

令和元年6月25日現在

機関番号：83903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K16467

研究課題名(和文) 運動学習記憶を増強する神経補綴装置の開発と検証

研究課題名(英文) Development and validation of neuroprosthesis to enhance memory consolidation of motor learning

研究代表者

加藤 健治 (KATO, Kenji)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・健康長寿支援ロボットセンター・室長

研究者番号：30771216

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：これまで運動学習時や睡眠時に出現する特徴的脳波が運動機能や運動学習における記憶定着と密接に関連することが示されている。本研究では、頭頂部から導出した頭皮脳波を記録し、運動企図・遂行に伴って出現する事象関連脱同期現象を推定対象としてロックインアンプによる瞬時脳波振幅推定アルゴリズムを開発した。その結果、ロックインアンプによる提案法は、従来のフーリエ変換による推定法と比較して、脳波振幅の推定時刻・精度・正確度の観点から、有意な向上を確認した。さらに、ロックインアンプを用いた運動皮質興奮性の評価精度を検証した結果、従来のフーリエ変換による推定法と比較して有意に評価精度が向上することを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ブレイン・コンピュータ・インターフェース(BCI)を用いたリハビリテーションは、脳梗塞患者における運動機能回復を促進することが示唆されてきた。BCIのパラダイムでは、大脳皮質一次運動野の活動依存的に電動装置や神経筋電気刺激を与えることが、運動学習や学習記憶を促すために必須と考えられる。したがって、本研究で得られたロックインアンプによる脳波振幅推定アルゴリズムが、その推定時間・精度・正確度の点で有意な改善を示せたという結果は、運動麻痺に対するBCIを用いたリハビリテーションの効果を促進できる可能性を支持する結果と考える。

研究成果の概要(英文)：Neurofeedback of event-related desynchronizations (ERDs) in electroencephalograms (EEG) of the sensorimotor cortex (SM1) is a powerful tool to promote motor recovery from post-stroke hemiplegia. The present study developed the online estimation algorithm of the motor-related alpha and beta SM1-ERDs using a lock-in amplifier (LIA) for the purpose to enhance motor learning and neural plasticity. The LIA improved the detection delay, accuracy, and stability for estimating amplitude modulation of motor-related SM1-ERDs compared to conventional fast Fourier transformation (FFT) based algorithm. The present study also demonstrated that the calculation of the motor-related SM1-ERDs using the novel online LIA led to more accurate estimation of corticospinal excitability than when ordinary FFT based algorithm is used.

研究分野：リハビリテーション工学・福祉工学

キーワード：ブレイン・コンピュータ・インターフェース 神経補綴装置 頭皮脳波 事象関連脱同期 リハビリテーション

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在、脳卒中の年間有病者数は176万人に達し、それによって費やされる医療費は年間1兆9千億円を超える。その多くは後遺症を有し日常生活に支障をきたしており、介護保険制度の要介護者のうち約24%が脳卒中とされる。したがって、脳卒中による運動障害を軽減させることは、患者の生活の質を改善するとともに、脳卒中医療における社会医療的負担を軽減させることにもつながる。中枢神経障害後の麻痺した上肢運動機能の再建を目的として神経補綴装置を活用する考え方は、2000年代後半に始まる。リドカイン局所麻酔によって一時的に手首正中神経が麻痺されたマカクサルにおいて、一次運動野の神経細胞発火に応じた電気刺激を麻痺筋へ送る“神経補綴装置”によって手首到達運動制御の再建に成功しており (Moritz et al., Nature 2008)。近年では、脊髄損傷モデルサルにおいても神経補綴装置による有効性が実証されている (Nishimura et al., Front Neural Circuits 2013)。これら一連の研究において興味深いことは、生体が自ら脳活動を柔軟に変化させながら神経補綴に対して学習できること、そして、獲得された神経補綴への学習は睡眠を挟んで記憶定着されることにある (Orsborn et al., Neuron 2014)。これまで明らかになっている運動学習記憶が定着する神経生理学的機序は、運動学習前後で活動様式が変化した一次運動野神経細胞が睡眠時においてその活動様式がリプレイされ、それが一次運動野近傍で出現する徐波や睡眠紡錘波と同期して出現することにある (Ramanathan et al., PloS Biol 2015)。また、運動学習後の睡眠における徐波の出現数は、睡眠後の学習定着率と相関することも報告されている (Antony et al., Nat Neurosci 2012)。これらの先行研究より、運動学習時や記憶定着時に出現する特徴的脳活動を抽出・刺激する神経補綴装置を開発することで運動機能や運動学習定着率を同時に増強できる可能性が示唆される。しかしながら、それら特徴的脳活動を遅延なく高精度で抽出できるかについては、まだ明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、運動機能と運動学習記憶を増強する神経補綴装置の開発を目指して、ロックインアンプ (Locked-in amplifier: LIA) を用いたリアルタイム運動企図関連脳波の推定法の開発および検証を行う。

#### (1) 実験1: LIAを用いた運動機能関連脳波の推定アルゴリズムの開発

小型マイコンを用いて頭皮脳波を記録し、運動企図に伴って出現する頭頂部から記録されたAlpha (8-13 Hz)、Beta (14-35 Hz) 帯域の事象関連脱同期現象 (Event-related desynchronization: ERD) の瞬時振幅を推定対象として、LIAを用いたオンライン脳波推定アルゴリズムを開発する。実験1においては、LIAを用いた脳波推定法が、従来のフーリエ変換 (fast Fourier transformation: FFT) を用いた脳波推定法と比較して、推定時間、推定精度、推定正確度の観点から有意な向上が認められるか検証することを目的とする。

#### (2) 実験2: LIA推定法を用いた皮質興奮性評価精度に対する検証

実験1の結果を受けて、新規開発したLIA推定法によって得られたERDが、従来のFFT推定法によるERDと比較して、大脳皮質一次運動野における活動興奮性をより精度よく反映しているか検証することを目的とする。それを検証するために、LIAとFFT推定法を用いて大脳皮質一次運動野直上のERDを推定し、ERDが35%と70%に達した直後の手首伸筋の誘発筋電位の標準偏差を算出することで皮質興奮性の評価精度を検証した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 実験1: LIAを用いた運動機能関連脳波の推定アルゴリズムの開発

実験1においては、計20名の健康成人を対象として運動イメージ中の頭皮脳波を記録し、LIAを用いた瞬時脳波推定法を基に、Alpha、Beta帯域におけるERDの振幅を推定した。推定時間、推定精度、推定正確度の観点から、LIAを用いた推定法が、従来のFFTを用いた推定法と比較して有意な向上が認められるか検証した。推定時間は、LIA推定法によって得られたERD時系列データと、ヒルベルト変換 (Hilbert translation: HT) によるオフライン推定法によって得られたERD時系列データとの相互相関係数が最大となる時間を算出することで評価した。さらに、その最大相互相関係数と標準偏差を用いて、推定精度および推定正確度を評価した。

#### (2) 実験2: LIA推定法を用いた皮質興奮性評価精度に対する検証

実験2においては、LIAを用いた新規脳波推定アルゴリズムの皮質興奮性に対する評価精度を検討するため、推定されたERDの振幅強度依存的に経頭蓋磁気刺激法 (Transcranial Magnetic Stimulation: TMS) を用いて大脳皮質一次運動野直上を刺激し、手首伸筋における誘発電位を測定することで運動皮質興奮性の評価精度を評価した。計17名の健康成人を対象として運動イメージ中の頭皮脳波を記録し、LIAとFFTによって推定されたERDが35%と70%に達した直後の手首伸筋の誘発筋電位の標準偏差を算出した。各被験者は、無作為化した順序で下記5つの課題による誘発筋電位測定実験を実施した。また、各課題において、少なくとも25回の測定を行った。

課題1: リラックス課題中の誘発筋電位測定

課題2: 運動イメージ課題中のFFT推定法によるERD 35%時の誘発筋電位測定

- 課題 3 : 運動イメージ課題中の LIA 推定法による ERD 35% 時の誘発筋電位測定
- 課題 4 : 運動イメージ課題中の FFT 推定法による ERD 70% 時の誘発筋電位測定
- 課題 5 : 運動イメージ課題中の LIA 推定法による ERD 70% 時の誘発筋電位測定

#### 4. 研究成果

##### (1) 実験 1: LIA を用いた運動機能関連脳波の推定アルゴリズムの開発

初めに、LIA を用いた新規脳波推定法を用いて算出した ERD 時系列データの典型例を示す(図 1)。各波形は、大脳皮質運動野直上において最も高い ERD を示した 12 Hz 帯域の、LIA および FFT 推定法によって得られた ERD 時系列データである。この時系列データから、FFT 推定法(先行研究に従って 1 秒窓、90% オーバーラップでの算出)より LIA 推定法の方が、オフライン HT 推定法による ERD 時系列データ(遅延ゼロの理想波形)をより反映していることが示唆される。

次に、計 20 名におけるオンライン LIA および FFT 推定法によって算出された最大相関係数を平均した(図 2)。その結果、FFT 推定法より LIA 推定法の方が、ERD 推定時間が約 300 ms 短縮したことがわかった。また、最大相関係数が 1.15 倍増加し、最大相関係数のトライアル間分散は 0.78 倍減少した。また、Alpha 帯域で得られた推定時間、推定精度、推定正確度は、Beta 帯域で得られた結果と同等であった。

最後に、従来法の FFT 推定法のパラメータ(窓幅とオーバーラップ)を割り振ってみたところ、窓幅が 0.1 秒、0.25 秒、0.5 秒、1 秒、オーバーラップが 0%、50%、90%、99% いずれのパラメータで得られた ERD よりも LIA 推定法による ERD の方が、その推定時間、推定精度、推定正確度の有意な向上を確認した。

これらの結果より、従来の FFT 推定法と比較して本研究で開発した LIA アルゴリズムを利用した瞬時脳波振幅推定法は、その推定時間・精度・正確度の点から安定的に改善することが示唆された。

##### (2) 実験 2: LIA 推定法を用いた皮質興奮性評価精度に対する検証

初めに、LIA および FFT 推定法のいずれも、安静時より運動イメージ中の ERD35% および 70% に達した直後の方が、誘発筋電位が有意に増加した。また、その誘発筋電位は、ERD35% よりも ERD70% の方が増加した(安静:  $195.1 \pm 106.1 \mu\text{V}$ 、運動イメージ FFT ERD35%:  $353.3 \pm 189.9 \mu\text{V}$ 、運動イメージ LIA ERD35%:  $640.6 \pm 163.0 \mu\text{V}$ 、運動イメージ FFT ERD70%:  $638.8 \pm 250.7 \mu\text{V}$ 、運動イメージ LIA ERD70%:  $730.1 \pm 144.1 \mu\text{V}$ )。

さらに、各誘発筋電位のピークピーク値(peak-to-peak value)を規格化し、トライアル間の標準偏差を算出し、ERD35% と ERD70% 時における LIA と FFT 手法間での比較を行った(課題 2 vs 課題 3、課題 4 vs 課題 5)。その結果、運動イメージ中の ERD35% と 70% に達した直後の誘発筋電位の標準偏差は、LIA 推定法の方が FFT 推定法よりも有意に減少することがわかった(課題 2 > 課題 3、課題 4 > 課題 5)。これらの結果は、FFT を用いた従来法と比較して、推定時刻・精度・正確度の点で優れている LIA による脳波推定アルゴリズムの方が、運動皮質における興奮性をより精度よく評価できることを支持する結果であった。

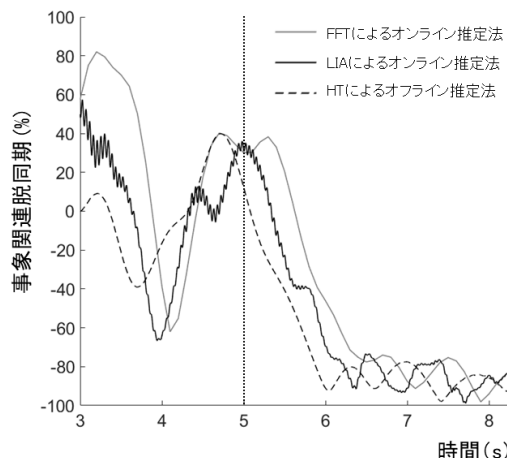


図 1 . LIA および FFT 推定法によって得られた ERD 時系列データ、オフライン HT 推定法による ERD(黒線点線)と比較して、LIA(黒色実線)の方が FFT(灰色実線)より遅延なく推定できたことを示唆する。

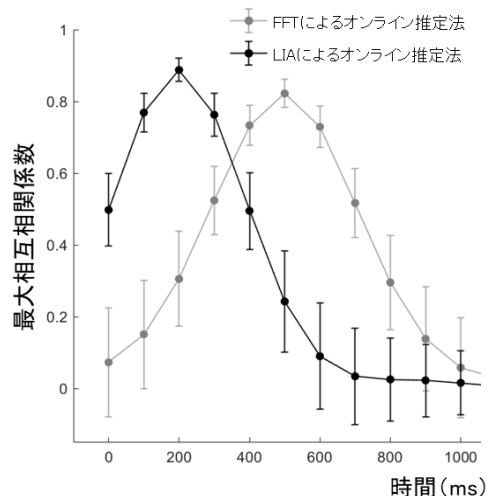


図 2 . LIA および FFT 推定法から推定された推定時間とその最大相関係数、オフライン HT 推定法による ERD 時系列データと、オンライン LIA(黒色)および FFT(灰色)推定法による ERD 時系列データ間の最大相関係数およびその時間の平均値および標準偏差をプロットした。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

1. Takahashi K, Kato K, Mizuguchi N, Ushiba J. Precise estimation of human corticospinal excitability associated with the levels of motor imagery-related EEG desynchronization extracted by a locked-in amplifier algorithm, *J Neuroeng Rehabil.* (2018) 15(1):93.  
DOI: 10.1186/s12984-018-0440-5. 【査読有】
2. Kato K, Takahashi K, Mizuguchi N, Ushiba J. Online detection of amplitude modulation of motor-related EEG desynchronization using a lock-in amplifier: Comparison with a fast Fourier transform, a continuous wavelet transform, and an autoregressive algorithm. *J Neurosci Methods.* (2018) 293:289-298.  
DOI: 10.1016/j.jneumeth.2017.10.015. 【査読有】

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 高橋 憲生

ローマ字氏名: (TAKAHASHI, Kensho)

研究協力者氏名: 水口 暢章

ローマ字氏名: (MIZUGUCHI, Nobuaki)

研究協力者氏名: 牛場 潤一

ローマ字氏名: (USHIBA, Junichi)