

令和元年5月28日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01469

研究課題名(和文)ブレイン・マシン・インターフェースがもたらす神経可塑性メカニズムの実証的研究

研究課題名(英文) A study of neural plasticity mechanisms behind brain-machine interface control and learning

研究代表者

牛場 潤一 (Ushiba, Junichi)

慶應義塾大学・理工学部(矢上)・准教授

研究者番号：00383985

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：脳波反応から脳内制御モデルの成熟度を推定し、BMIリハによって「運動スキル獲得」が進むことを示した。また、BMIリハ中にBOLD MRIを計測し、頭頂連合野の活動性がBMI制御の成否を規定していることを見出した。一方で「報酬系を介した強化学習」の駆動は限定的と考えられた。さらに、神経筋電気刺激の特定パラメータが視床や体性感覚運動皮質の活動を賦活することを明らかにし、運動反応駆動式の神経筋電気刺激は体性感覚運動皮質におけるHebb的可塑性を誘導しうることを示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

傷害を受け、病態が慢性化した脳にも、情報伝達効率や機能特性を変容させる可塑性能力があり、BMIリハによってそれを引き出すことができると現在は考えられている。しかし、BMIリハのどの要素が、脳のどこに働きかけ、どういったルールに基づいて何を変化させているのか、詳しいメカニズムは不明であった。メカニズムの理解なしには、「傷害脳の特性に応じた治療手技の改良」や「適用基準と併用禁忌の判定」が理論的におこなわれず、科学性に基づく医療の確立と今後のBMI研究の着実な発展が望めない。本研究によってメカニズムの一端が明らかになったことは、BMIの科学的発展や健全な医療応用を促す上で大きな意義がある。

研究成果の概要(英文)：As the number of EEG-BMI trials was increased, the initial EEG response prior to the onset of BMI control, an analogue of motor-related cortical potentials, was gradually increased. The data suggests feedforward model of BCI control was matured in a trial by trial manner. In parallel to such skill acquisition process, the researcher further explored alternative learning/plasticity process using f-MRI. The parietal-temporal regions were identified to determine successful BMI control, suggesting visuomotor adaptation/computation is a considerable key to facilitate BMI use. The subcortical reward systems were not activated in the current BMI setting. Gamified BMI may promote reward-based reinforcement learning. Finally, the researcher tested what parameters of neuromuscular electrical stimulation actuates peripheral sensory nerves to send facilitatory signals to the cortex. The study revealed that wide pulse, high frequency stimulation activated thalamus and sensorimotor cortex.

研究分野：神経科学

キーワード：ブレイン・マシン・インターフェース 可塑性 運動学習

## 1. 研究開始当初の背景

脳卒中後の片麻痺上肢が実用レベルまで回復するのは2割程度であり、多くのケースで補助手や廃用手に留まると言われている。発症後2~3週以内にかかなりの回復がなければ、最終的には重度の麻痺が残り、11週以降になると麻痺はほとんど回復しない (*Arch Phys Med Rehabil* 75(4):394-8, 1994)。したがって、麻痺が重度の場合には機能回復を諦め、利き手交換によるADLの改善をおこなうことが、これまでのリハビリテーション医療の定石だった。

2008年、慶應義塾大学(応募者ら)やドイツTubingen大学は、頭皮脳波を計測して運動関連電位を検出し、電動装具や機能的電気刺激を駆動するBrain-Machine Interface(以後BMI)を開発、治療が困難とされていた慢性期重度片麻痺の機能回復訓練を実施した (*Ann Neurol* 74(1):100-8, 2013; *J Rehabil Med* 43(10):951-7, 2011)。継続的なBMIの使用によってユーザーがBMIの使い方を学習し、運動関連電位の発生が顕著になるほか、手指の随意的な離把握動作が回復するなど、臨床的な有効性も認められた。現在では、シンガポール(2011年~)、米国(2013年~)、イタリア(2013年~)らのグループが相次いで参入し、「脳の可塑性原理に働きかけて神経機能をリモデリングする工学技術」として、BMIリハが精力的に研究されている。

このように、傷害を受け、病態が慢性化した脳にも、情報伝達効率や機能特性を変容させる可塑性能力があり、BMIリハによってそれを引き出すことができると現在は考えられている。しかし、BMIリハのどの要素が、脳のどこに働きかけ、どういったルールに基づいて何を変化させているのか、詳しいメカニズムは不明である。メカニズムの理解なしには、「傷害脳の特性に応じた治療手技の改良」や「適用基準と併用禁忌の判定」が理論的におこなわれず、科学性に基づく医療の確立と今後のBMI研究の着実な発展が望めない。BMIリハの実用化研究が世界的に加速するなか、BMIによる脳の治療原理を明らかにする基礎科学の重要性は、より一層高まっている。

応募者はこれまでに、脳活動の状態に基づいて麻痺手を訓練する「BMIリハ」を考案し、片麻痺患者の手指機能を改善させることに成功した。麻痺肢上肢、とくに手指の機能回復を図る上では、損傷半球にある体性感覚運動野を再活性化させることが重要であるため (*NeuroRehabilitation* 10(2):131-42, 1998; *Restor Neurol Neurosci* 33(2):221-31, 2015)、応募者は、損傷半球にある体性感覚運動野近傍の頭皮脳波を計測し、ミュー律動とその事象関連脱同期の強度から、皮質脊髄路の興奮性を実時間推定する技術を確立し (*Neuroscience* 297:58-67, 2015; *J Neurophysiol* 110(5):1158-66, 2013)、その興奮性レベルに応じて電動装具による運動アシストと筋電気刺激を与えるBMIを開発した(特許第5813981号(2015年10月2日))。これにより、脳卒中患者が麻痺手運動を企図したとき、実際には麻痺手の動作が発現しなくても、損傷半球にある体性感覚運動野の興奮性が高まれば、麻痺手の動作がBMIを介して実現できる。

BMIリハに関する臨床上の有効性について、応募者らはこれまでに以下のことを明らかにした。すなわち、障害半球体性感覚運動野の選択的活性化(BOLD MRIによる評価; *Brain Topogr* 28(2):340-51, 2015)、障害側一次運動野の興奮閾値の低下(TMSによる評価; *J Rehabil Med* 43(10):951-7, 2011)、麻痺側総指伸筋における随意筋電図の改善(*J Rehabil Med* 2011)、手指随意運動の改善と臨床スコアの上昇(*J Rehabil Med* 2011)を認めた。ABABデザインによる一症例研究からは、運動野の活性化にともなう感覚フィードバックが機能回復に重要であることが示され (*J Rehabil Med* 46(4):378-82, 2014)、非ランダム化比較試験による検討からは、視覚よりも体性感覚のフィードバックが効果的であることが示唆された (*Front Neuroeng* 7:19, 2014)。

応募者は、以上に述べたこれまでの研究成果から、BMIリハの構成要素である「随意的な回復運動企図」と「運動企図にともなう体性感覚フィードバック」が、傷害脳に可塑性をもたらしているとの着想に至った。したがって本研究では、BMIリハのプロセスを計算論的に明らかにして、BMIリハが「運動スキル獲得」の一種であることを示すほか、fMRI-EEG同時計測系を利用して、BMIリハに「報酬系強化学習」が関与していることを明らかにし、フィードバック遅延時間と可塑性強度の関係から、BMIリハが「Hebb的可塑性」をとこなうことを示すことを目的とした。

## 2. 研究の目的

- ・BMI リハによって「運動スキル獲得」が進むことを実証する(平成 28 年度)  
脳波反応から脳内制御モデルの成熟度を推定し、学習プロセスを計算論的に解析する。
- ・BMI リハによって「報酬系を介した強化学習」が作用していることを示す(平成 29 年度)  
BMI リハ中に BOLD MRI を計測し、基底核を中心とした報酬系回路の貢献度を解析する。
- ・BMI リハによって「Hebb 的可塑性」が運動野に誘導されることを示す(平成 30 年度)  
感覚フィードバックの時間遅れと可塑性強度の関係から、Hebb 的可塑性の存在を示す。

## 3. 研究の方法

平成 28 年度には、反復的な BMI リハ中の脳波反応から脳内学習プロセスをモデリングし、BMI リハプロセスが「運動スキル獲得」であることを示すことを目指した。具体的には、BMI リハタスクを反復的に実施している際、運動開始以前に頭頂部付近に認められる運動準備電位を検出して、BMI 制御に用いられているフィードフォワードブロック (FF) の出力強度を推定したところ、BMI 学習にともなう経日的な FF 出力強度の上昇を認めた。フィードバックブロック (FB) の貢献度についても、運動企図後 150 ミリ秒以降の BMI 制御軌道を分析して調べたところ、こちらも BMI 学習にともなう経日的な変動を認めた。以上のことから、BMI の動作結果を感覚フィードバックを通じて把握しながら、FF、FB 双方の制御ブロックを機能的に適応させていると解釈された。これは通常の身体運動学習の機構と同様の基本構造であると考えられる。

平成 29 年度には、BMI リハの学習過程での「報酬系を介した強化学習」の関与を検討するため、fMRI-EEG 同時計測基盤を用いた実証実験をおこなった。まず提携先病院で共同研究体制を構築して安全管理体制を整備した後、fMRI 撮像中に EEG が同時計測できるデバイスの導入を実施した。fMRI 由来ノイズには、撮像時の MR グラジエントノイズと、磁場内で導体が動くことによって生じる電位 (主に心拍同期ノイズ) に大別されたため、撮像クロック同期的ノイズ除去や主成分分析を用いたノイズ除去を実施して、MR 外での EEG 計測と同等の EEG 信号品質が得られることを確認した。これを用いて EEG-BMI リハ実施中の fMRI を計測したところ、BMI 制御に成功した場合には頭頂連合野を中心とした BOLD 活性が高いことを見出した。頭頂連合野における組織損傷は運動想起能力を阻害することが知られているため、当該領域が EEG-BMI リハの制御の成否を規定していることは妥当であると判断した。一方で、現行の BMI リハタスクでは基底核活動は認められなかった。そこでコントロール課題として、新奇なエピソード記憶課題を実施したところ、その場合には海馬や尾状核などの複数の皮質下構造が特異的に活動することを認めた。このことから、現行の BMI リハタスクは基底核活動を誘導するには単調すぎており、被験者の情動や報酬を惹起しきれていないことが予想された。ビジュアルエフェクト、サウンドエフェクト、物理エンジンをを用いた視覚表現、BMI 制御能のスコア化、他ユーザーとのスコア共有機構を通じたピアプレッシャーの導入などを通じたゲーミフィケーションを BMI に施すことで、BMI 課題における報酬系を介した強化学習効果を高めることができると考え、現在その研究開発を実施中である。

平成 30 年度には、BMI において運動関連脳電位をトリガとして駆動した神経筋電気刺激が中枢神経系を賦活し、体性感覚運動皮質において Hebb 的可塑性を誘導しうるか検討を進めた。まず、安静時に右総指伸筋直上の皮膚から神経筋電気刺激を与え、その際に生じる中枢神経反応を fMRI によって検出した。リハビリテーションで汎用に用いられているパラメータである、350  $\mu$ s パルス幅・20 Hz の連続的電気刺激では、指関節が 30 伸展する強度であっても中枢神経系の賦活は限定的であった。一方で、1 ms パルス幅・100 Hz の連続的電気刺激では、同じ指関節が 30 伸展する強度において、視床、反対半球体性感覚野、同一次運動野の活動が統計的有意差をもって検出された。このことから、BMI リハビリテーションで Hebb 的可塑性を誘導しうる神経筋電気刺激のパラメータは、1 ms パルス幅・100 Hz のワイドパルス高周波であることが示唆された。次に、ワイドパルス高周波の神経筋電気刺激を採用した BMI を使って、随意運動企図にトリガした電気刺激が Hebb 的可塑性を誘導するか検討した。随意運動企図の検出対象筋は橈側手根伸筋 (ECR) とし、ワイドパルス高周波の神経筋電気刺激は短母指外転筋 (APB) として、反復的介入を約 1 時間実施した。その後、経頭蓋磁気刺激法による一次運動野機能マッピングを実施したところ、ECR 支配領域と APB 支配領域の重心位置は近接し、両支配領域のオーバーラップ部分が増大したことを認めた。今後、運動企図の検出タイミングと神経筋電気刺激の駆動タイミングを変化させて時間関数としての特性評価をおこなう必要があるものの、これまでの結果は、Hebb 的可塑性の存在を示すものであった。

#### 4 . 研究成果

3年間の研究期間で、BMI リハの背後で駆動する可塑性メカニズムの存在を認め、その実証的研究を展開することができた。具体的には、BMI リハを論理的に要素分解し、誤差学習、報酬系を介した強化学習、Hebb 的可塑性が重複的に駆動している可能性を示すことができた。今後はコントロール試験の実施や統計解析の拡充など、科学的な質を高める取り組みを継続し、对外発表を増やしていく計画である。

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 2件)

EEG-based brain-computer interface using deep neural network for point decoding: A pilot study, Y.Fujiwara, S.Honda, J.Ushiba, Neuroscience 2018 (SfN), USA, 2018.

Cortical current source estimation improves detection of sensorimotor rhythm in resting-state: Validation through simultaneous EEG-fMRI recording in humans, S.Shibusawa, S.Tsuchimoto, S.Kasuga, K.Kato, E.Yamada, H.Ebata, M.Liu, J.Ushiba, Neuroscience 2016 (SfN), USA, 2016.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

#### 6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）:

(2)研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

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。