

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12638

研究課題名（和文）固有感覚の脳内座標系に基づく脳卒中患者の病態解析の計算システム

研究課題名（英文）Computational system for the analysis of a stroke in the proprioception-driven coordination

研究代表者

関 庚甫（MIN, Kyuengbo）

公益財団法人東京都医学総合研究所・基盤技術支援センター・主席研究員

研究者番号：50596103

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：脳卒中による中枢性運動麻痺は、皮質脊髄路制御系における脳中枢と脊髄や末梢の筋への制御信号の伝達システムの異常による運動障害であり、その分析のために、末梢の筋から測定した筋電図信号の解析により、皮質脊髄路における運動指令の伝達状態を定量的に診断する計算モデルの研究を行った。先ず、構築した計算モデルを用いて皮質脊髄路における運動指令の伝達異常がない複数の正常被験者の筋電図信号の解析を行い、運動野から下る運動指令の推定を可能にした。この値をベースとし、計算モデルによって筋電図信号から推定した中枢性運動麻痺状態での運動指令を、皮質脊髄路における末梢への伝達の異常の側面で診断する計算システムを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

固有感覚情報である筋骨格系の動的な状態の認知仕組みに基づき、脳中枢の大脳皮質脊髄路の運動指令のコーディングと筋制御信号へのデコーディングのメカニズムを新しく計算モデル化した。本モデルを用いた筋電図信号の解析によって、固有感覚情報の認知体系が運動状態の認知だけではなく、運動制御への関わりも新しく示した。また、本モデルを用いて脳中枢の運動麻痺状態の定量化モデルを提案することにより、高齢化に伴う社会的に大きな負担となっている脳卒中やその関連病気における定量的な診断モデルを提示し、リハビリを伴う診断と回復の臨床医学分野に貢献できる可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：A stroke-driven central paralysis brings the connection disorder between central nerves system in brain and peripheral nerve. To analyze this mechanism, first, we developed the muscular skeletal computational model, which estimates motor commands in peripheral nerve from EMG signals. Second, using this computational model, we determined the baseline of normal condition, which is based on the motor command estimated from EMG signals of normal persons. Using this baseline on the normal condition, we may quantitatively estimate the degree of the motor command disorder in stroke-driven central paralysis.

研究分野：計算論的神経科学

キーワード：中枢性運動麻痺 固有感覚 計算モデル 運動指令の推定 筋電図信号 皮質脊髄路

1 . 研究開始当初の背景

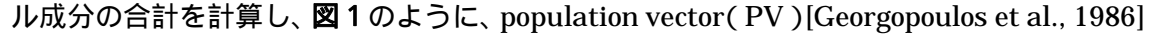
脳卒中患者は、脳内の血管の詰まりや損傷により、運動制御において重い障害を持つ。これにより、ブロードマン脳地図の第4野である一次運動野(M1)における運動制御のための機能マップに異常が生じ、運動制御が困難になると考えられる。本研究では、脳卒中によって、M1からの皮質脊髄路における運動指令信号の脊髄や末梢の筋肉への伝達異常が生じ、M1の運動制御機能マップが異常になると考えている。この仕組みに基づき、脳卒中による中枢性運動麻痺を定量的に評価するために、M1からの運動指令を末梢の筋制御信号である筋電図信号から推定し、皮質脊髄路における運動指令の伝達異常を評価する計算システムの構築を目指す。

2 . 研究の目的

脳卒中からの運動機能回復には、患者個人に最適な治療やリハビリ方法を探ることが重要である。そのためには、回復状態における定量的な診断が必要である。しかし、患者の生体データは、測定可能な一部に限られているため、これらの測定データを病態の定量的な診断に用いられるシステムの開発が求められている。限られた測定データから脳卒中の運動制御の病態を診断するためには、それらのデータを効果的に解析できる計算モデルを用いたシステムの活用が最も有効である。本研究では、固有感覚による筋骨格系の動的な状態の認知仕組みが大脳皮質脊髄路における運動制御に関わる可能性に注目した。これを仮説にし、大脳皮質脊髄路における運動指令のコーディングと筋活性度へのデコーディングの仕組みの計算モデル化を行った。本モデルにおいて、患者の筋電図信号を解析し、中枢性運動麻痺状態を定量的に解析する計算システムの開発を目指した。本システム上で健常者データとの比較分析により、患者個人の病態や回復具合を定量的に評価することを目的とした。

3 . 研究の方法

脳は、固有感覚による筋骨格系の動的な情報の認知により、視覚の情報に頼らず、身体の姿勢や動きを認知できる。本研究では、筋骨格系の計算モデルを用いて、その仕組みを再現し、運動に関わる複数の筋シナジー (muscle synergies) を推定した。また、個々の筋シナジーが生成する運動方向をベクトルとしてコーディングするモデルを開発した。このようなコーディングにより、筋シナジーは、運動プリミティブとして解析することが可能である。また、上述のように、筋シナジーを筋骨格系の計算モデルによって推定したため、従来の非負直行列因子分解 (Non-negative matrix factorization) モデル [Lee & Seung, 1999]が抱える解析対象の筋電図信号によって筋シナジーが可変性する問題 [d'Avella et al., 2003]を解決した。このように推定した複数の筋シナジーの筋電図信号における貢献度を推定し、その重みを加えた運動プリミティブのベクトルの総合成分を推定した。個々の筋シナジーの重みは、その活動度として解析することが可能であり、皮質脊髄路を通じて、

個々の筋シナジーを制御する大脳皮質運動野 (M1) の皮質脊髄ニューロン (Cortico-spinal neuron (CST)) の活性度として解析が可能である。そのため、これら筋シナジーのベクトル成分の合計を計算し、 1 のように、population vector (PV) [Georgopoulos et al., 1986] として推定することが実現できた。PV は、個々の CST の preferred direction (PD) から目標とする運動方向への貢献度を計算し、その貢献度によって重みを加え、合計することによって推定される。このように推定した PV は、M1 の CST 群が発する主な運動方向成分であり、同時に計測した運動方向に近似するため、脳中枢が発する運動指令信号とされている。そのため、脳卒中からの皮質脊髄路の神経伝達体系の破壊によって M1 からの PV 情報は、かなり変形もしくは弱体化することが考えられ、正常状態の PV との比較によって M1 からの筋制御信号に対する伝達・応答状態を解析し、中枢性運動麻痺の状態を定量的に解析することが可能である。また、計算解析モデルの神経生理学的な精度を強化するために、生理学的なエビデンス [Rathelot & Strick, 2009] に基づき、皮質脊髄路におけるもう一つの制御経路である M1 の皮質運動ニューロン (Cortico-motor neuron (CM)) からの制御経路も加えた。CM は、脊髄の介在ニューロン (Interneuron (In)) を経由する制御経路を持つ CSTs とは別に、In を経由しないで筋を制御する。そのため、皮質脊髄路における CSTs と CMs の筋制御信号の分離は、これら二種類の制御信号間のシナジーが中枢性運動麻痺によってどのように異変するかも診断できる。本モデルを用いて筋電図信号における両制御経路の運動への貢献度の推定が可能であることを初めて確認した。

4. 研究成果

現在の測定技術では、実験装置によって筋電図信号における CSTs と CMs 信号の分離は、困難であるため、計算シミュレーションモデルによる検証を行った。まず、CSTs と CMs 間の協調制御関係を検証するために、強化学習モデルによる両信号間のシナジーを強化する計算シミュレーションを行った。その結果、CSTs は大きな力を発する際に関与し、CMs はその運動制御の精度を高める役割をする可能性を示し、生理学的なエビデンス [Lawrence & Hopkins, 1976] にも符合する結果を得た。このような協調制御は、学習によって脳内に記憶され、様々な場面においても、その協調状態を最適に変えて対応できることも確認した。この結果は、脳卒中による皮質脊髄路における両制御信号間の協調状態の乱れが中枢性運動麻痺を引き起こす原因になる可能性も示すもので、英文論文 [Min et al. 2020] と国際学会 [Min et al. 2020] で発表した。また、成長に伴う皮質脊髄路における両制御経路の発達における CSTs と CMs 間の協調状態を、生理学的なエビデンス [Brookhart, 1981] [Lawrence & Hopkins, 1976] に基づき、学習シミュレーションによって再現した。それにより、学習初期の CSTs の活動に対し、学習と共に CMs の活動が増強して行き、様々な運動状態に対して最適な協調関係が形成できることを検証した。この関係性は、中枢性運動麻痺からの回復過程においても、現れる可能性があると考えられる。この成果は、国際学会 [Min, 2022] で発表した。本モデルは、軽症の脳卒中患者や回復段階の患者を対象にし

ているが、研究期間が新型コロナウイルスの世界的な感染拡大時期に重なり、研究に協力してくれる患者の確保が困難であったため、健常者を対象に解析を行い、臨床診断システムへの組み込みの可能性を探った。今後、当初予定していた患者を含む被験者が確保できれば、患者データの解析を行い、論文として発表を行う予定である。以上のように、本研究によって、中枢性の運動麻痺の定量的な診断に今後貢献できる計算システムの基盤を実現した。特に、本モデルから推定できた PV は脳中枢から皮質脊髄路に下る最終の運動指令信号であるため、測定が可能であれば、診断において大変重要な生体信号である。しかし、従来の測定方法では、M1 のニューロン活動の測定が必要であり、実験の危険性のため、動物に限定され、人を対象にする診断モデルとして用いることは困難であった。本研究で提案する計算モデルは、人を対象に簡易測定が可能な筋電図信号の解析による PV の推定を初めて実現し(図 1)、今後中枢性運動麻痺の診断システムとして利用できる可能性を示した。

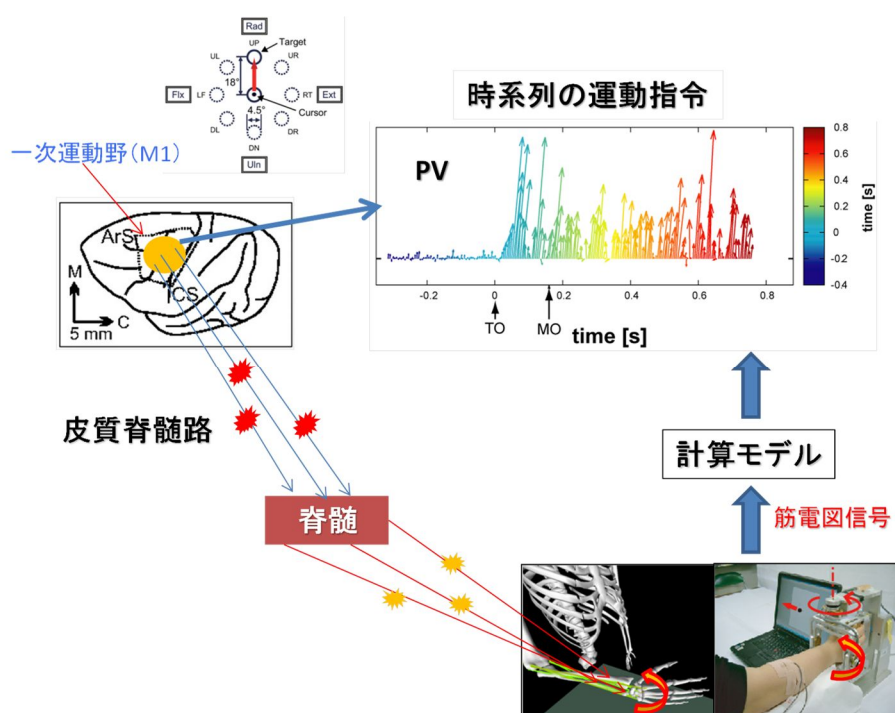


図 1 計算モデルによる筋電図信号における大脳皮質運動野 (M1) の Population vector (PV) の推定 ; TO, Target onset; MO, Movement onset.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Min Kyuengbo, Lee Jongho, Kakei Shinji	4. 巻 14
2. 論文標題 Dynamic Modulation of a Learned Motor Skill for Its Recruitment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Computational Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fncom.2020.457682	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kyuengbo Min, Shinji Kakei
2. 発表標題 Simulation Analysis for the Recruitment of Motor Skill through Its Dynamic Modulation
3. 学会等名 The 43th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kyuengbo Min
2. 発表標題 Computational simulation of postnatal development of cortico-motoneuronal synapse in cortico-spinal tract.
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society（国際学会）
4. 発表年 2022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	李 鍾昊 (Lee Jongho) (40425682)	公立小松大学・保健医療学部・教授 (23304)	

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