

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350648

研究課題名(和文) 脳梗塞片麻痺ラットを用いた感覚運動連合学習における動作アシストの効果の解明

研究課題名(英文) Effectiveness of motion-assist 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・人間情報研究部門・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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：動作アシスト機器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が、ヒトを用いた効果の検証やメカニズムの解明は困難である。本研究では、ラット用学習実験装置にアクチュエーターを組み込み、タスク遂行中に強制的に応答動作を引き起こす試行を追加することで動作アシストの効果を検証可能なモデルを構築した。このモデルを健常及び脳梗塞片麻痺ラットに適用した結果、誤答となる応答動作を強制的に引き起こして介入した方が、正答となる応答動作を学習する期間が短いことが示唆された。このことから、外力によって望ましい身体の動きそのものでなく、そのような動きを生じる神経系の活動を引き起こすことが重要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：In recent years, rehabilitation techniques using robotic technology-based motion-assist devices have been expected. It is, however, difficult to verify their effectiveness on humans, due to differences in disability level and the level of motivation for training. We developed a rat experimental model able to evaluate the effectiveness of motion-assist devices. The number of days for the rat to learn the correct forepaw (an error rate of less than 15%) was investigated by varying the timing of intervention and the target forepaw for intervention (on the correct response side or the incorrect response side). The results showed that such intervention influenced learning effectiveness. The learning time frame was less when intervention produced an incorrect motion than when intervention produced a correct motion. We conclude that learning effectiveness can be improved more rapidly when an external force was applied to cause neuronal activities similar to voluntary motion.

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

脳血管疾患の治療は急性期における薬物療法や回復期におけるリハビリが効果を挙げているが、その効果が期待できるのは障害後数ヶ月間と非常に短い。この時間的な限界を取り除き、障害後数ヶ月間を過ぎた慢性期においても身体機能の回復が期待できるリハビリ技術の開発は重要である。そのようなリハビリ技術の一つとして、ロボティックリハビリ技術が開発されている。初期には体幹近位、最近では遠位の上肢機能の回復のためにロボット技術を用いた訓練装置が提案されている(Fasoli, et al., Arch Phys Med Rehabil., 2003; Takahashi et al., Brain, 2008)。また、下肢については、歩行機能の回復を目指した訓練装置が開発されてきている(Hornby et al., Stroke, 2008)。これらロボット技術のリハビリへの応用に対する期待は大きい。

しかし、その効果の検証は十分に行われてきたとは言えない。このことは、脳卒中治療ガイドライン 2009 (脳卒中合同ガイドライン委員会。委員長篠原幸人)において、「脳卒中後の片麻痺において、(中略)介助運動、自動介助運動、抵抗運動などを行う robotic therapy の効果も報告されているが、本邦ではまだ一般的には行われておらず、今後、検証が必要であろう」と附記されていることからわかる。このような状況は、ロボティックリハビリに限らず、リハビリ技術の効果の検証が容易ではないことによる。具体的には、患者ごとに損傷部位やその程度が異なること、訓練に対するモチベーションや施設などの環境が異なること、新規訓練法の効果だけを単独で評価するために通常の訓練を制限することが困難であること、などが原因として挙げられる。

実験動物を用いれば、損傷部位を再現性良く作成することや提案する訓練法の効果のみを評価することが可能となり、このような問題を克服できる。また、神経生理学的なメカニズムの解明へむけた侵襲的な操作を伴う研究も実施可能である。そのために我々は、左右前肢へのランダムな空圧刺激に対して左右どちらか一方の前肢をレバーから放すことで応答するというラット用選択反応時間タスク(Kaneko et al., Behavioural Brain Research, 2006)を提案した。本タスクでは、反応時間やエラー率を計測できるため、ヒトの実験と同様の条件下での行動計測とデータ解析が可能である。これまでに、ラットでも対側支配、速度-正確性トレードオフ、刺激応答適合性といったヒトと同様の認知行動特性が観察可能なことを明らかにしてきた。また、本タスクを脳梗塞片麻痺ラットに行わせた場合、麻痺側前肢において逆転学習時にエラー率の改善が遅延することを見出した。このことは、リハビリにおいて期待されている学習機能が脳損傷部位対側の身体に関して低下してしまうことを示唆す

るものであった。

2. 研究の目的

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, Curr Opin Neurol, 2006)している。したがって、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と考えられる。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, J Neurol Sci, 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., Proc Natl Acad Sci U S A, 2001; Fujioka et al., Stroke, 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、リハビリ過程が促進されるかもしれない。

我々は、脳梗塞後のリハビリ訓練中に応答動作を補助し、応答動作に関連した筋肉及び関節に関連する深部感覚を誘発させることによって、学習過程及びリハビリ過程の促進効果が現れるのではないかと考えている。本研究では、感覚運動機能の左右差を評価可能な新規ラット用選択反応時間タスク(Kaneko et al., Behavioural Brain Research, 2006)の逆転学習を片側前肢感覚運動野脳梗塞ラット(Watson et al., Ann Neurol, 1985)に行わせ、正応答動作あるいは誤応答動作を強制的に誘発することによって生じた深部感覚によって脳損傷後の学習過程の進捗の速度を変化させ得ることを実証する。

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、健常及び脳梗塞片麻痺ラットの左右前肢による選択反応時間タスクの学習過程において、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されることを実証する。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しう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

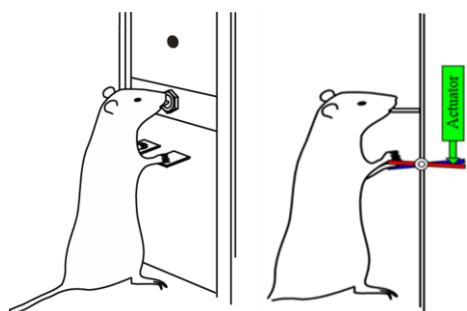


図1. ラット選択反応時間タスク学習実験装置の外観(左)とアクチュエータによるレバー離し動作の誘発原理(右)

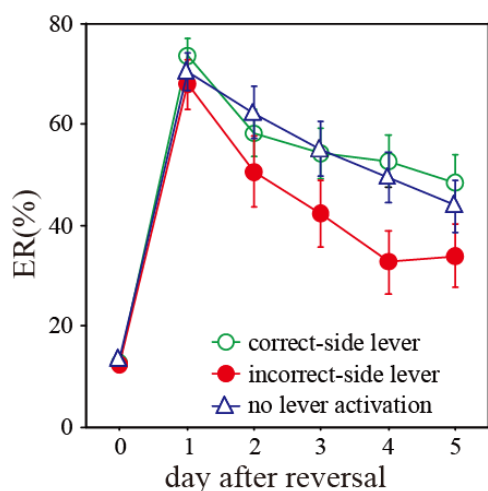


図2. 健常及び脳梗塞片麻痺ラットにおけるレバー駆動の効果(空圧刺激の220ミリ秒後にレバーを駆動)

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、その際に様々なタイミングで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、患者が失敗してしまった動作を訓練者やロボットが体を支えて教えるような状況を模擬していると考えている。

これまでに健常及び脳梗塞片麻痺ラットに選択反応時間タスクの逆転学習を行わせ、空圧刺激の220ミリ秒後に正応答側あるいは誤応答側レバーを駆動した場合及びレバー駆動無しの場合のエラー率の改善の速度を比較した(各群4匹、全24匹)。その結果、レバー駆動側の違いによって学習速度に違いが生じており(図2)、逆転学習の4、5日目のエラー率は正応答側レバー駆動よりも誤応答側レバー駆動の方で平均値が低かった。このことから、レバー駆動に伴う運動感覚呈示によってタスクの学習過程に介入可能であるとの知見を得た。また、望ましい身体の動きを外力によって強制的に引き起こすことが有効であるわけではないと考えられた。

4. 研究成果

(1) レバー駆動タイミングの効果

これまでの研究で得られたレバー駆動の効果タイミングに依存して引き起こされた可能性を明らかにするため、健常ラットに対して選択反応時間タスクの逆転学習を行わせ、空圧刺激の120ミリ秒後、220ミリ秒後、320ミリ秒後、420ミリ秒後に正応答側あるいは誤応答側レバーを駆動した場合のエラー率の改善の速度を比較した(各群延べ8匹、延べ全64匹)。その結果、逆転学習の4、5日目において、正応答側レバー駆動では誤応答側レバー駆動よりもエラー率が高く反応時間が長かった(図3)。本タスクでは、エラー率が低く、反応時間が短いほど、ラットはより多くの報酬を得ることができることから、これらエラー率や反応時間の違いは学習過程の進捗に差が生じていたことを意味している。また、誤応答側レバー駆動群はレバー駆動しなかった群よりも有意に反応時間が短くなっていったことから(結果は省略)、学習過程の促進効果を誘発することも可能であることが明らかになった。さらに、そのような傾向はラットの応答時刻(空圧刺激の200ミリ秒から300ミリ秒後)付近で大きかったことから、レバー駆動がラットの応答動作の実行や応答後の結果のフィードバック過程に影響しているのではないかとこの知見を得た。

(2) 応答動作に合わせたレバー駆動

前記(1)の実験では、タスクのキューである空圧刺激から一定時間後にレバーを駆動して介入している。もしも、レバー駆動によ

る介入がラットの応答動作の実行や応答後の結果のフィードバック過程に影響しているのであるとすれば、応答動作タイミングに合わせてレバーを駆動できればその効果はさらに大きなものになると期待できる。そこで、レバー押力から応答動作タイミングを予測する技術を確認し、脳梗塞片麻痺ラットの選択反応時間タスクの逆転学習に与える効果を検討した。

① 応答動作タイミングの予測

ラットの応答動作のタイミングを予測する技術を確認するため、神経や筋肉などの生体信号あるいはレバー押力の変化を利用した応答動作タイミングの予測技術について検討した。その結果、ラットの神経細胞活動電位や筋活動電位などの生体信号を利用するのではなく、レバー押力の変化を計測して応答動作寸前のレバー押力の変化から応答動作タイミングを検出するのが現在の動物実験装置の状態に適しているだろうと考

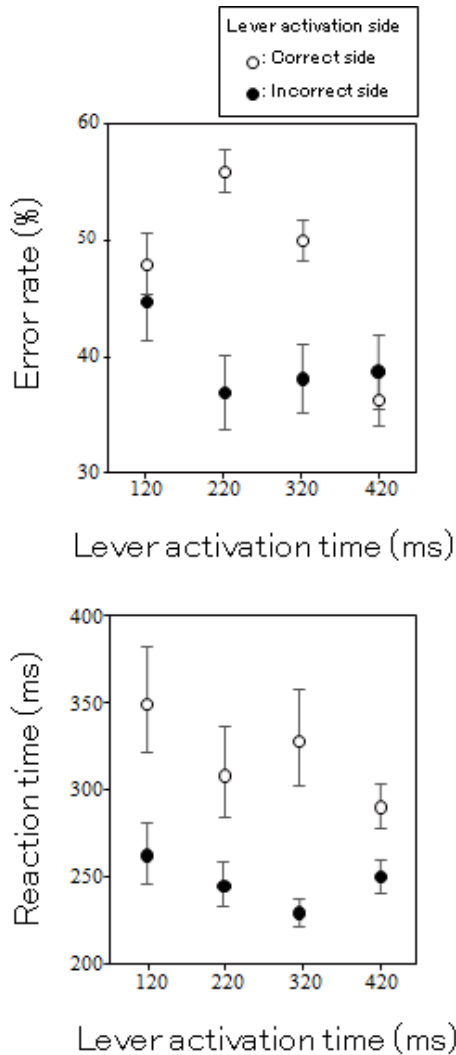


図3. 健常ラットにおけるレバー駆動の効果 (空圧刺激の一定時間後に駆動)

えられた。そこで、左右前肢のレバー押力の比率を閾値処理することで応答動作のタイミングを予測するシステムを構築した。その予測結果に同期させてタスクのキューである刺激時刻とレバー応答の時刻のヒストグラムを作成したところ、レバー応答タイミングの20ミリ秒前の時刻を予測する場合であれば「予測された時刻がタスクのキューに追従するものというよりもレバー応答に先行するもの」と考えられた (図4)。このことを利用すれば、応答動作誘発のためのアクチュエータの駆動遅れ時間が20ミリ秒程度であるため、応答時刻付近で応答動作を誘発できるようになる。

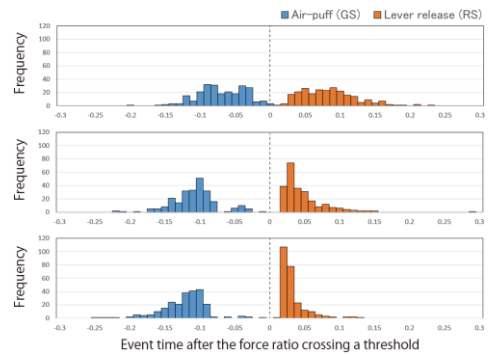


図4. 応答動作タイミングの予測結果 (応答動作予測時刻に合わせて応答時刻と空圧刺激時刻の分布の一例。向かって右側のピークは実際の応答時刻の分布。向かって左側のピークは空圧刺激時刻の分布。図下のように応答動作タイミング20ミリ秒前を予測する場合には、応答時刻分布のピークが明確)

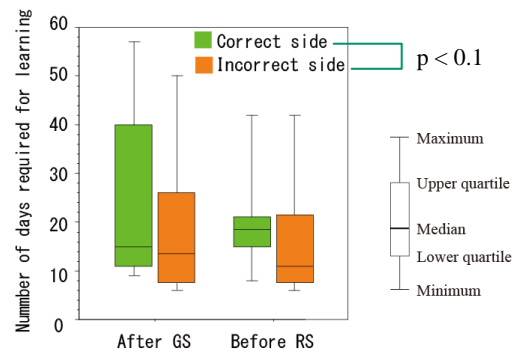


図5 脳梗塞片麻痺ラットにおけるレバー駆動の効果 (After GS: 空圧刺激の220ミリ秒後あるいは320ミリ秒後に駆動した場合。Before RS: 応答動作のタイミングを予測して駆動した場合)

② 応答動作に合わせたレバー駆動の効果

応答動作のタイミングにあわせた正応答側あるいは誤応答側レバー駆動の効果を検証するため、前記①の技術を用いて片側前肢感覚運動野脳損傷ラットに対して本タスクの学習実験を行った（各群延べ 16 匹、延べ全 64 匹、欠測値有り）。その結果、異なるタイミング（刺激時刻の一定時間後あるいは応

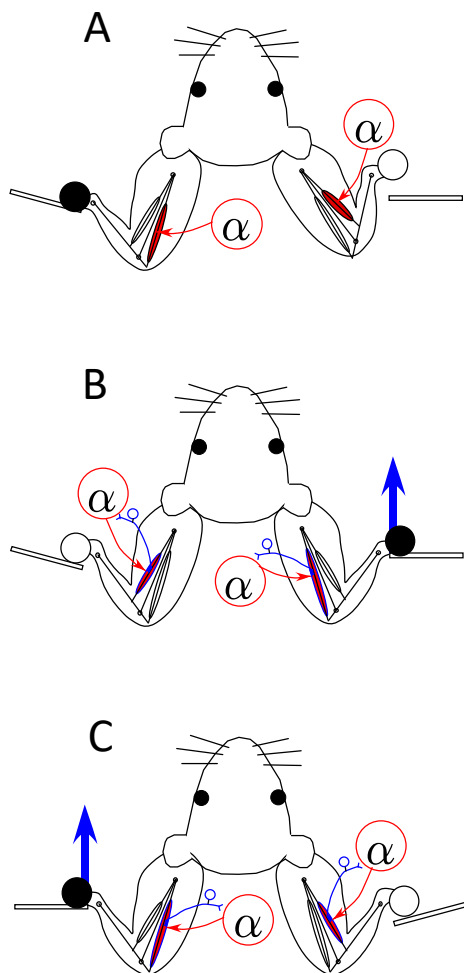


図 6. 通常の応答動作と強制的な応答動作で考えられるレバー押力の感覚と、反射経路を通じた脊髄運動神経の活動性の変化（右前肢を持ち上げることが正しい応答動作である場合の例）

(A) 右前肢を上げてレバーを離した場合。(B) 右前肢が強制的に持ち上げられた場合。(C) 左前肢が強制的に持ち上げられた場合。レバーを押す力が強い方を前肢先端の「●」、弱い方を「○」で示した。また、応答動作によって活動性の高まっていると考えられる脊髄運動神経を「 α 」で示した。青矢印はアクチュエーターによるレバーの動きを示す。

答時刻付近) で応答動作（正応答あるいは誤応答）を誘発した場合、誤応答側レバーを駆動することにより、学習に要する日数が少なめである可能性が示唆された（図 5、Mann-Whitney U test, $p < 0.1$ ）。今後さらに詳細なデータ解析とデータの追加収集を実施する。

(3) レバー駆動が神経系に与える影響

今回の結果は、レバー駆動によって反射経路を通じて神経細胞の活動性が高まったためと考えられる。図 6 に示すように、外見上、通常の応答動作（図 6A）と同様にラットが動くのは、図 6B である。しかし、実験では強制的に誤答となる応答動作（図 6C）の場合に学習が促進された。通常の応答動作 A と誤答となる強制的な応答動作 C では、前肢がレバーを押す力の大小（図 6 の●と○）の位置関係が同じで、応答動作によって活動性が高まっていると考えられる脊髄運動神経（図 6 の α ）が同じ筋肉に接続している。このように、誤答となる強制的な応答動作 C では通常の応答動作 A と同様のレバー押力の感覚を生じ、反射経路を通じた脊髄運動神経の活動性の変化が、通常の応答動作の際の随意運動により生じる神経活動と似ている。そのため、誤答となる応答動作を引き起こした場合に学習が促進されたと考えられる。

今回の結果から、外力によって望ましい身体の動きを引き起こすことが有効なのではなく、望ましい身体の動きを生じるような神経系の活動を引き起こすことが重要と考えられる。また、そのタイミングによっても効果が異なると考えられる。これらは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思われる。しかし、誤った動作を引き起こすという今回の介入方法をそのまま動作アシスト機器などに活用することはできないので、さらに研究を進める必要がある。

ロボット技術のリハビリへの応用はまだ始まったばかりである。現在は、ロボティク装具を用いることによって麻痺した四肢が再び動かせるという点が脚光を浴びている。しかし、そのような装具を必要としなくなる日が訪れるかどうか、リハビリ効果の検証は十分ではない。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、将来、現存するリハビリ装置の改良、新規リハビリ装置の開発につながるものと期待できる。

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 1 件）

① Hidekazu Kaneko, Hiroto Sano, Yasuhisa Hasegawa, Hiroshi Tamura, Shinya S.

Suzuki, Effects of forced movements on learning: findings from a choice reaction time task in rats, Learning and Behavior, 査読有, 45(2), 2017, 191-204, DOI 10.3758/s13420-016-0255-9

〔学会発表〕(計3件)

- ① 金子秀和、長谷川泰久、脳梗塞片麻痺ラットでの強制的な運動感覚誘発によるタスク学習の促進、第12回日本神経理学療法学会学術集会、2015年11月29日、エルガーラホール(福岡県)
- ② 佐野宙人、金子秀和、長谷川泰久、強制的なタスク応答動作誘発の学習への影響ー感覚提示法の検討ー、2015年電子情報通信学会総合大会、2015年3月10日、立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀県)
- ③ 金子秀和、佐野宙人、長谷川泰久、田村弘、鈴木慎也、強制的な運動感覚誘発による脳梗塞片麻痺ラットでのタスク学習の促進、第51回日本リハビリテーション医学会学術集会、2014年6月6日、名古屋国際会議場(愛知県)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2017/pr20170113/pr20170113.html

6. 研究組織

(1) 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・人間情報研究部門・主任研究員
研究者番号：20356801

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

なし ()

研究者番号：

(4) 研究協力者

なし ()