

様式6（第15条第1項関係）

平成29年 4月 7日

独立行政法人  
日本学術振興会理事長 殿

研究機関の設置者の所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-1	
研究機関の設置者の名称	国立大学法人大阪大学	
代表者の職名・氏名	学長・西尾 章治郎 (記名押印)	
代表研究機関名及び機関コード	大阪大学	14401

平成28年度戦略的国際研究交流推進事業費補助金  
実績報告書

戦略的国際研究交流推進事業費補助金取扱要領第15条第1項の規定により、実績報告書を提出します。

整理番号	S2604	補助事業の完了日	平成29年3月31日	関連研究分野 (分科細目コード)	神経生理学・神経科学一般 (6201)
補助事業名（採択年度） 光遺伝学技法を用いた脳コネクトミクス画像研究の国際的 トランスレーショナル拠点形成(平成26年度)				補助金支出額（別紙のとおり） 40,550,000 円	
代表研究機関以外の協力機関 国立研究開発法人情報通信研究機構、国際電気通信基礎技術研究所					
海外の連携機関 ケンブリッジ大学、プリンストン大学、レスター大学					
1. 事業実施主体					
フリガナ 担当研究者氏名	所属機関	所属部局	職名	専門分野	
主担当研究者 ヤナギタ トシオ 柳田 敏雄	大阪大学	生命機能研究科	特任教授 (常勤)	イメージング	
担当研究者 ベン シーモア Ben Seymour	情報通信研究機構	脳情報通信融合研究 センター	特別招へい研究 員	計算論的神経 科学	
兼任 ヨシカ ヨシカ 吉岡 芳親	大阪大学	免疫学フロンティア 研究センター	招へい教授 (客員)		
カエ アヤ 中江 文	大阪大学	免疫学フロンティア 研究センター	特任准教授 (常勤)	生体機能イメ ージング	
	大阪大学	免疫学フロンティア 研究センター	特任准教授 (常勤)	疼痛医学	

マルヤマ マサキ 丸山 雅紀  計 5 名	大阪大学	免疫学フロンティア 研究センター	特任助教 (常勤)	神経科学
--------------------------------	------	---------------------	--------------	------

フリガナ 連絡担当者	所属部局・職名	連絡先 (電話番号、e-mailアドレス)
エグチ マリコ 江口 摩利子	大阪大学国際部国際企画国際交流係 ・係長	電話番号：06-6879-7163 E-mail:kokusai-koryu-suisin@office. osaka-u.ac.jp

※2頁以降は、交付決定を受けた時点の事業計画の項目に合わせて必要に応じて修正すること。

## 2. 本年度の実績概要

痛みのコネクトミクス研究および疼痛による行動変容研究の促進のため、2名の若手研究者をケンブリッジ大学に派遣し、機械学習およびグラフ理論を用いた脳活動データの解析を実施した。開発・検証された慢性疼痛バイオマーカーを、ケンブリッジ大学との共同研究成果として複数の国際会議で発表した。また、連携研究者らと開発した学習理論に基づく行動変容課題を用いた実験を実施した。連携研究者3名を招へいし、行動および脳活動データの解析手法について議論し、研究発表シンポジウムを開催した。

### 1. 慢性痛患者のデータ収集とバイオマーカー開発

日米英3施設から得られた200名超の脳活動を統括的に解析し、各領域間の活動相関を算出した脳領域結合データについて行った機械学習を用いた判別解析から、高精度の判別結果が得られ、各群内の被験者間のモジュール性の類似度を考慮した指標を用いて健常者と患者の高精度判別を達成した。下側前頭葉前部皮質の活動が痛みのコネクトミクスにおける中心的ノードとなる可能性が高いことを明らかにした。これらの成果は、派遣先との共同研究として複数の国際会議で発表し、国際論文誌に投稿するため論文を執筆中である。

### 2. 学習に基づく痛みの行動変容課題の開発

疼痛行動のメカニズムとその脳活動解明のため、ケンブリッジ大学 Robbins 教授を主とする連携研究者らと疼痛と回避行動に関する複数の共同研究を行った。前年度より開発を続けてきたフリーオペラント忌避行動実験系を確立し、背景文脈による忌避行動の消去効果を調べるための行動実験を行い、痛みの能動的忌避行動と受動的痛み条件付けが異なる処理過程によって生じることを示唆する結果を得た。前年度までに行った痛覚の知覚学習実験およびモデル同定に基づく痛覚回避学習実験について、共同研究成果を英文論文として執筆し国際論文誌への投稿準備中である。

### 3. 小動物のコネクトミクス解析の実施

動物用 11.7T-MRI 装置を用いて、慢性疼痛モデルラットの安静時脳機能画像および行動学的データの収集を実施した。事前評価・操作（受傷）・事後評価の実験期間が3週間に渡る縦断的／学習実験パラダイムにて、コントロール群・疼痛モデル群から行動学的データ・MRI データを得てネットワーク解析を行い、ラットにおいても、ヒト脳において代表的な安静時脳活動ネットワークパターンである default mode network などと相同的な安静時脳活動ネットワークパターンが存在している事を確認出来た。

### 4. Optogenetics 研究の日本での立ち上げと fMRI の融合による扁桃体活動の評価

脳局所の賦活もしくは抑制が行える Optogenetics を立ち上げ、痛みや情動に関係する扁桃体の活動を対象とした評価実験を実施した。Optogenetics と Mn-fMRI を連携させることで、光による脳局所の賦活と抑制がどのように脳局所の活動に影響を及ぼすかを可視化し、脳のネットワークの評価にも使用可能とし、光刺激により、行動評価から扁桃体基底外側核の賦活化および抑制が予想されたそれぞれのマウスにおいて、扁桃体やそのネットワークの活動低下を Mn-fMRI で示すことができた。

### 3. 到達目標に対する本年度の達成度及び進捗状況

到達目標であった2名の若手研究者派遣および3名の関係研究者招へいについて、目標通り達成した。成果発表については、予定していた国際疼痛学会でのシンポジウムは招へい者の予定上問題が生じ、代替として日本神経科学学会での開催となった。また本学でも成果発表ワークショップを開催した。到達目標の3件を上回る計5件の国際学会発表ならびに複数の学会および研究機関での招待講演を行った。論文発表については、前年度までの国際論文1本、総論1本に加え、共同研究論文を3本執筆中である。目標の3本の発表には到達していないが、近日中に投稿の見込みである。さらに、派遣先や学会での発表に伴う関連分野の研究者らと交流により、新規共同研究の立ち上げおよび本共同研究の継続と強化を目的とした複数の研究助成金への応募が実現し、3件の競争的資金を獲得した。

#### 1. 慢性痛患者のデータ収集とバイオマーカー開発

慢性腰痛患者の脳活動データ取得について、到達目標である2ヶ国を上回る日英米3ヶ国からのデータを獲得し、統一データ処理を施したデータベースを構築することができた。目標としていた機械学習とグラフ理論に基づく解析に加え、深層学習手法の応用から人工的サンプルを追加生成しバイオマーカー開発を試みる独創的手法に着手した。本課題で得られた成果を共同研究として複数の学会で発表し、国際論文誌に論文投稿準備中である。

#### 2. 学習に基づく痛みの行動変容課題の開発

共同研究者らとの議論に基づき、新たな疼痛関連行動課題を開発・計測システムを構築し、複数の行動および脳計測実験を実施した。痛覚関連学習研究の成果を論文として投稿する目標に向けて、痛覚の知覚学習実験およびモデル同定に基づく痛覚回避学習実験について、共同研究成果を英文論文2本として執筆中で、本年度中に国際論文誌に投稿予定である。前年度より新たに立ち上げた持続的痛覚に関する2件の実験については、論文誌投稿後、査読者からの要請に基づき追加実験を実施し、その再解析のため遅れているが、来年度前半には投稿完了の見込みである。

#### 3. 小動物のコネクトミクス解析のためのデータ収集とその解析方法の確立

小動物超高磁場MRIの撮像技術高度化を図る事は達成出来たが、本期間中の光遺伝学を用いた同時計測までは到達していない。動物では到達できなかったものの、各要素技術を応用し、ヒトを対象に持続的熱痛を用いたリアルタイムfMRIの探索的実験系を実施した。光遺伝学的制御非依存的な、自らの意思による制御トレーニングの実施で、新規刺激療法応用可能性の探索と将来的な小動物リアルタイム制御実験へと繋がる経験を得、次の大型プロジェクトへの発展へのシードとも成り得る非常に重要な成果となった。

#### 4. Optogenetics 研究の日本での立ち上げとfMRIの融合

Optogeneticsによりマウス脳局所の賦活・抑制が可能となった。痛みや情動で重要な部位となる扁桃体において実施し、行動変化を確認した。更にMn-fMRIの組み合わせにより、扁桃体の賦活・抑制に伴い変化する、扁桃体からの情報伝達経路のイメージングが可能となった。

#### 4. 日本側研究グループ（実施主体）の研究成果発表状況（本年度分）

##### ①学術雑誌等（紀要・論文集等も含む）に発表した論文又は著書

論文名・著書名 等	
<p>（論文名・著書名、著者名、掲載誌名、査読の有無、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）について記入してください。）（以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。）</p> <p>・査読がある場合、印刷済及び採録決定済のものに限って記載して下さい。査読中・投稿中のものは除きます。</p> <p>・さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。</p> <p>・著者名について、責任著者に「※」印を付して下さい。また、主担当研究者には<u>二重下線</u>、担当研究者については<u>下線</u>、若手研究者については<u>波線</u>を付して下さい。</p> <p>・海外の連携機関の研究者との国際共著論文等には、番号の前に「◎」印を、また、それ以外の国際共著論文等については番号の前に「○」印を付して下さい。また、主要連携研究者については<u>斜体・太下線</u>、連携研究者については<u>斜体・破線</u>として下さい。</p>	
○	1 ※Marcucci L, Washio T, <u>Yanagida T</u> . Including Thermal Fluctuations in Actomyosin Stable States Increases the Predicted Force per Motor and Macroscopic Efficiency in Muscle Modelling. PLoS Comput Biol., 12(9):e1005083, 2016, 査読有り
	2 ※Fujita K, Iwaki M, ※ <u>Yanagida T</u> . A Transcriptional bursting is intrinsically caused by interplay between RNA polymerases on DNA. Nat Commun., 7:13788, 2016, 査読有り
○	3 ※Iwaki M, Wickham SF, Ikezaki K, <u>Yanagida T</u> , Shih WM. A programmable DNA origami nanospring that reveals force-induced adjacent binding of myosin VI heads. Nat Commun., 7:13715, 2016, 査読有り
	4 Kitagawa H, ※Sugo N, Morimatsu M, Arai Y, <u>Yanagida T</u> , ※Yamamoto N. Activity-Dependent Dynamics of the Transcription Factor of cAMP-Response Element Binding Protein in Cortical Neurons Revealed by Single-Molecule Imaging. J Neurosci., 37(1):1-10, 2017, 査読有り
	5 ※ <u>Yanagida T</u> , Ishii Y. Single molecule detection, thermal fluctuation and life. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci., 93(2):51-63, 2017, 査読有り
	6 Lancaster J, <u>Mano H</u> , Callan D, Kawato M, ※ <u>Seymour B</u> . Decoding Acute Pain with Combined EEG and Physiological Data. Proceedings of the 8th International IEEE EMBS Conference On Neural Engineering. 2017, 査読有り
○	7 Koizumi, A., Amano, K., Cortese, A., Shibata, K., <u>Yoshida W.</u> , <u>Seymour B.</u> , ※Kawato, M., ※Lau, H. Fear reduction without fear through reinforcement of neural activity that bypasses conscious exposure. Nature Human Behaviour, 2017. 1, p.0006. <small>本誌有り</small>
	8 ※Yanagisawa T, Fukuma R, <u>Seymour B</u> , Hosomi K, Kishima H, Shimizu T, Yokoi H, Hirata M, Yoshimine T, Kamitani Y, Saitoh Y. Induced sensorimotor brain plasticity controls pain in phantom limb patients. Nature Communications. 2016 Oct 27;7:13209. 査読有り
○	9 ※ <u>Seymour B</u> , Barbe M, Dayan P, Shiner T, Dolan R, Fink GR. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus modulates sensitivity to decision outcome value in Parkinson's disease. Scientific Reports, 2016 Sep 14;6:32509. doi: 10.1038/srep32509 査読有り
○	10 ※Lawson R, Nord C, <u>Seymour B</u> , Thomas D, Dayan P, Pilling S, Roiser J. Disrupted habenula function in major depression. Molecular Psychiatry, 2016 May 31. doi: 10.1038/mp.2016.81 査読有り
○	11 Barber H., <u>Mano H.</u> , Zhang S., Hagura N., Haggard P., Koltzenburg M, ※ <u>Seymour B</u> . Thermal interfaces: reduction in discriminative accuracy despite enhanced subjective confidence after topicIEEE EMBS Neural Engineeringal application of menthol. Proceedings of the 8th International IEEE EMBS Conference On Neural Engineering, 査読有り
	12 Mori Y., Kida I., Fukuchi H., Fukunaga M., ※ <u>Yoshioka Y</u> . Magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS). Cognitive Neuroscience Robotics B. Kasai M, Ishiguro H, Asada M, Osaka M, Fujikado T ed. Springer. 2016; 147-170. 査読無し

13	※Suzuki K., Tsushima M., Goryo M., Shinada T., Yasuno Y., Nishimura E., Terayama Y., Mori Y., <u>Yoshioka Y.</u> Neuro-protective Properties of the Fungus Isaria Japonica: Evidence from a Mouse Model of Aged-related Degeneration. Frontiers in Clinical Drug Research-Alzheimer Disorders. Rahman A ed. Bentham eBook. 2016; 6: 3-39. 査読有り
14	森勇樹, 乾千珠子, ※吉岡芳親. 超高磁場 MRI による脳内免疫細胞トレーシング. Clinical Neuroscience 2016; 34 (6): 671-674. 査読無し
15	※森勇樹, 吉岡芳親. MRI でマウス生体内の免疫細胞の動きを視る. O plus E 2016; 38 (10): 936-939. 査読無し
16	※Fujiwara S., <u>Yoshioka Y.</u> , Matsuda T., Nishimoto H., Ogawa A., Ogasawara K., Beppu T. Relation between brain temperature and white matter damage in subacute carbon monoxide poisoning. Sci Rep. 2016; 6: 36523. 査読有り
17	※Ooi Y., Inui-Yamamoto C., <u>Yoshioka Y.</u> , Seiyama Y., Seki J. 11.7 T MR Imaging Revealed Dilatation of Virchow-Robin Spaces within Hippocampus in Maternally Lipopolysaccharide-exposed Rats. Magn Reson Med Sci 2017; 16(1): 54-60. doi:10.2463/mrms.mp.2015-0090. 査読有り
18	※Saito S., Masuda K., Mori Y., Nakatani S., <u>Yoshioka Y.</u> , Murase K. Mapping of left ventricle wall thickness in mice using 11.7 T magnetic resonance imaging. Magn Reson Imaging 2017; 36: 128-134. 査読有り
19	Satoh T., Nakagawa K., Sugihara F., Kuwahara R., Ashihara M., Yamane F., Minowa Y., Fukushima K., Ebina I., <u>Yoshioka Y.</u> , Kumanogoh A., ※Akira S. Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis. Nature. 2017; 541(7635): 96-101. 査読有り
20	Chen T., Mori Y., Inui-Yamamoto C., Komai Y., Tago Y., Yoshida S., Takabatake Y., Isaka Y., Ohno K., ※ <u>Yoshioka Y.</u> Polymer-brush-afforded SPIO nanoparticles show unique biodistribution and MRI contrast in mouse organs. Magn Reson Med Sci 2017; in press, [E-pub ahead: 2017/01/30]. doi: 10.2463/mrms.mp.2016-0067. 査読有り

## ②学会等における発表

発表題名 等	
<p>(発表題名、発表者名、発表した学会等の名称、開催場所、口頭発表・ポスター発表の別、審査の有無、発表年月(西暦)について記入してください。)(以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>発表者名は参加研究者を含む全員の氏名を、論文等と同一の順番で記載すること。共同発表者がいる場合は、全ての発表者名を記載し、責任発表者名は「※」印を付して下さい。発表者名について主担当研究者には<u>二重下線</u>、担当研究者については<u>下線</u>、若手研究者については<u>波線</u>を付して下さい。</li> <li>口頭・ポスターの別、発表者決定のための審査の有無を区分して記載して下さい。</li> <li>さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。</li> <li>海外の連携機関の研究者との国際共同発表には、番号の前に「◎」印を、また、それ以外の国際共同発表については番号の前に○印を付して下さい。また、主要連携研究者については<u>斜体・太下線</u>、連携研究者については<u>斜体・破線</u>として下さい。</li> </ul>	
1	<u>Seymour B.</u> 20th July, 2016, International Symposium 'Brain Networks and Behaviour', 'Brain networks and human pain: top down versus bottom up', Osaka University, Japan 口頭発表
2	<u>Yoshida W.</u> The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society Behavioural disruption and brain networks of psychiatric disease', 'Brain network models of chronic pain', 22nd July, 2016, Yokohama, Japan 口頭発表
3	<u>Seymour B.</u> 6th May 2016, Zangwill Club, 'An engineering approach to aversive learning'. Cambridge University, UK. 招待講演

4	<u>Seymour B.</u> 6 <sup>th</sup> June 2016, Pain Mechanisms and Therapeutics, 'Mechanisms of relief learning'. Sicily (Italy). 招待講演
5	<u>Seymour B.</u> 14th Dec 2016. International Decision Neuroscience Meeting, 'Integrating brain connectomics, network decoding and behavioural neuroscience to understand pain', Sydney, Australia. 招待講演
6	<u>Seymour B.</u> 28th Jan 2017, Japanese Stereotactic Neurosurgery Conference (Stereo2017). Identifying new targets for neurosurgical intervention in pain', Osaka, Japan. 招待講演
7	※ <u>Yoshida W.</u> , <u>Mano H.</u> , Kotecha G., Leibnitz K., Shibata M., Lee M., Shenker N., <u>Voorn V.</u> , <u>Yanagida T.</u> , <u>Nakae A.</u> , Kawato M, Rosa M, <u>Seymour B.</u> , "Brain connectomics and chronic pain" 1-2 Dec 2016, , BrainModes , Brussels, Belgium. ポスター発表, 査読有り
8	※ <u>Mano H.</u> , Kotecha G., <u>Yoshida W.</u> , Leibnitz K., Shibata M., Lee M., Shenker N., <u>Voorn V.</u> , <u>Yanagida T.</u> , Nakae A., Kawato M., Rosa M, <u>Seymour B.</u> Brain connectomics and chronic low back pain. 1-3 March, 2017, Hinxton, Cambridge, UK 口頭発表 査読有り
9	※Zhang S., <u>Mano H.</u> , Lee.M, <u>Robbins T.</u> , <u>Seymour B.</u> The Control of Tonic Pain by Active Relief Learning. 16 <sup>th</sup> World Congress on Pain, 26-30 Sep, 2016, Yokohama, Japan 口頭発表 査読有り
◎ 10	※ <u>Mano H.</u> , <u>Yoshida W.</u> , Shibata K., Zhang S., Koltzenburg M., Lengyel M., Kawato M., <u>Seymour B.</u> Perceptual Learning of Thermal Sensation. 16 <sup>th</sup> World Congress on Pain, 26-30 Sep, 2016, Yokohama, Japan 口頭発表 査読有り
◎ 11	※Yanagisawa T., Fili,a R., <u>Seymour B.</u> , Hosomi K., Hirata M., Yoshimine T., Kamitani Y., Saitoh Y. Neuromodulation of Phantom Limb Pain Using MEGBMI. 16th World Congress on Pain, Yokohama, Japan, 26-30 Sep, 2016. 口頭発表
◎ 12	※Nakagawa T., <u>Maruyama M.</u> , <u>Robbins T.</u> , <u>Seymour B.</u> Brain Response in Pain and Inflammation. Poster, CiNet General Conference, Minabe, Japan 2016/10/06.
◎ 13	※Nakagawa T., <u>Maruyama M.</u> , <u>Seymour B.</u> Studying the Brain During Tissue Inflammation. IFRc Core Meeting, Suita, Japan 2016/08/30. 口頭発表
14	※ <u>柳田敏雄</u> . 社会をおもろくするための AI. 第1回次世代の人工知能技術に関する合同シンポジウム, 日本科学未来館, 4/25 講演
15	※ <u>柳田敏雄</u> . 脳科学が拓く次世代 ICT 社会. CBI 学会講演会, AI 創薬の可能性と展望について, グランフロント大阪, 9/1 講演
16	※ <u>柳田敏雄</u> . 脳に学ぶ新しい情報科学ーデータ駆動型医科学ー. 第3回大阪大学健康・医療クロスイノベーション会議, リーガロイヤルホテル, 9/9 特別講演
17	※ <u>柳田敏雄</u> . 脳と AI. CEATEC コンファレンス. 幕張メッセ, 10/4 講演
18	※ <u>柳田敏雄</u> . 明るい未来を人工知能 (AI) に託せるかー脳と AI. NEC iEXPO2016, 東京国際フォーラム, 11/1 特別講演
19	※ <u>Yanagida T.</u> Fluctuation and Function of Life. The 17th RIES -Hokudai International Symposium. シャトラーゼ ガトーキングダム 札幌ホテル&スパリゾート, Hokkaido University, 12/12-12/14 基調講演

20	※ <u>柳田敏雄</u> . ゆらぎがひも解く脳とA I. 国際磁気共鳴医学会 (ISMRM), 脳情報通信融合研究センター, 2/23 特別講演
21	※ <u>柳田敏雄</u> . 脳とA Iとゆらぎ. 第150回かんかん会, クラブ関西, 2/27 講演
22	※ <u>吉岡芳親</u> . 超高磁場MRIによるリンパ管の可視化と免疫細胞トレーシング. 第40回リンパ学会総会, 東京, 2016/6/24-25, 東大・本郷. シンポジウムでの口頭発表 査読無し
23	※Inui-Yamamoto C., Sugihara F., Mori Y., Chen T., Cheng Z., <u>Yoshioka Y.</u> Detection of neuronal activities concerning the retrieval of the conditioned taste aversion with lipopolysaccharide. The 24rd Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Shingapore, 2016/5/9-13 (poster: 9-May). 口頭発表 査読有り
24	※Fujiwara S., Mori Y., de la Mora DM., Ogasawara K., <u>Yoshioka Y.</u> Detection of abnormal cerebral hemodynamic change by intravoxel incoherent motion analysis in bilateral common carotid artery occlusion rat. 第44回日本磁気共鳴医学会大会, 大宮ソニックシティ, 大宮, 2016/9/9-11 (O-1-014). 口頭発表. 査読有り
25	※Mori Y., de la Mora DM., Tashita A., Kobashi S., Kida I., Hata Y., <u>Yoshioka Y.</u> Four-dimensional in vivo MRI imaging for tracking individual immune cells in mouse brain. 第44回日本磁気共鳴医学会大会, 大宮ソニックシティ, 大宮, 2016/9/9-11 (P-2-015). ポスター発表. 最優秀賞を受賞した. 査読有り
26	※Mori Y., Osugi K., de la Mora DM., <u>Yoshioka Y.</u> Gd-enhancement differences between mouse strains as shown by 3D MR Histology (MRH). 第44回日本磁気共鳴医学会大会, 大宮ソニックシティ, 大宮, 2016/9/9-11 (P-2-016). ポスター発表. 査読有り
27	※Yoshida Y., Mori Y., Chen T., <u>Yoshioka Y.</u> Labeled peripheral macrophages were found in the spinal cord of chronic constriction injury model mice by MRI. 第44回日本磁気共鳴医学会大会, 大宮ソニックシティ, 大宮, 2016/9/9-11 (PDF-055). 電子発表. 査読有り
28	※磯由樹, 佐藤丞, 磯部徹彦, 神隆, <u>吉岡芳親</u> . (Y,Gd)2O3:Yb3+,Er3+アップコンバージョン蛍光ナノシートの作製と評価. 第77回応用物理学会秋季講演会, 朱鷺メッセ, 新潟, 2016/9/13-16. 口頭発表. 査読有り
29	※藤原俊朗, 森勇樹, Daniela Martinez de la Mora, 小笠原邦昭, <u>吉岡芳親</u> . 両側総頸動脈閉塞ラットを用いたIVIM-DWI脳循環代謝測定法の検証. 第75回日本脳神経外科学会総会, 福岡サンパレス・マリンメッセ福岡, 福岡, 2016/9/29-10/1. 口頭発表. 査読有り
30	※ <u>Nakae A.</u> , Nakai K., Mori Y., Kato H., Hatazawa J., <u>Yoshioka Y.</u> Objective Way of Evaluating Chronic Pain in Animal Model. 第一回国際磁気共鳴医学会日本支部学術集会, 脳情報通信融合研究センター, 吹田, 2017/2/23-24. ポスター発表. 査読有り
31	※Inui-Yamamoto C., Sugihara F., Chen T., Wakisaka S., <u>Yoshioka Y.</u> Neuronal activities induced by conditioned solution in the retrieval of the conditioned taste aversion paired with lipopolysaccharide. 第一回国際磁気共鳴医学会日本支部学術集会, 脳情報通信融合研究センター, 吹田, 2017/2/23-24. ポスター発表. 査読有り
32	※陳挺, 森勇樹, 乾千珠子, 大野工司, <u>吉岡芳親</u> . ナノ磁性粒子を用いた多発性硬化症モデルマウスの評価. 第一回国際磁気共鳴医学会日本支部学術集会, 脳情報通信融合研究センター, 吹田, 2017/2/23-24. ポスター発表. 査読有り
33	※森勇樹, 黄田育宏, 小橋昌司, 畑豊, <u>吉岡芳親</u> . 小動物用11.7T MRIを用いた非侵襲的4次元細胞追跡第一回国際磁気共鳴医学会日本支部学術集会, 脳情報通信融合研究センター, 吹田, 2017/2/23-24. ポスター発表.
34	※村上寿孝, 小笠原邦昭, <u>吉岡芳親</u> , 石垣大哉, 佐々木真理, 工藤與亮, 西本英明, 麻生謙太, 小林正和, 吉田研二, 小川彰. 術前MRSにより検出された脳温の上昇はCEA術後過灌流の予知因子である. 第一回国際磁気共鳴医学会日本支部学術集会, 脳情報通信融合研究センター, 吹田, 2017/2/23-24. 口頭発表. 査読有り



35	※南波孝昌, 小笠原邦昭, 西本英明, 石垣大哉, <u>吉岡芳親</u> , 村上寿孝, 佐々木真理, 小林正和, 吉田研二, 上野育子, 藤原俊朗, 寺崎一典, 小川彰. 一側性脳主幹動脈慢性狭窄閉塞性病変における Multi-voxel proton MRS を用いた脳循環代謝障害の評価:PET との比較. 第一回国際磁気共鳴医学会日本支部学術集会, 脳情報通信融合研究センター
36	※Saito S., Tanoue M., Masuda K., Mori Y., Nakatani S., <u>Yoshioka Y.</u> , Murase K. Left ventricular function and wall thickness in cardiomyopathic animal model by self-gated cine imaging using 11.7T-magnetic resonance imaging. 第一回国際磁気共鳴医学会日本支部学術集会, 脳情報通信融合研究センター, 吹田, 2017/2/23-24. 口頭発表. 査読有り
37	※Inui-Yamamoto C., Sugihara F., Mori Y., Chen T., <u>Yoshioka Y.</u> , Wakisaka S.. Neuronal activities concerning the conditioned taste aversion with immune reactions. 17th International Symposium on Olfaction and Taste (ISOT2016), Yokohama, Japan, 2016/6/5-9 poster, 査読有り
38	※Inui-Yamamoto C., Sugihara F., Chen T., <u>Yoshioka Y.</u> , Wakisaka S. Brain activities induced by conditioned aversion taste paired with lipopolysaccharides. 24th Annual Meeting of the Society for the Study of Ingestive Behavior (SSIB), Porto, Portugal, 2016/7/12-16 poster, 査読有り
39	※Inui T., Inui-Yamamoto C., <u>Nakae A.</u> , Nakai K., <u>Yoshioka Y.</u> , Shimura T. The effects of optogenetic stimulation of the basolateral amygdala on the retrieval of conditioned taste aversion in mice: a preliminary study. The 15th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception (YRUF2016/AISCRIB2016), Fukuoka, Japan, 2016/12/3-4 , poster, 査読なし
40	※Inui T., Inui-Yamamoto C., <u>Nakae A.</u> , Nakai K., <u>Yoshioka Y.</u> , Shimura T. Effects of optogenetic stimulation of the basolateral nucleus of the amygdala on conditioned taste aversion in mice: a preliminary study. ISMRM JPC, Suita, Osaka, Japan, 2017/2/24-25 poster, 査読有り
41	※Inui T., Inui-Yamamoto C., <u>Nakae A.</u> , Nakai K., <u>Yoshioka Y.</u> , Shimura T. Effects of optogenetic stimulation of the basolateral nucleus of the amygdala on conditioned taste aversion in mice: a preliminary study. ISMRM JPC, Suita, Osaka, Japan, 2017/2/24-25 poster, 査読有り

## 5. 若手研究者の派遣実績（計画）

### 【海外派遣実績（計画）】

年度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	合計
派遣人数	2 人	2 人 ( 2 人)	2 人 ( 2 人)	2 人

※当該年度は実績、次年度以降は計画している人数を記載

### 【本年度の海外派遣実績】

#### 派遣者①の氏名・職名：吉田 和子・主任研究員

（当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動）

吉田の本研究での役割は、ヒトの脳機能画像のネットワーク解析と、痛みのバイオマーカー開発である。平成 26 年度からケンブリッジ大学に派遣し、Bullmore 教授の指導の下で、Multi-slice multi-echo シーケンス法を用いた脳画像撮像技術を取得する。また、コネクトミクス理論に基づくネットワークデータの抽出、機械学習によるパターン判別手法について学び、日本および英国で取得した健常者および慢性疼痛患者の脳画像データに適用する。また、痛みに基づくヒト意思決定の動的メカニズムを調べるための新規行動課題を連携研究者の指導のもとで設計・実装し、行動実験を行う。

（具体的な成果）

慢性腰痛患者の安静時脳活動データの解析を行い、成果を痛みの国際会議で報告し、国際論文誌に投稿するための論文執筆を開始した。Multi-slice multi-echo シーケンス法を用いたヒト fMRI 装置での安静時脳活動データについて、解析手法に関する情報収集および技術習得を行った。共同研究者らと開発した痛み回避行動のモデル同定型強化学習モデルを行動実験データの解析に適用し、痛み回避課題では報酬獲得型課題と比較して、モデルフリー学習システムの信頼度の学習係数を上昇させることを明らかにした。成果は論文として執筆し、今年度中に国際論文誌への投稿を予定している。また、痛覚の知覚学習課題における行動データを解析し、英文論文として執筆中である。意思決定の計算モデルについて、オックスフォード大学からの招待を受け、口頭発表を行った。

派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
ヨーロッパ・英国、ケンブリッジ大学、行動臨床神経科学研究所・Ed Bullmore	25 日	314 日	279 日	618 日
ヨーロッパ・ベルギー（アントワープ、ブリュッセル）、BrainModes 2016			5 日	5 日

#### 派遣者②の氏名・職名：眞野 博彰・研究技術員

（当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動）

眞野の本研究での役割は、最高水準の MRI に基づく全脳イメージング手法を安静時における脳活動計測用に実装し、痛み研究に適応させることにある。そこで、大阪大学とケ

ケンブリッジ大学で収集中の慢性疼痛患者と健常者の安静時脳活動データを Bullmore 教授の指導を受けながら機械学習などの解析手法を適用し、ヒトの脳内ネットワークの高度な解析技術を取得する。また、大阪大学における小動物の脳機能画像のネットワーク解析とバイオマーカー開発に向け、痛みの小動物のネットワーク解析について、ケンブリッジ大学 Bullmore 教授の下で MRI の撮像方法、データの取得方法を学び、大阪大学の MRI 担当者に伝え、更に、学習による痛覚関連のネットワーク変容を調べるため、知覚心理物理学分野における理論解析の包括的な理解と技術を発展させる。

(具体的な成果)

再度、ケンブリッジ大学へと派遣され、日・英・米 3 国 3 施設統合データを用いたグラフ理論・機械学習法による高精度判別器開発、ヒト脳および小動物脳機能画像撮像法、それら全脳データネットワーク解析、バイオマーカー開発および汎化性能の比較検証について、高度化を図った。先行研究により臨床的意義が示唆されている、グラフ理論に基づいた指標である Hub disruption について、度数に基づく従来法( $K_d$ )を発展させ、クラスター係数に基づく Hub disruption ( $K_c$ )と疼痛レベルを評価した医学的スコアである SF-MPQ2 に有意な相関があることを示し、成果を 1 件の国際会議で報告した。また、共同研究者らと共に、近年、発展目覚ましい深層学習手法を導入し、特に Conditional Variational AutoEncoder (CVAE) と呼ばれる発生モデルに基づく手法の導入を試み、これまでの識別モデル型の判別器とこの CVAE データ生成器との併用からより高性能のバイオマーカー開発および評価を試みた。小動物用超高磁場 MRI 撮像技術の改善においては、派遣により得た知識・技術を基に、大阪大学の小動物 MRI 撮像担当者らと共に、画質の向上を図った。ベースシーケンスの改善等から安静時脳活動時の脳皮質領域において高経時的信号雑音比値の計測を達成し、取得画像の後処理からのノイズ低減の併用からも、大きな画質改善が達成され、実施実験からヒト脳-ラット脳に共通する安静時脳活動ネットワークと考えられるネットワークの観測に成功した。

	派遣期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
ヨーロッパ・英国、ケンブリッジ大学、行動臨床神経科学研究所・Ed Bullmore	18 日	335 日	68 日	421 日

※本年度の派遣者毎に作成すること。

## 6. 研究者の招へい実績 (計画)

【招へい実績 (計画)】

年度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	合計
招へい人数	2 人	2 人 ( 0 人)	3 人 ( 0 人)	7 人

※当該年度は実績、次年度以降は計画している人数を記載

【本年度の招へい実績】

招へい者④の氏名・職名：Trevor Robbins・所長、教授

(当該研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動)

Robbins 教授は、日本での研究立ち上げに必要となる設備・資料等の確認および購入物品の機種選定等について、動物モデルを用いた実験手法、および行動解析法について助言する。行動と脳に対する急性免疫活性化の影響を調べる実験手法および行動変化の定量解析法について指導を行う。平成 28 年度は、大阪大学で開催する成果発表シンポジウムに招へいし、本共同研究での研究成果を共同発表する。

(具体的な成果)

Robbins 教授は、日本での研究立ち上げに必要となる設備・資料等の確認および購入物品の機種選定等について助言を行い、また、前年度より開発を続けてきた動物モデルを用いたフリーオペラント忌避行動実験系の開発に携わり、背景文脈による忌避行動の消去効果を調べるための行動実験等連携研究者らとともに疼痛と回避行動に関する複数の共同研究の実施を支援した。これらの実験からは、これまでに痛みの能動的忌避行動と受動的痛み条件付けが異なる処理過程によって生じることが示唆される結果が得られ、平成 28 年度 7 月、大阪大学で開催された成果発表シンポジウムに出席し、本共同研究での研究成果を共同発表した。

招へい元（機関名、部局名、国名）及び 日本側受入研究者（機関名）	招へい期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
招へい元：ケンブリッジ大学 行動臨床神経科学研究所 英国 受入研究者：ベン・シーモア（大阪大学）	0 日	0 日	6 日	6 日

招へい者⑤の氏名・職名：Ed Bullmore・教授

(当該研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動)

Bullmore 教授は、ヒトおよび動物のコネクトーム解析の理論的背景および技術的手法を指導する。平成 28 年度も眞野と吉田を受け入れ、グラフ理論・機械学習について最新の技術を教授する。平成 28 年度は、脳情報通信融合研究センターのイメージング施設を訪問し、日本と英国間でのビッグデータ共有システムおよび共同解析システムの確立について助言するとともに、大阪大学で開催する成果発表シンポジウムに招へいし、本共同研究での研究成果を発表する。

(具体的な成果)

Bullmore 教授は、平成 28 年度も一昨年度同様、眞野と吉田を受け入れ、グラフ理論を用いての安静時脳活動ネットワーク解析に基づく慢性疼痛バイオマーカーを開発可能とするための、機械学習を用いたグラフ理論解析におけるフリーパラメータの最適化や、ネットワークスケールへの考察、グラフ理論的指標とその生物学的意味付け高度な痛みのバイオマーカー開発に繋がる有益な最新の知識と要素技術を提供し教授した。

7 月には来日し、ヒトおよび動物の痛みバイオマーカーの開発において、コネクトーム解析の理論的手法の指導、脳情報通信融合研究センターのイメージング施設を訪問し、日本と英国間でのビッグデータ共有システムおよび共同解析システムの確立について助言した。この際、大阪大学で開催された成果発表シンポジウムに出席し、本共同研究での研究成果を発表した。

招へい元（機関名、部局名、国名）及び 日本側受入研究者（機関名）	招へい期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
招へい元：ケンブリッジ大学 行動臨床神経科学研究所 英国 受入研究者：ベン・シーモア（大阪大学）	0 日	0 日	6 日	6 日

招へい者⑥の氏名・職名：Tim Buschman・助教

（当該研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動）

Buschman 助教は本共同研究において、大阪大学で光遺伝学研究立ち上げるための技術的および科学的指導を行うとともに、解析手法について助言・共同研究を行う。

平成 28 年度は、大阪大学で開催する成果発表シンポジウムに招へいされ、光遺伝学研究の実施場所である脳情報通信融合研究センターを訪問し、光遺伝学実験に必要な設備の選定および設定方法について助言し本共同研究での研究成果を発表する。

（具体的な成果）

Buschman 助教は本共同研究において、大阪大学で光遺伝学研究立ち上げるための技術的および科学的指導を行うとともに、解析手法について助言・共同研究を行った。

平成 28 年度は、7 月に大阪大学で開催された成果発表シンポジウムに出席し、本共同研究での研究成果発表を行った。またこの際、光遺伝学研究実施場所である脳情報通信融合研究センターを訪問し、光遺伝学実験に必要な定位脳手術用装置やオプシン注入のための装置などの設備の選定および設定方法について助言し、Optogenetics 立ち上げの支援を行った。これにより Optogenetics と fMRI の融合による扁桃体活動の評価実験が実施され Optogenetics の立ち上げが達成された。

招へい元（機関名、部局名、国名）及び 日本側受入研究者（機関名）	招へい期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
招へい元：プリンストン大学 神経科学研究所 米国 受入研究者：柳田敏雄（大阪大学）	0 日	0 日	7 日	7 日

※本年度の招へい者毎に作成すること。

7. 翌年度の補助事業の遂行に関する計画

※ 補助事業が完了せずに国の会計年度が終了した場合における実績報告書には、翌年度の補助事業の遂行に関する計画を附記すること。