

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月19日現在

機関番号：38005

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19829

研究課題名(和文) 学習による脳可塑的变化を解明する神経細胞構造MRIの開発

研究課題名(英文) Development of MRI based bio-markers for the potential use in personalized therapy for brain injury patients

研究代表者

笠原 和美(疋島和美)(Kasahara, Kazumi)

沖縄科学技術大学院大学・神経計算ユニット・特別研究員

研究者番号：30706164

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：脳機能障害からのリハビリテーションは、何度も繰り返し訓練することで、障害された機能を回復させる。しかし、その効果には個人差があり、皆同じようリハビリテーションを施行しても十分な効果が得られない場合もある。そこで本研究は、回復効果を非侵襲的に計測できるMRIバイオマーカーの開発を目的とした。研究成果として、T1強調MRIから算出される皮質体積は、ブレイン・マシン・インターフェースの操作能力の個人差を事前に予測することができた。さらに、安静時脳機能MRIは、リハビリテーションを想定した長期学習に伴う脳の可塑的变化を捉えることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ブレイン・マシン・インターフェースは、病気や怪我によって失われた脳機能を代替する最先端の医工学技術である。さらにこの技術は、リハビリテーション治療に応用するとその治療効果を高めるという報告もある。本研究成果であるMRIによるブレイン・マシン・インターフェースの操作能力の予測、そして長期学習が誘導する可塑的变化の解明は、リハビリテーションの治療効果の個人差が何に起因するのか理解し、将来的な個人の病状に最適化したテーラーメイドな治療法の開発の一助となると考える。

研究成果の概要(英文)：The outcome of conventional physical therapy after brain injury varies greatly among patients. We would like to predict this variability and develop personalized therapy which is customized to each patient's condition. The purpose of the present study is to develop non-invasive biomarkers, using MRI, which have the potential to predict the variability of therapy-effect and elucidate its mechanism. So far the study found that cortical volumes of motor-related areas measured by MRI correlated with the ability to control Brain-Machine Interfaces. In addition, by using resting-state functional MRI we found that motor skill learning enhanced the functional connectivity between Substantia Nigra and Thalamus. These results suggest that MRI based bio-markers might be of great value in the development of personalized therapy options for patients who suffered from brain injury.

研究分野：医用画像工学

キーワード：MRI バイオマーカー 個人差 ブレイン・マシン・インターフェース リハビリテーション 可塑性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳機能障害からのリハビリテーションは、何度も繰り返し訓練することで、障害された機能を回復させる (Bendlin, *NeuroImage*, 2008)。しかし、その効果には個人差があり、皆同じようなリハビリテーションを施行しても十分な効果が得られない場合もある (Stinear, *Lancet Neurol.*, 2010)。そこで私は、誰もが訓練に応じた回復効果を得るためには、回復効果を増強する新しい手法が必要であると考え、非侵襲脳刺激やブレイン・マシン・インターフェイス (Brain Machine Interface; BMI) を用いた脳機能を増強する「リハビリテーション支援法」の開発を目指してきた。一方で、研究を続けるうちに、脳機能を増強できるこれらの先端技術にも、その効果に個人差があり、十分な恩恵を得られない場合があることがわかってきた。

BMI は、患者の脳活動を読み取り、その活動に基づいてコンピューターや車椅子、介助ロボットなどの機械を動かすことで、病気やけがにより失われた脳機能を代替する技術として広く研究されている (Neuper, *Prog Brain Res.*, 2006)。さらに近年、BMI を脳機能代替技術としてだけでなく、脳卒中患者の脳活動を解読し、その活動によって障害された手肢をロボットアームで動かすことで、リハビリの治療効果を高める「BMI 療法」が提案された (Shindo, *J Rehabil Med.*, 2011)。一方、BMI の操作能力には個人差があり、上手く使いこなせない患者も多い。その理由としては、脳の機能や構造、病態など一人ひとりの「脳」が異なることが挙げられる。申請者は、BMI 技術を臨床に応用するためには、まずこの操作能力の「個人差」が脳の何に由来するかを解明し、そして個々の脳に合わせた「テーラーメイド BMI」を提案する必要があると考えた。

脳機能障害からのリハビリテーション治療は、脳機能の回復とともに脳の可塑的变化を誘導する。この可塑的变化は、脳の皮質体積、白質異方性、領域間の機能連絡の増加などが知られている (Scholz, *Nat Neurosci.*, 2009; Lerch, *NeuroImage*, 2011)。このような可塑的变化は、学習が誘導する“回復効果”のバイオマーカーとして、磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) で非侵襲的に測定できる (Zatorre, *Nat Neurosci.*, 2012)。一方、この脳機能の回復や可塑的变化の誘導には個人差があり、治療を難しくしている。加えて、これらの個人差が脳のどのような現象に起因しているのか、その機序は明らかでない。誰もが訓練に応じた効果を得るためには、リハビリテーションによって、「何が」「どのように」変化していくのか、その個人差を明らかにする必要があると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究は、将来的な BMI のリハビリテーション応用を目指し、BMI 操作やリハビリテーションを想定した長期学習に伴う脳の個人差を明らかにする MRI バイオマーカーを開発する。

### 3. 研究の方法

#### (1) MRI 撮像技術の基盤構築

白質の異方性を評価する Diffusion Tensor Imaging、これを 3 次元に展開した Diffusion Spectrum Imaging、皮質体積を評価できる T1 及び T2 強調画像の Voxel-based morphometry、機能連絡を評価できる Resting-State Functional Connectivity を用いた多角的な MRI 計測を動物用 11.7 テスラ及び臨床用 3 テスラ MRI で整備し、運動学習及び BMI 操作による脳機能や構造、可塑的变化の個人差を評価した。

#### (2) 長期運動学習による脳可塑的变化の個体差の解明

生後 7 週齢のマウス 24 匹を対象とし、運動学習実験及び運動学習による脳の可塑的变化を評価した。24 匹のうち 15 匹は、2 ヶ月に渡りスイッチ押し課題を学習させた。残り 9 匹は、コントロール群として学習は行わず、学習群と同様の条件で飼育した。両群とも学習期間の前後に、T2 強調画像、Resting-State Functional Connectivity MRI、Diffusion Tensor Imaging を撮像した。これらの MRI 撮像は、in vivo かつ吸入麻酔下で行った。

運動学習は、防音ボックス内で体を固定しない状態で実施した。課題は、ボックス内の左右 2 つのスイッチを交互に押すことが出来た場合、報酬として 4 マイクロリットルの水がもらえる仕組みである。この課題は、1 日に 100 回成功するまで、つまり計 4 ミリリットルの水がもらえるまで継続された。この学習課題は、15 匹全てのマウスについて、学習期間の 2 ヶ月のうち計 28 回実施された。コントロール群は、課題を行わず同量の水のみを与えた。

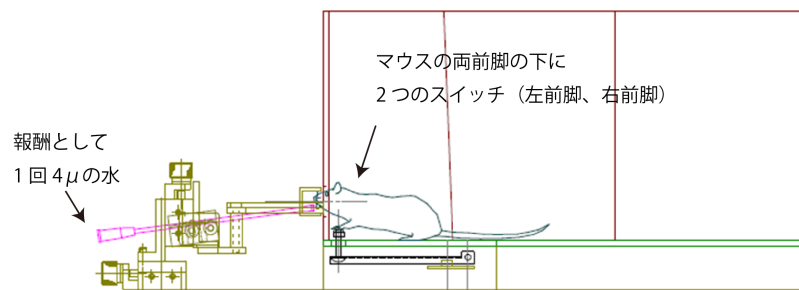


図 1 マウスの運動学習システム

全ての学習と in vivo MRI 撮像が終了した後、全てのマウスは灌流固定を実施し、脳組織を取り出した。取り出した脳サンプルは、ガドリニウム造影剤を浸潤させた後、T1 強調画像、Diffusion Tensor Imaging 及び Diffusion Spectrum Imaging を撮像した。

### (3) ブレイン・マシン・インターフェイスの操作能力の個人差の解明

運動をイメージすると、運動野の 9.5 ~ 12.5Hz ( $\mu$  波) 帯域脳波が、安静時に比べて減衰する (Wolpaw, *IEEE Trans Rehabil Eng*, 2000)。この帯域脳波の減衰を「 $\mu$  波の脱同期」という。

本研究の BMI は、手指のタッピングのイメージを行っている時の  $\mu$  波の脱同期を脳波計で計測し、オンラインで解析し、コンピューター画面上のボールを動かす「オンライン脳波 BMI」を用いた。 $\mu$  波の脱同期が、左側 < 右側の場合、ボールが右へ落下し、左側 > 右側の場合、左へ落下する。この BMI を自在に操作するには、左手と右手のイメージを手掛かりに、左右の脱同期が明確に区別される必要がある。

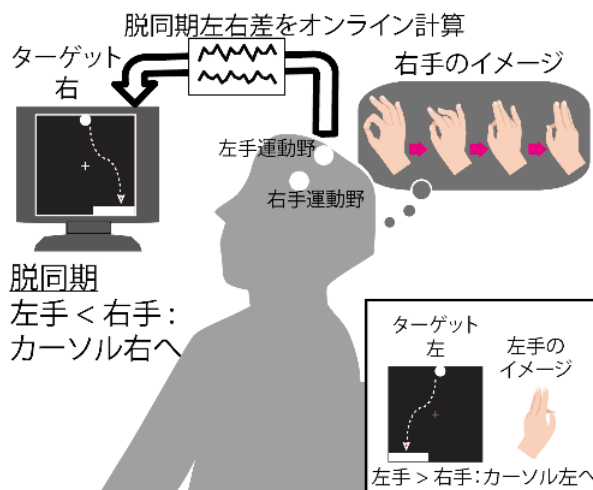


図2 脳波 BMI システム

健常被験者 30 名を対象に、始めに MRI を用いて T1 強調画像を撮像した。撮像した T1 強調画像から、各被験者における全脳の皮質体積を計算した。次に、脳波 BMI の操作実験を行った。脳波 BMI は、上述の通り、被験者に左手または右手のタッピングを想像させ、観測される  $\mu$  波の脱同期の強度をオンライン計算し、コンピューターカーソルの制御信号として用いた。操作目標は、試行毎に左右のどちらか一方が提示される。カーソルは、目標側の手の想像に伴う  $\mu$  波脱同期の左右差に基づいて左右に動き、目標に到達する。操作成績を計測した後、MRI 統計解析である Voxel-based morphometry 法を用いて、操作能力と皮質体積が相関する脳領域を調べた。

## 4. 研究成果

### (1) 長期運動学習による脳可塑的变化の個体差の解明

学習によって、運動学習に関係する皮質-基底-視床ループの一部である黒室緻密部と視床の間の機能連絡の強度が増加した (図3)。この変化は、学習課題成績が良い個体ほど増加している傾向があった。一方、運動野と前部帯状回皮質の連絡強度は学習によって減少した。前者は運動操作、後者が注意や不安、緊張に関するという報告もあり、運動学習の進展や装置及び課題への慣れなど、学習による脳の可塑的变化を表していると考えられる。この結果のように、課題成績の変化と MRI で計測される可塑的变化の関係を検討することで、学習による可塑的变化の個体差が何に起因するのか理解し、将来的な治療法の開発の一助となると考える。この結果は、国内学会で発表し (業績 4, 5: 第 58 回日本生体医工学会, 1st OIST x CiNET workshop) 現在論文投稿の準備を行っている。引き続き、Diffusion Tensor Imaging や ex vivo の解析を行い、順に成果を公開していきたい。

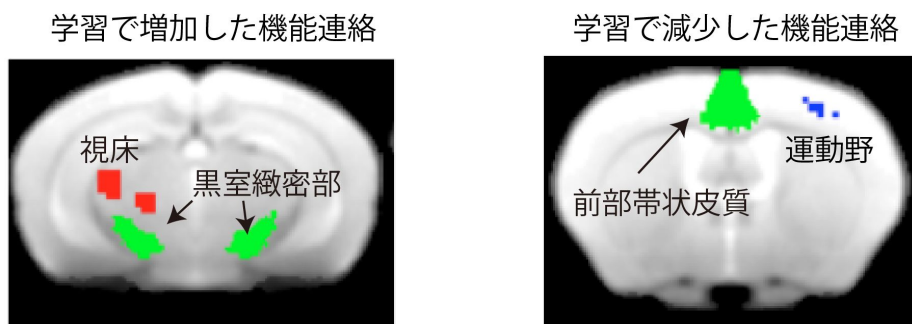


図3 運動学習によるマウスの脳機能連絡の変化

## (2) ブレイン・マシン・インターフェイスの操作能力の個人差の解明

Voxel-based morphometry 解析の結果、BMI 操作能力は背側運動前野、補足運動野の皮質体積と正に相関した。つまり、これらの領域が発達している参加者ほど、本研究の BMI を上手く操作できたことを意味する。これらの領域が運動想像や操作、刺激と感覚の統合に関連するという報告から、これらの領域が発達している者は、明瞭な運動想像を介して  $\mu$  波脱同期の左右差を発生させることに優れており、結果として高い成績を示したと考える。

この結果は、BMI 操作能力の個人差が被験者の運動関連領域の皮質体積に相関することを示した世界初の所見であり、BMI の臨床応用へ向けた有用な知見であると考えられる。この成果は、国内外の学会で発表し、*NeuroImage* 誌に掲載された（業績 2: Kasahara, *NeuroImage*, 2015）。将来的には、患者一人ひとりの皮質体積を事前に計測することで、BMI 操作能力を予測し、個人の能力に最適化したテーラーメイドな BMI を開発できると考える。さらに臨床応用に向け、パーキンソン病患者の BMI 操作に関する研究も公開した（業績 1: Kasahara, *Brain-Computer Interfaces*, 2018）。

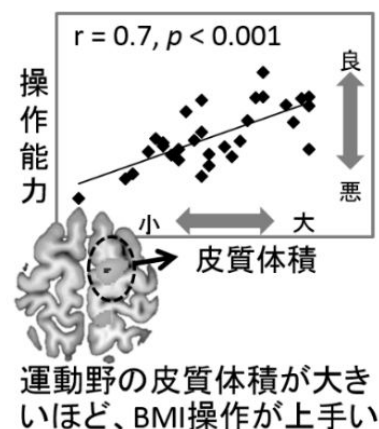


図4 BMI 操作能力と脳皮質体積の相関

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. **Kazumi Kasahara**, Hideki Hoshino, Yoshihiko Furusawa, Charles Sayo DaSalla, Manabu Honda, Miho Murata, Takashi Hanakawa. “Initial experience with a sensorimotor rhythm-based brain-computer interface in a Parkinson’s disease patient”, *Brain-Computer Interfaces*, vol.5, pp.88-96, 2018.2. 査読有  
doi: 10.1080/2326263X.2018.1440781
2. **Kazumi Kasahara**, Charles Sayo DaSalla, Manabu Honda, Takashi Hanakawa. “Neuroanatomical correlates of brain-computer interface performance”, *Neuroimage*. Vol.110, pp.95-100, 2015.4  
doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.01.055. 査読有

〔学会発表〕(計 5 件)

3. **笠原和美**, DaSalla CS, 本田学, 花川隆. ブレイン・マシン・インターフェイス操作能力の個人差メカニズム, 第58回 日本生体医工学会大会, 2019年6月
4. **笠原和美**, 銅谷賢治. マウスの長期課題学習における基底核ネットワークの可塑的变化, 第58回 日本生体医工学会大会, 2019年6月
5. **Kazumi Kasahara**, Kenji Doya, Individual variability of Brain-machine interface and motor performance, 1st OIST x CiNET workshop; 2018年10月
6. **Kazumi Kasahara**, Hideki Hoshino, Tatsuhiro Nakamura, Charles Sayo DaSalla, Yousuke Ogata, Kazumasa Uehara, Kenji Doya, Takashi Hanakawa. Effects on control performance during brain-computer interface induced by transcranial direct current stimulation, 第40回日本神経科学大会, 2017年7月
7. **Kazumi Kasahara**, Charles Sayo DaSalla, Manabu Honda, Takashi Hanakawa. An inter-individual variability in peak frequency of event-related desynchronization of sensorimotor rhythms during electroencephalographic-based brain machine interface, 第38回日本神経科学大会, 2015年6月

〔図書〕(計 0件)

〔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

<https://groups.oist.jp/ja/ncu/fy2015-annual-report> (2015年度ユニット報告、3.2.5 該当)

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

該当なし

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：銅谷 賢治

ローマ字氏名：Kenji Doya

研究協力者氏名：花川 隆

ローマ字氏名：Takashi Hanakawa

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。