

脳PRO

研究者要覧

BMI 技術

BMI 技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発

BMI Tech. Development of BMI Technologies for Clinical Application



BMI Tech.



文部科学省

脳科学研究戦略推進プログラム

Strategic Research Program for Brain Sciences
Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology - Japan

CONTENTS

脳科学研究戦略推進プログラムについて About Strategic Research Program for Brain Sciences

背景と概要 Background & Outline	Page 1 ～ 3
体制図 Organization Chart	Page 4

BMI 技術について About BMI Tech.

体制図 Organization Chart	Page 5
概要 Outline	Page 6 ～ 8

BMI 技術メンバー Members of BMI Tech.

身体機能代替グループ Research Team for Developmental Disorders

吉峰 俊樹 (大阪大学) YOSHIMINE, Toshiki (Osaka University)	Page 9
西村 幸男 (自然科学研究機構) NISHIMURA, Yukio (National Institutes of Natural Sciences, NINS)	Page 10
鈴木 隆文 (情報通信研究機構) SUZUKI, Takafumi (National Institute of Information and Communications Technology, NICT)	Page 11
横井 浩史 (電気通信大学) YOKOI, Hiroshi (The University of Electro-Communications, UEC)	Page 12

脳・身体機能回復促進グループ Research Team for Brain Aging

里宇 明元 (慶應義塾大学) LIU, Meigen (Keio University)	Page 13
森本 淳 (国際電気通信基礎技術研究所 (ATR))	Page 14
MORIMOTO, Jun (Advanced Telecommunications Research Institute International (ATR))	
花川 隆 (国立精神・神経医療研究センター) HANAKAWA, Takashi (National Center of Neurology and Psychiatry, NCNP)	Page 15
小池 康晴 (東京工業大学) KOIKE, Yasuharu (Tokyo Institute of Technology, Tokyo Tech)	Page 16

精神・神経疾患等治療グループ Research Team for Brain Aging

川人 光男 (国際電気通信基礎技術研究所 (ATR))	Page 17
KAWATO, Mitsuo (Advanced Telecommunications Research Institute International (ATR))	
齋藤 洋一 (大阪大学) SAITOH, Youichi (Osaka University)	Page 18
高橋 英彦 (京都大学) TAKAHASHI, Hidehiko (Kyoto University)	Page 19
加藤 進昌 (昭和大学) KATO, Nobumasa (Showa University)	Page 20
坂上 雅道 (玉川大学) SAKAGAMI, Masamichi (Tamagawa University)	Page 21
八幡 憲明 (東京大学) YAHATA, Noriaki (The University of Tokyo)	Page 22
岡本 泰昌 (広島大学) OKAMOTO, Yasumasa (Hiroshima University)	Page 23
中村 加枝 (関西医科大学) NAKAMURA, Kae (Kansai Medical University, KMU)	Page 24
小林 康 (大阪大学) KOBAYASHI, Yasushi (Osaka University)	Page 25
筒井 健一郎 (東北大学) TSUTSUI, Ken-Ichiro (Tohoku University)	Page 26

脳科学の2つの意義

■ 科学的意義

脳科学研究の成果は多くの自然科学に波及効果をもたらし、また人文・社会科学と融合した新しい人間の科学を創出するなど、これまでの科学の枠組みを変える可能性を秘めています。

■ 社会的意義

現代社会は少子高齢化、生活様式の多様化・複雑化が進み、心身ともに様々な問題を抱える人が著しく増えてきています。一方、脳科学研究は近年めざましい発展を遂げており、医療・福祉の向上に最も貢献できる研究分野の一つです。将来的には教育等における活用も期待されています。

「脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)」発足の経緯

このような2つの意義を背景に、**脳科学委員会**における議論を踏まえ、文部科学省は平成20年度より「脳科学研究戦略推進プログラム(脳プロ)」を開始いたしました。

脳プロは、「社会に貢献する脳科学」の実現を目指して、特に重点的に推進すべき政策課題を選定し、その課題解決に

向けて、社会への応用を見据えた脳科学研究を戦略的に推進するプログラムです。

脳プロでは、それぞれの課題を担当するプログラムディレクター、プログラムオフィサーの指導・助言の下、研究を進めています。

脳科学委員会

平成19年10月、文部科学大臣が科学技術・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。我が国における脳科学研究を戦略的に推進するため、その体制整備の在り方、人文・社会科学との融合、更には大学等に

おける研究体制等を議論し、平成21年6月に第1次答申「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」を取りまとめた。

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

脳と心身の健康 (健やかな人生を支える脳科学)

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

脳と情報・産業 (安全・安心・快適に役立つ脳科学)

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

◎ 脳プロの実施課題

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

健康脳

課題F

精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究

BMI
技術

BMI 技術

BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発

霊長類
モデル

霊長類モデル

霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備

神経情報
基盤

課題G

脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築

実施課題について



生命倫理

生命倫理等に関する課題の解決に関する研究

実施機関：東京大学

精神・神経疾患の発症のメカニズムを解明する研究を含む本事業全体の研究を促進するに当たり、倫理的・法的・社会的課題に対する注意深い検討が不可欠であり、新たな問題等を解決するための研究を平成23年度より実施

健康脳

精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究

精神・神経疾患（発達障害、うつ病等、認知症）の発症のメカニズムを明らかにし、早期診断、治療、予防法の開発につなげるための研究開発を実施

生涯健康脳

心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子

心身の健康を支える脳の機能や健康の範囲を逸脱するメカニズム等を「分子基盤と環境因子の相互作用」という視点で解明するための研究開発を実施

BMI技術

BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発

BMI技術を用いて、身体機能の回復、代替・補完や精神・神経疾患の革新的な診断・治療・予防法につながる研究開発を実施

BMI：ブレイン・マシン・インターフェース。
Brain（脳）とMachine（機械）を相互につなぐ技術です。

霊長類モデル

霊長類モデル動物の創出・普及体制の整備

脳科学研究や創薬を推進する基盤強化のため、利用者のニーズの高い精神・神経疾患に対するモデルマウスセットの遺伝子改変等による創出及び低コストでの供給を可能とする普及体制の整備

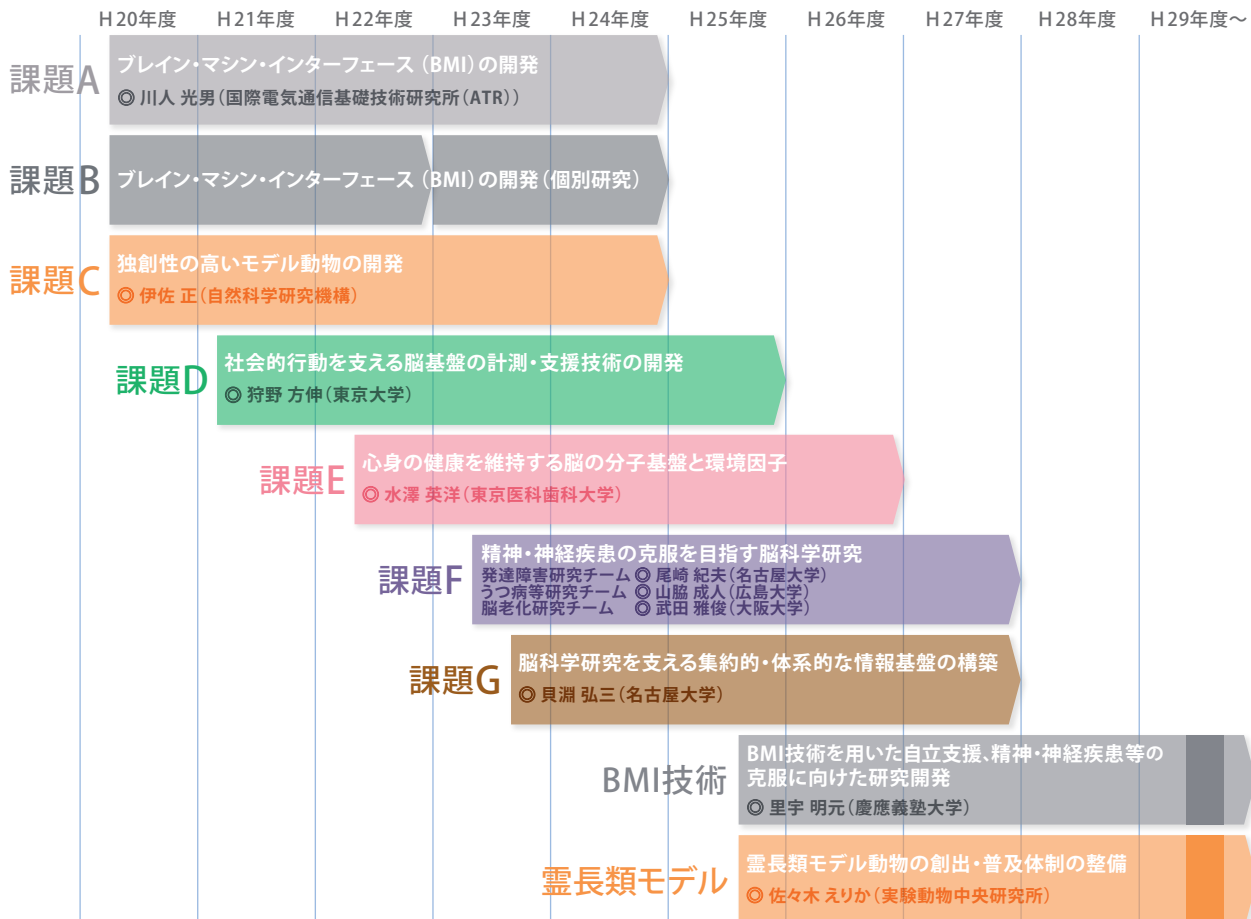
神経情報基盤

脳科学研究を支える集約的・体系的な情報基盤の構築

複雑かつ多層な脳機能を解明するため、様々なモデル動物から発生する多層情報を集約化・体系化した情報基盤の構築を目指した研究を実施



脳プロの歩み



社会に貢献する脳科学の実現を目指す

◎：拠点長

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

Brain Science Committee

In October 2007, MEXT Minister requested the report "Long-term Vision and Promotion Measures for Brain Science Research" to the Council for Science and Technology.

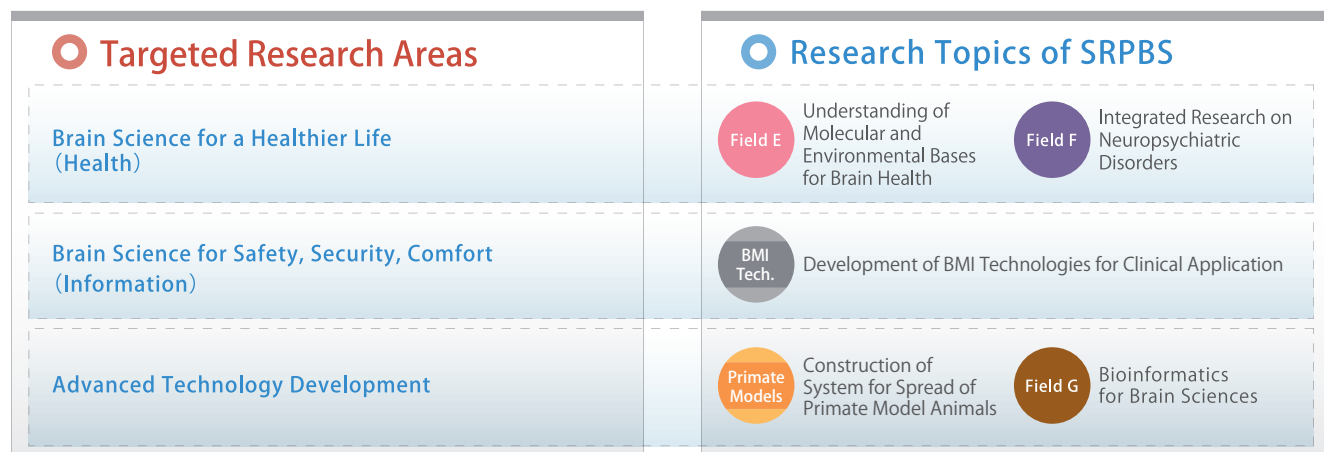
As a result, the Brain Science Committee was formed within the Council, and deliberations are being conducted by the Committee in

Science Committee of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology.

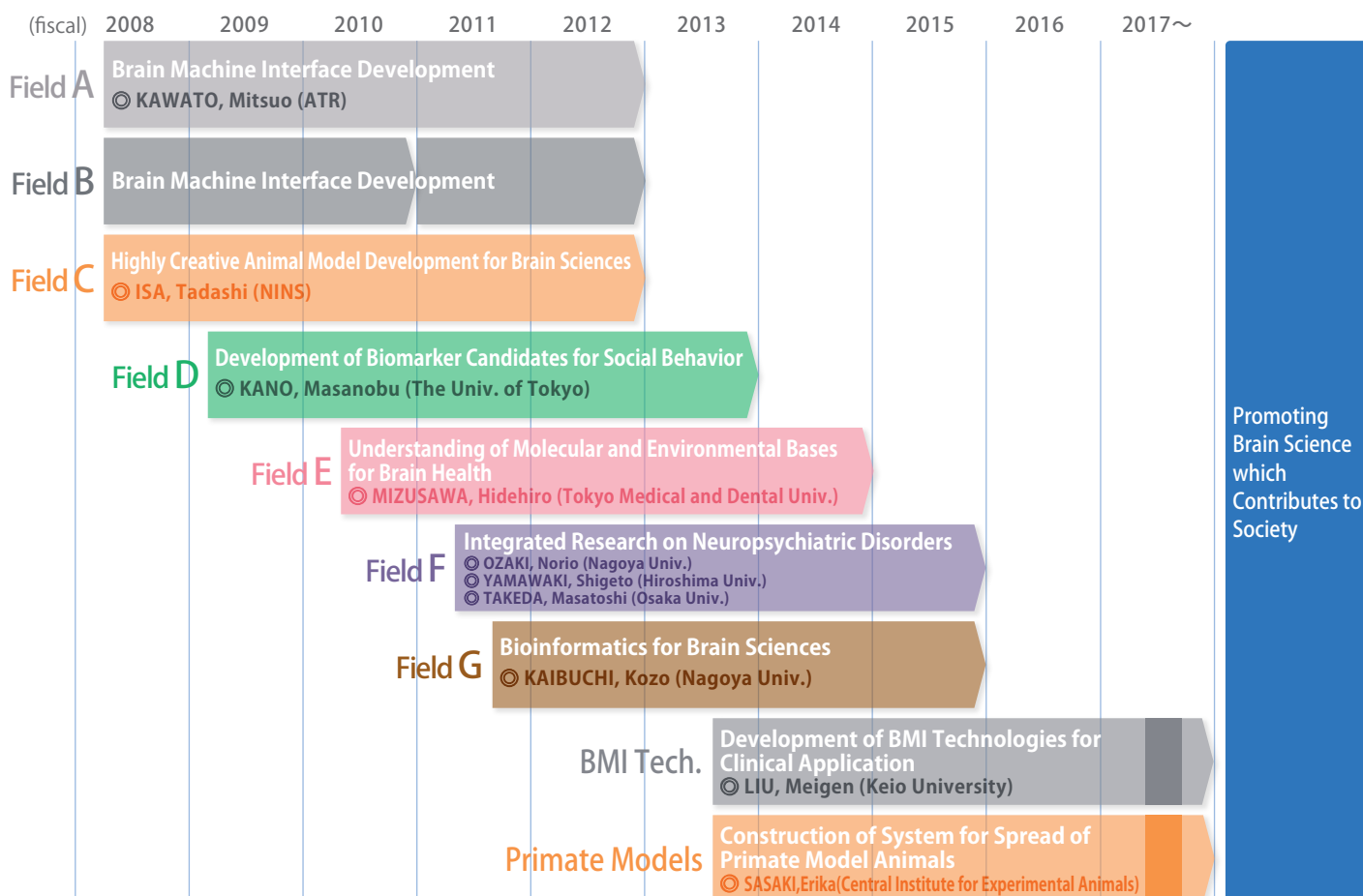
The objective of this program is to strategically promote brain science research that aims at passing and returning the benefits of research results to society as a whole.

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.

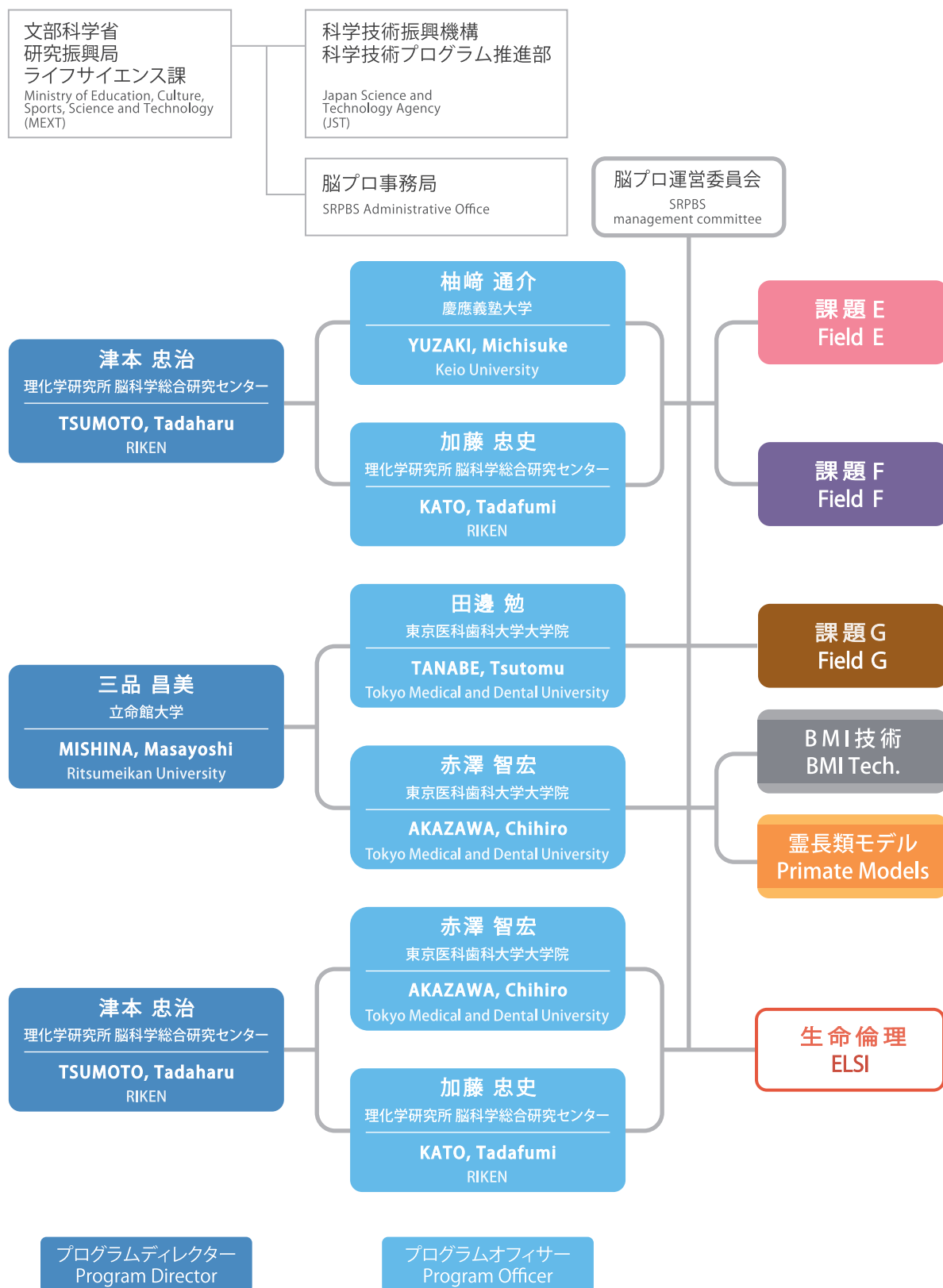
Research topics are being sought in strategic areas which address challenging policy issues.



SRPBS History



◎: Field Leader



PD・PO

Program Director, Program Officer

プログラムディレクター
Program Director**三品 昌美**
MISHINA, Masayoshiプログラムオフィサー
Program Officer**赤澤 智宏**
AKAZAWA, Chihiro

拠点長

Field Leader

慶應義塾大学 Keio Univ.

里宇 明元
LIU, Meigen身体機能
代替グループ

The Compensatory BMI Group

大阪大学 Osaka Univ.

吉峰 俊樹 (グループリーダー)
YOSHIMINE, Toshiki (Group Leader)

— 自然科学研究機構 NINS

西村 幸男
NISHIMURA, Yukio

— 情報通信研究機構 NICT

鈴木 隆文
SUZUKI, Takafumi

— 電気通信大学 UEC

横井 浩史
YOKOI, Hiroshi脳・身体機能
回復促進グループ

The Restorative BMI Group

慶應義塾大学 Keio Univ.

里宇 明元 (グループリーダー)
LIU, Meigen (Group Leader)

— 国際電気通信基礎技術研究所 ATR

森本 淳
MORIMOTO, Jun

— 国立精神・神経医療研究センター NCNP

花川 隆
HANAKAWA, Takashi

— 東京工業大学 Tokyo Tech

小池 康晴
KOIKE, Yasuharu精神・神経疾患等
治療グループThe Mental and Neurological
Diseases Treatment Group

国際電気通信基礎技術研究所 ATR

川人 光男 (グループリーダー)
KAWATO, Mitsuo (Group Leader)

— 大阪大学 Osaka Univ.

齋藤 洋一
SAITOH, Youichi

— 京都大学 Kyoto Univ.

高橋 英彦
TAKAHASHI, Hidehiko

— 昭和大学 Showa Univ.

加藤 進昌
KATO, Nobumasa

— 玉川大学 Tamagawa Univ.

坂上 雅道
SAKAGAMI, Masamichi

— 東京大学 The Univ. of Tokyo

八幡 憲明
YAHATA, Noriaki

— 広島大学 Hiroshima Univ.

岡本 泰昌
OKAMOTO, Yasumasa

関西医科大学 KMU

中村 加枝
NAKAMURA, Kae

— 大阪大学 Osaka Univ.

小林 康
KOBAYASHI, Yasushi

— 東北大学 Tohoku Univ.

筒井 健一郎
TSUTSUI, Ken-Ichiro

使命・目的

「BMI技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発拠点 (BMI技術)」

「BMI 技術」の使命・目的は、「BMI 技術を用いて、身体機能の回復・代替・補完や精神・神経疾患の革新的な予防・診断・治療につながる研究を行う」ことにあります。この目的を達成するために、拠点を構成する3つのグループ、18研究機関の研究者が、以下の研究を推進しています。

「身体機能代替グループ」では、運動・コミュニケーション機能代替 BMI の実用化を目指して、体内埋込型低侵襲 BMI および DecNef (decoded neurofeedback) を応用した非侵襲 BMI を開発するとともに、ビッグデータからの効率的情報抽出とデコーディングの精緻化、運動・感覚機能の同時再建などの新展開に挑戦しています。

「脳・身体機能回復促進グループ」では、脳のシステム論的理解のもとに、有効な治療法が確立していない脳卒中後の多関節複合運動（リーチ運動と歩行）障害の回復に向けた革新的 BMI リハビリテーションロボット技術の開発と臨床応用を目指すとともに、多次元脳イメージングによる効果機

序の解明に取り組んでいます。

「精神・神経疾患等治療グループ」は2つの研究テーマより構成され、1つめとして、DecNef 技術の開発と原理説明、各種精神疾患のバイオマーカーの開発と薬効の定量化、DecNef と rTMS による自閉症、うつ、疼痛の治療法の開発を目指しています。また2つめとして、ヒトと脳の構造が類似している霊長類を用いて、経頭蓋磁気刺激 (rTMS) による神経細胞の発火や神経伝達物質濃度の変化を測定することにより rTMS の効果を解釈し、安全で有効な脳機能操作法の確立を目指しています。

「BMI 技術」拠点は新規技術の臨床応用に伴う倫理的課題にも十分配慮しながら、「グループ間、脳プロ課題間の連携による 相乗効果の発揮」、「世界最先端の科学的知見と国民の目に見える成果の発信」を目標に研究開発に邁進しています。

Mission, Objectives

Research and Development of BMI Technologies for Independence Support and Conquest of Mental and Neurological Disorders” (BMI Technologies Base)

The mission and purposes of the “BMI Technologies Base” is to promote researches that will lead to the development of innovative preventive, diagnostic and therapeutic strategies for independence support and conquest of mental and neurological disorders. To achieve these goals, researchers of the 3 groups comprising 18 research institutions are promoting the following researches.

“The Compensatory BMI Group” aims at practical application of compensatory BMI technologies to substitute for motor and communication disabilities. The group is developing minimally invasive implantable BMI and non-invasive BMI applying decoded neurofeedback (DecNef). In addition, the group is challenging for efficient information extraction from big data, sophistication of decoding techniques, and simultaneous restoration of motor and sensory functions.

“The Restorative BMI Group”, based on systems understanding of the brain, aims at developing innovative rehabilitation technologies to restore disturbance of complex multi-joint movements (reaching and gait) in

patients with stroke, for which effective treatments have not yet been established, with BMI robotics. The group will also embark on elucidating mechanisms of brain plasticity with multi-dimensional brain imaging.

“The Mental and Neurological Diseases Treatment Group” consists of two themes. The first theme aims at developing DecNef technologies and unraveling their principles, developing biomarkers of various mental disorders and quantifying drug efficacy, and developing treatments for autism, depression and pain with DecNef and rTMS. The second theme aims at elucidating the effects of rTMS and establishing safe and effective neuromodulation methods by measuring the changes of neuronal firing and neurotransmitters with rTMS.

The BMI Technologies Base, paying due regard to ethical issues related with clinical application of novel technologies, will strive for research and development with the aims of exerting synergistic effects through intra-group and inter-SRPBS-bases collaborations and transmitting world's cutting-edge scientific achievements visible to the public.

研究推進体制について

○ 身体機能代替グループ

「身体機能代替グループ」では、大阪大学、情報通信研究機構、自然科学研究機構、電気通信大学が連携して、皮質脳波、脳磁図、脳波を用いて、運動・コミュニケーション機能を代替するための機器・技術・システムの研究開発を行います。このうち大阪大学は、皮質脳波の計測、解読を行い、低侵襲的 BMI の臨床研究を行います。情報通信研究機構は、体内埋込型の BMI 装置の開発を行います。自然科学研究機構は、動物実験により運動・感覚機能の同時再建法の研究開発を行います。電気通信大学は、ロボット義手のインテリジェント化と脳磁図を用いた非侵襲 BMI の臨床応用を行います。中核拠点である大阪大学は、以上の各機関の研究開発の有機的連携を図り、身体機能代替システムとしての BMI の研究開発を総合的に推進します。

○ 脳・身体機能回復促進グループ

脳のシステム論的理解のもとに、有効な治療法が確立していない脳卒中後のリーチ運動と歩行障害の回復に向けた革新的 BMI リハビリテーション技術の開発と臨床応用を目指します。慶應義塾大学（研究統括と臨床拠点の構築）、国立精神・神経医療研究センター（脳可塑性の多次元視覚化）、東京工業大学（デコーディング技術の開発と制御）、ATR（上下肢外骨格ロボットの開発と制御）が一体となり、「上肢プロジェクト」では、随意運動の生成に必要な脳内情報流路を筋ごとに決定し、神経回路選択的なリハビリテーションを可能にする手法を、「歩行プロジェクト」では、脳活動をトリガーにした外骨格ロボット、脊髄刺激、Hybrid 装具を組合せた包括的歩行回復戦略を開発します。

互いに連携

○ 精神・神経疾患等治療グループ

数理統計技術を利用して脳の活動パターンを効率的に変容する方法（デコーディッドニューロフィードバック：DecNef 法）の原理を解明・改善し、複数施設のデータに基づく、複数の精神疾患のバイオマーカーを開発します。さらにそれら複数のバイオマーカーを統合した多次元的な評価方法による薬効の定量化と、それに基づくニューロフィードバック治療法の開発を目指しています。また現在は関西の ATR のみで可能な DecNef 法の実験について、東京における臨床拠点の構築を進めます。この目標達成のため、機械学習スパースアルゴリズムを用いて、複数疾患のバイオマーカーを開発。次にバイオマーカーに基づき、DecNef を行い治療に応用。さらに、霊長類やげっ歯類を用いた動物実験の結果を反映し、安全性・有効性の確認と手法の改善を行うことで、より安全で、安価、効率的な DecNef 法を開発します。

また、反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）は非侵襲的に脳を刺激する方法で、うつ病などの治療にすでに試用されていますが、その作用機序は不明です。刺激部位、頻度など異なる方法による脳の生理学的変化やそれに伴う認知行動の変化も系統立てて明らかにされていません。rTMS の影響は、直接の刺激部位に留まらず、皮質下領域、特に中脳や脳幹のモノアミン・アセチルコリン系が影響を受け、その効果が脳の広い領域に及んでいる可能性があります。本研究は、ヒトと脳の構造が類似している霊長類を用いて、rTMS による神経細胞の発火や神経伝達物質濃度の変化を測量することにより rTMS の効果を解読し、安全で有効な脳機能操作法の確立を目指します。

Summary of Research Promotion Organization

○ The Compensatory BMI Group

“The Compensatory BMI Group” aims at clinical application of invasive and non-invasive BMIs to restore motor and communication functions in patients with disabilities. Osaka University, NINS, UEC and NICT are incorporated in this group. Osaka University is engaged in decoding electrocorticograms (ECoGs) and in clinical application of invasive BMIs. NICT is responsible for developing fully-implantable wireless BMI devices. NINS is in charge of animal studies for simultaneous restoration of sensory and motor functions. UEC is engaged in the development of intelligent robotic prosthesis and also in the clinical application of non-invasive BMIs using magnetoencephalograms and electroencephalograms. The project as a whole is organized by Osaka University.

○ The Restorative BMI Group

Based on brain systems theory, we will develop innovative and clinically applicable BMI rehabilitation technologies to restore post stroke reaching and gait disturbances. Keio University (project management and building of clinical bases), National Center of Neurology and Psychiatry (multidimensional visualization of brain plasticity), Tokyo Institute of Technology (development of decoding and control technologies) and Advanced Telecommunications Research Institute International (development of upper and lower extremities exoskeletal robots) collaborate closely to promote the two projects: In the “upper extremity functional restoration project”, we will develop innovative BMI rehabilitation strategies that enable neural-pathway-selective rehabilitation by determining the flow of neural information in the brain. In the “gait restoration project”, we will establish a comprehensive gait restoration strategy by combining robotic assistance triggered by brain activities, spinal stimulation and hybrid orthosis.

cooperation with each other

○ The Mental and Neurological Diseases Treatment Group

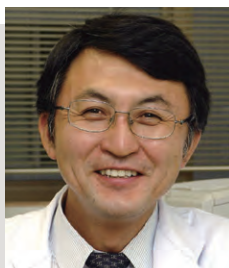
Our first theme is to clarify the principles and thus improve the performance of the DecNef (Decoded Neurofeedback) method, which effectively controls the patterns of brain activity by using a mathematical/statistical technique. We are building a clinical base for DecNef work in Tokyo. Furthermore, we are developing biomarkers of multiple psychiatric disorders based on data measured at multiple sites. We promote the quantification of drug efficacy by using a multi-dimensional evaluation method, based on biomarkers of multiple psychiatric disorders, and the development of DecNef treatment based on a multi-dimensional evaluation method. Toward this aim, we will develop such biomarkers using a machine-learning sparse algorithm based on BMI technology. We will perform DecNef and apply it in treatment based on the biomarkers. We will confirm the safety and efficacy of DecNef through animal experiments using rodents and primates. Consequently, we will improve the DecNef method to make it more secure, low-cost, and efficient, and thus applicable to a variety of experimental frameworks.

Our second theme is to measure changes in neuronal activity and neurotransmitters in the brains of behaving macaque monkeys following rTMS; their brains have features common to those of human. The results will be used to read out the rTMS effect, and optimize it for the treatment of neuropsychiatric disorders.

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a noninvasive method to stimulate the brain, and is one of the treatment tools available for neuropsychiatric disorders such as depression. However, how TMS works has not been well elucidated. The physiological and cognitive effects of rTMS with different parameters such as stimulation sites and parameters have not been systematically examined either. It has been suggested that TMS affects not only local cortical stimulation sites, but also subcortical brain structures especially the monoamine and acetylcholine system in the midbrain and brain stem, which in turn widely affect their projection sites.

「BMI を用いた運動・コミュニケーション機能の代替」

Development of BMI Technologies for Clinical Application



吉 峰 俊 樹

大阪大学
大学院医学系研究科
脳神経外科
教授，医学博士

75 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

ALS など神経難病の患者さんでは，進行すると運動出力能力が大幅に障害され，四肢・体幹・顔面を含めたすべての運動機能を喪失し，運動・意志表現が不可能になる。このような方でも大脳機能は保たれているため，私どものプロジェクトでは患者さんの脳波を解読することで本人の運動内容を推定し，それに従って外部装置を動かし，患者さんの運動やコミュニケーションを支援する技術の開発を目的としている。すでに脳波の解読や，ロボット義手のリアルタイム操作，コンピュータのカーソル制御に成功しており，今後，ワイヤレス型の体内埋込装置など患者さんが自宅療養に用いることのできる高性能装置の実用化を行っていく。

そのために，分担機関が密接に連携し，多チャンネル高密度電極，大規模脳信号解読技術，新規ロボット制御技術，感覚情報フィードバック法などを開発する。新規技術については動物実験をととして臨床応用につなげていく。一方では，これらの過程で得られるデータを解析し，脳情報処理過程や神経疾患の病態生理の解明に貢献する。

低侵襲 BMI 開発では，てんかん患者等を対象とした臨床研究で非拘束・長時間・広範囲の皮質脳波計測

を行い，得られるビッグデータからの効率的情報抽出法の開発と，デコーディングの精緻化により，思い通りの運動・コミュニケーション機能の代替を目指す。また，埋込装置開発においては 128ch ワイヤレス体内埋込装置の実用化開発を行い，臨床研究での利用を目指す。

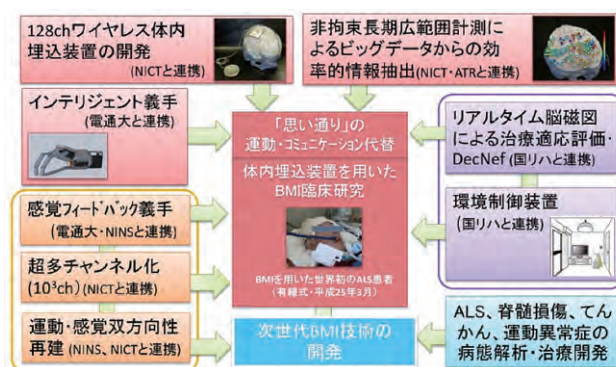
各分担機関とは以下の連携を実施する。

- ・1000ch レベルの超多点 BMI システムの開発[NICT]
- ・多点皮質脳波のデコーディッドニューロフィードバック (DecNef) による機能的電気刺激 (DecNES) の開発と運動感覚麻痺モデル動物への適用[NINS, NICT]
- ・ロボット義手の把持形態多様化・精緻化・インテリジェント化・感覚フィードバック導入 [電通大]
- ・リアルタイム脳磁計測を用いた侵襲 BMI 治療適応評価や DecNef の開発と臨床研究 [電通大]

■ Research works

Our project focuses on the development of brain machine interfaces (BMIs) which helps patients with severe motor and communication disability. With this technique, the brain signals obtained with intracranial electrodes are decoded in real-time in order to operate a robotic arm or a cursor of PC display. We will develop high density multichannel intracranial electrodes and novel techniques of high-volume data decoding, intelligent robotic control and decoded neuroelectric stimulation (DecNES) for sensory feedback.

The goal of this project is to develop practical, fully-implantable wireless BMI system to support motor and communication activity of people with severe neurologic disability such as with amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

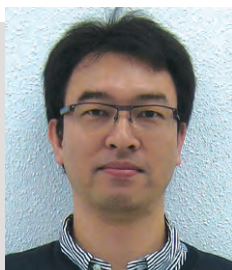


図：プロジェクトの概要

Fig. Outline of the project

「BMI による運動・感覚の双方向性機能再建」

Sensory-Motor Bi-directional Neuroprosthesis



西村 幸男

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
准教授，医学博士

1995 年 日本大学文理学部卒，1998 年 横浜国立大学大学院教育学研究科修了，2003 年 千葉大学大学院医学研究科修了 (PhD, 神経生理学)。2003 年 生理研究員，2007 年 ワシントン大学客員研究員を経て 2011 年 4 月より現職。

NISHIMURA, Yukio, PhD

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

1995 Graduated from Nihon University. 1998 Completed the master course of Graduate school in Yokohama National University. 2003 Completed the doctoral course in University of Chiba, faculty of Medicine. 2003 Postdoctoral Fellow in National Institute for Physiological Sciences. 2007 Visiting Scientist in University of Washington. 2011 Associate Professor in National Institute for Physiological Sciences

■ 研究内容

脊髄損傷や脳梗塞による四肢の機能不全は大脳皮質と脊髄とを繋ぐ上・下行路が損傷されるために起こるが，損傷箇所の上位に位置する大脳皮質及び下位に位置する脊髄神経回路網，末梢神経，筋肉はその機能を失っているわけではない。その損傷した神経経路を神経インターフェースにより代替し，損傷箇所を跨いで機能の残存している神経同士を再結合できれば失った機能を再獲得できる可能性がある。

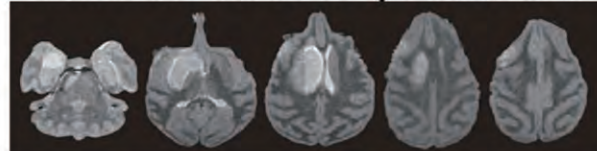
本研究プロジェクトでは，損傷した運動・体性感覚の神経経路を同時に代替する双方向性の神経インターフェースを開発し，運動麻痺と体性感覚麻痺を呈する動物モデルを用いて，運動・感覚の双方向性機能再建を実現することを目指す。運動麻痺を呈する動物モデルに対して，脳活動依存的な機能的電気刺激を麻痺した筋肉に与え，それにより生じる体性感覚入力を解読し，その結果を電気刺激に変換し，機能残存している体性感覚関連脳領域を電気刺激することにより，双方向性の神経インターフェースの有効性を検証する。

■ Research works

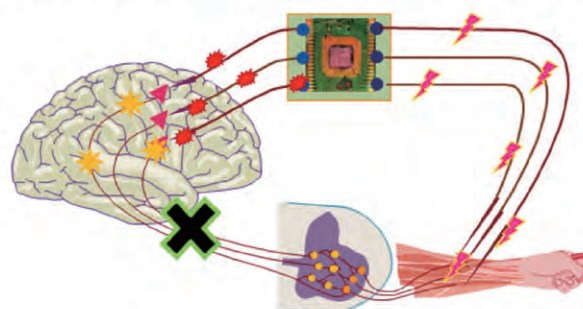
Functional loss of limb control in individuals with spinal cord injury or stroke can be caused by interruption of descending and ascending pathways, whereas the neural circuits located above and below the lesion maintain most of their functions. Neural interface bridges the lost pathway and connects cortical to spinal circuits has potential to ameliorate the functional loss.

This project would develop and test bi-directional neural interface that bridge between the neuronal structures beyond the impaired both sensory and motor pathways, then establish the system that can “Control” and “Feel” paralytic extremities in animal model of brain injury. Somatosensory signals from the paretic hand will be encoded as electrical stimuli used to activate somatosensory system in monkeys carrying out brain-controlled functional electrical stimulation in paretic muscles.

Animal model of sensory-motor deficit



Controlling and feeling paretic hand



図：運動・感覚麻痺の動物モデルを用いた双方向性神経インターフェース

Fig. Sensory-Motor bi-directional neuroprosthesis in animal model of brain injury

「BMI 多点計測システム及びデコーディング技術の開発と応用」

Development and application of multi-channel recording system and decoding technology for BMI



鈴木 隆文

情報通信研究機構
脳情報通信融合研究センター
主任研究員，博士（工学）

1993 年東京大学工学部卒業。1998 年東京大学大学院博士課程修了（博士（工学））。1998 年より東京大学助手および講師を経て，2012 年より現職。

SUZUKI, Takafumi, PhD

Senior Researcher, Center for Information and Neural Networks, National Institute of Information and Communications Technology

1993 Graduated from Faculty of Engineering, the University of Tokyo. Doctor of Engineering from the University of Tokyo in 1998. Research associate and then Assistant Professor in the University of Tokyo from 1998, and was transferred to the current position in 2012.

■ 研究内容

我々のグループはブレイン・マシン・インターフェース (BMI) 技術の研究開発を，脳科学における次世代の基盤研究への展開および臨床応用を目指して進めます。

我々の研究は特に皮質脳波と呼ばれる脳の表面に直接置いた電極から計測される脳波信号に焦点を当てています。これは，脳に電極を刺し入れる方法に比べて侵襲性が低く，また頭皮上で計測される通常の脳波に比べて情報量が大きいことから，臨床用 BMI の信号源として注目を集めつつあるものです。

我々は，大阪大学，自然科学研究機構，電気通信大学などの複数のグループと連携して，多点柔軟電極アレイや，UWB (Ultra Wide Band) 技術を用いた BMI 信号の無線伝送システムや，微小流路を備えた神経電極などの研究開発を進める計画ですが，さらに大規模 BMI のデコーディング (信号解釈) アルゴリズムや，感覚情報フィードバックなどの新しい技術の研究開発にも取り組みます。

現在我々は BMI のための超多点計測システムを新規に開発しています。これは 1024 ～ 4096 点の皮質脳波信号を計測および増幅して UWB 技術によって無線伝送するシステムです。こうした技術が脳科学分野の基盤研究および臨床応用に大きく寄与することを願っています。

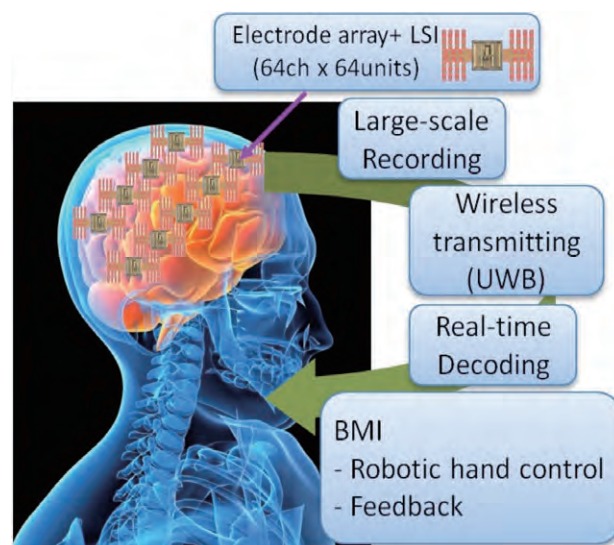
■ Research works

Our group is developing basic brain-machine interface (BMI) technologies for next generation basic and clinical neuroscience applications.

Our research is focusing on electrocorticogram (ECoG) signals which is electrical activity recorded directly on the surface of the brain. It has recently been attracting increased attention as a source signal for clinical BMI because it offers a good balance of features: less invasive than penetrating electrode methods, and a higher spatial resolution than EEG.

In collaboration with several research groups (Osaka University, NINS, and University of Electro-Communications, etc.), we are developing hardware technologies including multi-channel flexible electrode arrays, wireless BMI data transmission systems using UWB (Ultra Wide Band). Our group also works on methodological aspects of BMI technology, including decoding algorithms for large-scale BMI, sensory feedback for BMI.

For a next generation BMI system, we are developing a novel super multi-channel recording system for BMI, involving ECoG signal recording from 1024-4096 channels, signal amplification, and wireless transmission by UWB (Ultra Wide Band). We hope these technologies will provide valuable applications and new directions in basic and clinical neuroscience.



図：超多点 BMI システム概念図

Fig. Super multi-channel BMI system

「BMI 制御のためのインテリジェント電動補助装置の開発」

Development of Intelligent Electrical Assist Devices to Be Controlled through Brain-Machine Interface (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，博士（工学）

1993 年北海道大学工学研究科博士課程修了。博士（工学）。同年より通商産業省工業技術院生命研究所研究員。1995 年より北海道大学大学院工学研究科助教授。2004 年東京大学大学院工学系研究科准教授を経て，2009 年より現職。脳科学ライフサポート研究センター併任。

YOKOI, Hiroshi, PhD

Professor, Graduate School of Informatics and Engineering, The University of Electro-Communications

1993 Ph.D. degree in Engineering from Hokkaido University. 1993 Researcher in Agency of industrial Science and Technology of Ministry of International Trade and Industry. 1995 Associate Professor of Hokkaido University. 2004 Associate Professor of The University of Tokyo. 2009 Professor of The University of Electro-Communications

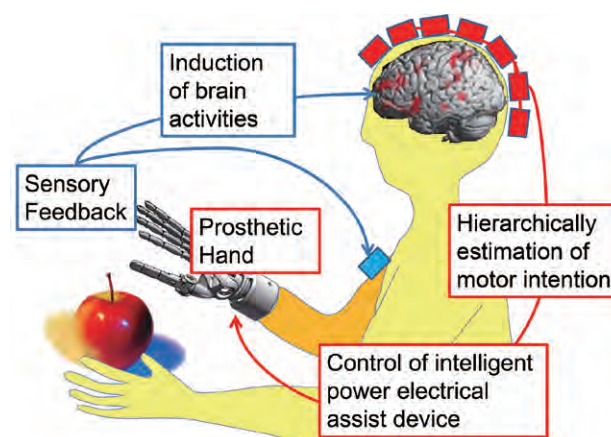
■ 研究内容

重度の麻痺患者等の上肢機能を代替するロボット義手をはじめとする BMI 電動補助装置の実現のために、インテリジェント電動補助装置の開発を目的として、多様な把持対象について適切な形態を選択して精緻な把持動作を行えるロボット義手を BMI で自在に制御できる手法の確立を目指す。具体的には、電動補助装置の把持機構の開発および多自由度化による把持形態の多様化・精緻化と、それに応じた制御法確立によるインテリジェント化を行い、低侵襲・非侵襲 BMI へ導入する。さらに操作者の意図を脳信号から適切に抽出して機器の動作へと反映させるために、DecNef 等を用いた非侵襲 BMI・Nef 系を開発し、さらに脳信号で操作するアシストスーツ等によってその効果を検証して、BMI 機器使用に適した脳信号を誘導する。研究課題は次に挙げるとおりである。(1) 多様な把持形態を取れるロボット義手の開発、(2) 電動補助装置のインテリジェント化による精緻運動の実現、(3) 階層的運動意図推定によるデコーダの時空間的精度向上、(4) 感覚フィードバックによる脳活動状態の誘導、(5) デコーディング技術による BMI 機器使用に適した脳活動の誘導。特に (1) については、既に上腕を含む多自由度電動義手を開発し、大阪大や NICT、

NINS に提供して実証実験を行っている。また (5) については、神作憲司客員教授(国立障害者リハビリテーションセンター)主導で研究開発を進めている。

■ Research works

For realization of BMI electrical assist devices such as prosthetic arms to rehabilitate the function of upper limbs in severely paralyzed patients, we aim to develop intelligent electrical assist devices, and construct the method which enables patients to control the prosthetic arm at will. The intelligent prosthetic arm should have ability to choose appropriate posture according to the shape of the target, and to realize the chosen posture. Our research tasks are as follows: (1) Development of prosthetic hands which can take various gripping posture, (2) Implementation of fine operation control of intelligent power electrical assist devices, (3) Improvement of temporal and spatial precision by hierarchically estimation of motor intention, (4) Induction of brain activity state by sensory feedback, and (5) Induction of appropriate brain activities to use BMI devices by neural decoding technique. Especially, we have already developed some prosthetic arms which have multiple degrees of freedom in research task (1). Then, substantive experiments are conducted by using them in Osaka Univ., NICT, and NINS. In addition, the research task (5) is performed on the initiative of Dr. Kenji Kansaku, visiting professor from National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities.



図：インテリジェント電動補助装置開発の概略図

Fig. Overview of Development of Intelligent Electrical Assist Devices

「脳のシステム論的理解に基づく革新的 BMI リハビリテーション機器・手法の開発と臨床応用～脳卒中片麻痺を中心として～」

Development of innovative BMI rehabilitation device and method based on brain systems theory and its clinical application - with emphasis on hemiparetic stroke



里 宇 明 元

慶應義塾大学
大学院医学研究科
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。1989 年医学博士（慶應義塾大学）。1981 年慶應義塾大学医学部助手，1998 年同助教授を経て，2004 年 4 月より現職。

LIU, Meigen, MD, PhD

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

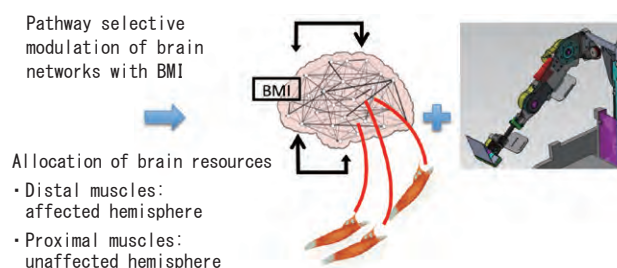
In 1979, graduated from Keio University School of Medicine. Ph.D. degree in rehabilitation medicine from Keio University in 1989, served as Associate Professor of the Department of Rehabilitation Medicine, Keio University School of Medicine from 2002, and was promoted to the current position in 2004.

■ 研究内容

脳卒中片麻痺患者における多関節複合運動障害の回復を目的に，BMI 治療効果を検証するための臨床研究フィールドを構築し，参画機関（東京工業大学，国際電気通信基礎技術研究所）が開発するデコーディング及びロボティクス技術を統合して臨床研究を行う。また，BMI リハ介入前後で臨床評価と電気生理学的評価を行い，参画機関（国立精神・神経医療研究センター）が提供する非侵襲多次元脳イメージングと併用することで，介入効果に関するエビデンスを明らかにする。「上肢プロジェクト」では，運動指令の生成源である脳そのものの状態推定とフィードバックが可能な BMI を用いて，随意運動の生成に必要な脳内情報流路を筋ごとに決定し，神経回路選択的なリハを可能にする手法を開発する。さらに，MRI 機能構造画像のコネクトーム解析により脳システム全体への影響を明らかにする。「歩行プロジェクト」では，遊脚期開始時の運動野事象関連電位を同定し，それをトリガーにした外骨格ロボットによるアシスト，脊髄刺激による遊脚期筋活動の促通，Hybrid 装具とパタン刺激による歩行機能回復を図る新たな BMI システムを開発し，包括的歩行回復戦略を構築する。

■ Research works

To restore complex multi-joint movements in patients with hemiparetic stroke, we will build clinical fields to perform clinical trials integrating decoding and robotic technologies developed by participating laboratories to test the efficacy of BMI rehabilitation. Furthermore, we will combine clinical and electrophysiological assessment with noninvasive multi-dimensional brain imaging techniques to clarify evidence of the intervention effects. In the “upper extremity functional restoration project”, we will develop innovative BMI rehabilitation strategies that enable neural-pathway-selective rehabilitation by determining the flow of neural information in the brain with the aid of BMI that can estimate and feedback the state of brain activation. In addition, we will investigate the effects of BMI interventions on the brain system as a whole based on connectomic analyses of MRI functional and structural imaging. In the “gait restoration project”, we will identify event-related potentials in the motor cortex related with initiation of the swing phase and establish a comprehensive gait restoration strategy by sequentially using robotic assistance triggered by brain activities, spinal stimulation to facilitate swing phase muscle activities and hybrid orthosis combined with patterned stimulation.



図：脳内ネットワークの理解に基づく多関節複合運動の再建
Fig. Restoration of complex multi-joint movement based on the understanding of brain networks

「BMI リハビリテーションのための上肢・下肢外骨格ロボットの開発と制御」

Development of Lower and Upper Limb Exoskeleton Robots for BMI Rehabilitation



森 本 淳

国際電気通信基礎技術研究所
(ATR)
脳情報研究所 プレインロボット
インタフェース研究室
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, 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

多自由度の上肢・下肢の外骨格ロボットを開発し,
独自設計の駆動系と力制御に基づく安全かつしなやかな
動作を実現することで, 上下肢多関節運動の再建を
目指した BMI リハビリテーションに貢献する。

【上肢外骨格ロボットの開発】

上肢外骨格ロボット開発については, 肩動作に注目
した多関節複合運動 BMI リハビリテーションにおいて
必要となる, 上肢における特に上腕の安全かつ安定な
姿勢制御の実現に向けて, 独自設計の空電ハイブリッ
ド駆動系を有する多自由度上肢外骨格ロボットの開発
を行う。また, 脳活動から抽出される複数チャンネル情
報をもとにロボットを制御するための機械学習アルゴリ
ズムの構築を行う。

【下肢外骨格ロボットの開発】

下肢外骨格ロボット開発においては, バランス制御,
大きなアシスト力生成が可能な独自のロボット開発技術
を応用し, 歩行再建 BMI リハビリテーションのための
下肢外骨格ロボットとその制御アルゴリズムを構築する。
開発する外骨格ロボットシステムは臨床現場において
検証され, その検証結果に基づいて, 安全性・装着
感の向上を実現する。

■ Research works

In this study, we develop multi-degrees-of-freedom
exoskeleton robots to assist upper and lower limb
movements for BMI rehabilitation. We focus on
developing a light, high-performance actuator system
that can directly control joint torque and that has
mechanical compliance to safely assist user movements.
[Development of upper limb exoskeleton robot]

We focus on developing an upper limb exoskeleton
robot to assist shoulder movements. We use our hybrid
actuation system that is composed of a pneumatic
actuator and an electric motor. To constantly and
compliantly support the upper limb's weight of users,
a pneumatic actuator is useful; a small, lightweight
electric motor is used for precise joint movement
control. In addition, we develop a machine learning
algorithm to extract user movement intentions from
measured brain activities to control the exoskeleton
robot.

[Development of lower limb exoskeleton robot]

We develop an exoskeleton robot that can
automatically maintain balance and generate large
torque at each joint to assist user lower limb movements.
In particular, we design control algorithms and safe
and comfortable mechanisms to help patients recover
walking ability.



図：BMI リハのための外骨格ロボット

Fig. Exoskeleton Robot for BMI Rehabilitation

「脳卒中の BMI リハビリテーションを支える神経可塑性の多次元可視化」

Multidimensional Imaging of Neuroplasticity underlying BMI Rehabilitation for Stroke Patients



花川 隆

国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター 先進脳画像研究部
部長, 医学博士

1991 年京都大学医学部医学科卒業。1999 年京都大学医学研究科大学院修了 (医学博士)。2000 年 NIH 研究員, 2002 年京都大学医学部助手, 2005 年国立精神・神経センター疾病研究第七部研究室長を経て, 2011 年より現職。

HANAKAWA, Takashi, MD, PhD

Director, Dept. of Advanced Neuroimaging,
Integrative Brain Imaging Center, National
Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

1991 Graduated from Kyoto University School of Medicine (MD);
1999 Doctoral degree from Kyoto University; 2000 Clinical Fellow,
NINDS, NIH; 2002 Assistant Professor, Kyoto University Graduate
School of Medicine; 2005 Section Chief, National Institute of
Neuroscience, NCNP; 2011 Current position

■ 研究内容

BMI は脳卒中により失われた機能を代償する神経補綴としてだけでなく, 神経可塑性を誘導して機能を再建する BMI リハビリテーション (BMI リハ) の手法として期待されている。しかし, BMI が損傷脳に神経可塑性を誘導し, 機能改善をもたらすメカニズムについてはほとんどわかっていない。そこで, 慶應義塾大学と連携し, BMI リハが誘導する神経可塑性変化の神経機構を理解するための多角的イメージング研究を推進する。3 次元撮像 MRI による脳灰白質量と拡散強調 MRI による白質線維統合性の縦断的評価により可塑的構造変化を, 脳波 BMI と機能的 MRI の同時縦断的計測により可塑的機能変化を可視化する。結果を, 伝統的リハや運動学習による可塑的変化と比較することで, BMI リハが誘導する神経可塑的変化のメカニズムを理解する。脳卒中リハでは病変や症状の個人差が予後予測や治療の標準化の妨げとなっていることから, 本研究の知見をデータベース化し, BMI リハの効果を事前に予測するプロトタイプシステム開発を目指す。神経可塑性に関わる基礎神経科学的疑問の解決に貢献しつつ, 多角的イメージングによる客観的神経可塑性指標を活用した BMI リハ効果の予測システム開発を通じて,

BMI リハの理論の形成と BMI 関連技術の医療産業化に繋がる基礎研究を行う。

■ Research works

New evidence has indicated that brain-machine interfaces (BMIs) may be useful not only as neuroprostheses but also as a tool for rehabilitation after stroke. However, the mechanisms by which BMIs induce neuroplasticity to an impaired brain and thereby improve its function are poorly understood. Here, in collaboration with Keio University, we are performing longitudinal, multi-modal neuroimaging studies to visualize structural and functional changes induced by BMI rehabilitation. To achieve this purpose, we combine volumetry of gray matter, assessment of white matter tract integrity with diffusion-weighted images, and simultaneous measurement of functional MRI and electroencephalography-based BMI using mu rhythms. Additionally, we aim at creating a database describing a range of neuroplastic changes that can be induced by BMI-based rehabilitation. This is a necessary step to overcome problems resulting from a diversity of stroke lesions and symptoms. We are hoping to use this database information to develop a system predicting a possible functional recovery after BMI rehabilitation. This study will cast new insights into mechanisms of neuroplasticity and will enhance development of BMI-related medical devices.

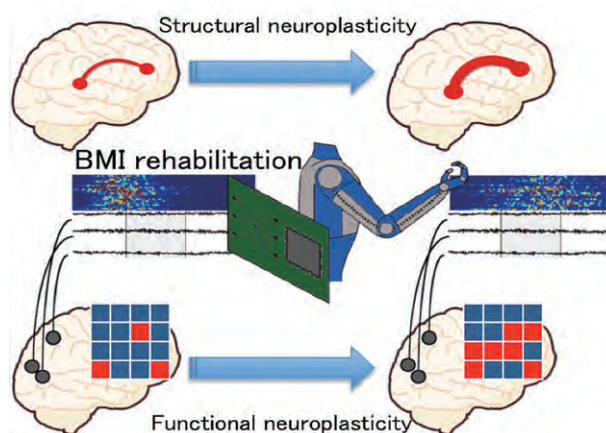


図: BMI リハが機能回復をもたらす神経可塑性メカニズムを多次元イメージングで視覚化する

Fig. Multi-dimensional imaging to understand mechanisms by which BMIs induce neuroplasticity

「筋骨格モデルを用いたデコーディング手法の開発」

Development of new decoding methods based on musculo-skeletal model for motor control



小池 康晴

東京工業大学
ソリューション研究機構
教授、博士（工学）

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（株）入社，1992 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, Soluton Science Research Laboratory,
Tokyo Institute of Technology, Tokyo Tech

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 and current position from 2009.

■ 研究内容

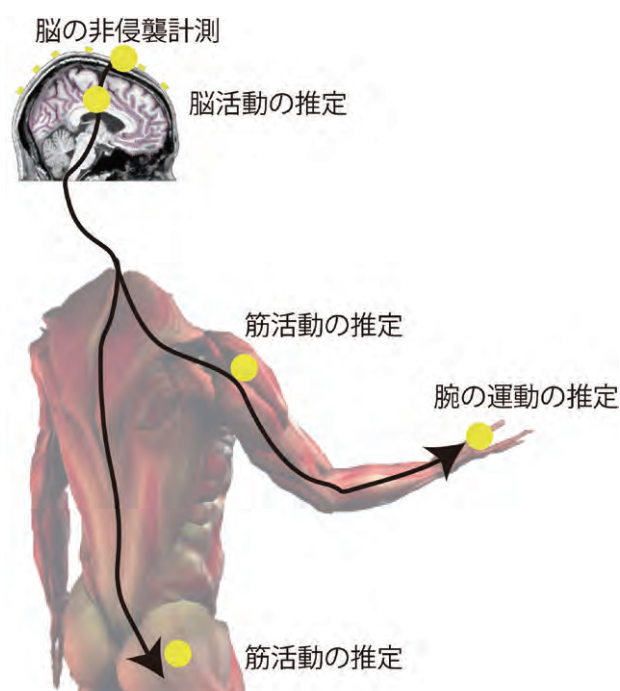
リハビリテーションで扱う運動は，単純な到達運動では無く，対象物体までの軌道制御，対象物体の把持制御，対象物体の操作など複雑な運動である。また，位置だけでなく力の制御も必要であり，運動をどのように実行しているかについての脳科学に関する知見が重要な役割を果たすことになる。このような複雑な運動は多くの筋肉の協調的な運動により発生する。このため，脳活動から多くの筋活動を同時に推定し，複数の関節の角度や剛性などの情報を精度良く推定する必要がある。しかしながら，計測する電極の数や，再現する筋肉の数が増えた場合，必要な学習データが指数関数的に増えて学習が困難になり，これまでのような単純な推定方法ではうまくいかないことが考えられる。そこで，運動野の構造に着目し，領野に応じた構造を導入した学習方法や，筋シナジー・運動プリミティブなどを導入することを考え，非侵襲な方法による脳活動のデコーディングアルゴリズムの開発を行う。

さらに，上肢だけでなく，下肢の運動においても同様の技術を用いて歩行中の筋活動を脳活動から推定する手法についても検討する。

■ Research works

A complex motion, including a reaching movement, grasping an object, and manipulation of the object, is dealing with rehabilitation. In addition, force control is another objective function for rehabilitation. Neuroscience knowledge can help to understand those mechanisms. These complex motions are caused by the cooperative activation of many muscles. We have been developing the decoding methods to estimate the muscle activities from the brain signals. Noninvasive method, such as fMRI, EEG, has some limitations in time or spatial resolution. In order to compensate this limitation, we used these signals and estimate neuron activities.

We will innovate a new idea to increase the accuracy and stability of motion and apply these techniques to upper arm motion and lower limb motion.



図：非侵襲計測による筋活動と運動の推定

Fig. Muscle activation patterns and motion estimation from brain signals

「DecNef を応用した精神疾患の診断・治療システムの開発と臨床応用拠点の構築」

Application of DecNef for development of diagnostic and cure system for mental disorders and construction of clinical application bases



川 人 光 男

国際電気通信基礎技術研究所
(ATR)
脳情報通信総合研究所
所長, ATR フェロー

1976 年東京大学理学部物理学卒業。1981 年大阪大学大学院基礎工学研究科物理系専攻博士課程修了(工学博士)。1981 年大阪大学基礎工学部助手, 2003 年 ATR 脳情報研究所所長を経て, 2010 年 4 月より現職。

KAWATO, Mitsuo, PhD

Director, ATR Brain Information Communication Research Laboratory Group, ATR Fellow

1976 Graduated from Tokyo University School of physics. Ph.D. degrees biophysical engineering from Osaka University in 1981, served as Director of ATR Computational Neuroscience Laboratories from 2003, and was jointly appointed to the current position in April 2010.

研究内容

数理統計技術を利用して脳の活動パターンを効率的に変容する方法(デコーディッドニューロフィードバック: DecNef 法)の原理を解明・改善し, 複数施設のデータに基づく, 複数の精神疾患のバイオマーカー開発を目指す。さらにそれら複数のバイオマーカーを統合した多次元的な評価方法による薬効の定量化と, それにもとづくニューロフィードバック治療法の研究開発を進める。また現在は関西の ATR のみで可能な DecNef 法の実験について, 東京における臨床拠点を構築する。

この目標達成のため, (1) BMI 技術の機械学習スパースアルゴリズムを用いて, 複数疾患のバイオマーカーを開発。次に (2) バイオマーカーに基づいて, DecNef を行い, 治療に応用。さらに, (3) 霊長類やげっ歯類を用いた動物実験の結果を反映し, 安全性・有効性の確認と, 手法改善するとともに, ヒトで, より安全で, 安価, 効率的で様々な実験的枠組みに適用可能な DecNef 法の開発を目指す。

対象とする精神疾患は自閉スペクトラム症, うつ病, 強迫症, 統合失調症とし, 国内複数施設でのバイオマーカー開発を行う。また, 難治性疼痛と腰痛に関しても, 上記 (1) と (2) の研究開発を行い, 中核機関として, これら研究全体の統括を推進する。

Research works

Our aim is to clarify the principles and thus improve the performance of the DecNef (Decoded Neurofeedback) method, which effectively includes the patterns of brain activity by using a mathematical/statistical technique. We are building a clinical base for DecNef work in Tokyo. Furthermore, we are developing biomarkers of multiple psychiatric disorders based on data measured at multiple sites. We promote the quantification of drug efficacy by using a multi-dimensional evaluation method, based on biomarkers of multiple psychiatric disorders, and the development of DecNef treatments based on a multi-dimensional evaluation method.

Toward achieving our goals, we must pursue three key projects: (1) developing biomarkers of multiple psychiatric disorders by using a machine-learning sparse algorithm borrowed from BMI technology, (2) performing DecNef and applying it in treatment based on the biomarkers, and (3) confirming the safety and efficacy of DecNef through animal experiments using rodents and primates. Accordingly, we will improve the DecNef method to make it more secure, low-cost, and efficient, and thus applicable to a variety of experimental frameworks.

We are developing biomarkers of ASD, depression, obsessive-compulsive disorder, and schizophrenia by using data from multiple sites. With regard to back pain and intractable pain, we are pursuing projects (1) and (2) described above. As a key R&D hub, ATR is committed to the advancement and success of these projects.

Decoded Neurofeedback "DecNef"

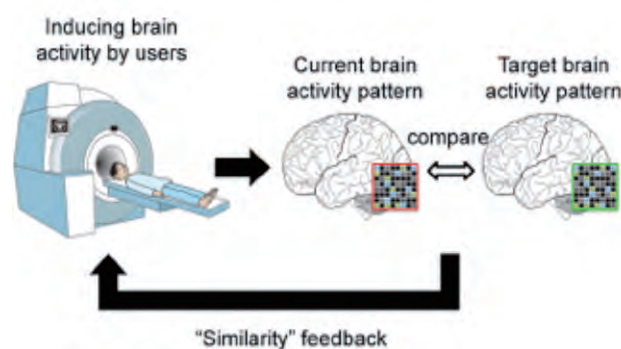


図: DecNef の仕組み

Fig. Decoded Neurofeedback "DecNef"

「簡便な反復経頭蓋磁気刺激およびデコードドニューロフィードバックによる難治性疼痛治療法の開発」

Development of new treatments of intractable pain with convenient rTMS device and DecNef method



齋藤 洋一

大阪大学
大学院医学系研究科
脳神経機能再生学講座
特任教授、医学博士

1982 年大阪大学医学部卒業。1986 年大阪大学大学院修了。医学博士。マウントサイナイ病院研究員、ウイスコンシン霊長類研究所研究員、大阪労災病院副部長、大阪大学医学部脳神経外科准教授を経て、2010 年より現職。

SAITOH, Youichi, MD, PhD

Professor, Department of Neuromodulation and Neurosurgery Osaka University Graduate School of Medicine

1982 Graduated from Osaka University Medical School, 1986 Completed the doctoral course in Pathology in Osaka University. Postdoctoral fellow in Mount Sinai Hospital and Wisconsin Primate Research Center, 1999 Osaka Rosai Hospital, 2007 Associate Professor in Osaka University, 2010 Professor, Osaka University

■ 研究内容

難治性神経障害性疼痛（InNP）は薬も効果がないことが多く、治療に難渋することがある。1990 年に日本より、一次運動野電気刺激が除痛効果があることが報告され、その後、世界に広まったが、有効率は 50% 程度であった。2000 年頃から反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）療法が始まり、InNP にも応用された。厚生労働科研の補助で行った多施設共同研究（2009-11）では、安全で有意な有効性が認められたが、responder 率として 21% であった。今後、この非侵襲治療を確立するには、在宅で患者自身が簡便に使用できる装置が必要である。そこで我々は、脳科学研究戦略推進プログラムの中で、簡便な rTMS 装置の開発を進め、平成 26 年中には医師主導治験に入る予定である。また、この治療の non-responder が存在するメカニズムは不明で、それを明らかにするために安静時 fMRI による InNP のバイオマーカー検討をする。また fMRI と脳磁図を用いて、InNP 患者の脳機能を解読してフィードバックをかけることで疼痛治療に応用することを研究する。また InNP 患者のバイオマーカーを研究することで、rTMS の有効率、有効性を向上させる可能性を研究する。

■ Research works

Medical treatments of intractable Neuropathic Pain (InNP) often fail to relieve the pain. In 1990, the electrical motor cortex stimulation (EMCS) was reported to be effective for about 50% of InNP, and EMCS has expanded all over the world. In around 2000, rTMS was developed for treatment of several neurological disorders including InNP. Our RCT supported by Ministry of Health, Labour and Welfare showed efficacy and safety of rTMS for the treatment of InNP, but the responder-rate is 21%. If rTMS therapy is promising for InNP, rTMS for home-use should be developed because of the temporary effect of rTMS. In Japanese MEXT SRPBS, therefore, we will develop convenient rTMS equipment and perform RCT in 2014. However, the mechanism of non-responder in this treatment has been unclear. To clarify the mechanism, rs-fMRI data of the InNP patients will be accumulated to find the biomarker. By using MEG and fMRI, decoded neurofeedback will be tried in InNP patients. By the research of biomarker of InNP, the efficacy and success rate of rTMS will be improved.



図：在宅での反復経頭蓋磁気刺激療法
Fig. rTMS for home-use

「BMI 技術を応用した精神疾患に対するバイオマーカーとニューロモジュレーション技術の開発」

Development of biomarker and neuromodulation techniques for neuropsychiatric disorders based on BMI technologies



高橋 英彦

京都大学
大学院医学研究科
精神医学教室
准教授，医学博士

1997 年東京医科歯科大学医学部医学科卒業。2006 年放射線医学総合研究所主任研究員。2008 年 JST さきがけ研究員兼任，2008 年カリフォルニア工科大学客員研究員，2010 年京都大学大学院医学研究科精神医学教室講師を経て，2011 年より現職。

TAKAHASHI, Hidehiko, MD, PhD

Associate Professor, Department of Psychiatry,
Kyoto University Graduate School of Medicine

1997 Graduated from Tokyo Medical and Dental University 2006
Chief Researcher National Institute of Radiological Sciences.
2008 PRESTO Researcher JST.2008 Visiting Associate, California
Institute of Technology 2010 Lecturer 2011 Associate Professor,
Kyoto University Graduate School of Medicine.

■ 研究内容

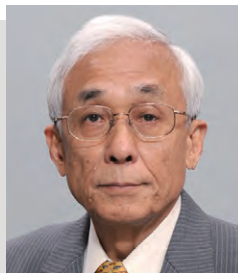
精神疾患の診断や治療評価は行動観察や自己報告に依存しており生物学的に裏打ちされたものではありません。よりの確な診断のためには，生物学的データに基づいたバイオマーカーの開発は急務であります。他の参画機関および，情報学，統計学，機械学習の専門家と連携し，安静時機能的 MRI を中心とした多次元の脳情報から統合失調症のバイオマーカー開発をまず目指します。横断的研究によりバイオマーカーの確立後，縦断的研究で一般的な薬物療法や電気痙攣療法の前後でバイオマーカーの変化を追跡します。本プロジェクトの最終段階では，解読された脳情報をリアルタイムに被験者に戻し，目標脳活動パターンへ誘導する技術や既存の神経刺激法（TMS など）との組み合わせによる統合失調症・気分障害に対する新しい治療技術の開発を目指します。

■ Research works

Diagnosis and treatment evaluation of neuropsychiatric disorders depend on superficial behavioral observation and self-report, and are not supported by biological foundations. For a more precise diagnosis, the development of biomarkers based on biologic data is necessary. At first, in cooperation with other participating institutes and specialists of informatics, statistics and machine learning, we will aim to develop the biomarkers of schizophrenia from multidimensional brain information, mainly based on resting state functional MRI. We will use not only supervised machine learning but also non-supervised machine learning to explore subtypes of schizophrenia. After the biomarkers established by a cross-sectional study, we will conduct longitudinal studies to investigate the effects of conventional treatments, such as pharmacotherapy and electroconvulsive therapy, on these biomarkers. At the final state of this project, we will try to develop novel neuromodulation methods for treating neuropsychiatric disorders; 1) Utilizing real-time fMRI and decoded neurofeedback, we will aim to change the brain activity patterns (biomarkers) of schizophrenia patients to resemble healthy patterns; 2) Combining neurofeedback with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), we will aim to develop more effective and less invasive neuromodulation methods for treating mood disorders.

「発達障害の革新的鑑別・治療法の開発と BMI 技術による精神疾患治療に向けた臨床拠点の構築」

Development of Innovative Diagnostic and Intervention Methods for Developmental Disorders and Construction of Clinical Research Center for BMI in Psychiatry



加藤 進 昌

昭和大学
大学院保健医療学研究科
精神医学
教授，医学博士

1972 年東京大学医学部卒業。1983 年国立精神・神経センター神経研究所 研究室長。1996 年滋賀医科大学教授。1998 年東京大学大学院医学系研究科教授 2001 年東京大学医学部附属病院 病院長。2007 年昭和大学医学部精神医学教室教授・昭和大学附属烏山病院院長。

KATO, Nobumasa, MD

Professor, Showa University Graduate School of Nursing And Rehabilitation

1972 Graduated faculty of Medicine, The University of Tokyo. 1983 Laboratory Chief, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry. 1996 Professor and Head in Dept. of Psychiatry, Shiga Univ. of Med. Sci. 1998 Professor and Head in Dept. of Psychiatry, Grad. Sch. of Med., The Univ. of Tokyo. 2001 Director of Tokyo Univ. General Hospital. 2007 Professor and Head, Dept. of Psychiatry, & Director, Karasuyama Hospital, Showa Univ. of Medicine.

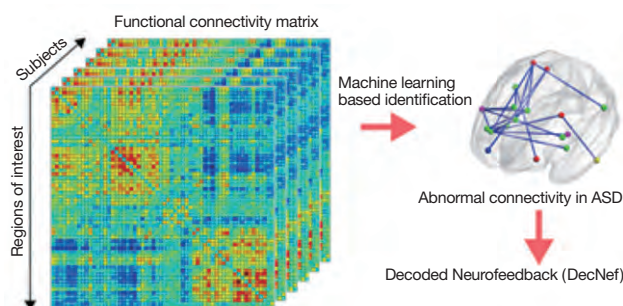
■ 研究内容

自閉スペクトラム症 (ASD) は、近年特に先進国において罹患率の上昇が報告され、その治療や早期診断に対する社会的関心が高まっている。しかし、従来精神科領域で主流な介入方法である薬物療法や認知行動療法の効果は限定的である。我々のグループは、ASD を主な対象とし、その病態を反映する脳情報の解読をベースにした BMI 技術を用いて、生物学的エビデンスにも基づく革新的な鑑別・介入方法の開発に取り組む。そのために、まず fMRI データから ASD の病態に関わる脳機能の異常を新しい解析アルゴリズムを用いてアプローチする。これまでのニューロイメージング研究から、脳領域間の機能結合の異常が ASD の臨床症状に深く関係しているという仮説が提唱されており、機械学習など、洗練された解析手法を用いて、ASD の病態に本質的に関与している脳機能結合の解明に取り組む。このようにして明らかにされた脳機能異常を介入対象として、デコードニューロフィードバック (DecNef) を用いて望ましい状態に誘導することで、症状の改善を図る。また、同じ研究グループの共同研究者と連携して、ASD を含む

多種類の精神疾患に関して、横断的なバイオマーカの開発に取り組み、ASD と他の精神疾患の関係性について、生物学的基盤に基づいた新しい枠組みを提案する。

■ Research works

A recent increase in the prevalence of autism spectrum disorder (ASD) has stirred public interest in the development of early diagnosis and intervention of this disorder. However, the current major medical practices including the drug treatment and cognitive behavioral therapies may not be as effective as desired. Our group aims to develop novel biologically based diagnosis and intervention methods for ASD using the BMI technology that decodes brain functional information reflecting the etiology of ASD. Toward the purpose, we aim to reveal brain functional abnormalities of ASD using newly developed analysis algorithms for fMRI data. Motivated by accumulating evidence for alterations in functional connectivity between brain regions in ASD, we will employ sophisticated analysis algorithms including machine learning to tackle the problem of identifying abnormal patterns of brain connectivity that play a role in developing the ASD symptoms. Then, we will administer the decoded neurofeedback (DecNef) training to individuals with ASD to induce brain functional changes in the abnormal functional network. Lastly, through the collaborations within our group, we will work on the development of fMRI-based biomarker across multiple psychiatric disorders and evaluate the relationship of ASD with other disorders using a novel biologically based framework.



図：BMI 技術を用いた革新的な鑑別・介入方法の開発
Fig. Development of novel diagnosis and intervention methods for ASD using the BMI technology

「DecNef による可塑性誘導の神経科学的基礎の解明」

Clarifying the neural basis of the plasticity induction by the decoded neuro-feedback technique



坂 上 雅 道

玉川大学
脳科学研究所
教授, 医学博士

1985 年東京大学文学部心理学科卒業。1990 年東京大学文学部助手。1997 年順天堂大学医学部助手, 2000 年順天堂大学にて学位授与 (医学), 2000 年順天堂大学医学部講師, 2001 年玉川大学学術研究所助教授, 2002 年玉川大学学術研究所教授を経て, 2007 年より現職

SAKAGAMI, Masamichi, PhD

Professor, Brain Science Institute, Tamagawa University

1985 Graduated from University of Tokyo, Faculty of Letters. Ph.D. degree from Juntendo University in 2000. 1990 Instructor in University of Tokyo. 1997 Instructor in Juntendo University School of Medicine. 2000 Lecturer in Juntendo University School of Medicine. 2001 Associate professor in Tamagawa University Research Institute. 2002 Professor in Tamagawa University Research Institute. 2007 current position.

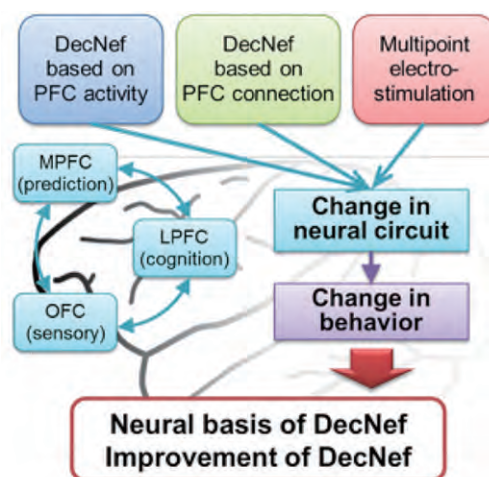
■ 研究内容

精神疾患・高齢化による脳機能変化に対する適切な治療法の開発には、脳と心の関係の科学的理解が不可欠である。近年開発されたデコーデッドニューロフィードバック (DecNef) 法は、神経活動と心の状態との関係を因果的に調べることを可能にする方法という意味で画期的なものである。我々は、DecNef 法の神経生理学的基盤の解明のため、ニホンザルを被験体として、神経回路の可塑的变化について検証する。サルの前頭前野 (外側部, 内側部, 眼窩部) に多数の ECoG 電極を埋め込み、広範囲の神経活動を同時記録する。記録された神経活動からサルの行動をデコードすることにより、前頭前野神経回路ネットワークと行動との関係を解明する。また、その神経活動を利用した DecNef 誘導に伴う行動の変化や、前頭前野神経回路ネットワークの変化を解析することにより、行動変化に必要な前頭前野神経回路ネットワークを明らかにし、DecNef 法の神経基盤を解明することを目的とする。さらに、サルを用いた実験では、DecNef が行動におよぼす長期的・継続的な影響を検証するとともに、より効率的なフィードバック方法を検討することができる。これにより、ヒトを対象とした DecNef 法の安全性・有効性の確認と、手法改善のため

に必要な神経生理学的知見の提供も行っていきたい。

■ Research works

Scientific understanding of the relationship between the brain and the mind is essential for the development of an appropriate therapy for brain dysfunction. The recently developed Decoded Neurofeedback (DecNef) technique is epoch-making because it enables us to investigate causal relationships between neural activity and states of mind. We embed ECoG electrodes in the prefrontal areas (lateral, medial and orbital) of macaques to simultaneously record a wide range of neural activities. By decoding the behavior of the macaques from the recorded neural activity, we will study the relationship between behavior and the network of neural circuits in the prefrontal area. Specifically, by analysis of changes in behavior and changes in the network of neural circuits in the prefrontal areas, we aim to elucidate the network of neural circuits necessary for the behavioral changes that accompany DecNef induction and also to clarify the neural basis of the DecNef technique. Additionally, we will examine the long-term and continuous effects of DecNef on behavior and we thereby aim to develop a more effective method of feedback. Via these methods, we will establish whether the DecNef technique is safe and effective enough for use on human participants and we will provide the neurophysiological knowledge necessary for improvement of the technique.



図：研究内容の概略

Fig. Schematic view of the research

「精神疾患バイオマーカーの開発と DecNef 等による臨床応用のための技術基盤整備」

Development of a methodological framework for a neuroimaging-based biomarker of neuropsychiatric disorders and its clinical application including the decoded neurofeedback (DecNef)



八幡 憲明

東京大学
大学院医学系研究科
ユースメンタルヘルズ講座
特任助教, Ph.D.

1993 年東京大学理学部物理学科卒業。2001 年米国ニューヨーク州立大学大学院修了 (PhD, Earth and Space Sciences)。2005 年日本医科大学薬理学講座助教, 2009 年東京大学大学院医学系研究科精神医学分野・特任助教を経て, 2013 年 4 月より現職。

YAHATA, Noriaki, PhD

Assistant Professor, the University of Tokyo Hospital;
Department of Youth Mental Health, Graduate
School of Medicine, the University of Tokyo

1993 Graduated from Faculty of Science, the University of Tokyo. 2001 Ph. D. in Earth and Space Sciences from the State University of New York at Stony Brook. 2005-2008 Assistant professor at Nippon Medical School. 2009-2012 Assistant professor at Dept. of Neuropsychiatry, the University of Tokyo. 2013 current position.

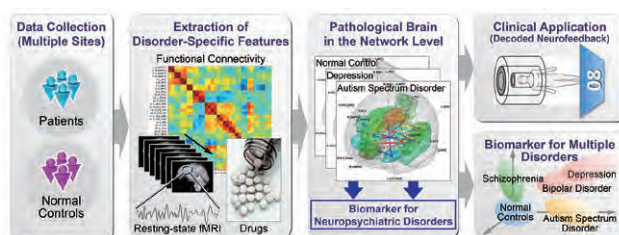
■ 研究内容

精神疾患では, その病因や病態に関わる要因がいまだ十分に解明されておらず, 臨床場面で患者の診断や治療計画の一助となるようなバイオマーカーも開発の途上にある。これまで脳神経画像を通して精神疾患の理解を深めようとする研究が数多くなされてきたが, 近年, 安静時機能的磁気共鳴画像 (resting-state fMRI) から脳領域間の機能的な結合パターンを求め, 精神疾患の特徴を捉えようとする試みが脚光を浴びている。今後, これを臨床へ応用するためには, 十分量のサンプルを用いながらバイオマーカー開発を進め, 結果の信頼性・妥当性を検証していく必要がある。本研究では, 精神疾患患者と健常者から収集された多数例の神経画像データと臨床指標をもとに, 精神疾患を特徴づける脳情報を機械学習によって抽出し, 疾患が判別できるアルゴリズムを開発する。これを精神疾患のバイオマーカーと位置づけ, 自閉スペクトラム症やうつ病を対象にその有効性を検討した後, 向精神薬の影響も考慮に入れながら複数精神疾患に適用可能なバイオマーカーの開発を試みる。また当該課題の参画機関で実施されるデコーディッドニューロフィードバック (DecNef) を用いた疾患治療の試みでは, フィードバック

対象部位の選択や介入効果を測る指標としてバイオマーカーを用いるための技術基盤の整備を行う。

■ Research works

The etiology and pathophysiology of neuropsychiatric disorders have remained largely unknown. At present, there is no biomarker available that can be used as an aid in determining diagnosis or in planning treatment strategies for patients. Recently, there have been a number of attempts to characterize neuropsychiatric disorders through the analysis of neuroimaging data. In particular, the pattern of inter-regional functional connectivity measured in resting-state functional magnetic resonance imaging (rsfMRI) has shown great promise as a means to delineate the pathological brain. However, to form an rsfMRI-based biomarker in neuropsychiatry and to apply it in clinical settings requires that its reliability and validity be evaluated on a large sample of patients and normal controls. Here, based on neuroimaging (primarily rsfMRI) data and its associated clinical information, we aim to establish a methodological framework that enables optimal extraction of disorder-specific features of the brain and thereby to form a machine-learning-based algorithm for the objective identification of neuropsychiatric conditions. Regarding this as a biomarker of a neuropsychiatric disorder, we will evaluate its efficacy in the diagnosis of autism spectrum disorder and depression. We will then attempt to develop a biomarker that can be applied to multiple disorders by taking the effects of psychotropic drugs into account. Finally, the use of the biomarker will be further extended in the therapeutic application of the decoded neurofeedback (DecNef), specifically, as a means to select the feedback target and to evaluate its efficacy.



図：精神疾患バイオマーカーの開発と臨床応用

Fig. Schematic diagram illustrating development and clinical application of a biomarker in neuropsychiatry.

「うつ病のバイオマーカーの確立とデコーディッドニューロフィードバックへの応用」

Establishment of Depression Biomarker and Its Application to Decoded Neurofeedback



岡本 泰昌

広島大学
大学院医歯薬保健学系研究院
精神神経医科学
准教授，博士（医学）

1989 年大分医科大学医学部医学科卒業。1995 年広島大学大学院医学系研究科修了。博士（医学）。1989 年広島大学医学部助手，2002 年広島大学医歯薬大学院講師を経て，2011 年1月より現職。

OKAMOTO, Yasumasa, MD, PhD

Associate Professor, Department of Psychiatry & Neurosciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

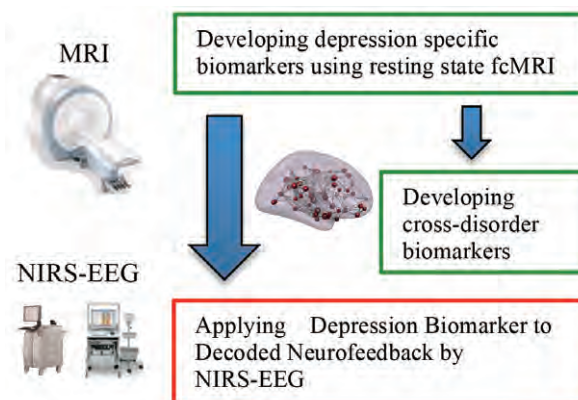
1989 Graduated from Oita Medical University School of Medicine. Ph.D. degree in Medical Sciences from Hiroshima University in 1995. 1989 Assistant professor in Hiroshima University. 2011 Associate professor in Hiroshima University.

■ 研究内容

わが国のうつ病を含む気分障害患者の受診はこの10 年間に2.4 倍増加し100 万人を超え，抗うつ薬の売上は年10%ずつ増加し1300 億円にも達する。うつ病患者の約1/3 の症例は治療抵抗性であると推定されており，うつ症状は持続し，回復までの期間は延長する。うつ症状の持続は，社会的・職業的機能障害に伴う経済的損失を引き起こし，自殺リスクを高める。よってうつ病により効果的な新しい治療法を開発し，効率的に提供することが喫緊の課題と考えられる。近年MRIなどの脳画像データから機械学習アルゴリズムによって種々の脳情報を解読する手法が確立されている。また，外部から刺激を与えることで脳活動を変化させるデコーディッドニューロフィードバック（DecNef）が，治療法として注目されている。そこで本研究課題では，resting state fcMRIを用いて確立する異なる施設で利用可能なうつ病に特徴的なバイオマーカーを，比較的簡便な脳機能測定装置であるNIRS-EEGを用いたデコーディッドニューロフィードバック（DecNef）に応用し，新たなうつ病治療法の開発に着手することを主要な目標とする。また，ここで行うつ病のバイオマーカー研究は疾患横断型バイオマーカーの開発にもつながる。

■ Research works

The number of patients with mood disorder including depression has increased by 2.4 times in the last 10 years and exceeded one million in Japan. Consequently the sales of antidepressant drug has been rising by about 10% every year and reached into 130 billion yen. About a third of cases of depression are considered as treatment-resistant depression, which prolongs depressive symptoms and requires longer time to recover. The persistent depressive symptoms cause economic loss associated with impairment in social and occupational functioning and result in a higher suicide risk. Given such situations, it is our urgent task to develop a more effective treatment for depression and provide it efficiently. Recently the decoding method for brain information has been established by using machine learning algorithm on brain imaging data such as MRI. Decoded Neurofeedback, which changes brain activities by external stimuli, is also gaining attention as one of depression treatments. We, in this Field, aim at developing depression specific biomarkers using resting state fcMRI to be utilized at different facilities, applying them to Decoded Neurofeedback by NIRS-EEG, relatively simple brain function measurement device, and eventually undertaking the development of a new treatment for depression. We also expect our study in depression specific biomarkers in this Field will lead to development of cross-disorder biomarkers.



図：うつ病のバイオマーカーの確立とニューロフィードバックへの応用

Fig. Establishment of Depression Biomarker and Its Application to Decoded Neurofeedback

「経頭蓋磁気刺激 (TMS) とモノアミン神経系動態のモニタリングに基づく脳幹－大脳皮質ネットワークダイナミクスの解明と磁気刺激治療の最適化」

Elucidation of brain stem – cerebral cortex network dynamics by monitoring monoamine neurotransmitters under transcranial magnetic stimulation and optimization of therapeutic



中村 加枝

関西医科大学
生理学第二講座
教授, 医学博士

1987 年東京医科大学医学部卒業。1987 年日本医科大学救急医学科・神経科医員, 1997 年順天堂大学医学部大学院修了。1997 年ピッツバーグ大学研究員, 2002 年米国国立衛生研究所等を経て, 2007 年 4 月より現職。

NAKANURA, Kae, MD, PhD

Professor, Department of Physiology,
Kansai Medical University

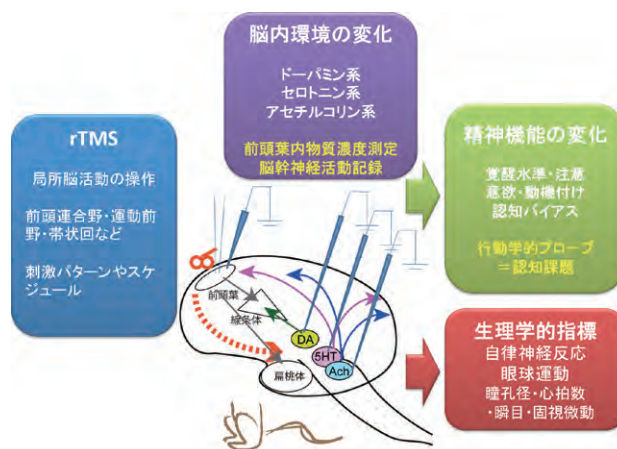
1987 Graduated from Tokyo Medical University. 1987-1993 medical staff in the Department of Emergency medicine and Psychiatry at Nihon Medical University. 1997 Ph.D. degree in physiology from Juntendo University. 1997, Research fellow at University of Pittsburgh, 2002 National Institute of Health, 2006 and University of Wisconsin, Madison, 2007 current position.

■ 研究内容

反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) は, 非侵襲的に脳を刺激する方法で, 臨床の場ですでに試用されているが, 作用機序については不明な点が多い。異なる刺激の方法 (部位・頻度・強さ・スケジュール等) による効果の違いも系統立てて明らかにされていない。関西医科大学は中核機関として大阪大学, 東北大学と綿密な連携を組み, ヒトに近い脳を有するマカクサルを用いてこれらの点について検証する。TMS の影響は直接の刺激部位のみならず, 皮質下領域特に中脳・脳幹の神経伝達物質系に及び, 脳の広い領域に効果をもたらす可能性がある。そこで我々は, TMS 前後の安静時や行動課題遂行中の, セロトニン産生細胞が多く分布する背側縫線核細胞の発火の変化を, 認知行動の変化・自律神経反応と同時に計測する。さらにアセチルコリン産生細胞が多く分布する脚橋被蓋核細胞と中脳ドパミン産生細胞の発火 (大阪大学), 刺激部位かつ伝達物質投射部位である前頭葉細胞の発火や伝達物質の量 (東北大学) の変化を総合して, rTMS の効果を脳の回路の変化として明らかにする。本研究により rTMS による精神・神経疾患治療の最適化を目指したい。

■ Research works

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), a noninvasive method to stimulate the brain, is one of the treatment tools available for neuropsychiatric disorders. However, how TMS works has not been well elucidated. The effects of stimulation with different parameters (sites, frequency, strength, and schedule) have not been systematically examined either. To this end, we will measure changes in neuronal activity and neurotransmitters in the brains of behaving macaque monkeys following rTMS. The central nervous systems of monkeys have features common to those of human. It has been suggested that TMS affects not only local cortical stimulation sites, but also subcortical nuclei, which in turn widely affect their projection sites. We will measure the changes in activity of neurons in the dorsal raphe nucleus, the source of serotonin, together with changes in the autonomic nervous system and behavioral measures during resting and performance of cognitive tasks, together with the changes in neuronal activity in the pedunculopontine nucleus, the source of acetylcholine, midbrain dopamine neurons (Osaka University), and neuronal activity and concentrations of neurotransmitters in the frontal cortical areas, (Tohoku University). Based on these data, we will examine the effects of rTMS at the circuit level, which will lead to best optimized rTMS for the treatment of neuropsychiatric disorders.



図：rTMS による脳の変化とその測定

Fig. Measurement of changes in the brain induced by rTMS

「経頭蓋磁気刺激が中脳ドパミン、アセチルコリン系の変化を介して意欲・覚醒レベル・学習・意思決定の変容をもたらすメカニズムの解明」

Development of novel repetitive Transcranial Magnetic Stimulation parameters from investigating the dynamical cognitive neural loop among the cerebral cortex, dopaminergic and acetylcholinergic systems



小林 康

大阪大学
大学院生命機能研究科
脳神経工学講座
准教授，工学博士

1989 年大阪大学基礎工学部生物工学科卒業。1991 年大阪大学基礎工学部大学院修了。(1998 年 PhD 取得，神経生理学)。1998 年生理学研究所助手を経て，2002 年 4 月より現職。

KOBAYASHI, Yasushi, PhD

Associate Professor, Graduate School of Frontier Biosciences, Osaka University

1989 Graduated from Osaka University Faculty of Engineering Science, Department of Biophysical Engineering. Ph.D. degree in neurophysiology from Osaka University in 1998, served as Research associate of National Institute of the Physiological Science from 1998, and was transferred to the current position in 2002.

■ 研究内容

中脳ドパミン，脳幹アセチルコリン系は大脳皮質から間接，直接的に入力を受け，出力を全脳に投射し，状況依存的なダイナミカルパターンで活動することで適切な意思決定や随意運動の遂行を調節しており，この神経回路網は様々な脳神経疾患と関係が深いと考えられています。

昨今，脳刺激による脳神経疾患治療への期待から，経頭蓋磁気刺激（TMS）などの非侵襲刺激の神経機序解明への関心が高まっています。

本研究では眼球運動課題，前肢到達運動課題などによる認知行動課題を課したサルを用い，運動領野，前頭葉などへの TMS による認知，意思決定行動の変容と中脳ドパミン，脳幹アセチルコリン系の状況依存的な神経活動の変容を解析し，皮質 TMS が認知，学習，注意，覚醒，意思決定機構に及ぼす神経機序を調べます。そして，最終的には臨床現場での安全で有効な TMS 法の発見を目指します。

■ Research works

Midbrain dopamine (DA) and brainstem acetylcholine (ACh) are implicated in the regulation of movement, arousal, reward, decision-making and learning and play an important role in neurological and psychiatric disorders. Several animal studies have shown that the cerebral (prefrontal and motor) cortex significantly influences on context dependent DA and ACh neural activity and transmitter releases toward the cerebral cortex. However, little is known about the importance of the neural loop structure consists of the cerebral cortex, DA and ACh with dynamical level beyond anatomical connections.

We will address this issue directly in the monkey brain. In view of the recent up-growing interest of non-invasive brain stimulation as potential tool for treatment of neurological and psychiatric disorders, it would be key to investigate dynamical interactions among the cerebral cortex, DA and ACh.

We will investigate how modulation of the focal cortical area (prefrontal and motor area) influences monkey's performance and behavior on psychological cognitive tasks (eye movement and forelimb reaching tasks) by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Combining this experiment and unit recording from DA and ACh neurons provides us with a valuable probe of brain research to investigate dynamical neural mechanism of behavior control in high temporal fidelity and to develop ideal rTMS treatment parameters for patients with neurological and psychiatric disorders.

「経頭蓋磁気刺激が前頭連合野の神経活動変化を介して意欲・覚醒レベル・学習・意思決定の変容をもたらすメカニズムの解明」

Investigation of the mechanisms of transcranial magnetic stimulation (TMS) altering motivation, alertness, learning and decision making through changes in the prefrontal neural activity



筒井 健一郎

東北大学
大学院生命科学研究科
脳情報処理分野
准教授、博士（心理学）

1994 年東京大学文学部心理学科卒業。1999 年同大学院博士課程修了、博士（心理学）。1999 年日本学術振興会特別研究員（日本大学医学部所属）、2002 年ケンブリッジ大学解剖学助手を経て、2005 年東北大学大学院生命科学研究科助教授、2007 年職階制改定のため准教授。

TSUTSUI, Ken-Ichiro, PhD

Associate Professor, Division of Systems Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Life Sciences.

1994 University of Tokyo, B.A. 1999 University of Tokyo, Ph.D. in Experimental Psychology, 1999 JSPS Research Fellow in Nihon University School of Medicine, 2002 Research Associate in Department of Anatomy, University of Cambridge, 2005 Associate Professor in Tohoku University Graduate School of Life Sciences

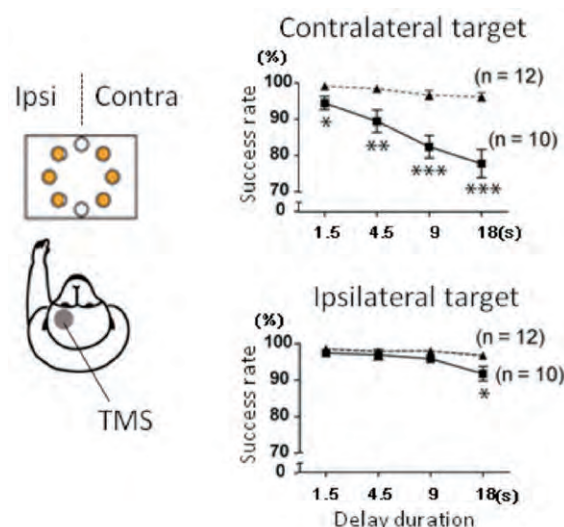
研究内容

経頭蓋磁気刺激（TMS）は、非侵襲的に脳を刺激する方法として、すでに臨床医学での利用が始まりつつあり、適用範囲は、うつ病、パーキンソン病、脳損傷など、多岐にわたっている。しかし、その作用機序についてはまだ不明な点が多い。TMS による局所的な脳活動の変化が、脳全体の神経ネットワークの活動バランスにどのような変化を生じさせ、ひいては行動や精神活動にどのような影響を与えるのかを調べるには、動物を対象とした非侵襲的な計測法も用いて多角的に神経活動の測定を行う必要がある。本研究は、ニホンザルを使って、前頭連合野に対する TMS が、意欲・覚醒レベル・学習・意思決定過程に与える影響を調べることを目的としている。前頭連合野内の特定の領域に反復 TMS（rTMS）を施して神経活動を抑制あるいは促進し、行動指標および生理指標の測定を行うと同時に、前頭連合野内で電気生理学的手法による神経活動の測定、あるいは、マイクロダイアリシスによる細胞外神経伝達物質の測定を行う。これにより、TMS が前頭連合野の神経活動変化を介して意欲・覚醒レベル・学習・意思決定の変容をもたらすメカニズムを解明するとともに、その結果に基づいて、うつ病をはじめとする神経・精神疾患のサルモデル

ルを構築することを目指す。

Research works

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a method for stimulating the brain noninvasively. Although it has already been used in clinical trials to treat various brain disorders such as depression, Parkinson's disease, and brain injuries, the basic mechanisms of its effects on brain activity and how those effects might lead to the cure of such disorders are still unknown. To find out how the local stimulation of the cortex by TMS can change the activity of the whole-brain network underlying behavior and mental activity, it is necessary to conduct animal experiments and make various invasive measurements. In this study using the Japanese monkey as experimental subjects, we use electrophysiological recordings and/or micro-dialysis within the prefrontal cortex as we apply repetitive TMS (rTMS) to a part of prefrontal cortex. Thus we investigate the underlying mechanisms of rTMS-induced changes in the prefrontal neural activity altering motivation, alertness, learning, and decision-making. From the results of these investigations we aim to construct primate models of various brain disorders and their cure by rTMS.



図：前頭連合野背外側部（DLPFC）に対する rTMS による空間的短期記憶の障害。刺激と反対側のボタンがターゲットになった試行に限って、遅延期間の長さに依存的に課題の成績が低下している。

Fig. Disturbance of spatial short-term memory by rTMS on the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)

脳科学研究戦略推進プログラム BMI 技術 研究者要覧

■発行元

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三丁目2番2号

tel:03-5253-4111 (代表)

fax:03-6734-4109

website「ライフサイエンスの広場」

<http://www.lifescience.mext.go.jp/>

脳科学研究戦略推進プログラム事務局

〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38 生理学研究所内

tel:0564-55-7803,7804 / fax:0564-55-7805

website: <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, 444-8585, Japan

TEL: +81-564-55-7803 / 7804

FAX: +81-564-55-7805

<http://brainprogram.mext.go.jp/>