

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462425

研究課題名(和文) ヒト型ロボットと脳計算論によるCRPS知覚-運動協応モデルの開発と治療機序解明

研究課題名(英文) Development of the sensori-motor incongruency model of CRPS using a humanoid robot

研究代表者

住谷 昌彦 (SUMITANI, MASAHIKO)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：80420420

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：難治性疼痛患者の上肢運動障害の要素分解による病態解明を目的とした。身体空間および脳内表象での空間と身体認知が偏位し、上肢到達運動課題で暗条件でのみ患肢運動が異常になった。この運動障害をモデル化するためヒト型ロボットを用い、視覚と体性感覚、運動発現の異常をプログラムし到達運動課題を実施させた結果、運動表象の異常によりヒト患者のモデルを再現できた。健常ヒト筋痛モデルでのfMRI結果で知覚-運動協応に関連する運動前野、補足運動野、後部頭頂葉、後(中)部帯状回、上側頭溝回のパス解析では明らかな関連性は認められなかった。難治性疼痛の病態として高次認知機能レベルでの運動表象の異常が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was elucidating the pathophysiological mechanism of neuropathic pain. We revealed dysfunction of their visuospatial and body-midline representation and internal space representation; and also these deviations were split. Further, movement dysfunction of the affected upper-limb was observed in the light condition. Using a humanoid robot, we created the sensori-motor incongruency model of an upper limb and thereby the model could suggest representative movement is critical for the dysfunction. Brain regions involved in the sensori-motor congruency were not related with experimentally-noxious stimuli. Dysfunction of movement representations would have a causative link with neuropathic pain.

研究分野：麻酔科学

キーワード：難治性疼痛 知覚-運動協応 ヒト型ロボット 合目的的運動

1. 研究開始当初の背景

神経障害性疼痛や Complex regional pain syndrome (CRPS)では座骨神経結紮モデル動物や前肢ギプス固定モデル動物が開発され、その脊髄レベルの異常が明らかにされている。しかし、動物実験で得られた分子生物学的知見は必ずしもヒト臨床患者の治療応用に直結しておらず未だ多くの患者が病的疼痛に悩まされている。この理由として、ヒト神経障害性疼痛およびCRPS患者では脊髄レベルだけではなく大脳レベルでの体部位再現地図の再構築などの機能再構築が示されており、大脳認知機能を修飾する治療法[体性感覚訓練や視覚情報修飾によるリハビリ]が奏功することから、大脳レベルでの異常が神経障害性疼痛やCRPSの重要な病態の一つと考えることが出来る。CRPSでは、神経損傷の有無に関わらず体性感覚障害(痛み、深部知覚の鈍麻)を契機として筋力低下、振戦、ジストニアなど種々の運動障害を示し、患肢の運動を行う際に過剰な注意を向けなければ患肢の随意運動が行えないCRPS関連無視症状(運動無視)も呈する。さらに、CRPS患者では患肢の自然な運動が失われていることも報告されており、体性感覚障害に続発する患肢使用の低下・不動化がCRPSの発症・維持に関与していることが示唆される。我々はCRPSに対する豊富な臨床経験から、受動的な運動リハビリから能動的な運動リハビリへと治療レベルを引き上げていくにつれ患肢の運動機能が回復し、それとともに疼痛が緩和していく症例を多数経験している。さらに、CRPSでは視空間認知が障害されており、従来の治療に抵抗性のCRPS患者でも視覚情報修飾による合目的な運動学習が疼痛緩和と共に運動機能改善をもたらすことを明らかにしてきた。このほか、感覚入力に基づく運動実行までの脳内回路を構成する多くの脳領域は、Pain Matrixとして知られる疼痛認知回路と共通しており、運動系

と感覚(疼痛)系の密接な関連が示唆されている。これらのことから、CRPSに観察される運動機能異常が病的疼痛の発症・遷延化の重要な促進因子でありCRPSの基盤と発症基盤となっているのではないかと仮説に基づき、CRPS患肢の高次運動機能評価法を確立し、脳計算論を用いて体性感覚系と運動系の情報伝達機構(知覚-運動協応)の破綻をヒト型ロボットによってモデル化し、CRPSの大脳レベル病態解明と我々が報告してきた視覚情報修飾による運動学習によるCRPS治療のメカニズムを解明し、新たな疼痛治療戦略開発の礎とする。

2. 研究の目的

【a】CRPSおよび神経障害性疼痛患者を対象に、視覚刺激に対する到達動作課題と呼ばれる合目的な上肢運動機能障害の評価方法を確立し、【b】ヒト型ロボット Nao®に次元刺激追跡動作課題を遂行するプログラミングを行ってヒト動作を模倣させ、視覚(デジタルカメラ映像)と体性感覚(関節モーター角度)を障害させたCRPSおよび神経障害性疼痛患者の知覚-運動協応破綻状態をモデル化し、視覚情報修飾による運動学習が知覚-運動協応を再統合する過程を明らかにする。さらに、【c】モデル化した知覚-運動協応の破綻と直接的に関連する筋骨格系の疼痛認知脳領域を既取得のfMRIデータから脳計算論によって導き、ヒトCRPSおよび神経障害性疼痛患者の運動関連認知機能障害の脳領域を探索する。

3. 研究の方法

【a】上肢の視覚刺激到達動作課題(視覚と体性感覚の相互作用による合目的運動課題):

安静座位の被験者の頭部をテーブル上に設置した顎台を用いて固定する。顎台から40cm離れた距離にプラスチックボードを設置し、

テーブル面から高さ40cmの位置とその左右10cmの位置に合計3点の標的点を示す。各標的点には夜光塗料が塗られており暗所でも位置を視認できる。被験者は健側上肢ないしは患側上肢で被験者の鼻を始点として指示された3標的点のいずれかに対して示指で到達運動（ポインティング動作）を実施し、再び、鼻に戻る往復運動を実施した。3標的点に対して5回ずつ計15回の運動動作を実施した。運動の位置捕捉は、3次元位置磁気計測システム（Fastrack、Polhemus社）によって、被験者の右あるいは左手示指に付けたレシーバーの3次元位置（X/Y/Z座標＋各軸に対する回転）をサンプリングレート120Hzで検出した。データの蓄積と解析は、をワークステーション上で行い、視覚刺激に対する反応速度、運動の安定性（誤差の少なさ）、運動の滑らかさ、最高運動速度・加速度を定量化した。対象は、健常者およびCRPSや神経障害性疼痛を罹患している慢性疼痛患者とした。患者の痛みの評価には、Numerical Rating Scale (NRS) とMcGill疼痛質問表を用い、情動の障害の評価には、Hospital anxiety depression scaleを、日常生活動作の障害の評価にはPain disability assessment scaleを用いた。(A)患肢・健肢×(B)明条件・暗条件×(C)Go課題・Back課題の3要因について、運動の正確さ（始点と標的点を結ぶ直線からのXY平面における逸脱面積）を3-way ANOVAを用いて統計解析した。さらに、被験者の視覚を介した外的空間および自己身体正中認知について subjective body-midline judgment taskによって行い、さらに、内的な空間表象の評価はmental number line bisection taskを用いて行った。

【b】ヒト型ロボットによる知覚-運動協応破綻モデルの開発：

ヒト型ロボット Nao®（仏 Aldebaran 社）は高さ 58cm、全身に 25 の関節を持ち、コンピューター言語 OpenCV プログラムにより自由に動作を設定でき、ヒトと同じ運動を行わせる

ことが出来る。頭部に人工眼としてデジタルカメラ 2 個を備え立体視が可能である。ヒト型ロボットの動作の開発は、アルデバラン社の基本ソフト[OpenCV プログラムに GUI (Graphical User Interface) を導入した Choregraph®]を用いた。ヒト型ロボットに運動を実行させる為の OpenCV プログラムとして、基本的にヒトが脳内で行っている情報処理と出力に基づくことを原則とした。

ヒトが合目的な運動を実行する際には、身体部位の空間的特徴（位置・姿勢など）を認識（身体表象）し、身体表象を実際の身体部位の運動に先立って脳内でイメージとして運動することによって運動の内的モデルを形成し、それをガイド（運動のプログラミング）にして空間的に正しい運動を実際に行う（運動指令）とされている。このようなヒト合目的な運動を実行する際に脳内で行われている体性感覚系と運動系の情報伝達機構（上肢の視覚と体性感覚入力＋目標位置の視覚入力→運動のイメージ形成→運動プログラミング→運動プログラムの筋への出力→運動に応じた感覚再入力）の各ステップを、逆運動理論を用いてヒト型ロボットの OpenCV プログラムで再現した。ヒト型ロボットに対しても視覚刺激到達動作課題（目標視覚刺激に対するポインティング動作）を行わせ、知覚-運動協応の各ステップを障害した際の動作から神経障害性疼痛および CRPS 患肢の知覚-運動協応の破綻をモデル化した。

【c】脳計算論による知覚-運動協応の破綻に関与する脳領域の特定：

CRPS では一次体性感覚系だけでなく後部頭頂葉や前頭前野など様々な脳領域の機能再構築が示されている。CRPS では運動時痛や深部組織のアロディニアを有することが多く、これらの疼痛は運動系と密接に関連する脳領域との関連が示唆される。上記研究方法

【a】および【b】によって得られた CRPS および神経障害性疼痛患者の知覚-運動協応の

異常をヒト型ロボットでモデル化したデータと、既取得の筋骨格系疼痛認知時の脳機能画像 (fMRI) データを Path 解析 (複数の互いに相関・運動し合う事象を直接的/間接的に関連付けて機能的なネットワークを構築する統計手法) によって関連付け、知覚-運動協応破綻の各ステップに特異的な脳領域を特定し画像化することを計画した。

4. 研究成果

【a】上肢の視覚刺激到達動作課題 (視覚と体性感覚の相互作用による合目的運動課題):

明条件では、健肢の到達運動と患肢の到達運動に差はなかったが、暗条件では健肢の到達運動に比して患肢の運動は不正確になった ($p < 0.01$)。Go 課題と Back 課題に差はなかった。また、反応速度については健肢、患肢、その他条件を問わず差が無かった。

外的空間 (身体) 認知に関して、subjective body-midline judgment task では明条件では客観的身体正中を認知できているが、暗条件では患側方向に偏位していた。一方、内的空間認知に関して、mental number line bisection task では健側方向に内的空間の正中認知が偏位していた。外的空間 (身体) 認知と内的空間認知は相関分析を実施すると相関係数が陰性となり負の相関を示していた。自己身体と体外標的の視覚情報の認知が障害されており、上肢の合目的運動の障害の基盤になりうると思われる。

【b】ヒト型ロボットによる知覚-運動協応破綻モデルの開発:

実験【a】で得られたような明条件では健肢の運動に比して患肢の運動は不正確であったのに対して暗条件では患肢の運動は健肢とほぼ同等の正確さであった結果は、ヒトの合目的運動に関して知られる明条件では視覚に依存して運動制御され暗条件では体性感覚で運動制御するとの知見からは、末梢筋

骨格系および脊髄レベルでの異常ではないと言える。神経障害性疼痛および CRPS 患者が示した大脳表象レベルでの合目的運動の異常をモデル化するためにヒト型ロボットを用いた。視覚 (デジタルカメラ) と体性感覚 (各関節のモーター角度) を備え、さらに運動出力 (モーター角度の変化) の 3 要素について、(i) 健常明条件 (標的認知 = 視覚、身体認知 = 視覚) と (ii) 健常暗条件 (標的認知 = 視覚、身体認知 = 体性感覚) を基本とし、(iii) 視覚異常、(iv) 視覚正常 + 運動異常、(v) 体性感覚正常 + 運動異常、(vi) 視覚異常 + 運動異常、(vii) 視覚異常 + 体性感覚正常 + 運動正常、(viii) 視覚異常 + 体性感覚正常 + 運動異常の 8 条件について上肢ポインティング動作を実施し、ヒト患者と同様に XY 平面における運動の正確さを計測した。その結果、(i) の運動の正確さを基準として、(iv) = 患肢明条件と (v) = 患肢暗条件がヒト患者のモデルとして最も適当であり、ヒト患者の運動は運動表象の異常であることが推察された。また、(vi)、(vii)、(viii) の 3 条件では、運動逆計算理論が破綻するため運動自体が実施できない、ないしは、1 施行当たり 10 回の運動実施と補正を繰り返しても標的点到達できず関節モーターが熱暴走し停止してしまうことが発生したため、合目的運動自体が発生しなかった。そのため、これら 3 条件は不正確ながらも運動が実施できる CRPS ないしは神経障害性疼痛患者のモデルとしては不適当であると判断した。

【c】脳計算論による知覚-運動協応の破綻に關与する脳領域の特定:

CRPS では一次体性感覚系だけでなく後部頭頂葉や前頭前野など様々な脳領域の機能再構築が示されており、特に運動機能と関連付けた先行研究では運動前野および後部頭頂葉との関連が示されている (Brain 2007)。また、視覚と体性感覚の統合については運動前野、後部頭頂葉、上側頭溝回の関与が示され

ている (Neuron 208)。これらのことから、本研究課題で、神経障害性疼痛およびCRPS患者では(a)視空間認知および内的空間認知が障害され、明暗条件での運動制御が異なること、(b)運動表象の異常により患者の運動制御機構を説明しうることを明らかにしたことから、これら脳領域と健常ヒト筋痛モデルでのfMRI計測結果(既取得・保有)についてパス解析を行ったが明らかな関連性は無く、侵害受容と難治性疼痛での脳内表象が異なることが示唆された。

CRPS についての研究は、その際立った症状から自律神経機能異常を対象としたものがほとんどであった。しかしながら、1900年のSudeckらの原著(*Arch Klin Chir*1990)でも運動機能異常を指摘しており、国際共同チーム(*Pain* 2010)や我々が厚労省班研究として作成したCRPS判定指標(*Sumitani, Pain* 2010)でも運動機能異常が診断項目の一つとして挙がり、CRPSの運動機能異常の解明は世界的な課題である。CRPSモデル動物や末梢神経損傷モデル動物での運動評価は回転ケージの回転数や自発運動量を評価しているに過ぎず、高次運動機能評価は出来ない。また、ヒトに対する研究ではfMRI等の脳機能画像を用いた脳機能地図化による痛覚認知機構の解明がなされてきているが、CRPSや他の神経障害性疼痛患者を対象とした高次脳機能障害の研究は、情動(痛みへの恐怖など)を主眼にした研究がほとんどであり、高次運動機能を対象とした研究はほとんど無い。CRPSおよび神経障害性疼痛の高次運動機能障害の機序解明に直結する本研究は、世界的にも極めて斬新な研究であると言える。また、脳機能研究をヒト型ロボットによって知覚-運動協応をモデル化して解析する試みは国際的にも独創性が高く、医工連携の新しい融合的学問領域を形成することに寄与したと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

- ・ Sumitani M, Misaki M, Kumagaya S, Yozu A, Otake Y, Osumi M, Miyauchi S. Internally-represented space and its mirror-reversed image of the visuospatial representation: a possible association. *Medical Hypotheses* 2015; 85: 500-5
- ・ Osumi M, Sumitani M, Wake N, Sano Y, Ichinose A, Kumagaya S, Kuniyoshi Y, Morioka S. Structured movement representations of a phantom limb associated with phantom limb pain. *Neuroscience Letters* 2015; 605: 7-11
- ・ Sumitani M, Misaki M, Kumagaya S, Ogata T, Yamada Y, Miyauchi S. Dissociation in accessing space and number representation in pathologic pain patients. *Brain and Cognition* 2014; 90: 151-6
- ・ Yozu A, Haga N, Tojima M, Zhang Y, Sumitani M, Otake Y. Vertical peak ground force in human infant crawling. *Gait and Posture* 2013; 37: 293-5
- ・ 住谷昌彦 大住倫弘 四津有人 熊谷晋一郎. 慢性疼痛の中核性感作. *神経内科* 2015; 83: 114-8
- ・ 住谷昌彦. 慢性疼痛. *薬局* 2015; 66: 97-102
- ・ 住谷昌彦. 複合性局所疼痛症候群タイプ. *Clin Neurosci* 2015; 33: 590-1
- ・ 穂積淳 大住倫弘 緒方徹 住谷昌彦. 難治性疼痛に対する神経リハビリテーション治療. *麻酔* 2015; 64: 734-40
- ・ 住谷昌彦. 痛みの具体性は? (慢性疼痛疾患の評価のコツ). *Med Prac* 2015; 32: 1714
- ・ 住谷昌彦. 慢性疼痛と中核性感作 Up-to-date. *Practice of Pain Management* 2013; 4: 263

[学会発表](計 10 件)

- ・ 住谷昌彦. 中核性感作を考える～脳の観点

から～. “Central” neuropathic pain up-to-date、2013/7/26 (長陵会館・宮城県仙台市)

・住谷昌彦. 慢性疼痛と中枢性感作～Up-to-date～. NeP Academy、2013/7/28 (シェラトン都ホテル・東京都港区)

・住谷昌彦. 神経科学に基づくリハビリテーションアプローチ. 日本ペインリハビリテーション学会、2013/8/31 (九州ビルディング・福岡県博多市)

・住谷昌彦. 痛みと注意の神経基盤. 日本臨床神経生理学会、2013/11/7 (県民文化ホール・高知県高知市)

・住谷昌彦. CRPS の発症機序を探る～末梢性か？中枢性か？～. 日本手外科学会、2014/4/18 (沖縄コンベンションセンター・沖縄県那覇市)

・住谷昌彦. 痛みの感覚と情動認知の脳メカニズム. 日本麻酔科学会、2014/5/16 (神戸ポートピアホテル・兵庫県神戸市)

・住谷昌彦. 認知神経科学に基づく痛みの理解とその診療-No Brain, No Pain-. 日本バイオメディカルファジーシステム学会、2014/11/18 (昭和大学・東京都品川区)

・住谷昌彦. 中枢神経系と痛み. 日本神経科学会、2015/5/18 (国立京都国際会館・京都府京都市)

・住谷昌彦. 神経障害性疼痛に対する神経リハビリテーションの応用とそのメカニズム. 千葉件理学療法士学会、(京葉銀行文化プラザ・千葉県千葉市 2015/5/22

・大住倫弘 住谷昌彦 和気尚希 佐野佑子 一ノ瀬晶路 四津有人 熊谷晋一郎 國吉康夫 森岡周. 到達運動計測による複合性局所疼痛症候群のフィードフォワード制御の特性抽出. 日本運動器疼痛学会、2015/12/13 (名古屋国際会議場・愛知県名古屋市)

[図書](計 1 件)

・住谷昌彦. 痛みの診療ベストプラクティス. メディカルレビュー社、2013, p159

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

住谷昌彦 (SUMITANI, Masahiko)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号: 80420420

(2)研究分担者

宮内哲 (MIYAUCHI, Satoru)

国立研究開発法人情報通信研究機構・脳情報

通信融合研究センター・企画室嘱託

研究者番号: 80190734

四津有人 (YOZU, Arito)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号: 30647368

(3)連携研究者

なし