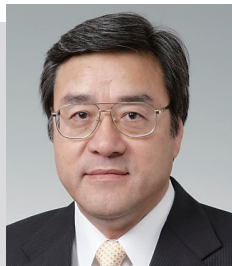
■ Research works

Our body is controlled by muscles. The brain change the activation levels of these muscles for controlling our body. From this view point, the relationship between muscle activation level and our body movement is useful for invasive or non-invasive Brain Machine Interface (BMI). Also the degree of freedom of the robot is important for applied daily use robot. If the robot has finger and these are easily controlled, it might be useful and it will help to increase Quality of life. In this project we aim the robot arm with finger based on the musculoskeletal model.



「超NIRS解像度脳シグナルを用いた次世代BMIの開発」

Development of the Second Generation BMI System Using with the NIRS Signal of Super Resolution



飯島 敏夫

東北大学大学院生命科学研究
科脳情報処理研究室
教授、理学博士

1976年東北大学理学部卒業。1981年同理学研究科修了。理学博士。カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部、電子技術総合研究所等を経て2001年東北大学大学院生命科学研究科教授。生命科学研究科長、東北大学副学長を務め、現在、東北大学理事（研究担当）。

IIJIMA, Toshio, PhD

Professor, Division of Systems Neuroscience,
Graduate School of Life Sciences, Tohoku University,
Executive Vice-President, Tohoku University

1982 Graduated from the Doctoral Course in the Graduated School of Science, Tohoku University. 2001 Professor at Tohoku University Graduate School of Life Sciences. 2005 Dean of Graduate School of Life Sciences, 2008 Vice-President, 2009- Executive Vice-President of Tohoku University.

■ 研究内容

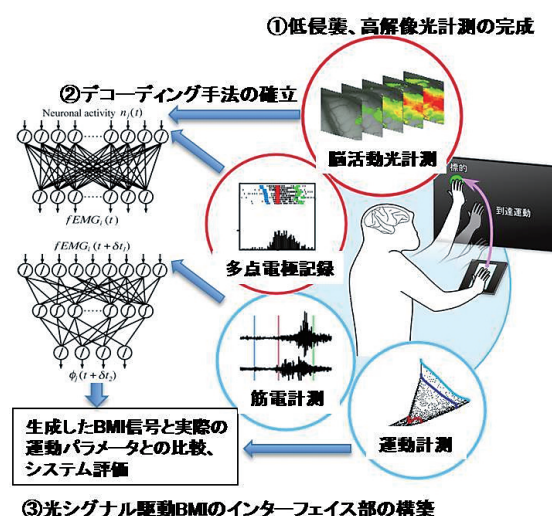
これまで著者は多点電極を用いてサルの運動野からの脳活動記録を行い、少数のニューロン活動から、出来る限り精度の高いロボットアームの運動を実現するようなBMIシステムの構築を研究してきた。侵襲型の脳活動記録は、組織へのダメージなど、解決すべき問題点はあるものの、時間、空間解像度の高さにおいて、現状では他の非侵襲型の脳活動計測では追従できない。しかしながら近い将来、BMIが広く人間生活に受け入れられるためには、より低侵襲性で、かつ高時間空間解像度の脳活動シグナルを取り出し、それにより精度良く動作するBMIの開発が不可欠である。

近赤外光を用いた脳活動の非侵襲計測(NIRS)は今後のBMI開発で大いに実用化が期待されている。しかし現行のものは神経活動そのものでなく、神経活動に連動した代謝性シグナル変化の計測であるため、時間解像力(神経活動から数百ミリ秒遅れ)、空間解像力(約3cm)の点において、素早くかつ正確な運動の制御信号として用いるには難点がある。本研究は、これまで我々が構築してきた侵襲型BMIの基本構造を一部改編し、近赤外光計測と分子プローブの組み合わせで解像度を大幅に改善した脳活動シグナルを入力することにより、非侵襲型BMIへの転換をはかる取り組みで

ある。近赤外光と分子プローブを用いて脳神経活動そのものを広域からリアルタイムに高空間分解能で捉える低侵襲の光計測技術を完成させ、その超NIRS解像度脳シグナルを用いて義手・義足の制御を可能とする運動出力型BMIシステムを開発する。金属電極の代わりに電圧変化を蛍光変化に変換する分子プローブを用いるが、そのうちでもタンパク性のものは遺伝子導入により持続的に運動ニューロンに発現させることが可能であり、光シグナルで表現された運動指令を恒久的に取り出せる可能性が高い。本研究は現行のNIRS/EEGを用いたBMIの実用化の取り組みにも大いに資するものと考えられる。

■ Research works

Toshio Iijima is Professor of Systems Neuroscience of the Graduate School of Life Science and Executive Vice President managing research at the Tohoku University. During the past 30 years he has conducted research on many different topics in neuroscience, ranging from medio-temporal lobe memory system, cognitive system of the whisker, olfactory system of the brain. Currently, he is also engaging in the development of the Brain Machine Interface of the second generation using several new methods of neuroscience including ultra high-speed optical imaging of the brain activity combined with voltage-sensitive FRET.

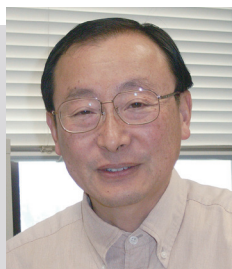


図：超NIRS解像度脳シグナルを用いた次世代BMIの開発

Fig. Development of the second generation BMI system using with the NIRS signal of super resolution

「光を用いた脳への情報入力を可能にするフォトバイオ・オプト・エレクトロBMIシステムの構築とその定量的評価」

Optical Communication with Brain - Development and Evaluation of Photobio-OptoelectroBMI



八尾 寛

東北大学大学院生命科学研究所 教授, 医学博士

1981年日本学術振興会奨励研究員。同年-1993年京都大学医学部助手。1985年-1987年米国ワシントン大学マドネル奨学研究員。1993年京都大学医学部講師, 1995年-2001年東北大学医学部教授。1999年-2005年科学技術振興機構戦略的創造研究(CREST)「脳を知る」研究代表者。2001年より現職。

YAWO, Hiromu, MD, PhD

Professor, Developmental Biology and Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Life Sciences

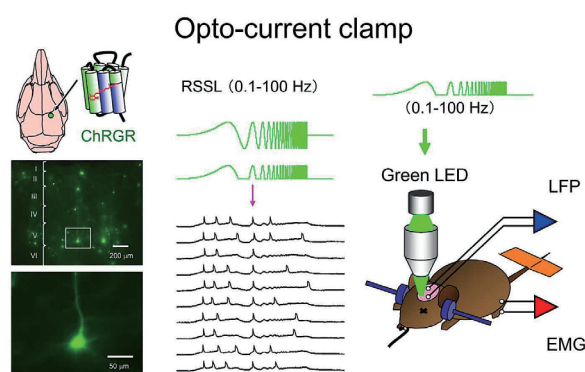
1981 Postdoctoral Fellow of Japan Society for the Promotion of Science. 1981-1993 Assistant Professor of Physiology, Kyoto University School of Medicine. 1985-1987 McDonnell Research Fellow of Anatomy and Neuroscience, Washington University School of Medicine. 1993-1994 Lecturer of Physiology, Kyoto University School of Medicine. 1995-2004 Professor of Neurophysiology, Tohoku University School of Medicine. 2004- Present position.

■ 研究内容

生物の生み出した光感受性チャネルタンパク質(チャネルロドプシン)を脳の神経細胞に発現させることにより, 神経細胞を光で操作することができます。この技術は, オプトジェネティクスとよばれています。私たちは, 分子生物学的にオプトジェネティクスを発展させ, オプトエレクトロニクスと融合させることにより, 光を媒体とする脳への情報入出力システム, フォトバイオ・オプト・エレクトロBMIを開発しています。これを応用したオプト・カレントクランプ法により, 中枢神経ニューロンそれぞれの固有の振動特性を把握するとともに活動パターンにどのような意味情報がコードされるかを解明します。これらの研究は, 神経活動パターンの解読システムや神経回路駆動システムの基盤になります。また, 光を媒体とする脳への情報入出力モデル動物を作製しています。たとえば, Thy1.2プロモーターの下流にチャネルロドプシン2を発現するトランスジェニックラットの一系統では, 中枢および抹消のさまざまな神経細胞にチャネルロドプシン2が発現します。これをモデルにフォトバイオ・オプト・エレクトロBMIを評価しています。

■ Research works

When we introduced channelrhodopsins, which are the photosensitive ion channels from green algae, into a neuron of the mammalian central nervous system (CNS), we are able to manipulate neurons and their network by light. This genetic engineering technique is now called optogenetics. We are advancing optogenetics at the level of molecular biology, and are developing the photobio-optoelectro BMI which enables the bi-directional communication with the brain applying the optoelectronics. We plan to investigate the oscillatory properties of each neuron and the semantic information coded by the firing pattern of it. This will give a basis for the development of the system which enables to extract semantic information from the brain activity and the system which manipulates a given neuronal network with its intrinsic performance. We also generate the transgenic rat models which express channelrhodopsin-2 under regulation of Thy1.2 promotor. Since one of these transgenic lines expresses channelrhodopsin-2 in various neurons in the central and peripheral nervous systems, it is suitable to evaluate the performance of photobio-optoelectro BMI.



図：オプト・カレントクランプ法による大脳皮質ニューロンの光入力応答特性の解析

Fig. the opto-current clamp method enables one to analyze the responsiveness of the cortical neurons to a light input.



富田 浩史

東北大学国際高等融合領域研究所
准教授, 医学博士

1990 年京都府立大学農学研究科植物病理学講座卒業。1992 年京都府立大学大学院修士課程修了。1998 年東北大学大学院医学系研究科眼科学講座助手。2002 年オクラホマ大学眼科, Dean McGee Eye Institute ポスドク。2004 年東北大学先進医工学研究機構准教授を経て, 2008 年より現職。

TOMITA, Hiroshi, PhD

Associate Professor, Tohoku University Institute for International Advanced Interdisciplinary Research

1992 Master of Agriculture, Plant Pathology, Kyoto Prefectural University. 1998 Assistant professor, Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine. 2002 Post-doctorial fellowship in Department of Ophthalmology, Dean A. McGee Eye Institute, Prof. Robert Eugene Anderson Lab. University of Oklahoma. 2004 Associate Professor, Tohoku University Biomedical Engineering Research Organization. 2008-Present position.

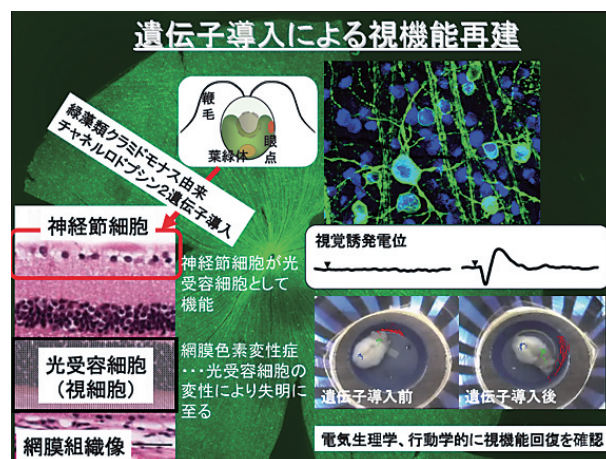
■ 研究内容

網膜には様々な機能分化した神経細胞が存在する。網膜における光受容の最初のステップは, 光受容タンパク質を持つ視細胞による光受容である。視細胞によって受容された視覚情報は, 最終的に視神経を構成する神経節細胞から脳に出力される。このような様式から, 視細胞が変性, 消失すると, 網膜のその他の神経細胞が正常に機能したとしても, 失明に至る。現状で, 一旦失明に至ると, その視機能を回復させる治療法は無く, 視機能を再建する方法として, 機器によって光受容を代用する人工網膜が研究されている。近年緑藻類クラミドモナスより見出されたチャンネルロドプシン-2(ChR2)は, 光受容陽イオン選択的チャンネルとして機能することが報告され, この特徴的な機能を利用して, 神経細胞にChR2を発現させることによって, 神経細胞に光受容能を賦与できることが示されている。私たちは, ChR2を視細胞変性により失明した網膜の神経節細胞に導入し, 視機能を再建することを試みている。しかしながら, この方法によって作られる視覚システムは, 生来の網膜が持つ視覚情報処理機構と全く異なることが予想される。ChR2の遺伝子導入によって得られる視

機能を電気生理学, 行動学的実験手法を用いて, 明らかにしていきたいと考えている。

■ Research works

There are many types of neurons residing in the retina. The photo-transduction pathway is started from receiving photon by photoreceptors which express photo-sensitive proteins. The visual information received by photoreceptors is transmitted to the brain through the optic nerve of retinal ganglion cells. Degeneration of photoreceptor cells leads to blindness, even in the case of survival of other types of retinal neurons. There is no treatment to restore the vision and many studies on retinal prosthesis have been ongoing in the world. Recently channelrhodopsin-2 (ChR2) has been found in the green algae, *Chlamydomonas*, that functions as a photo-sensitive selective cation channel. It made possible to make (produce? or induce?) photo-sensitive neurons by transferring ChR2 gene into neurons. The purpose of our study is to restore vision by transferring ChR2 gene into retinal ganglion cells in the photoreceptor-degenerated retina. However the new visual system formed by ChR2 is expected to be different from the native visual system in the retina. Now we are trying to characterize the properties of ChR2-produced visual system by using electrophysiological and behavioral methods.





田中 徹

東北大学大学院医工学研究科
教授，博士（工学）

1990 年東北大学大学院工学研究科電子工学専攻博士課程前期修了。1994 年カリフォルニア大学バークレー校 Visiting Fellow。2003 年東北大学大学院工学研究科機械知能工学専攻博士課程後期修了。2005 年東北大学大学院工学研究科バイオロボティクス専攻助教授。2007 年同准教授を経て，2008 年より現職。

TANAKA, Tetsu, PhD

Professor, Graduate School of Biomedical Engineering,
Tohoku University

B.S. and M.S. degrees in electronics engineering and the Ph.D. degree in machine intelligence and systems engineering from Tohoku University, in 1987, 1990, and 2003, respectively. 1990 Fujitsu Laboratories, Ltd. 1994-1995 Visiting Fellow, University of California, Berkeley. 2005 Associate Professor, Graduate School of Biomedical Engineering. 2008- Present position.

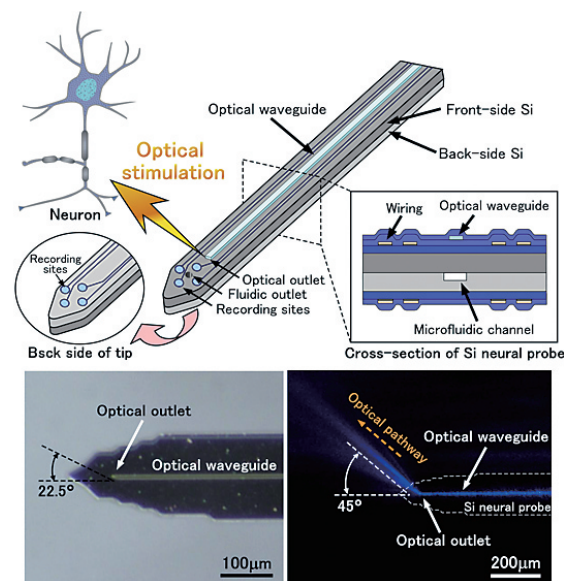
■ 研究内容

近年，脳機能の解明や脳神経疾患の治療，脳機能の拡張等を目的とした脳に関わる研究に大きな関心が集まっており，世界中で精力的に脳神経科学研究が推進されている。脳神経の研究には，薬液や電気，光等の種々の刺激を与えながら，神経細胞の電氣的・化学的状态を多元的・立体的に記録解析する必要がある。そのために「脳インプラント多機能集積化Si神経プローブ」と呼ぶ統合的記録解析システムの研究開発を行っている。これまでに，高密度記録を実現する両面Si神経プローブ，脳内への薬液注入を可能とするマイクロ流路付Si神経プローブ，神経細胞の光刺激を可能とする光導波路付Si神経プローブ等について報告している。本プロジェクトでは，特に，光による刺激と電気による記録を高効率で行う「オプト・エレクトロBMI (OptBMI プローブ)」の開発を行っている。光刺激は他の刺激方法に比べ，神経組織に機械的・化学的ダメージを与えない。OptBMIプローブは光の出射位置や方向をコントロールできるため，チャンネルロドプシンを発現させて光感受性を持たせた神経細胞を，空間的・時間的に高精度で光刺激できる。遺伝子導入・光刺激・神経活動記録を高効率で行うオプト・エレクトロBMIを開発し，脳と外界の双方向情報交換システムの構築を目指す。

■ Research works

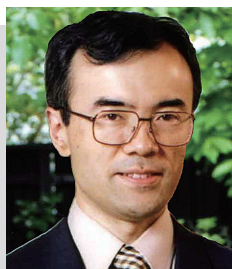
Recently, various studies on the brain have been intensively performed such as the medical treatment for brain diseases, the analysis of brain functions, and the brain-machine interface. In this situation, different kinds of neural probes have been developed to record neuronal action potentials and other brain activities. We have also proposed an implantable intelligent Si neural probe system which has a multifunctional properties: a double-sided recording, a fluid delivery, and an in-vivo neural recording.

In this project, we are developing a novel Si neural probe with optical waveguide for the optical stimulation of neurons. Our neural probe with optical waveguide, called OptBMI probe, optically stimulates the neuron and electrically records the neuronal signals, simultaneously. As the OptBMI probe can control both position and direction of stimulus light irradiation, accurate and direct optical stimulation of genetically targeted neurons expressing the light sensitive channel protein (Channelrhodopsin-2: ChR2) can be achieved. The OptBMI probe was fabricated and the blue laser light successfully propagated and irradiated through SiN waveguide. We are aiming to realize a bidirectional information exchange system between the brain and outside world.



図：オプト・エレクトロ BMI と光照射実験（波長 452nm）

Fig. Schematic drawing of OptBMI probe and photographs of laser irradiation experiment



虫 明 元

東北大学医学部医学科
教授，医学博士

1983 年東北大学医学部医学科卒業。1987 年東北大学大学院博士課程修了。東北大学医学部助手，東北大学医学部助教授を経て 2005 年より現職。

MUSHIAKE, Hajime, MD, PhD

Professor, Department of physiology,
Graduate school of medicine, Tohoku University

1983 Degree of Medicine, School of medicine, Tohoku University.
1987 Degree of PhD. Graduate school of medicine, Tohoku University. 2005 Professor of Department of physiology, Tohoku University

■ 研究内容

フォトバイオ・オプト・エレクトロBMI評価実験系の開発

八尾，富田らによるフォトバイオ機能モジュールの開発による網膜の視機能回復の評価とチャンネルロドプシン発現細胞への光刺激方法を松坂，古沢らと開発している。ランドルト環の弁別などを指標にして，視覚を行動評価できるよう，サルを条件付けトレーニングする。この目標に対してランドルト環の向きを弁別させ，サルの視力を定量的に評価出来るランドルト環弁別課題を開発した。サルの眼前にランドルト環を2~5回提示し，2度目以降に提示したランドルト環が最初に提示したランドルト環と方向が変化したら，その時点で手元キーを放すと，報酬がもらえる。現在この課題で，5段階の大きさの変化によるランドルト環弁別，および赤と青のランドルト環をもちいたバージョンも用意して，青と赤での弁別能の違いを検討している。

チャンネルロドプシンを発現したニューロンへの光刺激による電流注入方法，いわゆるオプトカレントクランプ方法に対して，その刺激を周期性のある波にして，しかも周波数がある範囲でスキャンすることで，細胞が最も応じやすい周波数を評価できるが，その細胞応答の解析に際して周波数成分の時間変化を定量化できる連続ウェーブレット変換の手法を応用した。ラットの運動野錐体細胞では，8Hz近辺の光刺激に対して同期して応じるが，それ以下以上の周期には同期した応答は認められなかった。

光刺激用には，光刺激と細胞記録を同時に行える光電極と，その光源やバスドライブを開発した。このシステムを用いると，入力の高さや時間変化に対応した光刺激を行うことができる。チャンネルロドプシン用に刺激の周波数は青の帯域にピークを持つ光源を作成した。新たに開発されたチャンネルロドプシン用にはより緑側へピークを持つ光源を作成した。この光刺激システムは，簡単に出力を変調できるのでオプトカレントクランプ方法用に最適であり，また神経細胞を含む局所回路の光電流応答特性を詳しく調べることができる。

■ Research works

<Behavioral evaluation of the visual acuity of monkeys with a biological visual prosthesis after the retinal degeneration of photoreceptors>

We developed a behavioral testing system for monkeys with visual prostheses and a photo-stimulation method for neurons expressing the channelrhodopsin.

First, we developed a visual discrimination task that requires monkeys to detect a change in optotype, a standardized symbol for testing vision. We used the Landolt "C" ring as the optotype. In this task, a trial began when the monkey pressed the hold key. The Landolt ring was displayed on a screen in front of monkey repeatedly from 2 to 5 times. When the monkey detected changes in the position of the opening in the Landolt ring from the position of the first ring, and released the hold key, the animal was rewarded with juice. To test visual acuity, we conducted tests with different-sized Landolt rings and determined the smallest size that could be identified.

Second, to evaluate the responses of neurons expressing the channelrhodopsin to photostimulation involving various parameters, such as the magnitude and temporal pattern, we developed a blue laser photostimulator with a bass driver or power supply modulator, which allows us to apply photostimulation following the output of function generators. We can scan the neuronal responses to photostimulation modulated by the Zap function with a continuous increase or decrease in frequency or magnitude. We attempted to use this optical stimulation system to conduct opto-current clamp analysis to characterize the neuronal response in the local circuit.

「低侵襲高空間分解能シリコンウィスカ剣山型神経電極アレイの開発」

Low Invasive, High Spatial Resolution, Silicon Whisker-Based Neuroprobe Arrays



河野 剛士

豊橋技術科学大学電気・電子
情報工学系
准教授, 工学博士

2001 年豊橋技術科学大学電気・電子工学専攻修士課程修了。2004 年豊橋技術科学大学電気・情報工学専攻博士課程修了 (工学博士)。同年豊橋技術科学大学博士研究員。2005 年 -2007 年日本学術振興会海外特別研究員 (University of California, Berkeley)。2007 年豊橋技術科学大学電気・電子工学系助教を経て, 2010 年より現職。

KAWANO, Takeshi, PhD

Associate Professor,
Electrical and Electronic Information Engineering,
Toyohashi University of Technology

2001 M.S., Electrical and Electronic Engineering, Toyohashi University of Technology. 2004 Ph.D., Electronic and Information Engineering, Toyohashi University of Technology. 2004-2005 Postdoctoral research fellow, Toyohashi University of Technology. 2005-2007 Postdoctoral research fellow (JSPS Postdoctoral fellowship for research abroad), University of California, Berkeley. 2007-2010 Assistant Professor, Electrical and Electronic Engineering, Toyohashi University of Technology. 2010- Present position.



川島 貴弘

豊橋技術科学大学工学部
助教, 博士 (工学)

2002 年北海道大学大学院工学研究科博士後期課程修了。2002 年産業技術総合研究所人間福祉工学研究部門特別研究員。2004 年豊橋技術科学大学工学部研究員。豊橋技術科学大学研究基盤センターおよび工学部助手を経て, 2007 年より現職。

KAWASHIMA, Takahiro, PhD

Assistant Professor,
Toyohashi University of Technology

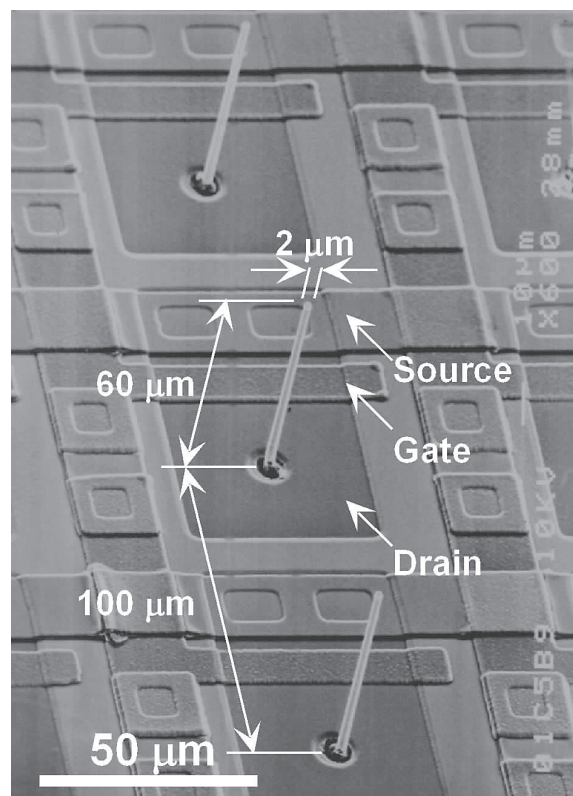
2002 Completed the doctoral course in Graduate School of Engineering, Hokkaido University. 2002 Postdoctoral Fellow in National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. 2004 Postdoctoral Fellow in Toyohashi University of Technology. 2006 Research Associate, Toyohashi University of Technology. 2007 Assistant Professor, Toyohashi University of Technology.

■ 研究内容

本研究では, 独自の“選択的シリコンウィスカ Vapor-Liquid-Solid (VLS) 成長法”という電極製作技術を基盤技術とした, 脳機能解析用, 及びブレイン・マシン・インタフェース (BMI) 用の新規神経電極デバイスの開発を主要目的とするものである。特に低侵襲性, 高空間分解能電極アレイ, 更に微細電極形状による生体適合性, 長期安定測定等, 既存の神経電極デバイスでは実現が困難であったこれらの利点を有する神経電極デバイス技術の確立を目指している。

■ Research works

The goal of this project is to develop technologies for integration of out-of-plane, low-invasive, high spatial resolution, silicon microprobe arrays using a “selective vapor-liquid-solid (VLS) growth” technique and microfabrication processes, for use in neurophysiological applications, including brain-machine interfaces (BMIs).



図：シリコンウィスカ剣山型神経電極アレイ

Fig. An silicon microprobe-based neuroprobe array.

「高分解能人工網膜デバイスの開発」

Development of Retinal Prosthesis Devices with High Resolution



太田 淳

奈良先端科学技術大学院大学
物質創成科学研究科
教授，博士（工学）

1981年東京大学工学部卒業。1983年東京大学大学院修士課程修了。同年三菱電機㈱入社（中央研究所配属）。1992年 Optoelectronics Computing Systems Center, University of Colorado 客員研究員。同年博士（工学）取得（東京大学）。1993年三菱電機㈱半導体基礎研究所。1995年三菱電機㈱先端技術研究所ニューロ技術応用開発センター 人工網膜チップグループマネージャ。1998年同研究所ニューロ応用技術部 フォトニック LSI 技術グループマネージャ。1998年奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科助教授を経て、2004年より現職。

OHTA, Jun, Dr.Eng.

Professor, Graduate School of Materials Science,
Nara Institute of Science and Technology (NAIST)

1981, 1983 and 1992 received B.E., M.E., and Dr. Eng. degrees in applied physics, from the University of Tokyo. 1983-1998 Mitsubishi Electric Corporation. 1992-1993 Visiting researcher, Optoelectronics Computing Systems Center, University of Colorado. 1998 Associate Professor, Graduate School of Materials Science, Nara Institute of Science and Technology (NAIST). 2004- Present position.

■ 研究内容

BMIとしての人工網膜研究の最終目標は、文字が読めるような視力を提供することであるが、現在のプラチナ(Pt)製刺激電極では、その低い電荷注入能力から指数弁程度の視力しか望めない。より電荷注入能力の高い酸化イリジウムや窒化チタン、酸化タンタルなどの材料を用いれば電極を高密度化できると期待されるが、まだ実用化には至っていない。本研究では、これらの材料に半導体微細加工技術を用い、また半導体集積回路と組み合わせる事で、生体に安全で、安定して作動する高密度の人工網膜用多点電極デバイスを開発し、大阪大学医学部が試作デバイスを用いた動物実験を実施し、その結果を通じて生体での安全性および機能評価を行うことを目的とする。当該施設では、すでにPtバルク電極を用いた刺激電極アレイデバイスの試作を行い、家兎を用いた動物実験によりEEP (Electrical Evoked Potential)取得に成功している。また高密度電極の制御方法も提案実証している。更にTiNやIrOxなどの薄膜形成技術を有している。これらの技

術を用いて、大きな文字が認識できる程度の視力を提供できる人工網膜の実現を目指す。

■ Research works

A final goal for a retinal prosthesis as BMI is to realize a visual ability to read characters. In the present stage, however, a retinal stimulator with Pt electrodes can achieve only a visual acuity of counting finger due to the low charge injection capacity of Pt. Electrode materials with higher charge injection capacity such as IrO_x, TiN, and Ta₂O₅ have potential to realize high-resolution stimulator, although they are still in the development stage. Our research aims to develop a high-resolution retinal stimulator with biocompatibility and long-term operation capability by using semiconductor ultra-fine fabrication and circuits technologies, which is validated thorough animal experiments collaborated by Osaka University Medical School.

We have already fabricated retinal stimulators with Pt bulk electrodes and successfully demonstrated to obtain EEP signals by animal experiments of rabbits implanted by the stimulator. In addition, we have proposed and verified a novel method to effectively control high-resolution electrodes and fabrication technologies of thin films of TiN and IrOx.

By using these developed technologies, we will realize a retinal prosthesis device for visual acuity of character recognition.



徳田 崇

奈良先端科学技術大学院大学
物質創成科学研究科
准教授，博士（工学）

1993 年京都大学工学部卒業。1995 年同大学大学院工学研究科電修士課程修了。1998 年同大学院工学研究科博士後期課程修了。博士（工学）。1998 年日本学術振興会特別研究員（PD）。1999 年奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科助手（2007 年より助教）を経て，2008 年より現職。

TOKUDA, Takashi, PhD

Associate Professor,
Graduate School of Materials Science,
Nara Institute of Science and Technology

1998 PhD (Doctor of Engineering) from Graduate school of Engineering, Kyoto University. 1998 Postdoctoral Fellow, Japan Society for the Promotion of Science. 1999 Assistant Professor, Graduate School of Materials Science, Nara Institute of Science and Technology. 2008- Present position.

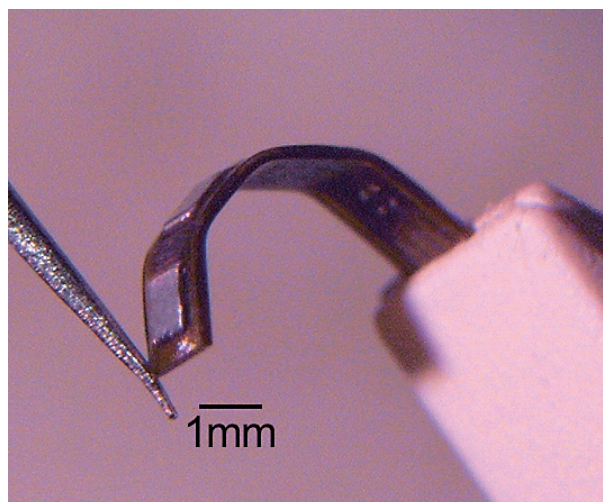
■ 研究内容

人工視覚技術に利用することを目的とした，CMOS LSI搭載型のインテリジェント網膜刺激デバイス，および高性能・高機能電極に関して研究開発を行っています。我々の人工視覚デバイスの特長は，CMOS LSI技術を搭載することで，少ない配線で多点刺激ができる仕組みを実現する点にあります。しかしLSIの材料は硬いSiであり，屈曲組織である網膜にフィットさせることはできません。そこで我々は“分散型アーキテクチャ”を提案し，硬いSi LSIを搭載しながら網膜にフィットすることができる生体埋め込みデバイスの技術確立しました。脳プロでは，このアーキテクチャを進化させた高性能網膜刺激デバイスを実現するとともに，高密度で強い刺激を必要とする人工視覚技術に対応可能な，高い電荷注入能力と安定性を備えた電極材料に関して検討を行っています。

■ Research works

We are developing a CMOS-LSI-based intelligent neural stimulator toward retinal prosthesis technology. We have proposed and demonstrated “multi-chip architecture” which enables intelligent and physically flexible retinal stimulator.

We are also working on high-performance and biocompatible electrode materials that are required for retinal prosthesis technology.



図：マルチチップアーキテクチャによる網膜刺激デバイスの例
Fig. A retinal stimulator with multi-chip architecture.

「大脳視覚連合野の皮質脳波から文字／図形を直接指示する低侵襲BMI」

ECoG-based BMI for Decoding Object-Vision Information



長谷川 功

新潟大学医学部生理学教室・
大学院医歯学総合研究科統合
生理学分野
教授，医学博士

1991年東京大学医学部医学科卒業。1996年同大学院医学系研究科中退、同大学医学部助手、1999年医学博士。2000年東京大学医学部講師、2003年墨田中央病院、2006年帝京大学市原病院講師を経て、2007年より現職。

HASEGAWA, Isao, MD, PhD

Professor and Chairman, Department of Physiology,
Niigata University School of Medicine

2007 Professor, Department of Physiology, Niigata University.
2006 Assistant Professor, Department of Neurosurgery, Teikyo University Chiba Medical Center. 2003 Chief Neurosurgeon, Sumida Chuo Hospital. 2000 Ph. D. from University of Tokyo School of Medicine. 1996 Assistant Professor, University of Tokyo. 1991 Graduated from University of Tokyo School of Medicine

■ 研究内容

ヒトが「何を頭に思い浮かべているのか」を、脳の活動から読み取って、ただちに言い当てることができれば、コミュニケーションに不具合のある患者さん支援のための画期的な方法ができるはずです。少し前までならSFの世界のお話として一笑に付されていた、この『イメージを媒体として意思を伝える』全く新しいタイプの脳と機械のインターフェイス(Brain-machine interface: BMI)も、科学的に実現性を検証する時期が到来したと言えます。これこそが、わたしたちの研究目標にほかなりません。

夢のBMIの動作原理を解明するため、わたしたちは「物のイメージの情報は広範囲の大脳ネットワークに分散している」という作業仮説を立て、皮質脳波法と呼ばれる、脳の広範囲の表面に電極を張り巡らせる臨床技術に注目しています。物のイメージが脳の中でどのように生まれ、ダイナミックに変化するのか、という神経科学の本質的な問題の解明を追及しつつ、同時にそれをどのように利用すれば社会に還元できるのか、という視点にも立った研究に取り組んでいます。このために、安全でしなやかな電極の開発から、ラット・サル動物モデル、さらにヒトを対象とした臨床研究まで一貫して皮質脳波法による研究を進めて、大脳ネット

ワークの中のたくさんの記録点からの電気信号をもとに逆算して「何をイメージしているか」を言い当てるための原理の解明を目指します。

夢の実現のためには幅広い分野の学際的な研究が必要です。そこで、医工連携の母体として新潟大学コアステーション「脳の夢づくり連携センター」を設立。さらに皮質脳波法を機軸として、脳科学研究戦略推進プログラム課題A拠点などの多くの研究・医療機関と積極的に共同研究・人事交流を展開しています。



新潟大学コアステーション
「脳の夢づくり連携センター」

Niigata University Core Station
"Brain-Dream Network"

■ Research works

My main research subjects:

1. Dynamics of distributed cortical networks for visual and cognitive functions.
2. Brain-machine interface to decode visual object information in the visual association cortex.

Working hypothesis:

Visual object information is distributed among neural networks centered on the inferior temporal cortex (Hasegawa et al Science 1999).

<Strategies>

- A. Array of flexible ECoG electrodes
- B. BMI-associated ethical issues
- C. Combined ECoG and depth recordings
- D. Decoding object-vision information
- E. ECoG from wide brain regions including sulci

<Approaches>

1. From animal model to clinical study
2. Development of flexible ECoG array
3. Decoding-based analyses
4. Integration of system neurophysiology and clinical neurosurgery



戸田 春男

新潟大学医学部生理学第一教室・大学院医歯学総合研究科
統合生理学分野
講師，医学博士

1987 年山梨医科大学医学部医学科卒業。1988 年新潟大学医学部助手を経て，2005 年より現職。

TODA, Haruo, MD, PhD

Lecturer, Department of Physiology,
Niigata University School of Medicine

1987 Graduated from Yamanashi Medical University, Faculty of Medicine. 1988 Assistant Professor in Niigata University, School of Medicine. 2005 Lecturer in Niigata University, School of Medicine.

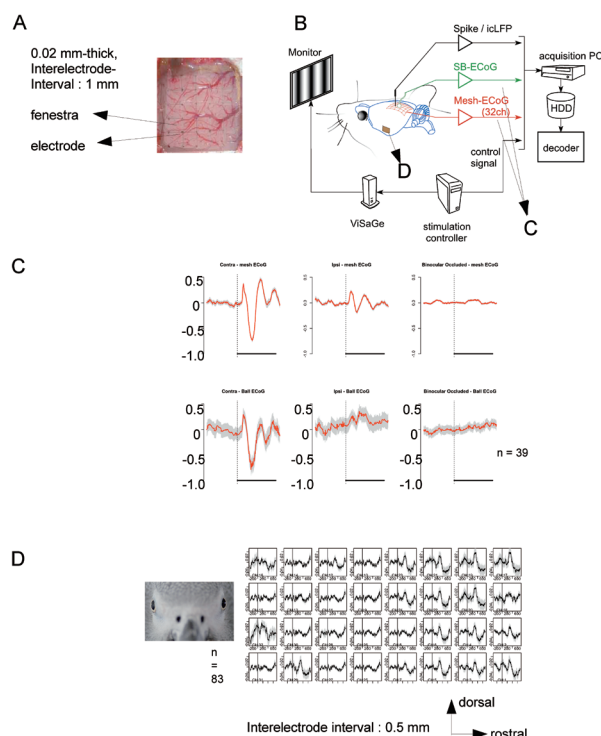
研究内容

主に有色ラット視覚関連皮質を用いた高密度薄膜電極アレイによる皮質脳波(EEG)記録法の評価。同記録法によるげっ歯類の視覚系，特に形態視機能の解析。図Aは，東大工学部鈴木研究室と共同で開発したEEG記録用高密度薄膜電極アレイ(EEG mesh) の一例である。EEG meshには電極間に「窓」があり，脳によくフィットするだけでなく，他の種類の電極を併用できる(B)。ラットのV1においてEEG mesh + 銀玉電極の同時記録(B)を行った結果をCに示す。EEG mesh(銀玉に最も近い電極を表示してある)によって，従来型電極と遜色ない振幅で視覚刺激条件を反映する信号が得られた。加えて，EEG meshは接触条件の変化によるDC変動が少ないため Across-trial S.E.Mは従来型電極を凌ぐ結果を示した。電極間隔を狭くしたEEG meshを作成し，ラット大脳側頭皮質に応用した予備的な結果を図Dに示す。ATR神谷研究室によると，SVMを用いると，この応答は西瓜に対する応答と70%の試行において分離することができる。

Research works

Feasibility studies of high-density film electrode arrays for electrocorticogram (EEG) recording, mainly in the visual cortices of pigmented rats. EEG analyses of the rat visual system, especially of object

vision. Collaborating with Suzuki lab. (Univ. Tokyo), we developed high-density thin film electrode arrays (EEG mesh) for EEG recording (A). An EEG mesh has many interelectrode fenestrae to improve fitting to the brain surface and enable simultaneous application of other probes (B). In C, contralesional-eye-dominant visually evoked responses from EEG mesh and conventional ball EEG electrode (SB) are compared. Trial-to-trial variabilities in EEG mesh were less than SB recording while signals from EEG mesh were comparable to SB signal, reflecting good fitting of EEG mesh and less DC fluctuations. EEG meshes are applicable to other cortical areas. In D, preliminary results of rat temporal EEGs to natural image are shown. Kamitani lab. (ATR) proved these response were distinguishable to the response to another image (watermelon) in 70% of trials by SVM (Support Vector Machine).



A: An example of a Flexible EEG Electrode Array. This array has 32 recording electrodes and 25 interelectrode fenestrae for simultaneous application of EEG array and other probes. フレキシブルEEG電極アレイの例。32の記録用電極を持ち、電極間には開口部がある。この意から他の電極を刺入し、同時記録を行うことができる。

B: Experimental Setup. 実験のセットアップ。

C: EEGs recorded simultaneously from a flexible EEG electrode array (Mesh-EEG) and conventional silver ball EEG (SB) in rat V1 with contralateral- (contra) or ipsilateral- (ipsi) eye stimulation, or under binocular occlusion. Mean \pm S.E.M (mV), horizontal bar: stimulation period (500 ms). フレキシブル電極(Mesh-EEG)と従来型銀玉電極(SB)によるEEG信号同時記録を平均 \pm 標準誤差で示す。左より記録対側(contra)刺激、同側(ipsi)刺激、両眼遮蔽。水平線が刺激表示期間(500ms)。

D: An example of stimulus-selective EEG responses from rat temporal cortex. ラット大脳側頭部から記録した刺激特異的なEEG信号の一例。電極間隔 0.5 mmとした。



川 寄 圭 祐

新潟大学医学部生理学教室・
大学院医歯学総合研究科
統合生理学分野
助教，理学博士

1995 年大阪大学基礎工学部生物工学科修了。2002 年理学博士，大阪大学大学院基礎工学研究科，ブラウン大学神経科学科博士研究員を経て，2009 年より現職。

KAWASAKI, Keisuke, PhD

Assistant Professor, Department of Physiology,
Niigata University School of Medicine

2009-Assistant Professor, Department of Physiology, Niigata University. 2002-2009 Post doctoral Research associate, Department of Neuroscience, Brown University. 2002 Ph.D. Neuroscience, Osaka University.

研究内容

下側頭葉皮質の神経細胞の活動は視覚物体を同定するために必要な物体の形や色，表面の構造の情報符号化していることが知られている。また単にそれらの情報を符号化しているだけでなく個体の知覚と相関して活動レベルが修飾されることが明らかになってきている。

柔軟な特性をもつ薄膜状皮質脳波 (ECoG) 電極をサル下側頭葉皮質全域に張り巡らせ，記録された神経活動を復号化して，今見ているもの，さらに実際には見えていないが頭の中にイメージしたものを予測できるかを検証する。

これらの結果を反映したリアルタイム制御システムを確立し，『イメージを媒体として意思を伝える』脳と機械のインターフェイス (Brain-machine interface: BMI) の確立を目指す。

Research works

My role in the brain-machine interface (BMI) project is to understand the principled method to decode visual objects and further out imagery objects from the electrocorticogram (ECoG) signals. We currently focus on decoding the neural activity in monkey inferior temporal cortex recorded by a 128 channel filmy electrode. It has been shown that we can successfully decode visual objects from these signals. Future research focuses on real time extension of this system to develop a cognitive BMI system as a communication tool.

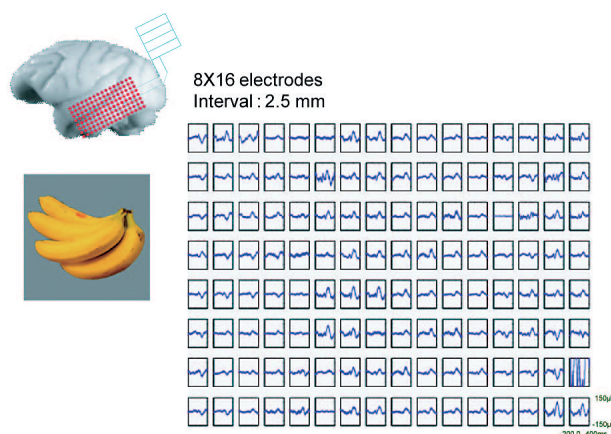


図1：下側頭葉皮質に張りめぐらせた128極のECoG電極から得られた視覚応答の一例。

Fig.1 An example of the visual evoked response recorded by the flexible filmy ECoG electrode.

「ヒトにおける脳内植込み電極と体内埋設刺激デバイスを用いたBMIの開発」

Development of Electrodes and Devices for Deep Brain Stimulation towards the Brain-Machine Interface in Humans



片山 容一

日本大学医学部・大学院医学研究科（脳神経外科）教授，医学博士

1974年日本大学医学部医学科卒業。1978年日本大学大学院医学研究科博士課程修了。バージニア医科大学医学部講師，カリフォルニア大学（UCLA）医学部助教授・脳神経外科脳損傷研究センター長を経て1995年より現職。

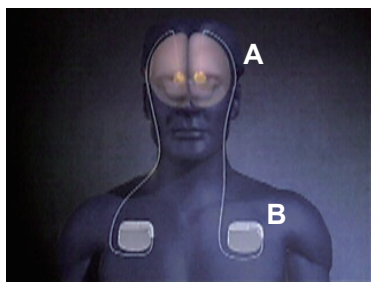
KATAYAMA, Yoichi, MD, PhD

Professor and Chairman, Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine

MD (1974) and PhD (1978), Nihon University School of Medicine and Graduate School of Medical Sciences. Clinical Fellow (1981) and Instructor (1983), Division of Neurosurgery, Medical College of Virginia. Assistant Professor (1987) and Director of Brain Injury Research Center (1988), Division of Neurosurgery, University of California at Los Angeles. Present position since 1995.

■ 研究内容

ヒトの脳内神経回路の一部を柔らかい植込み電極（図中A）と体内埋設刺激デバイス（図中B）で刺激すると，従来は治療が困難であった多くの脳機能異常を劇的に制御することができる。このような治療を脳深部刺激術（deep brain stimulation, DBS）と呼ぶ。



脳深部刺激術

Deep brain stimulation (DBS).
Copyright, Medtronic Co. Ltd.

私たちは，1970年代にDBSの開発と臨床応用を開始し，神経障害性疼痛および不随意運動（パーキンソン病やジストニアなど）の

治療法として発展させ，世界でも最高水準の治療実績をあげてきた。また，大脳皮質運動野の植込み電極による刺激（MCS）が脳卒中後運動麻痺に伴う筋の固痙縮を著しく軽減することも明らかにしている。

この研究では，脳卒中後遺症の克服を目指して，クローズド・ループDBS/MCSシステムの開発を進めている。これは，神経活動および筋活動など生体シグナルを脳波や近赤外光ないし筋電図によって検出し，オン・デマンド型DBS/MCSのon/offを指令する信号に変換するもので，入出力型BMI（BMI-DBS/MCS）と見做す

ことができる。これを利用し，一定の動作・姿勢によってのみ誘発される不随意運動のフィードフォワード制御や運動麻痺に伴う固痙縮のコンティンジェント制御（動作・姿勢に随伴する制御）の研究を進めている。

BMI-DBS/MCSは，脳内神経回路に人工神経回路を付加してハイブリッド化することを意味している。したがって，脳内の神経回路に再学習（ないし再構成）を誘導すると考えられる。これはBMIに共通の原理である。したがって，この研究は，BMIに新しい視点をもたらすものと期待される。

■ Research works

Stimulation of local neural circuits within the brain, employing intracranial electrodes (A) and implantable pulse generator devices (B), can dramatically control various brain dysfunctions that are refractory to conventional therapies. This procedure is called deep brain stimulation (DBS). We began studies on DBS during the 1970's, developed DBS as a therapeutic option for various types of neuropathic pain and involuntary movements, such as Parkinson's disease and dystonia, and established one of the foremost DBS centers in the world. We also found that stimulation of the motor cortex (MCS) employing intracranial electrodes could improve the rigospasticity associated with post-stroke motor weakness.

In the present program, we are developing a closed loop DBS/MCS system, in order to overcome various post-stroke movement disorders. This is regarded as an input/output type BMI (BMI-DBS/MCS) in which on-demand type DBS/MCS is switched on or off by integrating neuromuscular signals detected through EEG, NIRS and EMG. We are attempting to utilize this system for the feed-forward control of involuntary movements induced by certain actions or postures, and contingent control of the rigospasticity associated with motor weakness.

BMI-DBS/MCS represents a hybridization of original and artificial neural circuits, which induces reorganization (or re-learning) of neural networks. Since this is one of the common principles of BMI, we anticipate that our study will provide new insights into BMI.



山本 隆 充

日本大学医学部先端医学系応用システム神経科学分野教授，医学博士
日本大学医学部脳神経外科教授（兼務）

1976 年日本大学医学部卒業。1999 年日本大学医学部脳神経外科助教授。2005 年より現職。

YAMAMOTO, Takamitsu, MD, PhD

Professor, Division of Applied System Neuroscience, Department of Advanced Medical Science and Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine

M.D.: Nihon University School of Medicine (1970-1976). Assistant Professor, Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine (1991). Professor, Division of Applied System Neuroscience, Department of Advanced Medical Science and Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine (2005).

■ 研究内容

脳深部刺激 (DBS) による振戦制御と大脳皮質運動野刺激 (MCS) による運動機能回復の治療を行っている。脳深部刺激では、定位脳手術を用いて電極をAC-PC line に対して45度の角度で前方から刺入することによって、視床Vim核とVop核を同時に刺激することができる。また、脳卒中後振戦などの難治性の振戦に対しては、2本の電極を挿入して刺激を行うDual-lead 刺激も有用である。大脳皮質運動野刺激では、電極を大脳皮質運動野の硬膜上に留置する。このためには大脳皮質運動野を刺激して脊髄硬膜外から下行性の脊髄誘発電位(corticospinal motor evoked potential) を記録する必要がある。Corticospinal MEPは大脳皮質下のpyramidal tract neuronが直接に刺激された反応で、最適の刺激部位を決定することができる。

大脳皮質運動野刺激によって、脳卒中後の運動麻痺が改善することが報告されている。しかし運動野刺激の時間が長すぎると逆に痙縮が増加し、運動機能を障害することが明らかとなった。このため、運動時のみ大脳皮質運動野刺激を行う BMI-MCSの開発を行っている。また、企図振戦などのaction tremorに対して、運動時のみにDBSの刺激がONとなる BMI-DBSの開発も行なっている。さらに、DBSならびにMCSの刺激を制御

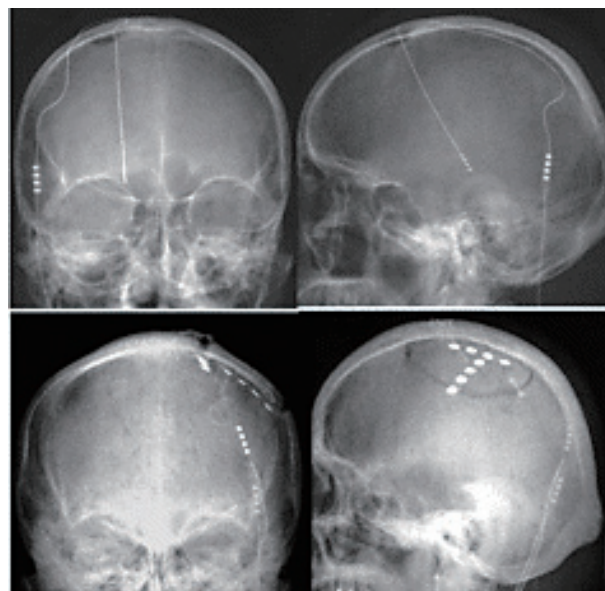
するために、筋電図とNIRSを用いた新たな装置の開発を行っている。

■ Research works

Chronic stimulation of thalamic nucleus ventralis intermedius (Vim) and nucleus ventralis oralis posterior (Vop) is useful for the treatment of intractable tremor, and Chronic stimulation of motor cortex is useful for the treatment of motor weakness.

The corticospinal motor evoked potential (MEP) evoked by direct stimulation of the motor cortex can be recorded from the epidural space of the spinal cord, and Corticospinal MEP is useful to decide the location of cortical electrode.

We clinically apply BMI-DBS for the control of intractable action tremor, and BMI-MCS for the treatment of motor weakness. For BMI-DBS and BMI-MCS, we are developing new instruments employing EMG and NIRS technology.



上段：脳深部刺激（前後像と側面像）
下段：大脳皮質運動野刺激（前後像と側面像）

Upper: Deep Brain Stimulation (DBS)
Lower: Motor Cortex Stimulation (MCS)

「脳内情報表現を用いたヒューマンインタフェース技術の研究」

Study on Human Interface Technologies Using Electrical Signals Extracted from Brain Activities



相良 和彦

(株)日立製作所中央研究所
主任研究員, 工学博士

1979 年慶應義塾大学工学部電気工学科卒業。1981 年慶應義塾大学工学研究科電気工学専攻修士課程修了。

SAGARA, Kazuhiko, PhD

Senior Researcher,
Hitachi, Ltd., Central Research Laboratory

1979 Keio University, Bachelor in Electrical Engineering of School of Engineering. 1981 Keio University, Master in Electrical Engineering of Graduate School of Engineering.

■ 研究内容

外傷や神経疾患で四肢が不自由な人々が、様々な情報伝達手段を利用して意思の伝達やスムーズな会話が実現できるように、ブレイン・マシン・インタフェースの基本技術を開発しています。本研究では、近赤外分光法を利用したスイッチを開発し、テレビや模型ロボットなどの情報機器を操作できるようにしました。近赤外分光法とは、太陽に手をかざすと血管が透けて見える光(波長800 nm近傍)を利用して、大脳皮質表面の脳血液量を測定する方法です。実験参加者が暗算や想起を行うことにより自分の意思で脳血液量を変化することができるため、この変化を電気的に捉えることにより外部機器のスイッチングが可能となります。

この効果を実証するために、小型の計測装置を試作しました(図1)。このシステムは、光の送信部と受光部が一組のプロブ、信号を処理するBMIコントローラ、赤外線発光器から構成されています。BMIコントローラには閾値制御論理を用いており、実験参加者が暗算を開始して脳血液量を増加させると、信号が閾値を超えて赤外線からコマンドが送信され、テレビのリモコンがONになったり、模型ロボットが前進したりします。22名の実験参加者に協力を頂き、スイッチング時間を測定したところ、平均12.1秒で動作することが確認できました。さらに、多クラスのスパースロジスティック回帰分析手法を用いて測定データを分類したところ、4種類のパターンに分類できることがわかりました。

現在は、本研究を一步進めて、手足の運動イメージで情報機器のスイッチングが出来る方法と、ON・OFFや前進・後退といった複数コマンドの送信が出来る方式を研究しています。そしてこの研究が、将来の福祉情報機器の実現に役立つことを期待しています。

■ Research works

The purpose of this research is to provide communication tools for sever motor disabilities in totally- locked in state. In order to realize this goal, we have developed a non-invasive single-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) – based BMI system featuring an easy probe attachment and a short measuring time.

Figure 1 shows a NIRS-based BMI system consisting of single-channel probe, a BMI controller, and an Infrared-emission apparatus (IrDA standard compliant). The BMI controller uses one laser module as a light source and one Avalanche Photo Diode (APD) as a detector. The laser module has two laser diodes (one for wavelength of 780 nm, and one for 830 nm), and their intensities are modulated at 1 KHz and 5 KHz, respectively. Mixed lights are transmitted to a probe through optical fibers, and the light scattered by the brain is detected at the APD. The output of the APD is distributed as two signals and sent to locked-in amplifiers, where signals are separated into signals corresponding to two original wavelengths. The separated signals are then sent to an A/D converter, and sent to a computer at a sampling rate of 10 Hz. Experimental results for 22 participants show that the average switching time to change the TV programs or get forward the toy robot is 12.1 s. The signals are then analyzed by Sparse Logistic Regression for the multi-class classification method and it is clarified that they are categorized into four patterns, suggesting better switching time.

Current studies involve the new switching method for motor imagery tasks and multiple-command transmission. We hope these technologies would open the way to well-being information devices.

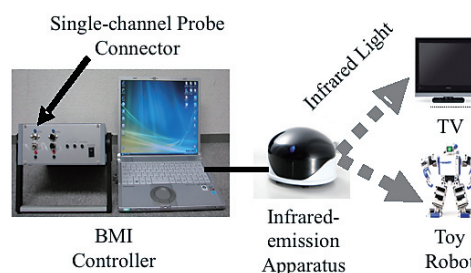


図1：近赤外分光法を用いた BMI システム

Fig.1 NIRS-based BMI system

「大脳聴覚野の直接電流刺激法による聴覚BMIの開発」

Auditory Cortex Prosthesis by Intracranial Electrical Microstimulation



佐藤 悠

山梨大学大学院医学工学総合
研究部
教授，博士（医学）

1974 年新潟大学医学部医学科卒業。富山医科薬科大学医学部助教授を経て，1995 年より現職。

SATO, Yu, MD, PhD

Professor, Department of Physiology,
Interdisciplinary Graduate School of Medicine and
Engineering, University of Yamanashi

1970-1974 M.D. Faculty of Medicine, Niigata University. 1984-
1995 Associate Professor, Department of Physiology, Toyama
Medical and Pharmaceutical University. 1995- Present position.

■ 研究内容

ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)は，脳と機械を仲介することにより，ヒトの脳機能障害を補完する。私は脳へ感覚情報を入力する入力型BMIとして大脳聴覚野細胞の音への反応性に基づき，脳を直接に電流刺激するプロジェクトを行っている。具体的には(1) 医学系研究班が聴覚野の音刺激反応を動物実験で研究し，(2) 工学系研究班が反応の数理モデルを作成し，(3) モデル出力を模して音をパルス列へ変換するインターフェースを開発し，(4) 医学系研究班が脳を直接電流刺激し，動物に音を知覚させる。知覚の有無はオペラント条件付け行動により評価する。

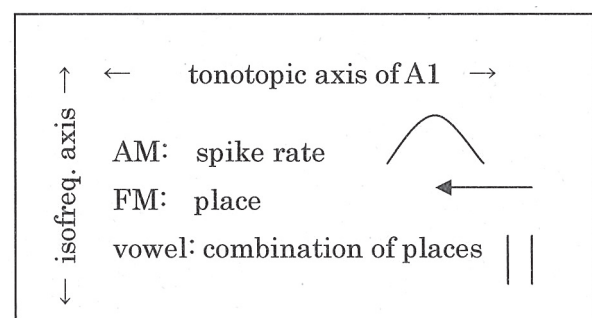
ここでは(1)生理研究について述べる。(2)は小澤賢司，(3)は鈴木裕，(4)は秦嶺を参照願いたい。音の持つ知覚属性としては大きさ，高さ，音色の三要素がある。このうち大きさは振幅変調音，高さは周波数変調音，音色は日本語母音を刺激音として大脳聴覚野の反応を調べた。振幅変調音としては音圧が時間と共に上昇するランプ音と下降するダンプ音を用いた。刺激に対する弁別能のある細胞をスパイク列距離測定法により選別し，反応特徴を調べた結果，音圧上昇下降は持続反応細胞におけるスパイク頻度により符号化されることが分かった。一過性反応細胞は振幅上昇の開始初期における上昇速度をスパイク頻度として符号化する。下降速度には遅いと反応せず，早いときのみ反応する。周波数変調音刺激に対しては，持続反応細胞が

自己の周波数応答野に刺激音が入ったときのみ反応する。一過性反応細胞は応答野が広く刺激の開始に反応する。母音刺激にたいしては持続反応細胞は高エネルギー周波数(ホルマント周波数)に反応する。

以上，音の大きさはその音のスペクトルに相当する場所の「スパイク頻度」情報として，音の高さは聴覚野の「活動場所」情報として，母音はフォルマント周波数に相当する「活動場所の組み合わせ」情報として脳に符号化される可能性が明らかになった。音の大きさ，高さ，母音情報はA1において電流パルス刺激の「頻度」，「場所」，「場所の組み合わせ」に相当することが示唆される。

■ Research works

Brain Machine interface connects between the brain and machine and complement the brain function. I develop technologies for transmitting acoustic information directly to the primary auditory cortex (A1) based on the neural response characteristics of the neurons. The research is organized by (1) physiological study, (2) modeling study, (3) interface construction, and (4) direct electric stimulation study. Here I mention (1) physiological study. For (2), (3), and (4), refer to K Ozawa, Y Suzuki, and L Qin, respectively. I used amplitude modulation (AM), frequency modulation (FM), and vowels as stimuli. I found that AM information is encoded as spike rate information of the tonic response. Phasic response also encodes the rise slope of AM as onset firing rate. FM is encoded as the sequential active places in the brain. Vowel is encoded as a combination of the active places. Thus, pulse rate, place, and combination of places of stimulus current pulses correspond to AM, FM and vowels in auditory cortex prosthesis.



図：大脳一次聴覚野における音情報符号化

Fig. Sound information encoding in A1



小澤 賢司

山梨大学大学院医学工学総合
研究部
教授，博士（工学）

1986 年東北大学工学部通信工学科卒業。1988 年東北大学大学院工学研究科電気及通信工学専攻修士課程修了。東北大学電気通信研究所助教授，山梨大学大学院助教授を経て 2007 年より現職。

OZAWA, Kenji, PhD

Professor of Interdisciplinary Graduate School of
Medicine and Engineering, University of Yamanashi

1986 Bachelor of Engineering, Department of Communication Engineering, Faculty of Engineering, Tohoku University. 1988 Master of Engineering, Department of Electrical and Communication Engineering, Graduate School of Engineering, Tohoku University. Associate Professor of Research Institute of Electrical Communication, Tohoku University; Associate Professor of Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi; From 2007, present post.

■ 研究内容

聴覚ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)を実現する一つの方策として、到来音に対する本来の脳聴覚野 (A1) 細胞の応答を予測し、その予測した応答によってA1細胞を電流刺激することが考えられる。本研究では、佐藤悠が測定した覚醒ネコにおけるA1細胞の応答を対象として、それを入力音から予測する聴覚数理モデルを構築した。

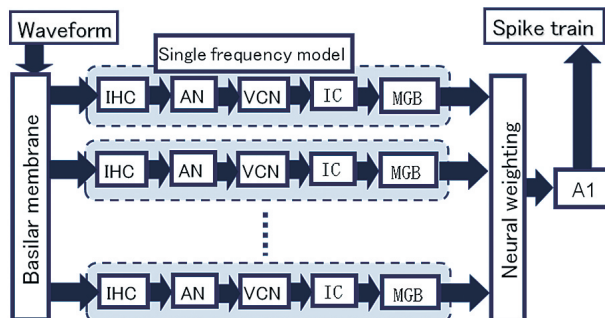
まず、単一周波数正弦波(純音)刺激に対する応答を説明するために、内毛細胞 (IHC)・聴神経 (AN)・蝸牛核 (VCN)・下丘 (IC)・内側膝状体 (MGB)・A1からなる6ブロックモデルを構築した。IHCモデルは音の音圧波形を入力とし、神経伝達物質量を出力する。ANはその神経伝達物質量を受けて膜電位を生成し、神経発火を模したパルス列を出力する。VCN以降のモデルでは、入力されたパルス列を受けて膜電位を形成し、次段に向けてパルス列を出力する。ただし、次段への出力は興奮性と抑制性の結合の組み合わせとした。各ブロックの振る舞いを記述する数式中のパラメータを調整することにより、A1神経細胞におけるAM音に対する一過性応答や持続性応答など種々の応答タイプを表現可能であることを示した。

続いて、単一周波数モデルを並列させ、その前段に

基底膜の周波数特性応答を組み入れることでFM音に対するA1神経細胞の応答を出力するモデルを構築した。また、これらの並列モデルの出力を結合してA1神経細胞の応答を得るための神経結合モデルとしては、側抑制の強さ・周波数範囲を調整できるよう自由度をもたせた。このモデルに、FM音の音圧波形を入力し、その出力を観測したところ、生理学データに見られる特徴を表現することができた。これより、本モデルが聴覚数理モデルとして妥当な機能を有していることが示される。今後、さらにモデルパラメータの精緻化が必要であると考えている。

■ Research works

To realize an auditory Brain-Machine Interface (BMI), it is required that the responses of the primary auditory cortex (A1) neurons are estimated with respect to an input sound. We have developed an auditory model, consisting of six stages: the inner hair cell (IHC), the primary auditory nerve (AN), the ventral cochlear nucleus (VCN), the inferior colliculus (IC), the medial geniculate body (MGB), and the A1 neuron. The model output successfully replicated physiological data of the phasic- and tonic-type responses of A1 neurons by tuning the parameters in the model blocks. Then, to simulate the responses to a Frequency Modulated (FM) signal, the model was extended by including the basilar membrane model and weighted summation of responses of auditory paths for other frequencies where the neural weighting was represented with a combination of excitatory and inhibitory weightings. The model output successfully replicated some features of the responses to FM tones.



図：A1 神経細胞の応答を出力する数理モデル

Fig. Block diagram of our auditory model that simulates the responses of an A1 neuron.



鈴木 裕

山梨大学総合分析実験センター
助教, 博士 (医工学)

2003 年山梨大学工学部電気電子システム工学科卒業。2005 年山梨大学大学院医学工学総合教育部博士前期過程電気電子システム工学専攻修了。2008 年山梨大学大学院医学工学総合教育部 3 年博士過程人間環境医工学専攻生命情報システム学コース修了。2008 年より現職。

SUZUKI, Yutaka, PhD

Assistant Professor of Center for Life Science Research, University of Yamanashi

2003 Bachelor of Engineering, Department of Electrical and Electronic Engineering, Faculty of Engineering, Yamanashi University. 2005 Master of Engineering, Department of Electrical and Electronic Engineering, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi. 2008 Doctor of Medical Engineering, Human Environment Medical Engineering Course, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi. 2008- Present position.

■ 研究内容

脳へ聴覚情報を入力するブレイン・マシン・インターフェース(BMI)として、大脳聴覚野(A1)細胞の音反応性に基づき、脳を直接に電流刺激するプロジェクトを行っている。具体的には(1) 医学系研究班が聴覚野の音刺激反応を動物実験で研究し、(2) 工学系研究班が反応の数理モデルを作成し、(3) モデル出力を模して音をパルス列へ変換するインターフェースを開発し、(4) 医学系研究班が脳を直接電流刺激し、動物に音を知覚させる。

ここでは鈴木木の分担である(3)モデル出力を模して音をパルス列へ変換するインターフェースについて述べる。音のマイクロホン入力をA/D 変換し、ソフトウェアによる音波形からスパイク列への情報変換をし、刺激装置へ出力する構成とした。

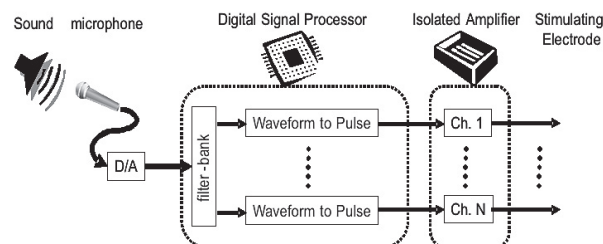
(1) 医学系研究班が聴覚野の音刺激反応を動物実験より、音の大きさ、高さの変化、母音情報を脳へ直接入力するには電流刺激の「パルス頻度」、「刺激場所の順序」、「刺激場所の組み合わせ」を入力することが示唆されている。そこで、それらの特性に基づくデジタル信号処理システムを開発した。まず、高さの変化に対応するため、非線形フィルタバンクにより周波数帯

域分割する。続いて、帯域内の信号の振幅エンベロープをそれぞれ、提案する振幅-パルス変換アルゴリズムに入力し、チャンネルごとにパルス列を得る。本インターフェースによって生成されたパルス刺激に関し、(4)「医学系研究班が脳を直接電流刺激し、動物に音を知覚させる」班によって、その有効性を検討し、各種パラメータの設定を行っている。

■ Research works

We develop Brain-Machine Interface (BMI) technologies for entering acoustic information directly to the primary auditory cortex (A1) based on the neural response characteristics of the neurons. The research is organized by (1) physiological study, (2) modeling study, (3) interface construction, and (4) direct electric stimulation study.

Here I mention (3) interface construction. The interface consists of microphone, A/D converter, digital signal processor, and isolated amplifier. Sounds are converted to stimulus current signals to brain. Based on the results of (1) physiological study and (2) modeling study, the signal processing was designed. In the A1 neuron responses, Amplitude Modulated (AM) sound is encoded as spike rate information of the tonic response, and Frequency Modulated (FM) sound is encoded as the order of active place in brain. In signal processing, the sound signals were divided into frequency bands by digital filter bank to deal with FM. The divided signals were then converted to pulse train signals to deal with AM. The time of occurrence of a pulse was calculated by amplitude information. Currently, the utility of the interface is examined by (4) direct electric stimulation study.



図：音刺激パルス変換インターフェース

Fig. Construction of the interface



秦 嶺

山梨大学大学院医学工学総合
研究部
准教授, 博士 (医学)

1997 年中国医科大学医学部卒業。2005 年博士 (医学) (山梨医科大学) 取得。2005 年～06 年米国ジョンズ・ホプキンス大学に post-doctoral fellow として採用され, 大脳視覚皮質研究に従事。2007 年～08 年山梨大学大学院医学工学総合研究部助教に採用され, 大脳聴覚皮質の神経機構について研究。2008 年より現職。

LING, Qin, MD, PhD

Associate professor, Interdisciplinary Graduate
School of Medicine and Engineering,
University of Yamanashi

1997 Bachelor, China Medical University, China. 2005 PhD, Yamanashi Medical University, Japan. 2005-06 Post-doctoral fellow, Johns Hopkins University, USA. 2007-08 Assistant professor, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi. 2008 Associate professor, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi.

■ 研究内容

大脳聴覚野の直接電流刺激法は聴覚障害者に聴覚を回復させる法の一つである。私はこのような聴覚皮質BMIの有効性と安全性を検討するために適切な動物モデルを作っている。現在は自力で開発した長期植込み型刺激電極を使って自由行動の動物が知覚反応を呼び起こせることを確かめた。電極の植込み前に、動物は音が聞こえるとGo, 音が聞こえないとNo-Go反応を示すように訓練した。その後スピーカーから音刺激を出すと共に、植込んだ電極からパルス電流を送った。1-2週間の訓練後、動物は音でなくても単純な電流刺激を検出できた。確実な電流検出能力を獲得後に、パルス電流刺激の強さ、頻度、パルス数などを変化させて、感覚を起こせる最適なパラメータを探索した。また、2つ異なる電流刺激の弁別能力を調べた。例えば、パルス頻度の違い或いは刺激される場所の順序の違いを弁別できるかを確かめた。これらの結果に基づいて適切な刺激法を設計して、音認識の基本要素(振幅変調, 周波数変調, フォルマント構造など)を電流刺激のパラメータに載せて、直接に大脳へ伝えることが可能になった。

■ Research works

Directly stimulating the auditory cortex is a potential method of the auditory prosthesis. I established an animal model to examine its efficiency and safety. I have developed implantable stimulation electrodes which can evoke long-term behavioral responses in free-moving cats. Before the implantation, cats were initially trained to detect tones using go/no-go procedure. I then presented current pulses through the implanted electrodes coupled with a brief sound stimulus from the speakers. After 1-2 weeks of training, the cats could detect the electrical stimuli in the absence of the acoustic stimuli. Once the cats established a stable capability to detect the electrical stimuli, I systematically changed the amplitude, rate, and number of stimulus current pulses to find the optimal parameters to evoke a clear sensation. I also explored whether the cats can discriminate two different electrical stimuli, such as two pulse trains at different repetition rates, or those delivered through spatially separated electrodes in different temporal sequence. The results will help us to design the auditory BMI to transmit the key acoustic signals for voice discrimination, including amplitude modulation, frequency modulation and formant structure.

「連合野 1 ミリ領域の平均神経活動が表す物体カテゴリー関連情報」

Object Category Information represented by the Averaged Neural Activity from 1 mm Region of Association Cortex



田中 啓治

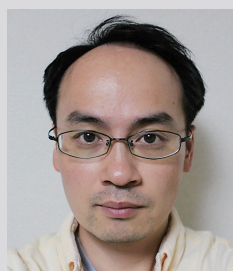
理化学研究所脳科学総合研究センター 副センター長
認知機能表現研究チーム
チームリーダー、医学博士

1973 年大阪大学基礎工学部卒業。1975 年大阪大学基礎工学研究科修士課程修了。1975 年日本放送協会放送科学基礎研究所入所。研究員。1983 年医学博士（東京大学医学部）。1989 年理化学研究所国際フロンティア研究システムチームリーダー。1992 年理化学研究所情報科学研究室主任研究員。1997 年—理化学研究所脳科学総合研究センターチームリーダー。2003 年—副センター長。

TANAKA, Keiji, PhD

Deputy Director, Head, Laboratory for Cognitive Brain Mapping, RIKEN Brain Science Institute

1973 B. Sci Department of Biophysical Engineering, Faculty of Engineering Science, Osaka University (neuroscience). 1975 M. Sci Department of Biophysical Engineering, Faculty of Engineering Science, Osaka University (neuroscience). 1983 Ph. D. Faculty of Medicine, University of Tokyo (neuroscience, by dissertation). 1975 Researcher, NHK Science and Technical Research Laboratories. 1989 Head, Laboratory for Neural Information Processing, Frontier Research Program, RIKEN. 1992 Head, Information Science Laboratory, RIKEN. 1997- Head, Cognitive Brain Mapping Laboratory, RIKEN Brain Science Institute. 2003- Deputy Director, RIKEN Brain Science Institute.



横尾 征一郎

理化学研究所脳科学総合研究センター認知機能表現研究チーム
研究員、理学博士

1997 年慶應義塾大学理工学部計測工学科卒業。Texas A&M 大学大学院博士課程修了。2006 年より現職。

YOKOO, Seiichirou, PhD

Research Scientist, Laboratory for Cognitive Brain Mapping, RIKEN Brain Science Institute

B. of Eng., Dept. of Instrumentation Engineering, Keio University. Ph.D., Dept. of Physics, Texas A&M University. Present Position from Dec. 2006.

■ 研究内容

認識、意志決定などの高次脳機能の脳内メカニズムを明らかにするため、霊長類実験動物にいろいろな認知的行動課題を訓練し、課題遂行中に単一神経細胞活動記録を行う実験と、4テスラMRI装置でヒト被験者の脳活動を非侵襲的に記録する実験を行っています。側頭連合野における物体の視覚的認識のメカニズムと前頭連合野における目的指向的行動のメカニズムが中心テーマです。ヒトでの研究結果と実験動物における研究結果を結びつけるために、機能的MRI測定の間分解能を高める技術開発にも力を注いでいます。

■ Research works

To reveal mechanisms of higher brain functions such as recognition and decision making, we are conducting experiments with non-human primates and functional MRI with a 4T system on normal human subjects. In the research with non-human primates, the animals are trained with various behavioral paradigms, and single-cell recordings are conducted from the prefrontal and inferotemporal association cortical areas during the task performance. We are focusing on the mechanisms of visual object recognition in the inferotemporal cortex and those of goal-directed behavior in the prefrontal cortex. To relate research results in human subjects with those in experimental animals, we are also making efforts to increase the spatial resolution of fMRI with human subjects.

「大規模双方向グリッド電極システムの開発」

Developing Large-Scale Interactive Brain Communication System

Riken



藤井 直敬

理化学研究所脳科学総合研究
センター適応知性研究チーム
チームリーダー、医学博士

1991年東北大学医学部卒業。同大医学部眼科学教室にて初期研修後、同大大学院に入学。1997年博士号取得。1998年よりMIT McGovern Institute Graybiel Labにて上級研究員。2004年より理化学研究所象徴概念発達研究チーム副チームリーダー。2008年より現職。

FUJII, Naotaka, MD, PhD

Lab Head, Laboratory for Adaptive intelligence,
Brain Science Institute, RIKEN

1991 Graduated Tohoku University, School of Medicine. 1997 Completed PhD course in Tohoku University. 1998 Post-doctoral fellow in Graybiel lab at McGovern Institute, MIT. 2004 Deputy Lab Head, Laboratory for Symbolic Cognitive Development, RIKEN Brain Science Institute. 2008- Present position.

■ 研究内容

侵襲型ブレイン・マシン・インターフェイス(BMI)の研究においては、脳との情報のやり取りを長期間安定的に行う事のできる、新しいインターフェイス技術の開発が必要とされている。

本プロジェクトでは、日本ザルを実験対象として、複数脳領域から長期間安定して神経活動を記録でき、同時に微小刺激によって情報を脳に与えることが可能な、双方向ブレインコミュニケーションのための基盤技術を開発する。

このため、同技術の実現の為に必要とされる3つの要素技術の開発に挑んでいる。

- 1) 複数高次脳領域から同時に神経活動を1年以上安定的に記録するための慢性電極留置・記録技術(図1)
- 2) 脳内多点を独立刺激可能な慢性電極刺激技術、
- 3) 低侵襲インプラント術式

これらの要素技術を組み合わせる事で、より安全で、より高性能、かつ長期間安定使用可能なBMI技術が実現できると期待されている。

■ Research works

For long-term use of invasive brain machine interface, we have to develop interactive brain communication system that should work over years. This project aims to develop the system by implanting large-scale multi-electrode array in Japanese macaque and use the array for recording neural activity from multiple brain regions as well as stimulating these regions. There are three major developmental directions in our project.

- 1) Developing long-lasting and large-scale electrode array that covers multiple brain regions (Figure 1)
- 2) Developing stimulation technology that can stimulate multiple brain regions independently
- 3) Developing low invasive surgical method

These three technologies are essential for realistic brain machine interface that can be used in our daily life.



図1：慢性留置型 ECoG 電極と実際のインプラント例
Fig.1 Chronic ECoG array and actual implantation

「霊長類（マーマセット、ニホンザル）の脳への遺伝子導入法による生理学的機能解析システム構築」

Construction of the System for Physiological Analysis of the Brain Functions by Manipulating the Gene Expression in the Non-Human Primate (Macaque and Marmoset) Central Nervous System



伊 佐 正

自然科学研究機構生理学研究所発達生理学研究室認知行動発達機構研究部門
教授、医学博士

1985 年東京大学医学部卒業。1989 年同医学系研究科修了。医学博士。スウェーデン王国イエテボリ大学客員研究員、東京大学医学部助手、1993 年群馬大学医学部助教授を経て、1996 年より現職。

ISA, Tadashi, MD, PhD

Professor, Department of Developmental Physiology,
National Institute for Physiological Sciences,
National Institutes of Natural Sciences

1985 Graduated from University of Tokyo, Faculty of Medicine.
1989 Completed the doctoral course in Science in University of Tokyo. 1989 Research Associate in University of Tokyo. 1993 Lecturer in Gunma University, School of Medicine. 1996 Professor, NIPS.

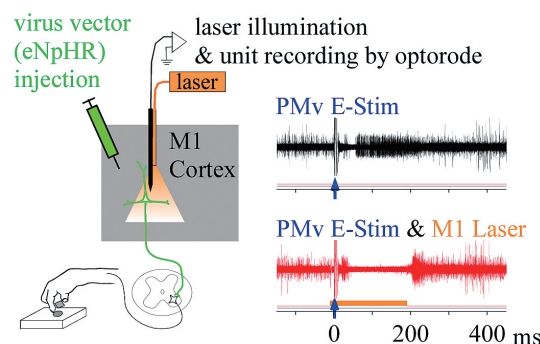
■ 研究内容

脳の高次機能とその病態に至るメカニズムの解明を目指した脳科学研究を飛躍的に発展させるためには、新たな実験技術・解析手法の創出とともに、有用なモデル動物の開発がきわめて重要である。特にマウスを用いた分子遺伝学的実験手法の発展が多くの生命科学分野で目覚ましい成果を挙げてきたことから敷衍するに、高次脳機能研究のモデル動物として優れている霊長類脳に対する遺伝子導入技術の開発が大きなブレークスルーをもたらすことが期待される。霊長類脳への遺伝子導入技術の開発を目的とする脳科学研究戦略推進プログラム課題Cの中で、自然科学研究機構では中核機関として他の参画機関との綿密な連携によって、(1)マカクザルの脳への遺伝子導入による光技術による神経活動操作法の開発、(2)RNA干渉による特定遺伝子発現操作技術の開発、(3)実験動物中央研究所、慶應義塾大学と連携して脳科学研究に有用な遺伝子改変マーマセットの開発、(4)その他の様々な研究用ウィルスベクターツールの開発を行っている。特に(1)においては、光によって活性化し、発現している細胞を抑制する塩素イオンポンプであるハロロドプシン(NpHR)をマカクザルの一次運動野の神経細胞に発現させ、黄色レーザー光によってその活動を抑制することに成功した。今後この手法を用いて、これまでの抑制性作動薬の局所注入によってはなし得なかった、ミリ秒オーダーでの神経活動のon-off制

御を実現し、行動の操作により一次運動野による運動制御とその可塑的適応制御機構を解明したい。

■ Research works

Neuroscience aims at clarifying the mechanism of higher brain function and neurological diseases. Development of appropriate animal models is a key issue for making a breakthrough in the research. During the past decades, molecular genetics in mice has made powerful contribution in many fields of life sciences. Now, introduction of molecular genetical tools to the primate brain is expected to make significant contribution to open up a new field in neuroscience research. In Theme C of the SRPBS, which aims at developing the methods to manipulate gene expression in the primate brain, the National Institutes of Natural Sciences (NINS), as the Core Research Organization, is developing (1) the optogenetical tools into the macaque monkey brain, (2) RNA interference technology for silencing the gene expression, (3) a transgenic marmoset line which will be widely used as a comprehensive animal model in neuroscience research and (4) other useful tools of virus vectors available in primate brain, in collaboration with other Cooperative Research Organizations. Especially in (1), we have succeeded in establishing the methodology to optogenetically suppress the neuronal activity of the primary motor cortex (M1) of macaque monkeys with AAV-enhanced harorhodopsin (eNpHR) vector. We aim at studying the neural mechanisms of dexterous motor control by M1 and also short term plasticity and learning by M1 with this technique.



図：ハロロドプシンを発現させたサル一次運動野ニューロンの活動のレーザー光による抑制
Fig. Optogenetical suppression of neurons in macaque M1 by activating eNpHR with yellow laser



畑 中 伸 彦

自然科学研究機構生理学研究所
統合生理研究系生体システム研究部門
助教，博士（歯学）

1996 年奥羽大学歯学部卒業。同年奥羽大学病院研修医。
1997 年同大学歯学部助手。1998 年東京都神経科学総合研究所非常勤研究員，同流動研究員を経て，2003 年より現職。

HATANAKA, Nobuhiko, DDS, PhD

Assistant Professor,
Division of System Neurophysiology,
National Institute for Physiological Sciences,
National Institutes of Natural Sciences

1996 Graduated from Ohu University, Faculty of Dentistry. 1996 Resident at Ohu University Hospital. 1997 Research Associate, Ohu University, Faculty of Dentistry. 1998 Research Fellow, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience. 2003- Present position.

■ 研究内容

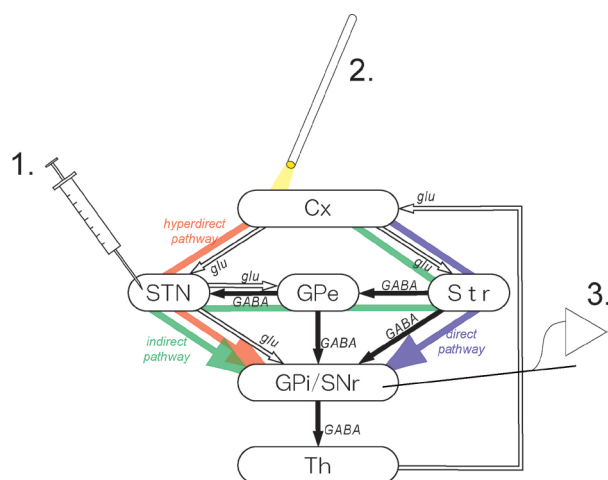
ヒトを含む霊長類は高度に分化した中枢神経系をもち、それぞれが複雑に連絡しあっている。この複雑な構造のために、これまでの手法では神経細胞や投射経路ごとの機能を調べることは難しかった。しかし近年、ウイルスベクターを用いた遺伝子導入法を用いることで、ある神経経路のみを操作することが可能になってきた。

われわれは、光遺伝学あるいはイムノトキシン細胞標的 (IMCT) 法を霊長類に用いることにより、大脳基底核を構成する各経路の機能を明らかにしようとしている。逆行性に感染するレンチウイルスベクターにチャンネルロドプシン2、ハロロドプシン、ヒトインターロイキン2受容体などを組み込んだものを、大脳基底核の入力部に注入する。レーザー光やイムノトキシンを大脳皮質に与えることにより、注入部位に投射しているニューロンの活動性を変化させたり、除去することができる。この際の大脳基底核の神経活動を、運動変化とともに観察しようとしている。

■ Research works

Central nervous system of primates, including human beings, is well developed. Each neuron in each nucleus projects individually to other nuclei. Thus, it is very difficult to investigate functions of the specific neuron or specific pathway by using conventional methods. Recent progresses of gene transfer techniques using virus vectors have made possible to stimulate or block the specific pathway.

We attempt to understand functions of each pathway of the basal ganglia using the optogenetic or immunotoxin-mediated cell targeting (IMCT) method in monkeys. A lentivirus vector of retrograde transport type with gene of channelrhodopsin-2, halorhodopsin or human interleukin 2 receptors is injected into the input station of basal ganglia. By applying laser light or immunotoxin to the cortex, cortical neurons projecting to the injections site are expected to be stimulated, inhibited or eliminated. Then, activity changes in the basal ganglia with behavioral changes will be analyzed.



図：1. 大脳基底核入力部へのウイルスベクターの注入 2. 入力部へ投射している神経細胞をレーザー光で刺激する 3. 大脳基底核で経路に依存した活動変化を記録する

Fig.1. injection of virus vector into the input station of basal ganglia 2.application of laser light 3.recording neuronal activity in the basal ganglia



山森 哲雄

自然科学研究機構基礎生物学
研究所神経生物学領域脳生物
学研究部門
教授，理学博士

1974 年京都大学理学部卒業。1981 年京都大学理学博士，コロラド大学研究員。1986 年カリフォルニア工科大学研究員。1991 年理化学研究所フロンティア研究員を経て，1994 年より現職。2008 年より生理学研究所教授（併任）。

YAMAMORI, Tetsuo, PhD

Professor, Division of Brain Biology,
National Institute for Basic Biology,
National Institutes of Natural Sciences

1974 Graduate from Kyoto University, Faculty of Science. 1981 Dr. Sci., Kyoto University. 1981 Research fellow, Colorado University. 1986, Research fellow, California Institute of Technology. 1991, Frontier Research fellow, RIKEN. 1994, Professor, National Institute for Basic Biology. 2008, Concurrent Professor, NIPS.

■ 研究内容

ヒトの高次な精神活動や精神疾患の研究を行うには，ヒトに近い霊長類をモデル動物とした研究を行う必要がある。近年マウスの遺伝子操作法が脳科学においても目覚ましい成果をあげているが，げっ歯類の研究と霊長類の研究を合理的に繋げるには，どのような遺伝子の機能が両者で共通でどのような機能が異なるのかを知る必要がある。我々は，霊長類の領野間で発現に顕著な差のある遺伝子を解析し，視覚野特異的に発現するものと連合野特異的に発現する2群の遺伝子を見出した（下図参照）。このパターンは，霊長類大脳皮質に固有であるが，全遺伝子中少数であり，これらの遺伝子発現を霊長類で操作することによって，霊長類固有の高次脳機能の特徴を明らかにできると考えて研究を行っている。脳プロの業務として，マーモセットを用いて，以下の研究を共同で行っている。

- 1, RNA 干渉法を用いた特定の遺伝子の機能的欠損法の確立（高司雅史博士）
- 2, 活動依存的な最小プロモーターを用いた発現制御システムの構築（畑克介博士）
- 3, マーモセットスライスを用いた可塑性研究系の開発（定金理博士）。

4, マーモセットにおける発現ベクター系の開発改良（渡我部昭哉博士）。

更に，これらの発現ベクター系の発現を効率化できるような汎用トランスジェニックマーモセットラインの開発を佐々木えりか博士（実中研），渡我部昭哉博士，小松勇介博士と共同で行っている。

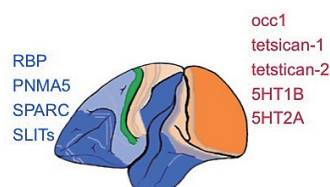
■ Research works

The primate research is important to understand higher cognitive function and mental disorders of humans. Because studies on genetically engineered mice increasingly contribute to neuroscience, it would be necessary to know what gene functions are similar and what gene functions are different in the brain between mice and primates. Our approach has been to isolate and characterize the genes specifically expressed in primate neocortical areas. We have found that the genes specifically expressed in certain neocortical areas can be classified into two classes: One group is specific in primary sensory areas, particularly the primary visual area. The other group is specific in association fiber receiving areas (see the figure below). These patterns are primate specific and the genes that show such patterns are very rare. We therefore think that it would be very helpful to explore the methods to manipulate the function of genes in primate.

My specific aims in SRPBS are following with the collaborators listed.

1. Establish gene interference methods in primates (Dr. Masafumi Takaji).
2. Establish an activity dependent gene manipulation method in primates (Dr. Katsusuke Hata)
3. Establish a marmoset slice system for plasticity study (Dr. Osamu Sadakane)
4. Establish expression vector systems in primates (Dr. Akiya Watakabe).

We also plan to establish a transgenic marmoset line to be able to use for general use for neuroscientists (Drs Yusuke Komatsu, Akiya Watakabe, Erika Sasaki).



図：霊長類領野特異的な発現遺伝子

Fig. Area specific genes



渡我部 昭哉

自然科学研究機構基礎生物学
研究所神経生物学領域脳生物
学研究部門
准教授，博士（理学）

1988 年京都大学理学部卒業。1993 年同博士（理学）取得。
米国 Cold Spring Harbor 研究所博士研究員，1996 年現部門
助教，2010 年より現職。

WATAKABE, Akiya, PhD

Associate Professor, Division of Brain Biology,
National Institute of Basic Biology,
National Institutes of Natural Sciences

1988 Graduated from Kyoto University, Faculty of Science. 1993
Completed the doctoral course in Science in Kyoto University.
Postdoctoral fellow in Cold Spring Harbor laboratory, 1996
Assistant professor, NIBB, 2010 associate professor, NIBB.

■ 研究内容

レンチウイルスベクターは、非分裂細胞に感染可能なレトロウイルスベクターであり、神経研究への応用が期待されている。私は、レンチウイルスベクターを使ったマーマセットへの遺伝子導入系の開発、改良を行っている。特に注目しているのが日置、金子らが開発したTET-OFFレンチウイルスベクター系である(Hioki et al. Neurosci Res. 2009)。このベクター系によって非常に高いレベルの遺伝子発現が誘導でき、GFPなどの蛍光タンパクを発現させる事でニューロンのゴルジ様染色などが可能となる。現在この系がマーマセット脳でも有効に働くかどうか検証を行っている。さらに、この系を加藤、小林らが開発した逆行性感染システム(Kato et al. Hum Gen Ther., 2008)と組み合わせて、視床投射、及び皮質投射ニューロン特異的な形態解析や、遺伝子操作を試みている。またレンチウイルスベクターは、トランスジェニック(TG)マーマセット作製にも応用できるので、実験動物中央研究所の佐々木えりか博士との共同で、脳研究に有用な汎用性ラインの確立を目指している。

■ Research works

Lentiviral vector is a kind of retrovirus vector that can infect non-dividing cells and is expected to be useful for neuroscience research. The aim of my research is to develop and improve the lentiviral vector for gene transfer into marmoset brains. In particular, I am interested in using TET-OFF lentiviral system developed by Hioki, Kaneko and others (Hioki et al. Neurosci Res. 2009). This vector system can achieve very high level of gene expression and can be used for Golgi-like neuron staining by expressing fluorescent marker proteins such as GFP. I am now testing how this system works in the marmoset brain. I am also trying to combine this system with retrograde infection system developed by Kato, Kobayashi and others (Kato et al. Hum Gen Ther., 2008) to transduce corticothalamic and corticocortical neurons for morphological analyses and gene manipulation. Furthermore, lentiviral vectors can be used to make transgenic (TG) marmoset. In collaboration with Dr. Erika Sasaki in Central Institute for Experimental Animal, we are trying to establish a useful multi-purpose TG marmoset line for brain research.



定 金 理

自然科学研究機構基礎生物学
研究所神経生物学領域脳生物
学研究部門
助教，医学博士

2000 年東京大学医学部健康科学看護学科卒業。2002 年大阪大学医学系研究科医科学修士課程修了。2006 年同博士課程修了。医学博士。2006 年より現職。

SADAKANE, Osamu, PhD

Assistant Professor, Division of Brain Biology,
National Institute for Basic Biology,
National Institutes of Natural Sciences

2000 Graduated from University of Tokyo, Faculty of Medicine.
2006 Completed the doctoral course in Osaka University, Faculty
of Medicine. 2006 Assistant Professor, National Institute for Basic
Biology.

■ 研究内容

我々の研究室(基礎生物学研究所・脳生物学研究部門)では、霊長類大脳皮質機能について理解を深めるため、霊長類の大脳皮質において領野特異的な発現を示す遺伝子の探索を行ってきた。その結果これまでに、一次視覚野特異的、あるいは連合野特異的な発現を示す遺伝子群を発見して報告してきた。

筆者が本プロジェクトにおいて遂行中の研究の目的は、これまでに発見してきた領野特異的遺伝子の機能を生理学および形態学的な手法を用いて解明することである。現在行っている、あるいは計画中の実験は主に以下の2つである。

1) マーモセット正常個体の大脳皮質急性スライスを用いた実験。これまでに報告してきた領野特異的遺伝子が神経回路可塑性に関与している可能性が高いことから、正常個体においてLTPのような可塑的性質の領野差について解析中である。

2) 領野特異的遺伝子の過剰発現あるいは発現抑制による影響を生理学的、形態学的に解析する実験。他の教室員と連携し、ウイルスベクターを用いて標的遺伝子をマーモセット大脳皮質に過剰発現、あるいは発現抑制させる。そしてその影響をパッチクランプ記録、あるいはフィールド応答記録による生理学的解析と、形態学的な解析によって解析を行う予定である。

■ Research works

To understand how the cerebral cortex of primate works, our laboratory has searched for genes which show specific expression patterns in different cortical areas. We found one group of genes which are expressed specifically in primary sensory areas, and also found another group of genes which are abundant in association areas.

My research aim in this project is to clarify the function of these area-specific genes by physiological and morphological methods. My main experiments are as follows.

1) Experiments using *in vitro* brain slices from normal adult marmoset. Because some of the area-specific genes are presumably involved in the regulation of plastic property of neural circuit, we are investigating the area-difference in plastic property such as LTP in different cortical areas.

2) Experiments about the effects of overexpression or knockdown of area-specific genes in marmoset brain. By means of virus vectors, our lab members are trying to manipulate gene expression in marmoset brain, and we are going to examine the effects of gene manipulation physiologically and morphologically.



畑 克介

自然科学研究機構基礎生物学
研究所神経生物学領域脳生物
学研究部門
専門研究職員，理学博士

1995 年北海道大学理学部卒業。2002 年総合研究大学院大学
理学博士。同年基礎生物学研究所研究員。2004 年ケースウ
ェスタンリザーブ大学研究員を経て，2009 年より現職。

HATA, Katsusuke, PhD

Research Fellow, Division of Brain Biology,
National Institute for Basic Biology,
National Institutes of Natural Sciences

1995 Graduate from Hokkaido University, Faculty of Science.
2002 Dr. Sci., Graduate University for Advanced Studies. 2002
Postdoctoral fellow, National Institute for Basic Biology. 2004
Research Associate, Case Western Reserve University. 2009-
Research fellow, National Institute for Basic Biology.

■ 研究内容

活動依存的遺伝子発現制御系の霊長類脳への応用

神経活動依存的に発現する遺伝子のプロモーター
において、その発現を制御する100bpほどの最小エレ
メントが同定されている (Kawashima, Okuno et al. PNAS,
2009)。このエレメントはもともとマウスで確認されたも
のであるが、霊長類 (人やマカクザル、マーモセット)
の同遺伝子のプロモーター領域でも保存されている。
従ってこの系は齧歯類のみならず霊長類の脳科学の
問題解決に有効なツールとなる可能性を秘めている
と考えている。我々は、このエレメントを霊長類中枢神
経系に応用し、神経活動依存的に脳機能を制御できる
システムの構築を目指している。まずはマーモセット脳
で神経活動依存的にレポーターを発現する系を確立
する。将来的には任意の分子 (ChR2ないしはeNpHR,
ジフテリア毒素等) を霊長類の脳で神経活動依存的に
発現させることを可能にし、それらの神経の活動と行
動との因果関係をより時空間的にシャープに解明する
ことを目指している。

■ Research works

Application of the activity-dependent response
element in primate brain

Recently, minimum synaptic activity response
element was reported in mice (Kawashima, Okuno et
al. PNAS, 2009). This element consists of an only 100
bp, and is conserved in its promoter region of primates,
for example, human, macaque monkey and marmoset.
We would like to apply this element in monkey brain
and establish the system which regulates the brain
function by neuronal activity. Specifically, we aim the
expression of reporter genes under the control of this
activity element in marmoset brain, then, will
challenge to express arbitrary genes (ex. ChR2,
eNpHR, DTT etc.), to elucidate the causal relationship
between the neuronal activity and the behavior in
primates.



高 司 雅 史

自然科学研究機構生理学研究
所多次元共同脳科学推進セン
ター霊長類脳基盤研究開発室
特定契約職員専門研究職員、
博士（理学）

2009 年総合研究大学院大学博士後期課程修了。博士（理学）。

TAKAJI, Masafumi, PhD

Postdoctoral Fellow,
Center for Multidisciplinary Brain Research,
National Institute for Physiological Sciences,
National Institutes of Natural Sciences

2009 Graduated from the Graduate University for Advanced
Studies.

Research works

The aim of our research is to develop useful viral vectors to investigate gene functions in primate brains. We developed vectors that synthesize shRNAs for gene silencing, and we are trying to confirm their effectiveness. We are also developing systems to force express target genes. Furthermore, we developed a gene silencing system that utilizes RNA polymerase II promoter for cell-type specific gene inhibition.

研究内容

霊長類の脳における遺伝子の機能を調べるために、ウイルスベクターを用いた遺伝子発現制御系の開発をおこなっている。発現抑制系に関しては、レンチウイルスやアデノ随伴ウイルスでshRNAと蛍光タンパク質を同時に発現できるベクターを開発した。また、過剰発現系に関しては、2重プロモーターや2A配列を用いて、目的の遺伝子と蛍光タンパク質を発現できる系を開発中である。

さらに、今後遺伝子改変マーマーセットを作製する際に有用と考えられる系として、RNA polymerase II promoterを用いて発現を抑制できる系も開発した。この系ではプロモーターの特性や、あるいはテトラサイクリンシステムと併用することによって、空間特異的・時間特異的に目的の遺伝子の発現を抑制することが可能であると期待している。

「脳の発達・老化・疾患に関連した遺伝子発現の解析と霊長類モデルの確立」

Gene Expression Analysis and Establishment of Primate Model for Brain Development, Aging and Disease



大石 高生

京都大学霊長類研究所統合脳システム分野
准教授, 博士 (理学)

1986 年京都大学理学部卒業。1991 年京都大学大学院理学研究科博士課程終了。電子技術総合研究所研究員, 産業技術総合研究所主任研究員を経て 2002 年より現職。

OISHI, Takao, PhD

Associate Professor, Systems Neuroscience Section,
Primate Research Institute, Kyoto University

1986 B.S., Kyoto University. 1991 Ph.D., Kyoto University. 1992
Researcher, Electrotechnical Laboratory. 2001 Senior Researcher,
AIST. 2002- Present position.

■ 研究内容

数百頭のニホンザルやアカゲザルを自家繁殖している霊長類研究所の利点を活かし、霊長類で大きく発達している大脳皮質連合野の機能を、遺伝子発現や線維連絡の発達加齢に着目して明らかにすることを目指しています。

ニホンザルやアカゲザルのようなマカクも老化に伴い、認知機能が低下します。その分子基盤を探るために、海馬と大脳皮質前頭前野において遺伝子発現の加齢変化の包括的な解析を行いました。Gene Ontology解析で用いられている機能遺伝子群ごとに老齡ザルと若齡成熟ザルの比較を行ったところ、加齢変化には性差がありました。メスザルでは、海馬と前頭前野において、神経活動に関わる遺伝子群の発現低下、海馬において恒常性維持に関わる遺伝子群の発現上昇が見られました。しかし、オスザルにおいてはいずれの遺伝子群においても老齡ザルと若齡成熟ザルの間に有意な発現量の差がありませんでした。神経保護作用のあるエストロゲンの脳内レベルの低下がこの遺伝子発現の性差を生み出していると考えられます。

脳機能の発達においては、前頭前野に関わる認知機能が完成する時期は遅いことが知られています。発達が遅い原因としては、髄鞘化が遅いことなども知られていますが、そもそも神経連絡自体が遅くまで完成しないのではないかと考え、トレーサー法で検証しました。幼若個体で、背外側前頭前野の46d野に投射する神経連絡を調べたところ、成体と比べて、内側頭頂葉

(後部帯状回)からの連絡、上側頭溝上壁からの連絡が未発達であることが明らかになりました。これらの神経連絡が、前頭前野の関わる認知機能にどのように寄与しているかを明らかにするため、神経連絡選択的除去法を適用し、行動面の変化を解析します。

■ Research works

We aim to shed light to the cognitive functions of association areas, which have especially evolved in the primate brain, from the viewpoint of development and aging of gene expressions and neural connectivity, taking advantage of accessibility to several-hundred house-bred Japanese and rhesus monkeys in the Primate Research Institute, Kyoto University.

Cognitive functions decline with aging even in macaque monkeys. To clarify the molecular basis of this decline, we comprehensively analyzed gene expressions in the hippocampus and the prefrontal cortex of aged and young macaque monkeys. Sexual difference was observed in the age-related expression change of functional gene groups. In the female monkeys, decrease in the expression of gene groups involved in neuronal processes both in the hippocampus and the prefrontal cortex, and increase in the expression of homeostasis-related genes in the hippocampus were observed. No functional gene groups in the brain of male monkeys showed significant age-related change in the expression level. Decline of estrogen, known to act neuroprotectively, in the female brain after menopause may lead to the result.

Cognitive functions subserved by the prefrontal area develop slowly after birth. We hypothesized that slow accomplishment of neuronal connectivity of prefrontal area is a reason of the prolonged development. By using retrograde tracing method, we revealed that connections from posterior cingulate area and upper bank of the superior temporal sulcus to the dorsal area 46 are not fully developed in infants. To elucidate the contribution of such connections to the specific aspects of cognitive functions, we are going to conduct behavioral analyses of monkeys whose specific connection, such as temporofrontal connection is removed by means of projection-specific neurotargeting method.



高田 昌彦

京都大学霊長類研究所統合脳システム分野
教授、博士（医学）

1982 年広島大学歯学部歯学科卒業。京都大学大学院医学研究科博士課程単位取得退学。カナダ・トロント大学医学部研究員、米国テネシー大学医学部助教授、京都大学大学院医学研究科講師、東京都医学研究機構東京都神経科学総合研究所副参事研究員を経て、2009 年より現職。

TAKADA, Masahiko, DDS, PhD

Professor, Systems Neuroscience Section,
Primate Research Institute, Kyoto University

1982 graduated from School of Dentistry, Hiroshima University. Graduate School of Medicine, Kyoto University. Research Associate, Department of Anatomy, University of Toronto, Canada. Assistant Professor, Department of Anatomy and Neurobiology, College of Medicine, The University of Tennessee, Memphis. Associate Professor, Department of Morphological Brain Science, Faculty of Medicine, Kyoto University. Director & Staff Scientist, Department of System Neuroscience, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, Tokyo Metropolitan Organization for Medical Research. 2009- Present position.

■ 研究内容

私の研究チームでは、ウイルスベクターを用いた遺伝子導入技術により、ニホンザルを中心としたマカザルにおいて部位特異的かつ時間特異的にターゲット遺伝子を導入したモデル動物の開発を推進し、高次脳機能の解明や精神・神経疾患の病態解明を目指している。特に、以下の2つの研究手法による神経路選択的な遺伝子発現制御を実現するため、サル脳への遺伝子導入に適した組換え体ウイルスベクターとそれを用いたモデル動物の開発を行っている。

(1) Cre-loxPシステムを利用した神経路選択的遺伝子発現制御法

逆行性感染型レンチウイルスベクター（狂犬病ウイルスのエンベロープ蛋白質を利用した改変レンチウイルスベクター）にCreリコンビナーゼ遺伝子を組み込んだ発現誘導ベクターと、順行性感染型ベクターとしてアデノ随伴ウイルスベクターにloxPコンポーネントを組み込んだ発現制御ベクター（目的遺伝子の直前にloxPでストップカセットを挟んだ配列を挿入したもの）の多重感染による部位特異的組換え反応を利用して、特定の神経路を構成する神経細胞でのみ外来遺伝子

の発現が起こるような遺伝子操作手法をサルにおいて確立する。

(2) 逆行性感染型レンチウイルスベクターを利用した神経路選択的遺伝子標的化法

ヒトインターロイキン-2 受容体 α サブユニットをターゲット遺伝子にした逆行性感染型レンチウイルスベクターを開発し、イムノトキシンと組み合わせた神経路選択的遺伝子標的化法をサルにおいて確立する。

■ Research works

We aim at elucidating the mechanisms of higher brain functions and the pathophysiology of psychiatric and neurological disorders by developing primate models in which target genes are delivered with viral vectors in a site- and age-specific fashion. Using an HIV-1-based lentiviral vector pseudotyped with modified glycoprotein of rabies virus (RV-G) that permits retrograde transfer, we attempt to establish two novel experimental systems to achieve pathway-selective genetic manipulation: pathway-selective gene expression with Cre-loxP site-specific recombination and pathway-selective cell ablation with immunotoxin. For the former system, the pseudotyped lentiviral vector expressing Cre recombinase was combined with an adeno-associated virus (AAV) vector carrying a target gene followed by the stop cassette flanked by the loxP sequence. The pseudotyped lentiviral vector is injected into a region containing axon terminals of single neurons, while the AAV vector is injected into a region containing their cell bodies. Then, the target gene is expressed in dually infected neurons alone. For the latter system, the modified lentiviral vector expressing the human interleukin type 2 receptor is combined with immunotoxin to result in selective cell ablation. Thus, the application of the modified RV-G-pseudotyped lentiviral vector to Cre-loxP site-specific recombination or immunotoxin-mediated cell ablation enables us to induce target gene expression in or loss of a specific neuronal population that constitutes a particular pathway, respectively. These novel systems may provide us with new approaches to functional analyses of neural networks.



中村 克樹

京都大学霊長類研究所行動神経研究部門
教授，博士（理学）

1987 年京都大学理学部卒業。1991 年京都大学理学研究科博士後期課程中退。京都大学霊長類研究所助手・助教授，国立精神・神経センター神経研究所，部長を経て 2009 年より現職。

NAKAMURA, Katsuki, PhD

Professor, Primate Research Institute,
Kyoto University

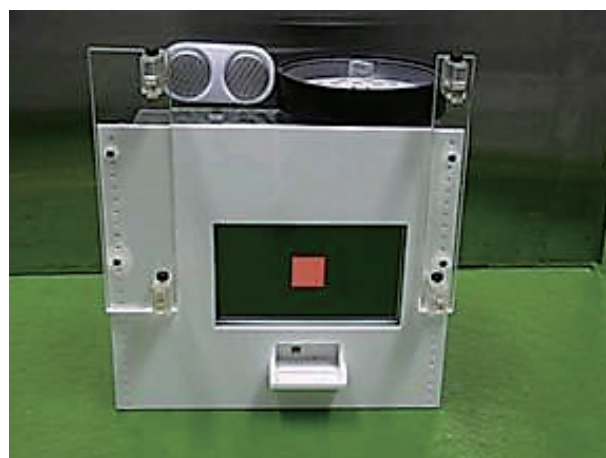
1987 BA in Biology, 1989 MSc in Neurophysiology, 1992 PhD in Neurophysiology, Kyoto University 1991 Assistant Professor, 2000 Associate Professor, Primate Research Institute, Kyoto University 2003 Director, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, 2009- Present position.

■ 研究内容

マーモセットの認知機能や運動機能を評価するための装置や課題の開発を行っている。これまでにマーモセットの飼育ケージに簡単に装着可能な専用の装置を開発した(図参照)。これまでに，その装置をもちいて，図形弁別課題，逆転学習課題，遅延見本合せ課題，順序学習課題などを開発し，実際にマーモセットに試した。今後は，さらに新たな装置や課題の開発を継続するとともに，さまざまなモデルマーモセットにおける認知機能の評価を実施する。

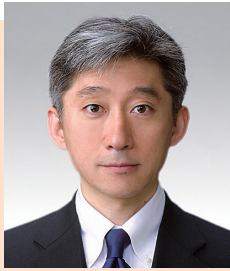
■ Research works

We are developing new apparatuses and behavioral paradigms for assessment of cognitive and motor abilities of marmoset monkeys. We developed a new apparatus specifically designed for assessment of cognitive and motor abilities of small monkeys, such as marmoset monkeys. The apparatus could be easily attached to each home cage of marmosets (See Figure). So far, we also developed several behavioral paradigms, including a visual pattern discrimination task, its reversal learning task, a delayed matching-to-sample task, and a serial learning task. We applied these behavioral tasks to marmoset monkeys and confirmed that they could learn all of these tasks. We continue to develop new apparatus and behavioral paradigms for marmoset monkeys. In addition, we start to assess cognitive and motor abilities of model marmosets, including transgenic marmosets.



図：新たに開発したマーモセット用実験装置

Fig. Newly developed experimental apparatus for marmoset monkeys



渡 邊 大

京都大学大学院生命科学研
究科高次脳機能学分野, 医学研
究科生体情報科学講座
教授, 医学博士

1990 年京都大学医学部卒業。1993-1997 年同医学研究科博士課程。医学博士。1997 年京都大学医学部助手, 2005 年大阪バイオサイエンス研究所副部長を経て, 2006 年より現職。

WATANABE, Dai, MD, PhD

Professor, Department of Molecular and System Biology, Graduate School of Biostudies and Department of Biological Sciences, Faculty of Medicine, Kyoto University

1990 Graduated from Kyoto University, Faculty of Medicine. 1993-1997 The doctoral course in Medicine in Kyoto University. 1997 Research Associate in Kyoto University. 2005 Vice-Head, Department of Systems Biology, Osaka Bioscience Institute. 2006 Professor, Kyoto University.

■ 研究内容

ウイルスベクターによる霊長類モデル動物への遺伝子導入技術の開発:

マカサル, マーモセットをはじめとする霊長類は, 神経疾患・精神疾患の研究に加えて, 高度な認知プロセスを明らかにするために欠くことの出来ないモデル動物です。C課題の他グループと密接に連携して, これらの霊長類モデル動物の神経系への遺伝子導入に最適化したウイルスベクターを開発します。さらに, これらのウイルスベクターを介して, 様々な時間スケール(ミリ秒から数週間レベル)で神経活動の制御を行い, 霊長類モデル動物の脳における神経回路動作, 可塑性メカニズムを明らかにします。またこれらの霊長類モデルの研究から, コミュニケーションのような社会行動に関わる脳機能が神経回路レベルで明らかになることが期待されます。このためには, 自然な状況下で神経活動を計測する技術が必要となります。そこで社会行動を損なわないような小型かつ軽量の神経活動計測デバイスの開発を担当します。

■ Research works

Development of viral vector-mediated gene transfer technologies for primates:

Non-human primates, especially macaques and marmosets, are important model animals for understanding sensory perception, motor expression, and high-order cognitive process, as well as studying human neurological and psychiatric disorders. We develop recombinant viral vectors optimized for gene transfer to primate's central nervous system, in collaboration with other teams in group C. These recombinant gene transfer technologies will enable us to manipulate neural activities in primate brain at various time scale (ranging from milliseconds to several weeks), to elucidate circuit operation and neuronal plasticity in brain function. In order to study brain function involved in social behaviors such as visual and vocal communication, it is essential to analyze neural activities in natural states. Therefore, We also devise light-weighted systems for chronic neural recoding without disturbing behavior.

「遺伝子改変コモンマーモセットによるヒト神経疾患モデルの開発」

Creation of Genetically Modified Non-Human Primate Models of Human Neurodegenerative Diseases



岡野 栄之

慶應義塾大学医学部生理学
教室
教授、医学博士

1983 年慶應義塾大学医学部卒業。筑波大学基礎医学系分子神経生物学教授、大阪大学医学部神経機能解剖学研究部教授（1999 年から大阪大学大学院医学系研究科教授）を経て 2001 年より現職。2007 年より慶應義塾大学大学院医学研究科委員長を兼任。2001 年塚原伸晃記念賞受賞、2006 年文部科学大臣表彰・科学技術賞受賞、2009 年紫綬褒章受章「神経科学」。

OKANO, Hideyuki, MD, PhD

Professor, Department of Physiology,
Keio University School of Medicine

1983 M.D. Keio University School of Medicine. 1988 Ph.D. (Dr. of Medical Science), Keio University. 1994-1997 Professor, Department of Molecular Neurobiology, Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba. 1997-2001 Professor, Division of Neuroanatomy, Department of Neuroscience, Osaka University Graduate School of Medicine. 2001- Present Professor, Department of Physiology, Keio University School of Medicine. 2007 Present Chair, Graduate School of Medicine, Keio University. 2001 Nakakira Tsukahara Award (from Brain Science Foundation). 2006 Minister Award of Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. 2009 A Medal of Honor with Purple Ribbon.

■ 研究内容

コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) はヒトに近い霊長類モデル動物として医学研究の分野で注目を集めている。その生理学的な特徴のみならず、認知機能、社会的行動などの脳高次機能に関しても、マーモセットはヒトと類似しており、ヒト神経疾患研究のための動物モデルとして適していると考えられている。最近、我々は組み換えレンチウイルスを用いた受精卵への遺伝子導入法を確立し、世界初のトランスジェニックマーモセットの作成に成功した。マーモセットは霊長類のなかでも最も小型で繁殖が容易であるうえ、遺伝改変が可能になったことにより、ヒトに近い霊長類モデル動物としてパーキンソン病、ALSなどヒトの神経疾患、生理学、薬剤の開発および安全性の検証などの研究分野を加速させることができるだろう。さらに開発中の革新的MRI画像技術を応用することにより、他のモデル生物系では実行不可能な高次脳機能の研究に革新的な貢献をすることが期待される。

我々はこれまでマーモセットを用いて、脊髄損傷、

パーキンソン病、脳虚血性疾患および成体脳神経新生などの基礎研究を行ってきたが、これらの経験から、ヒトの疾患研究や神経生理学、ひいては認知科学など脳高次機能の研究においてもマーモセットは理想的なモデル動物となり得ると確信している。

(右図) 蛍光タンパク質を発現するトランスジェニックマーモセット

Transgenic Marmoset expressing fluorescent protein.



■ Research works

Common marmoset (*Callithrix jacchus*), being a primate model animal, is becoming increasingly popular in biomedical research, because of its advantage for translation to genetically close human systems. They share with humans, not merely biological features but also higher brain functions including perception, cognition, as well as social abilities. Moreover, by having smallest-ranged body size and high reproduction rate among primates, marmosets are suitable for transgenic modification. Recently, transgenic marmoset was successfully produced from our laboratory by gene transduction into embryos using lentivirus system. This success creates greatly advantageous animal models, genetically close to humans, to study human physiology, neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and ALS, drug development and safety assessment. By combining with our newly developed MR imaging system, this small primate will open entirely novel possibilities to challenge neurobiological bases of higher cognitive brain functions and disorders directly extrapolatable to humans, which had never been possible with other experimental animals.

For past few years, we have been utilizing marmoset in various neurobiological studies, including spinal cord injury, Parkinson's disease, brain ischemia and adult neurogenesis. These studies proved their characteristics and propensities extendable to a wide range of research as a model of human disease and physiology, and even to higher cognitive brain functions.



岡野 ジェイムス洋尚

慶應義塾大学医学部生理学
教室
准教授, 医学博士

1988 年東京慈恵会医科大学医学部卒業。1990 年ロックフェラー大学神経科学行動研究室留学。1993 年東京慈恵会医科大学大学院博士課程終了, 医学博士。1993 年ロックフェラー大学分子神経腫瘍学研究室リサーチアソシエイト。2001 年慶應義塾大学医学部生理学教室専任講師。2005 年より現職。

OKANO, James, Hirotsuka, MD, PhD

Associate Professor, Department of Physiology,
Keio University School of Medicine

1988 M.D. and 1993 Ph.D. from Jikei University School of Medicine. 1990-2001 Postdoctoral Fellow and Research Associate in Laboratory of Neurobiology & Behavior and Laboratory of Molecular Neuro-Oncology, The Rockefeller University, USA. 2001 Assistant Professor, 2005 Associate Professor in Department of Physiology, Keio University School of Medicine.

■ 研究内容

遺伝子改変マウスは、遺伝子の機能を解明するために極めて有用であることは論を待たないが、高次脳機能の研究においては、齧歯類と霊長類との解剖学的、生理学的相違が大きいがゆえにモデル動物とはなり得ない。遺伝子改変霊長類モデルを用いた研究が現実となるならば、マウスモデルでは得られなかった、よりヒトの病態や生理に近い情報を得ることができるはずであり、その医学への貢献は計り知れない。

(1) パーキンソン・ALSモデル動物の作出

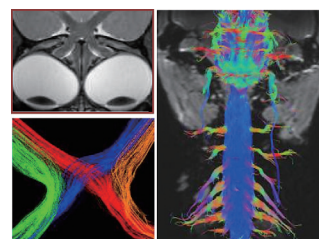
ヒトの神経疾患の生物学的基盤の研究に遺伝子改変霊長類モデルを使用することができれば、そのインパクトは極めて大きい。我々は、これまでに確立したレンチウイルスによるトランスジェニック法を適用し、ドミナント・トランスジーンを導入によるパーキンソン病およびALSモデル動物の作出を目指している。遺伝子改変マウセットを用いた研究は、画期的ブレークスルーの実現の鍵を握っていると確信している。

(2) MRIによる神経軸索走行の非侵襲的描出

Diffusion-tensor tractography (DTT)法は、神経軸索構造における水分子の拡散異方性を利用した新しい画像技術である。拡散テンソルイメージングによる計測データを異方性解析し再構築することで、脳や脊髄、

末梢神経における任意の神経束に対して方向追跡し画像化することが可能である。我々はこの技術をマウセットに適用し、7テスラMRI装置を用いることにより視覚伝導路および脊髄の神経束構造を明瞭に描出することに成功した。これらの方法を応用し、脳の発達や高次認知機能訓練、さらには神経変性疾患などに伴う神経ネットワークの再編成、髄鞘化といった微細構造変化を非侵襲に可視化・定量化することが可能になると考えている。

DTTによる視神経交叉(左)および脳幹、脊髄(右)における神経線維走行の可視化。Fiber tracing by DTT. Visualization of neuronal fibers in optic chiasm of visual pathway (left panel), brain stem and spinal cord (right panel).



■ Research works

Marmoset characteristics and propensities will enable them to be used in a wide range of research as a model of human disease and physiology. Because it is practical to use marmoset for various research purposes, a focus on marmoset model system would have huge impact on future opportunities and progress in biomedical research.

(1) Primate model of human neurodegenerative diseases: Good animal model will play a key role in a significant breakthrough that will greatly impact studies for neurodegenerative diseases aimed at understanding their pathophysiology. However, no suitable model system has been available that reflects human symptoms. Recently, we are attempting to produce transgenic marmoset model of human neurodegenerative diseases by forced expression of dominant mutant genes.

(2) New MR imaging system: Diffusion-tensor tractography (DTT) is a new imaging technique that takes advantage of the anisotropic nature of water diffusion in biological tissue to obtain detailed microstructural information. DTT can follow the orientation of nerve fibers to trace specific neural pathways in the brain, spinal cord and peripheral nerves. This non-invasive technology raises the possibility for visualizing rearrangements of neuronal fiber caused by development, learning or pathological condition in primate brain.

「アデノ随伴ウイルスベクターを用いた脳機能の制御技術の開発」

Development of Brain Function Control Technology Using AAV (Adeno-Associated Virus) Vectors



小澤 敬也

自治医科大学内科学講座血液学部門 主任教授
分子病態治療研究センター遺伝子治療研究部 教授
分子病態治療研究センターセンター長，医学博士

1977 年東京大学医学部卒業。1984 年東京大学医学部第3内科助手。1985-1987 年米国 NIH 留学。1987 年東京大学医科学研究所講師。1990 年同助教授。1994 年 - 自治医科大学教授。2008 年 - 分子病態治療研究センターセンター長（併任）。

OZAWA, Keiya, MD, PhD

Professor, Division of Hematology,
Department of Medicine,
Professor, Division of Genetic Therapeutics,
Center for Molecular Medicine,
Director, Center for Molecular Medicine,
Jichi Medical University

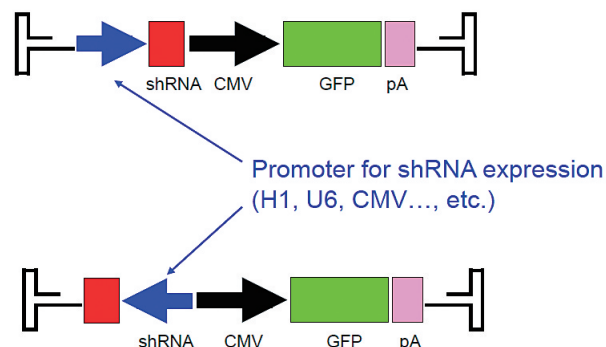
1977 Graduated from University of Tokyo, Faculty of Medicine.
1984-1987 Research Associate, The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo. 1985-1987 Fogarty Fellow, Clinical Hematology Branch, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, U.S.A. 1987-1990 Assistant Professor, The Institute of Medical Science, University of Tokyo. 1990-1994 Associate Professor, The Institute of Medical Science, University of Tokyo. 1994- Professor, Jichi Medical University. 2008- Director, Center for Molecular Medicine, Jichi Medical University.

■ 研究内容

脳科学研究のための霊長類モデル動物の作出には、遺伝子導入法の応用が有用と考えられ、神経細胞への遺伝子導入に適したアデノ随伴ウイルス (AAV: adeno-associated virus) ベクターを用いた検討を行う。まず、AAVベクターの血清型、プロモーターに関する検討（遺伝子発現のレベルとベクター注入部位からの拡がり、並びに発現期間）をレポーター発現ベクターで行い、最適なベクター構築を決定する。また、自己相補型 AAVベクターや siRNA 発現ユニットの繰り返し構造による発現増強効果についても検討する。これらの研究は、本チームが AAVベクター作製を担当し、中核機関がニホンザルやマーマセットの脳への遺伝子導入効率を検討する。次に、特定の遺伝子発現を抑制する siRNA 発現 AAVベクターを作製し、中核機関が脳の特定部位での遺伝子発現の抑制効率を検証する。（実務担当：水上浩明遺伝子治療研究部講師）

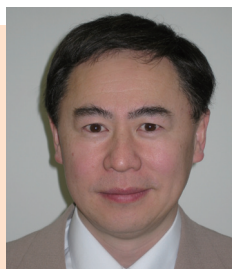
■ Research works

Application of gene transfer technology is useful for the development of non-human primate models for brain research. AAV (adeno-associated virus) vectors are utilized in this study, because they are known to be appropriate for gene transfer to neurons. First, various AAV serotypes and promoters are investigated using reporter-gene expressing AAV vectors in terms of levels, ranges, and periods of gene expression in order to determine the most appropriate structure of AAV vectors for brain research. Self-complementary AAV vectors and repetition of a siRNA expression unit are also investigated to augment the expression. The research team of Jichi Medical University (JMU team) is in charge of AAV vector production, and the research teams of core institutions (National Institutes of Natural Sciences) investigate the efficacy of gene transfer into the brains of Japanese macaques and marmosets. Second, the JMU team produces siRNA-expressing AAV vectors that will suppress specific gene expression, and the teams of core institutions verify the suppression of gene expression at the specific sites of brain. (The person in charge: Hiroaki Mizukami – Assistant Professor of the Division of Genetic Therapeutics.)



図：shRNA 発現 AAV ベクターの至適構築に関する基礎検討

Fig. Basic studies of optimal genome structure of shRNA-expressing AAV vectors



村松 慎一

自治医科大学内科学講座神経
内科学部門
特命教授, 医学博士

1983 年自治医科大学医学部卒業。1991 年同大学院卒業。医学博士。1995-97 年 米国 NIH 客員研究員。2007 年より現職。

MURAMATSU, Shin-ichi, MD, PhD

Professor, Division of Neurology, Department of
Medicine, Jichi Medical University

1983 Graduated from Jichi Medical School, 1991 Completed the
PhD course of Clinical and Community Medicine in Jichi Medical
School. 1995-97 Visiting associate in NIH, 2007 - Professor, Jichi
Medical University.

■ 研究内容

1. アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターの開発

AAVベクターは、霊長類の神経細胞へ効率よく外来遺伝子を導入し、長期間(7年間以上)発現させることができる。非病原性ウイルス由来で染色体への組み込みはまれなため安全性も優れている。これまでに、3型AAVベクター、Cre recombinaseを発現するAAVベクター、脳の広範囲の領域に遺伝子導入可能なAAVベクターなどを作製した。これらのAAVベクターは神経科学研究における有力な手法として普及してきている。脳プロ(SRPBS)では、線条体機能を変化させるsiRNA配列などを搭載したAAVベクターを構築し、新たなモデル動物を作製する。

2. 遺伝子治療と*in vivo* imaging

AAVベクターを応用し、パーキンソン病・アルツハイマー病・筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経変性疾患に対する遺伝子治療法を開発してきた。パーキンソン病の遺伝子治療では、被殻にドパミン合成系の遺伝子を導入する方法を開発した。神経毒MPTPの慢性投与により作製したパーキンソン病モデルサルを使用した前臨床試験(医薬基盤研究所筑波霊長類医科学研究センターとの共同研究)を経て、臨床試験を実施した。その過程で、脳内に導入したドパミン合成酵素の発現を*in vivo*で継続的に解析するため、各種のリガンドを使用したpositron emission tomography (PET)計測を実施してきた(浜松ホトニクスとの共同研究)。脳プロ(SRPBS)では、霊長類(カニクイサル・マーモセット)の

線条体へ遺伝子導入して、生じる機能変化を主にPET計測により評価する。

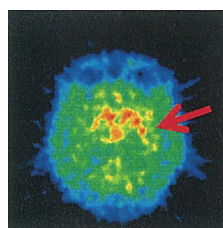
■ Research works

1. Adeno-associated viral vectors.

Recombinant adeno-associated virus (AAV) vectors are based on a non-pathogenic virus and rarely integrate into the host chromosome. Efficient and long-term (>7 years) *in vivo* gene expression has been achieved without significant toxicity using these vectors. Our laboratory has been interested in developing various AAV vectors, including vectors that express Cre recombinase, and vectors that can deliver genes into the neurons in broad regions of the brain. These vectors are used as powerful tools in neuroscience research. In the SRPBS, we are constructing siRNA expressing AAV vectors for modulating striatal function and for generate novel animal models.

2. Gene therapy and *in vivo* imaging

We have been developing gene therapy for treating neurodegenerative diseases including Parkinson's disease (PD), Alzheimer's disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis using AAV vectors. For PD, we have developed gene therapy aimed at the local production of dopamine via the introduction of dopamine-synthesizing enzyme genes into the putamen. Transgene expression has been analyzed *in vivo* by positron emission tomography (PET) with multi-tracers. Based on favorable results in a primate model of PD, we conducted a clinical study, and demonstrated the alleviation of motor symptoms in 6 PD patients. In the SRPBS, we are now applying PET in order to access the striatal function after gene delivery. (Collaboration with Tsukuba Primate Research Center and Hamamatsu Photonics)



図：パーキンソン病のモデルサルの片側の被殻にドパミン合成酵素の遺伝子を搭載したAAVベクターを注入した。[¹¹C] L-dopaの集積増加が認められる(矢印)

Fig. PET image obtained using [¹¹C]L-dopa in a primate model of PD. Uptake of [¹¹C]L-dopa is increased after gene transfer of the dopamine-synthesizing enzymes (red arrow).

「コモンマーモセットの遺伝子改変技術の基盤整備」

Improvement of Basic Reproductive Biological Techniques for Generating Transgenic Marmosets



佐々木 えりか

(財)実験動物中央研究所応
用発生学研究部
部長, 博士

1995年筑波大学大学院博士課程農学研究科農林学専攻学位取得卒業。1995年-1996年新技術事業団特別研究員(農林水産省家畜衛生試験場)。1996年-2000年カナダゲルフ大学博士研究員。2001年-2003年東京大学医科学研究所リサーチアソシエイト。2003年-実験動物中央研究所。2007年-慶應義塾大学ヒト代謝システム生物学研究センター准教授(兼任)。2010年より現職。

SASAKI, Erika, PhD

Department Head,
Central Institute for Experimental Animals

1995 Department of agricultural and forestry science, University of Tsukuba, Ph.D. 1994-1995 Young Scientist Research fellow, Japan Society for the Promotion Science. 1996-2000 Postdoctoral fellow, Department of Animal Science, University of Guelph, Canada. 2001-2002 Research Associate, Institute of Medical Science, University of Tokyo. 2003- Central Institute for Experimental Animals. 2007- Associate Professor, Keio Advanced Research Centers (KARC), Keio University. 2010- Present position.

■ 研究内容

遺伝子改変マウスはヒト疾患モデル動物, 遺伝子機能の解析などバイオメディカル研究分野で多くの貢献をしているが, パーキンソン病などの大脳基底核の疾患モデルマウスではヒトと同様の症状が観察されない例も多くみられ, マウスのヒト疾患モデル動物で得られた結果をヒトに直接外挿できない場合がある。マウスの遺伝子改変技術がどんなに発達しても「霊長類を用いないとできない」研究があり, 有用な霊長類モデルを開発すること, 特に遺伝子改変による霊長類のヒト疾患モデルの作出法の開発は重要な研究課題となっている。

我々は, レンチウイルスベクターを用いてマーモセット受精卵へ遺伝子導入することにより, 導入遺伝子が様々な体細胞で発現するのみでなく次世代へ伝達した遺伝子改変マーモセット作出法の確立に成功した。今後, この方法でヒト疾患モデル動物を作出するには, より少ない受精卵, 動物数で効率良く作出する方法の確立が重要となる。そこで本プロジェクトでは, 非侵襲的な受精卵採卵, 胚移植法の確立, 卵子の体外成熟培養, 体外受精, 胚培養法の効率化, 脳科学研究に役立

つ, もしくは精神神経疾患モデル遺伝子改変マーモセットの作出を行う。

■ Research works

Genetically modified mice have been contributed to biomedical science as human disease model or for understanding gene functions. However, some kinds of basal ganglia disease models such as Parkinson's disease model mice do not show similar symptom as human patients and some experimental results from human disease model mice cannot be extrapolated to human being directly. Thus, it is clear that nonhuman primate experimental animals that mimic the human being in various aspects are essential for further advances in biomedical research. In particular, genetically modified primates would be powerful experimental animals in biomedical science especially in brain science.

Recently, our research group has been established a method to produce transgenic marmosets using injection of a lentiviral vector into marmoset embryos. In the transgenic marmosets, the transgene expressed in several somatic tissues and germline transmitted into next generation. To apply these techniques to produce human disease model marmosets, we have to establish more efficient protocols to reduce animal numbers or embryos.

In this project, we are studying to establish non-invasive embryo collection or transfer methods, efficient culture systems of oocyte maturation, in vitro fertilization and early embryo development. Furthermore, we will develop several human neural disease models and/or transgenic marmosets that useful in brain science.



図：導入遺伝子が次世代に伝達した世界初のトランスジェニックマーモセット
Fig. The first offspring of transgenic marmoset with the transgene

「コモンマーモセットの遺伝子改変技術の基盤整備（ES／体細胞クローン技術の応用）」

Basic Research on Gene Manipulation Technology in the Common Marmoset (by the Application of the ES / Somatic Cell Cloning Technique)



外丸 祐介

広島大学自然科学研究支援開発センター生命科学実験部門
動物実験部 准教授，
博士（生物環境調節学）

1991年東京農業大学大学農学部畜産学科卒業。1993年東京農業大学大学院農学研究科博士前期課程修了。日本クレア株式会社，近畿大学動物発生工学研究助手，東京農業大学大学院農学研究科研究生，財団法人実験動物中央研究所研究員／室長を経て，2005年より現職。

SOTOMARU, Yusuke, PhD

Associate Professor,
Natural Science Center for Basic
Research and Development, Hiroshima University

Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, Tokyo University of Agriculture (1989-1991); Animal Science course, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture (1991-1993); CLEA Japan, Inc. (1993-1996). Faculty of Agriculture, Kinki University, assistant (1998-1999); Faculty of Bioscience, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture, Research student (1999-2001); Central Institute for Experimental Animals, Researcher/Head of reproductive biotechnology office (2001-2005). 2005- Present position.

■ 研究内容

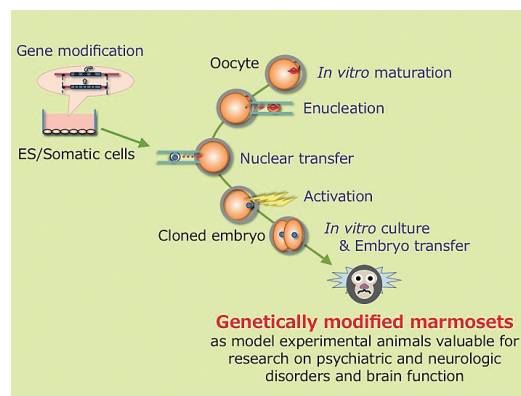
実験動物・家畜等の哺乳動物における生殖工学・発生工学分野の研究，特に核移植技術によるクローン動物作出と初期胚発生機構の解明を専門とする。

遺伝子導入・改変技術を駆使して，霊長類モデル動物系の開発とそれを応用した脳科学研究を総括的に展開するにあたり，発生工学的手法をマーモセットに応用しての精神・神経疾患研究や脳機能研究に有用な遺伝子改変モデル動物の作出を目指す。特に，我々は，核移植によるクローン技術を応用し，トランスジェニックおよびノックアウト／ノックイン(KO/KI)したES／体細胞をドナーとして核移植胚の作製及び個体発生を試みることで，遺伝子組換えマーモセットの作製に関わる研究開発を実施する。この為，クローンマーモセット作製における1)体細胞およびES細胞の培養および遺伝子組換え技術の構築，2)卵子採取，体外受精，胚移植等の生殖工学技術の基盤整備，および3)クローン胚作製のための核移植プロトコルの構築に取り組む。

■ Research works

Studies on developmental engineering technologies in mammals, especially in experimental and domestic animals: Development of the animal cloning system using a micromanipulation and nuclear transfer techniques, and investigation of developmental mechanism in the early stage embryos.

We take a comprehensive approach including the development of primate model systems by utilizing gene transfer and modification techniques, and brain science research using the developed model systems. To accomplish this, we apply developmental engineering technologies to create genetically modified marmosets as model experimental animals valuable for research on psychiatric and neurologic disorders and brain function. In particular, we employ nuclear-transfer techniques using transgenic or knock-out/knock-in (KO/KI) ES cells or somatic cells as donor cells for the construction of cloned embryos and the production of cloned animals, thereby allowing research and development related to the production of transgenic marmosets. To achieve this aim, we embark on the following areas necessary for the creation of cloned marmosets: 1) establishment of culturing techniques for somatic and ES cells and of recombinant DNA technologies, 2) establishment of technological infrastructures for oocyte collection, *in vitro* fertilization, and embryo transfer, and 3) establishment of a nuclear transfer protocol specific for the production of cloned embryos.



図：クローン技術による遺伝子組換えマーモセットの作成

Fig. Strategy for the generation of the genetically modified marmosets by animal cloning technique.

「新規レンチウイルスベクターの開発と細胞標的法への応用」

Development of Novel Lentiviral Vector System and its Application for Cell Targeting



小林 和人

福島県立医科大学医学部附属
生体情報伝達研究所生体機能
部門
教授，医学博士，農学博士

1983 年名古屋大学農学部農芸化学食品工業化学科卒業。名古屋大学大学院医学研究科博士課程修了。名古屋大学医学部助手，藤田保健衛生大学医学部総合医科学研究所助手・講師，奈良先端科学技術大学院大学遺伝子教育研究センター助教授を経て，1999 年より現職。

KOBAYASHI, Kazuto, PhD

Professor,
Fukushima Medical University School of Medicine

Graduate in Nagoya University Faculty of Agriculture in 1983.
Ph.D., Nagoya University School of Medicine. Nagoya University School of Medicine, Fujita Health University School of Medicine, Nara Institute of Science and Technology.

■ 研究内容

本研究機関は，ウィルスベクターを用いた遺伝子導入技術により，サルにおいて部位特異的かつ時間特異的にターゲット遺伝子を導入したモデル動物の開発を推進し，高次脳機能の解明と精神・神経疾患のメカニズムの解明を目指します。この目標を達成するために，新規レンチウイルスベクターを基本とし，イムノトキシン細胞標的法，チャンネルロドプシン光刺激法，Cre-loxP 系やテトラサイクリン依存性転写活性化法の技術を組み合わせ，神経回路を構成する特定ニューロンタイプの機能を制御するとともに，これらのニューロンタイプで発現する遺伝子の機能を制御するための新しい技術を開発します。

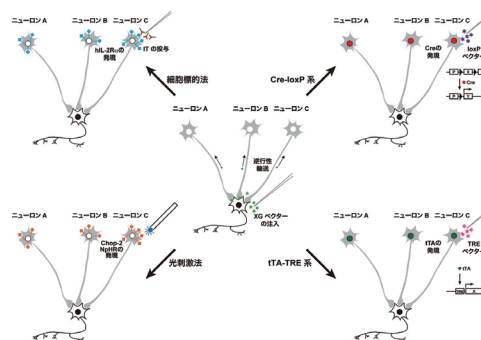
これまでに，狂犬病ウィルス糖タンパク質と水泡性口内炎ウィルス糖タンパク質の一部から構成される新規の融合糖タンパク質(FuG)を開発し，マウスおよびサル脳内で高頻度な逆行性輸送を示すベクター系の開発に成功しました。このFuGベクターを用いて，特定神経路の生理機能を研究するために，細胞標的法の標的分子であるヒトインターロイキン-2受容体 α サブユニットや光刺激のためのチャンネルロドプシン-2の発現を誘導しました。また，特定神経路における遺伝子機能を研究するために，Cre組換え酵素やテトラサイクリン依存性転写因子などの遺伝子発現の誘導を行ってきました。これらの技術は，今後，霊長類の脳機能を研

究するための有益な実験系を提供すると考えています。

■ Research works

Our institute aims to develop a new technology for generating animal models (monkeys), in which the genes of interest are introduced into specific brain regions and at desired time by using viral vector systems, and to elucidate the mechanisms underlying higher brain functions and pathophysiology of neurological/neuropsychiatric diseases. For this goal, we will develop a novel lentiviral vector strategy and apply this strategy for immunotoxin cell targeting, channelrhodopsin photostimulation, Cre-loxP recombination, and tetracycline-dependent gene activation systems to control the activity of specific neural pathways in the brain and manipulate the function of the genes which are expressed in the targeted pathways.

So far, we have established the lentiviral vector that shows highly efficient retrograde transport in the central nervous system by pseudotyping with a fusion glycoprotein (FuG) containing a part of rabies virus glycoprotein fused to a part of vesicular stomatitis virus glycoprotein. By using the FuG vector, we succeeded in expression of human interleukin-2 receptor α -subunit for immunotoxin cell targeting and channelrhodopsin-2 for photostimulation as well as Cre recombinase and tetracycline-dependent transcription factor for gene manipulation. These systems will provide a powerful strategy for studying monkey brain functions.



図：高頻度逆行性輸送ベクターを用いた特定神経路の細胞機能と遺伝子機能の制御技術

Fig. Cellular and genetic manipulation of specific neural pathways by using highly efficient retrograde transport vector.

「社会的脳機能の発達と社会的行動異常の神経回路基盤の研究」

Research on Neural Circuit Bases for the Development of Social Brain Function and Abnormal Social Behavior



狩野 方伸

東京大学大学院医学系研究
科機能生物学専攻神経生理
学分野
教授, 医学博士

1982年東京医科歯科大学医学部卒業。1986年東京大学大学院医学系研究科第3種博士課程修了。1986年自治医科大学生理学第一講座助手, 1990年同講師。1995年理化学研究所国際フロンティア研究システムチームリーダー。1997年同研究所脳科学総合研究センターチームリーダー。1998年金沢大学医学部生理学第二講座教授。2001年同大学大学院医学系研究科シナプス発達・機能学分野教授。2005年大阪大学大学院医学系研究科細胞神経科学分野教授。2007年より現職。

KANO, Masanobu, MD, PhD

Professor, Department of Neurophysiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

1976-1982 Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine. 1982 M. D. degree (License for clinical doctor). 1982-1986 Ph. D. Course, The University of Tokyo, Faculty of Medicine, Department of Physiology (Under the supervision of Dr. Masao Ito). 1986 Ph. D. degree. 1986-1990 Research Associate, Department of Physiology, Jichi Medical School. 1990-1995 Assistant Professor, Department of Physiology, Jichi Medical School. 1990-1992 Visiting Scientist, Abteilung Zelluläre Neurophysiologie Max-Planck-Institute für biophysikalische Chemie. 1995-1997 Laboratory Head, Laboratory for Neuronal Signal Transduction, Frontier Research Program, RIKEN. 1997-1998 Laboratory Head, Laboratory for cellular Neurophysiology, Brain Science Institute, RIKEN. 1998-2001 Professor, Department of Physiology, Kanazawa University School of Medicine. 2001-2005 Professor, Department of Cellular Neurophysiology, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University. 2005-2007 Professor, Department of Cellular Neuroscience, Graduate School of Medicine, Osaka University. 2007- Present position.

■ 研究内容

新生児の脳では、盛んにシナプスが形成され、ヒトでは生後12カ月ごろにピークを迎えるが、その後過剰なシナプスが除去されて(シナプス刈り込み), 成熟した大人の神経回路が完成する。発達期のシナプス刈り込みの異常が自閉症や統合失調症の発症に関連すると広く考えられている。私たちは、シナプス刈り込みの原理を追求することを目的として、小脳登上線維-プルキンエ細胞シナプスをモデルとして用いている。誕生直後のマウスやラットでは、プルキンエ細胞は4本以上の登上線維に支配されているが、その後過剰な登上線維シナプスが除去され、生後3週で殆どのプルキンエ細胞が1本の登上線維によって支配されるようになる。この

過程の機構を追求し、シナプス刈り込みの指標開発に繋げることを目指している。さらに、私たちは、社会性に関連した発達・行動の変調が大脳皮質局所回路構築や機能にどのような影響を与えるかを、二光子励起顕微鏡による生体内シナプス活動イメージングにより調べ、シナプス機能発達の指標開発を目指している。

また、私たちは嗜癖、依存症、不安などにおける内因性カンナビノイド系の役割を調べることで、社会的行動異常の指標開発を目指している。具体的には、側坐核、分界条床核、扁桃体などのシナプス伝達調節における内因性カンナビノイド系の役割を検討し、内因性カンナビノイドの合成酵素や分解酵素の遺伝子改変マウスの神経行動学的解析を行っている。

■ Research works

Massive synaptogenesis occurs in neonatal brain, which reaches its peak around 12 month of age in humans. Surplus synapses are eliminated during the course of postnatal development. It is widely thought that disorders of synapse elimination in developing brain are related to autism and schizophrenia. We aim at elucidating principles of synapse elimination in the developing brain by using the climbing fiber to Purkinje cell synapse in the rodent cerebellum as a model. In neonatal rats and mice, each Purkinje cell is innervated by more than 4 climbing fibers which supply excitatory synapses on Purkinje cells. Elimination of redundant climbing fiber synapses occurs subsequently and most Purkinje cells become innervated by single climbing fibers in the third postnatal week. We pursue mechanisms of climbing fiber synapse elimination to develop possible biomarkers for synapse elimination in developing brain. Furthermore, we investigate how social environment and its perturbation during postnatal development influence the development and functions of local neural circuits in the neocortex by imaging activities of individual synapses with two-photon microscopy.

We also aim at developing possible biomarkers for abnormal social behaviors including addiction, dependency and anxiety by investigating roles of endocannabinoid signaling in modulation of synaptic transmission and social behaviors in mouse models.



岡部 繁男

東京大学大学院医学系研究科
神経細胞生物学分野
教授，医学博士

1986年東京大学医学部医学科卒業，同年医師免許取得。
1992年医学博士号取得（東京大学大学院医学系研究科）。
1998年東京大学医学部解剖学教室助手。1993年米国国立保健研究所（NIH）客員研究員。1996年通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所主任研究官。1999年東京医科歯科大学医学部解剖学教室教授。2004年東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科細胞生物学分野教授。2007年より現職。

OKABE, Shigeo, MD, PhD

Professor, Department of Cellular Neurobiology,
Graduate School of Medicine,
The University of Tokyo

1979-1986 School of Medicine, University of Tokyo. M.D. awarded in March 1986. 1992 Ph.D. awarded from Division of Medical Science, The Graduate School, University of Tokyo. 1988-1993 Assistant Professor, Department of Anatomy and Cell Biology, Tokyo University, Tokyo. 1993-1996 Visiting Associate, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda. 1996-1999 Principal Investigator, National Institute of Bioscience and Human-Technology, Tsukuba. 1999-2007 Professor, Department of Cell Biology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo. 2007- Present position.

■ 研究内容

マウスにおける社会的行動を支える神経回路の発達を評価する生物学的指標の開発

大脳皮質感覚野と前頭前野において二光子顕微鏡によるシナプスのイメージングを立ち上げ，野生型および社会性行動に障害を持つ遺伝子改変動物におけるシナプス動態の変化を解析する。このような実験から，野生型の動物において，社会性行動に関連する大脳皮質領域において，他の大脳皮質と比較して神経ネットワークの発達にどのような特徴が存在するのか，更に社会性行動に障害を持つ動物の場合に，関連する大脳皮質において特異的に見られる変化と非特異的に大脳皮質全般において観察される変化をそれぞれ同定する。生後発達における社会性に関連した神経回路の発達の過程をシナプスのリモデリングを指標として評価し，更にその障害を感度よく検出する手法を確立する。

■ Research works

Development of biological parameters for evaluation of neural circuit development involved in social behaviors of mice

By using in vivo two-photon microscopy of synapses in the sensory cortex and the prefrontal cortex, we plan to analyze alterations in synapse remodeling in wild type mice and mutant mice showing defects in social behaviors. From these analyses, we will extract dynamic properties specific to the prefrontal cortex in wild type mice, which may underlie the development of social abilities, and also will discriminate alterations specific in the prefrontal cortex in mutant mice and those present in both prefrontal and sensory cortex. The latter analysis will help us identify developmental process important for proper functions of neural network associated with social behaviors. We will evaluate the process of neural network development associated with social behavior in the postnatal period by using synapse remodeling as a biological marker, and will develop a method of detecting impairment in network formation specific for the social abilities with high sensitivity.



笠井 清登

東京大学大学院医学系研究科
精神医学
教授，医学博士

1995 年東京大学医学部医学科卒業。東京大学医学部附属病院精神神経科講師を経て 2008 年より現職。

KASAI, Kiyoto, MD, PhD

Professor, Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

1995 Graduated from University of Tokyo, Faculty of Medicine.
2000 Visiting Instructor, Harvard Medical School. 2003 Lecturer, Department of Neuropsychiatry, University of Tokyo. 2008-Present position.

■ 研究内容

精神疾患は、有病率が極めて高く、人生早期に発症し、社会的機能低下が長年にわたって続くことから、疾患が生活・生命に与える損失 (DALYs) は、全疾患中最大であり、その早期介入による克服や予防は国家的な課題です。私たちは、精神疾患のうち、社会性障害が病態の中心をなす統合失調症および発達障害 (自閉症、注意欠如多動性障害 [ADHD] など) について、神経画像、遺伝子解析、モデル動物を組み合わせた研究を行い、革新的な診断や治療に結びつくソーシャルブレインマーカーを同定することを目的としています。

なお、本研究は、東京大学医学部および共同研究施設の倫理委員会に承認されており、参加者の自由意思に基づく書面同意を得たのちにを行います。

統合失調症については、顕在発症直前の前駆状態 (at risk mental state; ARMS) に自覚症状の治療を希望して来られた方々を対象に、各種神経画像 (MRI, 光トポグラフィー, 事象関連電位), 血液中たんぱく質・アミノ酸, ゲノムのメチル化などを縦断的に計測し、早期治療や発症予防につながるソーシャルブレインマーカーを同定します。それによって得られた分子標的について、モデル動物を用いた研究も推進します。

発達障害については、神経画像 (MRI, 光トポグラフィー) を用いて社会性脳回路の異常を同定し、遺伝子解析との組み合わせにより、その異常の分子基盤を検討します。これらの知見に基づき、科学的な

診断、治療法選択につながる実装可能なソーシャルブレインマーカーを開発していきます。

■ Research works

Psychiatric disorders are characterized by high prevalence, early onset, and enduring impairment in social functioning. The burden of disease statistics such as the Disability Adjusted Life Years (DALYs) clearly indicate that early intervention and prevention of psychiatric disorders is of top priority for every nation. Our research team is devoted to identify social brain markers for schizophrenia and developmental disorders (autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder [ADHD]) by using a combination of neuroimaging, genetics, and animal model research.

This study has been approved by the ethical committee, Faculty of Medicine, University of Tokyo. All participants give written informed consent after a full explanation of the experimental procedure.

We will recruit help-seeking people at ultra-high risk for developing psychosis and measure multi-modality neuroimaging (MRI, optical topography, and event-related potentials), blood protein and amino acid levels, and epigenomic data to identify social brain markers for early intervention and prevention of schizophrenia. We will also analyze animal model based on the data from clinical studies.

We will investigate molecular basis of dysfunction of social brain circuit in children and adults with developmental disorders by using the imaging-genetics method. Then, we will develop social brain marker for objective diagnosis and therapeutic decision making in autism spectrum disorders and attention-deficit hyperactivity disorder.



山末 英典

東京大学大学院医学系研究科
精神医学
准教授，医学博士

1998 年横浜市立大学医学部卒業。2006 年東京大学大学院医学系研究科卒業。1998 年東京都立松沢病院および梅が丘病院にて臨床研修。2000 年から現在まで東大病院精神神経科に勤務し，2009 年から同准教授。

YAMASUE, Hidenori, MD, PhD

Associate Professor,
Department of Neuropsychiatry, Graduate School of
Medicine, The University of Tokyo

1998 M.D. Yokohama City University, School of Medicine. 1998-2000 Resident, Department of Neuropsychiatry, Tokyo Metropolitan. 2000- 2006 Clinical and Research Fellow, 2006-2008 Assistant Professor, 2006 Ph.D. Graduate School of Medicine, University of Tokyo, 2009- Present position.

■ 研究内容

マルチモダリティMagnetic resonance imaging (MRI)指標を応用し，対人知覚や行動とその障害の脳基盤を同定する事を目的とした研究を行っている。

これまでMRIによる体積計測，画像統計形態解析，MR-spectroscopy，拡散テンソル画像，functional-MRIなどを組み合わせて精神疾患の脳形態異常の機能的関連についての知見を提供してきた(Yamasue et al., PNAS 100,9039-43,2003; Ann Neurology 61,37-46,2007など)。

近年は，特にヒトの社会性とその障害の脳基盤の解明に関心を向けており，協調性の脳形態基盤やその男女差(図1: Yamasue et al., Cereb Cortex 18,2331-40,2008)および自閉症スペクトラム障害におけるミラーニューロンシステムの形態異常(Yamasaki et al., Biological Psychiatry, in press)などを明らかにしてきた。

また，近年ヒトでも社会性への関与が報告されて注目されるオキシトシン(Yamasue et al., Psychiatry Clin Neurosci 63,129-40,2009にて概説)と対人行動との関連の脳内メカニズム(Inoue et al., Biol Psychiatry, in press)についても着目して研究を進めている。

■ Research works

I have mainly engaged in clinical research projects employing multimodal Magnetic resonance imaging (MRI) to uncover neural mechanisms of interpersonal perception and behavior and their disturbances.

Using combination of volumetric MRI, voxel-based morphometry, diffusion tensor imaging, and functional MRI, our research group have revealed functional and anatomical correlates of pathophysiology in various psychopathological conditions (e.g. Yamasue et al., PNAS 100,9039-43,2003; Ann Neurology 61,37-46,2007).

The research of interest has recently been focused on neural basis of human social behavior and its disorders. The sexually-dimorphic neuroanatomical correlates of cooperativeness (Figure 1: Yamasue et al., Cereb Cortex 18,2331-40,2008) and structural abnormalities in mirror neuron system of subjects with autism-spectrum disorders (Yamasaki et al., Biological Psychiatry, in press) have been reported.

Rapidly accumulating evidence has recently demonstrated that neuropeptide oxytocin could shape the development of social behavior and cognition not only in experimental animals but also in humans (reviewed in Yamasue et al., Psychiatry Clin Neurosci 63,129-40,2009). The research project identifying neural basis of association between Oxytocin and interpersonal behavior is also ongoing (Inoue et al., Biol Psychiatry, in press).

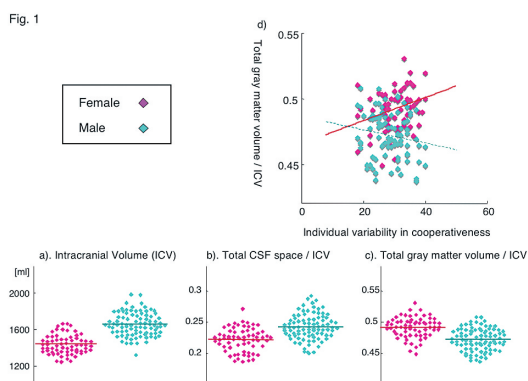
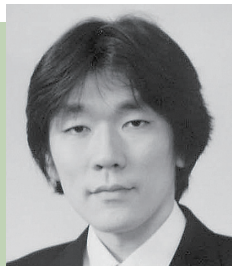


図1：脳形態の男女差と協調性の個人差の関連

Fig.1 Sex dimorphism in brain volumes and individual difference in Cooperativeness (Yamasue et al., Cereb Cortex 18 2331-40,2008) Intracranial volume (ICV), Cerebrospinal fluids (CSF)



荒木 剛

東京大学大学院医学系研究科
脳神経医学専攻精神医学分野
講師，医学博士

1998 年東京大学医学部卒業。2005 年ハーヴァード大学客員
研究員。2007 年東京大学大学院医学系研究科修了。医学博
士。2007 年東京大学医学部助教を経て，2009 年より現職。

ARAKI, Tsuyoshi, MD, PhD

Assistant Professor,
Department of Neuropsychiatry, Graduate School of
Medicine, The University of Tokyo

1998 Graduated from University of Tokyo, Faculty of Medicine.
2005 Inviting Researcher, Department of Psychiatry, Harvard
Medical School. 2007 Completed the doctoral course in medical
science in University of Tokyo. 2007 Instructor in University of
Tokyo. 2009 Assistant Professor in University of Tokyo.

■ 研究内容

本プログラムにおいては，東京大学医学部附属病院
の笠井が担当する「社会性障害のソーシャルブレイン
マーカーの開発との応用」について研究に参画してい
る。具体的には，社会性障害の理解・予防・治療に向
けた先導的研究では，「非侵襲マルチモダリティ計測シ
ステム」による脳機能計測を用いている。自閉症や統合
失調症の社会性障害に特有の脳形態及び脳機能画像
のおよびその経時的变化をとらえることを目標とする。
非侵襲的マルチモダリティ計測システムの中でも，脳
波を用いた事象関連電位を担当している。対象は統合
失調症患者が主となっている。また，前駆期や初発統
合失調症患者の縦断的検査体制の立ち上げに主とし
て関わっており，経時的变化をとらえるための研究体
制の包括的なフォローアップも行っている。

■ Research works

In this program, I participate in the study called
"Development and application of social brain marker
of the social dysfunction" of which Prof. Kasai in
Tokyo University Hospital takes charge. Specifically,
for studies in understanding, prevention and treatment
of social dysfunction, we perform "multi-modality
non-invasive measurement system" for measuring the
brain function. Our first aim is to find the specific brain
change in patients with autism and schizophrenia. Our
second aim is to track the longitudinal changes in
brain function and morphology. Among the non-
invasive multi-modality measurement systems, I am
responsible for the event-related potentials (ERPs)
using electroencephalography. We perform ERPs
mainly on the patients with schizophrenia. I am also
responsible for the longitudinal studies of prodromal
and first episode schizophrenia patients.



垣内 千尋

東京大学大学院医学系研究科
脳神経医学専攻精神医学分野
准教授，医学博士

1996 年東京大学医学部卒業。2000 年東京大学大学院医学系研究科病因病理学専攻修了，医学博士。2001 年理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム研究員。2007 年マサチューセッツ大学医学部 visiting scientist，荏原病院，2009 年東京大学精神医学講師を経て，2010 年より現職。

KAKIUCHI, Chihiro, MD, PhD

Associate Professor,

Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

1990-1996 School of Medicine, University of Tokyo. 1996 M. D. degree. 1996-2000 Ph. D. Course, University of Tokyo, Faculty of Medicine, Department of Pathology. 2000 Ph. D. degree. 2000-2001 Department of Neuropsychiatry, The University of Tokyo Hospital. 2001-2007 Research Scientist, Laboratory for Molecular Dynamics of Mental Disorders, RIKEN Brain Science Institute. 2007 Visiting Scientist, University of Massachusetts medical school. 2007-2009 Department of psychiatry, Ebara Hospital. 2009-2010 Lecturer, Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of Tokyo. 2010- Present position.

■ 研究内容

統合失調症および自閉症スペクトラム障害関連遺伝子の同定

疾患研究を通じ，社会行動異常の解明を行う。社会行動異常を呈する代表的な疾患としては統合失調症および自閉症スペクトラム障害があげられるが，両疾患とも疫学的研究からは強い遺伝負因が示唆されてきた。まずは遺伝学的解析を網羅的アプローチあるいは仮説検証型アプローチで行い疾患に関与する遺伝子の同定を目指す。

現在SNPsアレイを用いた大サンプル集団どうしの比較を中心としたゲノムワイド関連研究が盛んに行われ，続々と結果が報告されつつあるが，依然として病態を明らかにするところまでは至っていない。遺伝的にヘテロであるが，表現型としては同一の疾患カテゴリーに属する可能性も考えられるため，従来の大サンプルを用いた研究と並行して，浸透率の高い遺伝子の同定を目指し，濃厚な家族歴を有する疾患多発家系

や一卵性双生児疾患不一致例を対象とした検討も行う。

■ Research works

Searching for the genes contributing to Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia

Our aim in this project is to understand the molecular basis of social abnormalities by studying for the pathophysiology of schizophrenia and autism spectrum disorder. The contribution of genetic factors for both of the diseases has been demonstrated by epidemiological studies. First, we will attempt to identify the genes contributing to the illness using genome-wide and hypothesis-driven approaches.

Recently, some genome-wide association studies using SNPs array etc. with large sample sizes have been reported, but the pathophysiology of the diseases remains unclear. This is possibly due to the genetic heterogeneity of the diseases. In this project, we will analyze multiplex families of the disease and monozygotic discordant twins for the diseases to identify the strong genetic factors, as well as large sample size.



真鍋 俊也

東京大学医科学研究所神経
ネットワーク分野
教授，医学博士

1985 年京都大学医学部医学科卒業。1989 年京都大学大学院
医学研究科博士課程修了。東京大学医学部講師，神戸大学
医学部教授を経て 2001 年より現職。

MANABE, Toshiya, MD, PhD

Professor, Division of Neuronal Network,
Institute of Medical Science,
The University of Tokyo

M. D.: Faculty of Medicine, Kyoto University, 1985. Ph. D.
(Physiology): Faculty of Medicine, Kyoto University, 1989.
Associate Professor: Faculty of Medicine, University of Tokyo
1996-1999. Professor: Faculty of Medicine, Kobe University,
1999-2003. 2001- Present position.

■ 研究内容

海馬は出来事や場所などの記憶の中枢と考えられている。また，海馬とも密な連絡がある扁桃体は恐怖記憶や情動発現の中枢であるとされている。精神神経疾患では，海馬や扁桃体における異常が症状の原因となっていることが多いが，その発現機構についてはいまだに不明な点が多く残されている。本研究計画では，精神神経疾患の客観的な指標であるブレインマーカー候補を探索するため，記憶能力や情動，ストレス反応などに異常を示す遺伝子改変マウスの海馬および扁桃体でのシナプス伝達の異常を電気生理学的および神経行動学的に解析する。また，情動・記憶関連分子の発現を扁桃体や海馬で領域特異的に制御できる遺伝子改変マウスを新たに開発し，分子・細胞レベル，ネットワークレベルおよび個体レベルで遺伝子改変マウスの機能解析を進める。これらの研究を通じて，社会性・社会的行動の基盤となる脳機能を理解し，その機能を計測・評価するためのブレインマーカー候補を探索する。

■ Research works

The hippocampus has been thought to be the center for the formation of memory of events and place, while the amygdala, which has a dense connection with the hippocampus, has been thought to be the center for the formation of fear memory and the expression of emotion. Symptoms in psychiatric and neurological disorders are often associated with abnormalities in the functions of the hippocampus and/or the amygdala; however, the expression mechanisms of these abnormalities are largely unknown. In this research project, in order to search for candidate brain markers, we examine electrophysiologically and behaviorally the mechanisms for abnormalities of synaptic transmission in the hippocampus and amygdala of mutant mice exhibiting impairments in memory formation, emotion and stress responses. Furthermore, we newly generate mutant mice in which the expression of the molecules related to memory and emotion is regulated specifically in the amygdala and hippocampus, and proceed with functional analyses of these mutant mice at molecular, cellular, network and whole-animal levels. Through these studies, we try to understand the brain functions that underlie the basis for sociality and social behaviors and to search for the candidate brain marker with which we can measure and evaluate the brain functions.



図 1：水迷路による場所記憶のテスト

Fig.1 A test for spatial learning using a water maze



廣瀬 謙造

東京大学大学院医学系研究科
神経生物学分野
教授、医学博士

1992 年東京大学医学部医学科卒業。1996 年東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。東京大学大学院医学系研究科助教授（細胞分子薬理学）、名古屋大学大学院医学系研究科教授（細胞生理学）を経て、2008 年 10 月より現職。

HIROSE, Kenzo, MD, PhD

Professor, Department of Neurobiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

1992 Graduated from The University of Tokyo, Faculty of Medicine. 1996 Completed the doctoral course in The University of Tokyo. 1997 Research Associate, 1999 Lecturer, and 2002 Associate Professor in The University of Tokyo (Department of Pharmacology). 2005 Professor, Nagoya University (Department of Cell Physiology). 2008 –Present position.

■ 研究内容

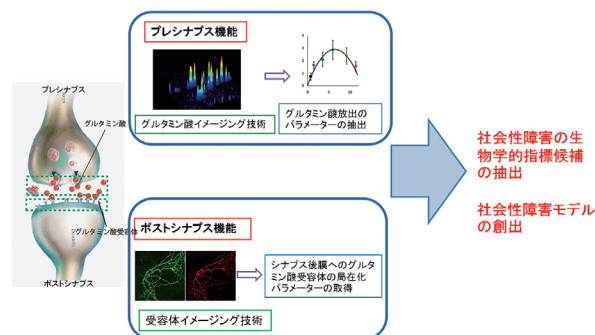
社会性障害は、脳機能の障害の結果生じていると考えられているが、その生物学的な基盤は不明である。我々は、中枢神経細胞の機能を解析するための新しい技術を開発・利用しつつ、社会性障害をきたす代表的な疾患である統合失調症・ASDの分子基盤について神経細胞、シナプス機能にフォーカスしてこの問題にアプローチしている。我々の中核的技術のひとつは、細胞下やシナプスレベルで神経回路の機能調節を担う分子がどのような時空間的な振る舞いを持つのかを可視化する技術である。現在までに、グルタミン酸をはじめとした神経伝達物質や細胞内伝達物質の蛍光性プローブを開発した。これら新規プローブを用いることで、神経細胞機能において分子の動的な役割を明らかにすることができる。もう一つの中核的技術は、EPRIL法と呼ばれるRNAi技術である。EPRIL法は、DNAを原料にしてsiRNA発現ベクターのライブラリーを構築する革新的技術であり、これによって、任意の遺伝子について高い効率で発現抑制が可能となった。イメージング技術・EPRIL法を組み合わせることによって、統合失調症やASDにおけるシナプス機能の変容につながる遺伝子をゲノムワイド関連解析によって抽出された多数の遺伝子候補からあぶりだす。また、同定した遺伝子のシナプス機能への影響を解析することで社会性障害の生物学的指標の取得を試みる。

■ Research works

Although it is generally thought that disorders of brain functions cause social disorders, a biological basis of the disorders remains unclear. We have been developing new technologies for analyzing functions of central neuronal cells. By applying our technologies we address the biological basis of schizophrenia and autism spectrum disorders, major brain disorders that causes social disorders, focusing on changes in the cellular and synaptic functions. One of our key technologies is imaging technique to directly visualize spatiotemporal dynamics of molecules which regulate functions of neuronal circuits at subcellular and synaptic level. To date, we have developed fluorescent probes for intracellular messengers as well as neurotransmitters including glutamate. Use of these new probes enables us to understand the dynamic roles of the molecules in the neuronal functions. Another core technology is an RNAi technology named EPRIL technology, by which siRNA expression vector libraries are constructed from DNA as a source. EPRIL technology enables highly efficient knock down for any genes of interest. We combine these technologies to identify genes responsible for changes in synaptic function in schizophrenia and ASD from many candidate susceptible genes revealed by genome-wide association studies. We also try to find out biological markers for social disorders by analyzing effects of the identified genes on synaptic function.

社会性障害（発達障害、統合失調症、自閉症など）においてシナプスレベルで何が起きているのか？

シナプス機能変化を蛍光イメージングで精密に評価する技術の開発



図：シナプス機能イメージングによるソーシャルブレインマーカーの探索
Fig. Exploring social brain markers by synapse function imaging techniques



東原 和成

東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻教授、博士

1989 年東京大学農学部農芸化学科卒業。1993 年ニューヨーク州立大学ストーニー・ブルック校化学科博士課程修了。デューク大学医学部博士研究員、東京大学医学部脳研究施設生化学部門助手、神戸大学バイオシグナル研究センター助手、東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻准教授を経て、2009 年より現職。

TOUHARA, Kazushige, PhD

Professor, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo

1989 B.Sc. (Department of Agricultural Chemistry, The University of Tokyo, Japan), 1993 Ph.D. (Department of Chemistry, State University of New York at Stony Brook, U.S.A.), 1993-1996 Post doctoral fellow, Duke University Medical Center, 1996-1998 Assistant Professor, The University of Tokyo, School of Medicine, Department of Neurochemistry, 1998-1999 Assistant professor, Kobe University, Biosignal Research Center, 1999-2009 Associate Professor, The University of Tokyo, Department of Integrated Biosciences, 2009- Present position.

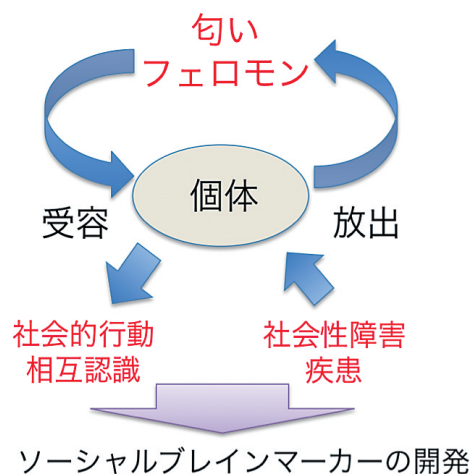
■ 研究内容

マウスは、匂いやフェロモンといった情報因子を介して個体間コミュニケーションをおこないながら、社会的な行動をしています。また、生体内の代謝や生理状態の変化に応じて、体外に発する匂いの種類も変化します。すなわち、匂いやフェロモンは、社会的行動や生体内における障害や疾患の指標となるものです。本研究では、匂いやフェロモンを指標とした社会性行動や障害の理解を目指します。プロジェクトのひとつ目は、マウスをモデルシステムとして、社会性行動に関連する匂いやフェロモンの同定とその受容メカニズムの分子基盤の解明を目指します。もうひとつの基軸として、人間を対象として、社会性障害疾患に伴う体臭の変化と神経内分泌の影響の解明をおこないます。これら、二つの視点、すなわち匂いやフェロモンを受容するメカニズムと放出するメカニズムを、モデルシステムとしてマウス、そしてヒトを対象として解明することによって、社会性行動というキーワードにチャレンジします。最終的アウトプットとして、匂い・フェロモンの分子動態がソーシャルブレインマーカーとなりうるかを検討する予定です。低分子揮発性分子やペプチド因子を社

会性行動の指標のターゲットとして狙うところに本研究の独創性があり、遺伝子マーカーなどと並んで、エピジェネティックなレベルで、社会性行動や障害に対するマーカーになる可能性を秘めた新たな視点からの研究であります。

■ Research works

Social behaviors in many mammals are regulated by chemical signals such as odorants and pheromones. On the other hand, an odor spectrum released from animals change depending on a metabolic or physiological condition. Therefore, the change in emitting volatiles likely reflects the level of metabolic disease or disorder in each individual. In this study, we focus on odorants and pheromones as a possible marker for social behavior and disorder. First, we will identify an odorant or pheromone involved in social behavior and will understand molecular mechanisms underlying recognition of such information at the level of brain in mice. Second, we examine a change in the body odor associated with mental disorders and reveal the cause of the change in the neuroendocrine system in human. Our prospective output includes whether the olfactory system can be utilized as a social brain marker. The originality in the current study is to look at volatile or exocrine chemicals as a marker for various disorders, which is in contrast to a typical genetic approach.



図：研究の方向性とアウトプット

Fig. Strategies for the study and prospective output

「神経経済学に基づく社会的行動と異時点間の意思決定の計測手法の開発」

The Development of Measuring Method of Social Behavior and Intertemporal Decision-Making based on Neuroeconomics



大竹 文雄

大阪大学社会経済研究所
教授, 博士 (経済学)

1983 年京都大学経済学部卒業。1985 年大阪大学経済学研究科博士前期課程修了。大阪大学経済学部助手, 大阪府立大学経済学部講師, 大阪大学社会経済研究所助教授を経て, 2001 年より現職。

OHTAKE, Fumio, PhD

Professor, Institute of Social and Economic Research, Osaka University

1983 Kyoto University B.A. in Economics. 1985 Osaka University M.A. in Economics. 1996 Osaka University Ph.D. in Economics. 1985 Research Associate in Osaka University. 1988 Lecturer, Osaka Prefecture University. 1990 Associate Professor, Osaka University. 2001 - Present position.



田中 沙織

大阪大学社会経済研究所
特任准教授, 博士 (理学)

2001 年大阪大学理学部物理学卒業。2006 年奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科博士後期課程修了。カリフォルニア工科大学客員研究員, (株)国際電気通信基礎技術研究所 (ATR) 脳情報研究所連携研究員を経て, 2009 年より現職。

TANAKA, C. Saori, PhD

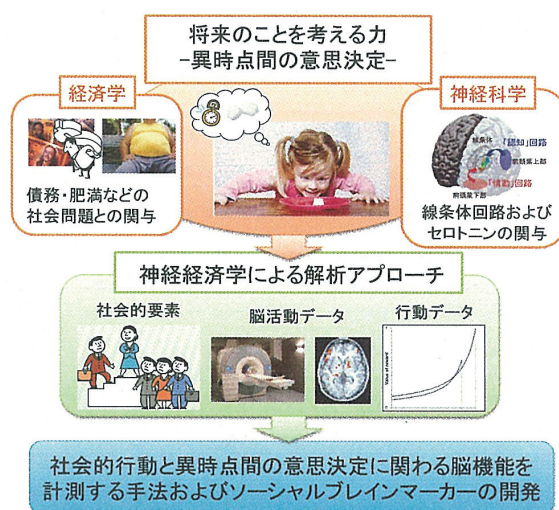
Associate Professor, Institute of Social and Economic Research, Osaka University

2001 B.S. in Dept of Physics, Osaka University. 2006 PhD, in Dept of Bioinformatics and Genomics, Nara Institute of Science and Technology. 2006 Postdoctoral fellow, Department of Humanities and Social Sciences, California Institute of Technology. 2007 Postdoctoral fellow, ATR Computational Neuroscience Laboratories. 2009- Present position.

■ 研究内容

社会性の中で非常に重要な役割を果たしている「将来のことを考える力」(異時点間の意思決定力)に関わる脳の機能を計測する手法を, 神経経済学に基づいて開発する。他人との関係を考慮したり, 将来のことを予測したり, リーダーシップを取る能力は重要な社会性

の一例であり, 社会経済的に成功するために認知能力と並んで非常に重要な能力であることが近年の経済学の分析で明らかにされてきた。こうした社会性の能力は, 前頭葉—線条体回路の機能と関係があることも神経経済学の発展で明らかにされてきた。特に, 将来の報酬をどの程度割り引いて意思決定をしているかという程度(時間割引行動)が, 消費・貯蓄, 債務, 教育といった経済問題だけではなく, 肥満といった健康問題にまで関連していることが分担者らの経済学的分析で示されている。本研究では, 社会的行動と異時点間の意思決定を調べる実験課題の作成し, 健康人を対象にして, 社会的地位別, 年齢別にfMRI等による脳活動データを収集する。さらに, 年齢・社会的地位別の被験者群で確立した計測手法を精神疾患患者へ応用するとともに, 社会的行動と異時点間の意思決定に関する脳の神経経済モデルを構築する。



図：研究の概要

Fig. A scheme of the research

■ Research works

Our research aim is to develop a novel measuring method of social behavior in intertemporal decision-making, in which subjects choose small rewards immediately or larger future rewards. We investigated the experimental protocols of intertemporal decision-making for healthy subjects and psychiatric patients, and make clear the relationship between biological and behavioral data measured in intertemporal choice tasks, and individual social attribute, for example age, sex, social position, and education.

「哺乳類の社会コミュニケーション反応を計測・制御する新技術の開発」

Development of New Technologies to Evaluate and Control Social Communication Behaviors
in Mammals

小早川 令子

(財)大阪バイオサイエンス研
究所神経機能学部門
室長, 理学博士

1995 年東京大学工学部化学生命学科卒業。2000 年同大学大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程修了。同研究科の博士研究員, JST のさきがけ専任研究員を経て, 2009 年より現職。

KOBAYAKAWA, Reiko, PhD

Head, Department of Functional Neuroscience,
Osaka Bioscience Institute

1995 Graduated from the University of Tokyo, Faculty of Engineering. 2000 Ph.D. (Science), Graduate School of Science, Department of Biophysics and Biochemistry, the University of Tokyo. 2000-2007 Postdoctoral fellow, Graduate School of Science, the University of Tokyo. 2007-2009 PRESTO researcher of JST. 2009- Present position.

■ 研究内容

哺乳類動物が自然環境下で生存するためには, 様々な状況や立場にある同種や異種の動物との間で適切な社会コミュニケーション反応を行うことが必要である。例えば, 母親は仔に対しては母性反応を示し, 天敵に対しては恐怖反応を示す必要がある。情動は動物個体の行動を動機づける要因である。従って, 動物個体が適切に社会コミュニケーション反応を行うためには, 対象となる動物の種類や状況に応じた適切な情動が脳内に生成される必要がある。

私たちは, マウスの匂いに対する情動や行動を先天的に制御する神経回路を世界に先駆けて発見した。本研究では, 同種動物や天敵の発生する匂い分子に対して母性, 攻撃, 性, 恐怖の先天的な情動を生成する神経メカニズムを解析する。また, 後天的に匂いを手掛かりに獲得した恐怖情動を制御する神経メカニズムと, 匂いに対する先天的な恐怖情動を制御する神経メカニズムの比較解析を行う。先天的と後天的に多様な情動を制御する神経メカニズムの解析を通して, 特異的な情動を定量的に計測するエモーショナル・ブレインマーカーを開発する。

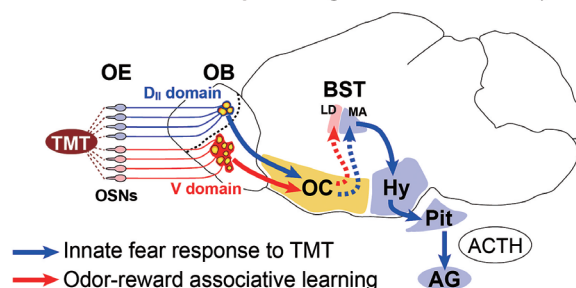
■ Research works

In order to survive in the natural environment, it is necessary for mammals to exhibit appropriate social communication behaviors between conspecific and interspecific animals in various situations. For example, dams should show maternal behaviors to their offsprings, and they should exhibit fearful behaviors to their predators. Emotions are motivational factors for animal behaviors. Therefore, in order to exhibit appropriate social communication behaviors in individuals, it is necessary to arouse appropriate emotions in their brain that is suitable for objects and contexts in the environment.

We have previously found the neural pathways which innately regulate odor-evoked emotions and behaviors in the mouse brain. In this project, we will analyze the neural mechanisms to generate maternal, aggressive, sexual and fearful emotions that are evoked by specific odorant molecules which are released from conspecific and predator animals. Furthermore, we will make a comparable analysis of neural pathways for odor-induced learned and innate fear responses. Through the analysis of neural mechanisms to regulate learned and innate emotions, we are developing emotional brain markers to measure specific emotions quantitatively.

図：先天的と後天的な嗅覚情動を制御する神経回路

Innate versus learned odor processing in the mouse olfactory bulb



A predator's odorant, TMT, activates two sets of glomeruli, one in the D domain and the other in the V domain of the olfactory bulb. We propose that TMT activates two different neuronal pathways: one for the innate fear response (blue) and the other for the odour-reward association learning (red). For TMT, the D-domain glomeruli activate the olfactory cortex (OC), and, subsequently, the BST-MA, which is thought to activate the HPA axis and increase the plasma ACTH concentration.

「社会能力の神経基盤と発達過程の解明とその評価・計測技術の開発」

Exploration of Neural Basis of Social Cognition and its Developmental Process by Means of the Quantitative Measurements



定 藤 規 弘

自然科学研究機構生理学研究所
大脳皮質機能研究系心理生理学
研究部門
教授、医学博士

京都大学医学部卒業，同大学院修了，医学博士。米国 NIH 客員研究員，福井医科大学高エネルギー医学研究センター講師，助教授を経て 1999 年より現職。

SADATO, Norihiro, MD, PhD

Professor, Division of Cerebral Integration,
National Institute for Physiological Sciences,
National Institutes of Natural Sciences

1983 Graduated from Kyoto University School of Medicine. 1994 Completed the doctoral course in Medical Sciences, Kyoto University. 1993-95 Visiting Research Fellow, NINDS, NIH. 1995 Lecturer, Fukui Medical University. 1998 Associate Professor, Fukui Medical University. 1999 Professor, NIPS.

■ 研究内容

実際のヒト社会行動における社会能力計測技術として，集団の脳機能・視線・行動計測法を開発します。具体的には，複数の個体の相互作用を，個体の発する社会的信号を視線の動きとして捉え，近赤外光を用いた光学式動態計測を行うことにより，視線の位置と方向を時系列データとして記録します。動的因果関係に基づいた時系列解析モデルを用いて解析することにより，複数の個体間の相互作用を定量する一方，これらの行動に反映されている心的過程の神経基盤を抽出するために，2台のMRIを用い，視線を含む個体間の相互作用を伴う行動課題を遂行している最中の脳活動を描出します。従来の発達心理学分野における行動観察技術に立脚しつつ，脳機能イメージングを有機的に組み合わせることにより，自己と他者の関係を考慮しつつ行動を決定していく人間の社会能力が，脳神経活動レベルから解明されるとともに，自閉症をはじめとする社会能力障害の病態解明に資することが予想されます。社会能力の素過程としての対面コミュニケーションにおける機能的MRIによる複数個体の同時計測はいまだ試みられておらず，社会神経科学に新しい局面を開くことが期待されます。

■ Research works

The purpose of our project is to develop the system for quantitative measurements of the interaction of multiple individuals by means of behavior, eye-gaze, and neural activity. Specifically, interactions between multiple individuals are observed in terms of social signals that individuals generate through their eye movements. Time-series data of eye position and direction are recorded by optical movement measurements using infrared light. Interactions between multiple individuals are analyzed and quantified using time-series analysis models based on dynamic causality. To extract the neural substrates of mental processes that give rise to these activities, we use two magnetic resonance imaging (MRI) scanners to assess participants while they perform behavioral tasks associated with interpersonal activities that include eye contact. By utilizing functional neuroimaging along with conventional behavioral observation techniques used in developmental psychology, we elucidate the neural substrates of social skills that guide behavior by enabling consideration of the relationship between oneself and others. Consequently, we anticipate that our methods will shed light on the pathophysiology that leads to social disabilities such as autism. An elementary process of social skill development can be investigated in face-to-face communication. To date, no simultaneous measurement of multiple individuals during practice of face-to-face communication has been assessed by functional MRI (fMRI). The dynamic evaluation of social skill using visual interactions and functional neuroimaging is a novel approach that will spawn a new phase of social neuroscience.



柿木 隆介

自然科学研究機構生理学研究
所統合生理研究系感覚運動
調節研究部門
教授，医学博士

1978 年九州大学医学部卒業。九州大学医学部付属病院にて研修（内科，神経内科）。1981 年佐賀医科大学内科助手。1983 年ロンドン大学医学部留学（1987 年に帰国）。1985 年佐賀医科大学内科助手に復職，その後講師。1993 年より現職。

KAKIGI, Ryusuke, MD, PhD

Professor in Dept of Integrative Physiology,
National Institute for Physiological Sciences
National Institutes of Natural Sciences

1978 Graduated from Kyushu University Faculty of Medicine.
1978 Resident in Dept of Neurology, Kyushu University. 1981
Assistant Professor in Dept of Internal Medicine, Saga Medical
School. 1983 Research Fellow, University of London, England.
1985 Associate Professor in Dept of Internal Medicine, Saga
Medical School. 1993 Professor, NIPS.

■ 研究内容

人間の高次脳機能の研究を行い，その成果を社会に生かしていくことが，本研究の目標である。その中でも，「顔認知」に最も力を入れて研究していきたいと考えている。

「顔認知」は「言語認知」と並んで，他者ならびに社会に適応する上で最も重要なものの1つと考えられる。本研究の目的は，脳波，脳磁図，機能的磁気共鳴画像（fMRI），近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）といった非侵襲的脳機能測定法を用い，基礎研究および臨床研究を行うことによって，人間における顔認知機構を明らかにすることである。

私は非侵襲的脳機能計測法の専門家として，特に脳波と脳磁図を用いた「顔認知」研究では日本におけるパイオニア的役割を果たしてきた。これまでは認知機構の解明に焦点を絞って研究を行ってきたが，今後はさらに一步進めて，障害のおこった場合に生じる他者および社会との適応的行動能力の障害をも研究の対象としていきたいと考えている。他者および社会との適応的行動能力の障害による様々な病態の解明と治療，またそれによって出現する教育現場における様々な諸問題の解決につなげていくことが，私の最終目標である。1例をあげたい。乳児（赤ちゃん）の脳機能の研究，特に覚醒時の場合は，心理実験と脳波に限られて

いた。しかし，乳児専用のNIRSプローブを開発して，覚醒時の乳児の顔認知機能の解明を行っている。

■ Research works

We investigate human brain functions non-invasively mainly using magnetoencephalography (MEG) and electroencephalography (EEG), but recently we have also used functional magnetic resonance imaging (fMRI), transcranial magnetic stimulation (TMS) and near infrared spectroscopy (NIRS). Integrative studies using various methods are necessary to understand the advantages and disadvantages of each method.

We now focus on the study concerning 'social brain', in particular, human face perception. Face perception is a very important ability for humans in terms of social communication. Disorders of face perception may cause serious communication problems in daily life, in particular, problems in education for children due to poor communication may cause serious problems in preparing for their future. However, there have been not any systematic research groups for studying basic mechanisms and clinical problems of face perception. Therefore, the main objective of this research project is a multidisciplinary approach to understanding the face processing mechanism by researchers in various fields such as basic and clinical medicine, psychology, cognitive science and engineering. For example, recently we focused on the development of brain function in infants and children. EEG and NIRS are useful in this study, since these methods can be applied to infants and children who can not hold their heads still for a long time.



図：乳児用の NIRS プローブを装着して，顔認知時の血流測定

Fig. Hemodynamic change during face perception is measured by NIRS with special probe for infants

「霊長類モデルによる意思決定と行動発現を支える神経回路基盤と制御」

Neuronal Basis and Control of Decision and Action in Primates



木村 實

玉川大学脳科学研究所
所長, 教授, 医学博士

1971 年東京教育大学体育学部卒業。1978 年東京大学大学院医学研究科博士課程修了。自治医科大学助手, 米国国立衛生研究所 (NIH) 客員研究員, 自治医科大学助教授, 1992 年大阪大学健康体育部教授, 2000 年京都府立医科大学教授を経て 2010 年より現職。

KIMURA, Minoru, PhD

Professor, Director of Brain Science Institute,
Dean of Graduate School of Brain Sciences

1971 Graduate from Tokyo University of Education, Faculty of Physical Education. 1978 Completed the doctoral course of medical sciences in University of Tokyo. 1978 Research Associate in Jichi Medical School, 1992. Professor in Osaka University, Faculty of Health and Physical Education. 2000 Professor in Kyoto Prefectural University of Medicine. 2010 Professor, Tamagawa University.

■ 研究内容

【達成目標】 サルおよびヒトを対象として, 報酬や動機づけに基づく意思決定や行動発現に関わる大脳基底核系の神経回路基盤を明らかにし, 神経回路の活動に基づくソーシャルブレインマーカー候補を開発する。

【研究計画・方法】 報酬・懲罰や動機づけに基づく意思決定や行動発現に関わる大脳基底核系の神経回路基盤を解明する。また, 皮質線条体系, 黒質線条体ドーパミン系, 視床線条体系および扁桃体系に焦点を当て, 神経回路の活動に基づくソーシャルブレインマーカー候補の開発をめざす。そのために, 日本ザルと一部ラットを対象に, 行動課題遂行中の動物の脳の神経細胞の放電の記録・解析, シナプス伝達の記録・刺激と遮断によって脳の神経情報処理基盤を解析する。更に, ヒトのMRI機能イメージングにより社会的意志決定に関わる大脳基底核と扁桃体系の責任部位を同定すると共に, 計算理論モデルを構築することによって, 脳基盤の包括的理解と計測技術の開発をめざす。

【他機関との連携】 報酬・懲罰や動機づけに基づく意思決定や行動発現における内因性カンナビノイド系の役割(東京大, 狩野)。ヒトのMRI機能イメージングによ

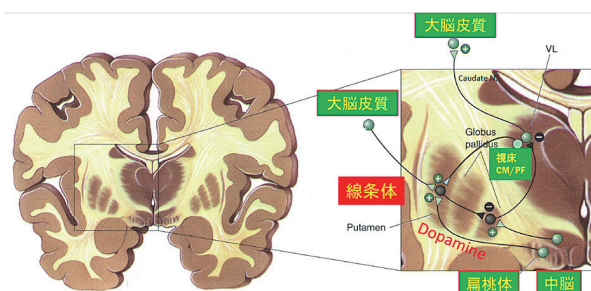
る, 報酬に基づく意志決定と社会的意志決定に関わる脳部位の検索(大阪大, 大竹)

■ Research works

AIMS Aims of our team study are to investigate neuronal basis and control of decision and action in primates, and to find and establish candidates for social brain marker.

RESEARCH PROJECTS AND METHODS We investigate neuronal basis and control of reward- and punishment-based decision and action in the basal ganglia systems using macaque monkeys. We aim to find and establish candidates for social brain marker by focusing on the cortico-basal ganglia system, nigro-striatal dopamine system, thalamo-striate system and amygdala system. To this end, we record neuronal activity, stimulate and inactivate the brain systems and synaptic transmission of monkeys performing behavioral tasks. Furthermore, we study roles of human basal ganglia and amygdala in social decision-making by using functional brain imaging (fMRI). We also make theoretical models of the basal ganglia and amygdala. By complementary effort of these projects, we aim to make comprehensive understanding of neuronal basis and control of decision and actions, and to establish methodology and technology of these functions.

COLLABORATION We make collaborative efforts with the team of Dr. Kano (Tokyo Univ.) for the study of endocannabinoids in the basal ganglia, and with the team of Drs. Otake and Tanaka (Osaka Univ.) for the study of human brain imaging.



図：報酬と懲罰に基づく意思決定と行動選択を支える大脳基底核基盤

Fig. A schematic illustration of neuronal basis of reward- and punishment-based decision and actions.

「統合失調症の分子異常に対する発達神経科学的解析法の構築と評価技術の開発」

Development of Neurodevelopmental Analyses and Molecular Markers for the Pathogenesis and Pathophysiology of Schizophrenia



西川 徹

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科精神行動医科学分野
教授，医学博士

1977 年東京医科歯科大学医学部卒業。1985 年同大学院医学研究科修了（医学博士）。国立精神・神経センター神経研究所室長（1987 年）・部長（1994 年）を経て，1999 年より現職。

NISHIKAWA, Toru, MD, PhD

Professor, Division of Psychiatry and Behavioral Sciences, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

1977 Graduated from Tokyo Medical and Dental University, Faculty of Medicine. 1985 Completed the Doctoral Course in Medical Sciences in Tokyo Medical and Dental University. 1987 Section Chief, National Institute of Neuroscience, NCNP. 1994 Director, National Institute of Neuroscience, NCNP. 1999- Professor, Tokyo Medical and Dental University.

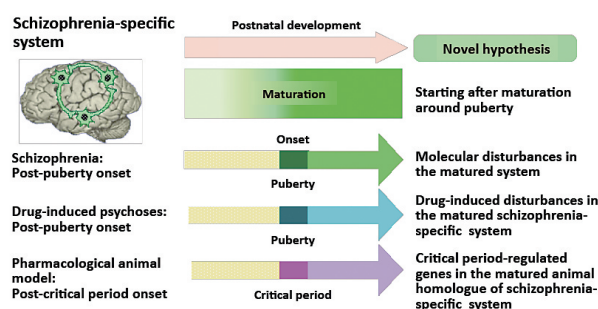
■ 研究内容

統合失調症と、そのモデルである特定の薬物による精神症状や動物の行動異常は、一定の発達段階（ヒトでは思春期）以降に出現するため、この時期を、本症で特異的に障害される神経回路および動物の相同回路が機能的に成熟する臨界期と捉えることができます。本研究では、この臨界期前後で基礎的発現や統合失調症様症状発現薬への応答が変化する遺伝子を同定することにより、本疾患の分子機構の理解と分子マーカー開発を目指します。

■ Research works

In this mission, to get further insights into the molecular basis of the novel diagnosis and treatments for schizophrenia, our research team will intend to explore “the social brain markers” associated with maturation of the specific social behavior that is disturbed in schizophrenia from the pharmacological and developmental views. The schizophrenomimetic actions of dopamine agonists and NMDA type glutamate receptor antagonists may be explained by the possibility that these drugs disturb the molecular and cellular equipment in an information processing

system or neuron circuit that specifically malfunctions in schizophrenia. Although the exact causative mechanism for schizophrenia remains unclear, the pathophysiological changes in the information processing system might be associated with the development-dependent nature of schizophrenia and a schizophrenomimetic-induced mental symptoms. Thus, the onset of schizophrenia typically occurs after adolescence. It has been consistently reported that schizophrenomimetic drugs often induce psychotic symptoms in adults, but not in children. In experimental animals, the psychotomimetic effects of dopamine agonists and NMDA receptor antagonists have also been observed after the critical period around postnatal week three. The late-developing features of schizophrenia and its pharmacological models indicate that maturation of the specific neuronal systems could be required for their onsets. The hypothetical human system and its animal homologue should contain molecules that are responsive to the schizophrenomimetic drugs only after the adolescence and the critical period for the animal model of schizophrenia. We therefore will focus our efforts on seeking such critical period-regulated genes and on clarifying their expressional and/or genomic features to obtain candidates for “the social brain markers”



図：統合失調症の発達神経薬理的仮説

Fig. The new developmental and pharmacological hypothesis of schizophrenia for the present mission

「発育期社会的隔離ストレスに関連した機能分子スクリーニング系の開発」

Screening of Functional Molecules Related to Neonatal Social Isolation Stress



高橋 琢哉

横浜市立大学大学院医学研究
科生理学
教授，医学博士

1995 年慶應義塾大学医学部卒業。2000 年 Yale 大学大学院博士課程修了。2000 年から Cold Spring Harbor 研究所 Postdoctoral fellow を経て，2006 年より現職。

TAKAHASHI, Takuya, MD, PhD

Professor, Department of Physiology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

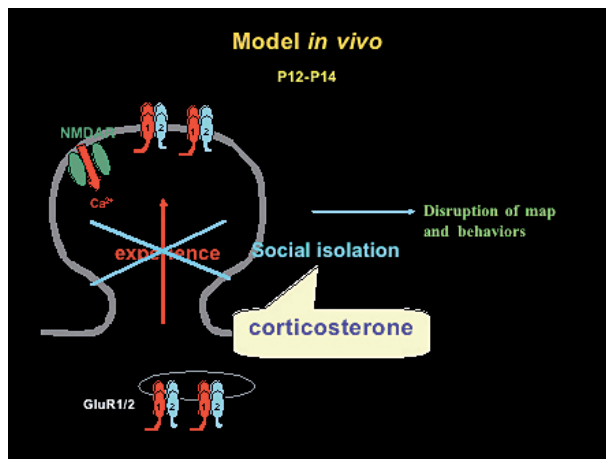
1989-1995 Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan (M.D.) 1995-2000 Graduate Student, Yale University, New Haven, CT, (Ph.D.). 2000-2006 Postdoctoral Fellow (R.Malinow), Cold Spring Harbor Laboratory, NY. 2006- Present position.

■ 研究内容

精神的ストレスが記憶，学習，感情等の神経機能に与える影響は非常に興味深い。しかしながら，その分子細胞メカニズムについては不明の点が多い。当研究室では，生後まもなくの社会的隔離環境が皮質回路と機能の発達に与える影響を調べている。我々は生後間もなくの社会的隔離環境が，その後のシナプス形成が活発に起きる時期（生後12日－14日）におけるAMPA受容体シナプス移行を阻害することをバレル皮質において明らかにした。これがひげ－バレルの機能的マップ，ひげ依存的行動を乱すことも明らかにした。さらに，こうした現象がストレスホルモンであるグルココルチコイドによって仲介されていることも見出した。社会的隔離による長期間に渡るストレスが，グルココルチコイド依存的にAMPA受容体シナプス移行を阻害し，正常な神経回路形成を妨げることが明らかになった。

■ Research works

There is considerable interest in the influence of mental stress on neuronal function such as learning, memory and emotional stability. However, the molecular and cellular mechanisms underlying these effects are poorly understood. We examine the effect of neonatal social isolation on development of cortical circuits and function. We find neonatal social isolation disrupts trafficking of AMPA receptors into synapses in the barrel cortex at a subsequent period, P12-P14, when robust synaptogenesis is normally occurring. This results in the disruption of the sensory mapping onto cortex and a whisker-dependent behavior in juvenile animals. Furthermore, these effects are mediated by stress glucocorticoid hormone. Thus, prolonged stress with neonatal social isolation alters the proper circuit formation by a glucocorticoid-mediated disruption of experience-dependent synaptic AMPA receptor delivery.



図：社会的隔離は AMPA 受容体シナプス移行を阻害する。

Fig. Social isolation prevents synaptic AMPA receptors delivery.

「統合失調症および自閉症の大規模遺伝子解析」

Comprehensive Genetic Analyses of Schizophrenia and Autism



吉川 武男

理化学研究所脳科学総合研究
センター
チームリーダー，医学博士

1984 年大阪大学医学部医学科卒業。東京医科歯科大学医学部講師を経て 1999 年より現職。

YOSHIKAWA, Takeo, MD, PhD

Head, Laboratory for Molecular Psychiatry,
RIKEN Brain Science Institute

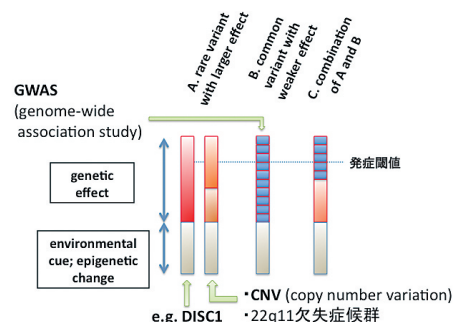
1984 Graduated from Osaka University School of Medicine. 1999
Lecturer, Department of Neuropsychiatry, Tokyo Medical and
Dental University.

■ 研究内容

現代社会において，社会的行動の障害が大きな問題になっている精神の病的な状態として，統合失調症と広汎性発達障害（自閉症スペクトラム）があげられる。前者は思春期前後に好発し，一般人口の約1%が罹患する。後者は近年増加傾向にあり，罹患率は1%前後という報告もある。両疾患とも発症のメカニズムは未だ不明ながらも多因子が関与していると考えられている。その中でも遺伝的要因が大きいと見積もられている。ただ，個々の遺伝子やゲノム多型の効果は小さいと報告されているので，統計的に信頼性のある結果を得るには数多くのサンプルの解析が必要である。我々の研究室は，統合失調症および自閉症のサンプル（DNA）を数千の単位で保有しているが，さらにサンプルの収集を進めると共に，統合失調症および自閉症の包括的な危険因子を同定すべく大規模（サンプルサイズおよび解析遺伝子多型数の両面において）遺伝子解析を行う。これら研究と並行して，国立大学法人東京大学で行われる統合失調症および広汎性発達障害の脳画像解析と遺伝子解析を支援するため，大規模サンプルでの再現解析を含めた支援業務を行う。また，国立大学法人東京医科歯科大学で行われる発達の臨界期を考慮した統合失調症モデル動物で得られた疾患関連遺伝子のヒトサンプルでの確認研究を推進する。以上の研究を通して，社会的行動障害の克服への道筋を明示する研究開発を行う。

■ Research works

In the contemporary societies of Japan and other countries, schizophrenia and autism spectrum disorders (ASD) are the two major mental illnesses that give heavy burden to people. Schizophrenia develops around puberty and the life-time prevalence is about 1%. The occurrence of ASD is reported to increase dramatically in recent days, and some studies have reported its prevalence as near 1%. The etiologies of both disorders remain still elusive, but multiple risk factors are deemed to predispose to the manifestation. Among them, genetic contribution is estimated to be high, although each genetic polymorphism has only limited effect. Therefore the genetic analyses of those mental illnesses need a large number of samples to draw statistically valid conclusions. Our laboratories currently have thousands of DNA samples from schizophrenia, autism and healthy controls, and will continue to recruit additional samples. Using these samples, we will perform comprehensive genetic analyses by examining dense polymorphisms. In addition, we will support the studies done by the University of Tokyo, which aim to elucidate the causal relationship between brain imaging measures and genetic polymorphisms in schizophrenia and ASD. We will perform replication studies to see whether their findings can be extended to large cohorts. Tokyo Medical and Dental University is studying animal models of schizophrenia by focusing on a “critical period”. We will analyze the candidate genes that they identify, using our human samples. By such scientific endeavor, we will aim to develop measures helpful for preventing and treating sufferers.



図：精神疾患の原因の想定メカニズム

Fig. Illustration of potential mechanisms



山田 和男

理化学研究所脳科学総合研究
センター
副チームリーダー，医学博士

1989 年東京医科歯科大学医学部医学科卒業。2007 年より現職。

YAMADA, Kazuo, MD, PhD

Deputy Laboratory Head, Laboratory for Molecular
Psychiatry, RIKEN Brain Science Institute

1989 Graduated from Tokyo Medical and Dental University
School of Medicine, 2007- Present position.

■ 研究内容

我々の研究は、統合失調症および自閉症スペクトラムに關与する遺伝子パスウェイの解明，それに基づいた臨床に役立つ情報セットの開発を最終的な目的としている。

統合失調症の生涯発病率は約1%と推定され，自閉症スペクトラムの有病率は驚くべきことに調査が行われるごとに年々上昇している(0.6～0.9%という報告が多いが，おそらくはこの推定よりもかなり高いものと思われる)。このように，統合失調症および自閉症スペクトラムは非常に頻度の高い精神疾患であるにも関わらず，その病因・治療法についてはほとんどわかっていない。これまでの研究では，いずれも遺伝的要因の關与が強く示唆されており，数多くの疾患脆弱性遺伝子が同定されている。しかし，特定の遺伝子の強い遺伝的關与は未だ確認されておらず，おそらくは非常に多くの疾患脆弱性遺伝子と環境要因が協働して発症に至るものと考えられ，複数の遺伝子パスウェイが關与しているものと思われる。

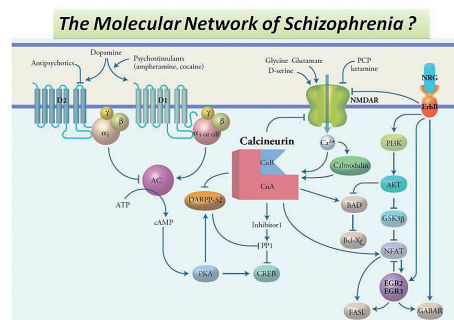
このプロジェクトでは，統合失調症および自閉症スペクトラムの発症メカニズムを解明すべく，分子遺伝学的手法を用いて包括的なアプローチを行っている。さらに疾患で見られる病態を詳細かつ多角的に検討するために，国立大学法人東京大学で行われる脳画像解析および国立大学法人東京医科歯科大学で行われる統合失調症モデル動物研究から得られた疾患候補遺伝子のヒトサンプルでの確認を行う。

■ Research works

Our goal is to identify the genetic pathways predisposing to individuals with schizophrenia and autism spectrum disorders (ASD), and develop clinically helpful information.

Epidemiological studies demonstrate that schizophrenia affects nearly 1% of the population worldwide, and surprisingly the reported prevalence of ASD is still increasing (it might be higher than previous estimates of 0.6～0.9%). However, the exact etiologies of both diseases remain largely elusive. Schizophrenia and ASD are highly heritable disorders. Recent studies have identified over a dozen of risk genes for each disease. However, they have only limited effects on the disease development and there are no single genes that can elicit the diseases except for very rare cases. Currently conceivable scenario is that multiple genes interact synergistically to each other to evoke the diseases. That is, certain combinations of molecular pathways would underlie the disease susceptibility. Therefore, it is important to decipher which set of genes and signaling cascades are responsible for disease development.

In this project, we will undertake integrative genetic approaches to search for the mechanisms of target illnesses. Moreover, to clarify detailed gene - phenotype relationships, we work together with The University of Tokyo by incorporating their neuroimaging measures into our genetic analyses. And we will examine the schizophrenia candidate genes using a large number of human samples, which The Tokyo Medical and Dental University group will identify using pharmacological animal models.



図：統合失調症関連分子パスウェイ候補

Fig. A putative molecular pathway in schizophrenia

文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」研究者要覧 2010
MEXT Strategic Research Program for Brain Sciences (SRPBS)

平成 22 年 9 月
September, 2010

Copyright 2010 by MEXT SRPBS
無断での転載・複写を禁じます。

発行所

文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 脳科学係

〒100-8959 東京都千代田区霞が関3丁目2番2号

TEL:03-5253-4111(代表)

FAX:03-6734-4109

ホームページ「ライフサイエンスの広場」

<http://www.lifescience.mext.go.jp/>

文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」事務局

〒444-0840 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中38

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構生理学研究所内

TEL:0564-55-7803 / 7804

FAX:0564-55-7805

ホームページ

<http://brainprogram.mext.go.jp/>

Brain Science Unit, Life Sciences Division, Research Promotion Bureau,
Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology
3-2-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8959, Japan
TEL: +81-3-5253-4111(Reception)
FAX: +81-3-6734-4109
<http://www.lifescience.mext.go.jp/>

MEXT Strategic Research Program for Brain Sciences (SRPBS)
38 Nishigonaka Myodaiji, Okazaki, Aichi, 444-0840, Japan
TEL: +81-564-55-7803 / 7804
FAX: +81-564-55-7805
<http://brainprogram.mext.go.jp/>