

健常及び片麻痺ラットのタスク訓練における
応答類似動作誘発の学習促進効果

佐野 宙人

システム情報工学研究科
筑波大学

2014年 3月

目次

第1章	背景.....	1
1.1.	運動感覚と学習促進.....	1
1.2.	神経の可塑性と学習の関係.....	1
1.3.	学習とリハビリテーションの関係.....	3
1.4.	ロボット技術を用いた運動感覚提示.....	3
1.5.	本研究の位置づけと目的及び有用性.....	3
第2章	応答類似動作誘発システム及び実験方法の開発.....	6
2.1	実験対象の選定.....	6
2.2	ラット用いた実験の妥当性.....	6
2.3	実験装置.....	9
2.3.1	装置概要.....	9
2.3.2	応答類似動作誘発システム.....	10
2.4	実験方法.....	13
2.4.1	実験概要.....	13
2.4.2	レバー駆動側及びレバー駆動タイミング.....	13
2.4.3	実験タスク.....	15
2.5	統計解析.....	18
第3章	健常ラットにおいて学習促進に影響する条件.....	19
3.1	健常ラットの実験目的・条件.....	19
3.2	実験結果.....	19
3.2.1	Compatibility condition 変更後の学習日数による影響.....	22
3.2.2	レバー駆動条件間の ER 及び RT の差.....	24
3.2.3	レバー駆動発生回数の差.....	28
3.2.4	レバー駆動反対側前肢の動き.....	30
3.3.1	レバー駆動タイミング.....	31
3.3.2	レバー駆動時及び自発応答時の前肢に加わる力変化.....	32
3.4	健常ラットの実験結果からの考察.....	33
3.4.1	ER と RT による学習速度評価.....	33
3.4.2	レバー駆動による学習促進効果.....	33
3.4.3	皮膚感覚変化及び α 運動ニューロン活動と学習促進効果の考察.....	34
3.4.4	レバー駆動タイミングと学習促進効果の考察.....	36
3.4.5	レバー駆動側・タイミングと学習促進・遅延効果の考察.....	37

3.5	健常ラット実験に関するまとめ	38
第4章	脳損傷ラットにおいて学習促進に影響する条件	39
4.1	実験概要	39
4.1.1	脳損傷ラットの実験目的・条件	39
4.1.2	脳損傷の作成方法・時期	39
4.1.3	予想される脳損傷の影響	40
4.2	脳損傷ラットによる実験結果	41
4.2.1	脳損傷の影響	41
4.2.2	reversal 後の ER 及び RT の変化	42
4.2.3	刺激前肢とレバー駆動条件間の比較	43
4.2.4	レバー駆動による前肢動作	44
4.3	脳損傷ラットの実験に関する考察	45
4.4	脳損傷ラット実験に関するまとめ	46
第5章	総括	47
謝辞	49	
参考文献	50	
研究業績	55	

图表目次

Figure 1-1	Previous rehabilitation study and target area of this study.....	4
Figure 2-1	Effect of speed-accuracy trade-off.	8
Figure 2-2	Apparatus.....	9
Figure 2-3	Lever-activation device..	11
Figure 2-4	Spring to lift a footstall.....	11
Figure 2-5	Active Lever (inner structure)	12
Figure 2-6	Backside view of active Lever	13
Figure 2-7	Flow chart.....	16
Figure 2-8	Time chart of five successive trials in the compatible condition.	17
Figure 2-9	Change of reward period.	17
Figure 3-1	Training days required for task learning.	20
Figure 3-2	Learning curves.....	21
Figure 3-3	Distribution of daily ER and median RT.	22
Figure 3-4	ERs on the day before reversal (day 0) and five days (days 1 to 5) after reversal in third and fourth training period.	24
Figure 3-5	Correlation between the number of training days required for reaching the learning criterion and ER on days 4 and 5 after reversal.	25
Figure 3-6	Effects of the lever-activation condition on ERs and median RTs.	26
Figure 3-7	Effects of the lever-activation condition in the relationship between ER and median RT.	27
Figure 3-8	Distribution of RTs for success trials in the all groups.....	28
Figure 3-9	The number of lever-activations at the four lever-activation times.....	29
Figure 3-10	The number of lever movements opposite to the lever-activation side.....	30
Figure 3-11	Histograms of lever-activation time	31
Figure 3-12	Change of force on levers	32
Figure 3-13	Hypothetical schematic diagrams of releasing a lever.....	35
Figure 3-14	Rat body's swung back by the lever activation.	35
Figure 3-15	Difference of RT histogram between success and error trials	37
Figure 4-1	Lesion (photothrombosis).	40
Figure 4-2	Days required for reaching the learning criterion.....	41
Figure 4-3	Changes in ER after task reversal	42
Figure 4-5	Interaction on ER between stimulated forepaw and lever activation condition....	43
Figure 4-6	No activated side lever release caused by lever activations.....	44
Figure 4-7	Signal flow in task learning and motor learning	45

Table 2-1	Experimental condition	14
-----------	------------------------------	----

第1章 背景

1.1. 運動感覚と学習促進

運動感覚は、運動学習のみならず認知学習においても重要であるとされている。運動感覚は、身体の動きによって生じる感覚として定義され、自発的な動作や他動的な動作によって誘発される固有感覚や皮膚感覚を含む。運動感覚は正確な身体位置を知覚するためや運動学習において正確に体を動作させるためのフィードバック情報として利用されている[2, 3]。運動感覚の欠如は不正確な運動を引き起こすことが知られており、例えば、舌の触覚が刺激物や麻酔によって鈍らされると、舌によって操作する人工装具の操作正確性が減少する[4]ことが報告されている。また、運動感覚は認知学習においても使われていると考えられる。皮膚の接触による物体の形状認識は、指や腕を自発的に動かすことで促進されることが報告されており[5-7]、これは指や腕の動作によって生じる皮膚及び固有感覚が認知学習に寄与していることを示唆している。さらに、皮膚への追加刺激という形で加えられる、強調された運動感覚も、乳癌を発見するという認知学習のトレーニングにおいて学習を促進すると報告されている[8]。よって、運動感覚は様々な学習プロセスに用いられている重要な要素の一つとすることができる。

運動感覚はリハビリテーションにおいても重要な要素の一つであるとされている。幻肢痛の治療に用いられる鏡療法[9-11]では、健側を治療部位(反対側)と重なるよう鏡に写し、鏡を見ながら健側を随意に動かすことで、治療部位の四肢が動いているような視覚的なフィードバックを与えることで治療部位(反対側)の幻肢痛の軽減を可能とする。この治療方法は、幻肢痛の軽減以外に、脳損傷などによる麻痺に対しても適用されてる。また、脳損傷等により下肢機能に障害を負った患者に対してロボットを用いた動作支援によって関節角度変化という運動感覚を提示するリハビリテーション手法も近年研究されており、リハビリテーションにおいては歩行速度や歩幅が改善していることが報告されている[12-15]。

1.2. 神経の可塑性と学習の関係

運動や認知の学習、リハビリテーションといった広い意味での学習においては、脳の可塑性変化が重要な役割を果たしていると考えられている。脳の可塑性は、脳への外界からの刺激等による神経ネットワークが機能的・構造的に変化する[16, 17]ことで生じるとされている。脳の可塑性については、四肢の喪失後に脳の体性感覚マップ[18]が変化し、喪失した四肢を支配していた領域に周辺領域が上書きされるように支配領域がすることも報告されている[10, 16, 17]。一方、脳梗塞などによって脳の一部が破壊された時にも脳機能の再マッ

ピングが行われるとされており[19, 20]、脳機能の回復に貢献しているとされている。損傷後に損傷部位に近い部分の脳活動が活性化する[21]ことから、機能回復のために可塑性を発揮する際には、その部位の活動が活性化することが重要であると考えられている。よって、損傷周辺部位や関連部位の活動を意図的に活性化することで脳損傷後の機能回復や学習をを促進する可能性があり、そのために様々な手法が研究されている。関連部位の可塑性を促進する手法として、VR(Virtual reality)を用いた視覚的なフィードバックによる運動感覚の強調提示[22]や、ロボット技術を用いて身体に外力を加えることによる自発的な動作の再現が関連部位の神経活動を活性化させる[23]ことが知られている。

脳の可塑性変化の原理は、神経ネットワークを構成するニューロン間のシナプス結合強度が変化することだとされている。ニューロン間の結合強度変化の法則としては、1949年にカナダの心理学者 Donald Hebb が提唱した仮説であるヘブ側が存在する[24]。これは、「ある細胞 A の軸索が細胞 B を発火させるために十分近くにあり、繰り返しあるいは持続的にその発火に係わるとき、成長プロセスや代謝変化が一方あるいは両方の細胞に発生し細胞 B を発火させる細胞の一つとしての細胞 A の効率が向上する」というものである。この仮説は、後に Bliss らによる研究において、貫通線維路を繰り返し刺激した際にシナプス応答が増加する現象が確認されたことで、長期増強 (LTP:long-term potentiation) と呼ばれるシナプス可塑性の発見によって確かめられた。また、Markram らは、二つの神経細胞の発火タイミングによって結合が強化される場合とそうでない場合があり、神経細胞の発火タイミングもまた重要であることを示した[25]。

以上のようなシナプス結合の強化・減弱によって、損傷によって失った機能回復もなされるとされている。CI療法(Constraint induced movement therapy) [26]の研究において報告されている麻痺側の強制的な使用による機能回復や、麻痺側の不使用による機能低下はシナプス結合の強化・減弱が原因の一つであると考えられる。また西村らは、サルを用いた実験において、大脳皮質からの信号を遅延して伝えることで、大脳皮質と脊髄の結合強度を変化させられることを報告している[27]。よって、神経の損傷によって失った機能を回復させるために、失った機能に関連した部位を活性化させ、シナプス結合の強化・減弱を促進し、神経ネットワークの再構築をはかることは有効であると考えられる。川平は、促通を用いて随意運動に必要な神経路を再建・強化する反復促通療法を提案している[28]。

しかし、関連部位の脳活動の活性化と機能的な回復の関連性について未解明な部分が多く、どのように関連部位を活性化させることが実際の機能回復により効果的であるかについてはまだ分かっていないことが多い。また、損傷後でも、急性期や慢性期で脳の活動には違いがみられ、損傷直後の脳の活性化は脳の細胞死を拡大させる可能性があるなど、損傷後の時期によっても適切な回復促進方法は異なってくる。

1.3. 学習とリハビリテーションの関係

リハビリテーションにおいて神経の可塑性は重要な要素であるが、一方、通常の学習も可塑性による神経系の変化であるとされている。脳機能障害によって失った運動機能回復のためのリハビリテーションでは、「失われた機能の再獲得」と「低下した運動機能の強化」の二つが行われていると推測される、一方、通常の学習において生じる変化も新しい運動や対応関係の学習と、運動における巧緻性の向上といったように分けて考えることができる。このように分けたとき、両者ではよく似た現象が脳において行われていると考えられる。よって、運動機能回復のために行われるリハビリテーションは学習の一種であると考えられる[29]。

1.4. ロボット技術を用いた運動感覚提示

リハビリテーションにおける運動感覚提示による学習促進では、より効果的な回復や人的コストの軽減を期待して、ロボット技術を用いた機械的な動作支援によるリハビリテーションが盛んに研究されている。上肢を対象にしたリハビリテーションの研究例では、被験者がロボットハンドを着用し握力をアシストした状態でゲームを行い、その結果回復効果が得られたというものがあり、この際に脳の感覚運動野が活性化したことも示されている[23]。また下肢を対象としたものでは、主に歩行動作に対する支援が研究されており、歩幅や歩行速度が向上したことが報告されている[12-15, 30]。これらは、脳へ送られた運動感覚によって脳内の学習プロセス[31]が、促進されたと考えることができる[32, 33]。よって、ロボット技術を用いて動作支援による運動感覚提示が、リハビリテーションにおける学習促進のための重要な要素の一つであると考えられている。

1.5. 本研究の位置づけと目的及び有用性

運動を伴う学習やリハビリテーションの促進には運動感覚が重要な要素であるとされている。学習においては、感覚の喪失による運動や認識の正確性の低下や、感覚の強調による物体認識のトレーニングにおける成績向上が報告されている。リハビリテーションにおいては、従来手法では鏡療法[9]が存在し、視覚的な動作のフィードバックによって幻肢痛が軽減するという効果が確認されている。また近年では、ロボットハンドとディスプレイを用いて被験者の動作に対して支援等を行う装置[34]や、VR 技術を使用して感覚のフィードバック提示を強化する装置[22]等、新しい技術を用いて運動感覚を提示してリハビリテーシ

ョンからの回復を促進する研究も行われている。特に近年注目されている手法として、外骨格型ロボットを用いた動作支援により、患者の回復を促進することを目的とした研究が行われている。上肢に対しては、握り動作に対する動作支援装置が研究されている[23]。下肢に関しては、歩行動作を支援する装置が研究されており、歩行速度や歩幅と行った点において回復効果が報告されている[12-15, 30]。

運動感覚の提示によって学習・リハビリテーション促進を行う際には、運動感覚の提示方法、提示タイミング等、より良い促進効果得るために調整すべきと考えられる様々な要素が存在する。しかし、先行研究においては、運動感覚の提示による学習促進効果を得るためには、どの要素が重要であるかについては十分な検討がなされているとは言いがたい。そこで、本研究では、運動感覚が学習促進に及ぼす際に、どのような要素が重要であることを明らかにすることを目的として研究を行う。そのため、健常及び脳損傷ラットを使った動物実験を計画立案し、Choice reaction time task を元に学習タスク中に応答類似動作の誘発を行い、応答類似動作より発生する運動感覚によるラットの学習への影響を定量的に調べる。

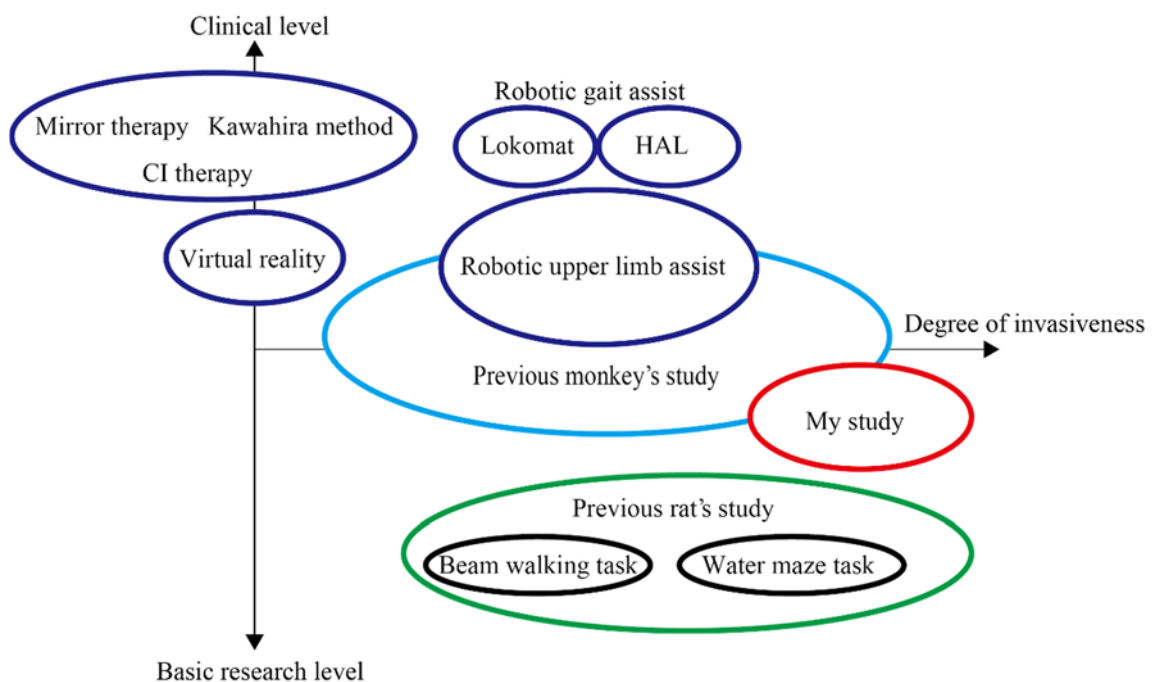


Figure 1-1 Previous rehabilitation study and target area of this study.

ロボット技術を用いたラットにおける学習やリハビリテーションの研究としては、ラット前肢のリハビリテーション用実験装置の開発[35]や、ラット後肢歩行用装置の研究[36]、ラットのひげの感覚を回復する装置の研究[37]が存在する。しかし、ラット上肢に対して自発的な動作と同様の運動感覚提示を行い有効な学習促進効果を示した研究はこれまで存在しない。先行研究に対する本研究の目的とする位置づけを Figure 1-1 に示す。以上、本研究の目的が達成されれば、ヒトの学習・リハビリテーション技術の向上を行うことができ、脳梗塞などによる後遺症をより効率的に回復するための治療法・装置の開発に繋げることができると期待される。

第2章 応答類似動作誘発システム及び実験方法の開発

2.1 実験対象の選定

応答類似動作誘発による学習促進手法の開発を行うにあたって、ヒトを対象に実験を行うには様々な制約が存在する。まず、ヒトを対象に実験を行う際には、倫理的な理由から、脳に対する侵襲的操作が困難である点が挙げられる。治療を目的とした脳への侵襲操作は、パーキンソン病患者への脳深部刺激療法(DBS:Deep Brain Stimulation)等が一部で行われている[27, 38]が、一般的には、後遺症などの悪影響が予想される人為的な脳機能の破壊や、脳機能の破壊を伴う対照実験はヒトにおいては困難である。次に、損傷の程度や患者の症状の程度や年齢といった諸条件にばらつきがあることである。比較群間において、本来比較を行いたい要素以外に上記の要因等が影響してくるため、他の要因による影響の可能性の考慮やサンプル数を十分に多く用意する必要性が生じる。またそれ以外の要因として、通常のリハビリテーションにおいては経験的に有効性が示されている治療法や保険適用可能な治療法など、他の治療を平行して行うことが多く、新しい手法の影響を比較する際に単一の影響だけを見ることが困難であるという問題も存在する。

上記の問題を解決するためには動物実験が適しており、特に高次脳機能の研究においてはサルがヒトとの身体構造や脳機能の類似性という点において良く用いられてきた[39, 40]。しかし一方でサルは実験動物の中では飼育や繁殖が困難であり、十分なサンプル数の確保や、年齢や性別・飼育環境の統一といった点については十分な解決策とはなっていない。そのため、本実験では、比較的飼育や繁殖が容易でサンプル数が多く取ることができ、比較のためのコントロール実験が行いやすいラットを用いて実験を行うこととした。

2.2 ラット用いた実験の妥当性

一方で、比較的単純な脳機能の解明研究では従来ラットやマウスが用いられてきた。ラットを用いた学習実験における、主な従来手法としては、リーチングタスク[41]や beam walking task[42]、water maze task[43]などが挙げられる。これらの実験では、ラットの記憶や学習といったものを評価可能であり、脳損傷の影響を調べる実験でも用いられている。しかし、応答類似動作の誘発による運動感覚提示の学習への影響を調べる目的で上記の手法を用いる場合、ラットの応答動作が全身運動を伴うため応答類似動作の誘発が困難であり、また反応時間を精度良く計測することができない点や、beam walking task 及び water maze task では、感覚機能と運動機能の左右差を個別に評価することができないといった点で問題が存在した。

そこで本研究では、Choice reaction time task [1]を元に、応答類似動作の誘発を行えるよう実験環境を変更して実験を行った。Choice reaction time task はラットに左右の前肢を用いて、刺激に対する応答を学習させるタスクである。この手法の特徴としては、初期姿勢の制御、応答動作の最小化、左右前肢を用いた逆転学習の導入によって、先行研究で示された、応答類似動作誘発の困難さ、反応時間の高精度計測、感覚・運動機能の左右差の計測といった、ラットへの応答類似動作誘発によるリハビリテーション実験における問題点を解決していることが挙げられる。初期姿勢の制御とは、実験タスクを開始する際に、毎回同じ姿勢となるようにトレーニングを行うことであり、実験開始時の姿勢のばらつきをなくすとともに、毎回同じ条件で応答類似動作誘発が可能となる。応答動作の最小化とは、タスク中にラットが行う応答動作を腕の上下動のみとすることであり、このため条件刺激からラットの応答までの時間を正確に計ることが可能となる。左右前肢を用いた逆転学習の導入は、左右の独立した応答動作の計測を可能としている。これによって、従来方法では不可能であった高精度な反応時間の計測や左右前肢の機能差の検出を可能となる。

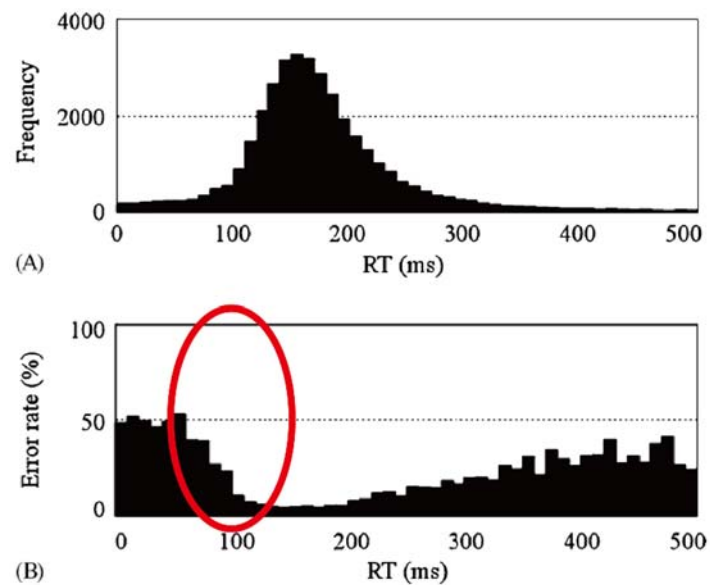


Figure 2-1 Effect of speed-accuracy trade-off [1]. Red ellipse shows the effect of speed-accuracy trade-off. In the ellipse, error rate is higher in shorter RT (Reaction Time).

この実験プロトコルを用いた先行研究[1]では、速度正確性トレードオフ[44]や刺激応答適合性[45]、試行間効果[46, 47]などが確認されている。速度正確性トレードオフは、Figure 2-1 中の赤楕円で囲んだ部分で示すように、応答動作を速く行おうとするとタスクの成功率が低下する関係性を示している。刺激応答適合性は刺激側と応答側が同一であると、そうでない場合に対してタスクの成功率や応答速度が速くなる関係を示しており、サイモン効果[45]と関連性がある。試行間効果は連続してタスクを行う場合に、前にタスクと次のタスク刺激-応答の関係が同じであると応答速度が速くなると行った試行間の関係を示している。これらの諸特性はヒトのもつ特性と同じであり、このタスクを用いたラットの実験結果からヒトにおける実験の結果を推測することができると考えられる。

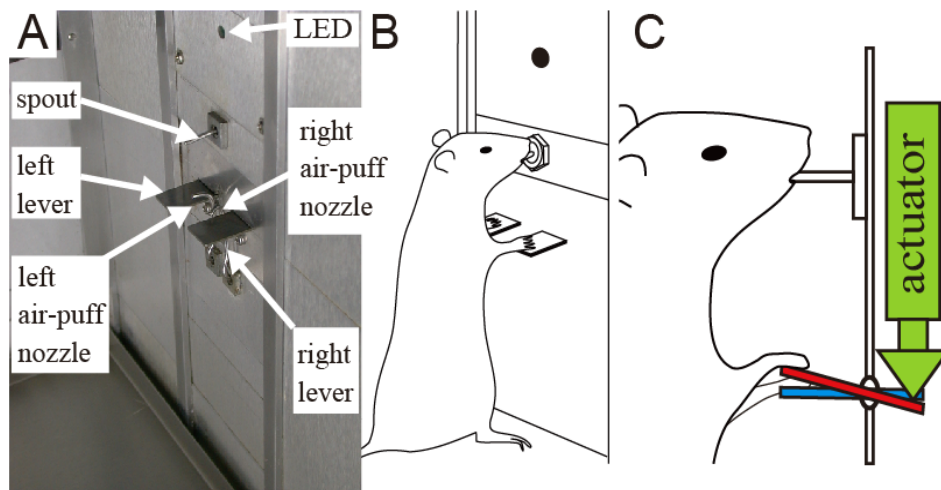


Figure 2-2 Apparatus. (A) The front panel of the operant box. (B) The posture of the rat in front of the panel during task execution. (C) The mechanism to lift a forepaw with a solenoid actuator behind the panel.

2.3 実験装置

2.3.1 装置概要

本研究で行う動作支援のための装置を含んだ実験システムを Figure 2-2 に示す。装置内の前面パネルには空気刺激用ノズルと応答用のレバーが左右に設置されており、ラットは Figure 2-2 (B) に示すように立ち上がった状態でレバーに両手を乗せてタスクを行う。空気刺激用ノズルは、ラットに左右どちらかの空気刺激を与える。空気刺激用ノズルやレバーの背後には、ラットに対して動作支援を行うためのアクチュエータが設置されている。アクチュエータは支点を挟んでラットの反対側に位置している部分のレバーを押すことで、ラットがレバーを押し下げている場合にその前肢をレバーを介して持ち上げることができる(Figure 2-2 (C))。このレバーにかけたラットの前肢を強制的に持ち上げる動作を、「応答類似動作の誘発」と呼び、動作支援としてタスク中にラットに行うこととした。タスク中、学習を促進するための報酬として、Figure 2-2 (A) 中の Spout より約 10mL の 3% 砂糖溶液がラットに与えられる。二つのビーブ音発生器が前面パネルの裏に設置されており、うち一つはトライアルの成功を知らせ(2.8 kHz 断続音, 断続回数 700 回 / min, M2BJ-BH24E-D, Omron, Japan)、もう一方はトライアルの失敗を知らせる(2 kHz 連続音, M2BJ-B24-D, Omron, Japan)。これらの音はラットが聞き取ることが可能な周波数及び音量である[48-51]。装置内を照らす照明と、ホワイトノイズを発生させるスピーカーも設置されている。実験中のラットの様子はビデオカメラによってモニターされており、装置は全て PC のプログラムによって制御・計測されている。

2.3.2 応答類似動作誘発システム

実験装置のうち、アクチュエータやセンサ等を備えた応答類似動作誘発システムを Figure 2-3 に示す。応答類似動作誘発システムは、レバー駆動を行うソレノイドアクチュエータ(新電元 S-75 プッシュタイプ)、レバーの上下動を検出する光センサ(EE-SX670, Omron)、ラットがレバーを押している時以外にレバーを上向きに保つ役割をもつマイクロスイッチ、アクチュエータの動力を必要な場合のみレバーへ伝達する footstall から構成されている。

Figure 2-3 (B)は実験タスク中でラットがレバーを押し下げている状態を示しており、このときレバーと footstall は接触している。Figure 2-3 (C)はタスク応答時やタスク開始前にラットがレバーから前肢を離している状態を示しており、この時レバーはマイクロスイッチに含まれるバネの力で上位置にある。Figure 2-3 (D)はアクチュエータが動作してレバー駆動が行われた状態を示しており、アクチュエータによって footstall が押し下げられ、レバーと接触している(Figure 2-4(B))。この時、アクチュエータの力によりラットがレバーに前肢を載せている状態でもレバーが上位置になっている。このアクチュエータによるレバー駆動に伴い生じるレバーの上昇及びその時の前肢の持ち上がりが、ラットの応答動作と似ていることから、これを応答類似動作と呼び、レバー駆動によって行われる動作支援とする。

レバー部分の内部構造を見やすくするために部品の表示を省略した 3DCAD 図を Figure 2-5 に示す。図中赤で示したものが電磁ソレノイド、紫がマイクロスイッチ、黄が光センサ、緑がレバー、茶がソレノイドからレバーに力を伝達する部品(footstall)である。

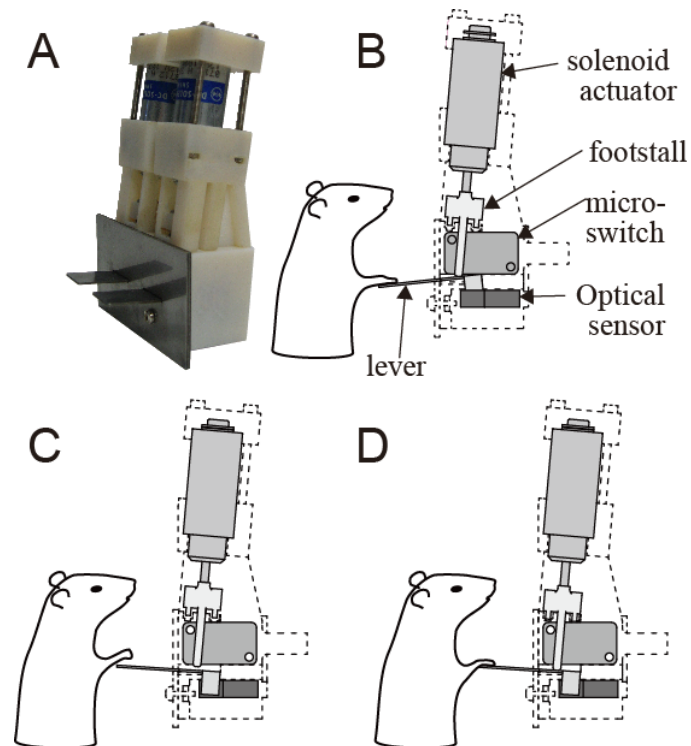


Figure 2-3 Lever-activation device. (A) Photograph of the device with two solenoid actuators placed behind the levers. (B) Side view of the device and rat's posture during the foreperiod in which both the levers are depressed by the rat. The lever-activation mechanism consists of a solenoid actuator, a footstall, a micro switch, and an optical sensor. The footstall moves the lever arm behind the front panel downward by activating the solenoid actuator. The micro switch returns the lever back to the "up" position. The lever movements are detected by the optical sensor. (C) During a non-lever-activation trial, the solenoids and footstalls are not activated and the rat voluntarily releases one of the levers. Note the gap between the footstall and the lever. (D) During a lever-activation trial, the solenoid actuator moves the footstall downward and thereby elevates the lever and the rat's arm behind the front panel.

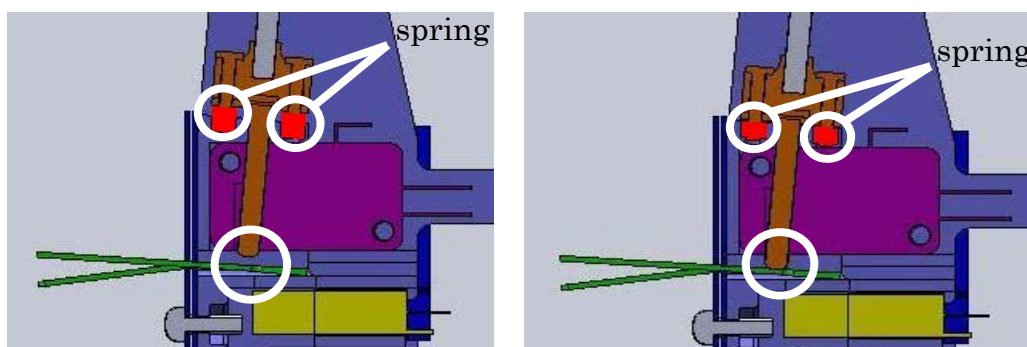


Figure 2-4 Spring to lift a footstall

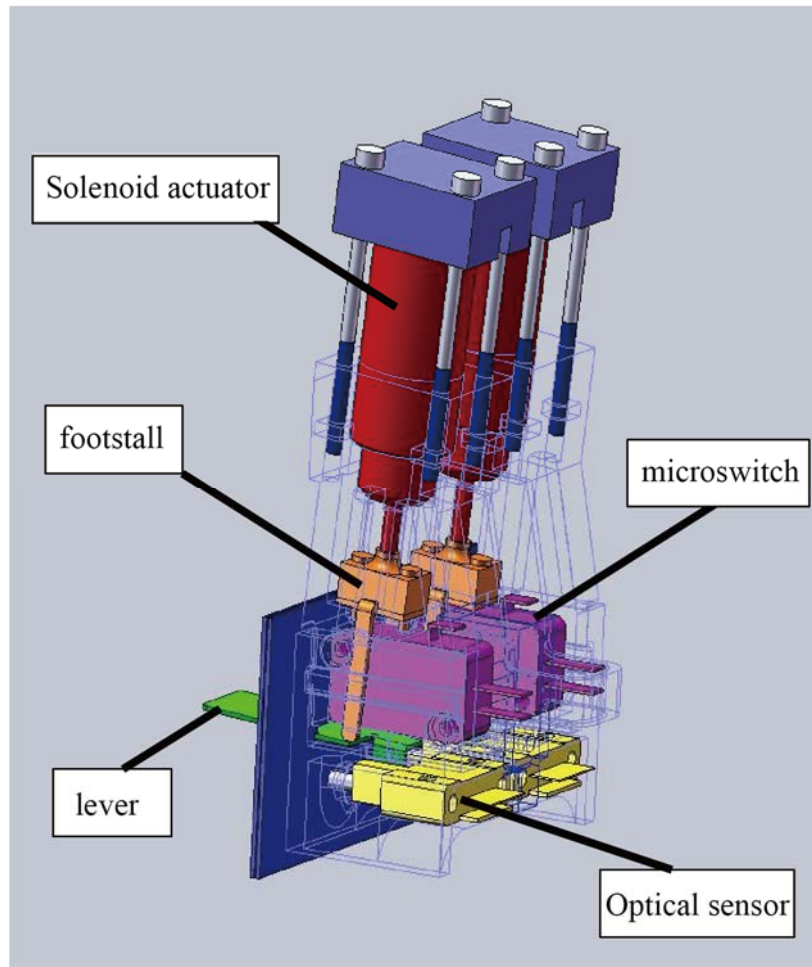


Figure 2-5 Active Lever (inner structure)

ラットへ外部から応答類似動作誘発を行うために必要なアクチュエータの要求仕様は以下の基準とした。(i)ラットへ応答類似動作誘発を行うという点から[1]で示されるラットの平均的な応答速度である 150ms 程度と比較して十分速い応答速度であること。(ii)レバー部分の実験装置のまわりにあるものと干渉しないために小型であること。(iii)ラットはレバーに手をかけた際にもレバーを上げることができる力を出力できること。過去の実験から、ラットがレバーへ加える力の大きさ最大で 100g 程度であったため、レバー端で 200g の力を出力できるアクチュエータであること。(iv) 1 匹あたり 200 回、一日 10 匹、として数年間使用可能な耐久性があること。今回は以上の要求仕様を満たすため、電磁ソレノイドを用いた。電磁ソレノイドは、(i)動作速度が速い (~ 5 ms)、(ii)小型 (直径 14.2 mm・全長 68.6 mm)、(iii)十分な力出力 (ストローク 1mm で約 4N)、(iv)耐久性 ($>2,000,000$) 等の特徴を持っており、上に上げた本実験の要求仕様を満たす。実験装置に取り付けた状態のソレノイドアクチュエータを Figure 2-6 に示す。



Figure 2-6 Backside view of active Lever

2.4 実験方法

2.4.1 実験概要

運動感覚提示による学習促進効果を得るために重要な要素を明らかにし、学習やリハビリテーション技術の向上に繋げるために、Choice reaction time task に応答類似動作誘発システム及びレバー駆動動作を加えた実験を行った。まず健常ラットにおいて、応答類似動作誘発タイミングやレバー駆動方法を変化させ学習速度の比較を行い、学習促進に影響する要素およびタイミングによる影響を調べた。次に脳損傷のラットを用いて実験を行い、健常ラットから得られた促進に影響する要素及びタイミングが、特定の脳損傷でも学習を促進するかを調べた。本研究では、健常ラット 36 匹、脳損傷ラット 8 匹の計 44 匹のラットを用いて実験を行った。

2.4.2 レバー駆動側及びレバー駆動タイミング

本実験では、レバー駆動側を正応答側、又は誤応答側の 2 種類用意し、変更することでラットへ与える運動感覚の提示方法を変化させ、その差による学習速度への影響を調べる。正応答側、又は誤応答側レバー駆動の定義は下記の通りである。例として空気刺激が右側に与えられた場合に、同側の右側レバーを離すと正解の応答となる場合を考える。右側空気刺激に対して、正解側となる右側のレバー駆動を行う場合が正応答側レバー駆動であり、

一方、右側空気刺激に対して不正解側となる左側のレバー駆動を行う場合を誤応答側レバー駆動である。また、レバー駆動を行うタイミングについても、駆動時刻を変化させ、複数の駆動タイミングを用意した。レバー駆動タイミングはラットの自発的な応答頻度を元に、応答頻度が高いタイミングを中心に均等に、空気刺激後 120ms, 220 ms, 320 ms, 420ms の 4 条件とした。

健常ラットでは 4 種類のレバー駆動タイミング(空気刺激後 120 ms, 220 ms, 320 ms, 420 ms)、及び 2 種類のレバー駆動側(正応答側、誤応答側)とし、8 グループで比較を行った。またそれ以外に比較用としてレバー駆動を伴わない Control グループを用意した。一方、脳損傷ラットの実験では、1 種類のレバー駆動タイミング(220 ms)における 2 種類のレバー駆動側(正応答側・誤応答側)とした。またそれ以外に比較用としてレバー駆動を行わない群を 2 グループ(脳損傷 有・無)を用意した。全ラットの実験条件を Table 2-1 に示す。

Table 2-1 Experimental condition.

Lesion	Lever activation condition		Number of rats
	Lever activation time	Lever activation side	
No	No lever activation (Control)	-	4
	120 ms	Correct side	4
		Incorrect side	4
	220 ms	Correct side	4
		Incorrect side	4
	320 ms	Correct side	4
		Incorrect side	4
	420 ms	Correct side	4
		Incorrect side	4
	Right brain	No lever activation	-
220 ms		Correct side	4
		Incorrect side	4

2.4.3 実験タスク

本研究では学習実験として、ラットに Choice reaction time task に加えて、アクチュエータからのレバー駆動による応答類似動作の誘発を伴うタスクを行わせた。また、学習促進メカニズムの解明のため、レバー駆動条件を様々に変化させることでその影響を調べた。タスク中の実験手順のフローチャートを Figure 2-7 に、タイムチャートを Figure 2-8 に示す。ラットは前肢により二つのレバーを押し下げた状態でトライアルを開始する。ラットは前肢への空気刺激に対して、レバーを押し下げている左右の前肢のうち、刺激された前肢 (compatible condition)、または刺激された反対の前肢 (incompatible condition)、を離すことで応答するようにトレーニングされる。その応答が正解であれば報酬として砂糖溶液が与えられる。ラットに対して可能な限り早く応答させるために、報酬はラットの応答時間が速いほど多く与えられる。応答時間 (RT) は空気刺激時刻と、レバーが上がったことが光センサによって感知された時刻の差で定義され、Figure 2-9 に示すように 200-400ms の間で早いほど報酬が多く与えられる。正解の応答であった場合、その回のトライアルは終了し次のトライアルが開始される。もし応答が不正解であった場合、報酬は与えられず、次トライアル開始前に、空気刺激側が同じである Correction trial が追加で行われる。Correction trial においては、Non correction trial と同側に空気刺激が行われ、その後あらかじめ決められた時間後にレバー駆動によって応答類似動作が誘発される。レバー駆動後は、レバー駆動により誘発された応答類似動作を学習させるためラットへ報酬(砂糖溶液)が 200 ms 与えられる。トライアルは通常 1 日あたり 100 回以上行われ、1 日の Non correction trial からエラー率 (ER) が計算される。日々のトレーニングにより ER は徐々に減少していき、設定された学習基準である $ER < 15\%$ かつ 1 日のトライアル数 100 回以上を満たした場合に Compatible condition と Incompatible condition の関係が入れ替えられる。1 つの compatibility condition が入れ替わるまでを 1 つの training period として定義する。本研究においては全てのラットが 4 番目の training period まで実験を行った。

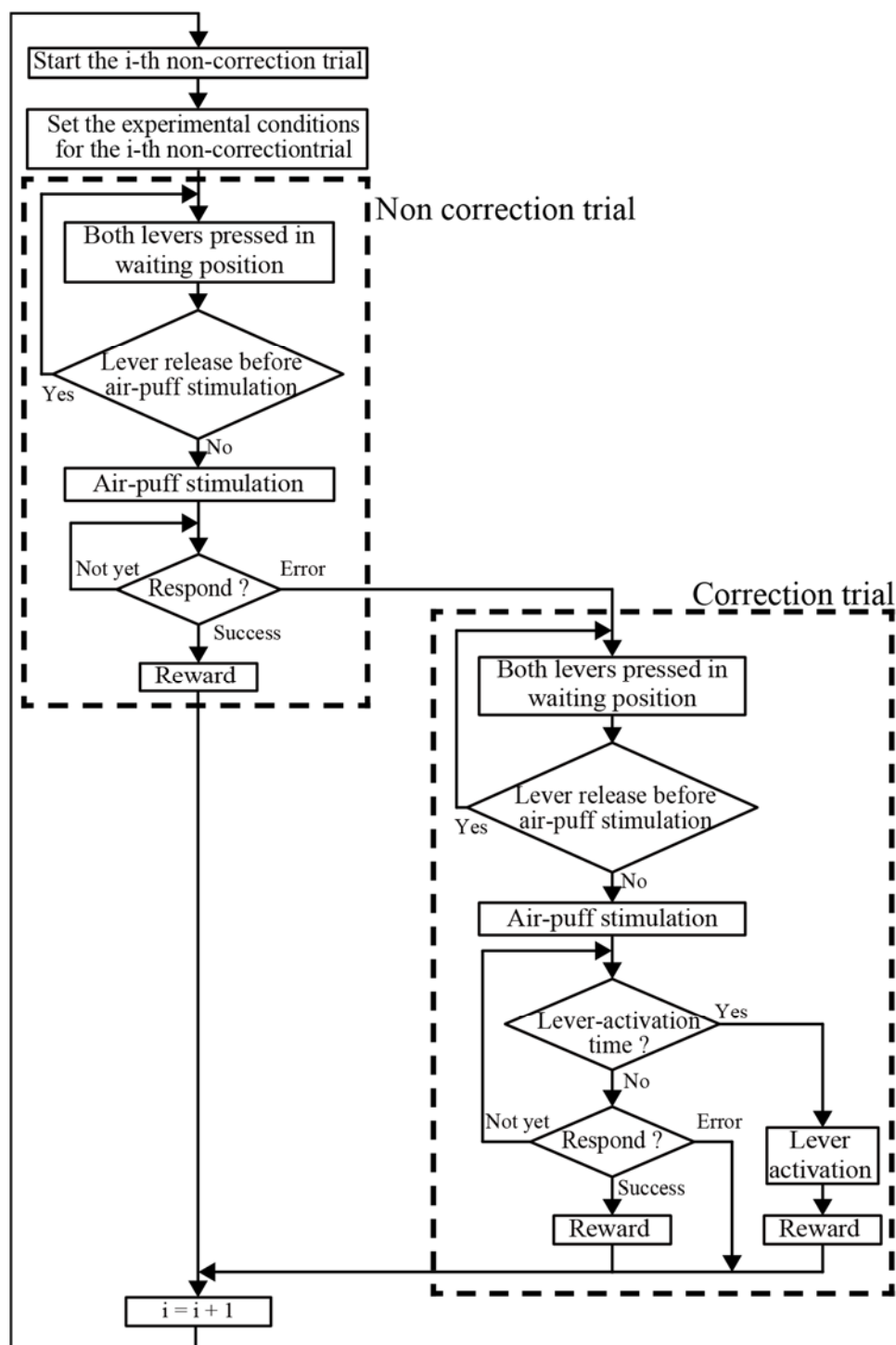


Figure 2-7 Flow chart. The task consists of non-lever-activation and lever-activation trials. A lever-activation trial occurs every time after the rat making an error in the non-lever-activation trials.

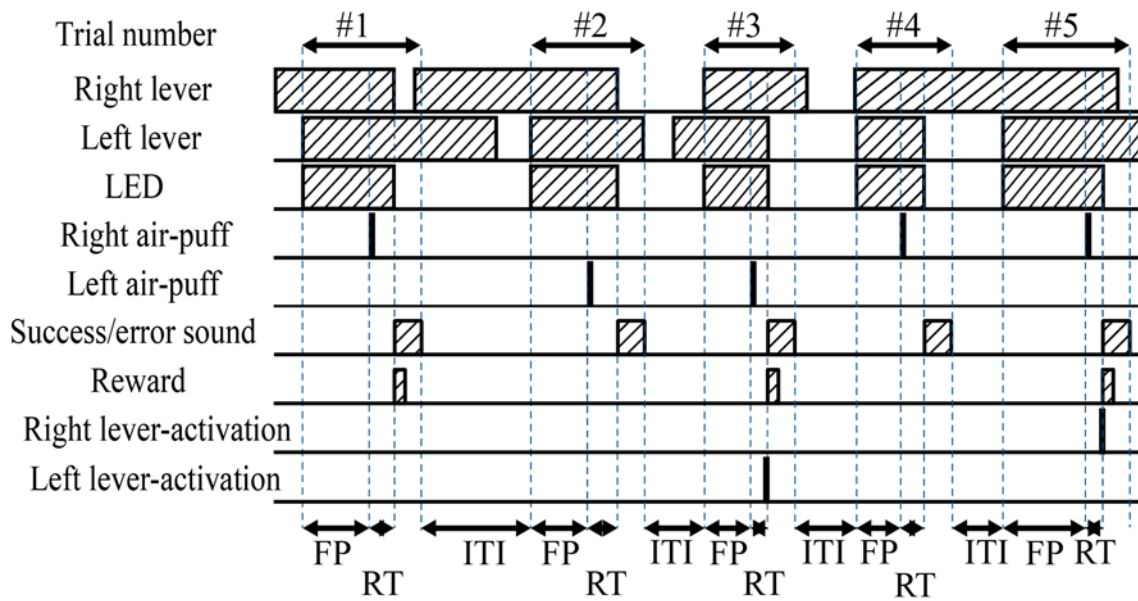


Figure 2-8 Time chart of five successive trials in the compatible condition. Trials #1, #2, and #4 are non-correction trials. In trial #1, the rat responded correctly to the right air-puff stimulation by releasing the right lever pressed with the right forepaw and obtained a reward. The rat made errors in trials #2 and #4. These error trials were followed by correction trials #3 and #5 in which the correct-side lever was elevated (by the solenoid). FP: foreperiod, ITI: intertribal interval, RT: reaction time.

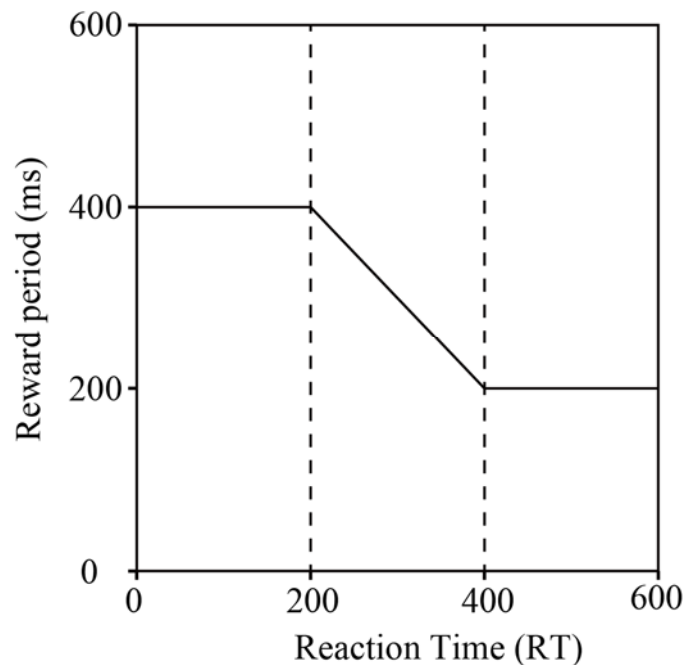


Figure 2-9 Change of reward period. The reward period was varied to encourage the rat to respond to the air-puff stimulus as quickly as possible. The reward period changed depending on RT: 400 ms for RT < 200 ms, 200 ms for RT ≥ 400 ms; this was reduced linearly for RTs between 200 ms and 400 ms. The reward period means amount of reward (3% (w/v) sucrose solution)

2.5 統計解析

レバー駆動条件の差による実験グループ間の学習速度の差を調べるため、training period 3-4 の最初の 5 日間の ER 及び median RT の分析を行った。学習速度は、学習が一定の ER 値などのあらかじめ定められた基準に到達するまでに要した日数で評価できると考えられる。しかし、ER の変化は RT の変化とも関係しているため、学習速度は学習日数だけで評価することはできない。よって、本実験では学習速度を評価するために ER および RT を用いた。また、より公平な実験データを用いるために training period 1-2 のデータは用いないこととした。なぜなら、最初の training period 前に行っている、レバーの応答関係を教示する実験者の影響が存在すること、及び最初の training period を compatible で開始しているラットと、incompatible で開始しているラットがいるため、実験者の影響なく、かつ 2 回目に経験する compatible condition のデータを集めるためには training period 3-4 が適しているからである。また、 $RT > 1\text{ s}$ のデータは、ER が 50%程度となり、刺激に対する応答とは考えにくいため分析に適さないと考えた。よって、ER は lever activation が行われないトライアルにおける $RT \leq 1\text{ s}$ のデータから、median RT は正答した non-lever-activation trial の $RT \leq 1\text{ s}$ のデータから計算する。ER と median RT は ANOVA (analysis of variance) を用いて分析する。分析においては、必要に応じて、lever-activation condition、training day、compatibility condition を要因として用いる。必要に応じて、多重比較検定には、BH (Benjamini-Hochberg) 法 [52]、または Games-Howell を用いる。

第3章 健常ラットにおいて学習促進に影響する条件

3.1 健常ラットの実験目的・条件

健常ラット 36 匹を用いて、レバー駆動タイミング及びレバー駆動側の違いによる、学習速度への影響について調べ、学習促進に重要な要素を明らかにするために実験を行った。4 種類のレバー駆動タイミング(空気刺激後 120, 220, 320, 420 ms)、及びそれぞれについて 2 種類のレバー駆動側(正応答側、誤応答側)を設定し、合わせて 8 グループの実験群を用いた。またそれ以外に、比較用としてレバー駆動を行わない Control 群を用意した。以下では、それぞれのグループ名を、レバー駆動側とレバー駆動タイミングを合わせて省略した形で記載する。正応答側レバー駆動(correct side lever-activation)の 4 グループ(120, 220, 320, 420 ms)については C120、C220、C320、C420 と、誤応答側レバー駆動(incorrect side lever-activation)の 4 グループ(120, 220, 320, 420 ms)においては I120、I220、I320、I420 とする。学習速度はエラー率(ER)や応答速度(RT)で評価した。さらに、それ以外に影響を与える可能性のある要素として、レバー駆動(*i.e.*, forced response-like movements)回数とレバー駆動に対して反対側の前肢の動きを分析した。

3.2 実験結果

一日あたり 100 回以上のトライアルが行われ、かつ一日のエラー率(ER)が 15%以下となる条件を満たした場合に compatible condition と incompatible condition を入れ替える。この Compatible condition と Incompatible condition を入れ替えて、次の入れ替えを行うまでの間を一つの training period とし、全てのラットにおいて 4 回目の training period を 5 日目まで実験を行ったデータを集めた。34 匹のラットは training period 4 を終了するための学習基準(ER < 15%かつ一日あたり 100 トライアル以上)まで達したが、2 匹は学習基準に到達する前に実験を中断した(内 1 匹は C120 グループの、もう一匹は C220 グループのラットであった)。それぞれの training period でラットが学習基準に達するまでに要した日数を Figure 3-1 に示す。また、トライアル数及び ER の変化の学習曲線を Figure 3-2 に示す。

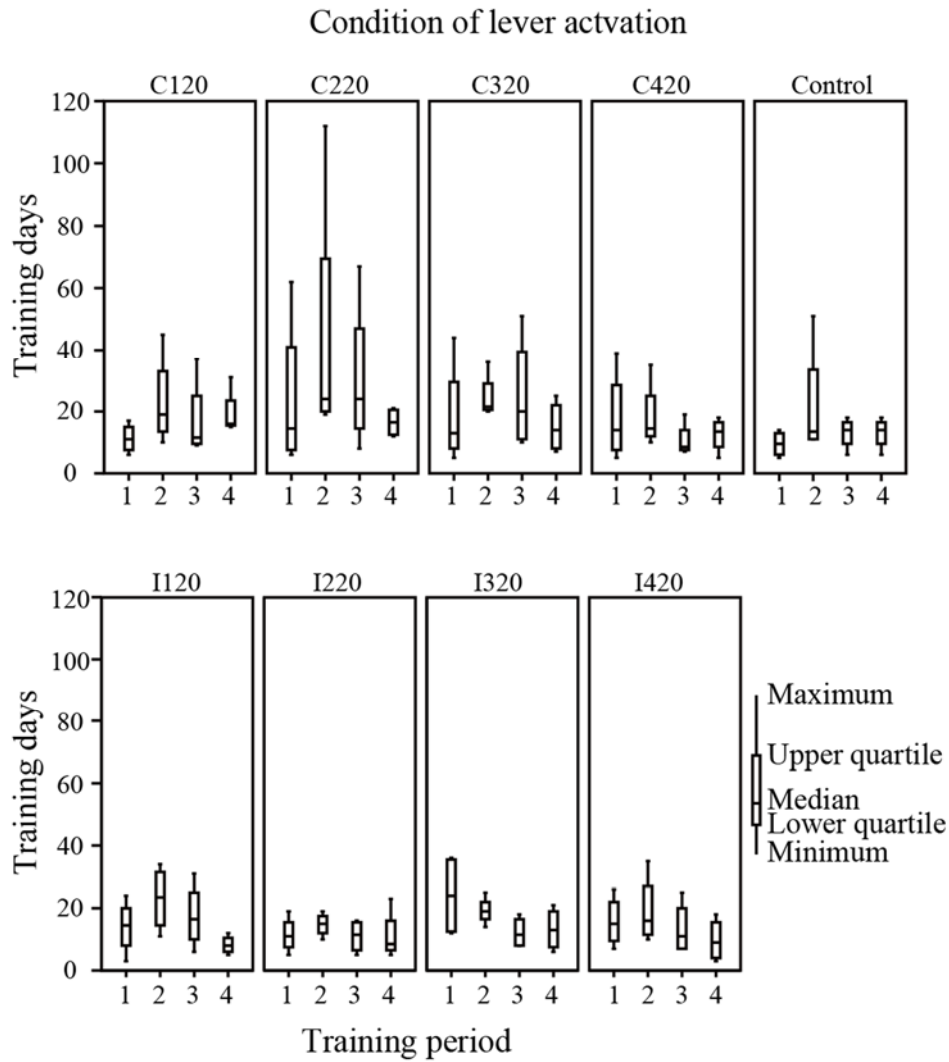


Figure 3-1 Training days required for task learning. Training days required for reaching the learning criterion were indicated by quartile. C120, C220, C320, C420 means group of correct side lever activation 120, 220, 320, 420 ms after air-puff stimulation. I120, I220, I320, I420 means group of incorrect side lever activation 120, 220, 320, 420 ms after air-puff stimulation. Control means no lever-activation group.

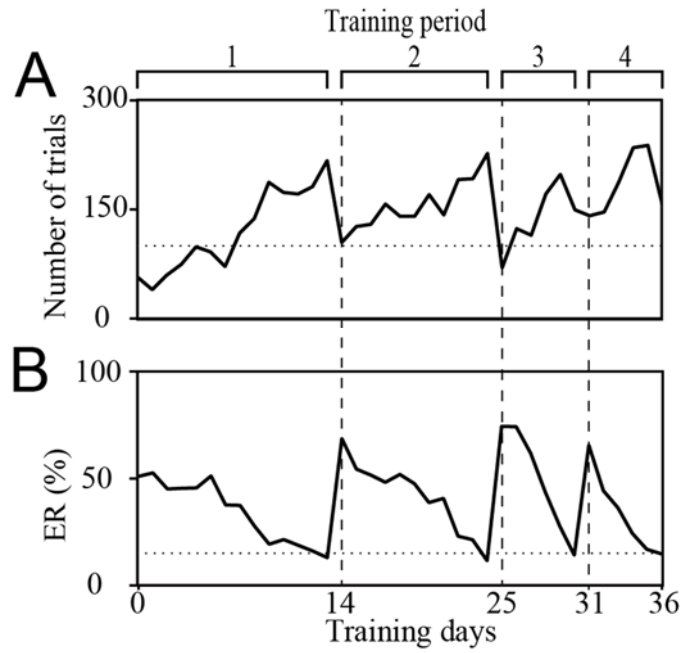


Figure 3-2 Learning curves. Changes in the number of non-lever-activation trials (A) and ERs (B) over four training periods are shown. The compatibility condition was reversed between the training periods (three times in total). Dashed lines are boundaries between the training periods. The dotted line in (A) indicates the number of 100 non-lever-activation trials required for reaching the learning criterion. The dotted line in (B) indicates the ER of 15%, which value should be crossed after reaching the learning criterion.

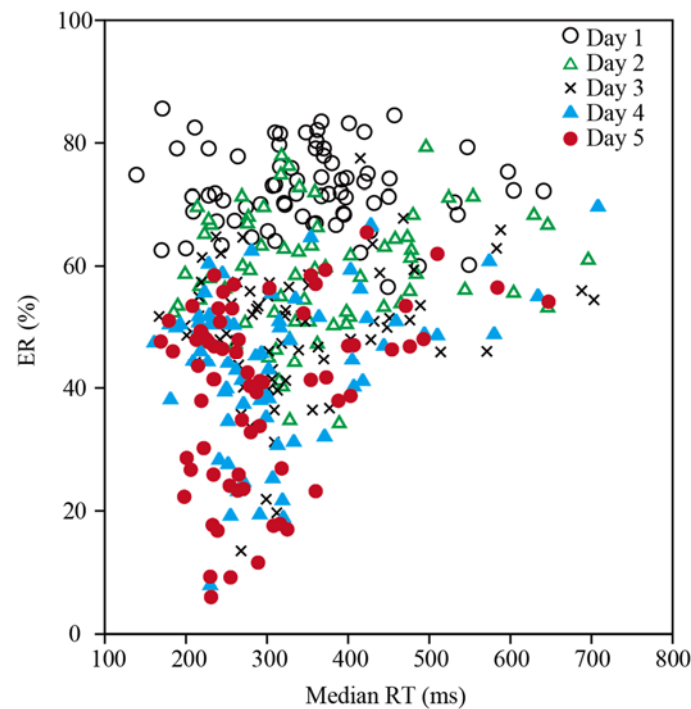


Figure 3-3 Distribution of daily ER and median RT. The distribution of the data from five days after reversal in third and fourth training period indicates that relationship between ER and median RT tends to differ from day to day. ER and median RT tend to decrease through days.

3.2.1 Compatibility condition 変更後の学習日数による影響

Figure 3-3 は ER 及び RT の関係の日毎の変化を全ラットについて示したものである。ER と median RT には reversal(compatibility condition の変更)後の学習日数の影響が見られた [for training day, ER: $F(2.138, 147.490) = 229.533, p < 0.001$ epsilon = 0.534, median RT: $F(2.722, 187.823) = 14.524, p < 0.001$ epsilon = 0.681, repeated-measures ANOVA (with Greenhouse-Geisser correction) with training day and compatibility condition as the factors]。Reversal 後の 5 日間で ER を比較すると、ER は学習日数が増加するとともに減少しており [results of *Post-hoc* multiple paired comparisons with Benjamini-Hochberg correction were omitted here]、また RT の比較においては、median RT は学習日数の増加とともに減少する傾向があった [*Post-hoc* multiple paired comparisons with Benjamini-Hochberg correction was applied, days 1 and 5: $p = 0.005$, days 2 and 4: $p = 0.029$, days 2 and 5: $p = 0.002$, days 3 and 5: $p = 0.044$]。これは、Figure 3-3 に示すように ER が約 50%以下となると長い median RT がなくなることからも見て取れる。

Compatible condition と incompatible condition の間に ER 及び RT における統計的有意差は見られなかったため、ER と median RT は compatibility condition による影響は受けなかった。また、compatibility condition と学習日数の間の交互作用は ER と RT においてみられなかった。

た。よって、今後の統計解析において信頼性を向上させるために、異なった **compatibility condition** のデータを合わせて用いることとした。さらに詳細な分析は次の 2 つのサブセクションで行う。

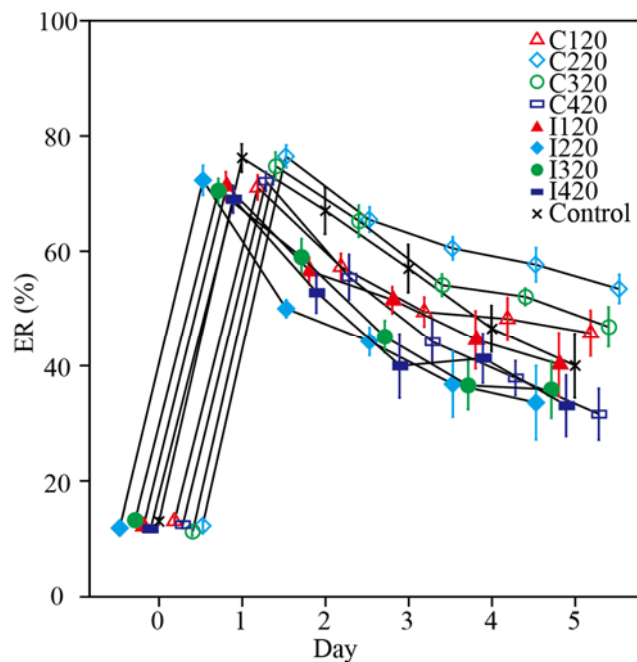


Figure 3-4 ERs on the day before reversal (day 0) and five days (days 1 to 5) after reversal in third and fourth training period. After the reversal, ERs for all lever-activation conditions decreased gradually. The differences in ER between the different conditions tended to widen gradually across the training days. Error bars denote the SEM.

3.2.2 レバー駆動条件間の ER 及び RT の差

異なったレバー駆動条件グループ間の ER の差は、reversal 直後はほとんど見られないが学習日数が経過する毎に大きくなっていった。Figure 3-4 は異なったレバー駆動条件グループ間の ER の減少を示している。統計解析として、レバー駆動条件を要素とした一元配置分散分析をそれぞれの学習日に適用し、多重比較については Benjamini-Hochberg 法により p 値の調整を行った。グループ間の median RT の差についてははっきりとは見られなかったが(統計的有意差は 4 日目においてのみ見られた)、ER においては reversal 後の 5 日間において後半の方がよりグループ間の差がはっきりと現れていた(統計的有意差は 2, 3, 4 及び 5 日目において見られた)。しかし、連続する 2 日間について、ER と RT それぞれの差は、各実験グループにおいて学習日数が増加するとともに減少していた。実際、ER 及び median RT の統計的有意差は 3-4 日目間の差、及び 4-5 日目間の差においてそれぞれ見られなかった。さらに、reversal 後に学習基準(ER <15%かつ一日 100 トライアル以上)に達するまでに必要とする学習日数は 4 日目及び 5 日目の ER と相関関係があり($R^2=0.501$, see Figure 3-5)、4, 5 日目の ER が低いほど学習日数が多くなる傾向にあった。この傾向は、3-4 日目($R^2=0.381$)のものよりも高かった。ゆえに、統計解析の信頼性を向上させるために学習速度の比較として 4-5 日目の ER を 3-4 日目の ER に代わって用いることは妥当であった。以下では reversal 後 5 日間の 4-5 日目のデータを分析に用いる。

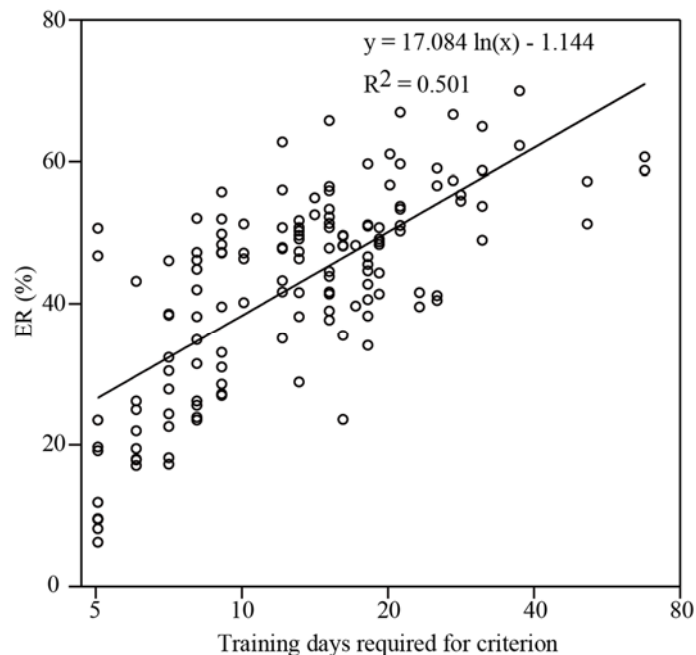


Figure 3-5 Correlation between the number of training days required for reaching the learning criterion and ER on days 4 and 5 after reversal. The data was collected from all the rats in the third and fourth training period. The points indicated relationship between ER and the number of training days required for reaching the learning criterion. The solid line was a fitted logarithmic curve. The approximate formula is $y = 17.084 \log_e(x) - 1.144$ (y: ER, x: the number of days for reaching the criterion). Coefficient of determination was 0.501. The horizontal axis is logarithmic with base five.

レバー駆動条件間で有意差が、ER[F(8,133) = 5.558, $p < 0.001$, one-way factorial ANOVA with the factor of lever-activation condition] 及び RT [F(8,133) = 5.548, $p < 0.001$, one-way factorial ANOVA with the factor of lever-activation condition]において見られた。Figure 3-6はそれぞれのレバー駆動条件グループをER及びMedian RTで比較したものである。図中C120、C220、C320、C420は空気刺激120、220、320、420ms後正応答側レバー駆動を示している。また同様にI120、I220、I320、I420は空気刺激120、220、320、420ms後誤応答側レバー駆動を示している。Benjamini-Hochberg法により多重比較の結果、正応答側レバー駆動グループにおいて、Control及び正応答側レバー駆動グループよりもERが高くなる傾向にあったことが示された。特にC220グループのERが正応答側レバー駆動グループで最も高く、かつControlグループよりも有意に高かった[$p = 0.020$, *Post-hoc* multiple paired comparisons with Benjamini-Hochberg correction]。同様の多重比較をRTに対して行ったところ、正応答側レバー駆動グループ間及び誤応答側レバー駆動グループ間それぞれにおいてmedian RTにおける有意差は見られなかった。しかし、誤応答側レバー駆動グループは、Controlグループや正応答側レバー駆動グループよりもmedian RTが短い傾向にあった。特に、I320グループはControlグループよりもmedian RTが有意に低かった[$p = 0.023$, *Post-hoc* multiple paired

comparisons with Benjamini-Hochberg correction]. ER を横軸、median RT を縦軸として各 lever activation condition の関係を Figure 3-7 に示す。グラフからは、ER が低いほど median RT が短くなる傾向が見られた。

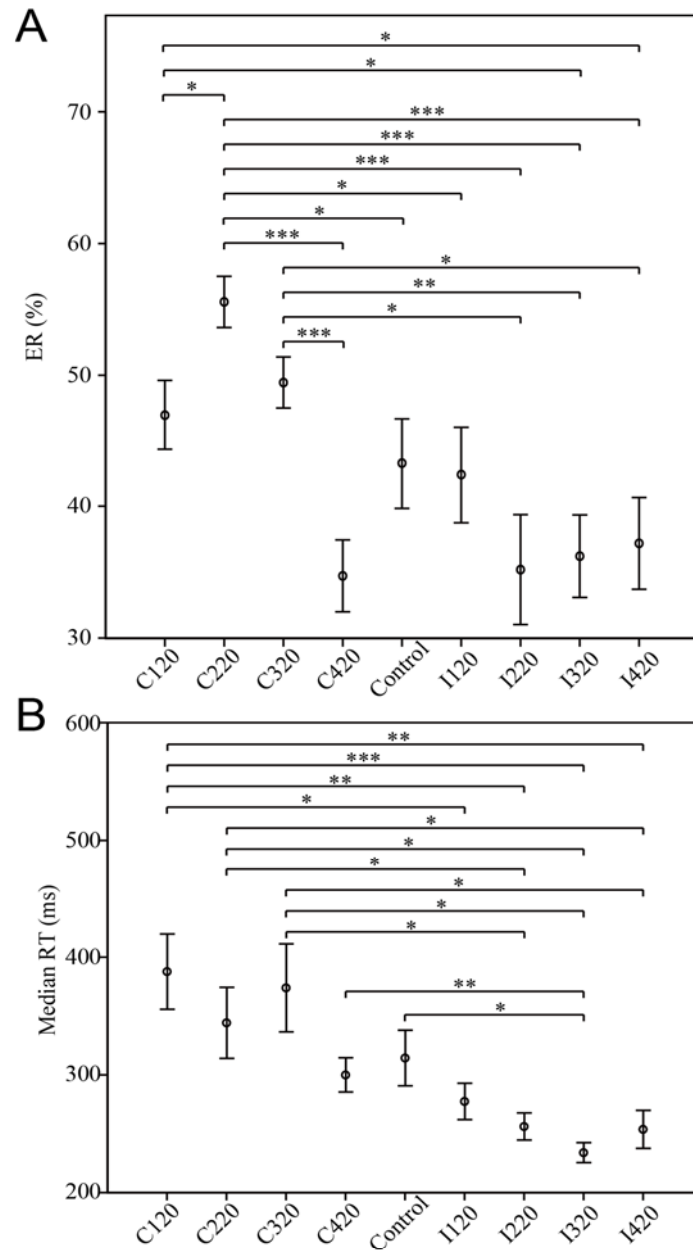


Figure 3-6 Effects of the lever-activation condition on ERs and median RTs. The data collected from the fourth and fifth day after reversal were analyzed. (A) ERs in correct-side lever-activation groups, except for C420 group, tended to be higher than those in control and incorrect-side lever-activation groups. ER of C220 group was highest in correct-side lever-activation groups. (B) Median RTs were not different in correct-side lever-activation groups and in incorrect-side lever-activation groups. The incorrect-side lever-activation groups tended to have shorter median RT than the other groups. Error bars denote the SEM. Asterisks indicate significance following Benjamini-Hochberg correction; *: $p < 0.050$, **: $p < 0.010$, ***: $p < 0.001$.

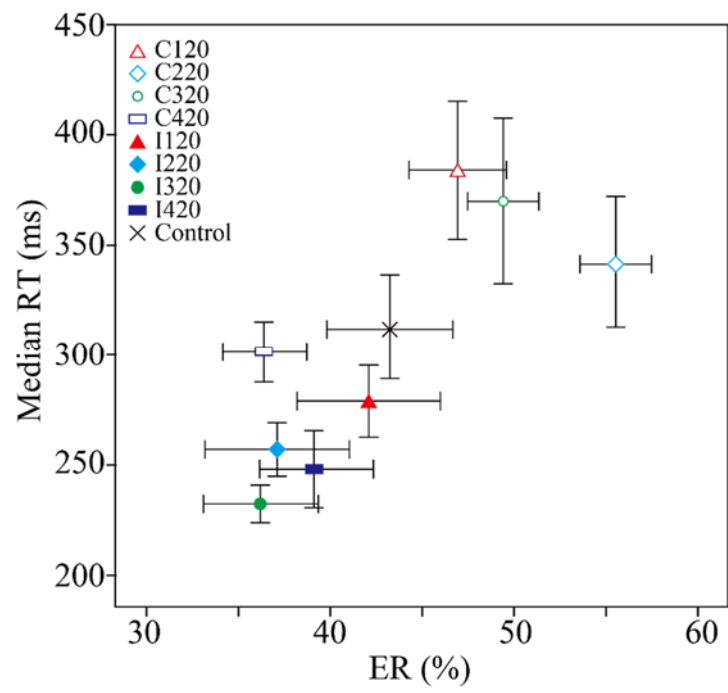


Figure 3-7 Effects of the lever-activation condition in the relationship between ER and median RT.

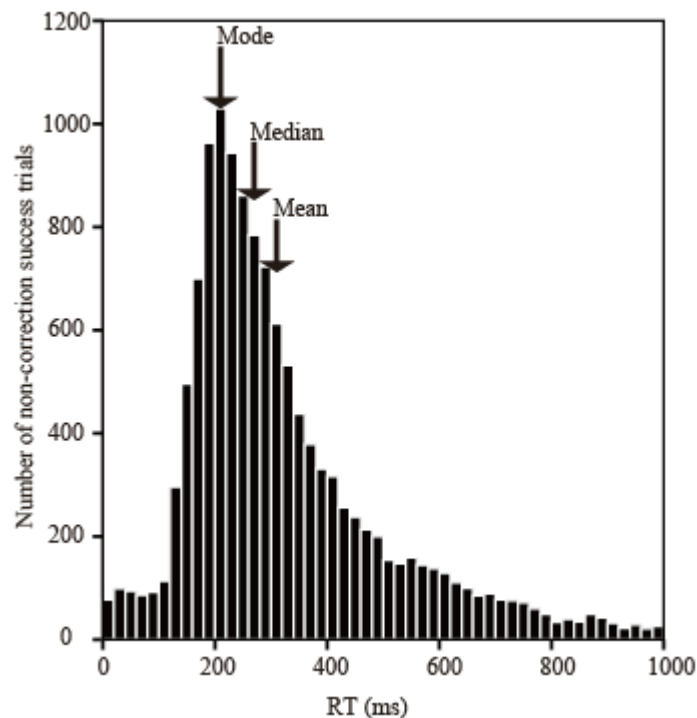


Figure 3-8 Distribution of RTs for success trials in the all groups. A histogram of RTs based on the data collected on the fourth and the fifth day after reversal in the third and fourth training periods is shown. The bin width is 20 ms.

3.2.3 レバー駆動発生回数の差

レバー駆動のタイミング以外にもレバー駆動の発生回数が学習速度に影響を与えている可能性が考えられた。Figure 3-8 は全ラットの training period 3-4 の 4-5 日目のデータを集めた RT の分布を示している。RT は空気刺激後 200ms から 300ms の間を中心に分布している (平均値: 323 ms, 中央値: 273 ms, 最頻値: 210 ms)。よって、レバー駆動時刻(空気刺激後、120 ms, 220 ms, 320 ms 及び 420 ms)は応答発生確率の高い時間を中心に均一に分布していた。これは、レバー駆動の発生回数が、レバー駆動タイミングに応じて変化することを示しており、実際に、Figure 3-9 に示す reversal 後 1 日目のレバー駆動回数とレバー駆動タイミングの関係のように、レバー駆動タイミングによってレバー駆動の発生回数が増減している。統計解析結果については、異なったレバー駆動タイミンググループ間でトライアル数の有意差は見られなかったが[for lever-activation timing, $F(3,56) = 0.169$, $p = 0.917$, two way factorial ANOVA with lever-activation timing and lever-activation side as the factors]、レバー駆動タイミングはレバー駆動回数に有意に影響を与えていた[for lever-activation timing, $F(3,56) = 18.878$, $p < 0.001$, ANOVA with lever-activation timing and lever-activation side as the factors]。また、多重比較の結果、120 ms と 320 ms のグループ間比較において $p < 0.001$ で 120ms が、120 ms と 420 ms のグループ間比較において $p < 0.001$ で 120 ms が、220 ms と 320 ms のグ

ループ間比較において $p < 0.001$ で 220 ms が、220 ms と 420 ms のグループ間比較においては $p < 0.001$ が 220 ms が、それぞれ有意にレバー駆動回数が多くなり、レバー駆動時間が減少するほどレバー駆動回数は増加する傾向があった (*post-hoc* multiple comparisons with Benjamini-Hochberg correction)。レバー駆動側による影響 [for lever-activation side, $F(1,56) = 2.064$, $p = 0.156$, ANOVA with lever-activation timing and lever-activation side as the factors]、及びレバー駆動側とレバー駆動タイミングの交互作用 [for the interaction between lever-activation side and lever-activation timing, $F(3,56) = 0.898$, $p = 0.448$, ANOVA with lever-activation timing and lever-activation side as the factors] はレバー駆動回数においては見られなかった。

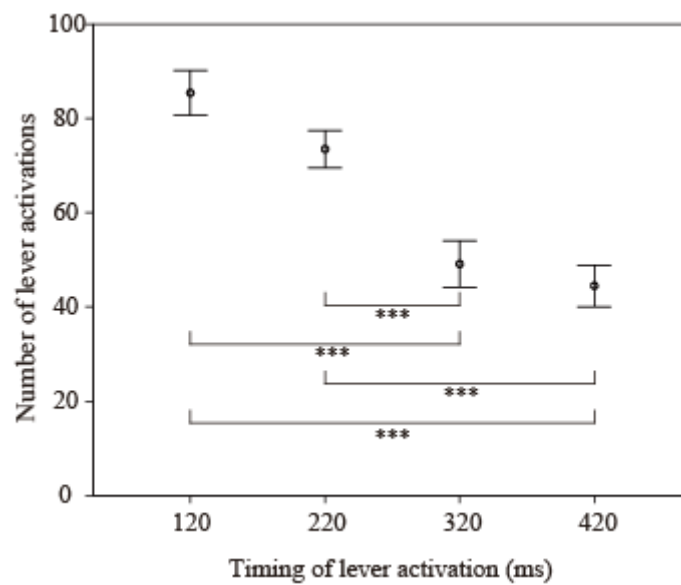


Figure 3-9 The number of lever-activations at the four lever-activation times. The number of lever-activations decreased as the lever-activation time increased. Error bars denote the SEM. Asterisks indicate significance following Benjamini-Hochberg correction; *: $p < 0.050$, **: $p < 0.010$, ***: $p < 0.001$.

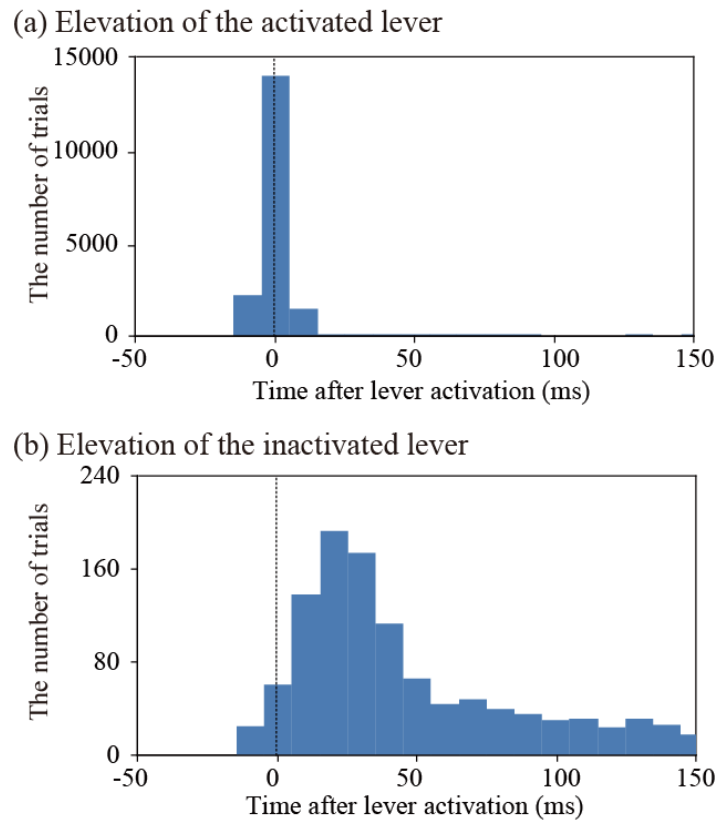


Figure 3-10 The number of lever movements opposite to the lever-activation side. A histogram of lever-release time after lever activation on the opposite side was based on the data of all the experimental rats collected for the first five days after reversal in the third and fourth training periods. The bin width is 10 ms, and the lever movements in the bin just before 0 ms was caused by errors in lever-activation time (less than 10 ms).

3.2.4 レバー駆動反対側前肢の動き

レバー駆動の ER や RT に対する効果に影響を与える可能性のある要素として、レバー駆動時のレバー駆動と反対側の動きを分析した。その結果、レバー駆動と反対側のレバーは、レバー駆動後に少ない頻度で離されていた。レバー駆動反対側のレバー離しの時間分布を Figure 3-10 に示す。レバー駆動反対側のレバーはレバー駆動後 10-40ms 後に離されており、その時間分布の中心はレバー駆動後約 25ms であった。

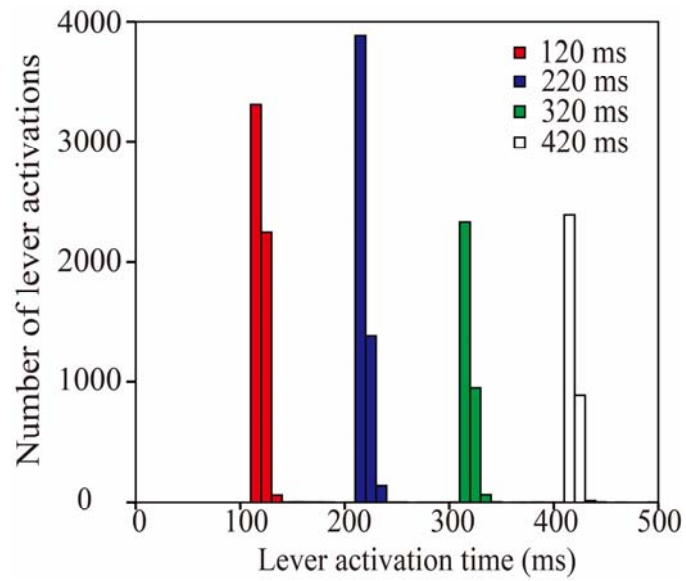


Figure 3-11 Histograms of lever-activation time

3.3.1 レバー駆動タイミング

Figure 3-11 は各条件において、実際にレバーがいつ駆動され持ち上がっていたかを示したものである。120 ms, 220 ms, 320 ms 及び 420 ms の全てのレバー駆動条件において、レバーが持ち上げられた時刻は設定した条件とほぼ一致しており、約 ± 5 ms 程度で収まっていた。よって、レバー駆動は適切なタイミングで行われていた。

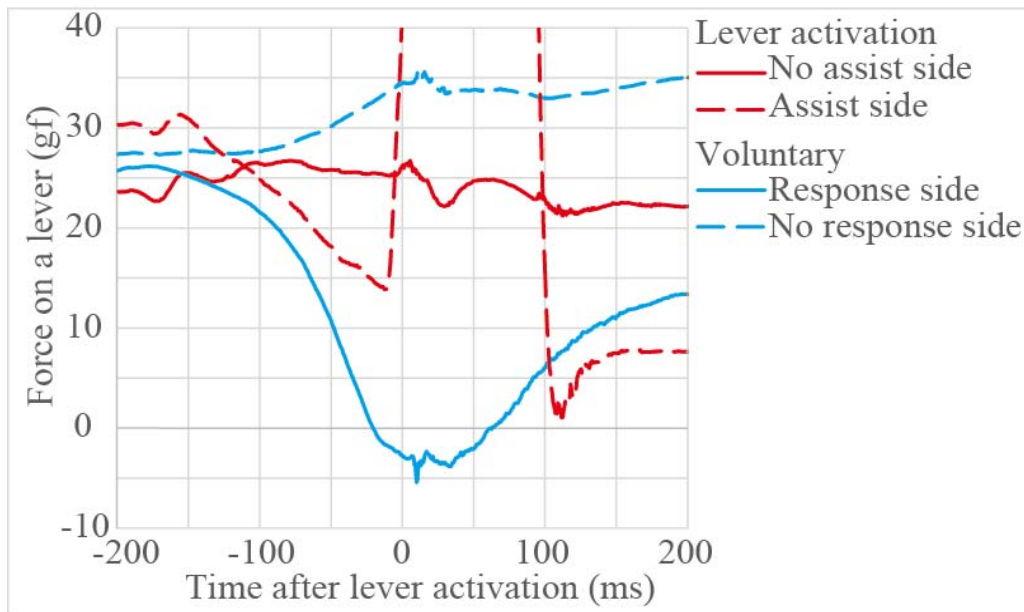


Figure 3-12 Change of force on levers

3.3.2 レバー駆動時及び自発応答時の前肢に加わる力変化

レバー駆動側による学習速度への影響に関して、レバーと前肢の接触圧変化について調べた。Figure 3-12 は自発応答時及びレバー駆動時それぞれにおけるレバーに加わる力の大きさとその変化の例を示した図である。レバーが上がり、光センサのスイッチがオフとなる時刻を 0 としている。自発応答時は、応答側レバーに加わる力が減少し、非応答側のレバーに加わる力がやや増加している。一方レバー駆動時は、レバー駆動側においてアクチュエータ動作の影響でレバーに加わる力が増加しており、レバー駆動反対側でレバーに加わる力がわずかに減少している。以上の事から、自発応答時を規準にすると自発応答側と非レバー駆動側、非自発応答側とレバー駆動側が、それぞれレバーと前肢の間に発生する力の変化としては同じであると言える。

3.4 健常ラットの実験結果からの考察

3.4.1 ER と RT による学習速度評価

本研究ではレバー駆動時に与える感覚やタイミングの影響を評価するためにラットの学習速度を評価する必要があった。学習速度の評価方法としては、本来、一定の学習基準 (ER < 15 %かつ一日 100 トライアル数以上)に到達するまでの時間(学習日数)の逆数を用いることが妥当であると考えられる。しかし、本実験で用いる学習基準である ER と学習日数の関係は、学習日数が多くなるほどに ER の改善が遅くなる傾向にあり(Figure 3-7)、ER が十分に低いことを学習基準とすると学習日数の値はばらつきが大きいものになってしまう。また、ER と RT の関係 (速度正確性トレードオフ[44])から、RT についても考慮する必要があった。そこで本研究では、ER や RT を直接評価値とした。

これらが学習速度を評価するものとして使用可能かを調べたところ、学習終了までの日数と条件反転後 4-5 日目の ER との間に $R^2 = 0.501$ と十分な相関が見られたため、学習速度の評価に ER は使用可能だと判断した。また RT についても同時に評価する必要があり、ER の減少と RT の増加が同時に生じた場合には学習速度の評価が難しくなるため、ER を用いて学習速度を比較する場合には RT は変化しないことが望ましい。しかし、実際には Figure 3-3 に示すように学習の進行(学習日数の増加)とともに ER と RT は揃って減少する傾向にあった。よって、本実験における学習速度は ER や RT の値が小さいほど速いとして評価を行うこととした。

3.4.2 レバー駆動による学習促進効果

実験結果より、レバー駆動条件によって学習促進・遅延効果が見られたが、これが実際にレバー駆動によって生じた皮膚感覚や筋・関節などの深部感覚が与えた影響であったかについて考察する。レバー駆動によって生じたと考えられる感覚入力としては、皮膚感覚や深部感覚意外に、レバー駆動に伴って生じた聴覚や視覚への刺激があり、これらが学習速度に影響を与えた可能性が存在する。もし聴覚刺激が学習速度に影響しているとするれば、同じタイミングで発生するレバー駆動(C220 と I220 等)の学習速度への影響は同様となるはずである。しかし、C220 グループでは見られたレバー駆動による学習遅延効果が I220 グループでは見られなかった。この二つのグループはレバー駆動側以外の差はないため、聴覚刺激はこの 2 つのグループの学習速度の違いの原因ではない。同様のことは C320 と I320 の関係についても言える。I320 グループでは見られた学習促進効果が C320 グループでは見られなかった。よって、レバー駆動によって生じた聴覚刺激は、正応答側と誤応答側の

レバー駆動グループ間の学習速度差を生み出す要因とはならなかった。同様に視覚刺激も正応答側と誤応答側レバー駆動グループ間の学習速度の差を生み出す要因とはならなかった。なぜなら、ラットの視界は垂直方向に狭く、実験中に立ち上がっている時の姿勢ではレバーに載せた前肢を見ることができないからである[53]。よって、レバー駆動によって生じた視覚刺激は正応答側と誤応答側レバー駆動グループ間の学習速度を生み出す原因とはなりえなかった。したがって、学習速度に影響を与えた主な原因はレバー駆動側の差によって生じた皮膚感覚や深部感覚であると考えられる。

3.4.3 皮膚感覚変化及び α 運動ニューロン活動と学習促進効果の考察

レバー駆動側によって誤応答側レバー駆動グループでは学習が促進されたが、正応答側レバー駆動グループにおいては学習が遅延されるといった異なった影響が現れている点について、レバー駆動側の違いが与える影響を踏まえて考察を行う

レバー駆動時には反対側において圧力減少以外にも一定確率でレバーが持ち上がるレバー離れが確認できた(Figure 3-10)。この時、レバー駆動の反対側におけるレバー離れはレバー駆動に対して約 25ms 遅れていた。これは Figure 3-12 においてレバー駆動時から約 25ms 遅れてレバー駆動反対側において力が減少していたことと一致している。よって、この時ラットの体には Figure 3-14 に示すようレバー駆動の力によって上方や後方に持ち上げられる力が働いていたと推測できる。この時に応答すべきレバー側(正応答側)において、次のような現象が生じていた可能性が考える。

まず、自発応答時はラットの意志により腕を持ち上げているため、Figure 3-13 (A)に示すように上腕二頭筋の収縮・緊張及び α 運動ニューロンの興奮が生じており、それに合わせて上腕三頭筋の弛緩及び α 運動ニューロンの抑制が生じている。対して、正応答側レバー駆動 Figure 3-13 (B)を行った場合は前肢がレバーによって強制的に持ち上げられるため、上腕三頭筋の筋紡錘が引き延ばされ、1a 神経を刺激し、 α 運動ニューロンに興奮性の信号を送る。誤応答側レバー駆動においては、Figure 3-13 (C)に示すように、反対側(誤応答側)でレバー駆動が行われた影響で体が持ち上げられるため、相対的にレバーと前肢(正応答側)が離れようとするため、自重によって前肢は引き延ばされて筋紡錘から 1a 神経を介して興奮性の信号が α 運動ニューロンに送られる。

レバー駆動による応答類似動作の誘発においては、自発応答と近い現象を生じることがより学習の促進に効果的であると考えられる。誤応答側レバー駆動ではレバーと前肢の接触圧及び α 運動ニューロン活動が自発応答と同様であり、一方正応答側レバー駆動では関節角度が自発応答と同様であったことが実験結果より予想された。従って、誤応答側レバー駆動では自発応答と比較して接触圧と α 運動ニューロンの活動において同様であった

めに学習を促進し、正応答側レバー駆動では自発応答と比較して接触圧と α 運動ニューロンの活動において逆の作用をしていたために学習が遅延したと考えられる。また一方で、肘関節の屈曲・伸展については接触圧及び α 運動ニューロンと逆の現象が生じていたことから、関節角度よりも接触圧及び α 運動ニューロン活動が優位に影響していることが示唆される。

以上、実験結果及び考察から、感覚と運動を伴う学習において運動感覚提示を行う際は、皮膚感覚と α 運動ニューロン活動を自発応答に近づけることが重要であることが示された。

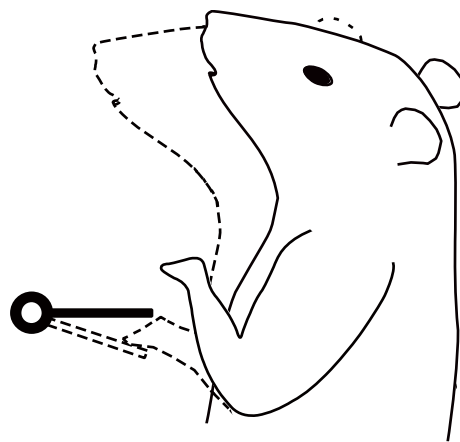


Figure 3-14 Rat body's swung back by the lever activation.

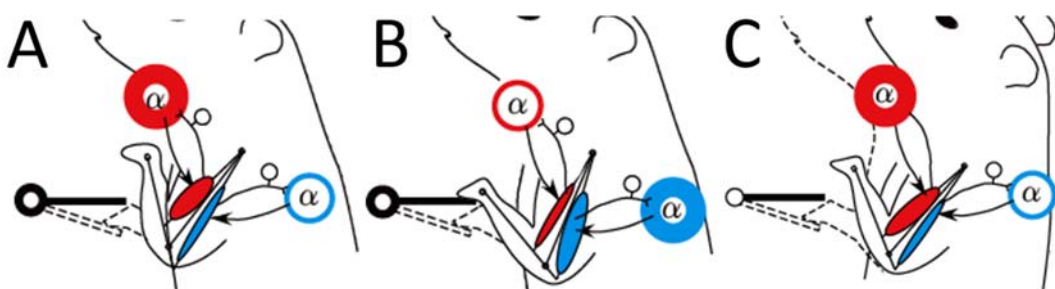


Figure 3-13 Hypothetical schematic diagrams of releasing a lever. These figures are examples of the rat's left forepaw to be lifted. Motor neurons innervating the brachial biceps (filled ellipses) or triceps (open ellipses) are represented as α . Motor neurons with thick circles are presumed to be active in voluntary movements and to be activated by forced response-like movements. (A) Voluntary movement of the left forepaw. (B) Forced response-like movement induced by the lever activation on the left side. (C) Lever release of the left forepaw caused by the rat's body being swung back by the lever activation on the right side.

3.4.4 レバー駆動タイミングと学習促進効果の考察

実験結果よりレバー駆動による学習速度への影響は、レバー駆動を行うタイミングによっても異なっていることが示された。これらのタイミングによる学習速度の違いは、速度正確性トレードオフ[44]といった ER と RT の関係性によって引き起こされた可能性がある。速度正確性トレードオフによれば、ER は RT の減少に伴って増加することが知られている。よって、C220 が示した高い ER は RT の値が小さいためかもしれない。しかし、実際には正応答側レバー駆動のグループ間で median RT に有意差はなく、ER におけるタイミングの影響は速度正確性トレードオフでは説明できないものであった。

速度正確性トレードオフ意外に原因として考えられる要素にレバー駆動の頻度が上げられる。レバー駆動が学習の促進や遅延を引き起こしているなら、その頻度が変化すれば学習速度も変化するはずである。レバー駆動のタイミングとレバー駆動頻度の関係を探るとタイミングが短いほどに頻度が高くなっていることが分かった。これはタイミングが遅くなるほどにラットはレバー駆動よりも先に自発応答する確率が増えるからである。しかし、もしこの法則に従うのであれば最もレバー駆動の頻度が高い C120 や I120 において学習促進・遅延効果が高まるはずであるが、実際には ER の値は C120 よりも C220 が有意に高く、レバー駆動頻度が原因ではなかった。

以上のことから、レバー駆動を行うタイミングが学習速度へ影響していること、本実験では学習促進・遅延には適切なタイミングである 320 ms・220 ms にレバー駆動を行うことがもっともそれぞれの影響を大きくすることが示された。

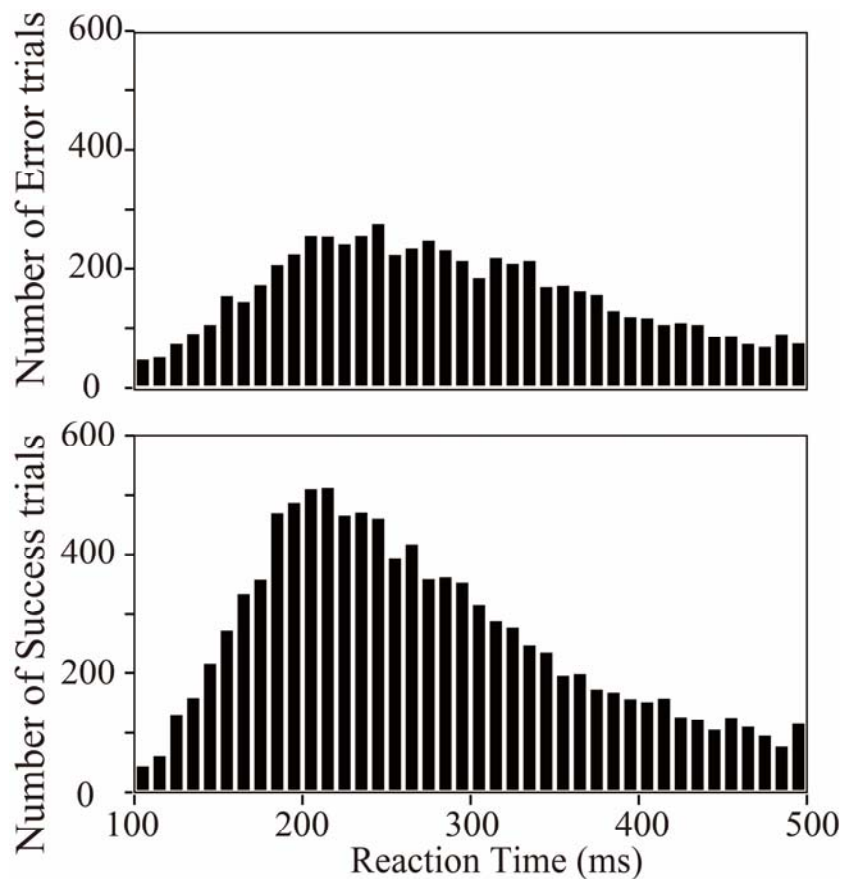


Figure 3-15 Difference of RT histogram between success and error trials

3.4.5 レバー駆動側・タイミングと学習促進・遅延効果の考察

次に、学習促進・遅延効果及び、220ms と 320ms の差について考察する。Figure 3-15 は reversal 後 4, 5 日目の正解・不正解トライアルの時間分布を示したものである。図から、正解トライアルと比較して不正解トライアルの方が応答速度が遅くなっていることがわかる(平均値・中央値・最頻値全てにおいて 30ms ほど不正解トライアルが遅かった)。また、3.4.3 より学習促進には自発応答と同様の感覚を与えることが重要であると考えられるため、以上の事から次のように考えられる。220ms 正応答側レバー駆動を行った場合は、自発的な正解動作に近いタイミングで、自発誤応答動作と同じ感覚を提示することで学習を遅延させた。一方 320ms 誤応答側レバー駆動を行った場合は、自発的な不正解動作に近いタイミングで、自発正応答動作と同じ感覚を提示することで間違いが修正され学習を促進させた。

3.5 健常ラット実験に関するまとめ

3 章では、応答類似動作の誘発による運動感覚の提示によって学習促進効果が表れるとき、運動感覚提示側や提示タイミングなど、どの要素が学習促進に影響しているか、またどのように変化させれば学習を促進しうるかについて健常ラットにおいて実験を行った。実験結果は、レバー駆動によって誘発された応答類似動作は、学習促進及び学習遅延の両方を発生させ得ること、またその効果にタイミング依存性があることを示した。本研究においては、応答すべきレバーと反対側の誤応答側において空気刺激 320 ms 後にレバー駆動を行った場合に学習促進効果が、応答すべきレバーと同側である正応答側に空気刺激 220 ms 後にレバー駆動を行った場合に学習遅延効果が見られた。

上記のそれぞれの実験条件において学習促進・遅延効果が得られた理由について考察を行った。その結果、誤応答側レバー駆動グループにおいて学習促進効果が見られた理由は、レバーと前肢の間の接触圧力変化、及びレバー駆動に伴い発生が予想される前肢の筋の α 運動ニューロンへの刺激が、応答すべき側の前肢(正応答側)において自発的な応答動作と同じであったことだと考えられた。一方、正応答側レバー駆動グループにおいて学習遅延効果が見られた理由は、応答すべき側の前肢(正応答側)において、関節角度変化こそ自発的な応答動作と同じものの、レバーと前肢の間の接触圧力変化、及びレバー駆動に伴い発生が予想される前肢の筋の α 運動ニューロンへの刺激が自発応答動作と逆に働いていたことだと考えられた。また、学習促進・遅延効果にタイミング依存性が存在し、320 ms 及び 220 ms においてその影響が大きく表れた理由については、ラットの自発応答における応答時間(RT)の分布との比較から、自発応答確率の高いタイミングにおいてレバー駆動による応答類似動作誘発を行ったことが影響していたと考えられた。

第4章 脳損傷ラットにおいて学習促進に影響する条件

4.1 実験概要

4.1.1 脳損傷ラットの実験目的・条件

健常ラットによる実験から求められた学習を促進する条件が、実際にリハビリテーションも促進しうるかを検証するため、脳損傷ラットにレバー駆動による応答類似動作を誘発させた場合の学習速度の変化を調べる実験を行った。脳損傷の実験用に 12 匹のラットを用意し、誤応答側レバー駆動(n=4)、正応答側レバー駆動(n=4)、及びレバー駆動なし(n=4)の 3 グループに割り当てた。レバー駆動タイミングは空気刺激 220 ms 後とした。また、比較用として健常ラットの実験を行ったものの内、条件が同じグループをデータ比較用に用いた。

4.1.2 脳損傷の作成方法・時期

応答類似動作誘発による学習促進効果のリハビリテーションへの適用性を検討するため、人工的に脳損傷を作成したラットを用意した。今回は前肢の運動機能に関する脳損傷を想定して、ラットの右脳前肢感覚運動野を Photothrombosis と呼ばれる手法を用いて損傷させた[54]。この手法は脳損傷作成の際に血中に薬品を注射し、その後損傷を発生させたい脳の部分に強い光を当てることで血栓の発生を誘発し脳梗塞を作成するものであり、損傷の深度や範囲の再現性が良いという特徴がある。手術はラットに麻酔をかけた状態で行われており、麻酔にはケタミン(60 mg/kg; Sankyo Yell Yakuhin Co., Tokyo, Japan)及びキシラジン(6 mg/kg; Bayer Medical Ltd., Tokyo, Japan)を混合したもの(40 mg/kg ケタミン 及び 4 mg/kg キシラジンを 30-50 分毎に筋肉注射)を用いた。ラットの体温は電気ヒーターによって 37°C に保たれていた。脳損傷の作成は、ポリエチレンのカテーテルをラットの尾静脈に挿入し、血中にローズベンガル溶液(10 mg/mL in physiological saline solution; Sigma Chemical Co., St. Louis, USA)を注入することで行われる。溶液注入後、頭蓋骨を薄く削ったラットの前肢感覚運動野(0.0 mm posterior and 4.0 mm lateral to the bregma)に、直径 3 mm 光ファイバーを配置し、光度 35,000 cd/m² の光を 20 分間照射した。実際にラットの脳に損傷を作成した結果を Figure 4-1 に示す。

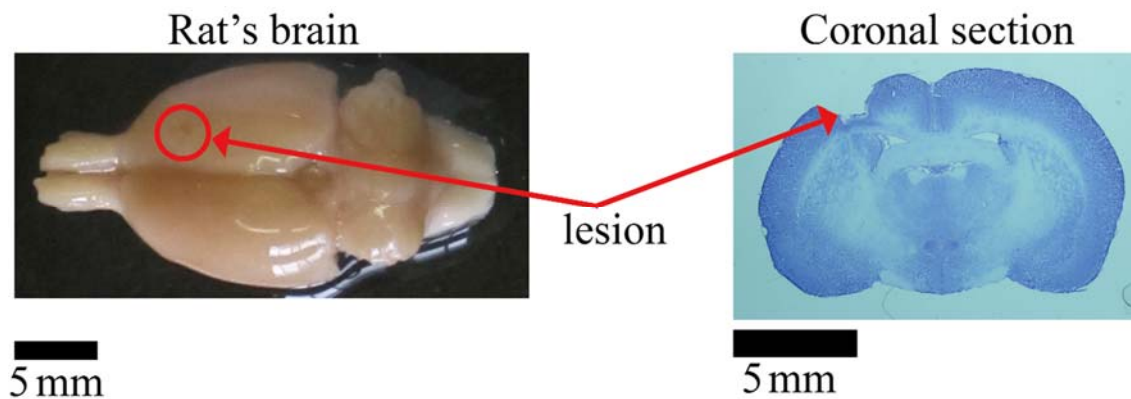


Figure 4-1 Lesion (photothrombosis). Lesion was made on the forepaw sensory motor cortex of right hemisphere (0.0 mm posterior and 4.0 mm lateral to the bregma) using a photothrombotic technique.

脳損傷の作成時期は、ラットが Compatible 及び Incompatible 両方の最初の学習を終了した後である、training period 2 の学習基準($ER < 15\%$ かつ一日 100 トライアル数以上)を満たした時とした。術後は損傷等の影響により $ER > 15\%$ となるため、compatibility condition を変更せずに実験を継続し、再び学習基準に達したときに compatibility condition を変更する。その後の実験である、training period 3-4 のデータを分析対象として用いた。

4.1.3 予想される脳損傷の影響

感覚・運動野の脳損傷の影響としては、感覚の消失や鈍化、拘縮等の症状が発生するとされている。また、ラットにおける同程度の脳損傷の影響として先行研究から麻痺側前肢の力や使用頻度の減少、応答速度の低下、学習速度の低下といったものが報告されている [55]。

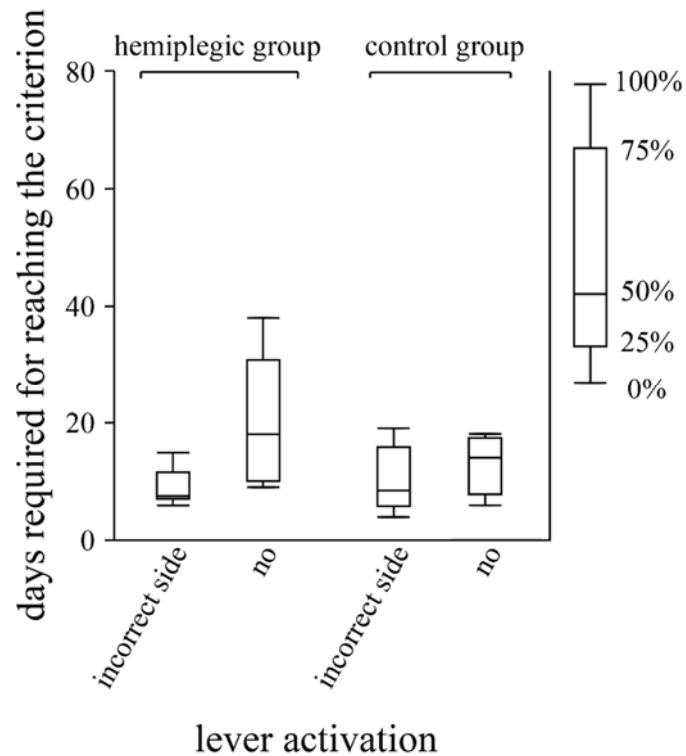


Figure 4-2 Days required for reaching the learning criterion.

4.2 脳損傷ラットによる実験結果

4.2.1 脳損傷の影響

全ラットについて実験完了後脳切片を作成し、損傷の程度を確認した。損傷は Figure 4-1 に示すように、感覚運動野の第6層まで到達しており、その部位の機能を破壊する十分な深さであったことを確認した。本研究の実験では拘縮の発生は確認できなかったが、学習日数の比較から脳損傷を作成したラットにおいて健常ラットよりも学習速度が遅くなる傾向が見られた(Figure 4-2)。よって、本実験においても脳損傷による影響が表れていることが確認できた。

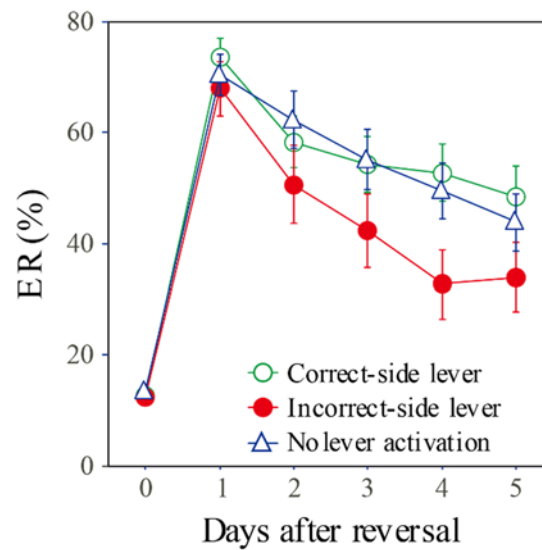


Figure 4-3 Changes in ER after task reversal

4.2.2 reversal 後の ER 及び RT の変化

ER は学習日数とともに減少した。Figure 4-3 は reversal 前日及び reversal 後 5 日間の ER を示す。ER は reversal 後学習日数の経過とともに減少した(training day: Greenhouse-Geisser adjusted $F(2.80, 221) = 76.7$, $\epsilon = 0.559$, $p < 0.001$; ANOVA with a factor of lever activation condition; and post-hoc multiple comparisons between training days). ER はまたレバー駆動条件の影響を受けていた(lever-activation condition: $F(2, 79) = 3.44$, $p < 0.050$; ANOVA)。誤応答側レバー駆動の ER は他のレバー駆動条件の ER よりも低かった($p < 0.050$; post-hoc multiple comparisons between lever-activation conditions)。Median RT は reversal 後より reversal 前の方が短かったが、reversal 後の学習期間の中では実験条件間の違いは見られなかった (training day: Greenhouse-Geisser adjusted $F(3.86, 305) = 6.12$, $\epsilon = 0.559$, $p = 0.001$; ANOVA; and post-hoc multiple comparisons between training days)。脳損傷と反対側の前肢において優位に長い median RT が見られた(stimulated forepaw: $F(2, 79) = 6.11$, $p < 0.010$; ANOVA; and post-hoc multiple comparisons between stimulated forepaws)。しかし、レバー駆動条件間の median RT は学習日数を通して違わなかった(lever-activation condition: $F(2, 79) = 0.441$, $p = 0.645$; ANOVA)。

また健常ラットの時と同様に、学習日数と ER の相関性を確かめるため、training period 3-4 の reversal 後 4-5 日目の ER と、training period 終了までに要した学習日数を比較した。その結果、4, 5 日目において R 二乗値が 0.5 を上回っていたため、これらの ER は学習終了条件までに要した学習日数を反映していたと言える。

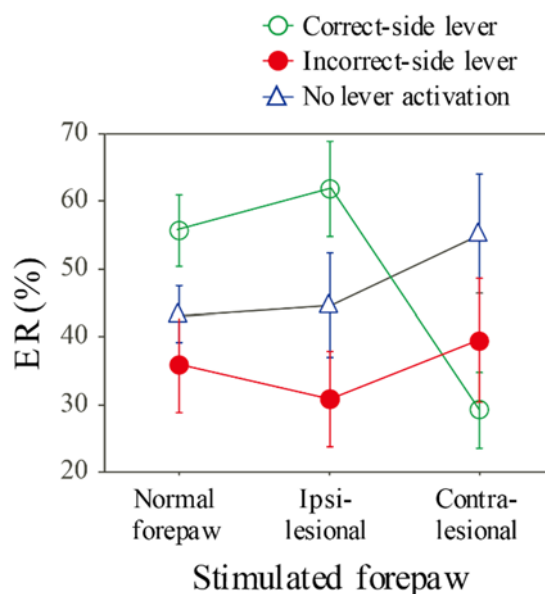


Figure 4-4 Interaction on ER between stimulated forepaw and lever activation condition

4.2.3 刺激前肢とレバー駆動条件間の比較

4, 5 日目のデータを用いて要素間の交互作用についてさらに詳細な分析を行った。ER と RT は 4, 5 日目で差が見られなかったため(training day: $F(1, 174) = 0.779$, $p = 0.379$ for ER; $F(1, 174) = 0.282$, $p = 0.596$ for median RT; factorial ANOVA with stimulated forepaw, lever-activation condition, and training day as independent factors)、今後の統計解析の信頼性を向上させるためにデータを合わせて用いることとした。解析の結果、空気刺激側とレバー駆動条件の間に優位な交互作用が見られた(interaction between stimulated forepaw and lever-activation condition; $F(4, 183) = 3.02$, $p < 0.050$; factorial ANOVA using stimulated forepaw and lever activation condition as independent factors)。刺激前肢とレバー駆動条件間の ER における交互作用を Figure 4-4 に示す。図中 contralesional はレバー駆動における脳損傷の反対側を空気刺激した場合を、ipsilesional はレバー駆動における脳損傷の同側を空気刺激した場合を、normal forepaw は比較用として示した健常ラットにおけるレバー駆動なしを、それぞれ示している。正応答側レバー駆動において、脳損傷と反対側の前肢を刺激した場合に ER が低くなっていた($p < 0.050$; post-hoc multiple comparisons between combinations of stimulated forepaws and lever-activation conditions)。

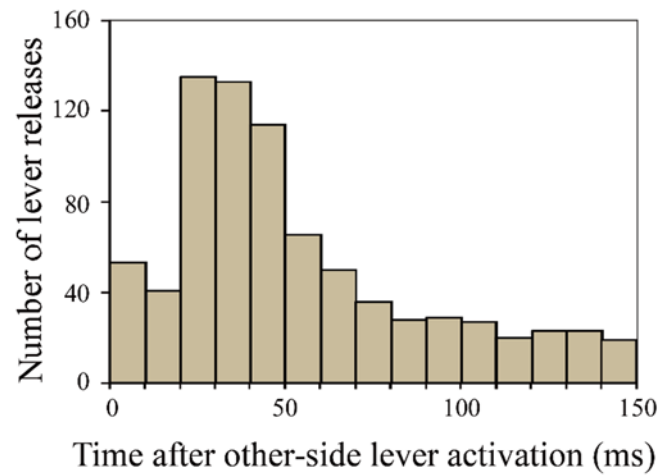


Figure 4-5 No activated side lever release caused by lever activations

4.2.4 レバー駆動による前肢動作

健常ラットの時と同様に、**correction trial** においてレバー駆動前にもラットがレバーを離している場合があり、その結果レバー駆動の発生確率は **reversal** 後 5 日間において 89.0% であった。またこちらも健常ラットと同様に、レバー駆動時にレバー駆動の反対側においてもレバーが持ち上がっており、**correction trial** においてレバー駆動と反対側の前肢も 10.3 % の確率でともに持ち上がっていた。Figure 4-5 はレバー駆動と反対側のレバー離れを示したヒストグラムである。レバー駆動反対側のピークはレバー駆動後約 25ms 後であった。

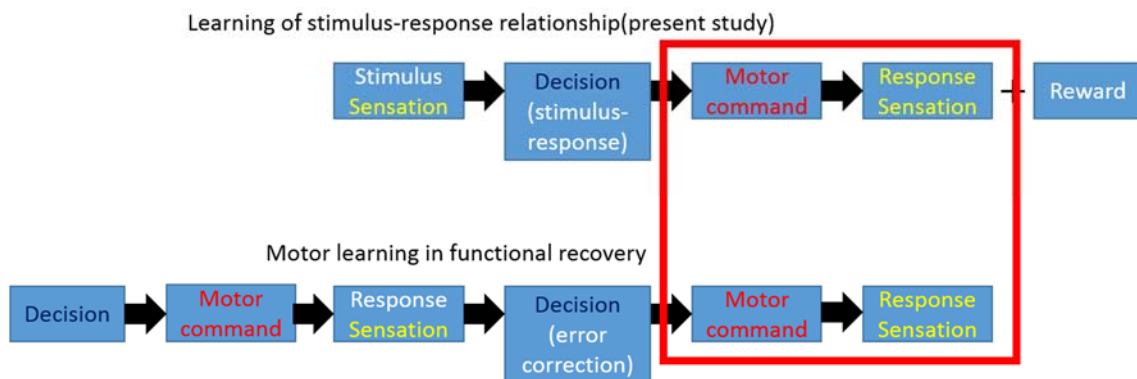


Figure 4-6 Signal flow in task learning and motor learning

4.3 脳損傷ラットの実験に関する考察

このセクションでは今回の研究から得られた、レバー駆動による学習促進がどのような意味を持つのか、また、ヒトにおいてどのように役に立つのかを考察する

今回の研究で用いられたタスクの学習と、リハビリテーションにおける運動機能の再獲得・強化時に行われる学習では、それぞれ Figure 4-6 に示すような現象が予測される。学習とはこの一連の流れを整理・効率化することと考える。

まず、巧緻性の向上(応答速度の向上含む)が本研究でも存在するのであれば、「→運動指令→応答感覚」の部分が強化されており(Figure 4-6 赤枠)、この点は両者で同じである。一方、判断の際に使われる機能、及び報酬の有無といった点において両者に違いがある。しかし、学習とはこの判断や運動を行う部分を更新することである。その、「更新する際に使用される部分」が活性化されて学習が促進されることが重要である。そして、「更新する際に使用される部分」は感覚や運動と当然関係しているため、感覚や運動の入力によって活性化することは有効であると考えられる。

また、報酬の違いについても、通常時の応答感覚と違って、訓練時の応答感覚は、苦勞して動かそうとした部位が動いたことによって一種の報酬としてとらえることができるかもしれない。

以上のように、今回の実験における学習の促進と、リハビリテーション中の運動機能再獲得・強化は十分に類似性があり、今回の実験において学習を促進する要素(タイミング、及び感覚)はリハビリテーションにおいても同様に学習を促進する可能性がある。よって、研究結果を用いることで、ヒトのリハビリテーションにおいてより効果的に学習を促進できる可能性があると考えられる。

4.4 脳損傷ラット実験に関するまとめ

4章では、健常ラットから得られた知見である「空気刺激 220-320 ms 後に誤応答側レバー駆動を行ことで、ラットが自発応答を行う確率が高いタイミングにおいて応答すべき側(正応答側)前肢に、自発応答と似た運動感覚を発生させることが学習を促進させる」について、この知見を実際のリハビリテーションに適用するために必要な基礎研究として、ある特定の脳損傷を発生させたラットに上記の実験条件を適用し、実際に学習が促進され得るか、実験を行った。脳損傷部位としては、本実験が前肢の感覚・運動学習を伴う実験であることから、関連性の高いラットの四肢感覚運動野を選択した。実験の結果、空気刺激 220 ms 後の誤応答側レバー駆動を行ったグループにおいて、レバー駆動を行わなかったグループに対して学習速度が速かった。これより、健常ラットにおける実権から得られた「学習促進には自発応答と同様の皮膚感覚及び α 運動ニューロン活動を適切なタイミングで与えることが重要」であることが、リハビリテーションにおいても重要である可能性を示した。

第5章 総括

運動感覚の提示により学習・リハビリテーション促進を行う際には、運動感覚提示の方法やタイミングなど、より良い促進効果得るために調整すべきと考えられる様々な要素が存在すると考えられる。本研究は、これまで十分に検討されてこなかったそれら要素の内一部について、動物実験による比較実験を行うことで重要な要素を明らかにするために行われた。促進に重要な要素を明らかにすることで、従来よりも効果的な手法の開発に貢献し、ヒトの学習・リハビリテーション技術を向上させることを本研究の最終的な目的とした。

3章では、応答類似動作の誘発による運動感覚の提示によって学習促進効果が表れるとき、運動感覚提示側や提示タイミングなど、どの要素が学習促進に影響しているか、またどのように変化させれば学習を促進しうるかについて健常ラットにおいて実験を行った。その結果、応答すべきレバーと反対側の誤応答側において空気刺激 320 ms 後にレバー駆動を行った場合に学習促進効果が、応答すべきレバーと同側である正応答側に空気刺激 220 ms 後にレバー駆動を行った場合に学習遅延効果が得られた。また、誤応答側レバー駆動グループにおいて学習促進効果が見られた原因と、レバー駆動タイミングが 320 ms や 220 ms で学習促進・阻害効果が大きかった原因について考察を行った。誤応答側レバー駆動で学習促進効果が、正応答側レバー駆動で学習遅延効果が見られた理由としては、ラットへ与える皮膚感覚変化・関節角度変化・ α 運動ニューロン活動の違いが考えられた。誤応答側レバー駆動において、応答すべき側の前肢で、皮膚感覚変化が自発応答と同じであることが確認され、また α 運動ニューロン活動も自発応答と同じであることが示唆された。一方、正応答側レバー駆動においては、皮膚感覚変化及び α 運動ニューロン活動の自発応答との関係性は逆である。よって、この二つが自発応答と同じであることが学習を促進し、逆であることが学習を阻害したと考えられた。ゆえに、今回用いた学習タスクにおいては関節角度よりも皮膚感覚や α 運動ニューロン活動を自発応答と同様にすることが学習促進には重要であることが示唆された。次にレバー駆動タイミングによる学習効果の違いについては、ラットの自発応答の時間分布が関係していると考えられた。ラットの自発的な応答時間 (RT) は 200-300 ms に集中していたことから、誤応答側への空気刺激後 320ms 後レバー駆動や正応答側への空気刺激 220 ms 後レバー駆動はちょうどラットの自発応答の頻度が高いタイミングと重なっていた。これより、自発応答に近いタイミングで運動感覚提示を行うと、促進・阻害ともに効果が高いと考えられた。さらに、ラットの正解応答と不正解応答に分けて自発応答の時間分布を見ると、正解応答の時間分布が不正解応答の時間分布に対して 30 ms ほど早かった。このことが、最も影響の大きいタイミングが誤応答側レバー駆動では

320 ms であったのに対して、正応答側レバー駆動では 220 ms であったことの原因として考えられた。誤応答側レバー駆動は不正解応答動作を正解応答動作に変更させる作用がより遅いタイミングで働いたことに対して、正応答側レバー駆動は正解応答動作を不正解応答動作に変更させる作用はそれよりも早いタイミングで働いた可能性があった。

4 章では、3 章において健常ラットの実験から得られた知見である「空気刺激 220-320 ms 後に誤応答側レバー駆動を行くことで、ラットが自発応答を行う確率が高いタイミングにおいて応答すべき側(正応答側)前肢に、レバーと皮膚の接触圧変化及び α 運動ニューロン活動に対して自発応答と似た状況を発生させることが学習を促進させる」について、この知見を実際のリハビリテーションに適用するために必要な基礎研究として、ある特定の脳損傷を発生させたラットに上記の実験条件を適用し、実際に学習が促進されるか、実験を行った。脳損傷部位としては、本実験が前肢の感覚・運動学習を伴う実験であることから、関連性の高いラットの前肢感覚運動野の右脳側領域(0.0 mm posterior and 4.0 mm lateral to the bregma)に、直径 3 mm 光ファイバーを配置し、血中にローズベンガル溶液(10 mg/mL in physiological saline solution)注入後、光度 35,000 cd/m²の光を 20 分間照射し、Photothrombosis により脳損傷を作成した。実験の結果、空気刺激 220 ms 後の誤応答側レバー駆動を行ったグループにおいて、レバー駆動を行わなかったグループに対して学習速度が速かった。これより、健常ラットにおける実権から得られた「学習促進には自発応答と同様の皮膚感覚及び α 運動ニューロン活動を適切なタイミングで与えることが重要」であることが、前肢感覚運動野を損傷させたラットにおいても確かめられ、リハビリテーションにおいても重要であることが分かった。

本研究から、運動感覚提示によって学習の促進効果を得るには、タイミング及び運動感覚の与え方を適切に設定する必要があることがわかった。また実験データからの考察により、前肢の皮膚感覚及び α 運動ニューロン活動を自発的な動作と同様に与えることが運動感覚提示における学習促進では重要であると結論した。脳損傷ラットにおいても同様に皮膚感覚及び α 運動ニューロン活動を適切に与えることで学習促進傾向が見られ、リハビリにおいても今回の研究結果が有用である可能性が示せた。よって、本研究の目的である運動感覚の提示において学習促進へ貢献する要素の解明及びヒトのリハビリテーション技術向上への貢献は達成できたと考えられる。

謝辞

本研究は、筑波大学システム情報工学研究科の長谷川泰久准教授及び、産業技術総合研究所の金子秀和主任研究員の御指導のもとに行われており、研究の初歩から、実験方法、論文の執筆に至るまで多くの御指導を頂きましたことに深く感謝の意を表します。

本論文は、執筆するにあたり、筑波大学大学院の山海嘉之教授、星野聖教授、鈴木健嗣准教授、大阪大学の田村弘准教授、産業技術総合研究所の鈴木慎也主任研究員には様々な御助言・御指導を頂きました。また、本研究に必要な動物実験を行うにあたり、産業技術総合研究所の様々な方の御協力を頂きました。合わせて感謝しております。

身体運動学研究室の皆様方には、研究や日々の生活における御助力を頂きました。研究・実験における課題の相談から、日常生活まで、様々なことに御協力を頂きました。

最後に、今日まで応援や多大な支援を続けて頂いた家族には心から感謝を申し上げます。

本研究は、JSPS 科研費 22500495 及び、グローバル COE プログラム「サイバニクス:人・機械・情報系の融合複合」、最先端研究開発支援プログラム「健康長寿社会を支える最先端人支援技術研究プログラム」の支援を受けて行われました。

参考文献

- [1] H. Kaneko, H. Tamura, T. Kawashima, and S. S. Suzuki, "A choice reaction-time task in the rat: a new model using air-puff stimuli and lever-release responses," *Behav Brain Res*, vol. 174, pp. 151-9, Nov 1 2006.
- [2] T. J. Brindle, J. C. Mizelle, M. K. Lebedowska, J. L. Miller, and S. J. Stanhope, "Visual and proprioceptive feedback improves knee joint position sense," *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, vol. 17, pp. 40-7, Jan 2009.
- [3] M. A. Khoshnoodi, R. Motiei-Langroudi, M. Omrani, F. Ghaderi-Pakdell, and A. H. Abbassian, "Kinesthetic memory in distance reproduction task: importance of initial hand position information," *Exp Brain Res*, vol. 170, pp. 312-9, Apr 2006.
- [4] S. A. Boudreau, K. Hennings, P. Svensson, B. J. Sessle, and L. Arendt-Nielsen, "The effects of training time, sensory loss and pain on human motor learning," *J Oral Rehabil*, vol. 37, pp. 704-18, Sep 2010.
- [5] T. Yoshioka, J. C. Craig, G. C. Beck, and S. S. Hsiao, "Perceptual constancy of texture roughness in the tactile system," *J Neurosci*, vol. 31, pp. 17603-11, Nov 30 2011.
- [6] M. A. Heller, "Active and passive touch: the influence of exploration time on form recognition," *J Gen Psychol*, vol. 110, pp. 243-9, Apr 1984.
- [7] M. A. Heller and D. S. Myers, "Active and passive tactual recognition of form," *J Gen Psychol*, vol. 108, pp. 225-9, Apr 1983.
- [8] G. J. Gerling and G. W. Thomas, "Augmented, pulsating tactile feedback facilitates simulator training of clinical breast examinations," *Hum Factors*, vol. 47, pp. 670-81, Fall 2005.
- [9] I. Imai, K. Takeda, T. Shiomi, T. Taniguchi, and H. Kato, "Sensorimotor cortex activation during mirror therapy in healthy right-handed subjects: A study with near-infrared spectroscopy," *Journal of Physical Therapy Science*, vol. 20, pp. 141-145, May 2008.
- [10] V. S. Ramachandran and E. L. Altschuler, "The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function," *Brain*, vol. 132, pp. 1693-1710, Jul 2009.
- [11] V. S. Ramachandran, D. Rogers-Ramachandran, and S. Cobb, "Touching the phantom limb," *Nature*, vol. 377, pp. 489-90, Oct 12 1995.

- [12] G. Colombo, M. Joerg, R. Schreier, and V. Dietz, "Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis," *J Rehabil Res Dev*, vol. 37, pp. 693-700, Nov-Dec 2000.
- [13] S. Hesse, D. Uhlenbrock, C. Werner, and A. Bardeleben, "A mechanized gait trainer for restoring gait in nonambulatory subjects," *Arch Phys Med Rehabil*, vol. 81, pp. 1158-61, Sep 2000.
- [14] J. Hidler, D. Nichols, M. Pelliccio, K. Brady, D. D. Campbell, J. H. Kahn, *et al.*, "Multicenter randomized clinical trial evaluating the effectiveness of the Lokomat in subacute stroke," *Neurorehabil Neural Repair*, vol. 23, pp. 5-13, Jan 2009.
- [15] T. G. Hornby, D. D. Campbell, J. H. Kahn, T. Demott, J. L. Moore, and H. R. Roth, "Enhanced gait-related improvements after therapist- versus robotic-assisted locomotor training in subjects with chronic stroke: a randomized controlled study," *Stroke*, vol. 39, pp. 1786-92, Jun 2008.
- [16] M. M. Merzenich, R. J. Nelson, M. P. Stryker, M. S. Cynader, A. Schoppmann, and J. M. Zook, "Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys," *J Comp Neurol*, vol. 224, pp. 591-605, Apr 20 1984.
- [17] J. N. Sanes and J. P. Donoghue, "Plasticity and primary motor cortex," *Annu Rev Neurosci*, vol. 23, pp. 393-415, 2000.
- [18] W. Penfield and E. Boldrey, "Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation," *Brain: A journal of neurology*, 1937.
- [19] A. J. Turton and S. R. Butler, "Referred sensations following stroke," *Neurocase*, vol. 7, pp. 397-405, 2001.
- [20] R. Traversa, P. Cicinelli, A. Bassi, P. M. Rossini, and G. Bernardi, "Mapping of motor cortical reorganization after stroke. A brain stimulation study with focal magnetic pulses," *Stroke*, vol. 28, pp. 110-7, Jan 1997.
- [21] F. Chollet, V. DiPiero, R. J. Wise, D. J. Brooks, R. J. Dolan, and R. S. Frackowiak, "The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography," *Ann Neurol*, vol. 29, pp. 63-71, Jan 1991.
- [22] D. Jack, R. Boian, A. S. Merians, M. Tremaine, G. C. Burdea, S. V. Adamovich, *et al.*, "Virtual reality-enhanced stroke rehabilitation," *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, vol. 9, pp. 308-18, Sep 2001.

- [23] C. D. Takahashi, L. Der-Yeghiaian, V. Le, R. R. Motiwala, and S. C. Cramer, "Robot-based hand motor therapy after stroke," *Brain*, vol. 131, pp. 425-37, Feb 2008.
- [24] D. O. Hebb, *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New York: Wiley & Sons, 1949.
- [25] H. Markram, J. Lubke, M. Frotscher, and B. Sakmann, "Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs," *Science*, vol. 275, pp. 213-5, Jan 10 1997.
- [26] S. L. Wolf, C. J. Winstein, J. P. Miller, E. Taub, G. Uswatte, D. Morris, *et al.*, "Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial," *JAMA*, vol. 296, pp. 2095-104, Nov 1 2006.
- [27] E. Kocabicak and Y. Temel, "Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: surgical technique, tips, tricks and complications," *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 115, pp. 2318-23, Nov 2013.
- [28] 川平和美, *片麻痺回復のための運動療法—促通反復療法「川平法」の理論と実際*. 医学書院, 2006.
- [29] J. W. Krakauer, "Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation," *Curr Opin Neurol*, vol. 19, pp. 84-90, Feb 2006.
- [30] H. Kawamoto, K. Kamibayashi, Y. Nakata, K. Yamawaki, R. Ariyasu, Y. Sankai, *et al.*, "Pilot study of locomotion improvement using hybrid assistive limb in chronic stroke patients," *Bmc Neurology*, vol. 13, p. 141, Oct 7 2013.
- [31] A. Galvan, "Neural plasticity of development and learning," *Hum Brain Mapp*, vol. 31, pp. 879-90, Jun 2010.
- [32] Y. Gioanni, "Cortical mapping and laminar analysis of the cutaneous and proprioceptive inputs from the rat foreleg: an extra- and intra-cellular study," *Exp Brain Res*, vol. 67, pp. 510-22, 1987.
- [33] M. J. Boudreau and A. M. Smith, "Activity in rostral motor cortex in response to predictable force-pulse perturbations in a precision grip task," *J Neurophysiol*, vol. 86, pp. 1079-85, Sep 2001.
- [34] M. L. Aisen, H. I. Krebs, N. Hogan, F. McDowell, and B. T. Volpe, "The effect of robot-assisted therapy and rehabilitative training on motor recovery following stroke," *Arch Neurol*, vol. 54, pp. 443-6, Apr 1997.

- [35] B. Vigarù, O. Lambercy, L. Graber, R. Fluit, P. Wespe, M. Schubring-Giese, *et al.*, "A small-scale robotic manipulandum for motor training in stroke rats," *IEEE Int Conf Rehabil Robot*, vol. 2011, p. 5975349, 2011.
- [36] N. Dominici, U. Keller, H. Vallery, L. Friedli, R. van den Brand, M. L. Starkey, *et al.*, "Versatile robotic interface to evaluate, enable and train locomotion and balance after neuromotor disorders," *Nat Med*, vol. 18, pp. 1142-7, Jul 2012.
- [37] J. T. Heaton, C. J. Knox, J. S. Malo, J. B. Kobler, and T. A. Hadlock, "A system for delivering mechanical stimulation and robot-assisted therapy to the rat whisker pad during facial nerve regeneration," *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, vol. 21, pp. 928-37, Nov 2013.
- [38] P. Limousin, P. Pollak, A. Benazzouz, D. Hoffmann, J. F. Le Bas, E. Broussolle, *et al.*, "Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation," *Lancet*, vol. 345, pp. 91-5, Jan 14 1995.
- [39] P. Black, R. S. Markowitz, and S. N. Cianci, "Recovery of motor function after lesions in motor cortex of monkey," *Ciba Found Symp*, pp. 65-83, 1975.
- [40] H. C. Barefoot, C. J. Maclean, H. F. Baker, and R. M. Ridley, "Unilateral hippocampal and inferotemporal cortex lesions in opposite hemispheres impair learning of single-pair visual discriminations as well as visuovisual conditional tasks in monkeys," *Behav Brain Res*, vol. 141, pp. 51-62, Apr 17 2003.
- [41] S. D. Bury and T. A. Jones, "Unilateral sensorimotor cortex lesions in adult rats facilitate motor skill learning with the "unaffected" forelimb and training-induced dendritic structural plasticity in the motor cortex," *J Neurosci*, vol. 22, pp. 8597-606, Oct 1 2002.
- [42] A. B. Lammer, A. Beck, B. Grummich, A. Forschler, T. Krugel, T. Kahn, *et al.*, "The P2 receptor antagonist PPADS supports recovery from experimental stroke in vivo," *PLoS One*, vol. 6, p. e19983, 2011.
- [43] R. Brandeis, Y. Brandys, and S. Yehuda, "The use of the Morris water maze in the study of memory and learning," *International Journal of Neuroscience*, vol. 48, pp. 29-69, 1989.
- [44] A. T. Welford, Ed., *Reaction times*. New York: Academic Press, 1980, p. ^pp. Pages.
- [45] J. R. Simon and J. D. Wolf, "Choice reaction time as a function of angular stimulus-response correspondence and age," *Ergonomics*, vol. 6, pp. 99-105, 1963.

- [46] E. Soetens, "Localizing sequential effects in serial choice reaction time with the information reduction procedure," *Journal of Experimental Psychology-Human Perception and Performance*, vol. 24, pp. 547-568, Apr 1998.
- [47] E. J. Stoffels, "Uncertainty and processing routes in the selection of a response: an S-R compatibility study," *Acta Psychol (Amst)*, vol. 94, pp. 227-52, Nov 1996.
- [48] J. B. Kelly and B. Masterton, "Auditory sensitivity of the albino rat," *J Comp Physiol Psychol*, vol. 91, pp. 930-6, Aug 1977.
- [49] F. Guo, I. Intskirveli, D. T. Blake, and R. Metherate, "Tone-detection training enhances spectral integration mediated by intracortical pathways in primary auditory cortex," *Neurobiol Learn Mem*, vol. 101, pp. 75-84, Mar 2013.
- [50] S. L. Sally and J. B. Kelly, "Organization of auditory cortex in the albino rat: sound frequency," *J Neurophysiol*, vol. 59, pp. 1627-38, May 1988.
- [51] V. Tsytarev and S. Tanaka, "Intrinsic optical signals from rat primary auditory cortex in response to sound stimuli presented to contralateral, ipsilateral and bilateral ears," *Neuroreport*, vol. 13, pp. 1661-6, Sep 16 2002.
- [52] Y. Benjamini and Y. Hochberg, "Controlling the False Discovery Rate - a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing," *Journal of the Royal Statistical Society Series B-Methodological*, vol. 57, pp. 289-300, 1995.
- [53] A. Hughes, "A schematic eye for the rat," *Vision Res*, vol. 19, pp. 569-88, 1979.
- [54] B. D. Watson, W. D. Dietrich, R. Busto, M. S. Wachtel, and M. D. Ginsberg, "Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis," *Ann Neurol*, vol. 17, pp. 497-504, May 1985.
- [55] I. Q. Whishaw and B. L. Coles, "Varieties of paw and digit movement during spontaneous food handling in rats: postures, bimanual coordination, preferences, and the effect of forelimb cortex lesions," *Behav Brain Res*, vol. 77, pp. 135-48, May 1996.

研究業績

1. 【査読付雑誌論文】

・公表予定論文

- (1) HIROTO SANO, HIDEKAZU KANEKO, YASUHISA HASEGAWA, HIROSHI TAMURA, SHINYA S. SUZUKI, "FACILITATION OF LEARNING AND REHABILITATION IN THE RAT BY INDUCING RESPONSE-LIKE MOVEMENTS," ADVANCED BIOMEDICAL ENGINEERING, 2013, vol. 2, pp. 72-79

2. 【査読付国際会議論文】

・公表済み論文

- (1) HIROTO SANO, HIDEKAZU KANEKO, YASUHISA HASEGAWA, HIROSHI TAMURA, SHINYA S. SUZUKI, "EFFECTS OF ASSISTANCE TO RESPONSE MOVEMENT ON LEARNING A CHOICE REACTION TIME TASK IN RATS," SCIS&ISIS 2010, 2010 DEC. 8-12, OKAYAMA JAPAN

3. 【国内発表】

- (1) HIROTO SANO, HIDEKAZU KANEKO, YASUHISA HASEGAWA, HIROSHI TAMURA, SHINYA S. SUZUKI, "FACILITATION OF LEARNING AND REHABILITATION PROCESS BY INDUCING RESPONSE-LIKE MOVEMENTS", 生体医工学シンポジウム 2013, 2013 SEP. 20-21, FUKUOKA JAPAN
- (2) HIDEKAZU KANEKO, HIROTO SANO, YASUHISA HASEGAWA, HIROSHI TAMURA, SHINYA S. SUZUKI, "EFFECTS OF FORCED RESPONSE MOVEMENTS ON LEARNING A SENSORY-MOTOR ASSOCIATION TASK IN RATS," THE 35TH ANNUAL MEETING OF THE JAPAN NEUROSCIENCE SOCIETY (NEUROSCIENCE 2012), NAGOYA JAPAN.
- (3) 金子秀和, 佐野宙人, 長谷川泰久, 田村弘, 鈴木慎也, "ラットを用いたリハビリテーション訓練技術の開発と評価", 第 25 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集 355-356, 2013.
- (4) 金子秀和, 佐野宙人, 長谷川泰久, 田村弘, 鈴木慎也, "ラットを用いたロボティックリハビリテーションの訓練効果の解明", 第 3 回日本基礎理学療法学会学術大会, 名古屋市, 2013.