

「脳情報の解読と制御」研究領域 領域活動・評価報告書

ー平成22年度採択中間評価実施研究課題ー

研究総括 川人 光男

1. 研究領域の概要

本研究領域は、運動・判断の脳内情報を利用するための革新的要素技術の創出を目的とし、脳科学の基礎的研究と社会に大きな貢献をすることが期待される応用分野をつなぐ、探索的研究や革新的技術開発を対象とする。

具体的には、ブレインマシンインタフェース(BMI)、ニューロリハビリテーション、ニューロマーケティング、ニューロエコノミクス、ニューロゲノミクス、ニューロエシックスなどの応用分野に資する研究と一体的に、脳の活動から情報を読み出し、操作するための脳情報解読制御技術等の基礎的な研究を進める。

このような観点から、本領域では、脳科学とその応用分野の広がりに対応して、計算・実験神経科学、工学、臨床医学、基礎生物学、経済学を含む社会科学、心理学を含む人文科学、情報学など多方面の研究者を対象とし人材を育成するとともに、次世代の研究の基礎を築く。

2. 中間評価対象の研究課題・研究者名

件数: 4件(うち、通常型4件)

※研究課題名、研究者名は別紙一覧表参照

3. 研究実施期間

平成22年10月～平成26年3月(※平成28年3月終了予定)

4. 中間評価の手続き

研究者の研究報告書を基に、評価会(領域会議等)での発表・質疑応答、領域アドバイザーの意見などを参考に、下記の流れで研究総括が評価を行った。

(中間評価の流れ)

平成22年11月の第5回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる指導・助言を行った(平成22年10月より研究開始のため、提案内容と今後の課題について報告、指導・助言を行う)。

平成23年7月の第6回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者からそれを反映した報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。

平成23年12月の第7回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者からそれを反映した報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。

平成24年6月の第8回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者からそれを反映した報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。

平成24年11月の第9回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者からそれを反映した報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。

平成25年5月の第10回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者からそれを反映した報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。

平成25年12月の第11回領域会議において、研究総括と領域アドバイザーの出席のもとに研究報告会を開催、研究総括・アドバイザーによる評価を行い、研究者からそれを反映した報告を求め、総括・アドバイザーにそのフィードバックを行った。

各年度に半期報告書の提出を求め、必要に応じて、総括からフィードバックを行った。

また、必要に応じて、随時、研究の指導を行った。

平成25年12月 研究報告書提出

平成26年1月20日、東京大学弥生講堂で研究発表会を開き、総括および出席アドバイザーによる評価を行った。

平成 26 年 1 月 研究総括による中間評価

平成 26 年 1 月 被評価者への結果通知、研究計画見直し

5. 中間評価項目

(1) 研究の進捗状況と今後の見込み

(2) 研究成果の現状と今後の見込み

6. 評価結果

今回中間評価の対象課題となっている 5 年型研究課題は、新規の電極開発を目的とする課題から、新しい幼児観を拓く課題まで幅が広いが、いずれも BMI の実用化に当たって必須な研究、あるいは BMI の基礎を明らかにし、今後の発展の礎となる研究である。いずれの研究者も研究の進捗状況は良好であり、残り研究期間で提案した研究課題の達成を期待できる。

河野剛士研究者の研究課題は選択シリコンウィスカー結晶成長法という独自の手法に基づいて、侵襲型 BMI の基本ツールである大脳皮質電極等を開発・確立するものである。侵襲型 BMI においては、その実用化に当たって、使用する電極がその成果を左右する要因となる。侵襲型とはいいながら、できるだけ低侵襲で精度が高く、長持ちする電極が BMI に不可欠である。本研究者が独自開発している電極技術は、低侵襲・高空間分解能・多機能性・集積回路への直接形成可能性などの諸点から極めて優れたものである。生物学的な検証も進んでおり、残りの研究期間で実用化されることが期待される。

森口佑介研究者の研究課題は一部の幼児が持つ仮想的な仲間 (Imaginary Companion, IC) 注目し、行動解析的研究と共に、視線計測、近赤外線分光法 (NIRS) を用い客観的なデータを収集し、IC を持つ幼児が心理学的特性や生物学的特性を実験的に設定した対象に帰属させやすいことを検証した。幼児が成人とは異なる認知的世界を持つ可能性を考慮することは幼児教育、殊に障害児教育に当たり重要と考えられ、残余期間の研究の進展により、日本でも IC を含む新しい幼児観が広く理解され、幼児の療育にも活用されることが期待される。「さきがけ」らしい独自の視点からの研究をほとんどゼロから立ち上げ、客観的なデータ収集が可能な段階に至っており、注目される。

春野雅彦研究者の研究課題は、人間の社会行動にみられる意思決定の多様性の背景にある脳活動を計算論理論と脳イメージング実験により明らかにしようとするもので、現在、辺縁脳の 1 つである扁桃体が「デフォルトの社会的嗜好」において重要な働きをし、遺伝的要因も関与すること、を示した。一方、「デフォルトの社会的嗜好」と「報酬に基づく学習」との統合においては側坐核の重要性が明らかとなり、全体として、順調な進捗を示している。残余期間で、計算論的モデルが確立されることが期待される。

細谷晴夫研究者の研究課題は、大脳の高次視覚皮質の機能を系統的に予測することのできる数理的モデルの構築を目指す研究である。離散多値変数を持つ階層的なベイジアンネットを基礎とするモデルを構築し、自然画像を与えてシミュレーションを行った。その結果をすでに知られている神経生理学的性質と比較し、多くの生理指標を再現することができた。自然画像からの教師なし学習モデルを目指す独自の視点での研究で、残余期間で、モデルがさらに改善され、確立することが期待される。

1. 河野 剛士 研究者「電気、化学、光学的マイクロ/ナノニューロプローブアレイの開発」

BMI の実施にあたっては使用する電極が重要な役割を果たす。本研究者は“選択シリコンウィスカー結晶成長法”という独自の全く新しい手法を用いた電氣的神経マイクロプローブアレイの集積化技術を確認し、侵襲性が低く、高空間分解能の細胞計測を目指している。今回の研究実施期間では、新たに大脳皮質用マイクロプローブアレイの開発に加え、生体組織内の局所領域、更に単一神経細胞レベル、多数神経細胞の電氣的・化学的・光学的な神経細胞計測を可能とする各種マイクロプローブ、ナノプローブ、チューブアレイデバイス技術を開発中である。同時に当該分野の研究者との密接な研究交流を図り、フィードバックを通じて、各種マイクロデバイス技術の確立を目指している。特に、極小プローブ電極アレイ形成技術を活用した低インピーダンスの大脳皮質電極、ECoG のハイブリッド電極の開発などは BMI への貢献が注目される。これらの成果は、専門の学術誌への掲載、センサ・マイクロデバイスの国際会議である IEEE MEMS (採択率 30% 程度) に毎年複数件採択されていることから、本分野においてインパクトのある研究成果であると客観的にも評価できる。現在の研究進捗状況は良好であり、今後、BMI の実用化にあたって中核的な寄与をなすことが期待できる。

2. 春野 雅彦 研究者「社会ダイナミックスの多様性を脳活動から読む進化型強化学習」

社会的資源の分配では、人間は個人差、多様性に応じた意思決定を行う。この社会行動における意思決

定における多様性を扱う計算理論を構築し、脳機能イメージング実験で検証しようという研究である。人の行動選択に対しデフォルト(生まれつきの個人差)的な過程と、戦略・認知的な過程の 2 要因を考えベイズ統合することで、脳活動と社会ダイナミックスの観点から個人差を説明する進化型強化学習モデルを用いた。現在までの研究で、認知負荷がかかった状態で行動実験と fMRI 実験を行い、この条件化では、デフォルトの好みの傾向がより顕著になり、側坐核と扁桃体が行動依存的な活動を示した。この結果により、「側坐核と扁桃体の活動が、直感的な社会的意志決定と行動選択に関与する」ことを初めて明らかにした。現在の段階では、扁桃体はデフォルトの社会的嗜好において重要な働きをし、遺伝的要因も関与することが示唆された。同時に、「デフォルトの社会的嗜好」と「報酬に基づく学習」との統合においては側坐核の重要性が明らかとなり、研究の進展状況は良好と考えられる。今後、実験の進展とともに、モデルが確立されることが期待される。

3. 細谷 晴夫 研究者「ベイジアンネットに基づく視覚皮質モデルと高次視覚野からの認知的情報の解釈」

本研究では、高次視覚野の活動から、視覚対象物に関する認知的な情報を解釈し、BMI に活用することを前提として、機械学習の枠組みの一つである「ベイジアンネット」に基づいた視覚数理モデルを構築することを試みている。視覚系が自然画像の統計的性質を学習し、これを階層的なネットワーク状に表現し、ベイズ推論によって利活用していると仮定した。離散多値変数を持つ階層的なベイジアンネットについて自然画像を与えてシミュレーションを行い、その結果をすでに知られている神経生理学的性質と比較し、一次視覚野の方位・周波数・位相の選択性、および盲点充填現象、二次視覚野の方位統合などの主要な性質を再現した。また、拡張モデルにおいて、二次視覚野の角度選択性、四次視覚野の曲率選択性などを再現した。自然画像からの教師なし学習モデルで、V4 の生理学的性質を再現したのは、本研究が最初となる。現在までの研究進捗は順調であり、今後の高次視覚野についての学習モデルの確立が期待される。

4. 森口 佑介 研究者「脳情報の解釈による幼児特有の認知的世界の解明」

Image Companion(IC; 幼児特有の空想的な友達)に注目し、幼児の認知的世界を解明するというユニークな目的を持つが、心理学的実験、視線計測、および近赤外分光法(NIRS)による脳情報の解釈を通して科学的アプローチを図るという当該領域では新しく、かつ地道な研究を成功させつつある。この研究により、乳幼児が、成人と異なる認知的世界を持つという「新しい乳幼児観」を提唱し、さらに、得られた脳情報を幼児の発達状況の指標として用い、「診断や療育」への応用を図ることが期待される。心理学的・行動学的研究では、IC を持つ幼児は、他者の心への感受性が高く、養育環境としては、親の子どもの心への働きかけが多いことが明らかにされた。これに基づいて開発した実験パラダイムを用い、IC を持つ幼児は心理学的特性や生物学的特性を実験的に設定した対象に帰属させやすいこと、その目に見えない他者の「動き」に対して、現実の他者の行動を知覚したときと同様の行動や脳活動を示すことが明らかとされた。客観的な実験手法として視線計測および、NIRS による脳活動変化の測定を通じ、以上の行動結果を裏打ちする結果を得ている。実験手法の開拓から出発した研究は、順調に推移している。今後、前頭葉を含む脳活動研究が進展することを期待したい。

7. 評価者

研究総括 川人 光男 (株)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

領域アドバイザー(五十音順。所属、役職は平成 25 年 3 月末現在)

伊佐 正 自然科学研究機構生理学研究所教授

入来 篤史 理化学研究所シニアチームリーダー

大須賀美恵子 大阪工業大学教授

太田 淳 奈良先端科学技術大学院大学教授

加我 君孝 国際医療福祉大学三田病院教授

片山 容一 日本大学教授

神崎 亮平 東京大学教授

西條 辰義 大阪大学教授

佐倉 統 東京大学教授

笹井 芳樹* 理化学研究所グループディレクター

清水 公治 京都大学教授



下條 信輔* カルフォルニア大学教授
銅谷 賢治 沖縄科学技術大学院大学学園教授
宮井 一郎 大道会森之宮病院院長代理

*笹井 芳樹アドバイザー、下條 信輔アドバイザーは平成21年9月より参画、現在に至る。その他のアドバイザーは、すべて当初より参加。

(参考)

件数はいずれも、平成 25 年 12 月末現在。

(1) 外部発表件数

	国 内	国 際	計
論 文	1	33	34
口 頭	42	28	70
その他	1	1	2
合 計	44	62	106

(2) 特許出願件数

国 内	国 際	計
0	0	0

(3) 受賞等

春野 雅彦

日本回路学会 論文賞(平成 24 年 9 月)

日本回路学会 論文賞(平成 24 年 1 月)

河野剛士

応用物理学会集積化 MEMS 技術研究会 研究奨励賞(平成 24 年 10 月)

(4) 招待講演

国際 6 件

国内 8 件

別紙

「脳情報の解読と制御」領域 中間評価実施 研究課題名および研究者氏名

研究者氏名 (参加形態)	研 究 課 題 名 (研究実施場所)	現 職(平成〇年3月末現在) (応募時所属)	研究費(3年間) (百万円)
河野 剛士 (兼任)	電気、化学、光学的マイクロ/ ナノニューロプローブアレイの開 発 (豊橋技術科学大学)	豊橋技術科学大学工学部准教授 (同上)	42
春野 雅彦 (兼任)	社会ダイナミックスの多様性を脳 活動から読む進化型強化学習 (情報通信研究機構 脳情報通 信融合研究センター)	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 (玉川大学特任准教授)	32
細谷 晴夫 (専任)	ベイジアンネットに基づく視覚皮 質モデルと高次視覚野からの認 知的情報の解読 (国際電気通信基礎技術研究 所)	JST 専任さがけ研究者 (東京大学情報理工学系研究科講 師)	19
森口 佑介 (兼任)	脳情報の解読による幼児特有の 認知的世界の解明 (上越教育大学)	上越教育大学大学院学校教育研 究科准教授 (同上 講師)	44

研究報告書

「電気、化学、光学的マイクロ/ナノニューロプローブアレイの開発」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 22 年 10 月～平成 28 年 3 月

研究者: 河野 剛士

1. 研究のねらい

脳神経の基礎研究から先端医療、次世代神経計測技術の研究も含め、幅広い分野の技術となる、電氣的、化学的、光学的な神経計測を実現する“マイクロ/ナノニューロプローブアレイデバイス”を開発する。

当該分野で求められる神経計測デバイスは、細胞単位での細胞電位(細胞内/外)を記録することのみならず、電気刺激、薬剤投与による薬理的な計測、近年では光学的な神経細胞計測手法が注目されている背景より、電氣的、化学的、光学的計測を実現する神経計測デバイスの開発が必要である。また、“ブレイン・マシン・インタフェース(BMI)”技術においては、脳活動計測法として脳波(EEG)、磁気共鳴画像(fMRI)、近赤外光血流計(NIRS)などの非侵襲的な方法が用いられているが、細胞計測の時間、空間分解能の観点で、侵襲的な微小プローブを組織に刺入する電気生理学的手法の方が優れる。しかし、この基本的な侵襲的プローブ技術の開発が現在も多くの問題を抱えている。

これまでに、本研究グループは“選択シリコンウisker結晶成長法”という独自の全く新しい手法を用いた電氣的神経マイクロプローブアレイの集積化技術を確立してきている。提案するデバイス技術は、①低侵襲プローブ(直径 $\sim 4\ \mu\text{m}$)、②高空間分解能プローブアレイ、③様々なプローブ長(数 μm ～数百 μm 以上)、④これらのプローブを集積回路(IC)上に直接形成可能、等の神経電極として解決すべき重要な課題(侵襲性、高空間分解能細胞計測)を克服することが可能なものであり、これまでの電極デバイスの限界を打ち破る技術として期待されている。

今回の研究実施期間では、新たに大脳皮質用マイクロプローブアレイの開発に加え、生体組織内の局所領域、更に単一神経細胞レベル、多数神経細胞の、電氣的、化学的、光学的な神経細胞計測を可能とする各種マイクロプローブ、ナノプローブ、チューブアレイデバイス技術を開発する。同時に当該分野の研究者との密接な研究交流を図り、提案する各種マイクロデバイス技術の確立を目指す。

2. 研究成果

(1) 概要

大脳皮質用マイクロプローブデバイスの開発を実施した。プローブ先端の電極材料に実効記録積の増大が可能な白金黒(Pt-black)を形成とその特性を評価した。Pt-blackを形成することで、直径数 μm のプローブ電極の低インピーダンス化が可能となり、提案する微小プローブの電氣的問題点(高インピーダンス特性)を解決した。また、ラット大脳皮質バレル野からの細胞記録においては、ラットのヒゲ刺激に対応した神経細胞発火(action potential)、集合電位(Local Field Potential: LFP)をそれぞれ確認した。加えて、刺入特性の改善を目指し、シリ

コンプローブに高剛性材料を成膜するプローブの剛性向上を提案した。更に、生体内で溶解する高い剛性材料をシリコンプローブ電極に予め被膜する方法を新たに提案し、生体反応を低減できる皮質内部への高アスペクト比、柔軟プローブ電極の新しい刺入手技として期待できる結果を得た。

ナノプローブアレイデバイスの開発を実施した。多点・同時細胞内電位計測実現に向け、ナノプローブアレイ電極の集積化技術を確認し、製作したナノプローブ神経電極アレイの電気的特性評価を実施した。電極インピーダンス評価と入出力比計測試験より、製作したデバイスを用いて数十 mV オーダーの細胞内電位が計測できる結果を得た。神経細胞ではないが、これまでにラットの筋肉細胞を用いた実験において、細胞内の静止電位の計測に成功している。本研究期間では、提案する高アスペクト比ナノプローブアレイの遺伝子導入応用も新たに提案した。今回、HEK293 細胞に対し改変 YFP を用いて遺伝子導入実験を行った。培養した HEK293 細胞に対し改変 YFP を滴下、ナノプローブを細胞に対し刺入を行うことで DNA の局所的導入に成功した。

光学的マイクロプローブアレイデバイスの開発を実施した。提案するマイクロチューブ神経電極の光学的特性、電気的特性の改善を目的とし、チューブの内側にイリジウム(Ir)を形成した Ir/酸化膜マイクロチューブ神経電極アレイの集積化技術の確認とその光学特性の評価を実施した。製作した Ir/酸化膜チューブの透過光の観察を行った結果、Ir/酸化膜チューブの光照射のスポット径は 3.0 μm となった。これは、同形状の Ir を形成しない酸化膜チューブのスポット径である 9.6 μm より、高い局所性を示す結果であった。これらの実験結果は、光伝搬を電磁場解析の一手法である FDTD 法を用いて解析した結果と良い一致を示すものであった。チューブの内側に形成した Ir は、低い溶液—金属界面インピーダンス特性を示すため、高空間分解での細胞光刺激と細胞電位測定が、Ir(IrOx)/酸化膜マイクロチューブ構造で実現可能であることが期待できる。

(2) 詳細

□ 研究テーマ「大脳皮質用マイクロプローブアレイデバイスの開発」

大脳皮質用マイクロプローブ集積化プロセスの確立、生理実験用デバイスの開発に取り組む。これまでのプローブ集積化と生理実験の実績を基に、特に低侵襲性、高空間分解能電極アレイ、生体適合性、長期安定測定等、これまで国内外のデバイスが実現できなかった大脳皮質用マイクロプローブを実現する。

プローブ電気的特性 提案したプローブの直径は数 μm であり、プローブ先端の記録部面積微小化に伴う電極—溶液界面の電気的高インピーダンスが課題であった。例えば、記録部の材料に金(Au)を用いた場合、電極インピーダンスは 1 M Ω ~10 M Ω (1 kHz)となり、配線寄生容量による細胞電位の減衰、高い雑音による低い信号対雑音比の問題で細胞電位を正確に記録することはできない。本研究では、プローブ先端の電極材料に実効記録積の増大が可能な白金黒(Pt-black)を形成とその評価を実施した。Pt-black を形成することで、直径数 μm のプローブ電極の低インピーダンス化[例えば、インピーダンス~100 k Ω 、信号入力/出力比~100%(1 kHz)]が可能となり、提案微小プローブの電気的問題点を解決した。

各種生理実験による評価 開発した神経電極の実証試験には、下等脊椎動物(鯉)網膜やラット大脳皮質を用いた。例えば、間隔 300 μm 、長さ 200 μm のプローブアレイ神経電極(Fig. 1)を用いたラット大脳皮質バレル野からの細胞記録においては、ラットのヒゲ刺激に対応した神経細胞発火(action potential)、集合電位(Local Field Potential : LFP)をそれぞれ確認した(協力:産業技術総合研究所 金子秀和主任研究員)(A. Fujishiro et al., IEEE MEMS 2011)。計測結果の解析より、異なる細胞からの Action potential をそれぞれの電極チャンネルで計測できたことも実証している(Fig. 2) (A. Fujishiro et al., *submitted*)。

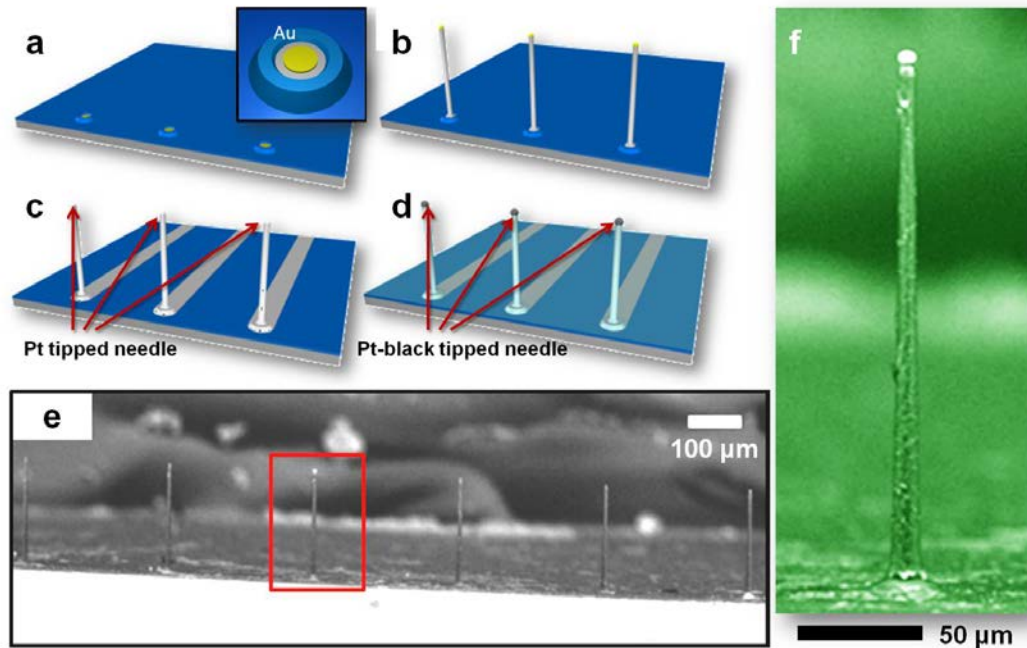


Fig. 1. シリコンマイクロプローブアレイ神経電極(長さ 200 μm 、間隔 300 μm)。 (a-d) 製作工程。 (e) プローブアレイの電子顕微鏡写真。 (f) 単一プローブの形状。

更に、皮質脳波(EEG)計測用の平面電極(電極径 20 μm)と action potential 計測用のマイクロプローブ(電極径 7 μm 、プローブ長 200 μm)を 100 μm 間隔で同一基板に製作した“ハイブリッド神経電極”を用いたラット大脳皮質視覚野からの細胞記録においては、EEG と Spike の同時計測を確認した。これは、今後の BMI 技術の確立に必要な、生体への侵襲度が低い EEG と、皮質内部の局所性のある action potential の空間分布や相関解析の研究に貢献できる電極技術になると考えている(Fig. 3) (協力:新潟大学 長谷川功教授)(T. Imashioya et al., MRS 2012)。

プローブ高剛性化、刺入特性評価 上述したように、長さ200 μm のプローブ[半導体シリコン(Si)]電極によるラット大脳皮質内神経細胞の *in vivo* 計測を実証した。しかし、長さ500 μm 以上の高アスペクト比シリコンマイクロプローブを用いた刺入試験において、刺入前のプローブの座屈に伴う生体組織への刺入の課題があった。そこで、生体組織へ刺入可能な高アスペクト比プローブを実現するため、シリコンプローブに高剛性材料を成膜するプローブの剛性向上を提案した(Fig. 4)。

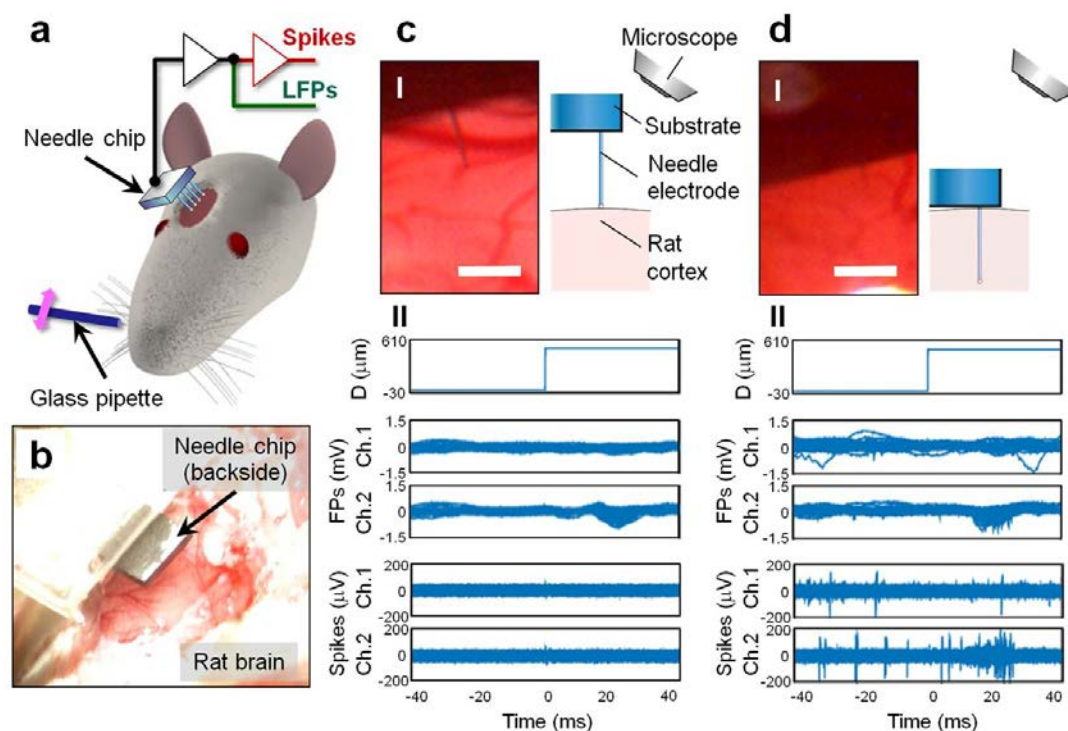


Fig. 2. ラット大脳皮質バレル野からの細胞記録. (a) 測定の概略図. (b) 電極刺入の顕微鏡観察. (c, d) プローブ電極の刺入前、刺入後のそれぞれ上から顕微鏡観察、集合電位、action potential 計測の結果.

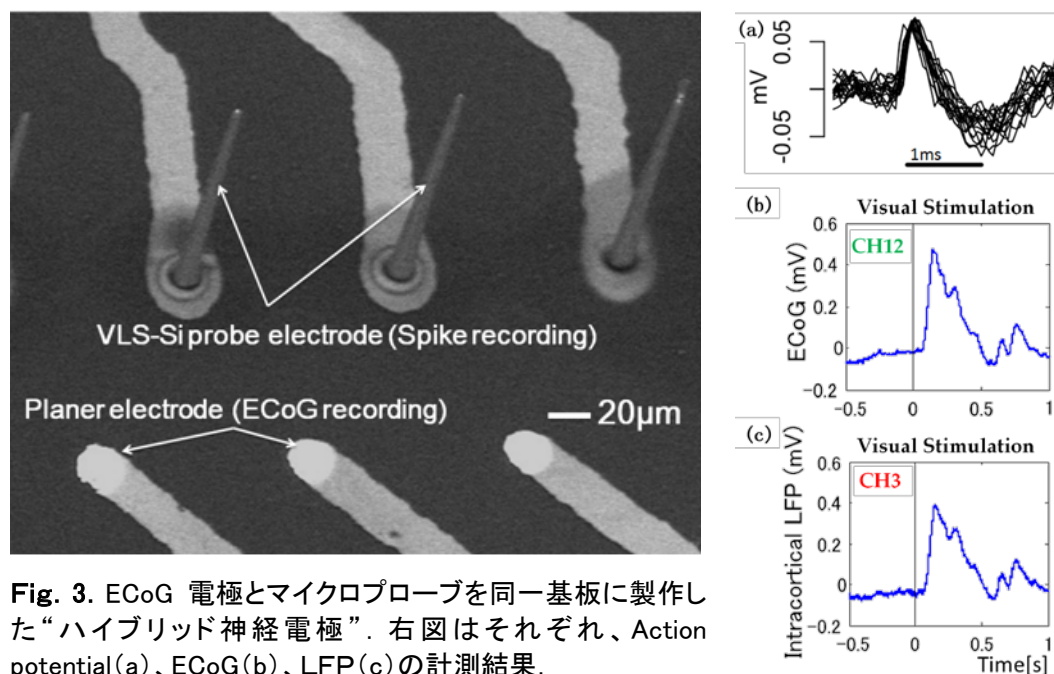


Fig. 3. ECoG 電極とマイクロプローブを同一基板に製作した“ハイブリッド神経電極”. 右図はそれぞれ、Action potential(a)、ECoG(b)、LFP(c)の計測結果.

高剛性材料には、イリジウム(Ir)を選択した。Ir は材料の硬さを表す指標となるヤング率が 528 GPa であり、シリコン<111>方向成長するシリコンプローブは 188 GPa)と比べて高い値である。一方で、プローブ先端の被覆材(Parylene)を開孔することで Ir を電極-溶液界面インピ

ーダンスの低い電極材料として利用することが可能である。プローブ電極の最終形状である Parylene/酸化膜/Ir/シリコンプローブを製作し、そのたわみ評価を行った結果、シリコンプローブの場合に比べて約 2.6 倍の剛性の向上を確認した (Fig.s. 5, 6)。この結果より、Ir 成膜によってプローブの剛性向上を確認する事ができた。今後、プローブの剛性を制御することにより、低侵襲神経電極を実現することが期待できる (T. Imashioya et al, IEEE MEMS 2013)。

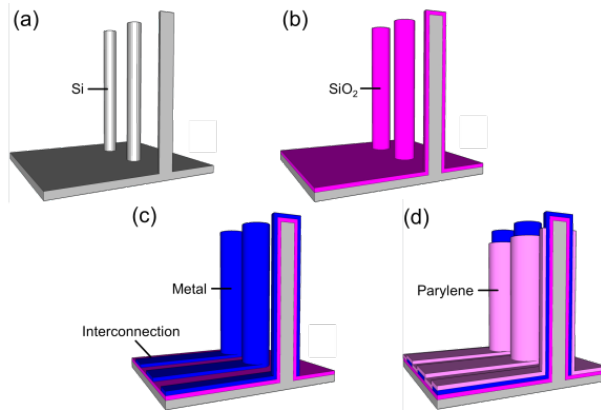


Fig. 4. 高剛性材料成膜によるシリコンプローブの剛性向上プロセス: (a)シリコンマイクロプローブ、(b)酸化膜の形成、(c)高剛性材料の形成、(d)プローブ被膜と先端開口。

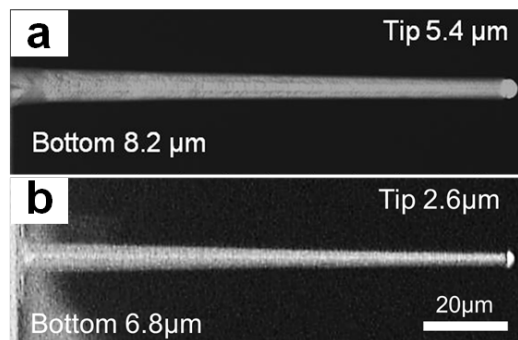


Fig. 5. 形成したシリコンプローブ (上) と Parylene/酸化膜/Ir/シリコンプローブ (下)。

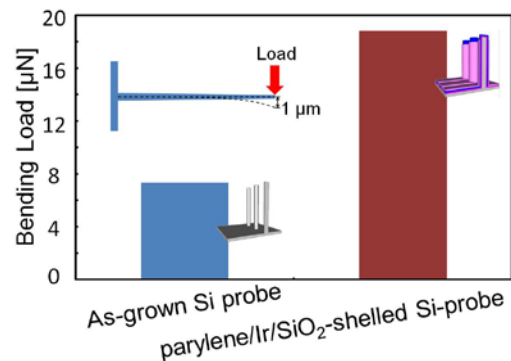


Fig. 6. シリコンプローブと Parylene/酸化膜/Ir/シリコンプローブの剛性比較。

“溶ける材料”を用いたプローブ刺入法 本研究で開発するシリコンプローブ電極は、他のシリコン電極と比較して10分の1以下の直径 (例えばUtah電極の直径は $\sim 80 \mu\text{m}$) に依存した5万倍以上の柔軟性を持つ。上記の方法では、このプローブの剛性を制御することにより、“刺入に必要な最低限の剛性を持つ”プローブ電極を実現することができる。しかし、更なる低侵襲神経電極を実現するには、柔軟プローブの刺入の手技が課題である。

この課題を解決するため、生体内で溶解する高い剛性材料をシリコンプローブ電極に予め被膜する方法を新たに提案した (Fig. 7)。例えば生体適合性の高いシルクフィブロインをプローブアレイに滴下し、その後の乾燥により硬化させることで、シリコンプローブアレイを高い剛性のシルクで被膜できる。実際にこの手法により、 $720 \mu\text{m}$ 長さのシリコンマイクロプローブの刺入を確認している。この“溶ける材料”を用いた方法は、高アスペクト比、柔軟プローブ電極を皮質内部へ刺入できるため、生体反応を低減できる新しい刺入手技として期待できる (S. Yagi IEEE MEMS 2014)。

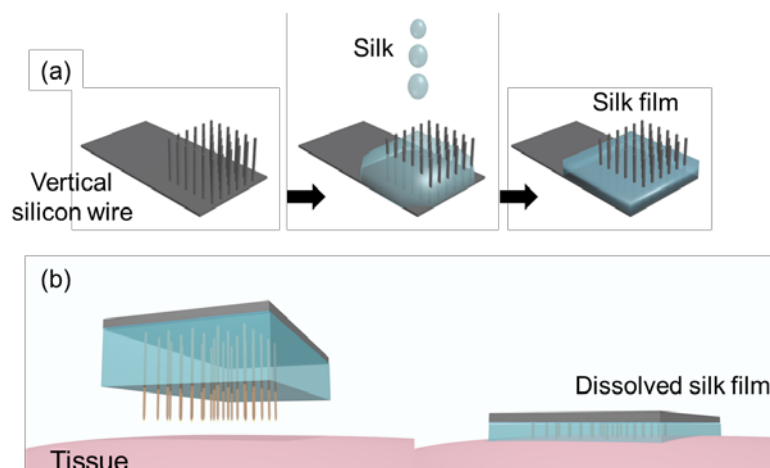


Fig. 7. “溶ける材料”を用いたプローブ刺入法. 例えば、生体適合性の高いシルクフィブロインをプローブアレイに滴下し、その後の乾燥により硬化させることで、シリコンプローブアレイを高い剛性のシルクで被膜できる。

□ 研究テーマ「ナノプローブアレイデバイスの開発」

細胞内用ナノスケールプローブアレイの集積化プロセスの確立、各種生理実験用デバイスの開発に取り組む。これらナノプローブの細胞刺入特性、細胞内電位計測、薬理搬送を各種生理実験により実証検証する。

ナノプローブ先端加工技術 ナノプローブ先端加工技術を確立した。まず、シリコン結晶成長（選択シリコンウイスカー結晶成長法）によりシリコンマイクロプローブを形成し、スプレーコート法による半導体フォトリソの塗布とシリコン等方的エッチングを用いたプローブ先端の選択的加工により、先端直径 100 nm 以下のナノプローブを製作する。次に、スパッタリング法により電極材料[例えば、プラチナ(Pt)や金(Au)]を成膜し、プローブの側壁を絶縁膜(例えば、(例えば、酸化膜や Parylene)を成膜する。最後にプローブ先端の開口を行う。この手法の確立により、ナノプローブアレイ電極の集積化が可能となった(Fig. 8) (A. Goryu et al., Nanotechnology 2012)。

細胞内電位記録 細胞間の信号伝達機構の解析を行うためには組織深部における細胞内多チャンネル計測が有力であると考えられる。しかしながら、組織深部の細胞内電位、さらには *in vivo* 計測の条件下における細胞内多点・同時記録する有効な手法はこれまでに確立されていない。本研究では上記の多点・同時細胞内電位計測実現に向け、上記のナノプローブ神経電極アレイを製作し、その電気的特性を評価した(Fig. 9)。

上記の手法で製作したナノプローブ電極デバイスの生理溶液中におけるインピーダンスは $3.0 \text{ M}\Omega$ (1 kHz)であった。更に、細胞内信号を模擬した入力信号(1.6 mV_{pp}, 1 kHz 正弦波)をPBSに加えた場合、入力信号に対して約5割の出力信号を得た。電極面積が微小であるナノプローブは、高い電極インピーダンス特性に伴う生体信号の減衰が懸念されたが、細胞内信号の電位(～70 mV)と今回のデバイス入出力比の結果より、製作したデバイスを用いて数十

mV オーダーの細胞内電位が計測できると考えられる。神経細胞ではないが、これまでにラットの筋肉細胞を用いた実験において細胞内の静止電位の計測に成功している (Fig. 10) (Y. Kubota et al., IEEE MEMS 2014)。今後は、組織深部の神経細胞の細胞内電位多点同時計測を予定している。

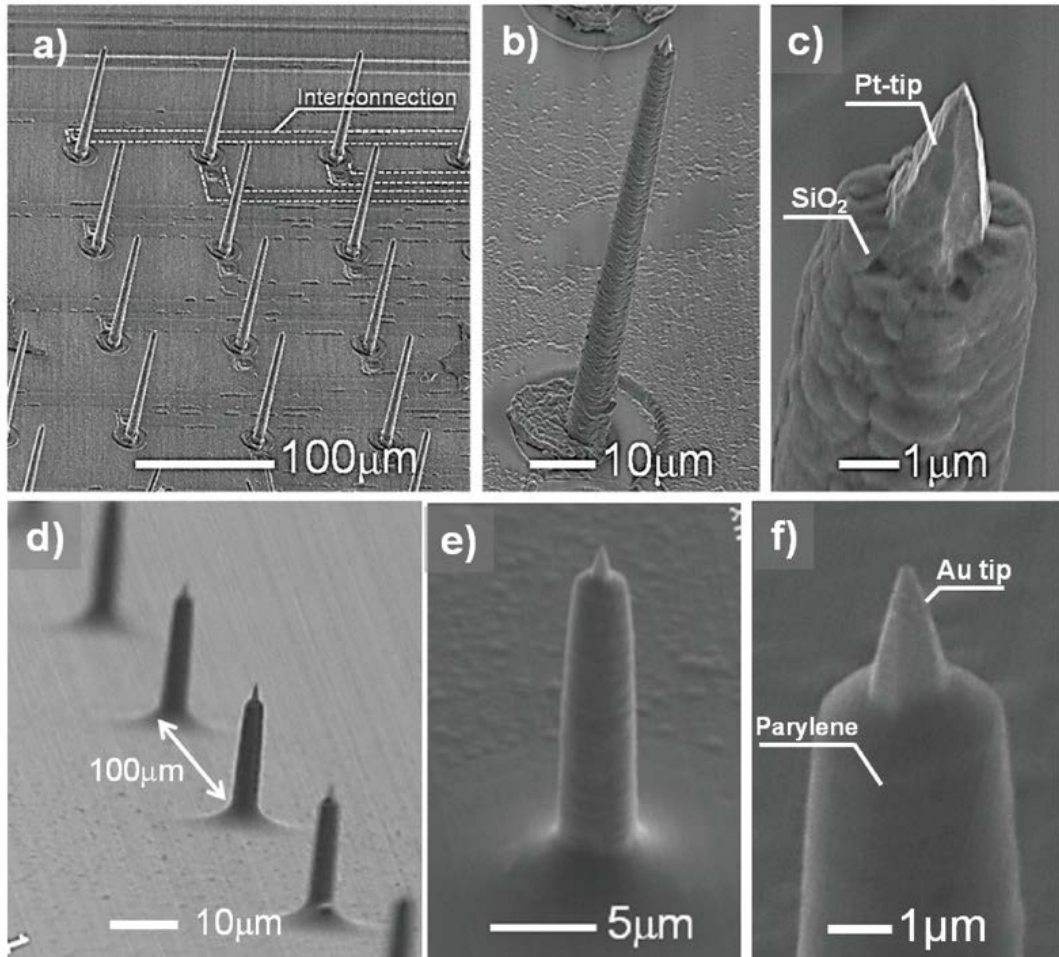


Fig. 8. ナノプローブアレイ電極の集積化. (a-c) Pt電極、酸化膜被膜ナノプローブ電極. (d-e) Au電極、Parylene被膜ナノプローブ電極.

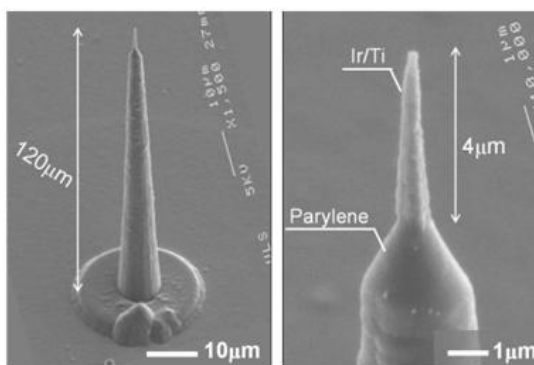


Fig. 9. 細胞内電位計測用ナノプローブ電極.

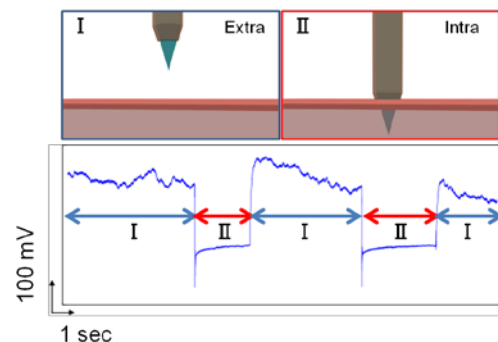


Fig. 10. 筋肉細胞(ラット)の細胞内静止電位の計測.

局所的遺伝子導入への応用 これまでに細胞への DNA 導入を目的とした、様々なナノスケールのインジェクターが提案されてきた[ガラス管、シリコン(Si)ナノプローブ やカーボンナノチューブ(CNT)]。しかし、これらのプローブは長さやアレイ化などの点で課題であった。そこで、本研究で提案する高アスペクト、ナノプローブアレイの遺伝子導入応用を新たに提案している。今回、HEK293 細胞に対し改変 YFP を用いて遺伝子導入実験を行った。培養した HEK293 細胞に対し改変 YFP を滴下、ナノプローブを細胞に対し刺入を行うことで DNA の局所的導入に成功した(協力:豊橋技術科学大学 沼野利佳准教授)(A. Goryu et al., MRS 2012), A. Goryu et al., *submitted*)。

□ 研究テーマ「光学的マイクロプローブアレイデバイスの開発」

細胞光刺激用マイクロプローブアレイの集積化プロセスの確立、生理実験用デバイスの開発に取り組む。実績のあるマイクロチューブデバイスの中空構造を“光学的プローブ”として提案し、細胞光刺激用のチューブ光学特性、刺激強度特性、波長依存性、更に微小チューブ構造の利点である光刺激局所性を検討する。細胞光刺激反応等も各種生理実験により検証する。

チューブ集積化 これまでのシリコンマイクロプローブを“鋳型”とすることで、酸化膜マイクロチューブアレイの集積化技術を確立した(M. Sakata et al., IEEE MEMS 2011)。しかし、細胞の光刺激応用を考慮した場合、マイクロチューブが酸化膜のみのため、①酸化膜側壁などからの光透過による光刺激局所性の減少、②酸化膜マイクロチューブの高アスペクト化に伴う電気的インピーダンスの増加などの問題があった。本研究では、提案するマイクロチューブ神経電極の光学的特性、電気的特性の改善を目的とし、チューブの内側にイリジウム(Ir)を形成した Ir/酸化膜マイクロチューブ神経電極の集積化技術の確立と光学特性の評価も実施した。

光学的特性において、チューブ裏面から入射した光を Ir で遮光することにより、基板表面やチューブの側壁からの光の漏れを防ぐことができ、局所性の改善が期待できる。生理食塩水中でのマイクロチューブ内における光伝搬を電磁場解析の一手法である FDTD 法を用いて解析した。この FDTD 法によるシミュレーション結果より Ir/酸化膜のチューブ構造にすることで、Ir を用いない酸化膜マイクロチューブと比較し、光の発散を防ぎ局所性が向上したことが確認できた(Fig. 11)。

FDTD 法の解析結果を基に、直径 3 μm 、長さ 30 μm のシリコンプローブ上に、チタン(Ti、20 nm)/Ir(200 nm)/Ti(20 nm)をスパッタリング法で成膜し、酸化膜(800 nm)を形成、最後にプローブ先端露出し、シリコンエッチングガス(XeF_2)を用いた犠牲層であるシリコンプローブを除去することで、Ir/酸化膜マイクロチューブアレイを形成した(Fig. 12)。

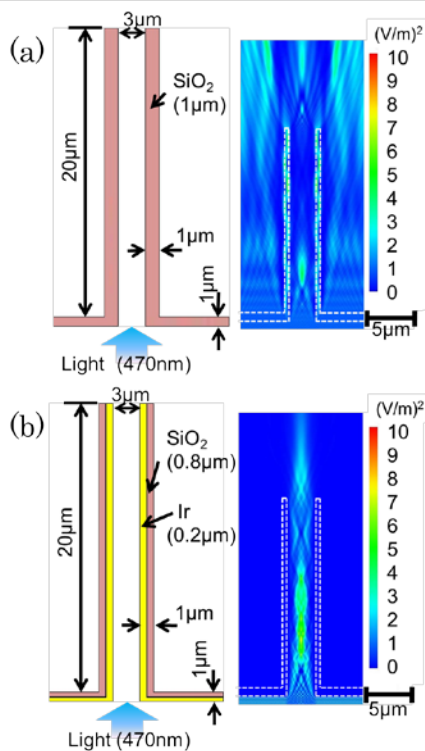


Fig. 11. 生理食塩水中での酸化膜マイクロチューブ(a)、Ir/酸化膜マイクロチューブ(a)内における光伝搬を電磁場解析結果.

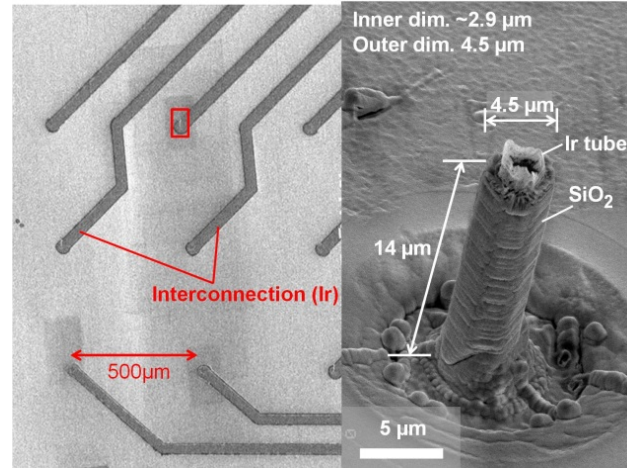


Fig. 12. 集積化した Ir/酸化膜マイクロチューブアレイ.

チューブ光学特性評価 製作した酸化膜チューブ、および Ir/酸化膜チューブの透過光の観察を行った。この観察像から各チューブデバイスを透過した光の強度分布を計算し、光強度分布画像を作成・評価した。最大強度の 1/2 の強度の幅をスポット径と定めた場合、Ir/酸化膜チューブのスポット径は 3.0 μm となった。これは、同形状の酸化膜チューブのスポット径である 9.6 μm より、高い局所性を示す結果であった(Fig. 13)。

電気的特性においては、チューブの内壁に低い溶液—金属界面インピーダンス特性を示す酸化イリジウム(IrOx)を形成することで、電極面積増加に伴うチューブ電極の低インピーダンス化が図れる。これらより、高空間分解での細胞光刺激と細胞電位測定が、Ir(IrOx)/酸化膜マイクロチューブ構造で実現可能であることが期待できる(T. Nakamura et al., IEEE MEMS 2013)。

□ 研究テーマ「IC、MEMS 集積化デバイス」

提案する神経計測用プローブ/チューブアレイの IC、MEMS 集積化プロセスを確立する。電氣的細胞測定として、増幅器、フィルタ回路、多チャンネルプローブ用のチャンネルセクター回路の集積化が出来る。これまでに、チップシステム化に向けた細胞測定用信号処理回路の設計・製作を実施した。インピーダンス変換回路(Source-follower array)を含む各信号処理回路のプローブチップへの搭載技術を蓄積した(Fig.s. 14, 15)(A. Okugawa et al., IEEE Electron Device Letters, 2011)。

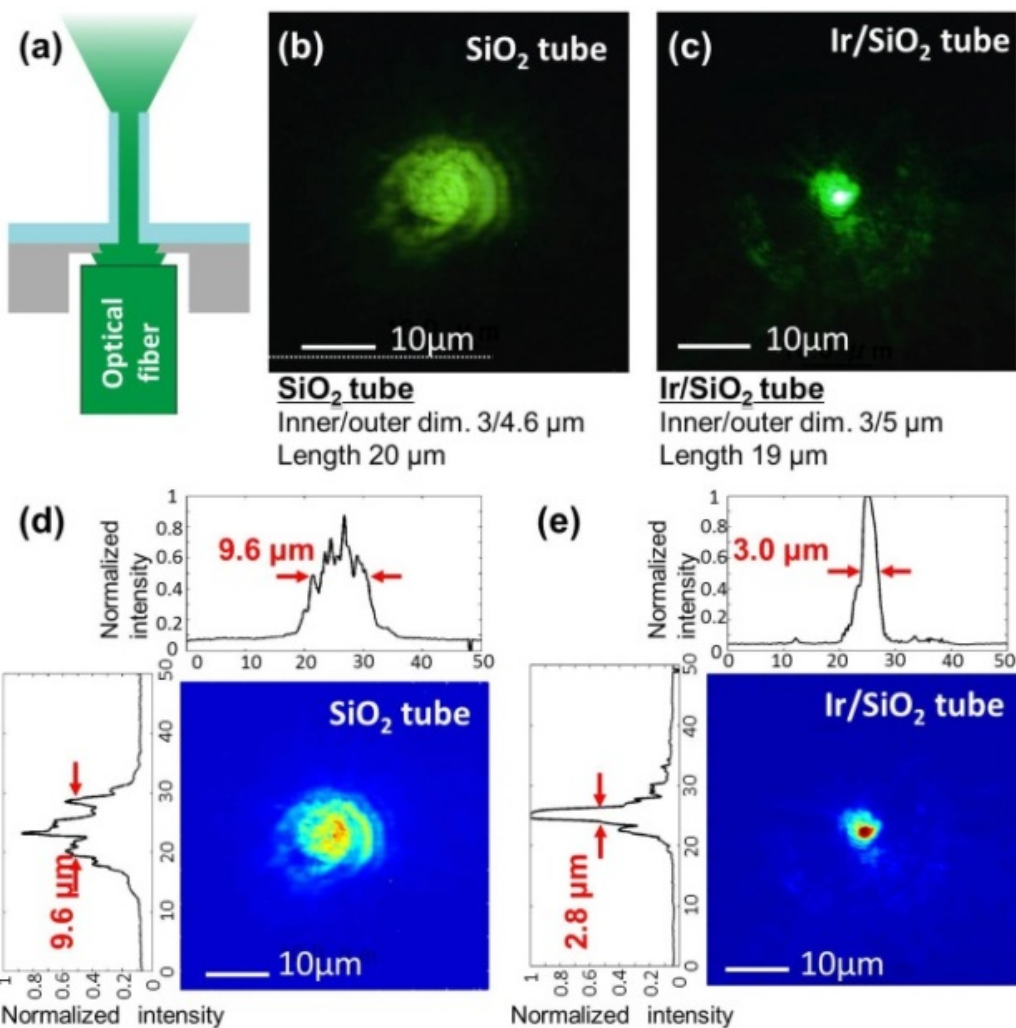


Fig. 13. 酸化膜チューブ、および Ir/酸化膜チューブの透過光の観察. (a) 評価の概略図. (b, c) それぞれ、酸化膜チューブ、および Ir/酸化膜チューブの透過光の観察. (d, e) それぞれのチューブの光強度分布. 使用した光源は 2 mW、波長 532 nm のレーザー.

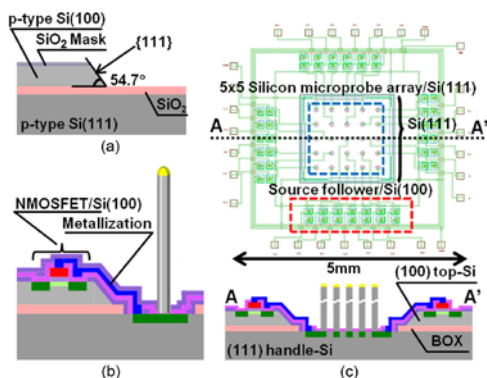


Fig. 14. 細胞測定用信号処理回路.

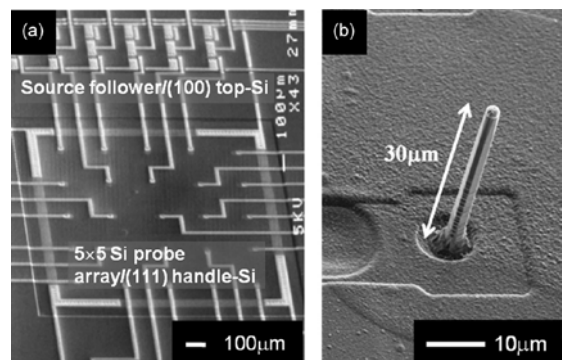


Fig. 15. MOSFET 集積化シリコンプローブ.

3. 今後の展開

□ 研究テーマ「大脳皮質用マイクロプローブアレイデバイスの開発」

これまでにない、直径数 μm のプローブの低侵襲性を証明するため、現在生体反応を評価している。長さに関しては、200 μm 長を実現したが、更にアスペクト比の高い(400 μm 長以上)プローブ電極の形成技術、これを用いた皮質内での高い空間分解能計測を目指す。

□ 研究テーマ「ナノプローブアレイデバイスの開発」

細胞内電位計測をラットの筋肉細胞を使って実証した。今後は、脳切片、更には *in vivo* 計測等の評価により、深部での細胞内電位の多点計測を実証していく。併せて、提案するナノプローブデバイスが、現在報告されている国内外の細胞内用ナノプローブの性能を上回る技術であることを証明する。

□ 研究テーマ「化学的・光学的マイクロプローブアレイデバイスの開発」

光学的マイクロプローブ(チューブ)の成果と、これまで私たちのグループで蓄積してきた技術を基に、電気計測、薬理投与、光刺激を可能とする多機能性マイクロプローブアレイデバイスに展開する。デバイスの有用性は、生理実験により検証する。

□ マイクロデバイスの量産化・実用化・産業化

脳神経の基礎研究から先端医療、更に次世代神経計測技術も含めた幅広い分野の神経計測基デバイス幹技術として、デバイス量産化の実施、更にデバイスの実用化、産業化の目処を立てる。特に、大脳皮質用マイクロプローブアレイデバイスの実用化、産業化に取り組む。

4. 評価

(1) 自己評価

下記項目を特筆できる点として記述する。

□ 研究テーマ「大脳皮質用マイクロプローブアレイデバイスの開発」

これまでにない、直径数 μm のプローブ電極アレイの形成技術と、この微小プローブによるラット大脳皮質内への刺入れが可能であることの確認、加えて各チャンネルから Action potential が計測できていることを解析の結果からも証明できており、今後の低侵襲性かつ高空間分解能な皮質内の細胞計測が期待できる結果を得ている。

□ 研究テーマ「ナノプローブアレイデバイスの開発」

高いアスペクト比のナノプローブアレイの集積化技術の確立により、組織内深部でナノプローブを用いた細胞内電位の多点計測を含む各種計測が可能となってきた。これは、既存のナノデバイス(長さ 10 μm 以下)の性能を大きく拡張できると考える。さらに、組織内深部での局所細胞内への遺伝子導入も新たに検討し、これまでに重要な結果を蓄積してきている。この結果に関しては、今後発表していく。

□ 研究テーマ「チューブアレイデバイスの開発」

高空間分解での細胞光刺激を可能とする、スポット径 3 μm の光透過を実現した。チューブ内壁

に記録用電極が形成できるため、これまでにない光刺激と細胞電位測定計測が同一位置で実現可能である多機能性神経電極プローブの実現が期待できる。

これらの成果は、例えば専門の学術誌への掲載や、センサ・マイクロデバイスの国際会議である IEEE MEMS(採択率 30%程度)に毎年複数件採択されていることから、本分野においてインパクト性のある研究成果であると客観的にも評価できる。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、中間評価を行った)。

評価結果: 課題の進捗状況は良好であり、5 年の研究期間での課題完遂が大いに期待できる。

BMI の実施にあたっては使用する電極が重要な役割を果たす。本研究者は“選択シリコンウイスキー結晶成長法”という独自の全く新しい手法を用いた電氣的神経マイクロプローブアレイの集積化技術を確認し、侵襲性が低く、高空間分解能の細胞計測を目指している。今回の研究実施期間では、新たに大脳皮質用マイクロプローブアレイの開発に加え、生体組織内の局所領域、更に単一神経細胞レベル、多数神経細胞の電氣的・化学的・光学的な神経細胞計測を可能とする各種マイクロプローブ、ナノプローブ、チューブアレイデバイス技術を開発中である。同時に当該分野の研究者との密接な研究交流を図り、フィードバックを通じて、各種マイクロデバイス技術の確立を目指している。特に、極小プローブ電極アレイ形成技術を活用した低インピーダンスの大脳皮質電極、ECoG のハイブリッド電極の開発などは BMI への貢献が注目される。

これらの成果は、専門の学術誌への掲載、センサ・マイクロデバイスの国際会議である IEEE MEMS(採択率 30%程度)に毎年複数件採択されていることから、本分野においてインパクト性のある研究成果であると客観的にも評価できる。現在の研究進捗状況は良好であり、今後、BMI の実用化にあたって中核的な寄与をなすことが期待できる。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Akifumi Fujishiro, Sou Takahashi, Kazuaki Sawada, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “Flexible Neural Electrode Arrays with Switch-matrix based on a Planar Silicon Process,” IEEE Electron Device Letters, in press.
2. Akihiro Goryu, Rika Numano, Akihito Ikedo, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “Nanoscale Tipped Microwire Arrays Enhance Electrical Trap and Depth Injection of Nanoparticles,” Nanotechnology, 2012, Vol. 23, No. 41, 415301.
3. Takeshi Kawano, Chung Yeung Cho and Liwei Lin, “An Overhanging Carbon Nanotube/parylene Core-shell Nanoprobe Electrode,” Sensors and Actuators A, 2012, Vol. 187, pp. 79-83.
4. Akihiro Okugawa, Kotaro Mayumi, Akihito Ikedo, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “Heterogeneously Integrated Vapor-liquid-solid Grown Silicon probes/(111) and Silicon MOSFETs/(100),” IEEE Electron Device Letters, 2011, Vol. 32, No. 5, pp. 683-685.
5. Akihito Ikedo, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “Out-of-plane High-density Piezoresistive Silicon Microwire/p-n Diode Array for Force and Temperature Sensitive Artificial Whisker Sensors,” Journal of Micromechanics and Microengineering, 2011, Vol.

21, No. 3, 035007.

6. Tetsuhiro Harimoto, Kuniharu Takei, Takeshi Kawano, Akito Ishihara, Takahiro Kawashima, Hidekazu Kaneko, Makoto Ishida and Shiro Usui, "Enlarged Gold-tipped Silicon Microprobe Arrays and Signal Compensation for Multi-site Electroretinogram Recordings in the Isolated Carp Retina," Biosensors and Bioelectronics, 2011, Vol. 26, No. 5, pp. 2368-2375.

(2)特許出願

特になし

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

主要な学会発表

1. Yoshihiro Kubota, Hideo Oi, Hirohito Sawahata, Akihiro Goryu, Makoto Ishida and Takeshi Kawano "A Vertically Integrated Nanoscale Tipped Microprobe Intracellular Electrode Array", IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2014, San Francisco, USA, January 2014.
2. Satoshi Yagi, Shota Yamagiwa, Tatsuya Imashioya, Hideo Oi, Yoshinobu Kubota, Makoto Ishida and Takeshi Kawano "Dissolvable Material for High-aspect-ratio Flexible Silicon-microwire Penetrations", IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2014, San Francisco, USA, January 2014.
3. Shota Yamagiwa, Hirohito Sawahata, Makoto Ishida and Takeshi Kawano "Micro-electrode Arrays for Multi-channel Motor Unit EMG Recording", IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2014, San Francisco, USA, January 2014.
4. Akihiro Goryu, Rika Numano, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, "Multisite Wide-area Depth Transfers of Nanoparticles into a Soft Material via Nanotip Probe Arrays," 17th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers '13), Barcelona. Spain, June 2013.
5. Tomohiko Nakamura, Masahiro Sakata, Akihiro Goryu, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, "Metal/Silicon Dioxide Microtube Improves Optical and Electrical Properties of Neuroprobe," IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2013, Taipei, Taiwan, January 2013.
6. Tatsuya Imashioya, Hideo Oi, Satoshi Yagi, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, "Verification of Bending Strength of Vapor-liquid-solid Grown High-aspect-ratio Silicon-Neuroprobes," IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2013, Taipei, Taiwan, January 2013.
7. Shota Yamagiwa, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, "Self-curling and -sticking Flexible Substrate for ECoG Electrode Array," IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2013, Taipei, Taiwan, January 2013.
8. Akihiro Goryu, Rika Numano, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, "Nanoprobe Array for

- Gene Transfer into Individual Cells,” 2012 MRS Spring Meeting, San Francisco, USA, April 2012.
9. Tatsuya Imashioya, Akifumi Fujishiro, Hirohito Sawahata, Haruo Toda, Akihito Ikedo, Makoto Ishida, Isao Hasegawa and Takeshi Kawano, “Hybrid Penetrating- and Planer-microelectrode Array for Simultaneous Recording of ECoG and Intracortical Neural Activity,” 2012 MRS Spring Meeting, San Francisco, USA, April 2012.
 10. Shota Yamagiwa, Akifumi Fujishiro, Akihito Ikedo, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “Layer-by-layer Nanoassembly of Iridium Oxide/Platinum-black for Low Impedance, High Charge Injecting Microelectrode Applications,” IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2012, Paris, France, January 2012.
 11. Shogo Morita, Akifumi Fujishiro, Akihito Ikedo, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “Fabrication of Force Sensitive Penetrating Electrical Neuroprobe Arrays,” IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2012, Paris, France, January 2012.
 12. Akihiro Goryu, Akihito Ikedo, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “Electrical Catching and Transfer of Nanoparticles via Nanotip Silicon Probe Arrays,” 16th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers '11), Beijing, China, June 2011.
 13. Akihito Ikedo, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “Temperature Sensitive Microwire Arrays for Artificial Whisker Electronics,” IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2011, Cancun, Mexico, January 2011.
 14. Akifumi Fujishiro, Hidekazu Kaneko, Takahiro Kawashima, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “A Penetrating Micro-scale Diameter Probe Array for in-vivo Neuron Spike Recordings,” IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2011, Cancun, Mexico, January 2011.
 15. Masahiro Sakata, Akihiro Goryu, Akihito Ikedo, Tetsuhiro Harimoto, Makoto Ishida and Takeshi Kawano, “A Vertical Micro-scale Light Guiding Silicon Dioxide Tube Array for Optical Neurostimulator,” IEEE Micro Electro Mechanical Systems (IEEE-MEMS) Conference 2011, Cancun, Mexico, January 2011.

招待講演その他

1. 河野剛士 “ナノスケールニューロプローブアレイデバイス”, 2013 春季講演会(神奈川工科大)シンポジウム, ナノバイオデバイスを利用した生命機能解明と医療応用, 第60回応用物理学関係連合講演会, 2013年3月(招待講演).
2. 河野剛士 “ニューラルインタフェースデバイスの研究”, 第1回 ICE Cube Center 研究会(第67回精密工学研究所シンポジウム, Green ICE Initiative 3rd Technical Workshop for Open Innovation), 2012年11月(招待講演).
3. Takeshi Kawano “Neural Interface Microdevices”, NBIC2 Korea-U.S.-Japan Workshop, November 2012 (Statement speaker and session moderator).
4. 河野剛士 “マイクロ/ナノワイヤーアレイセンサデバイス”, 第26回 エレクトロニクス実

装学会春季講演大会, 2012 年 3 月(招待講演).

5. 河野剛士 “ニューラルインタフェースマイクロプローブ／チューブアレイデバイス”, 立命館大学,理工学部ロボティクス学科合同セミナー, 2011 年 10 月(招待講演).
6. Takeshi Kawano “Vertically Integrated Silicon Wires for Neural Interface and Artificial Whisker Electronics”, Department seminar, KAIST, Republic of Korea, February 2011 (Invited).

受賞

研究奨励賞

学会名: 応用物理学会集積化 MEMS 技術研究会

第 4 回「集積化 MEMS シンポジウム」

受賞者: 森田翔伍、藤城彬史、池戸昭仁、石田誠、河野剛士

タイトル: 垂直配向シリコンワイヤーのフォースセンサ型バイオプローブ応用
(Force-Sensitive Three-dimensional Silicon-microwire Bioprobe Arrays)

平成 24 年 10 月

研 究 報 告 書

「社会ダイナミックスの多様性を脳活動から読む進化型強化学習」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成22年10月～平成28年3月

研 究 者: 春野 雅彦

1. 研究のねらい

社会行動における個人差のメカニズムを記述する進化型強化学習モデルの構築を狙いとする。このモデルでは社会行動に対して各人が持つデフォルトの好みと、戦略的 思考による行動選択に対し遺伝と学習の 2 要因を考えベイズ統合することで、脳活動と社会ダイナミックスの観点から個人差を説明する。特に、1)デフォルトの好みと戦略的思考が計算論的にどう統合されるのかを強化学習の理論を用いて明らかにすること、2)デフォルトの好みがどのように進化してきのかをモデルと遺伝子解析で明らかにすること、の 2 点をターゲットに計算理論、脳機能イメージング実験、遺伝子解析の統合的研究を行う。さらに、計算モデルをリアルタイム脳活動計測に応用し、各人の個性と脳活動の状況に応じた働きかけで行動の頻度を変えられるか見ることで因果性についても検討を行う。

2. 研究成果

(1)概要

様々な社会行動における個人差と関係する social value orientation が熟慮よりも直観的判断であることを示し、その中心的神経基盤は扁桃体と側坐核であることを行動実験と fMRI 実験により示した(Haruno, Kimura & Frith)。また扁桃体で働くことが知られている遺伝子多型が social value orientation と相関することを SNPs の検査により見出している(Tanaka et al. 投稿準備中)。さらに、視覚キューと報酬の連合学習時のキュー提示前に情動的な顔表情刺激を提示すると学習率が上昇し、その神経基盤は扁桃体から側坐核への情報の流れであることを見出した。報酬予測誤差が扁桃体からの信号により増強されていた(Watanabe, Sakagami, & Haruno 2013)。さらにこの現象は顔表情刺激のサブリミナル提示によっても生じることを見出した。(Watanabe & Haruno 投稿準備中)。まとめると、扁桃体はデフォルトの社会的嗜好(ある場合は無意識的な)において重要な働きをし、遺伝的要因も関与することが示唆された。同時に、デフォルトの社会的嗜好と報酬に基づく学習との統合においては側坐核の重要性が明らかとなった。

(2)詳細

研究テーマ A「進化型強化学習モデルの構築」

ゲームや実社会の行動を予測する直観的で速い無意識的の行動パターンの指標としての Social Value Orientation を用いて、自己と他者の報酬を考慮する社会的意志決定の脳過程を調べるために、ヒトを対象とする数字のワーキングメモリによる認知負荷をかけた最終提案ゲームの脳機能イメージング研究を行った。その結果、認知負荷がかかった状態で social value

orientation の傾向がより顕著になり、側坐核と扁桃体が行動依存的に活動を示した(図 1)。この結果は、側坐核の活動が直感的、熟慮的な行動を定量的に説明すること、側坐核と扁桃体の活動が、直感的で社会的な意志決定と行動選択に関与することをはじめて明らかにした。

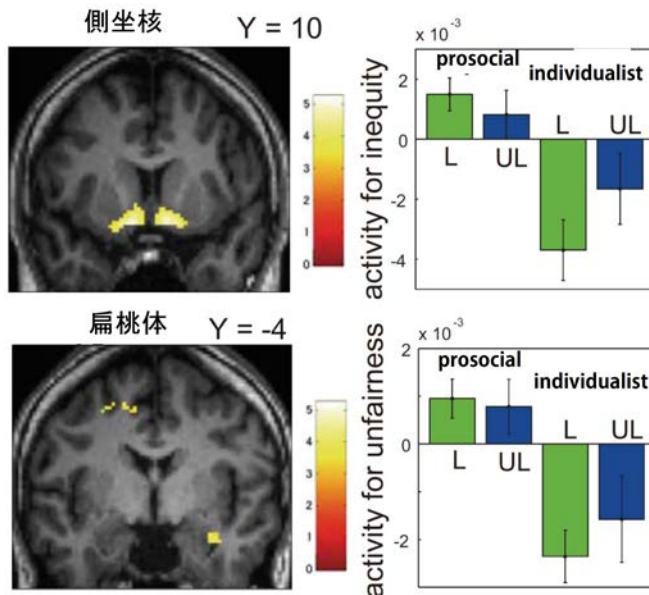


図 1. 社会的意志決定課題を行う被験者のfMRIによる脳活動イメージング
認知負荷をかけた条件(L)ではかけない条件(UL)に比べ social value orientation が顕著となり(行動は非表示)、側坐核と扁桃体が行動依存的に活動を示した。

このようなデフォルトの社会的好みと学習の関連を調べるため、キューと報酬の連合学習のキュー提示前に情動的な顔表情を提示する実験を行った(図 2)。

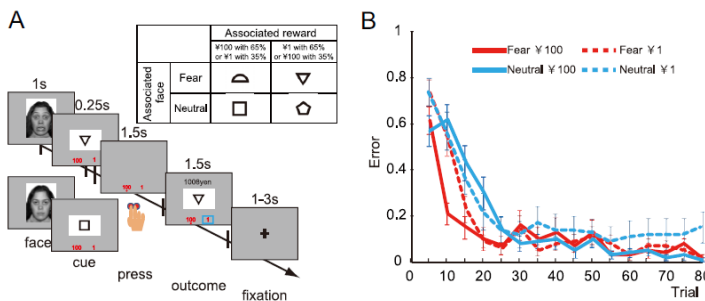


図 2 キューと報酬の連合学習において、キュー提示前の情動刺激提示が学習に及ぼす影響 被験者はキューと報酬の連合を学習する(A)。情動的な顔表情の提示により学習率の向上が見られた(B)

情動刺激の提示により学習速度が向上した。モデルを用いた解析によりこの変化は学習率の上昇に帰因された。さらにfMRIデータ解析により扁桃体と側坐核の functional connectivity の上昇率と報酬予測誤差の信号の上昇率の間の比例関係を示した。

研究テーマ B「モデルの実験的証明」

向社会的行動に関わる fMRI データに対応する被験者血液サンプルから、社会性障害関連遺伝子多型のタイピングを行った。向社会的なヒト(prosocial)39 名の被験者と利己的なヒト(individualist)について調べたところ、対数線形モデルによる解析で Social Value orientation を説明することが明らかとなった。

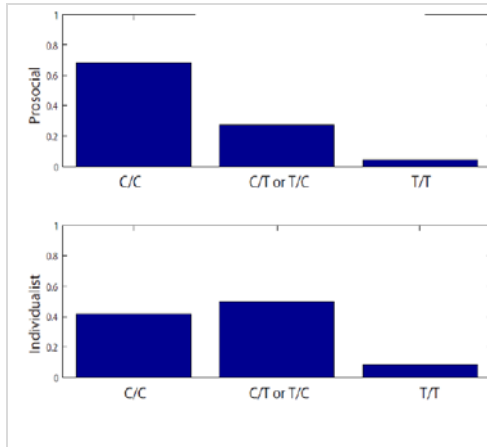


図 2. アミノ酸置換を遺伝子多型 X 2 乗検定で向社会性個人差 (prosocial vs. individualist) と有意な相関 ($p < 0.001$) をもった。

3. 今後の展開

これまでの 3 年間で、社会的な意思決定にはデフォルト的なプロセスと戦略・認知的なプロセスがあり、デフォルト的なプロセスでは扁桃体が重要な働きをすることを示してきた。残りの期間では、この扁桃体の活動が実際の社会行動にどのように影響を及ぼすのかを背後に存在する表現様式と計算メカニズムにフォーカスして明らかにする。

4. 評価

(1) 自己評価

これまでの 3 年間で、社会的な意思決定にはデフォルト的なプロセスと戦略・認知的なプロセスがあり、デフォルト的なプロセスでは扁桃体が重要な働きをすることを示すことができた。またその遺伝的要因の存在についてもある程度のデータを得た。情報解読法の研究も並行して進め、扁桃体や側坐核の信号の特性等は分かってきた。その意味で、研究は概略当初描いていた形で進んでいると考える。しかし、現状は新たな脳情報の解読法を開発し未知の神経メカニズムを解明するという段階には達していない。今後は高磁場 MRI を併用した情報解読の高度化に注力したい。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年 2 回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、中間評価を行った)。

社会的資源の分配では、人間は個人差、多様性に応じた意思決定を行う。この社会行動における意思決定における多様性を扱う計算理論を構築し、脳機能イメージング実験で検証しようという研究である。人の行動選択に対しデフォルト(生まれつきの個人差)的な過程と、戦略・認知的な過程の 2 要因を考えベイズ統合することで、脳活動と社会ダイナミックスの観点から個人差を説明する進化型強化学習モデルを用いた。現在までの研究で、認知負荷がかった状態で行動実験と fMRI 実験を行い、この条件化では、デフォルトの好みの傾向がより顕著になり、側坐核と扁桃体が行動依存的な活動を示した。この結果により、「側坐核と扁桃体の活動が、直感的な社会的意志決定と行動選択に関与する」ことを初めて明らかにした。現在の段階では、扁桃体はデフォルトの社会的嗜好において重要な働きをし、遺伝的要因も関与することが示唆された。同時に、「デフォルトの社会的嗜好」と「報酬に基づく学習」との統合においては側坐核の重要性

が明らかとなり、研究の進展状況は良好と考えられる。今後、実験の進展とともに、モデルが確立されることが期待される。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

Haruno, M, Kimura, M, Frith, C.

Activity in the Nucleus Accumbens and Amygdala Underlies Individual Differences in Prosocial and Individualistic Economic Choices Journal of Cognitive Neuroscience, (in 3rd revision).

Watanabe N, Sakagami M, Haruno M.

Reward Prediction Error Signal Enhanced by Striatum-Amygdala Interaction Explains the Acceleration of Probabilistic Reward Learning by Emotion The Journal of Neuroscience 2013 33(10):4487-93.

Suzuki S, Harasawa N, Ueno K, Gardner JL, Ichinohe N, Haruno M, Cheng K, Nakahara H. Learning to Simulate Others' Decisions Neuron. 2012 74: 1125-1137.

Sugimoto N, Haruno M, Doya K, Kawato M. MOSAIC for Multiple-Reward Environments Neural Computation. 2011 24: 577-606.

Enomoto K, Matsumoto N, Nakai S, Satoh T, Sato TK, Ueda Y, Inokawa H, Haruno M, Kimura M. Dopamine neurons learn to encode the long-term value of multiple future rewards. Proc Natl Acad Sci USA. 2011 108(37):15462-7.

Haruno, M, Frith, C and Kimura, M

Activity in the nucleus accumbens explains individual differences in rapid and intuitive social decision making Neuroscience Research Volume 71, Supplement, September 2011, Pages e104

Aramaki Y, Haruno M, Osu R, Sadato N. Movement initiation-locked activity of the anterior putamen predicts future movement instability in periodic bimanual movement. J Neurosci. 2011 31(27):9819-23

(2)特許出願

無し

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

2010 年度 日本神経回路学会論文賞 受賞

2011 年度 日本神経回路学会論文賞 受賞

NHK 大型企画「病の起源シリーズ うつ病」中で、ヒトの公平性の進化と扁桃体を関連付ける研究として取り上げられる。

研究報告書

「ベイジアンネットに基づく視覚皮質モデルと高次視覚野からの認知的情報の解釈」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 22 年 10 月～平成 28 年 3 月

研究者: 細谷 晴夫

1. 研究のねらい

近年の脳の視覚生理学の研究の発展により、視覚系のメカニズムの全体像が明らかになってきた。その知見を利用して、初期視覚野の活動を解釈することに成功した、という目覚ましい研究結果も出てきた。もし、さらに一歩進んで、高次視覚野の活動から、視覚対象物に関する認知的な情報を解釈することができれば、有用な BMI の応用が期待できる。例えば、ALS(筋萎縮性側索硬化症)のような全身の障害のある患者は、自ら意思を伝えるということが困難であるが、そういう人の高次視覚野の活動から、欲しいものは何かという情報を認知的レベルで読み出すことができれば、社会生活の質向上にも繋がるだろう。

しかしながら、現段階では、高次視覚野の性質には不明な点が多いために、その活動を十分な精度で解釈することは困難と考えられる。高次視覚野の理解を加速させるためには、抽象的で予想しづらい高次視覚野の性質を、システムティックに予測できるような数理モデルが必要不可欠と考えられる。本研究では、そのようなモデルとして、機械学習の枠組みの一つである「ベイジアンネット」に基づいた視覚モデルを構築する。すなわち、本モデルでは、視覚系が、自然画像の統計的性質を学習し、階層的なネットワーク状に表現しているとともに、そのように獲得した知識をベイズ推論によって利活用していると仮定する。これをシミュレートすることによって、実際の視覚系の性質を再現し、それを利用して、高次視覚皮質の活動を詳細に解釈する手法を考案していくことが目的である。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究の内容は、(a) 視覚系の統一理論の構築、(b) シミュレーション結果と神経科学的知見と比較、(c) モデルを用いた高次視覚野からの脳情報の解釈技術の開発、からなる。現在のところ、構築したモデルは中間視覚野までであるため、(c)はこれからである。よって、本報告書では、(a)と(b)のみを報告する。

理論の構築においては、根幹となる枠組みとして、離散多値変数を持つ階層的なベイジアンネットを用いた。通常のネットワークモデルでは連続変数を使うことが一般的だが、本研究では大規模化を考えているため、離散化によって効率化を図った。このモデルのために、尤度最大化の原理に基づいて学習アルゴリズムを構築し、自然画像を与えてシミュレーションを行い、2層の特徴表現を得た。その結果をすでに知られている神経生理学的性質と、定性的・定量的比較を行った。これらの比較により、V1(一次視覚野)の方位・周波数・位相の選択性、および盲点充填現象、V2(二次視覚野)の方位統合などの主要な性質を再現した(論

文[2,4]と会議発表[1,2,3]))。さらに、上記学習アルゴリズムを拡張し、時間構造を利用した特徴の恒常性を獲得できる学習法を開発した。これを用い、自然動画を与えてシミュレーションを行い、4層の特徴表現を得ることができ、これが上記の生理学的性質にくわえ、V2 の角度選択性、V4(四次視覚野)の曲率選択性などを再現した。自然画像からの教師なし学習モデルで、V4 の生理学的性質を再現したのは、本研究が最初となる。

上記モデルの性質と、実際の視覚野の性質をより詳細に比較するため、神経活動データを解析する研究も行った。具体的には、公開されている V2 の神経活動データを、2次モデルを用いたベイズ推定によって解析した。その結果、V2 ニューロンの表現する特徴は、似た方位の統合がほとんどで、本研究のモデルから予測されたものとも適合していた。一方、古典的な位置や回転に関する恒常性は限定的という結果もあり、モデル設計への重要なフィードバックとなる(会議発表[4,5])。

(2) 詳細

本研究では、多値ベジアンネットという枠組みを、視覚系モデルとして用いる。これは、ユニット(ニューロン、もしくはコラムのようなニューロン群を想定)の状態を on/off に単純化するとともに、多数のユニットをグループ化し、同時に1つのみ on になれるスパース制約を課していると見ることができる(スパース性は実際の神経系に広く見られる)。このような単純化により、通常の連続変数のネットワークモデルよりも効率を上げ、大規模化を目指すことができると考えられる。このようなモデルのために、尤度最大化に基づいた教師なし学習アルゴリズムを設計した。そして、自然画像入力に適用することによって、視覚皮質の V1 単純型細胞、および V2 細胞の古典的な受容野特性が定性的・定量的に再現できることを示した。定量的な神経科学データとしては、De Valois らの V1 の方位・周波数選択性や、Anzai らの V2 の方位統合の性質と比較した。さらに、本モデルは、ベイズ推論によって、入力から内部状態を推論するボトムアップの計算だけでなく、内部状態から入力の一部を推論するトップダウンの計算も実現できる。これを利用して、Matsumoto らが V1 に発見した盲点充填の現象を再現した。これらから、自然画像の統計的性質を学習することで、初期視覚系の古典的・非古典的な受容野特性が再構成できることが示せた。ここまでの結果を論文にまとめ、学会発表を行った(論文[2,4]と会議発表[1,2])。

ここまでで構築したモデルでは、視覚皮質で重要な性質である「恒常性」が再現できない。恒常性とは、入力のあるパラメタを変化させても、ニューロンの反応があまりかわらない性質である。このような性質を、自然画像から学習できるようにするため、上記の学習アルゴリズムを拡張し、時系列データから、「時間的に変化の遅い特徴」を抽出するようにした。これを用い、自然動画から V1 の複雑型細胞に相当するような「位相恒常性」を再現した(会議発表[3])。

ここまでの理論に基づき、4層からなるネットワークの学習シミュレーションを行った。4層は、V1 単純型・複雑型細胞、V2、V4に相当し、ユニット数は約1万5千個、パラメタ数は約150万個と、同種のネットワークモデルとしては中規模と言える。比較する生理学データとしては、上述のもの他に、Ito と Komatsu が発見した V2 の角度選択性と、Pasupathy と Conner が発見した V4 の曲率選択性を採用した。採用した理由としては、古典的な視覚生理学では

中間視覚野が幾何学的パラメタを表現している仮説が主流で、その代表的な研究だからである。シミュレーションとの比較の結果、両者とも定性的・定量的にある程度適合していた。

一方、本モデルで自然画像から学習したV2に相当する表現が、どの程度実際のV2と近いかを調べるため、サルのV2の神経活動データを解析した。具体的には、神経科学データ共有サイトで公開されているGallantラボのV2データを用い、ParkとPillowによって提案されたBayesian spike-triggered covariance analysisをV2用に改変した解析手法を適用することで、V2細胞の受容野を再構成した。この方法は、刺激とそれに対する反応のデータから、ニューロンの反応を予測する2次のモデルをベイズ推定することができ、これから選択性と恒常性を同定することができる。この解析の結果によれば、V2の表現は似た方位の線分を統合したものがほとんどを占めており、モデルから予測したものとよく似ていた。一方、位置や角度に関する恒常性は限定的という結果も出ており、当初設計したモデルで予測したものとは異なっており、モデル設計に対する重要なフィードバックになった(会議発表[4,5])。

3. 今後の展開

この3年の研究によって、視覚系モデルの基本的な設計は完成しており、また中間視覚野(V4野)までの再現もほぼできたと考えている。高次視覚野(IT野)の再現へのめどもほぼ立ったといってよく、残りの期間では、モデルの大規模化を試みる予定である。比較する生理学の知見としては、物体のパーツ表現や、顔の表現などを考えている。余裕があれば、複数のモダリティを持つ視覚入力(動きや立体視など)の階層学習も行いたい。こうして構築したモデルに基づき、Gallant ラボから公開されている高次視覚野のfMRIデータなどを用いて、解読技術に繋げていきたい。

4. 評価

(1) 自己評価

この3年の期間で、初期から中間視覚野までの代表的な性質を再現できるような、階層的な視覚系モデルを実現できた。特に、自然画像の学習からV4の再現に成功した、初めての研究である。高次視覚野の再現にめどを付けることができたことから、高次視覚野からの脳情報の解読に向けての重要な足がかりになると考えている。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、中間評価を行った)。

本研究では、高次視覚野の活動から、視覚対象物に関する認知的な情報を解読し、BMIに活用することを前提として、機械学習の枠組みの一つである「ベイジアンネット」に基づいた視覚数理モデルを構築することを試みている。視覚系が自然画像の統計的性質を学習し、これを階層的なネットワーク状に表現し、ベイズ推論によって利活用していると仮定した。離散多値変数を持つ階層的なベイジアンネットについて自然画像を与えてシミュレーションを行い、その結果をすでに知られている神経生理学的性質と比較し、一次視覚野の方位・周波数・位相の選択性、および盲点充填現象、二次視覚野の方位統合などの主要な性質を再現した。また、拡張モデルにおいて、二次視覚野の角度選択性、四次視覚野の曲率選択性などを再現した。

自然画像からの教師なし学習モデルで、V4 の生理学的性質を再現したのは、本研究が最初となる。現在までの研究進捗は順調であり、今後の高次視覚野についての学習モデルの確立が期待される。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Haruo Hosoya. Bayesian interpretation of border-ownership signals in early visual cortex. In International Conference on Neural Information Processing (Lecture Notes in Computer Science, Volume 6443/2010), pages 1–8, 2010.
2. Haruo Hosoya. Modeling V1 and V2 by multinomial multilayer belief net, NIPS 2010 workshop on Deep Learning and Unsupervised Feature Learning, 2010.
3. Atushi Hashimoto, Haruo Hosoya. Abstract Category Learning. European Symposium on Artificial Neural Networks, Computational Intelligence and Machine Learning (ESANN), 2011.
4. Haruo Hosoya. Multinomial Bayesian learning for modeling classical and non-classical receptive field properties. Neural Computation, 24(8):2119–2150, 2012.
5. Hiroki Terashima, Haruo Hosoya, Toshiki Tani, Noritaka Ichinohe, Masato Okada. Sparse coding of harmonic vocalization in monkey auditory cortex, Neurocomputing Volume 103, 14–21, 2013.

(2) 特許出願

無し

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. Haruo Hosoya. Multinomial multilayer belief net model reproducing properties of V1 simple cells and V2. Computational and Systems Neuroscience, February, 2011. Poster presentation.
2. Haruo Hosoya. Multinomial Bayesian model of Early Visual Cortex. The 21st Annual Conference of the Japanese Neural Network Society, December, 2011. Poster presentation.
3. Haruo Hosoya. Invariance learning with multinomial Bayesian network: V1 complex cells and beyond. Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, September, 2012. Poster presentation.
4. Haruo Hosoya, Kota Sasaki, and Izumi Ohzawa. V2 receptive field structure revealed by Bayesian spike-triggered analysis. Society for Neuroscience, October, 2012. Oral presentation.
5. Haruo Hosoya, Kota Sasaki, and Izumi Ohzawa. Estimating invariant dimensions in V2. Neuro 2013, June, 2013. Oral presentation.

研究報告書

「脳情報の解読による幼児特有の認知的世界の解明」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 22 年 10 月～平成 28 年 3 月

研究者: 森口 佑介

1. 研究のねらい

本研究では、脳情報を利用して、幼児特有の認知的世界を解明することを目的とする。具体的には、発達心理学などから報告されている、成人には知覚できない空想の存在 (Imaginary Companion, IC) を、幼児がいかに認識しているかについて、心理学実験、視線計測技術、および近赤外分光法 (NIRS) による脳情報の解読を通してアプローチする。このような検討は、以下の点で革新的な意義をもつ。

1 つは、新しい乳幼児観を提唱するという意義である。19 世紀までは、乳幼児の心の世界は「白紙」だと言われていたが、20 世紀後半までには、実験法の広がりにより、成人と同等の能力を発達早期から持つという「有能な」乳幼児像が提唱された。しかしながら、これらは、「乳幼児の知覚・認知能力が、いつ成人のもとのと同等になるのか」という議論であり、彼らが成人には知覚できない対象を知覚するなどの、成人とは異なる認知的世界を有している可能性については考慮されていない。研究者は、脳情報を解読する方法を確立し、応用することで、幼児が成人とは質的に異なる認知的世界を持つという「異なる」乳幼児像を科学的に証明し、認知発達の理論に革命的な変化を起こすことが可能であると考えている。

もう 1 つは、診断や療育への応用である。ことばを話すことが未発達な乳幼児の心理・生理状態は、様々な指標によって調べられてきたが、いずれの指標もその情報量に乏しい。乳幼児の脳情報を計測し、利用することで、その情報量の多さから、乳幼児の心理・生理状態の推測がより明確かつ正確になる可能性があり、小児医学や心理学に多大な貢献をする可能性を秘める。

本研究では、子どもの持つ IC について、以下の 3 点を実証的に検討する。

① IC を生み出す認知・脳内メカニズムの探求

IC を持つ子どもと持たない子どもを比較することで、IC を生み出す認知・脳内メカニズムを探求する。特に、先行研究から、両者の違いは他者認識能力にあることが示唆されているので、他者認識能力に焦点を当てて検討する。

② 子どもは IC を現実認識しているか

子どもが IC を現実の他者と同様に認識しているかを検討する。具体的には、現実の他者との相互作用時に子どもが見せる行動や脳活動を指標として、IC と相互作用するときにそれらの行動が産出されるかを検討する。

③ IC を持つ適応的意義の探求

IC を持つことが子どもの発達にいかなる意義があるのかを検討する。先行研究から、IC の役割は子どもの寂しさ紛らわせという情緒的補償仮説が提案されているが、本研究では IC を持つことが子どもの認知発達に寄与する可能性を検討する。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究は、脳情報を利用して、子どもの持つ空想の他者(IC)に焦点をあて、幼児特有の認知的世界を解明することを目的とした。先行研究がほとんどない挑戦的な研究であるため、これまで 3 年間は心理学的な実験を中心に研究パラダイムの開発に焦点をあて、それらに基づき視線計測および脳機能計測の研究を実施してきた。

得られた成果は、以下の通りである。まず、心理学的実験および行動観察を通じて、IC を持つ子どもは、持たない子どもよりも、他者の心への感受性が一部高いことが示された。また、養育環境としては、子どもの心への働きかけが多い親を持つ場合、そうではない親よりも、子どもはICを持ちやすいことも示された。次に、本来であれば子ども自身のICを扱うべきだが、子どもは他者とICを共有したがないという問題がある。そのため、実験的に扱えるパラダイムを開発した。具体的には、実験者がICを持つという状況を設定し、その他者に対して心理学的特性や生物学的特性を帰属すること、また、その目に見えない他者の「動き」に対して、現実の他者の行動を知覚したときと同様の行動や脳活動を示すことが明らかになった。さらに、子どもがICを持つことの意義として、ICと相互作用することで、認知発達が促進される可能性も示された。

(2) 詳細

① IC を生み出す認知・脳内メカニズムの探求(研究成果(1)-2, (1)-3, (1)-4, (3)-1,(3)-3,(3)-5))

IC を持つ子どもと持たない子どもを対象に、1)幾何学図形の動きに心理学的・生物学的特性を帰属するか、2)誤信念理解(他者が誤った信念を持つことの理解)、3)表情理解(表情からの感情理解)、4)感情制御理解(他者が感情を制御することの理解)、5)親の養育態度、において違いがみられるか否かを検証した。その結果、IC を持つ子どもは、持たない子どもよりも、1)では幾何学図形に生物学的特性を帰属させること、2)においてははやや誤信念理解が高いこと、5)においては親がより子どもの心に対して働きかけること、が明らかになった。それ以外には違いがみられなかった。これらの結果は、IC を持つ子どもは、持たない子どもよりも、他者への感受性が高いこと、感情理解についてはほとんど違いがないことを示唆している。親の養育態度については、先行研究から、親の子どもへの働きかけは子どもの他者認識能力を促進することが示されているため、親の養育態度が他者認識能力を高め、それがICの生成と関連している可能性がある。

② 子どもはICを現実認識しているか(研究成果(1)-2, (3)-1,(3)-3,(3)-5))

子どもがICに対してリアリティを感じているかどうかを検討した。具体的には、子どもが、現実の他者に対して示す行動を、ICに対して示すかを検討した。まず、心理学的手法を用いて、子どもが、現実の他者と目に見えない他者に対して、心理学的・生物学的特性を帰属すること、ICを持つ子どもはその傾向が強いことを示した。次に、より客観的な手法として、視線計測を実施した。具体的には、現実の他者の行動を知覚しているときに生じる顔に対する視線停留が、目に見えない他者の行動を知覚しているときにもみられることを示した。このような行動は幼児においてのみ認められ、大人では見られなかった。さらに、同様のパラダイム

を用いて、幼児の運動野の活動を NIRS で計測した。その結果、大人では、現実の他者の行為知覚時のみ運動野が活動したが、幼児においては、現実の他者および目に見えない他者の行為知覚時にそれらの活動が認められた。これらの結果は、幼児が目に見えない他者に対して、現実の他者に対するのと同様の反応を示すことを示唆している。

③ IC を持つ適応的意義の探求(研究成果(1)-1, (1)-3, (1)-5, (3)-2,(3)-4,(3)-6))

IC を持つことが認知発達にいかなる寄与をするかを検討した。具体的には、実験者の IC として紹介したぬいぐるみとインタラクションをすることによって、実行機能の発達が促進するかを検討した。その結果、そのようなインタラクションをしない子どもと比べて、有意に実行機能の課題の成績が向上することを示した。この結果は、IC を持つことが、子どもの認知発達に重要な意味を持つことを示唆している。

3. 今後の展開

まず、①に関しては、まだまだ証拠が十分ではないので、IC を持つ子どもと持たない子どもの違いを、さらに検証していく。これまでは誤信念理解や感情理解などの高次の他者認識を扱っていたが、これまでの結果を踏まえると、より低次の他者認識に着目する必要がある。今後はバイオロジカルモーション知覚(光点の動きから生物らしさを知覚すること)や顔検出(複数の刺激の中から顔を検出すること)などの発達早期からみられる他者認識能力の検討を実施する。

②については、実験パラダイムを変えながら、子どもが目に見えない他者について感受性があることを示していく。これまでは、ボールを運ぶなどの単純な他者の行為知覚だったので、今後は他者のコミュニケーション場面などを子どもに示した際の視線や脳活動を検討する。

最後に、③については、これまでは行動実験でしか検討できていないため、脳機能計測を用いて、IC とのインタラクションが前頭葉の活動を促進するかを検討する。

4. 評価

(1) 自己評価

さがけ領域会議でのディスカッションを通じて、一部当初の計画を変更して実施した面もあるが、全般的には子どもの IC 認識を視線計測や脳機能計測で検討していくという当初のねらいに沿って実施できている。具体的には、①の IC を生み出す認知メカニズム、②の実験パラダイムの開発、③の適応的意義に関しては、仮説を支持する実験結果が得られている。ただ、これまでの研究は、研究パラダイムの開発が中心となり、心理学実験や視線計測が主だったため、今後は脳機能計測研究を加速させていきたい。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、中間評価を行った)。

Image Companion(IC; 幼児特有の空想的な友達)に注目し、幼児の認知的世界を解明するというユニークな目的を持つが、心理学的実験、視線計測、および近赤外分光法(NIRS)による脳情報の解読を通して科学的アプローチを図るという当該領域では新しく、かつ地道な研究を成功させつつある。この研究により、乳幼児が、成人と異なる認知的世界を持つという「新しい

乳幼児観」を提唱し、さらに、得られた脳情報を幼児の発達状況の指標として用い、「診断や療育」への応用を図ることが期待される。心理学的・行動学的研究では、IC を持つ幼児は、他者の心への感受性が高く、養育環境としては、親の子どもの心への働きかけが多いことが明らかにされた。これに基づいて開発した実験パラダイムを用い、IC を持つ幼児は心理学的特性や生物学的特性を実験的に設定した対象に帰属させやすいこと、その目に見えない他者の「動き」に対して、現実の他者の行動を知覚したときと同様の行動や脳活動を示すことが明らかとされた。客観的な実験手法として視線計測および、NIRS による脳活動変化の測定を通じ、以上の行動結果を裏打ちする結果を得ている。実験手法の開拓から出発した研究は、順調に推移している。今後、前頭葉を含む脳活動研究が進展することを期待したい。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Moriguchi, Y., & Hiraki, K. (in press). Behavioral and neural differences during two versions of cognitive shifting tasks in young children and adults. *Developmental Psychobiology*,
2. Moriguchi, Y. & Shinohara, I. (2012). My neighbor: Children's perception of agency in interaction with an imaginary agent. *PLoS ONE* 7(9): e44463. doi:10.1371/journal.pone.0044463
3. Moriguchi, Y. (2012). The effect of social observation on children's inhibitory control. *Journal of Experimental Child Psychology*, 113, 248-258.
4. Moriguchi, Y., Matsunaka, R., Itakura, S., & Hiraki, K. (2012). Observed human actions, and not mechanical actions, induce searching errors in infants. *Child Development Research*. Article ID 465458, 5 pages doi:10.1155/2012/465458
5. Moriguchi, Y., & Hiraki, K. (2011). Longitudinal development of prefrontal function during early childhood. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1, 153-162.

(2) 特許出願

特になし

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. 森口佑介(印刷中)おさなごころを科学する 新曜社 (単著)
2. Moriguchi, Y., & Hiraki, K. (2013). Developmental relationship between executive function and the prefrontal cortex in young children. In R. O. Collins & J. L. Adams (Eds), *Prefrontal Cortex: Developmental Differences, Executive and Cognitive Functions and Role in Neurological Disorders*. NY: Nova Science Pub Inc, pp155-174. (分担執筆)
3. Moriguchi, Y., & Shinohara, I., (2013). Children's perception of agency in interaction with an imaginary agent. Biennial meeting of the Society for Research in Child Development, Seattle, WA, April 18-April 20. (学会発表)
4. 森口佑介(2012)わたしを律するわたし 京都大学学術出版会 (単著)
5. プレスリリース「幼児の空想の友研究」読売新聞(2012/9/19) 朝日新聞(2012/10/25)
6. プレスリリース「子どもの脳 発達に個人差」日本経済新聞(2012/2/15) 新潟日報(2012/2/26)