

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10808

研究課題名(和文) 脳梗塞片麻痺ラットのタスク学習におけるロボティックリハビリ効果の解明

研究課題名(英文) Effectiveness of motion-inducing devices for sensorimotor learning in hemiplegic rats

研究代表者

金子 秀和 (Kaneko, Hidekazu)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・主任研究員

研究者番号：20356801

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、感覚運動連合学習において、正応答動作と同様の神経活動を誘発できれば、学習過程を促進可能と考えている。これまで、タスクのキューである空圧刺激から一定時間後に誤応答動作を強制的に引き起こすことで学習過程の促進効果を得ている。本研究では、応答動作に同期して正応答あるいは誤応答動作を誘発することによって学習過程に介入できるか検討した。その結果、応答動作のタイミングで正応答様動作あるいは誤応答様動作を強制的に誘発しても統計的に有意な学習過程の促進効果も遅延効果も得られなかった。空圧刺激と応答動作の関係を学習する際、空圧刺激に関連付けて応答動作様の運動感覚を誘発することが重要であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ロボット技術をリハビリテーションに活用することへの期待が高まっている。本研究では、タスク遂行中に強制的に応答動作を引き起こすことが可能な動物実験モデルを用いて、応答動作のタイミングに合わせて強制的に誤応答様動作を誘発することで学習過程に介入可能かどうか検証した。その結果、空圧刺激と応答動作の関係を学習するタスクにおいては、空圧刺激に関連付けて応答動作様の運動感覚を誘発することが重要であると考えられた。本研究によって得られた知見は、ロボット技術をリハビリ分野に適用する際の効果の裏付けを与えるものであり、神経科学的知見に基づくニューロリハビリテーション技術の今後の研究において有用と考えている。

研究成果の概要(英文)：Robotic rehabilitation has the potential to facilitate the plasticity of injured neural networks by inducing motor sensations. We hypothesized that, in a sensory-motor association task, learning can be facilitated by inducing motor sensation similar to that accompanied by the correct voluntary response. In our previous studies, we have demonstrated that the application of external force inducing such motor sensation applying 200-300 ms after task cues can facilitate learning of a rat choice reaction-time task. In this study, we investigated whether task learning is facilitated by the intervention immediately before response timing. As a result, the intervention producing an incorrect/correct motion immediately before the rat making a response did not affect to the progress of task learning. Because the task is a kind of sensorimotor associative learning, the intervention referring to the task cue suggested to be essential to the effective intervention.

研究分野：神経科学

キーワード：リハビリ 学習 エラー アシスト 運動感覚 フィードバック 脳損傷 片麻痺

1. 研究開始当初の背景

脳機能障害のリハビリテーション過程は、感覚運動機能の再学習と密接に関連（Krakauer, 2006）しており、リハビリ過程を促進するには脳の可塑性や学習過程を促すことが有効である。梗塞部位周辺では、神経細胞活動が亢進しており、興奮毒性による脳梗塞部位の拡大の危険性がある一方で（Weinberger, 2006）、神経の可塑性が高まっていることが知られている（Dijkhuizen et al., 2001; Fujioka et al., 2004）。このような神経可塑性の高まっている部位に適切な感覚を誘発させられれば、リハビリ過程を促進できる可能性が高い。そのような技術の一つとして、近年、ロボット技術を用いたリハビリ技術への期待が高まっている。

ロボット技術を身体に応用する場合、何らかの外力を身体に加えることになるが、これまでに実施されてきている外力の加え方には次の2通りのパターンがあると考えている。

(a) 個体が発生する以上の力を発生させる場合

(b) ある一定以上の努力を個体にさせながら必要最小限の力を支援する場合

上記(a)は労働の負荷を低減させることを目的としたロボット技術の利用に関する考え方である。ロボティックリハビリにおいても(a)の考え方に基づく応用は可能であるが、過度な支援は訓練の効果が得られにくいということから、近年では(b)のように“支援しすぎない”ことによって個体の努力を引き出すような訓練法へと考え方が移ってきている。(b)では、本人の意志だけでは所望の動きを起こせない場合であっても必要最小限の補助をすることによって所望の動きが実現されるので、努力しても動かさないことによる“不使用の学習”が生じないことが期待される。

しかし、いずれの場合も筋電図や筋張力など何らかの筋活動のあることが前提であり、筋活動が生じないような麻痺において訓練効果を期待するものではない。

本研究では、身体に外力を加えることの第3の考え方として

(c) 運動企図の生じるタイミングで運動感覚を誘発する場合

を考え、外力によって運動感覚を与えることで上位中枢を刺激することにより、筋活動をほとんど生じないような重度の運動麻痺における身体機能の再建が可能であるかどうかを明らかにする。

2. 研究の目的

我々は健常ラット及び大脳皮質脳梗塞片麻痺ラットを用いて左右前肢による選択反応時間タスクを学習させる場合（図1）、応答時刻付近で“誤”応答動作を外力によって強制的に誘発する試行を混ぜることによって学習過程を促進させることを実証した（Sano et al., 2013; Kaneko et al., 2017）。この結果は、筋肉の発生する力に逆らわない動きをアクチュエータによって発生させるという(a)や(b)の考え方に基づくロボット技術の利用に反するものであったが、学習の促進効果が得られており、左右前肢応答の選択という脳の高次機能に末梢からの運動感覚が影響を及ぼしていること、応答時刻付近というタイムウィンドウが存在していたことから運動企図に関連した現象であることを示唆するものであった。

本研究では、応答動作に同期して正反応動作及び誤反応動作を強制的に誘発することによって学習過程を促進あるいは遅延させることを実証し、運動企図の発現するタイミングに合わせて運動感覚を誘発することで、脳損傷後の回復メカニズムと考えられる神経可塑性が促進されるメカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

我々は、脳梗塞後のリハビリ訓練中に動作を補助し、動作関連筋肉及び関節に深部感覚を誘発することによって、学習過程及びリハビリ過程の促進効果が現れると考えている。本研究では、脳梗塞片麻痺ラットの左右前肢への空圧刺激とレバー離し応答による選択反応時間タスクを学習させようとする過程において、レバー押力を計測して応答動作のタイミングを推測し、そのタイミングに合わせてアクチュエータを用いて強制的に応答動作を誘発することによりタスクの学習過程が促進あるいは遅延されるかどうか検討する。その際、強制的に応答動作を誘発させる前肢の側及びタイミングの影響を統計解析し、学習やリハビリ過程を効果的に促進する動作補助条件を明らかにする。

(1) ラット用選択反応時間タスク

本タスクの各試行は、ラットが左右2本のレバーの上に両手を載せた姿勢をとることで開始される（図1）。その後、左右前肢のどちらか一方に空圧刺激（air-puff）が与えられ、この刺激に対してラットが正応答側の前肢をレバーから離れた場合に報酬が与えられる。正応答となる前肢を交換することによって、逆転学習を実施可能であり、反応時間及びエラー率などの学習曲線が得られる。本タスクでは各試行開始時の前肢位置を目の前の2本のレバーの上に置かせることによって、安定した姿勢と前肢への触覚刺激が可能である。また、応答動作をレバー離しとすることで、動作を最小化し、反応時間を精度良く計測できる。

(2) ラット片側前肢感覚運動野脳損傷モデル

ラットの片側前肢感覚運動野への脳損傷部位の作成方法には、Watson ら (1985) の提案した Photothrombosis 法を用いる。この方法を用いれば、脳表面を傷つけることなく、脳表面からの光照射によって再現性良く脳損傷部位を作成することが可能である。

(3) レバー駆動による強制的な応答動作の誘発

本タスクでは、ラットが左右前肢で両方のレバーを押すことで各試行が始まり、応答するまでレバーを押した状態を保っている (図 1 右)。したがって、前肢で押し下げられているレバーをアクチュエータで上向きに動かすことでラットの前肢を持ち上げれば、ラット前肢のレバー離し動作と同様の動きを引き起こすことが可能である。本研究では、誤応答となった試行の次の試行において、同一条件の試行を繰り返し、その際にアクチュエータを駆動させて強制的に正応答動作あるいは誤応答動作を引き起こす。これは、動作訓練中に患者が失敗してしまった動作を繰り返す際、患者の運動企図の生じるタイミングに合わせて訓練者やロボットが体を支えて動作を作り出して教えるような状況を模擬していると考えている。尚、レバーを駆動するタイミングは、タスク訓練中にレバー押力をモニタし、左右前肢でのレバー押力の比が 1 対 9 よりも大きな差を生じるタイミングとした。これにより、予備実験において応答動作時刻の 20 ミリ秒前の時間を予測することができ、応答タイミングに合わせてレバー駆動が可能になると期待できる (図 2)。

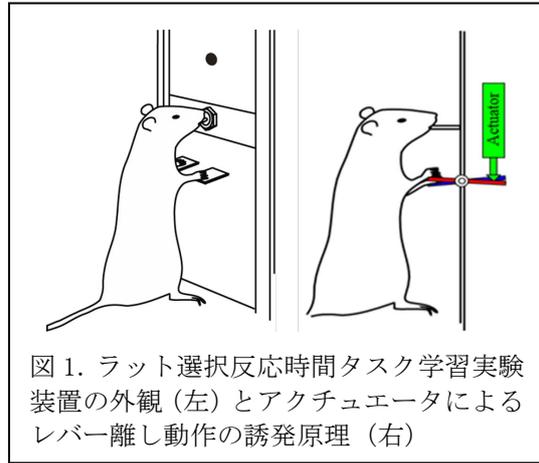


図 1. ラット選択反応時間タスク学習実験装置の外観 (左) とアクチュエータによるレバー離し動作の誘発原理 (右)

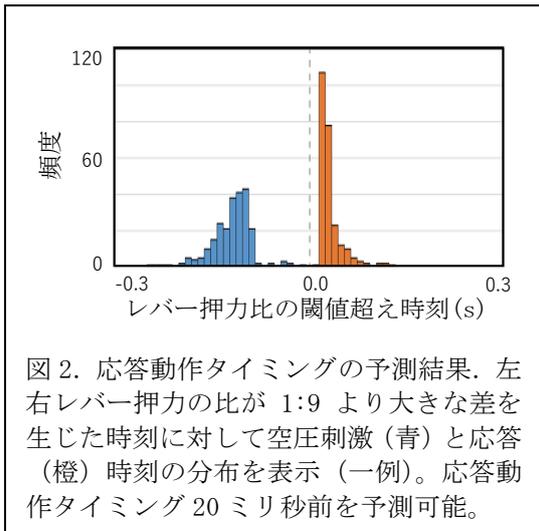


図 2. 応答動作タイミングの予測結果. 左右レバー押力の比が 1:9 より大きな差を生じた時刻に対して空圧刺激 (青) と応答 (橙) 時刻の分布を表示 (一例). 応答動作タイミング 20 ミリ秒前を予測可能。

(4) 訓練スケジュール

逆転学習を実施する前に本タスクの十分な訓練と脳損傷部位の作成を行う。まず、脳損傷部位作成前に空圧刺激側が正応答側となる条件または空圧刺激側が誤応答側となる条件での訓練をエラー率が 15%未満になるまで実施する。その後、正解となる応答側を左右反転 (逆転学習 1 回目) してエラー率が 15%未満になるまで訓練する。次に、片側大脳皮質前肢感覚運動野に局所的な脳損傷部位 (直径約 3mm) を作成する手術を行い、手術から回復してエラー率が 15%未満になるまで訓練する。その後、2 回以上の逆転学習訓練 (逆転学習 2 回目及び 3 回目) をエラー率が 15%未満になるまで行う。脳損傷後の 2 回の逆転学習の逆転前 1 日と逆転後 5 日のエラー率に対して統計解析を実施した。尚、レバー駆動条件としては、本研究のように応答時刻 (RT) 直前で正応答側レバーを駆動する条件 (RT 前支援: RT 直前に正解となる動作を引き起こす) あるいは誤応答側レバーを駆動する条件 (RT 前抵抗: RT 直前に正解となる動作を引き起こしにくくする)、また、レバー駆動をしない条件 (非介入) も合わせて解析した。

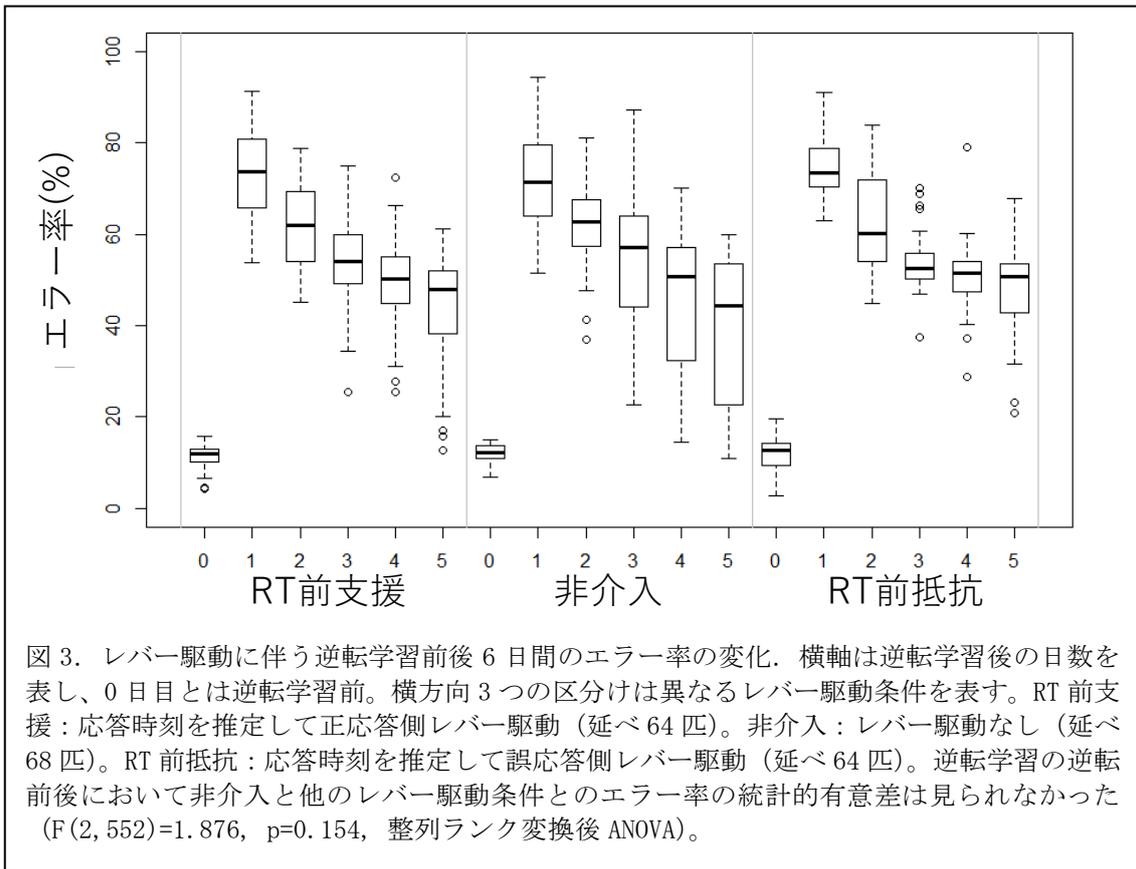
(5) タスク遂行中ラット大脳皮質硬膜外電位計測

選択反応時間タスク遂行中のラットの脳神経活動を計測できるようにするため、ラットの頭部に硬膜外電極を設置し、タスクのキューである空圧刺激及びレバー離し応答などのイベントに関連した電位変化を計測可能とする。これにより、レバー駆動によってラット前肢に加えた外力が脳神経活動の変化を引き起こし学習過程に作用しているかどうか検討できる。

4. 研究成果

(1) レバー駆動の効果

これまでの研究で得られたレバー駆動の効果として、脳損傷ラットでは空圧刺激後 200 ミリ秒後に誤応答側レバーを駆動した場合に学習過程の促進される効果が得られている。また、健常ラットを用いた実験より、この効果は空圧刺激の後 200 ミリ秒から 300 ミリ秒くらいのタイミングでレバー駆動した場合に大きいことがわかっている。これらのことから、応答動作のタイミ



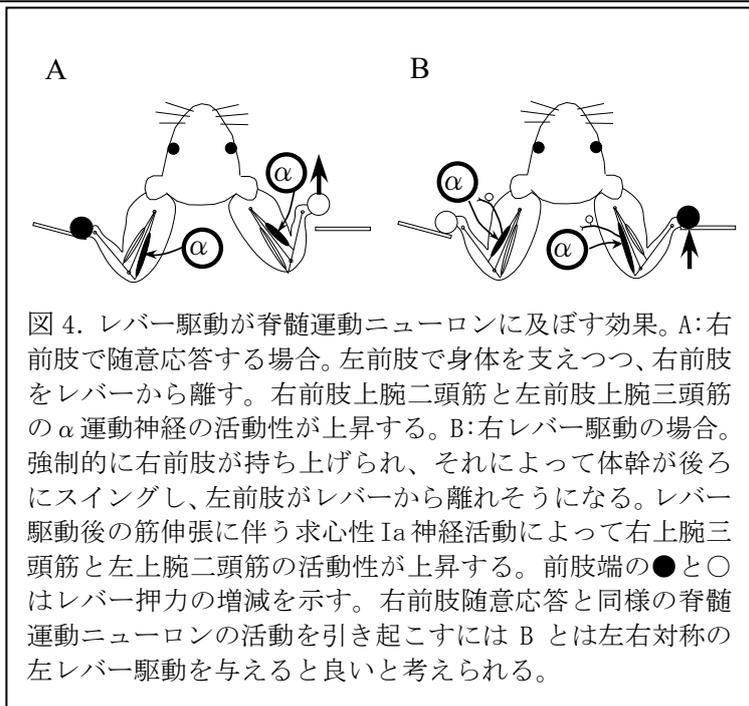
ングに合わせてレバー駆動をすることが効果的であると考えられた。そこで、本研究ではラットの応答動作のタイミングを予測してレバー駆動することにより脳損傷ラットの学習過程にどのような影響を及ぼすか調べた。図 3 にその結果を示す。逆転学習の逆転前後において非介入とその他のレバー駆動条件間でエラー率に統計的な有意差はみられなかった。

これまでの研究で得られたレバー駆動の促進効果、すなわちタスクのキューとなる空圧刺激の一定時間後に誤応答側レバーを駆動する条件で見られていた学習過程の促進効果、を検出することはできなかった。その原因として、今回用いたタスクが空圧刺激と応答前肢の左右の対応の関係を学習

する類のものであったことが関係していると考えている。一般に刺激と応答の関係を学習する際には学習によって連合されるべき情報が時間的空間的に近くに提示されることが有効である。したがって、RT 前支援あるいは RT 前抵抗条件では、空圧刺激後 200 ミリ秒後に正応答側レバー駆動あるいは誤応答側レバー駆動の条件に比べて空圧刺激と時間的な関係が離れてしまっており、そのことが介入効果の低下した原因であると思われる。

(2) レバー駆動に伴うラット大脳皮質硬膜外電位の変化

空圧刺激後 200 ミリ秒後に誤応答側レバー駆動する条件で学習過程の速まることは、以前の実験データから得られているものであったが、そのメカニズムとしては誤応答側レバー駆動が求心性反射経路を通じて正応答に関わる主動筋を支配する脊髄運動ニューロンの活動性を向上させるように作用するためであると考えられた（図 4）。しかし、本タスクではエラー率を下げるために空圧刺激と応答前肢の左右の対応関係を学習する必要がある。そのための学習は脊髄



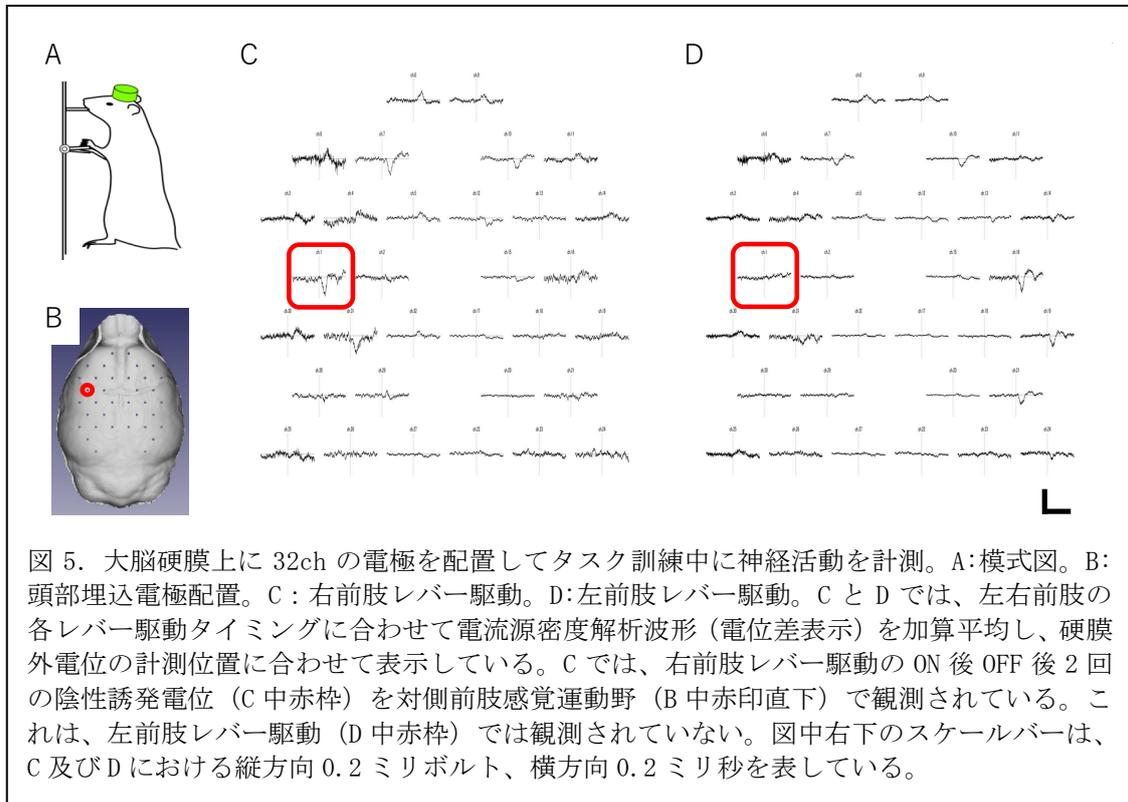


図 5. 大脳硬膜上に 32ch の電極を配置してタスク訓練中に神経活動を計測。A: 模式図。B: 頭部埋込電極配置。C: 右前肢レバー駆動。D: 左前肢レバー駆動。C と D では、左右前肢の各レバー駆動タイミングに合わせて電流源密度解析波形（電位差表示）を加算平均し、硬膜外電位の計測位置に合わせて表示している。C では、右前肢レバー駆動の ON 後 OFF 後 2 回の陰性誘発電位（C 中赤枠）を対側前肢感覚運動野（B 中赤印直下）で観測されている。これは、左前肢レバー駆動（D 中赤枠）では観測されていない。図中右下のスケールバーは、C 及び D における縦方向 0.2 ミリボルト、横方向 0.2 ミリ秒を表している。

レベルよりも高次のレベルでなされると考えられるので、レバー駆動が高次の脳神経系にどのような効果を及ぼすのか明らかにする必要がある。そこで、右大脳皮質前肢感覚運動領域損傷ラットの脳皮質硬膜外に電極を埋め込んで（図 5B）タスク中の事象関連電位を計測した。その結果、右前肢レバー駆動によって左大脳皮質前肢感覚運動野に陰性の電位変化が現れることが分かった（図 5C）。また、左前肢レバー駆動ではこのような電位変化は見られなかった（図 5D）。本実験結果は計測時のアーチファクト除去法、信号成分の抽出法の確立を目指した段階の結果であるが、レバー駆動が脊髄レベルだけでなく、より高次のレベルでの脳神経活動を誘発し、学習過程に作用していることを示している。

これまでの研究から、タスクのキューとなる空圧刺激から一定時間後に加えられるレバー駆動は、誤応答側レバー駆動による学習過程の促進と正応答側レバー駆動による学習過程の遅延といった具合に相反する作用を生じているものと考えられる。本研究で大脳皮質での神経活動を計測できるようになったことから、これらの作用の違いやタイミングの違いによる効果の大きさの違いを大脳皮質での神経活動の違いとして明らかにできると考えている。本研究によって得られる知見は、ロボット技術をリハビリ分野に適用する際の効果の裏付けを与えるものであり、神経科学的知見に基づくニューロリハビリテーション技術の今後の研究において有用と考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Hidekazu Kaneko, Ko Ayusawa
2. 発表標題 Motion analysis of a mechanical intervention intended to facilitate learning in rats
3. 学会等名 The 5th EU-Japan Workshop on Neurorobotics/Cognitive Systems (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子 秀和, 鮎澤光
2. 発表標題 脳梗塞片麻痺ラットの動作分析によるロボティックリハビリテーション訓練メカニズムの解明
3. 学会等名 第40回バイオメカニズム学術講演会 (SOBIM2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金子秀和
2. 発表標題 運動学的介入に伴う神経可塑性の促進
3. 学会等名 産総研 ニューロリハビリテーション シンポジウム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hidekazu Kaneko
2. 発表標題 Effects of motion-inducing devices on task learning in rats -Facilitating remodeling in the central nervous system -
3. 学会等名 4th EU-Japan Workshop on Neurorobotics (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 運動訓練装置およびその作動方法	発明者 金子秀和、山田亨	権利者 産業技術総合研 究所
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-009217	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------