

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25242054

研究課題名(和文) 双方向刺激型ブレイン・マシンインターフェイスを用いた最適可塑性誘導法の開発

研究課題名(英文) Development of adaptive plasticity using bidirectional stimulated brain machine interface

研究代表者

出江 紳一 (Izumi, Shin-ichi)

東北大学・医工学研究科・教授

研究者番号：80176239

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,800,000円

研究成果の概要(和文)：ニューロモデュレーションやブレイン・マシンインターフェイス技術を人の社会性に応用し適切な可塑性誘導を促すため、実生活に近い他者間相互作用を伴う教育学習中における他者間脳活動測定を行い他者間相互活動におけるメタ認知と他者推測の重要性の解明を行った。その結果から人の向社会性における可塑性誘導のターゲットとして前頭前野が候補として考えられ、脳活動に応じたニューロモデュレーションを用いた可塑性誘導法にて向社会性変化が引き起こされると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In order to apply neuromodulation and brain machine interface technology to human social interaction and promote appropriate plasticity induction, the measurement of inter-subject brain activity during the teach-learning that needs other-person interaction as like real life was carried out. We clarified the importance of metacognition and others' speculation in mutual social interaction. A prefrontal cortex is considered as a stimulation target of adaptive plasticity induction for human social interaction, and it is thought that human social interaction alters by adaptive plastic induction using neuromodulation according to brain activity.

研究分野：可塑性誘導によるリハビリテーション

キーワード：ブレインマシンインターフェイス ニューロモデュレーション 電気刺激 磁気刺激

1. 研究開始当初の背景

脳損傷後に生じる可塑性変化が機能回復に結びつくと考えられているが、逆に回復に悪影響を及ぼす脳可塑性として Maladaptive plasticity の概念が近年提唱されている (Takeuchi & Izumi 2012)。これは脳損傷後のすべての可塑性が回復に有利ではなく、過剰な代償によって引き起こされた可塑性変化は時に回復に不利になることを意味する。頭皮上から刺激を行い大脳皮質の興奮性を人工的に変化させることで、うつ病、脳卒中、パーキンソン病への治療応用が近年報告されている。この手法はニューロモデュレーションと呼ばれ、主に反復経頭蓋磁気刺激、経頭蓋直流電気刺激が用いられている。しかしながら刺激方法は経験則に由来し効果を認めない症例もあり、個人間の変動及び刺激時の状態に左右されない適切な刺激条件の設定が求められている (Takeuchi & Izumi 2013)。そのため脳信号を解析し運動及びコミュニケーションの補助を行う技術として研究が進んでいる Brain-Machine Interface (BMI) の技術を応用し、脳活動をモニターしながら運動訓練及び脳刺激を実施することが脳可塑性誘導に有益と推測される。しかしながら、BMI では得られる信号が微弱で個人間の変動が大きいこと、安定した脳信号を検出するためには被験者に長期間の訓練を要することが問題となっている。脳機能画像を中心とした脳機能画像の研究から行動模倣・共感・他者の意図推測などの人の社会性にかかわる神経科学的な知見は急速に蓄積しつつある。自動的な自他相同性を出発点とし、続く自他区別によって共感と心の理論が生成され、これらの複合的な働きによって人の向社会性行動が形成されていると考えられている。しかしながら社会性の脳活動の知見を実生活へ応用する手法は未開発であり大きな転換期にさしかかっている。また向社会性行動の研究は1人の脳活動を主体とする間接的な評価のみに限られ、実際の生活における他者間相互作用を脳活動の視点から評価した研究は少ない。

2. 研究の目的

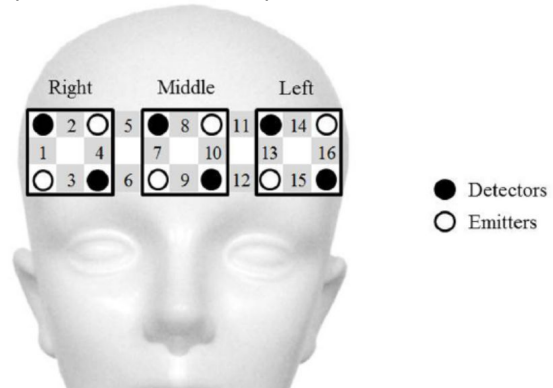
ニューロモデュレーションや BMI 技術を人の社会性に应用するため、実生活に近い他者間相互作用を伴う教育学習中における脳活動の評価を行った。また他者間相互作用中の脳活動を2人同時に測定した。他者間相互作用のタスクには運動を同期させることで他者間相互作用の評価を行う研究が多いが、運動自体による脳活動同期の可能性があった。そのため本研究では、単なる運動同期ではない教育学習課題を用い他者間脳活動の評価を行った。また自身の教育方法をモニターするメタ認知、他者の学習過程を評価する他者の推測を評価した。さらにニューロモデュレーション効果が脳活動に応じて変動することを利用したニューロリハビリテーシ

ョンを行う基礎的検討のため、運動ならびに認知リハビリテーションとして期待されている二重課題歩行題時における脳活動の評価を行った。

3. 研究の方法

他者間相互脳活動研究において30人の健常者を対象とし、教師-生徒のペアは同性同士で実施した。二重課題歩行研究においては16人の健常若年者、15名の健常高齢者、計31名を対象とした。両研究の被験者ともに未梢または中枢性神経疾患の既往のない者を対象とした。両研究は東北大学倫理委員会にて承認され、被験者に研究内容目的を説明の上、書面にて同意を得てから研究を開始した。前頭前野の脳活動測定はワイヤレス近赤外線分光装置 (NIRS) を用いた。他者間相互脳活動研究においては2つの NIRS を用い、先生-生徒役のペアの脳活動を同時に測定した。計測チャンネルは16チャンネルとし、国際脳波10-20法の Fp1-Fp2 のラインに沿って下部のプロローベを配置した。被験者間の解剖的ばらつきを減少させるために右、左、中央の4チャンネルのデータを平均化した (図1)。脳血流データは OxyHb を測定し評価に用いた。

図1 NIRS プロローベの位置



会話自体による脳活動変化を除外するため、画面上のキャラクターの動きのみで相手にタスク内容を会話なしに教えることができるゲームタスクを用いた。先生役には事前にゲーム内容を教示し、ゲーム内で連続してコンピューターに勝利することで一定の学習レベルに達した事を確認した。生徒役にはキャラクターの動かし方のみを教示した。1セットは30秒とし、各セットの間隔は30秒、1セッション3セットにて計2セッション実施した。先生役が教えることができたかというメタ認知ならびに、相手が上手に操作できたかという他者の推測を評価するため、Visual analog scale にて評価を行った。同様に生徒役も相手に上手に教えてもらったという他者の推測、上手に操作できたかというメタ認知に関する評価を行った。また自身と他者の区別を行うため理解に関する評価から教育に関する評価を差し引き指標に用いた。

二重課題歩行課題には歩きスマホ動作を用いた。認知課題には画面上にランダムに配置された数字を順番に押すタッチ操作課題を用いた。1セットのタスクは30秒とし、1セットの間隔は30秒、1セッション5セットを実施した。二重課題歩行に対するコントロール条件として座位でタッチ操作を行う課題を実施した。二重課題中における歩行解析には腰部に装着した加速度計を用い、ステップ時間ならびに加速度強度を評価した。

NIRSデータにおけるサンプル周波数は5Hzとした。NIRSデータの解析にはタスク開始前20秒からタスク終了10秒後の計60秒間を1ブロックとし1セッション3ブロックを解析に用いた。また初回セッションと2回目セッションのデータを比較検討した。5秒間の移動平均、0.2Hzのローパスフィルター、0.01Hzのハイパスフィルターを用いた。被験者間の解剖的ばらつきを減少させるため、タスク開始10~20秒前のNIRSデータの平均値と標準偏差値を 0 ± 1 (AU)とし、NIRSデータを標準化した。

教育学習研究における各自覚評価の解析には二元配置反復測定分散分析を用い Group 間、(生徒、先生)、Period 間(初回セッション、2回目セッション)の要因を評価した。また NIRS データの解析には三元反復測定分散分析を用いた Group 間、Period 間、Site 間(左、右、中央)の要因を評価した。有意差を認められた場合は Bonferoni 's correction にて多重比較検定を行った。初回と2回目の NIRS データの関係の評価にピアソンの相関係数、NIRS データと各パラメーターの関係の評価には重回帰分析を用いた。

二重課題研究における各評価項目の解析には二元配置反復測定分散分析を用い Age 間、(若年、高齢)、Condition 間(単課題、二重課題)の要因を評価した。また NIRS データの解析には三元反復測定分散分析を用い Age 間、Condition 間、Site 間(左、右、中央)の要因を評価した。有意差を認められた場合は Bonferoni 's correction にて多重比較検定を行った。NIRS データと各パラメーターの関係の評価には重回帰分析を用いた。

4. 研究成果

図2に教育-理解度評価のグラフを示す。理解度の二元配置反復測定分散分析では Period($p < 0.001$)の要因で有意差を認められた多重比較分析では初回と2回目のセッションで有意に理解度の改善を認められた(先生: $p = 0.004$ 、生徒: $p < 0.001$)。教育-理解度差の二元配置反復測定分散分析では Period($p = 0.011$)の要因で有意差を認められた。多重比較分析で先生役のみにおいて初回から2回目のセッションで教育-理解度差が増大した($p = 0.002$)

図3にNIRSデータのグラフを示す。三元配置反復測定分散分析にて各要因の有意差は認めなかった。左前頭前野における初回と2

回目のNIRSデータの差は先生-生徒間において正の相関を認めた(図4: $p = 0.004$)。

図2 教育・理解度評価

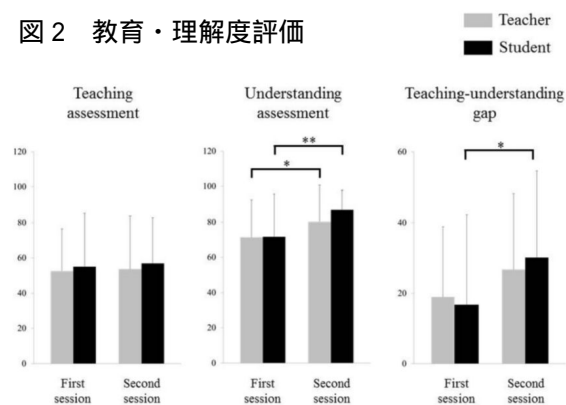


図3 NIRS データ

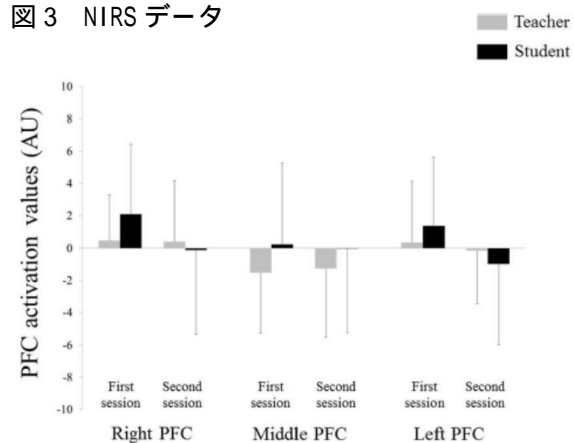


図4 先生-生徒間のNIRSデータ

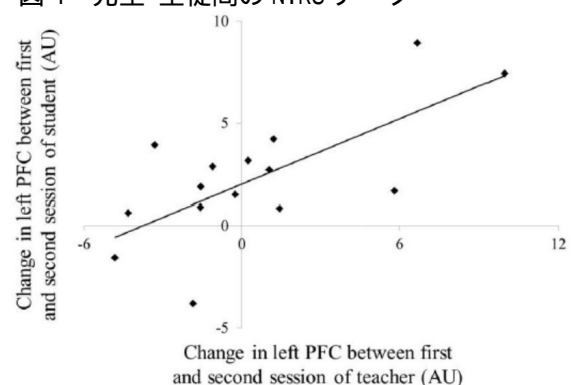
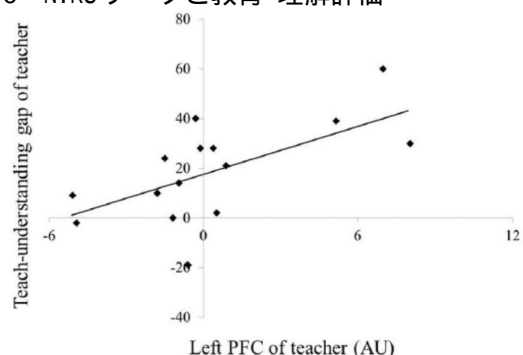


図5にNIRSデータと教育-理解評価の関係を示す。先生役において左前頭前野活動と教育-理解度ギャップには正の相関を認めた($p = 0.009$)

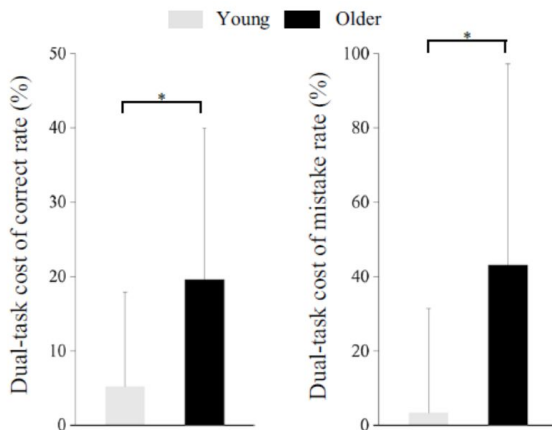
図5 NIRSデータと教育-理解評価



本研究の結果から、先生と生徒における左前頭部の脳活動は教育学習の進行に伴い同期して変化することが解明された。これは、教育学習課題中における先生・生徒間の相互的な認知処理変化を反映した結果と考えられた。また先生の左前頭部脳活動は、先生自身の教え方の自己評価と生徒の課題理解推測の差と強い関連を認めた。このことは左前頭前野がメタ認知と心の理論から得られた情報を統合し、生徒役への教育に関与していると推測された。本研究は、教育学習中における先生と生徒間の相互作用メカニズムの解明ならびに教育神経科学研究の発展に大きく寄与すると考えられる。また先生の脳活動を利用し教育学習を促進させる機器開発の発展につながることも考えられた。上記にて向社会性における送り手の脳活動の解明を進めたが、受け手の脳活動のメカニズムは依然として不明であった。そのため図形課題を有した教育学習タスクを実施し向社会性における受け手の脳活動を評価した他者間脳活動変化を現在解析中である。

若年者において二重課題時における正答率は単課題時と有意差を認めなかったが、高齢者においては二重課題時の正答率は単課題時と比べて有意な低下を認めた ($p = 0.018$)。誤答率においても同様な傾向を認め、高齢者においては二重課題時の誤答率は単課題時と比べて有意に高かった ($p = 0.001$)。図6に二重課題コストの結果を示す。二重課題コストは高齢者にて正答率 ($p = 0.029$)、誤答率 ($p = 0.018$) とともに高い傾向にあった。

図6 認知二重課題コスト



若年者においてステップ時間における正答率は単課題時と有意差を認めなかったが、高齢者においては二重課題時のステップ時間は単課題時と比べて有意に延長した ($p < 0.001$)。加速度強度においては単課題時に比べて二重課題時には若年者 ($p < 0.001$)、高齢者 ($p < 0.001$) とともに低下傾向にあった。

図7に二重課題コストの結果を示す。二重課題コストは高齢者にてステップ時間 ($p = 0.001$)、加速度強度 ($p = 0.001$) とともに高い傾向にあった。NIRSデータにおいては三元配置反復測定分散分析にて各要因の有意差は認

めなかった。

図7 運動二重課題コスト

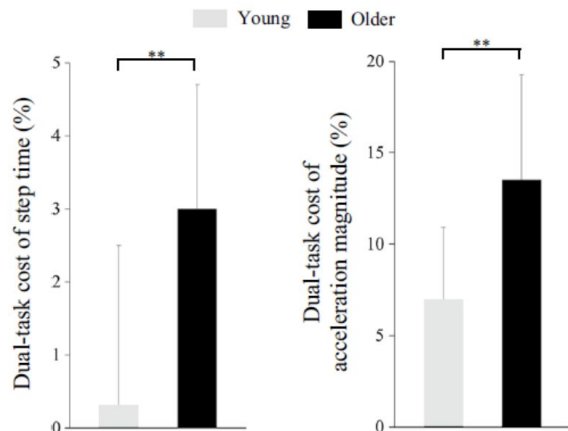
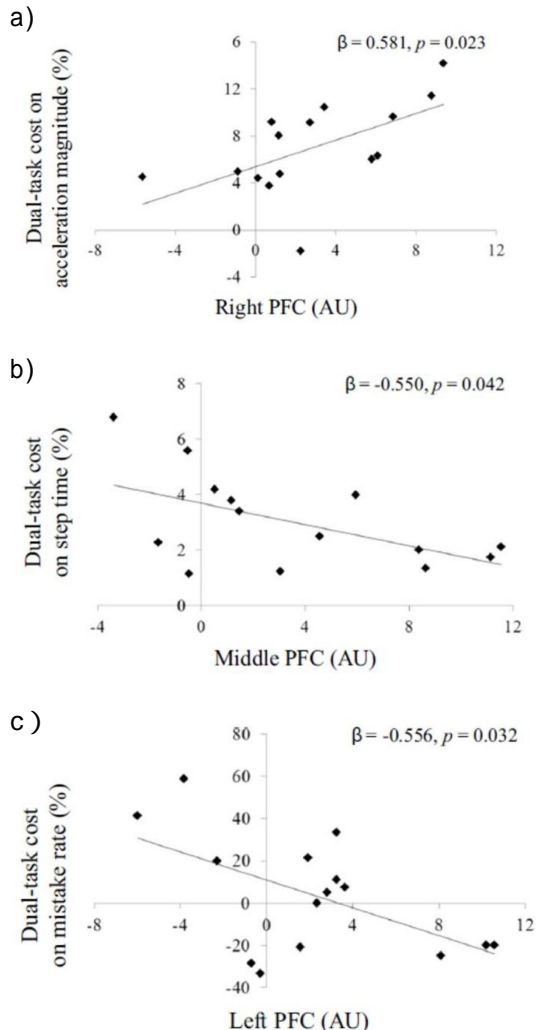
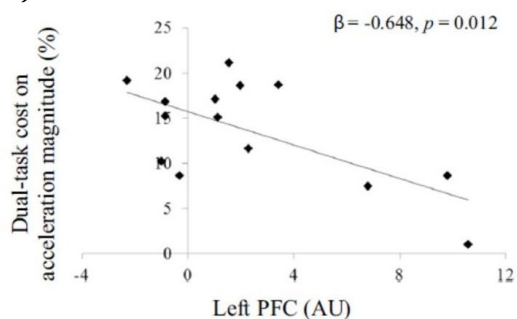


図8にNIRSデータと二重課題コストとの関係を示す。若年者においては右前頭前野と加速度強度の二重課題コストと正の相関 ($a: p = 0.023$)、左前頭前野と誤答率の二重課題コストと負の相関を認めた ($c: p = 0.032$)。高齢者においては中央前頭前野とステップ時間の二重課題コストと負の相関 ($b: p = 0.042$)、左前頭前野と加速度強度の二重課題コストと負の相関を認めた ($d: p = 0.012$)。

図8 NIRSデータと二重課題コスト



d)



二重課題歩行中に若年者と高齢者ともに前頭部が活性化する傾向を認めたが、若年者は左前頭部が活性化するほど歩行中の二重課題を上手に行うことができ、また、右前頭部が活性化する人ほど二重課題歩行中に安全な歩行を選択する傾向にあった。一方、高齢者は二重課題歩行中に前頭部が活性化しても、課題操作は上手に行えず安全な歩行にもつながらないことが解明された。上記から二重課題歩行時における左右の脳活動は認知課題と歩行への注意に別々に関与していると考えられた。一方、高齢者における二重課題歩行中の前頭部活動の認知課題や歩行に与える影響は若年者と異なり、歩行時の不安定に対するモニターに関与していたと考えられた。本研究は、脳活動を利用した歩きスマホ中の転倒予防の機器開発、二重課題歩行時に脳が活性化することを応用した新たな高齢者へのリハビリテーション訓練手法開発の発展につながると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計14件)

Takeuchi N, Mori T, Suzukamo Y, Izumi S. Integration of Teaching Processes and Learning Assessment in the Prefrontal Cortex during a Video Game Teaching-learning Task. *Front Psychol.* 2017;9:7:2052. doi:10.3389/fpsyg.2016.02052. 査読無

出江紳一. ニューロモジュレーション. *BIO Clinica.* 32巻1号, p20-25. 2017 査読無

Takeuchi N, Izumi S, Ota J, Ueda J. Neural Plasticity on Body Representations: Advancing Translational Rehabilitation. *Neural Plast.* 2016;2016:9737569. doi:10.1155/2016/9737569 査読無

Simis M, Di Lazzaro V, Kirton A, Pennisi G, Bella R, Kim YH, Takeuchi N, Khedr EM, Rogers LM, Harvey R, Koganemaru S, Turman B, Tarlacı S, Gagliardi RJ, Fregni F. Neurophysiological measurements of affected and unaffected motor cortex from a cross-sectional, multi-center

individual stroke patient data analysis study. *Neurophysiol Clin.* 2016;46:53-61. doi: 10.1016/j.neucli.2016.01.003. 査読無
Mori T, Takeuchi N, Suzuki S, Miki M, Kawase T, Izumi S. Anodal transcranial direct current stimulation over the auditory cortex improved hearing impairment in a patient with brainstem encephalitis. *J Int Med Res.* 2016;44:760-4. doi: 10.1177/0300060516630843. 査読無

Takeuchi N, Mori T, Suzukamo Y, Tanaka N, Izumi S. Parallel processing of cognitive and physical demands in left and right prefrontal cortices during smartphone use while walking. *BMC Neurosci.* 2016;17:9. doi:10.1186/s12868-016-0244-0. 査読無

竹内直行. 経頭蓋磁気刺激のリハビリテーションへの応用. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine.* 53巻6号 p440-445, 2016

https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jjrmc/53/6/_contents/-char/ja/ 査読無
Takeuchi N, Izumi S. Combinations of stroke neurorehabilitation to facilitate motor recovery: perspectives on Hebbian plasticity and homeostatic metaplasticity. *Front Hum Neurosci.* 2015 23:9:349. doi:10.3389/fnhum.2015.00349. 査読無

Takeuchi N, Mori T, Nishijima K, Kondo T, Izumi S. Inhibitory transcranial direct current stimulation enhances weak beta event-related synchronization after foot motor imagery in patients with lower limb amputation. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32:44-50. doi:10.1097/WNP.0000000000000123. 査読無

竹内直行. リハビリテーション医学評価としての電気生理学 経頭蓋磁気刺激を用いた脳卒中後運動麻痺の可塑性評価. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine.* 52巻6号 p340-343, 2015

https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jjrmc/52/6/_contents/-char/ja/ 査読無

竹内直行. 中枢神経における診断・評価 脳卒中後運動麻痺の可塑性評価. *総合リハビリテーション.* 43巻7号 p639-645, 2015 査読無

竹内直行. 経頭蓋磁気刺激を用いた脳卒中後運動麻痺の可塑性評価および治療. *神経内科.* 80巻3号, p347-355, 2014 査読無

竹内直行, 出江紳一. 脳可塑性がもたらすリハビリテーション医学へのインパクト 脳卒中後運動麻痺に対する非侵襲的脳刺激. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine.* 50巻9号, p723-731, 2013

https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jjrmc/50/9/_contents/-char/ja/ 査読無

竹内直行, 出江紳一. 電気生理検査による機能障害の評価 脳卒中後運動麻痺と経

頭蓋磁気刺激. Journal of Clinical Rehabilitation. 22 巻 10 号, p1020-1027, 2013 査読無

〔学会発表〕(計 13 件)

竹内直行. 反復経頭蓋磁気刺激を用いた脳卒中リハビリテーション, 第 46 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2016 年 10 月 29 日, 郡山 (ホテルハマツ)

竹内直行. Motor stroke rehabilitation using repetitive transcranial magnetic stimulation. 国際磁気刺激治療シンポジウム, 2016 年 9 月 24 日, 東京 (東京大学)

竹内直行. Repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery after stroke. 第 38 回日本神経科学大会, 2015 年 7 月 29 日, 神戸 (神戸国際会議場)

出江紳一. リハビリテーション支援機器の現状と未来. 第 88 回精密加工研究会, 2015 年 5 月 22 日, 仙台 (東北大学)

出江紳一. 身体性システム科学とリハビリテーション. 第 12 回群馬リハビリテーション医学研究会, 2015 年 2 月 28 日, 群馬 (前橋テルサ)

出江紳一. 脳卒中リハビリテーションの基本. 第 1 回京都リハビリテーション医学研究会学術集会, 2015 年 2 月 8 日, 京都 (ウエスティン都ホテル京都)

出江紳一. Education and Research in Graduate School of Biomedical Engineering. 第 26 回 International Conference of the Society for Medical Innovation and Technology. 2014 年 9 月 19 日, 上海 (中国)

出江紳一. 非侵襲的脳刺激による神経機能回復. 杏林医学会第 9 回例会講演会・第 7 回イブニングセミナー. 2014 年 7 月 18 日, 東京 (杏林大学)

出江紳一, 竹内直行. Non-Invasive Brain Stimulation for Motor Recovery after Stroke: Mechanisms and Future Views. 国際複合医工学会. 2014 年 6 月 27 日, 台北 (台湾)

出江紳一. 大学院医工学研究科の使命. 第 53 回日本生体医工学会. 2014 年 6 月 25 日, 仙台 (仙台国際センター)

出江紳一. 神経可塑性に立脚した脳卒中後の運動機能回復リハビリテーション. 第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2013 年 11 月 7 日, 高知 (高知県立県民文化ホール)

出江紳一. Rehabilitation with poststroke motor recovery: A review with a focus on neural plasticity. 第 8 回北京国際リハビリテーションフォーラム. 2013 年 9 月 13 日, 北京 (中国)

出江紳一. Non-invasive brain stimulation for motor recovery after stroke: mechanisms and future views. 第 7 回国際リハビリテーション医学会. 2013 年 6 月 16 日, 北京 (中国)

〔図書〕(計 2 件)

竹内直行, 出江紳一. 三輪書店、「経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) を用いたニューロモデュレーション」2016 年, pp27-34. 「ニューロリハと理学療法」大畑光司編集

竹内直行. 医学書院「反復経頭蓋磁気刺激法、経頭蓋直流刺激法を用いたニューロリハビリテーション」2015 年, p207-218. 「ニューロリハビリテーション」道面和久編集

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.reha.med.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

出江 紳一 (Izumi, Shinichi)

東北大学大学院・医工学研究科・教授

研究者番号: 80176239

(2) 研究分担者

竹内 直行 (Takeuchi, Naoyuki)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号: 10374498

(3) 研究分担者

近藤 健男 (Kondo, Takeo)

東北大学大学院・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号: 30282130

(5) 研究分担者

金高 弘恭 (Kanetaka, Hiroyasu)

東北大学大学院・歯学研究科・准教授

研究者番号: 50292222

(5) 研究分担者

大内田 裕 (Oouchida, Yutaka)

東北大学大学院・医学系研究科・助教

研究者番号: 80510578