

平成30年6月5日現在

機関番号：82609

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K12592

研究課題名（和文）予測制御とフィードバック制御の評価に基づいた脳卒中治療ナビゲーターシステムの構築

研究課題名（英文）Development of the navigation system for treatment of stroke patients based the evaluation of predict control and feedback control

研究代表者

李 鍾昊（LEE, Jongho）

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・主席研究員

研究者番号：40425682

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：予測制御とフィードバック制御の評価に基づいた脳卒中治療ナビゲーターシステムを構築し、脳卒中患者における約3ヶ月間の回復課程を追跡評価した。その結果、小脳梗塞の脳卒中患者は予測とフィードバック制御の改善がみられ、小脳が予測制御とフィードバック制御、両方とも関与していることが分かった。また、指標追跡運動において不随意運動とみられる3Hz以上のmicrostepsも加えて分析した結果、重症の脳卒中患者に対する回復にmicrostepsの顕著な改善が確認できた。この結果はmicrostepsがパーキンソン病だけではなく、重症の脳卒中患者の病態を追跡できる有効な指標であることを示している。

研究成果の概要（英文）：We developed a navigation system for treatment of stroke patients based on the evaluation of outputs from predictive and feedback (FB) controllers. By using this system, we evaluated a visually-guided tracking wrist movement during the recovery process of stroke patients for about three months. In particular, the stroke patient with cerebellar infarctions demonstrated improvement of both controllers along with recovery processes of three months, suggesting that the cerebellum contributes to both controllers. In addition, we identified "microsteps" in higher frequency domain (4-8Hz) that are assumed to be involuntary, and evaluated the change in the microsteps during the recovery process of stroke patients. We confirmed marked decreases in the microsteps for the recovery process of severer patients with lower tracking score. Our result suggests that the microsteps seems to be a useful indicator to monitor the pathophysiological conditions of stroke patients as well as PD patients.

研究分野：複合領域

キーワード：リハビリテーション医学 予測制御とフィードバック制御

1. 研究開始当初の背景

この瞬間も百数十万人の脳卒中患者の治療・リハビリが地図もコンパスもなく密林をさまよう様な試行錯誤に委ねられている。最近脳卒中患者に対する新しい治療法(例えば、反復経頭蓋磁気刺激法など)が提案され、その効果が認められているが、多くの場合治療のメカニズムがまだ不明であり、効果の持続期間もほとんどが治療直後のみに留まっている。従って、脳卒中患者に対する複雑な脳内の病態や様々なリハビリテーション効果をわかりやすく追跡評価できる方法論の確立が必要である。本研究の代表者はこれまでに指標追跡運動において予測制御器とフィードバック制御器の出力を分離してそれぞれの精度を分析する方法を確立し(国内及び米国特許登録:特許第 5154558 号、US 8,660,641)、この2つの制御器の評価に基づいて小脳変性症の病態やパーキンソン病の投薬前後の効果を定量的に評価してきた。そして、本研究ではこの研究成果を発展させ、脳卒中患者に対する様々な治療効果を2つの制御器の精度評価に基づいて運動制御の観点から評価することにより、各患者の病態に適切な治療やリハビリテーションを選択できる「脳卒中リハビリ補助システム」を構築することを目指す。

2. 研究の目的

本研究では、上肢の片麻痺を伴う脳卒中患者に対する脳内の病態や様々な治療効果を運動制御の予測とフィードバックの観点からわかりやすく評価できる「脳卒中治療ナビゲーターシステム」の構築を目的とする。

3. 研究の方法

1) 片麻痺の脳卒中患者を対象に2自由度の手首運動による指標追跡運動を行い、異なる周波数領域から予測制御とフィードバック制御の精度を定量化し、様々な損傷部位に対する病態を運動制御の観点から分析する。

2) 各損傷部位に対する回復過程や様々なリハビリテーション効果を2つの制御器(予測制御とフィードバック制御)の精度評価に基づいて追跡し、集まったデータから「脳卒中治療データベース」を作る。

3) 収集されたデータベースに基づいて各患者の病態や損傷部位に適切なリハビリテーション法の選択、シミュレーションによる「回復予後の推定」を可能とする「脳卒中治療ナビゲーターシステム」を完成する。

4. 研究成果

初年度には、パーキンソン病の病態分析に有効であった3Hz以上の不随意運動領域(振戦領域)をもう一つの制御領域として加え、3つの制御要素に基づいて脳卒中患者の様々な治療やリハビリテーションにおける病態変化をより有効に評価できることを国内や海外で認められ、3件の特許を出願した

(日本国特許:特願 2015-514865、US 特許: 14/787,411、EP 特許: 14792013.6)。このように国内及び海外で「脳卒中リハビリ補助システム」として認めてもらった手首運動機能評価システムを協力病院(東海大学病院リハビリテーション学と順心リハビリテーション病院、原宿リハビリテーション病院)に普及し、これまで93名の脳卒中患者に関しては普段のリハビリに対する3ヶ月間の回復過程の追跡評価を行い、予測制御とフィードバック制御の精度評価に基づいて「脳卒中治療補助システム」のデータベースとして活用している。特にこれまでパーキンソン病や小脳疾患の病態分析から同定した3つの制御要素(予測制御とフィードバック制御、不随意運動要素)が、脳卒中患者に対して損傷部位による回復パターンの違いを運動制御観点から十分に説明できることが明らかになり、その研究内容を国際学会(neuro2015, neuro2016)や国内会議(第3回身体性システム領域全体会議)に報告した。また、小脳梗塞患者の回復過程も予測制御とフィードバック制御の観点から追跡した結果、回復と共に予測制御とフィードバック制御の精度が両方とも良くなっていることから、小脳が予測制御だけではなくフィードバック制御にも関係していることが確認でき、この研究内容を論文投稿準備中である。さらに、我々の提案した運動制御観点からの評価パラメータが脳卒中の臨床評価指標であるBrunnstrom stageに対してどのような位置関係を示しているかを分析し、その研究内容をBulletin Of Health Sciences Kobe 論文誌(2017)に発表した。そして、脳卒中患者の年齢に応じて治療効果やリハビリによる回復が大きく違ったことがあるので、健常者の各年齢(年代)に対する運動制御能力や加齢を伴う変化をより詳しく調べる必要があり、その基礎研究を東海大学病院と共同研究として行い、その研究内容をPlosOne 論文誌(2017)に発表した。また、指標追跡運動における予測制御とフィードバック制御の評価以外に、新しい制御パラメータを同定する基礎研究を韓国のHandong 大学との共同研究として行い、その研究内容をAdvanced Robotics 論文誌(2017)に発表した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 12 件)

1. Kakei S, Ishikawa T, Lee J, Honda T, Hoffman DS. "Physiological and morphological principles underpinning recruitment of the cerebellar reserve", *CNS Neurol Disord Drug Targets*, Vol. 17, (E-pub Ahead of Print) (2018) 査読有

2. Shimoda N, Lee J, Kodama M, Kakei S, Masakado Y. "Quantitative Evaluation of Age-related Decline in Control of Preprogrammed

Movement”, *PLoS One*, 12(11): e0188657. (2017) 査読有

3. Fujiwara Y, Lee J, Ishikawa T, Kakei S, Izawa J. “Diverse coordinate frames on sensorimotor areas in visuomotor transformation”, *Sci Rep.*, 7(1):14950. (2017) 査読有

4. Yuji Matsumoto, Jongho Lee, Takatoshi Baba, Shinji Kakei, Yasuhiro Okada, Hiroshi Ando. “Establishment of a quantitative evaluation of wrist motor function recovery stages in stroke patients: Comparison with the Brunnstrom stages”, *Bulletin Of Health Sciences Kobe*, Vol.32, pp.45-54 (2017) 査読有

5. Lee J, Kim J, Kakei S and Kim J. “Motor control characteristics for circular tracking movements of human wrist”, *Advanced Robotics*, Vol.31, pp.29-39 (2017) (¶:equally contributed co-first) 査読有

6. 寛 慎治, 石川享宏, 李 鍾昊, 三苫博. 「小脳の誤差補正」, *Clinical Neuroscience*, 35(1): 55-59 (2017) 査読無

7. Mitoma H, Adhikari K, Aeschlimann D, Chattopadhyay P, Hadjivassiliou M, Hampe CS, Honnorat J, Joubert B, Kakei S, Lee J, Manto M, Matsunaga A, Mizusawa H, Nanri K, Shanmugarajah P, Yoneda M, Yuki N. “Consensus Paper: Neuroimmune Mechanisms of Cerebellar Ataxias”, *Cerebellum*, Vol.15, No.2: pp.213-232 (2016) 査読有

8. 寛 慎治, 李 鍾昊. 「Visually-guided tracking movement」, *Clinical Neuroscience*, Vol.34, No.1 pp.106-109 (2016) 査読無

9. Tomatsu S, Ishikawa T, Tsunoda Y, Lee J, Hoffman DS, Kakei S. “Information processing in the hemisphere of the cerebellar cortex for control of wrist movement”, *J Neurophysiol.*, 2015 Oct 14. [Epub ahead of print] (2015) 査読有

10. Jongho Lee and Shinji Kakei. “Feature extraction for movement disorders of neurological patients based on EMG signals”, *INPRA*, Vol. 3, Issue 3: pp.1-10 (2015) 査読有

11. Lee J, Kagamihara Y, Kakei S. “A New Method for Functional Evaluation of Motor

Commands in Patients with Cerebellar Ataxia”, *PLoS One*, Vol. 10, No. 7: e0132983. Epub 2015 Jul 17. (2015) 査読有

12. 寛 慎治, 李 鍾昊. 「運動障害を機能的に可視化するシステムと再生医療への貢献の可能性」, 日本神経回路学会誌, Vol.22, No.2 pp.64-67 (2015) 査読無

〔学会発表〕(計 16 件)

1. Yoshida H, Honda T, Miyata S, Kumada S, Manabe M, Yozu A, Lee J, Kakei S, Kondo T. “Development and Ageing Effects on Smooth Pursuit Arm Movement”, *5th Advances in Neuroinformatics (AINI) 2017*, (2017)

2. Takeru Honda, Hiroataka Yoshida, Jongho Lee, Shinji Kakei, “Quantitative Evaluation of Motor Control in Smooth Pursuit Arm Movement on Kinect v2 Sensor”, *5th Advances in Neuroinformatics (AINI) 2017*, OS II-5 (Oral Presentation), (2017)

3. Yoshida H, Honda T, Yozu A, Lee J, Kakei S, Kondo T. “Age effects on smooth pursuit arm movement”, Neuroscience 2017 (*the Society’s 47th annual meeting*), (2017)

4. Takeru Honda, Hiroataka Yoshida, Jongho Lee, Toshiyuki Kondo, Shinji Kakei “Quantitative Evaluation of Smooth Pursuit Arm Movements on Kinect v2 Sensor”, *Neuro2017(the 40st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society)*, (2017)

5. 岡崎薫, 近藤昌敏, 李 鍾昊, 寛 慎治. 「定量的運動機能評価システムによる早産児の運動発達検査」, 第2回TMEDフォーラム, (2017)

6. Yoshida H, Honda T, Lee J, Yano S, Kakei S and Kondo T. “Development of a System for Quantitative Evaluation of Motor Function Using Kinect v2 Sensor”, *MHS2016*, (2016)

7. Lee J, Orimo S, Matsumoto Y, Morimoto T, Okada Y, Kakei S. “Evaluation of motor symptoms of patients with neurological disorders based on the microsteps phenomenon during visually-guided wrist tracking movements”, *Neuro2016(the 39st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society)*, (2016)

8. Fujiwara Y, Yasuda W, Lee J, Ishikawa T, Kakei S, Izawa J. “Coordinate transformation from the extrinsic to muscle-like frame in human sensorimotor cortex during wrist movements”, *Neuro2016(the 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society)*, (2016)

9. Min K, Lee J, Kakei S. “Analysis for the muscle control strategy of a wrist with the EMG-driven musculoskeletal model”, *Neuro2016(the 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society)*, (2016)

10. Lee J, Kakei S. “Development and clinical application of a novel system to make quantitative evaluation of motor function using wrist movement”, *IGAKUKEN Summit for Japan and Korea Science Leaders 2016*, (2016)

11. 李 鍾昊, 笥 慎治. 「定量的運動機能評価システムの神経疾患病態評価およびリハビリテーションへの応用」, 平成28年度都立病院等連携研究発表会, (2016)

12. 李 鍾昊, 松本有史, 森本達次, 岡田如弘, 笥 慎治. 「視覚誘導性手首運動における3つの制御要素に基づいた脳卒中患者の回復過程の評価」, 第3回身体性システム領域全体会議 (2016)

13. Jongho Lee. “脳科学とロボット工学との融合時代: 臨床現場へ貢献できるように”, 東京工芸大学特別講義, (2015)

14. Jongho Lee. “生体信号を用いたリハビリ治療ナビゲーターシステム”, 専門家招待セミナー, (2015)

15. Jongho Lee, Yuji Matsumoto, Tatsuji Morimoto, Yasuhiro Okada, Shinji Kakei. “Quantitative evaluation of recovery process of stroke patients in terms of three components of tracking movement of the wrist”, *Neuro2015(the 38th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society)*, (2015)

16. 李 鍾昊, 笥 慎治. 「定量的運動機能評価システムの神経疾患病態評価およびリハビリテーションへの応用」, 平成27年度都立病院等連携研究発表会, (2015)

〔図書〕(計 1 件)

1. 笥 慎治, 李 鍾昊, 鏡原康裕, 本多武尊,

吉田大峰, 近藤敏之, 三苦 博. 「-12. 文字のトラッキング」, 神経運動失調のみかた、考えかた - 小脳と脊髄小脳変性症 -, Published by 中外医学社, edited by 宇川義一, pp.171-182 (2017)

〔産業財産権〕

出願状況(計 3 件)

1. 名称: 運動機能解析システム及びそのシステムの作動方法

発明者: 笥 慎治, 李 鍾昊, 織茂智之, 稲葉彰, 岡田安弘

権利者: 公益財団法人東京都医学総合研究所
種類: 特許

番号: 特願 2015-514865

出願年月日: 2015 年 8 月 25 日

国内外の別: 国内

2. 名称: 運動機能解析システム及びそのシステムの作動方法

発明者: 笥 慎治, 李 鍾昊, 織茂智之, 稲葉彰, 岡田安弘

権利者: 公益財団法人東京都医学総合研究所
種類: 特許

番号: 14/787,411

出願年月日: 2015 年 10 月 27 日

国内外の別: 国外

3. 名称: 運動機能解析システム及びそのシステムの作動方法

発明者: 笥 慎治, 李 鍾昊, 織茂智之, 稲葉彰, 岡田安弘

権利者: 公益財団法人東京都医学総合研究所
種類: 特許

番号: 14792013.6

出願年月日: 2015 年 11 月 10 日

国内外の別: 国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

李 鍾昊 (LEE, Jongho)

公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・主席研究員

研究者番号: 40425682

(2) 研究分担者: なし

(3) 連携研究者: なし