

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11331

研究課題名(和文) ラット大脳皮質局所電場電位計測によるロボティックリハビリ効果促進メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidating the facilitation mechanism of robotic rehabilitation by measuring cortical activities in 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・情報・人間工学領域・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) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：脳損傷後であっても、感覚運動連合学習において、正応答動作と同様の神経活動を誘発できれば、学習過程を促進可能と考えている。これまで、ラット選択反応時間タスクの遂行中、弁別刺激である空圧刺激から一定時間後に誤応答動作を強制的に引き起こすことで学習過程の促進効果を得ている。本研究では、随意応答と応答動作を強制的に誘発した場合の大脳皮質神経活動を比較した。その結果、応答動作を強制的に誘発することで生じる誘発波を長潜時反射によるものと考え、誤応答動作を強制的に誘発した場合には正応答動作の主働筋を支配する神経活動を誘発でき、これまでに得られている学習実験の結果と矛盾しないと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ロボット技術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。これまで、タスク遂行中に強制的に応答動作を引き起こすことが可能な動物実験モデルを用いて、空圧刺激の一定時間後に強制的に応答様動作を誘発することで学習過程に介入可能であることを実証している。本研究では、空圧刺激に関連付けて応答動作様の運動感覚を誘発する際、脊髄よりも高次の中枢を介する長潜時反射経路が学習過程の促進に関与していると示唆された。得られた知見は、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、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考えている。

研究成果の概要(英文)：Robotic rehabilitation has the potential to facilitate the plasticity of injured neural networks by inducing motor sensations. Using a rat choice reaction-time task, we demonstrated that external force that induces incorrect response motion can facilitate learning when applied at 200-300 ms after task cue. In this study, we have recorded epidural potentials, which reflect cortical neural activities. As a result, neural activities preceding voluntary correct responses and those induced by external forces appeared in the contralateral cortex. If neural activities induced by external forces are long-latency reflexes of stretching antagonistic muscles, we can consider that external force that induces incorrect response motion facilitates learning of activating muscles for voluntary correct responses.

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

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

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しており (Krakauer, Curr Opin Neurol, 2006) 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。梗塞部位周辺では、神経細胞活動が亢進しており、神経可塑性の起きやすい状態にあることが示唆されている。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、リハビリ過程を促進できる可能性が高い。

ロボット技術は、身体に外力を加えることによって運動感覚を誘発可能な技術の一つである。リハビリ過程にロボット技術を利用するロボティックリハビリにおいては、これまでに身体運動を支援するものが提案されてきている。しかし、過度な支援は訓練の効果が得られにくいということから、近年では“支援しすぎない”ことによって本人の努力を引き出すような訓練法へと考え方が移ってきている。必要に応じて支援 (assist-as-needed) することによって所望の動きが実現されるので、努力しても動かせないことによる“不使用の学習”が生じないことが期待される。

しかし、動作支援という枠組みにおいては筋電図や筋張力など何らかの筋活動のあることが前提となっており、筋活動を生じないような麻痺状態において訓練効果を期待するものではない。

本研究では、弁別すべき刺激 (以下、弁別刺激) を与えたとき、好ましい応答動作における主動筋をタイミングよく伸長して運動感覚を誘発することにより、好ましい応答動作を学習する過程が促進されるものと考えており、その条件を明らかにする。これによって、好ましい動作を効率よく学習する際の上位中枢神経細胞活動賦活化方法を確認し、残存する上位中枢神経細胞を賦活化することによって重度の運動麻痺における身体機能の再建を促すという手法の確立に向けた知見を得る。

2. 研究の目的

我々は健常ラット及び大脳皮質脳梗塞片麻痺ラットを用いて左右前肢による選択反応時間タスクを学習させる場合、応答時刻付近で“誤”応答動作を強制的に誘発することによって学習過程を促進させうることを実証した (Sano et al., Adv Biomed Eng, 2013; Kaneko et al., Learn Behav, 2017)。この結果は、筋肉の発生する力に逆らわない動きをアクチュエータによって発生させるという従来のロボット技術の利用に反するものであったが、学習の促進効果が得られており、左右前肢応答の選択という脳の高次機能に末梢で加えた運動感覚が影響を及ぼしていること、応答時刻付近というタイムウィンドウが存在していたことから運動企図に関連した現象であることを示唆するものであった。

本研究では、従来より得られている、弁別刺激に同期させて誤応答動作を強制的に誘発した場合の学習過程の促進効果が、応答動作に同期して誤応答動作を強制的に誘発した場合にも得られているかどうか検討する。また、タスク遂行時の大脳皮質神経活動を比較して、その作用メカニズムに大脳皮質神経活動がどのように影響を及ぼしているか検討する。

3. 研究の方法

(1) 応答様動作の強制的な誘発が学習過程に及ぼす効果

本研究では、左右前肢への空圧刺激に対してレバー離しによって応答するという選択反応時間タスクを片側大脳皮質前肢感覚運動野損傷ラットに学習させ、正解側を左右逆転させた後の

学習過程の進捗を反応時間とエラー率によって評価した。本タスクでは、各試行開始時にラットが左右 2 本のレバーの上に両手を載せた姿勢を取るようになっている。レバーを押下している左右前肢のどちらか一方に空圧刺激(air-puff)を与え、この刺激に対してラットが正解側の前肢を持ち上げてレバーから手を離せば報酬として砂糖水が与えられ、逆に不正解側の前肢をレバーから離せばエラーとなって報酬が与えられない。空圧刺激が与えられてから応答動作を起こすまで、ラットの左右前肢はレバーを押下し続けているので、その間に押下されているレバーをアクチュエータによって押し上げれば、強制的に応答様動作を引き起こすことが可能である。ある試行がエラーとなってしまった場合、その次の試行でエラーとなってしまった試行を繰り返す際にこのようなアクチュエータの駆動による介入を行うことにより、動作補助あるいはその逆の動作を誘発することによる介入の効果を評価する。

これまでに、空圧刺激から一定時間後(200 から 300 ミリ秒くらい後)に正応答動作及び誤応答動作を強制的に誘発した場合、学習過程の促進及び遅延効果が得られている(Sano et al., Adv Biomed Eng, 2013; Kaneko et al., Learn Behav, 2017)。

今回は、左右前肢によるレバー押力を計測してレバー離しのタイミングを予測し、それに合わせてアクチュエータを駆動することで正応答動作及び誤応答動作を強制的に誘発した場合の効果を評価した。

(2)硬膜外電位計測による大脳皮質神経活動の評価

タスクの学習は脊髄よりも高次の中枢で起きていると考えられる。ここでは、片側大脳皮質前肢感覚運動野損傷ラットにおいてタスク遂行中に硬膜外電位を計測し、アクチュエータの駆動によってどのような大脳皮質神経活動を生じているか、また、その神経活動が随意的応答動作時の大脳皮質神経活動と共通するものであるかどうか検討した。麻酔下にて感覚運動野を覆うように 32 チャンネルの電極を約 1.5 ミリメートル間隔の三角格子状に配置して埋め込む。電極の先端は硬膜上に密着しており、電極によって導出した電位分布に対して空間的なラプラシアン(2 次微分成分)を算出して信号波形とする。ある電極直下の神経細胞が活動すれば、大脳皮質表面上に局所的な電流の吸い込み口が生じることになるため、ラプラシアン計算結果は陰性に振れる。これによって、アクチュエータの駆動に伴って大脳皮質に神経活動を誘発できているか、ま

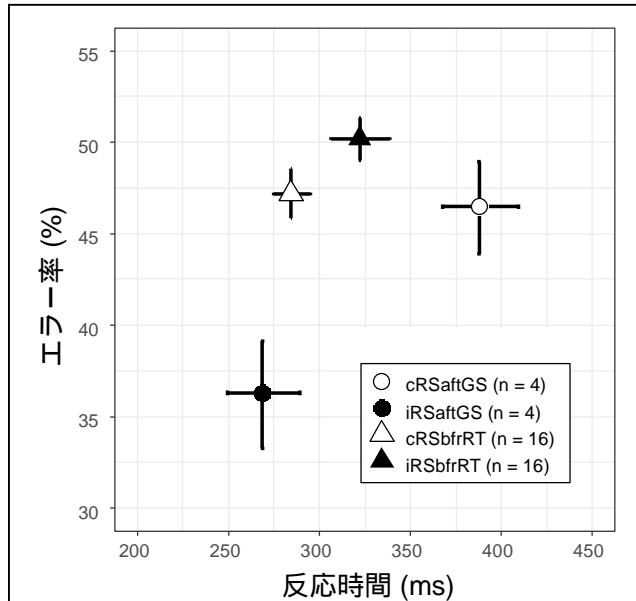


図 1 .片側脳損傷ラットの逆転学習 4 日目と 5 日目の反応時間とエラー率の分布。空圧刺激の 220 ミリ秒後にアクチュエータを駆動して強制的に正応答動作(cRSaftGS)あるいは誤応答動作(iRSaftGS)を誘発した場合、また、レバー押力から推定した応答動作時刻に合わせて正応答動作(cRSbfrRT)あるいは誤応答動作(iRSbfrRT)を強制的に誘発した場合。エラーバーは標準誤差。n は各群のラット数。1 匹のラットに正解側が弁別刺激側と同じタスクとその逆のタスクの 2 通りを学習させているのでデータ数は 2 倍である。cRSaftGS 及び iRSaftGS は従前より得られている結果を用いて表示(Sano et al., Adv Biomed Eng, 2013)。cRSbfrRT と iRSbfrRT は今回得られた結果。n 数が多いのでエラーバーが短く、有意差は出ているものの、効果量は小さい。

た、それがタスク中の随意応答に関連している神経活動と異なっているか検討する。

4. 研究成果

図1は、選択反応時間タスクの正解側を左右切り替えることによる逆転学習開始後4日目及び5日目の反応時間とエラー率を介入条件ごとに分けて表示したものである。ここでは、我々の先行研究 (Sano et al., Adv Biomed Eng, 2013) において得られている脳損傷ラットでの空圧刺激から一定時間後 (220 ミリ秒後) に正反応動作及び誤反応動作を強制的に誘発した場合の結果と、本研究で得られたレバー押力から応答時刻を推定して正反応動作及び誤反応動作を強制的に誘発した場合の結果を示している。

一般に学習が進行するにつれて、エラー率は下がり、反応時間は短くなる。このことを考慮して、空圧刺激から一定時間後あるいは推定された応答時刻に合わせて正反応動作及び誤反応動作を強制的に誘発した場合の効果を比べてみる。空圧刺激から一定時間後に正反応動作及び誤反応動作を強制的に誘発した場合、誤反応動作を強制的に誘発した場合に学習促進効果がみられていた (Sano et al., Adv Biomed Eng, 2013)。同様のことは健常ラットでも見られている (Kaneko et al., Learn Behav, 2017)。しかし、応答時刻を推定して正反応動作及び誤反応動作を強制的に誘発した場合には、そのような効果は見られず、むしろ逆の結果が得られた。但し、効果量は小さく、現段階では、レバー押力から応答時刻を推定する際の精度が十分ではなかったことも考えられ、今後、そのようなラットのデータを除外して解析し直す必要

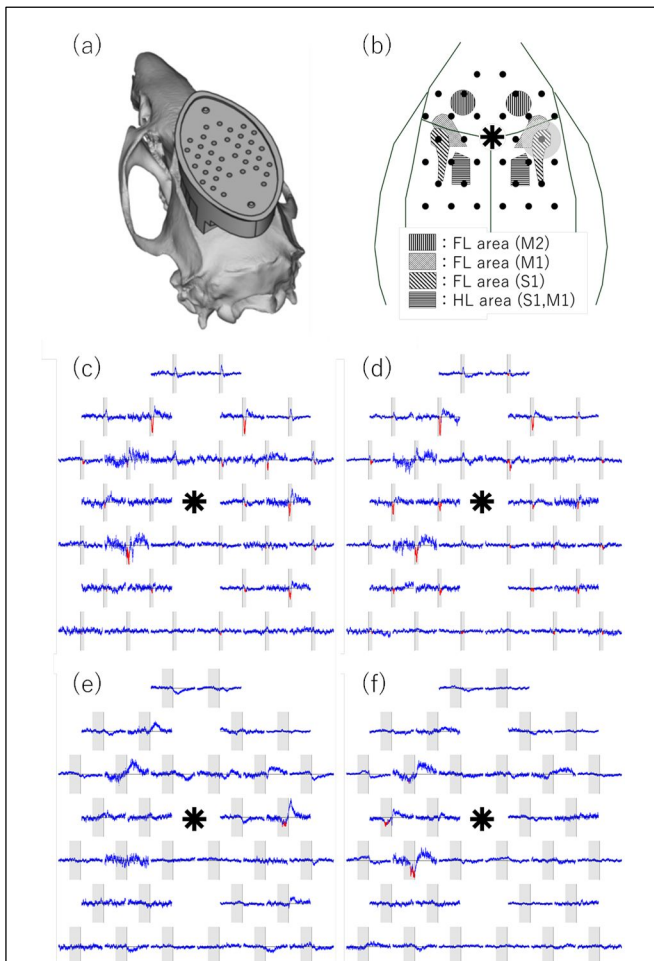


図2. タスク遂行中大脳皮質神経活動。右大脳皮質前肢領域損傷ラットに硬膜外電極を埋め込み(a)、三角格子状に配置された電極(b)から導出された電位分布に対して空間的ラプシアン計算と加算平均処理を施して、(c)から(f)に電極位置に合わせて大脳皮質神経活動を表示。(b)には Hall and Lindholm (Brain Research, 1974)の脳機能マップを参考にして前肢及び後肢領域を記入。*印は bregma の位置。(c) - (f)の横軸は 1.2 秒間、中央がイベント発生時刻。縦軸は(c) ± 70、(d) ± 120、(e) ± 40、(f) ± 50 マイクロボルト。網掛けした時間区間は関心領域 (ROI); (c) と(d): レバー駆動後 0 秒から 0.1 秒の区間; (e) と(f): レバー離し応答前 0.3 秒から 0 秒までの区間。ROI 中、有意な波形変化を赤線で表示。(c)は左前肢レバー駆動時、(d)は右前肢レバー駆動時、(e)は左前肢随意応答、(f)は右前肢随意応答。(c)と(e)では左前肢が強制的あるいは随意的に上がり、(d)と(f)では右前肢が上がるが、それらの間の神経活動の振幅分布は大きく異なる。応答動作を強制的に引き起こしていること(c)と(d)と随意的に起こしていること(e)と(f)の違いが大きく影響していると考えられる。

があると考えている。

図2は、硬膜外電位計測の結果をタスクイベントごとに加算平均した結果の一例である。アクチュエータ駆動によってラット大脳皮質に誘発される電位波形(図2(c)及び(d))は両側に陰性の波形変化を生じているが、短潜時で生じる波形変化は対側前肢に外力を加えた場合に生じるものであった。これは、アクチュエータ駆動によって生じた筋肉の伸長反射による応答(長潜時反射)と考えられる。伸張反射は、レバー離し動作(前肢を上げる動作)における拮抗筋への刺激となっていると考えられる。一方、随意応答の際に先行して生じる神経活動は対側前肢での応答前に陰性の波形変化となって現れている(図2(e)及び(f))。随意収縮にともなう波形変化は、レバー離し動作における主動筋の活動であると考えられる。アクチュエータ駆動によって生じる波形変化も随意応答に先行して生じる波形変化も対側前肢に関連するものが優位と考えられたが、アクチュエータ駆動によって生じる波形変化は両側性であるのに対して、随意的なレバー離し応答に伴う波形変化は対側性であった。伸張反射による前者と随意収縮による後者では、レバー離し応答における拮抗筋への刺激となっているか、あるいは主動筋の活動であるかによって全く異なっていると考えられ、現段階では、これらの違いを区別できていない。その原因は脳機能マップにおける前肢の主動筋と拮抗筋を支配する領域の空間的な距離に対して、今回の実験では硬膜外電位計測における空間解像度が十分に高くなかったことがあげられる。今後、アクチュエータの駆動によって生じた大脳皮質神経活動と随意応答に先行する神経活動が主動筋支配神経と拮抗筋支配神経という、近しいが異なる筋肉を支配する神経細胞の活動に由来するものであることを確認する必要がある。

これまでの研究から、ラット選択反応時間タスクの遂行中、弁別刺激から一定時間後に誤応答動作を強制的に引き起こすことで学習過程の促進効果がえられるという知見が得られている。また、その際に誘発される大脳皮質神経活動がタスクの学習過程に作用していると考えられる。今後、電極密度を高くして応答動作の主動筋に関連する神経活動と拮抗筋に関連する神経活動を区別すること、あるいは独立成分分析などの信号処理技術によってこれら成分を分別することで、作用メカニズムを明らかにできるのではないかと考えている。本研究によって得られた知見は、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、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考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 金子 秀和、鮎澤 光、太田 聡史
2. 発表標題 脳梗塞片麻痺ラットの感覚運動連合学習における強制的応答動作誘発の効果
3. 学会等名 STROKE 2022（第47回日本脳卒中学会学術集会、第51回日本脳卒中の外科学会学術集会、第38回スパズム・シンポジウム）
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------