

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H02128

研究課題名(和文) 中枢神経疾患後の機能障害の進行と回復過程への学習メカニズムの関与

研究課題名(英文) Involvement of motor learning in the recovery from functional deficits after stroke

研究代表者

大須 理英子 (Osu, Rieko)

早稲田大学・人間科学学術院・教授

研究者番号：60374112

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：脳卒中で片方の手が麻痺したあと、リハビリである程度機能が回復しても、日常生活で麻痺手を使うのが億劫になり、回復した機能を失うことがよくある。この麻痺手を使わない習慣は、機能回復を妨げる重大な要因である。そこで本研究では「麻痺手の使用」に介入する手法を検討した。健常者による実験の結果、手の選択に関わると考えられる後頭頂葉への経頭蓋直流電気刺激によって、本人が意識せずとも、手の選択へのバイアスを加えることができることが判明した。具体的には、左の後頭頂葉に陰極を配置して脳活動を抑制し、右の後頭頂葉に陽極を配置して脳活動を賦活した場合には、左手の選択率が上昇し、さらに、反応時間も短くなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

片麻痺は脳卒中後の代表的な後遺症の一つです。退院後の生活の中で、健常側をばかりに使ってしまう「麻痺手の不使用」は、回復を阻害する要因とされています。しかし、回復期リハビリテーション病棟においては、「機能」の訓練をする一方、「使用」に対する訓練はこれまで実施されてきていませんでした。「使用」に介入することで、回復した機能を再び失ってしまうのを防いで機能を維持することができれば、リハビリテーションの効率を大きく改善し、患者のQOLを向上させると共に、医療費の削減にもつながることが期待できます。

研究成果の概要(英文)：Rehabilitation restores the function of the paretic hand/arm caused by stroke to a certain degree. However, patients often lose the recovered function because they do not prefer to use the paretic hand in daily life. This learned non-use of the paretic hand is a significant factor preventing functional recovery. Therefore, we examined how we can intervene in the use of the paretic hand rather than the function. Experimental results with healthy participants revealed that transcranial direct current stimulation of the posterior parietal cortex, which is thought to be involved in hand choice, can add a bias to hand choice without the participant's awareness. Specifically, when a cathode was placed on the left posterior parietal cortex to suppress brain activity, and an anode was placed on the right posterior parietal cortex to activate brain activity, the left-hand choice probability increased, and the reaction time became shorter.

研究分野：認知神経科学

キーワード：脳卒中 意思決定 非侵襲脳刺激 tDCS

1. 研究開始当初の背景

脳卒中をはじめとした中枢性の神経損傷による機能障害は、要介護に至る主要な要因のひとつであり、その回復を促進することは高齢化社会において重要な課題である。特に、脳卒中の代表的な後遺症である片麻痺は、生活の質を低下させる。そこで、脳卒中発症から3~6ヶ月の回復期において、麻痺手の機能を取り戻すためのリハビリテーションが実施される。しかし、回復期リハビリテーションが終了し、日常生活に戻ると、麻痺手を使うのをやめて、健常手だけで生活してしまうといったように、リハビリテーションの成果が十分に反映されない現実がある。すなわち、麻痺手を制御するという機能を訓練することと、麻痺手を選択して使用するという行動を学習することは、密接に関連しながらも必ずしも相関する訳ではない。

「使わなければ、衰える」ことは、脳卒中に限らず、廃用症候群として広く知られているが、筋などの末梢の衰えだけでなく、使わない体部位に関連する脳領域の体積も減少することが、サルを人為的に損傷する実験によって明らかになってきた。つまり、自宅に戻った後の麻痺手の使用状況が悪いと、回復した機能が維持されないだけでなく、それを再び失ってしまう可能性が高くなる。臨床現場においては、日常的に使用するよう働きかけることの重要性も指摘されているが、訓練として、「使用の促進」をターゲットとしたものはほとんど提案されていない。回復期リハビリテーションにおいて、「機能の回復」と同時に「使用の促進」も訓練しておけば、日常生活に戻った後の機能低下を予防することができる。また、日常生活の使用が促進されれば、それがさらなる機能回復を誘導することも期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、「麻痺手の使用を促進する」ことをターゲットとし、以下を目的とした。

- (1) 「機能の回復」と「使用」の計算モデルに基づき、手の選択に影響する要因を検討する。
- (2) 不使用を改善する訓練手法を提案する。
- (3) 脳への刺激による手の選択への介入の可能性を探る。
- (4) 脳イメージング実験により不使用による脳の変化を検証する。

3. 研究の方法

(1)~(3)は健常被験者を対象とした。手を選択させる行動実験においては、図1に示されるようなターゲットへのリーチ課題を用いた。

(1) マニピュラタムを使用した行動実験、および、位置計測装置と脳波を利用した行動実験を実施した。

(2) 無意識的に選択を誘導する手法として、ターゲット提示前の末梢神経への電気刺激が有効かどうかを検証した。

(3) 後頭頂葉をターゲットとし、経頭蓋直流電気刺激を用いて脳活動を修飾して手の選択率と反応時間の変化を検証した。

(4) 回復期リハビリテーション病院において、入院時と退院時のMRI構造画像を比較し(VBM)、容積の変化がみられる部位を探索した。

4. 研究成果

(1) 手の選択に影響する要因の計算論的検討：健常被験者において、課題の遂行が困難になるような外乱を片方の手に加えることで機能低下をシミュレートし、仮想的な片麻痺を作り出した。その状態で、左右どちらの手でも遂行できる課題を課し、仮想的な麻痺手が外乱を学習して適応するプロセス（機能回復訓練に相当）と、その時の左右の手の選択確率の推移（使用の変化）を観察した。課題は、ターゲットに対するリーチングで、指定されたターゲットにできるだけ素早く到達するように求められる（図1）。実験においては、左右の手を自由に選択してリーチできる、日常生活をシミュレートするセッションと、仮想麻痺手のみが使える、機能回復訓練をシミュレートしたセッションを交互に繰り返した。その結果、外乱導入直後は、仮想麻痺手ではうまくリーチできないため、その選択率が低下した。しかし、外乱を学習して仮想麻痺手でもリーチできるようになるにしたがって、その選択率も徐々に上昇していった。計算モデルを当てはめ、仮想麻痺手について、「外乱を学習してリーチできるようになったのに、自由に選択できるときには選択しない」という、「不使用」を定量化した。その結果、機能が回

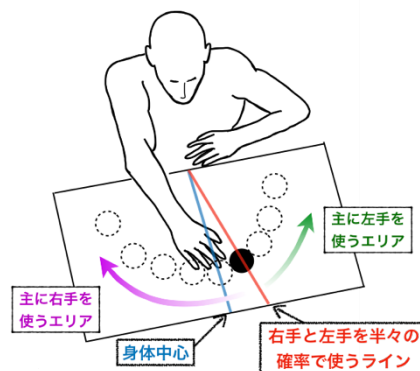


図1：使う手の選択について

様々な位置に提示されるターゲットに、左右どちらかの手をのぼす。青線は、体の中心を示し、赤線は、右手と左手を半々の確率で使う選択均衡線を示す。右利きの人は、選択均衡線が体の中心よりも左側にくることがわかっている。

復すれば使用も回復するような「低不使用」の被験者と、機能が回復しても仮想麻痺手の選択率が向上しない「高不使用」な傾向を示す被験者がいることが判明した。このような「機能」と「使用」の関係についての個人差が機能回復に大きな影響を及ぼすことが示唆される。

さらに、同様の課題において、選択率が同等になる身体の中央付近のターゲットについて、どのような要因が各試行における選択に影響するのかを検討するため、課題実行時の脳波を計測した。どちらを選んでも良い場合に、その時の脳の状態が選択に影響するのではないかという仮説に基づき、ターゲット提示前の脳波からどちらの手でリーチしたかを判別できるかどうかを検討した。その結果、ターゲット位置に依存して手の選択が決まる右端や左端のターゲットについては、ターゲット提示前の脳波から左右の手の選択は予測できなかった（チャンスレベル）。一方で、身体の中央付近のターゲットについては60%の正答率であり、ターゲット提示前の脳波がその後の選択に一部影響している可能性が示唆された。

(2) 麻痺手の使用を促進する訓練システムの開発と検証： 麻痺手の機能を訓練する手法は多く提案されているが、麻痺手の使用確率の向上をメインのターゲットとした訓練手法はあまり提案されていない。日常的な手の選択は無意識に行われており、無意識に麻痺手を選択するように誘導するような介入ができれば理想的である。研究(1)において、ターゲット提示前の脳の状態が選択に影響する可能性が示唆されたため、ターゲット提示時に神経系に何らかの入力を行うことで選択に影響を及ぼすことができるかどうかを検討した。比較的簡便・安価に制作することが可能であり、臨床現場への応用可能性が高い末梢への電気刺激を利用することとした。具体的には、研究(1)同様の課題において、ターゲットの提示と同時に、もしくはその直前に、手首に微弱な電気刺激を加え（正中神経刺激）、その時の選択率と反応時間を評価した。その結果、身体の中央付近のターゲットについては、右手に刺激を加えた場合には右手の選択率が、左手に刺激を加えた場合には左手の選択率が上昇すること、さらに、反応時間も短くなり、素早く意思決定が行われていることが示された。

(3) 脳刺激による麻痺手の使用向上可能性の探索： fMRI による研究で、手を選択する時には左右両半球の後頭頂葉が活動することが報告されている。また、後頭頂葉の脳活動を、単発経頭蓋磁気刺激によって攪乱することで、その直後の手の選択率が変化することが報告されている。このようなことから、後頭頂葉が手の選択に重要な役割を果たすことが示唆される。そこで、一過的に脳活動を調整することができる経頭蓋直流電気刺激（tDCS）を後頭頂葉に付加することで、手の選択にバイアスを加えられるかを検証した。tDCS の陽極刺激は脳活動を促進し、陰極刺激は抑制すると言われており、10～15分程度、刺激を加えることで、直下の部位の脳活動を刺激後1時間程度、修飾する効果がある。左右の後頭頂葉に経頭蓋直流電気刺激を付加し、刺激中および刺激の前後に、研究(1)と同様の、右手、左手どちらかの手を自分で決めてターゲットに向かってリーチする課題を実施した（図1）。その結果、左の後頭頂葉に陰極を配置して脳活動を抑制し、右の後頭頂葉に陽極を配置して脳活動を賦活した場合には、左手の選択率が上昇することが判明した。また、反応時間も短くなり、素早く意思決定が行われていることが示された。一方、逆に、右の後頭頂葉に陰極を配置し、左の後頭頂葉に陽極を配置した場合には、選択率にも反応時間にも変化が認められなかった（図2）。

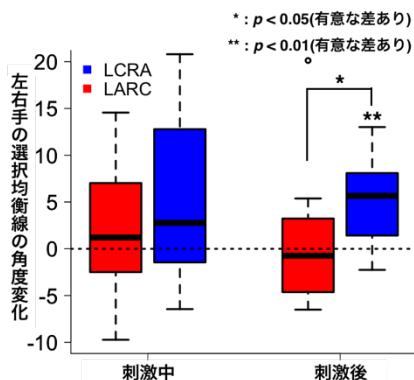


図2：tDCSによる左右手の選択均衡線の角度変化
縦軸は、刺激前からの左右手の選択均衡線の角度変化を示しており、0度が体の中心で、プラスになるほど左手担当エリアが大きくなり、マイナスになるほど右手担当エリアが大きくなることを示す。赤が右後頭頂葉を高め・左後頭頂葉を弱めた刺激、青が右後頭頂葉を弱め・左後頭頂葉を高めた刺激の結果を示す。青の右後頭頂葉を弱め・左後頭頂葉を高めた刺激で、刺激後に均衡線の角度が増加し、左手の使用が増えた。

(4) 回復期リハビリテーションにおける脳構造の変化： 脳卒中患者例について、入院時と退院時の脳構造を比較した結果、非麻痺側に関連する小脳の容積の増加が観察された。これは、麻痺側の回復ではなく非麻痺側による代替、すなわち、麻痺手の不使用による変化と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hirayama Kento, Koga Takayuki, Takahashi Toru, Osu Rieko	4. 巻 11
2. 論文標題 Transcranial direct current stimulation of the posterior parietal cortex biases human hand choice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-80611-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 大須理英子、早川梨香子、古賀敬之、平山健人、江川陽介	4. 巻 33-34
2. 論文標題 アスリートの外傷と運動学習能力の関係に関する予備的検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 人間科学研究	6. 最初と最後の頁 249-255
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ikegami Tsuyoshi, Ganesh Gowrishankar, Gibo Tricia L., Yoshioka Toshinori, Osu Rieko, Kawato Mitsuo	4. 巻 17
2. 論文標題 Hierarchical motor adaptations negotiate failures during force field learning	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pcbi.1008481	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hosoda Chihiro, Tsujimoto Satoshi, Tatakawa Masaru, Honda Manabu, Osu Rieko, Hanakawa Takashi	4. 巻 3
2. 論文標題 Plastic frontal pole cortex structure related to individual persistence for goal achievement	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-020-0930-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kurashige Hiroki, Kaneko Jun, Yamashita Yuichi, Osu Rieko, Otaka Yohei, Hanakawa Takashi, Honda Manabu, Kawabata Hideaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Revealing Relationships Among Cognitive Functions Using Functional Connectivity and a Large-Scale Meta-Analysis Database	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2019.00457	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kita Kahori, Osu Rieko, Hosoda Chihiro, Honda Manabu, Hanakawa Takashi, Izawa Jun	4. 巻 13
2. 論文標題 Neuroanatomical Basis of Individuality in Muscle Tuning Function: Neural Correlates of Muscle Tuning	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Behavioral Neuroscience	6. 最初と最後の頁 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnbeh.2019.00028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kita Kahori, Furuya Shinichi, Osu Rieko, Sakamoto Takashi, Hanakawa Takashi	4. 巻 31
2. 論文標題 Aberrant Cerebello-Cortical Connectivity in Pianists With Focal Task-Specific Dystonia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 4853 ~ 4863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhab127	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kento Hirayama, Takayuki Koga, Rieko Osu
2. 発表標題 Transcranial Direct Current Stimulation on Posterior Parietal Cortex Biases Human Hand Choice
3. 学会等名 The 2nd International Symposium on Applied Abstraction and Integrated Design (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平山健人, 古賀敬之, 大須理英子
2. 発表標題 後頭頂葉への経頭蓋直流電気刺激が上肢選択意思決定に与える影響
3. 学会等名 第24回基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平山健人, 古賀敬之, 大須理英子
2. 発表標題 後頭頂葉への直流電気刺激が上肢選択意思決定の選択率・反応時間に与える影響
3. 学会等名 第13回モーターコントロール研究会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大須理英子
2. 発表標題 リハビリテーション医学への計算神経科学の導入例
3. 学会等名 日本リハビリテーション医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大須理英子, 森田とわ, 田中悟志, 磯谷悠子, 倉重宏樹, 近藤国嗣, 大高洋平, 荒牧勇
2. 発表標題 脳卒中回復期における小脳灰白質の容積変化
3. 学会等名 日本心理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rieko Osu
2. 発表標題 Human motor control/learning and neurorehabilitation
3. 学会等名 dynamic-neuronal-circuits-and-motor-behavior workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大須理英子
2. 発表標題 リハビリテーション医学と計算神経科学の融合の先にあるもの
3. 学会等名 高崎健康福祉大学 公開講座 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平山健人、古賀敬之、大須理英子
2. 発表標題 Effect of Median Nerve Electrical Stimulation on Human Hand -Preliminary Experiment-
3. 学会等名 第43回日本神経科学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kento Hirayama, Takayuki Koga, Rieko Osu
2. 発表標題 Electrical stimulation of the wrist biases human hand choice
3. 学会等名 The Annual Meeting of the Society for the Neural Control of Movement
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平山健人, 高橋徹, 古賀敬之, 大須理英子
2. 発表標題 一方の手に対する事前の感覚刺激はその手の選択頻度を増加させる
3. 学会等名 第15回モーターコントロール研究会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大高 洋平 (Otaka Yohei) (00317257)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	
研究分担者	井澤 淳 (Izawa Jun) (20582349)	筑波大学・システム情報系・准教授 (12102)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	平山 健人 (Hirayama Kento) (00907131)	早稲田大学・人間科学学院・助手 (32689)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------