

4-2 人の脳機能改善及びパフォーマンス向上のための研究開発：脳を適切に作動させる抑制機構の重要性

4-2 *Improving Human Brain Function and Performance: Importance of Inhibitory Systems for Proper Functioning of the Brain*

内藤 栄一 朴 志勲 守田 知代

NAITO Eiichi, PARK Jihoon, and MORITA Tomoyo

脳が正常に機能するためには、神経細胞の興奮と抑制のバランスが重要である。このうち抑制機構は、秩序だった神経活動のために必須である。我々は、脳神経系の抑制機構が調整する、神経系の適切な興奮と抑制のバランスが、脳を正常に機能させ、健全なパフォーマンスを実現するための最重要要素であるという仮説を立て、脳の活動だけでなく、活動の抑制にも着目した研究を行っている。我々は、機能的磁気共鳴画像法により計測できる抑制機構の実証的研究によって脳の情報処理機構の理解を深化させるだけでなく、計算モデルによるシミュレーションも導入して、包括的な理解を促進している。これらの基礎的な知見に基づき、人の脳機能を改善し、パフォーマンスを向上させることのできる技術の研究開発を行っている。このような研究開発は、健康、福祉、教育などの分野にイノベーションを起し、超高齢日本社会で顕在化している認知・運動機能の低下などへの対処も可能にする。

The balance between neuronal excitation and inhibition is important for normal functioning of the brain. Especially, the inhibitory systems are essential for orderly neural activity. We hypothesize that the proper balance of neuronal excitation and inhibition tuned by the inhibitory systems is the most important factor for the proper functioning of the human brain and healthy performance. We are not only deepening our understanding of the brain's information processing through empirical investigations of inhibitory systems that can be measured with functional magnetic resonance imaging, but introducing simulations using computational models to promote comprehensive understanding. Based on these fundamental findings, we are conducting research and development of technologies that can improve human brain functions and enhance performance. Such approaches will bring innovation to the fields of health, welfare, and education, and allow us to address the decline in cognitive and motor functions that is becoming apparent in the super-aged Japanese society.

1 まえがき

ヒトの脳には一千から二千億個の神経細胞が存在するといわれ、大脳皮質だけでも百数十億個の細胞が存在するといわれている。このような膨大な脳神経細胞を使って脳が正常に機能するためには、神経細胞の秩序だった活動が必要である。脳神経系の抑制機構は、この秩序ある神経活動にとって必須である。我々は、脳神経系の抑制機構が調整する、神経系の興奮と抑制の適切なバランスが、人の脳を正常に機能させ、健全なパフォーマンスを実現するための最重要要素であるという仮説を立て、脳の活動だけでなく、活動の抑制

にも着目した研究開発を行っている。

神経系の抑制機構を詳細に調査するためには、侵襲的な電気生理学的手法が必要になる。しかし、このような侵襲的な方法は、ヒトを対象とした研究には使えない。そこで、我々は、機能的磁気共鳴画像法(functional magnetic resonance imaging; fMRI)で計測できる人の神経系の抑制機構を対象にして研究を進めている。fMRIで計測できる血中酸素濃度依存性(Blood oxygenation-level dependent; BOLD)信号は、細胞活動を起こすためのシナプス活動量とよく相関する[1]。BOLD信号には大きく分けて2種類あり、一つは脳の活動を示す正のBOLD信号、もう一つは活動の抑制を

反映するとされる負の BOLD 信号である [2]-[8]。我々は、人が認知・運動課題を遂行する際に、様々な脳領域で計測される負の BOLD 信号に着目し、脳の領域間で起こる抑制機構の調査を進めている。負の BOLD 信号は、BOLD 信号の減少を意味する。BOLD 信号は主にシナプス活動という神経系への入力と関係しているので、負の BOLD 信号はこの入力の減少や抑制を反映すると考えることができる。

脳の抑制機構の機能的意義の理解を促進するためには、脳を実際に計測する実証的研究だけでは限界がある。そこで、我々は主にスパイクニューロンモデルを用いた計算モデルによるシミュレーションにより、脳の計測では実証が難しい現象を、シミュレーションを通して再現し、抑制機構の機能的意義を証明する研究も行っている。このような計算モデルによるシミュレーションは、脳情報通信融合研究センター (CiNet) が目指す人工脳 (CiNet Brain) の作成に資するものである。

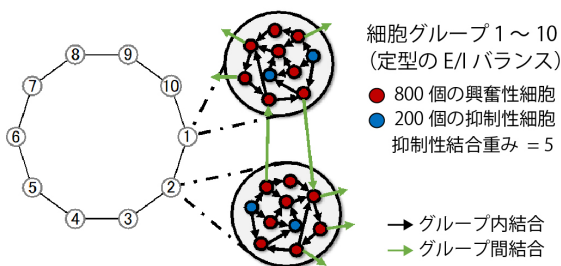
本稿では、まず、2 で、ネットワーク情報処理における抑制機構の機能的意義に関する計算モデルのシミュレーション結果を紹介する [9][10]。ここでは、脳の局所的な抑制の減弱が、ネットワークの情報伝達量の減少を引き起こす可能性を紹介する。続いて、これまで我々が行ってきた実証的研究のうち、いくつか焦点を絞って紹介する。若年成人が、単純な右手の感覚運動課題を行う際の脳活動を fMRI で計測すると、運動とは無関係な視覚野や聴覚野で起こるクロスモダル

抑制や左右第一次運動野 (以下、運動野と略す) 間の半球間抑制機構による同側 (右) 運動野の抑制などを観察することができる [11]-[13]。重要なことに、これらの抑制機能は成長とともに発達し、高齢化とともに低下する [12][13]。そこで、3 では、クロスモダル抑制の機能的役割や発達の特徴などに関する研究成果を紹介する [12]。その後、4 では左右運動野間の半球間抑制について解説する。ここでは、右手運動中の同側 (右) 運動野の抑制 (= 左運動野から右運動野への抑制) の機能について紹介しながら、これが高齢化とともに機能低下し、この抑制機能の低下が右手指の器用さに悪影響を及ぼすことを示す [14]。最後に、5 で高齢化により低下した左右運動野間の半球間抑制機能は両手指のコーディネーショントレーニングにより再活性化でき、これが手指の器用さという運動パフォーマンスの改善にもつながるとい最新の研究成果を紹介する [14]。

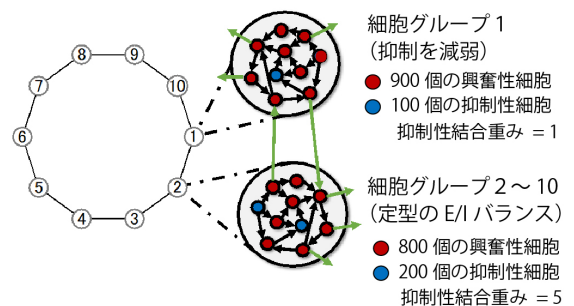
2 脳の局所的な抑制の減弱が引き起こすネットワークの情報伝達量の減少

脳内での抑制機構の重要性を理解するため、脳内で局所的に変化した興奮性と抑制性細胞の活動のバランス (Excitation/Inhibition バランス: E/I バランス) の変化がネットワーク内の細胞の自己組織化や情報伝達に与える影響を、興奮性細胞と抑制性細胞の活動を表現するスパイクニューロンモデル [15] を用いて構成した計算モデルを用いて調査した。このモデルでは、

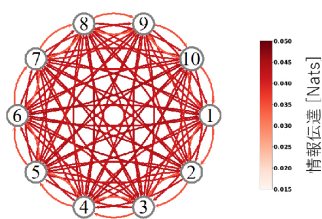
a 定型の E/I バランスをもつスパイクニューロンモデル



b 抑制を減弱させたスパイクニューロンモデル



c 細胞グループ間での情報伝達



d 細胞グループ間での情報伝達

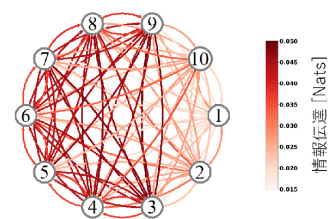


図 1 スパイクニューロンモデルによるシミュレーション

a: 定型の E/I バランスをもつスパイクニューロンモデル b: 抑制を減弱させたスパイクニューロンモデル c: a のモデルでの細胞グループ間での情報伝達 d: b のモデルでの細胞グループ間での情報伝達

一つの脳領域を想定した細胞グループ10個でネットワークを構成した。一つの細胞グループには1,000個の細胞を配置した。大脳皮質の興奮性細胞と抑制性細胞の数の比はおよそ4対1といわれているので、各細胞グループには、800個の興奮性細胞と200個の抑制性細胞を用意した。各細胞は各細胞グループ内及び細胞グループ間で結合した。この状態を定型としてシミュレーションを行った(図1 a)。シミュレーションでは、各細胞間の結合荷重は可塑性をもち、生理学的に妥当なヘブ則の一種であるスパイクタイミング依存性の可塑性則 [16] によって自己組織化された [9][10]。

このようにして作成したモデルにおいて、局所的な細胞グループ内のE/Iバランスの変化が、ネットワーク内の情報伝達に与える影響を調査するため、ネットワーク中の一つの細胞グループの抑制性細胞の数及び結合重みを変化させてシミュレーションを行った(図1 b)。その結果、E/Iバランスが定型(抑制性細胞=200個、抑制結合重み=5)の状態(図1 a)から、抑制性細胞の数と結合の重みを減少(抑制性細胞=100個、抑制結合重み=1)させると(図1 b)、細胞グループ間の情報伝達が低下することがわかった(図1 c、d)。さらに、抑制を減弱させた細胞グループと結合をもつ細胞グループ間の情報伝達量が減弱するだけでなく、抑制が弱い細胞グループと直接結合を持たない細胞グループ間同士でも情報伝達量が減弱することを確認した(図1 d)。これは局所的な抑制機能の低下が、ネットワーク全体の情報処理の低下につながる可能性を示唆している。

以下で詳しく述べるが、人の脳では高齢化に伴い、様々な脳領域で抑制機能が低下している。このシミュレーション結果は、抑制機構が十分に機能していない脳領域があると、その領域から別の領域への情報処理能力が低下し、ひいては脳のネットワーク全体の情報処理能力も低下することを示しており、高齢者の脳ではこのような現象が起きている可能性を示唆している。

3 クロスモダル抑制の機能的役割と発達的特徴

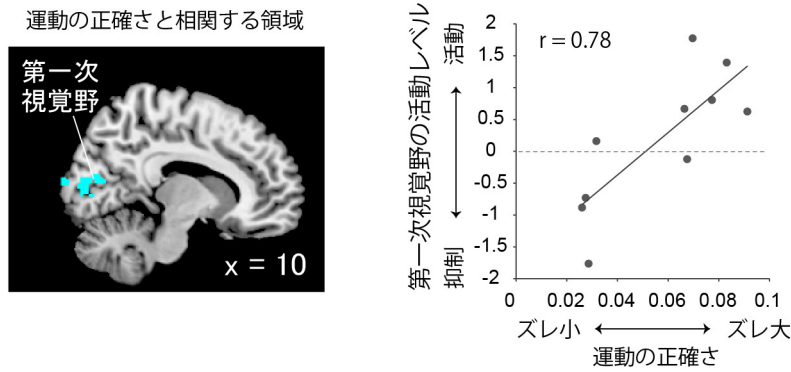
初期のfMRI研究より、視覚課題遂行中には聴覚野が抑制され、反対に、聴覚課題遂行中には視覚野が抑制されることが示されている [11]。このような抑制は、脳の異なる感覚領域間で起こるクロスモダル抑制と呼ばれ、ある感覚情報処理を行っている際には、この感覚情報処理に無関係で不必要な感覚からの干渉や入力を抑えて、この処理に集中するために存在する抑制と想定されていたが、その証拠はこれまでなかった。我々は、音のタイミングに正確に合わせて右手の運動

を行う課題を用いて、クロスモダル抑制の機能的役割を調査した [12]。この結果、若年成人の脳では、運動中に第一次視覚野が抑制されていることがわかった。非常に興味深いことに、第一次視覚野の活動を強く抑制できているときほど、音に合わせた正確な運動ができていた(図2 a)。この事実は、運動中の第一次視覚野の抑制は、この課題にはあまり重要ではない視覚野からの干渉や余計な入力を抑制して、音に合わせた運動に集中することを可能にしていると考えられることができる。スポーツの場面などで集中して演技をしていると観客の歓声などが聞こえないことがある。このような場合、脳は聴覚野を抑制していると推測できる。このようにクロスモダル抑制は、遂行する課題に無関係な感覚からの干渉や入力を抑えて、目的とする課題遂行に集中するために役立つ抑制であることが証明された。

前述の課題を用いて更に研究を進めると、クロスモダル抑制は成長とともに発達することがわかった [12]。一般に、後頭葉視覚野から頭頂葉に情報が送られる経路は背側視覚経路と呼ばれ [17]、視覚と運動の協調において重要な役割を果たす。音に合わせた右手運動中にみられるクロスモダル抑制はこの経路を遡るように発達していた(図2 b)。例えば、8-11歳の小学生の場合、右手運動中には頭頂葉にしか抑制はみられない。12-15歳の中学生では、頭頂葉に加えて、後頭葉の背側に位置する高次視覚野でも抑制がみられたが、第一視覚野の抑制はみられなかった。大人になってはじめて第一次視覚野にまでおよぶ広範囲の抑制がみられた。運動野から第一次視覚野への直接の神経投射の存在は知られていないので、運動野が第一次視覚野を抑制するためには、いくつかのシナプスを經由する必要がある。このような抑制の経路はいまだ明らかにはされていないので、今後の更なる研究が必要であるが、この研究 [12] は、脳の感覚領域間で起こるクロスモダル抑制の発達過程を世界ではじめて可視化した研究である。脳は、まず、比較的距離の近い局所的な機能的連携が成熟し、その後、遠距離にある領域間の機能的連携が成熟するという原理に基づいて発達する [18]-[21]。我々の研究結果は、脳の領域間抑制機構も比較的距離の近い領域間から成熟し、その後、遠距離にある領域への抑制も可能になるという同一原理があることを示唆している。

クロスモダル抑制は成長とともに発達する一方で、高齢化に伴い機能が低下する。つまり、発達期と高齢期には、この抑制機構が十分に機能していない時期が存在する。このような時期の脳は、ある課題遂行中に、この課題に無関係な感覚からの干渉や入力を抑えにくいことを意味する。具体的な影響に関しては、今後の

a クロスモダル抑制の機能的役割



b クロスモダル抑制の発達的特徴

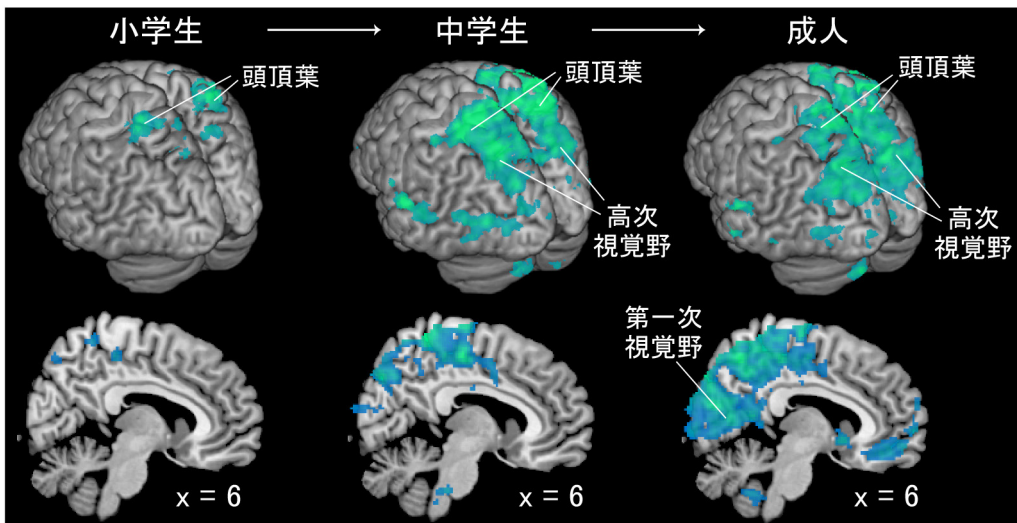


図2 クロスモダル抑制の機能的役割と発達的特徴

a: クロスモダル抑制の機能的役割 左パネルは、運動の正確さと相関する第一次視覚野の活動を示す。右パネルは、第一次視覚野の活動を強く抑制できているときほど、音に合わせたズレの少ない正確な運動ができていたことを示す。b: クロスモダル抑制の発達的特徴 左から小学生、中学生、成人の右手運動中の抑制パターンを示す。それぞれ上段は脳を後部からみた図を示し、下段は脳の内側面を示す。

研究課題であるが、このような不十分な抑制機能は、子供や高齢者の脳の情報処理過程に影響していることは間違いない。

4 左右運動野の半球間抑制の機能的意義

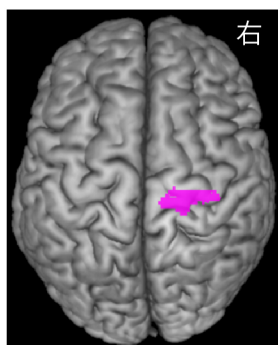
若年成人が、単純な右手の感覚運動課題を行う際の脳活動をfMRIで計測すると、同側(右)運動野で負のBOLD信号を計測することができる[22]-[24]。この信号は、主に半球間抑制機構を介した同側運動野の抑制を反映することが示されている[25][26]。

古くより、左右の運動野間には脳梁とよばれる神経線維を介した半球間抑制機構が存在することが知られている[27]-[30]。一般に、右利き健常人では、右手の運動は「主に」左運動野で制御され、左手の運動は「主に」右運動野で制御されている。左右運動野間の半球間抑制機構は、例えば右手の運動を行っている最中に、意図しない左手の運動が起きないように、右運動野を

抑制するための神経機構といえる。この半球間抑制機能は小学生から中学生にかけての思春期に成熟し[12][13][31]、高齢化とともに低下する[13]。

若年成人において、特定の課題をしていない安静状態で脳活動を計測し、脳内の機能結合を解析すると、脳の領域によって、左右半球間の機能結合が、半球内の他の領域との機能結合よりも強い脳領域があることがわかる[32]。この代表的な例が運動野である。つまり、脳の領域の中でも、運動野のデフォルトの状態は、左右の運動野が連動して機能しやすい状態である。右手でゲー、パーを繰り返し、同時に左手でパー、ゲーを繰り返す運動をできるだけ早く行くと、左右の手で同じ運動になってしまう現象がある[33]。これは左右の運動野が連動して機能しやすいことを如実に示している。左右の手で異なる運動をするためには、左右の運動野がそれぞれ独立して機能する必要があり、このために左右の運動野間の半球間抑制が必要になる。子供や高齢者では、左右手の独立した運動が難しく、意

a 右手の器用さと相関する脳領域



b 右運動野の活動と器用さとの関係

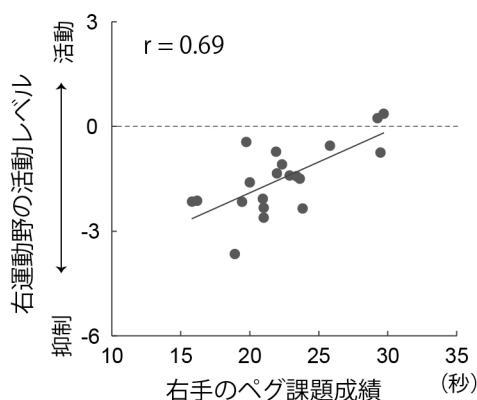


図3 右手の器用さと同側運動野の活動との関係

a: 右手の器用さと相関を示した右運動野活動。b: 右手運動課題中に右運動野の活動がよく抑制できている小学生ほど、右手指の巧緻性が高い(課題所要時間が短い)ことを示す。

図しない運動が出現したり、左右の手で同じ運動がでたりしてしまう鏡像運動が出現する場合などがあるが、これらにはすべて、この半球間抑制の未成熟や機能低下が関わっていると考えるべきであろう [29]。

先に、右手の運動は「主に」左運動野で制御され、左手の運動は「主に」右運動野で制御されていると述べた。「主に」とした理由は、同側の運動野が各手の運動を制御できる経路も存在するからである。反対側運動野による制御と同側運動野による制御は少し異なる。専門的にはなるが、霊長類において、反対側運動野は、個々の筋肉に投射する脊髄の運動細胞を直接制御できるのに対し、同側運動野にはこの経路がほとんどない [34][35]。同側運動野からの経路は、複数の筋をまとめて(協調して)制御できる脊髄の神経回路に投射している。したがって、脊髄の運動細胞を直接制御できる反対側運動野は、個々の筋肉を制御できるので、個々の手指の正確で巧緻な動作の制御において主要な役割を果たしていると考えられている [36]。

同側経路の機能的な意義についてはまだ不明な点が多いが、いくつか考察してみたい。例えば、若年成人が複雑な右手指の運動を行う場合、反対側運動野のみならず、同側運動野も活動することが知られている [37]。また、左運動野からの制御経路が障害を受けた場合、右手運動中には右(同側)運動野が活動することも知られている [38]。これらの場合、脳は、最適な制御回路を見つけるために、同側運動野の半球間抑制を脱抑制して、同側経路を積極的に動員しようとする。しかしながら、これらに共通して観察されることは、同側運動野が活動しているときには、器用な運動ができていないとはいえず、手指の巧緻性が低下していることである。つまり、手指の巧緻性(=器用さ)は、主に反対側運動野からの制御によって実現されており、同

側運動野の関与はこの精緻な制御に干渉している可能性を指摘することができる。

もしこの仮説が正しいとすれば、半球間抑制によって不必要な同側運動野の活動が抑制できているほど、手指の巧緻性=器用さが高いという関係性がみられるはずである。この仮説を、半球間抑制が発達途上の8-11歳の右利き小学生で検証した。同側運動野の抑制度合いを評価するため、単純な右手の運動課題を用いた。また、右手指の器用さを評価するため、ペグが刺さったボードから、一つずつペグを抜いては回転させて元の穴に戻すペグ課題を行い、12本すべてを完了するために要した時間を器用さの指標とした。この器用さと相関する脳領域を調査したところ、全脳で唯一、右運動野の活動が有意な相関を示した(図3a)[39]。つまり、右手運動課題中に右運動野の活動がよく抑制できている小学生ほど、右手指の巧緻性が高い(課題所要時間が短い)ことがわかった(図3b)。

同様に、この仮説を半球間抑制機能が低下している可能性の高い65-78歳の右利き健常高齢者で検証した [14]。同側運動野の抑制度合いを評価するため、前述とは少し異なる単純な右手の感覚運動課題を用いた。また、右手の器用さの評価のため、前述のペグ課題を行い、所要時間を器用さの指標とした。小学生同様、この器用さと相関する脳領域を調査したところ、全脳で唯一、右運動野の活動が有意な相関を示した [14]。非常に興味深いことに、この部位は小学生で同定された部位と全く同じであった。以上より、右手の感覚運動課題を変えたとしても、右運動野の抑制が弱い(=減弱または消失している)高齢者ほど、右手指の巧緻性が低い(課題所要時間が長い)ことが明らかとなった。

これら一連の研究結果は、左右運動野間の半球間抑制機能は左右の運動野を独立して使用するために必要

なだけでなく、右手運動中に同側(右)運動野を抑制できる機能は、同側運動野からの干渉を抑えて、左運動野による右手指の巧緻動作制御の実現に大きく貢献していることを示唆している。

5 両手指のコーディネーショントレーニングによる、半球間抑制機構の再活性化と手指巧緻性の向上

4では、左運動野から右運動野への抑制が減弱または消失している高齢者ほど、右手指の巧緻性が低いことを紹介した。もし、この半球間抑制の劣化が手指の巧緻性の低下の原因ならば、半球間抑制を何らの方法で再活性化できれば、これに伴って手指の巧緻性も向上するはずである。我々はこの仮説を検証した[14]。

65-78歳の右利き健常高齢者を被験者を選び、被験者を二十数名ごと2群にわけて、2か月のトレーニングの後に、半球間抑制が再活性化され、これに伴って手指の巧緻性も向上するかを検証した。右手の感覚運動課題を用いて、半球間抑制に伴う同側運動野の抑制度合いを評価し、ペグ課題を用いて手の器用さを評価した。

トレーニング前には、ペグ課題の成績に群間差はみられなかった(図4a)。また、2群で同程度に、右運動野の抑制が減弱または消失している高齢者を認めた。加えて、右運動野の抑制が減弱または消失している高齢者ほど、右手指の巧緻性が低いという関係性を2群で共通して観察した。

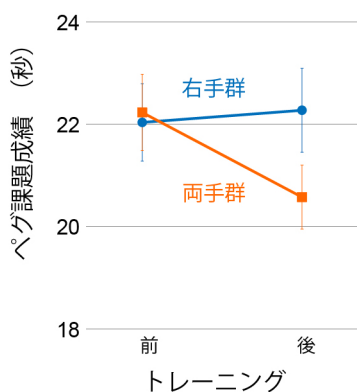
その後、2か月のトレーニングを行った。1群を両手群とし、もう1群を右手群とした。両手群は、左右の手指で異なる動作を同時に行うコーディネーショントレーニングを行った。4で述べたように、左右の手で

異なる運動を行うためには、左右の運動野がそれぞれ独立して機能する必要がある、このためには左右の運動野間の半球間抑制が必要になる。逆に言えば、このようなトレーニングをすると、左右運動野間の半球間抑制がトレーニングできるはずである。右手群は、両手群の行ったトレーニングメニューを右手だけで行った。重要なことに、両群ともペグ課題そのもののトレーニングは一切していなかった。

トレーニング終了後に、右手の感覚運動課題中の左運動野からの機能結合を解析したところ、右運動野との機能結合が両手群のみで低下していることがわかった。これは、両手群では、半球間抑制機構が再活性化され、左運動野から右運動野への抑制が再活性化されたことを示唆している。両群ともペグ課題そのもののトレーニングは一切していなかったが、両手群では、有意なペグ課題成績の向上(=手指の器用さの向上)がみられた(図4a)。一方で、このような成績の向上は右手群ではみられなかった。さらに詳細な解析を進めると、両手群のみで、トレーニング前に比べてトレーニング後に右運動野の活動がよく抑制されていた被験者ほど、ペグ課題成績が向上していた(図4b)。さらに、この群では、トレーニング前に右運動野の抑制が消失し、過活動を示していた被験者ほど(図4bの塗りつぶし点)、トレーニング後に右運動野の活動がよく抑制され、ペグ課題成績もよく向上していることもわかった。

以上の結果より、両手指のコーディネーショントレーニングは、特に、同側運動野の抑制(半球間抑制)が劣化している高齢者で、これを効果的に改善させ、右手指の巧緻性を向上させることができた。高齢者に限らず、脳卒中回復期の患者さんでは右手運動中の同側運動野の過活動がみられることを考えると、脳卒中回復期に、左右手のコーディネーショントレーニング

a トレーニング前後の課題成績



b 右運動野の活動変化と右手の器用さ変化との関係

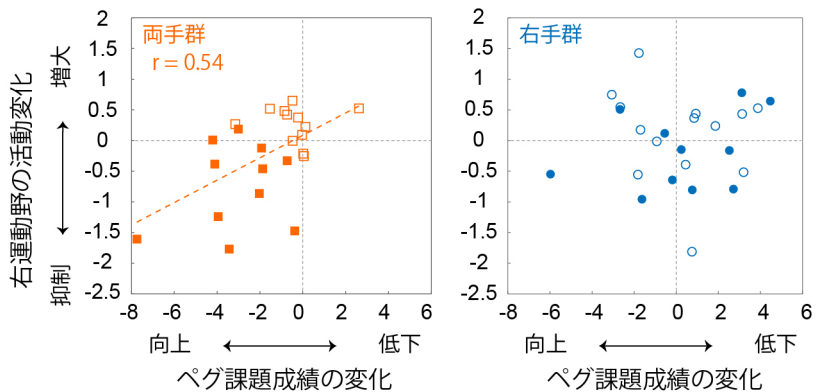


図4 高齢者における、トレーニングによる半球間抑制機構の再活性化と手指巧緻性の向上

a: 両手群及び右手群でみられたトレーニング前後でのペグ課題成績。b: トレーニング後の右運動野の活動変化と右手の器用さの変化との関係。左パネルは両手群のデータを示し、右パネルは右手群のデータを示す。図中の塗りつぶし点は、トレーニング前に右運動野の抑制が消失し、過活動を示していた被験者を表す。

を積極的に導入することで、脳の半球間抑制を改善して、手指の巧緻性を向上させることも大いに期待できるといえる。

5で紹介した結果は、高齢化に伴う抑制機能の低下は決して不可逆的なものではなく、トレーニングによって改善できること、また、この抑制機構の改善は、脳機能の改善にもつながる可能性を示している。これまでの脳のトレーニングは脳を活性化することに重点がおかれてきたが、我々は世界ではじめて脳の抑制機構を改善することで脳機能を向上させることができることを示した。今後は、他の脳領域の機能低下した抑制を対象としたトレーニングを開発し、その有効性を検証しながら、手足協調運動機能や認知課題と運動課題の同時遂行機能などを改善できるトレーニングの提案を目指していく。

謝辞

本稿で紹介した研究は、多くの共同研究者のご協力の下、行った。特に5で紹介したトレーニング効果の検証は、ミズノ株式会社との共同研究として行った。ここにすべての共同研究者に感謝の意を表します。最後に日ごろから研究を支援してくれる上山恵子さん、大西映子さんに心より感謝いたします。

【参考文献】

- 1 N. K. Logothetis, J. Pauls, M. Augath, T. Trinath, and A. Oeltermann, "Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal," *Nature*, vol.412, pp.150–157, 2001. DOI:10.1038/35084005.
- 2 A. Shmuel, M. Augath, A. Oeltermann, and N. K. Logothetis, "Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1," *Nature neuroscience*, vol.9, no.4, pp.569–577, 2006. DOI:10.1038/nn1675.
- 3 A. T. Smith, A. L. Williams, and K. D. Singh, "Negative BOLD in the visual cortex: evidence against blood stealing," *Human brain mapping*, vol.21, no.4, pp.213–220, 2004. DOI: 10.1002/hbm.20017.
- 4 B. N. Pasley, B. A. Inglis and R. D. Freeman, "Analysis of oxygen metabolism implies a neural origin for the negative BOLD response in human visual cortex," *Neuroimage*, vol.36, no.2, pp.269–276, 2007. DOI:10.1016/j.neuroimage.2006.09.015.
- 5 L. Boorman, A. J. Kennerley, D. Johnston, M. Jones, Y. Zheng, P. Redgrave, and J. Berwick, "Negative blood oxygen level dependence in the rat: a model for investigating the role of suppression in neurovascular coupling," *Journal of Neuroscience*, vol.30, no.12, pp.4285–4294, 2010. DOI:10.1523/JNEUROSCI.6063-09.2010.
- 6 A. R. Wade and J. Rowland, "Early suppressive mechanisms and the negative blood oxygenation level-dependent response in human visual cortex," *Journal of Neuroscience*, vol.30, no.14, pp.5008–5019, 2010. DOI:10.1523/JNEUROSCI.6260-09.2010.
- 7 M. Moraschi, M. DiNuzzo, and F. Giove, "On the origin of sustained negative BOLD response," *Journal of Neurophysiology*, vol.108, no.9, pp.2339–2342, 2012. DOI:10.1152/jn.01199.2011.
- 8 S. Sten, K. Lundengard, S. T. Witt, G. Cedersund, F. Elinder, and M. Engström, "Neural inhibition can explain negative BOLD responses: a mechanistic modelling and fMRI study," *NeuroImage*, vol.158, pp.219–231, 2017. DOI:10.1016/j.neuroimage.2017.07.002.
- 9 朴志勲, 小椋基弘, 河合祐司, 浅田稔, "スパイクニューロンモデルの興奮性/抑制性バランスがネットワーク形成に及ぼす影響," *電子情報通信学会 ニューロコンピューティング研究会*, vol.119, no.88, pp.15–20, 2019.
- 10 J. Park, Y. Kawai, and M. Asada, "Self-organization of connectivity in spiking neural networks with balanced excitation and inhibition," *The 29th Annual Computational Neuroscience Meeting: BMC Neuroscience*, vol.21, Suppl.1, pp.4, 2020.
- 11 P. J. Laurienti, J. H. Burdette, M. T. Wallace, Y. F. Yen, A. S. Field, and B. E. Stein, "Deactivation of sensory-specific cortex by cross-modal stimuli," *Journal of cognitive neuroscience*, vol.14, no.3, pp.420–429, 2002. DOI: 10.1162/089892902317361930.
- 12 T. Morita, M. Asada, and E. Naito, "Developmental changes in task-induced brain deactivation in humans revealed by a motor task," *Developmental Neurobiology*, vol.79, no.6, pp.536–558, 2019. DOI: 10.1002/dneu.22701.
- 13 T. Morita, M. Asada, and E. Naito, "Examination of the development and aging of brain deactivation using a unimanual motor task," *Advanced Robotics*, vol.35, no.13-14, pp.842–857, 2021. DOI: 10.1080/01691864.2021.1886168.
- 14 E. Naito, T. Morita, S. Hirose, N. Kimura, H. Okamoto, C. Kamimukai, and M. Asada, "Bimanual digit training improves right-hand dexterity in older adults by reactivating declined ipsilateral motor-cortical inhibition," *Scientific Reports*, vol.11, Article number: 22696, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-02173-7.
- 15 E. M. Izhikevich, "Simple model of spiking neurons," *IEEE Transactions on Neural Networks*, vol.14, no.6, pp.1569–1572, 2003. DOI: 10.1109/TNN.2003.820440.
- 16 S. Song and L. F. Abbott, "Cortical development and remapping through spike timing-dependent plasticity," *Neuron*, vol.32, no.2, pp.339–350, 2001. DOI: 10.1016/S0896-6273(01)00451-2.
- 17 M. A. Goodale and A. D. Milner, "Separate visual pathways for perception and action," *Trends in Neurosciences*, vol.15, no.1, pp.20–25, 1992. DOI:10.1016/0166-2236(92)90344-8.
- 18 N. U. Dosenbach, B. Nardos, A. L. Cohen, D. A. Fair, J. D. Power, J. A. Church, S. M. Nelson, G. S. Wig, A. C. Vogel, C. N. Lessov-Schlaggar, K. A. Barnes, J. W. Dubis, E. Feczko, R. S. Coalson, J. R. Pruett Jr, D. M. Barch, S. E. Petersen, and B. L. Schlaggar, "Prediction of individual brain maturity using fMRI," *Science*, vol.329, no.5997, pp.1358–1361, 2010. DOI: 10.1126/science.1194144.
- 19 D. A. Fair, N. U. Dosenbach, J. A. Church, A. L. Cohen, S. Brahmabhatt, F. M. Miezin, D. M. Barch, M. E. Raichle, S. E. Petersen, and B. L. Schlaggar, "Development of distinct control networks through segregation and integration," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol.104, no.33, pp.13507–13512, 2007. DOI: 10.1073/pnas.0705843104.
- 20 D. A. Fair, A. L. Cohen, J. D. Power, N. U. Dosenbach, J. A. Church, F. M. Miezin, B. L. Schlaggar, and S. E. Petersen, "Functional brain networks develop from a "local to distributed" organization," *PLoS computational biology*, vol.5, no.5, e1000381, 2009. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000381.
- 21 K. Amemiya, T. Morita, D. N. Saito, M. Ban, K. Shimada, Y. Okamoto, H. Kosaka, H. Okazawa, M. Asada, and E. Naito, "Local-to-distant development of the cerebrocerebellar sensorimotor network in the typically developing human brain: a functional and diffusion MRI study," *Brain Structure and Function*, vol.224, no.3, pp.1359–1375, 2019. DOI:10.1007/s00429-018-01821-5.
- 22 J. D. Allison, K. J. Meador, D. W. Loring, R. E. Figueroa, and J. C. Wright, "Functional MRI cerebral activation and deactivation during finger movement," *Neurology*, vol.54, no.1, pp.135–142, 2000. DOI: 10.1212/wnl.54.1.135.
- 23 J. M. Newton, A. Sunderland, and P. A. Gowland, "fMRI signal decreases in ipsilateral primary motor cortex during unilateral hand movements are related to duration and side of movement," *Neuroimage*, vol.24, no.4, pp.1080–1087, 2005. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.10.003.
- 24 M. J. Hayashi, D. N. Saito, Y. Aramaki, T. Asai, Y. Fujibayashi, and N. Sadato, "Hemispheric asymmetry of frequency-dependent suppression in the ipsilateral primary motor cortex during finger movement: A functional magnetic resonance imaging study," *Cerebral Cortex*, vol.18, no.12, pp.2932–2940, 2008. DOI: 10.1093/cercor/bhn053.
- 25 P. Talelli, A. Ewas, W. Waddingham, J. C. Rothwell, and N. S. Ward, "Neural correlates of age-related changes in cortical neurophysiology," *NeuroImage*, vol.40, no.4, pp.1772–1781, 2008. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.01.039.

- 26 K. J. Mullinger, S. D. Mayhew, A. P. Bagshaw, R. Bowtell, and S. T. Francis, "Evidence that the negative BOLD response is neuronal in origin: a simultaneous EEG-BOLD-CBF study in humans," *Neuroimage*, vol.94, pp.263-274, 2014. DOI:10.1016/j.neuroimage.2014.02.029.
- 27 A. Ferbert, A. Priori, J. C. Rothwell, B. L. Day, J. G. Colebatch, and C. D. Marsden, "Interhemispheric inhibition of the human motor cortex," *The Journal of physiology*, vol.453, no.1, pp.525-546, 1992. DOI: 10.1113/jphysiol.1992.sp019243.
- 28 M. Kobayashi, S. Hutchinson, G. Schlaug, and A. Pascual-Leone, "Ipsilateral motor cortex activation on functional magnetic resonance imaging during unilateral hand movements is related to interhemispheric interactions," *Neuroimage*, vol.20, no.4, pp.2259-2270, 2003. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00220-9.
- 29 A. Hübers, Y. Orekhov, and U. Ziemann, "Interhemispheric motor inhibition: Its role in controlling electromyographic mirror activity," *European Journal of Neuroscience*, vol.28, no.2, pp.364-371, 2008. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2008.06335.x.
- 30 K. Uehara and K. Funase, "Contribution of ipsilateral primary motor cortex activity to the execution of voluntary movements in humans: A review of recent studies," *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, vol.3, no.3, pp.297-306, 2014. DOI: 10.7600/jpfsm.3.297.
- 31 P. Ciechanski, E. Zewdie, and A. Kirton, "Developmental profile of motor cortex transcallosal inhibition in children and adolescents," *Journal of Neurophysiology*, vol.118, no.1, pp.140-148, 2017. DOI: 10.1152/jn.00076.2017.
- 32 D. Wang, R. L. Buckner, and H. Liu, "Functional specialization in the human brain estimated by intrinsic hemispheric interaction," *Journal of Neuroscience*, vol.34, no.37, pp.12341-12352, 2014. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0787-14.2014.
- 33 J. A. Kelso, "Phase transitions and critical behavior in human bimanual coordination," *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol.246, no.6, pp.R1000-R1004, 1984. DOI: 10.1152/ajpregu.1984.246.6.R1000.
- 34 R. P. Dum and P. L. Strick, "Spinal cord terminations of the medial wall motor areas in macaque monkeys," *Journal of Neuroscience*, vol.16, no.20, pp.6513-6525, 1996.
- 35 R. J. Morecraft, J. Ge, K. S. Stilwell-Morecraft, D. W. McNeal, M. A. Pizzimenti, and W. G. Darling, "Terminal distribution of the corticospinal projection from the hand/arm region of the primary motor cortex to the cervical enlargement in rhesus monkey," *Journal of Comparative Neurology*, vol.521, no.18, pp.4205-4235, 2013. DOI: 10.1002/cne.23410.
- 36 T. Isa, "Dexterous hand movements and their recovery after central nervous system injury," *Annual Review of Neuroscience*, vol.42, pp.315-335, 2019. DOI:10.1146/annurev-neuro-070918-050436.
- 37 S. Uehara, I. Nambu, M. Matsumura, S. Kakei, and E. Naito, "Prior somatic stimulation improves performance of acquired motor skill by facilitating functional connectivity in cortico-subcortical motor circuits," *Journal of Behavioral and Brain Science*, vol.2, no.3, pp.343-356, 2012. DOI:10.4236/jbbs.2012.23039.
- 38 S. H. Jang, S. H. Cho, Y. H. Kim, Y. H. Kwon, W. M. Byun, S. J. Lee, S. M. Park, and C. H. Chang, "Cortical activation changes associated with motor recovery in patients with precentral knob infarct," *NeuroReport*, vol.15, no.3, pp.395-399, 2004.
- 39 E. Naito, T. Morita, and M. Asada, "Importance of the primary motor cortex in development of human hand/finger dexterity," *Cerebral cortex communications*, vol.1, no.1, tga085, 2020. DOI: 10.1093/texcom/tga085.



朴志勲 (ぱくじふん)

未来 ICT 研究所
脳情報通信融合研究センター
脳情報通信融合研究室
研究員
博士(工学)
計算モデル、認知発達ロボティクス



守田知代 (もりたともよ)

未来 ICT 研究所
脳情報通信融合研究センター
脳情報通信融合研究室
主任研究員
博士(人間・環境学)
神経科学



内藤栄一 (ないとう えいち)

未来 ICT 研究所
脳情報通信融合研究センター
脳情報通信融合研究室
室長
博士(人間・環境学)
神経科学