

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 9 月 3 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03135

研究課題名（和文）脳卒中片麻痺の機能回復における小脳および基底核の学習機構の役割

研究課題名（英文）Role of the cerebellum and basal ganglia for functional recovery in patients with hemiparetic stroke

研究代表者

大高 洋平 (Yohei, Otaka)

藤田医科大学・医学部・教授

研究者番号：00317257

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：脳卒中片麻痺患者における学習機構に着目し、学習機構のモダリティ低下と脳損傷部位との関連をシステム論的に理解することを目的とした。また、実際の脳卒中片麻痺患者の学習機能低下と帰結との関連性について、多症例の縦断データにおいて検討し、学習機構の変容が機能回復へ及ぼす影響の解明を試みた。本研究によって、脳卒中患者を対象に学習機構の能力をパラメータ化する運動課題を確立し、またこれらパラメータと関係する臨床的指標との関係を探る研究のフレームワークを構築することができた。今後さらに大規模症例による検討を行うことにより、学習機構と病態、機能的帰結についての総合的理解を深めることができるものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リハビリテーション訓練の多くは、学習を前提として設計されているにも関わらず、その基盤となる脳内運動学習メカニズムがどのように機能回復を担っているか未だに解明されていない。本研究は、脳卒中患者の学習能力が病態や機能的帰結に及ぼす影響を理解するための基盤研究として、そのフレームワークを構築することができた。

研究成果の概要（英文）：The present study purposed to systematically understand the relationship between the function of learning mechanisms and brain lesions in post-stroke patients, based on a variety of experimental and clinical parameters. We, in particular, evaluated the learning function in post-stroke hemiparetic patients and investigated its influence on their clinical outcomes. The present study successfully developed an experimental task that can evaluate the learning function and a framework of experimental design to address the above questions. Future studies with a large number of participants may further facilitate a comprehensive understanding of the relationship between the learning function and clinical outcomes.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：運動学習 脳卒中 リハビリテーション 機能回復

1. 研究開始当初の背景

「患者にとってリハビリテーションとは目的を達成するための運動を生成するための再学習のことである」(Carr, 1987)。これは、リハビリテーションの本質が、脳損傷によって失われた運動機能を、学習を通じて再獲得するプロセスであるという事実を的確に捉えている。リハビリテーション訓練の多くは、学習を前提として設計されているにも関わらず、その基盤となる脳内運動学習メカニズムが、どのように機能回復を担っているか未だ解明されていない。脳卒中後の神経生理研究においては、Nudo 等のグループを中心とした運動機能回復における皮質ネットワーク再構成(Nudo et al, 1996)、臨床研究においては皮質脊髄路の健全性と機能回復の関連が着目されている(Stinear et al, 2012)。このように、機能回復の要因として、これまでは感覚運動野の再構築およびその出口としての皮質脊髄路にのみ焦点が当てられてきた。

一方、運動学習に関わる神経科学の基礎領域においては、理論、行動、電気生理、脳画像が一体となり、運動学習メカニズムをシステム論的に理解することに成功している。最新の研究成果に基づけば、健常な脳における運動学習は①小脳における感覚予測誤差最小化②大脳基底核における強化学習③大脳皮質における Hebb 学習が協調しながら行われていることが明らかになっている。しかし、このようなメカニズムが脳の各領域の損傷によってどのように障害を受けるか、回復はするのか、また運動障害を補償するために各モダリティがどのようにかかわっているか、そして機能帰結とどのように関連するのか、は十分に調べられていない。

2. 研究の目的

脳卒中片麻痺患者における小脳と基底核による 2 つの学習機構（感覚予測誤差学習と強化学習）に着目し、学習機構のそれぞれのモダリティ低下と脳損傷部位との関連を、行動実験、臨床的指標、電気生理学・画像解析によりシステム論的に理解することを目的とした。また、実際の脳卒中片麻痺患者の学習機能低下と帰結との関連性について、多症例の縦断データにおいて検討し、学習機構の変容が機能回復へ及ぼす影響の解明を試みた。

3. 研究の方法

1) 上肢到達運動課題を用いた学習機構の評価

① 学習能力を評価する学習課題プログラムの確立

まず、本研究の主題である“脳卒中片麻痺患者の運動学習能力”を評価するための運動課題の作成、さらには学習能力の指標となるパラメータの確立を図った。様々な検討・実測を経て、外骨格ロボット KINARM をプラットフォームとして、目標点に向けた非麻痺側上肢の水平面上での到達運動を軸にした学習課題を確立した。

対象者は腕全体を支えるロボットアームを有する KINARM 上に座り、眼前のディスプレイを注視する（自身の腕～手先は見えない状態、図 1a）。ディスプレイには自身の手先位置を表すドットが投影されており、対象者は手先位置を移動させることでドットの動きをコントロールすることができる。ディスプレイ上の 90 度の位置に目標点となる四角が表示され、対象者には手先位置を反映するドットを目標点に向けて一定範囲の運動速度でなるべく正確に動かすことを求めた（目標点を通過、図 1b）。ベースライン試行を繰り返した後、手先位置を表すドットの動きを反時計回りに 7° 回転させ、視覚情報と運動との間に不一致を生じさせる状況を作り出した（視覚-運動変換、図 1c）。視覚-運動変換にばく露されると、運動方向は試行ごと徐々に変化し、

次第に手先位置を表すドットを目標点に向けて動かすことが可能となる（視覚-運動変換環境への適応=運動の適応的学習）。本研究では、この適応過程をベースとし、適応学習の強化を図るトレーニング期を経たときの学習度合いの変化（適応過程における学習率の変化量）を対象者個人の学習能力を表す指標とした。

適応学習の強化を図るトレーニング課題は、同じく目標点に向けた上肢到達運動課題を基盤とするものの、異なるフィードバック情報が付与される課題とした（図 1d）。まず、目標地点となる 90 度の位置を中央とする円弧が表示され、対象者は手先位置を表すドットを円弧にぶつかるように動かした。この時、手先位置を表すドットには反時計回りに 7° の回転変換がかけられた。次の試行では、90 度の位置に目標点となる四角が表示され、対象者はこれに向けた到達運動を行った。ただし、手先位置を表すドットは消去され、手先位置に関する直接的なフィードバック情報は与えられなかった。一方で、運動結果に基づいて“成功”または“失敗”に関する 2 値のフィードバックのみが返された。すなわち、視覚-運動変換によって引き起こされる誤差を打ち消す方向に運動を修正し（つまり、時計回りに 7° 回転させた方向への運動）、消去したドットが目標点上を通過した場合には“成功”を、それ以外の場合には“失敗”を伝える視覚的フィードバックが与えられた。これらの試行を交互に実施し、視覚-運動変換への適応学習の強化を図った。

視覚-運動変換課題に対する学習能力は、学習率および保持率を変数に持つ状態空間モデルによってフィッティングすることでパラメータ化した。

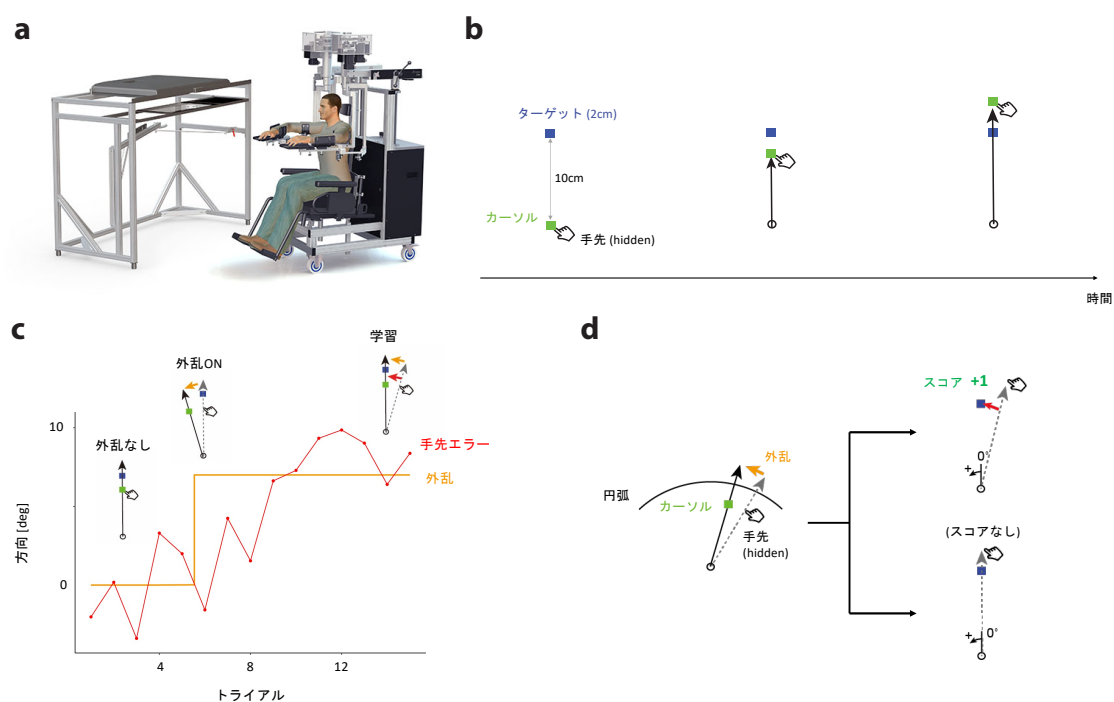


図 1. 学習能力を評価する運動課題プログラム。

② 脳卒中片麻痺患者を対象とした計測

次に、確立した運動課題を用いて脳卒中片麻痺患者の運動学習能力を評価し、この学習能力と臨床帰結との関係性を検証した。

回復期リハビリテーション病棟に入院中の脳卒中片麻痺患者 28 名（女性 7 名、平均年齢 62.2 歳、標準偏差 13.5 歳）、右片麻痺 11 名、脳梗塞 11 名、脳出血 16 名、クモ膜下出血 1 名）を対

象とした。包含基準は、脳卒中発症後片麻痺を呈するもの、背もたれがあれば座位保持が可能であるもの、当該課題を理解できるほどの十分な認知機能が保たれているもの、とした。参加者は入院期間中の任意の時期（発症後平均日数 62.1 日、標準偏差 43.8 日）に上記到達運動課題を実施した。学習能力と臨床帰結との関係性を検証するため、トレーニング前後の学習率の変化量と各種臨床指標との間の相関解析を実施した。

2) 大脳皮質運動領野の電気生理学的評価

脳卒中片麻痺患者の麻痺側上肢運動機能を制約する神経システムの関与を探索するため、経頭蓋磁気刺激等を用いた電気生理学的評価を網羅的かつ横断的に実施し、上肢の運動麻痺や運動機能との関係性を検証した。

回復期リハビリテーション病棟に入院中の脳卒中片麻痺患者 29 名（女性 8 名、平均年齢 61.8 歳、標準偏差 14.2 歳、右片麻痺 9 名、脳梗塞 14 名、脳出血 15 名、発症後平均日数 39.9 日、標準偏差 17.1 日）を対象に、大脳および小脳皮質の運動関連神経経路・回路の評価を実施した。大脳皮質第一次運動野および小脳皮質に対して経頭蓋磁気刺激を付与し、手内在筋から導出される筋電図信号（運動誘発電位）を基に、皮質脊髄路、皮質内抑制性回路（短潜時および長潜時）、さらには小脳から大脳皮質への抑制性経路の状態を評価した。また、末梢神経に対する電気刺激によって引き起こされる複合筋活動電位から、神経-筋線維の集合体である運動単位の状態を評価した。

4. 研究成果

1) 上肢到達運動課題を用いた学習機構の評価

様々な臨床指標のうち、入院時の日常生活活動の自立度は、学習率の変化量と正の相関を示す傾向にあることがわかった（図 2）。一方で、上肢の運動麻痺や運動機能の状態、さらにはその帰結との間に明確な関係性は示されなかった。このことから、当該学習課題を通じてパラメータ化される学習能力は、非麻痺側による代償的動作を含む複合動作の学習が求められる日常生活活動の自立度と関係することが示唆された。

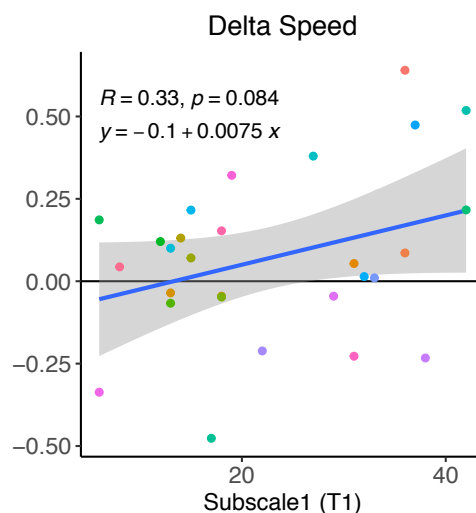


図 2. 日常生活活動自立度（横軸）と学習率の変化量（縦軸）との関係性。各プロットは個々人のデータを示す。

2) 大脳皮質運動領野の電気生理学的評価

29 名の対象者のうち、およそ半数にあたる 14 名は第一次運動野への経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位が記録できなかった。また、これらの患者群の運動機能の程度は、誘発電位が記録できた患者群と比較して有意に低いことがわかった（Fugl-Meyer Assessment Score：平均値 13.4、標準偏差 11.2 vs 平均値 50.8 点、標準偏差 19.2 点、Action Research Arm Test：平均値 3.1、標準偏差 6.3 vs 平均値 35.9 点、標準偏差 21.1 点）。すなわち、運動機能の程度は、第一次運動野から下降する皮質脊髄路の電気生理学的な“健全性”と密接に関係していることが示唆された。更に、誘発電位が導出される患者群を対象に、各種電気生理学的評価指標と運動機能との関係性を検証したところ、末梢神経への電気刺激によって誘発される複合筋活動電位の振幅のみ

が運動機能との相関を示した（図 3）。したがって、皮質脊髄路の健全性が一定以上保たれている場合には、より末梢の神経-筋機能を反映する当該指標が最も運動機能と関係している可能性が示された。一方で、高次脳機能である学習能力との関係性は相対的に低いものである可能性が推察された。

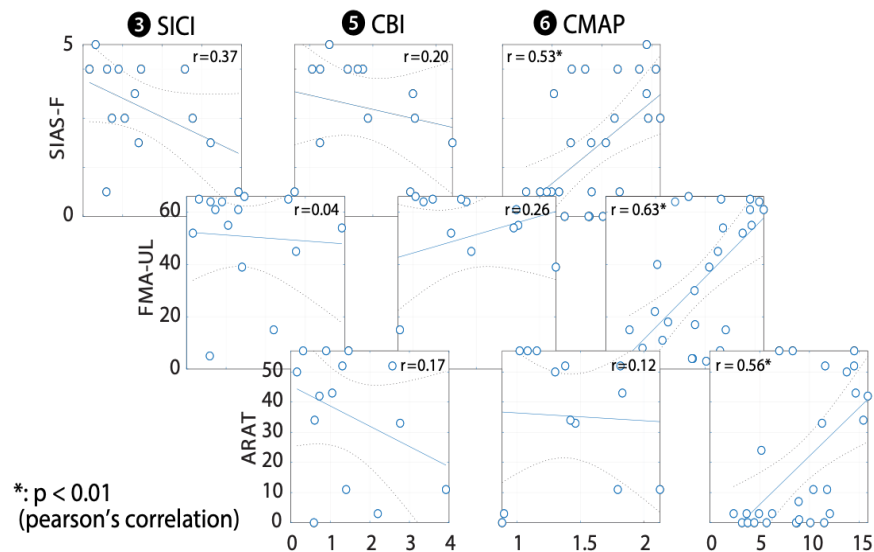


図 3. 電気生理学的評価指標の一部と麻痺側上肢運動機能との関係性。各プロットは個々人のデータを示す。SICI : short-interval intracortical inhibition (短潜時皮質内抑制)、CBI : cerebellar inhibition (小脳抑制)、CMAP : compound motor action potential (複合筋活動電位)。SIAS-F : stroke impairment assessment set for finger function、FMA-UL : Fugl-Meyer Assessment for upper limb、ARAT : Action Research Arm Test。

3) 結果のまとめ

本研究によって、脳卒中患者を対象に学習機構の能力をパラメータ化する運動課題を確立し、またこれらパラメータと関係する臨床的指標との関係を探索する研究のフレームワークを構築することができた。今後さらに大規模症例による検討を行うことにより、学習機構と病態、機能的帰結についての総合的理解を深めることができるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Hijikata Nanako, Kawakami Michiyuki, Ishii Ryota, Tsuzuki Keita, Nakamura Takuya, Okuyama Kohei, Liu Meigen | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Item Difficulty of Fugl-Meyer Assessment for Upper Extremity in Persons With Chronic Stroke With Moderate-to-Severe Upper Limb Impairment | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Neurology | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2020.577855 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Tashiro Syoichi, Kuroki Miho, Okuyama Kohei, Oshima Osamu, Ogura Miho, Hijikata Nanako, Nakamura Takuya, Oka Asako, Kawakami Michiyuki, Tsuji Tetsuya, Liu Meigen | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Factors related to daily use of the paretic upper limb in patients with chronic hemiparetic stroke?A retrospective cross-sectional study | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 PLOS ONE | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0247998 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Okuyama Kohei, Kawakami Michiyuki, Tsuchimoto Shohei, Ogura Miho, Okada Kohsuke, Mizuno Katsuhiko, Ushiba Junichi, Liu Meigen | 4. 巻 100 |
| 2. 論文標題 Depth Sensor-Based Assessment of Reachable Work Space for Visualizing and Quantifying Paretic Upper Extremity Motor Function in People With Stroke | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Physical Therapy | 6. 最初と最後の頁 870 ~ 879 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ptj/pzaa025 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 荒牧勇 | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 競技スポーツの脳構造画像解析 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 732-735 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Uehara S, Yuasa A, Ushizawa K, Kitamura S, Obayashi Y, Ito K, Otaka Y |
| 2. 発表標題 Direction-dependent differences in the movement characteristics of horizontal reaching in patients after stroke |
| 3. 学会等名 International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, Virtual ISPRM 2021 Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Uehara S, Watari T, Koyama S, Kitamura S, Obayashi Y, Ito K, Kondo H, Saitoh E, Otaka Y |
| 2. 発表標題 A peripheral neurophysiological index is associated with upper-limb motor impairment and function in subacute stroke patients |
| 3. 学会等名 11th World Congress of NeuroRehabilitation (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 上原信太郎, 北村新, 渡哲郎, 小山総市朗, 大高洋平 |
| 2. 発表標題 軽度片麻痺患者における上肢到達運動制御の方向特異性 |
| 3. 学会等名 第25回日本基礎理学療法学会学術大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|-----------------------------------|---------------------------------|----|
| 研究分担者 | 井澤 淳 (Izawa Jun) (20582349) | 筑波大学・システム情報系・准教授 (12102) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|---|----|
| 研究分担者 | 荒牧 勇 (Aramaki Yu) (40414023) | 中京大学・スポーツ科学部・教授 (33908) | |
| 研究分担者 | 川上 途行 (Kawakami Michiyuki) (80424133) | 慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師 (32612) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |