

感覚機能の客観的評価のための MRI 対応感覚刺激システム

2017年 3月

村田 耕一

感覚機能の客観的評価のためのMRI対応感覚刺激システム

村田 耕一

グローバル教育院

エンパワーメント情報学プログラム

筑波大学

2017年 3月

# 目次

第 1 章 序論 .....	1
1.1 背景 .....	1
1.1.1 感覚機能の客観評価の必要性 .....	1
1.1.2 機能的核磁気共鳴画像法(fMRI)による感覚機能の客観的評価の可能性 .....	1
1.1.3 MRI 対応感覚刺激システムの開発の必要性 .....	3
1.1.4 刺激内容の選定 .....	4
1.2 研究目的 .....	5
1.3 本論文の構成 .....	6
第 2 章 MRI 対応表在感覚刺激システム .....	7
2.1 MRI 対応システムの設計指針 .....	7
2.2 システム構成 .....	8
2.3 MRI 検査室内外の動力伝達のための長距離チューブロッド機構 .....	10
2.4 刺激モジュール .....	13
2.4.1 ピン刺激モジュール .....	13
2.4.1.1 ピン刺激モジュールの構成 .....	13
2.4.1.2 カセンサの計測回路および MRI 由来のノイズの対策 .....	15
2.4.1.3 ピン刺激の刺激タイミングの抽出手法 .....	18
2.4.2 擦過刺激モジュール .....	19
2.4.3 位置決めモジュール .....	20
2.5 開発したシステムによる刺激の基本性能評価実験 .....	22
2.5.1 実験方法 .....	22
2.5.1.1 ピン刺激の強度制御実験 .....	22
2.5.1.2 ピン刺激の頻度制御実験 .....	23
2.5.1.3 擦過刺激の頻度制御実験 .....	23
2.5.2 実験結果 .....	25
2.5.2.1 ピン刺激の強度制御実験 .....	25
2.5.2.2 ピン刺激の頻度制御実験 .....	25
2.5.2.3 擦過刺激の頻度制御実験 .....	25
2.5.3 考察 .....	26

<b>2.6 開発した表在感覚刺激システムの MRI 適合性実験</b> .....	<b>30</b>
2.6.1 実験目的と方法.....	30
2.6.2 実験結果と考察.....	31
<b>2.7 開発した MRI 対応表在感覚刺激システムを用いた脳活動計測試験</b> .....	<b>32</b>
2.7.1 試験目的.....	32
2.7.2 試験のタスクデザイン.....	32
2.7.3 試験方法.....	32
2.7.4 MRI 撮影パラメータ.....	35
2.7.5 MRI データの解析方法.....	35
2.7.6 試験結果.....	36
2.7.7 考察.....	39
<b>2.8 MRI 対応表在感覚刺激システムと脳活動の関係性検証試験</b> .....	<b>40</b>
2.8.1 システムによる擦過刺激時の脳活動のばらつきの確認および手動刺激の場合との比較試験.....	41
2.8.1.1 試験目的.....	41
2.8.1.2 試験方法.....	41
2.8.1.3 MRI 計測データの解析方法.....	42
2.8.1.4 試験結果.....	45
2.8.1.5 考察.....	48
2.8.2 擦過刺激の刺激位置を刺激中に変化させた際の脳活動への影響検証試験.....	50
2.8.2.1 試験目的.....	50
2.8.2.2 試験方法.....	50
2.8.2.3 MRI 計測データの解析方法.....	51
2.8.2.4 試験結果.....	51
2.8.2.5 考察.....	52
2.8.3 擦過刺激の周波数をランダムに変化させた際の脳活動への影響検証試験.....	52
2.8.3.1 試験目的.....	52
2.8.3.2 試験方法.....	52
2.8.3.3 MRI 計測データの解析方法.....	53
2.8.3.4 試験結果.....	53
2.8.3.5 考察.....	53
2.8.4 ピン刺激のカウントによる脳活動への影響検証試験の目的.....	55
2.8.4.1 試験目的.....	55



2.8.4.2 試験のタスクデザイン .....	55
2.8.4.3 試験方法.....	55
2.8.4.4 MRI 計測データの解析方法.....	56
2.8.4.5 試験結果.....	57
2.8.4.6 考察.....	58
2.8.5 ピン刺激における強度の違いによる脳活動への影響検証試験.....	58
2.8.5.1 試験目的.....	58
2.8.5.2 試験方法.....	58
2.8.5.3 MRI 計測データおよび試験後アンケートの解析方法.....	59
2.8.5.4 試験結果.....	60
2.8.5.5 考察.....	61
2.8.6 MRI 対応表在感覚刺激システムと脳活動の関係性検証試験のまとめ .....	63
<b>2.9 本章のまとめ.....</b>	<b>67</b>
<b>第3章 MRI 対応深部感覚刺激システム.....</b>	<b>69</b>
3.1 システム構成.....	69
3.2 開発したハンド型深部感覚刺激システムの MRI 適合性実験.....	74
3.2.1 実験目的と方法.....	74
3.2.2 実験結果と考察.....	74
3.3 MRI 対応深部感覚刺激システムを用いた脳活動計測試験 .....	77
3.3.1 試験目的 .....	77
3.3.2 試験方法 .....	77
3.3.3 MRI 撮影パラメータ .....	78
3.3.4 MRI データの解析方法 .....	78
3.3.5 実験結果 .....	79
3.3.6 考察.....	79
3.4 MRI 対応深部感覚刺激システムを用いた Passive 刺激時と Active 刺激時の脳活動計測試験.....	80
3.4.1 試験目的 .....	80
3.4.2 試験方法 .....	80
3.4.3 MRI 撮影パラメータ .....	82
3.4.4 MRI データの解析方法 .....	82
3.4.5 実験結果 .....	82

3.4.6 考察.....	84
3.5 本章のまとめ.....	86
第4章 結論.....	87
謝辞.....	89
参考文献.....	90
研究業績.....	94

## 图目录

Figure 1 Response of human sensory system to sensory stimulation. ....	2
Figure 2 System identification model of human sensory system.....	3
Figure 3 Overview of superficial sensory stimulaiton system. ....	9
Figure 4 System configuration of superficial sensory stimulation system.....	9
Figure 5 Configuration of tube-rod mechanism without developed guide mechanism. ....	11
Figure 6 Configuration of tube-rod mechanism with developed guide mechanism.....	11
Figure 7 Movement of developed guide mechanism. ....	12
Figure 8 Configuration of pin stimulation module. ....	14
Figure 9 Configuration of pin stimulation head. ....	14
Figure 10 Pin stimulation to fingertip provided by developed module. ....	15
Figure 11 Diagram showing mechanical stopper of the linear actuator. ....	15
Figure 12 Circuit diagram for thin force sensor. ....	17
Figure 13 Configuration of brush stimulation module.....	19
Figure 14 Brush stimulation to palm provided by developed module.....	20
Figure 15 Configuration of positioning module. ....	21
Figure 16 Diagrams showing experimental system for measuring pressing force and period of pin stimulation by developed system and human.....	24
Figure 17 Measurement method of pressing force and period of pin stimulation. ....	24
Figure 18 Diagrams showing experimental system for measuring period of brush stimulation by developed system and human.....	24
Figure 19 Relationship between stroke length of linear actuator and average of pressing force in pin stimulation of 1Hz, 3Hz and 5Hz by developed system. ....	27
Figure 20 Relationship between average of pressing force and standard deviation of pressing force in pin stimulation by human and developed system.....	27
Figure 21 Relationship between input frequency and output frequency of pin stimulation by developed system.....	28
Figure 22 Relationship between average of period and standard deviation of period in pin stimulation by human and developed system.....	28
Figure 23 Relationship between input frequency and output frequency of brush stimulation by developed system.....	29

Figure 24 Relationship between average of period and standard deviation of period in brush stimulation by human and developed system.....	29
Figure 25 Positions of developed system and phantom in MR-compatibility experiment.	31
Figure 26 Task sequence of trial I and trial II.....	33
Figure 27 Task sequence of trial III. ....	33
Figure 28 Diagram of movement of stimulation system in trial III .....	34
Figure 29 Overview of fMRI trial. ....	34
Figure 30 Result of trial I. Brain responses of participant according to the pin stimulation to the right palm. (FWE $p < 0.05$ ) .....	37
Figure 31 Result of trial II. Brain responses of participant according to brush stimulation to right palm. (FWE $p < 0.05$ ).....	37
Figure 32 Result of trial III. Brain responses of participant according to brush stimulation to right middle fingertip. (FWE $p < 0.05$ ) .....	38
Figure 33 Result of the trial III. Brain responses of participant according to brush stimulation to right palm. (FWE $p < 0.05$ ).....	38
Figure 34 Activated position of primary somatosensory area according to brush stimulation to right middle fingertip and right palm, and somatotopic organization of the sensory cortex.....	39
Figure 35 Areas set as S1 and S2 of finger and palm in this study.....	42
Figure 36 Analysis method of MRI signal in manual stimulation trial and automatic stimulation trial. ....	44
Figure 37 Peak coordinates of brain activation according to brush stimulation to both middle fingertip and palm by developed system. ....	46
Figure 38 Standard deviations of MRI signal every MRI scan in ROI centered at coordinate (-54, -28, 52), which is peak during stimulation to middle fingertip, in manual stimulation trial and automatic stimulation trial. ....	46
Figure 39 Standard deviations of MRI signal every MRI scan in ROI centered at coordinate (-40, -38, 58), which is peak during stimulation to palm, in manual stimulation trial and automatic stimulation trial.....	46
Figure 40 Average of all standard deviations of MRI signal in ROI centered at coordinate (-54, -28, 52), which is peak during stimulation to middle fingertip, in manual stimulation trial and automatic stimulation trial.....	47

Figure 41 Average of all standard deviations of MRI signal in ROI centered at coordinate (-40, -38, 58), which is peak during stimulation to palm, in manual stimulation trial and automatic stimulation trial. ....	47
Figure 42 Timing of rest and stimulation in event related design. ....	56
Figure 43 Task sequence of of pin stimulation. ....	56
Figure 44 Result of questionnaire about sensitivity to pin stimulation.....	61
Figure 45 Result of questionnaire about pain to pin stimulation.....	61
Figure 46 Overview of deep sensory stimulation system. ....	70
Figure 47 Hand unit that does not limit position and posture of participant's arm and hand.....	72
Figure 48 System configuration of deep sensory stimulation system. ....	72
Figure 49 Block diagram of deep sensory stimulation system.....	73
Figure 50 Positions of developed system and phantom in MR-compatibility experiment.	75
Figure 51 Angles of potentiometers attached to MP and PIP joints of hand unit while movement of developed system.....	76
Figure 52 Overview of fMRI trial using deep sensory stimulation system. ....	78
Figure 53 Result of brain activity measurement trial. Brain responses of seven participants according to finger movement stimulation to right hand. (Uncorrected $p < 0.001$ ).....	79
Figure 54 Task sequence of passive and active stimulation trials. ....	81
Figure 55 Result of passive stimulation trial. Brain responses of seven participants according to passive finger movement stimulation to right hand. (Uncorrected $p < 0.001$ ).....	83
Figure 56 Result of active stimulation trial. Brain responses of seven participants according to active finger movement stimulation to right hand. (Uncorrected $p < 0.001$ ).....	83
Figure 57 Result of paired t-test between passive and active stimulation trial. The condition is passive stimulation < active stimulateon. (Uncorrected $P < 0.001$ ) .....	84

## 表目次

Table 1 Mean values and variations of SNR for all conditions.....	31
Table 2 The number of participants who have activation in left S1 and P-value in manual stimulation trial and automatic stimulation trial.....	48
Table 3 The number of participants who have activation in left or right S2 and P-value in manual stimulation trial and automatic stimulation trial.....	48
Table 4 The number of participants who have activation in left S1 and P-value in constant position stimulation trial and moving position stimulation trial.....	51
Table 5 The number of participants who have activation in left or right S2 and P-value in constant position stimulation trial and moving position stimulation trial.....	51
Table 6 The number of participants who have activation in left S1 and P-value in constant frequency stimulation trial and random frequency stimulation trial.....	54
Table 7 The number of participants who have activation in left or right S2 and P-value in constant frequency stimulation trial and random frequency stimulation trial.....	54
Table 8 The number of participants who have activation in left S1 and P-value in non-counting pin stimulation trial and counting pin stimulation trial.....	57
Table 9 The number of participants who have activation in left or right S2 and P-value in non-counting pin stimulation trial and counting pin stimulation trial.....	57
Table 10 The number of participants who have activation in left S1 and P-value in weak pin stimulation trial and strong pin stimulation trial.....	60
Table 11 The number of participants who have activation in left or right S2 and P-value in weak pin stimulation trial and strong pin stimulation trial.....	60
Table 13 Mean values and variations of SNR for all conditions.....	76

## 第1章 序論

### 1.1 背景

#### 1.1.1 感覚機能の客観評価の必要性

感覚障害や運動障害の多くは、抹消や中枢の神経の損傷・障害によって引き起こされる。これらの障害の症状としては、痺れや痛み、感覚鈍磨、知覚過敏、麻痺などがあり、患者の身体的・精神的苦痛を増加させ、日常生活の質を著しく低下させるため、迅速かつ適切な診断・治療が求められる。適切な診断・治療を行うには、障害の部位、程度、状況などを詳細かつ正確に評価し、原因を特定する必要がある。

感覚障害を検査する方法として知覚検査があり、この検査は、医師が患者の触覚や痛覚などに種類の異なる機械的な感覚刺激を与え、その刺激に対して患者が感じるか否かなどを口頭で答えるものである。患者本人の主観的な感覚情報は診断や治療を行う上で重要であるが、手動で与える刺激に対して口頭で答える知覚検査による感覚障害の部位や程度の診断結果は、刺激者の手技や患者の主観的判断の影響を受けてしまう。そのため、患者の主観的判断に依存した感覚障害の検査は、神経疾患の検査の中で最も難しいものの1つとされている[1]。さらに、感覚障害の原因は多岐にわたるため、中枢神経系の障害により感覚障害に加えて認知機能や発語機能などに障害がある際には、診断の基準となる主観的な評価を得ることが極めて困難である。様々な障害を有する患者であっても、治療方針を立て適切な治療を行っていくためには、感覚機能を客観的に評価する手法を確立していく必要がある。

#### 1.1.2 機能的核磁気共鳴画像法(fMRI)による感覚機能の客観的評価の可能性

人の感覚系は主観的な要素を多く含むものであるが、刺激に対する生理的な反応としての感覚に着目すると、人が抹消などに感覚刺激を受けた場合には、Figure 1のように、刺激部位の皮膚や筋肉などに存在する受容器で電気信号に変換され、感覚神経を通過して脳まで伝わり、感覚機能をつかさどる領域である体性感覚野の神経細胞が活動することが知られている。そのため、感覚刺激に対する反応を脳の神経細胞の活動である脳活動として捉えることで、人の感覚機能を客観的に評価できると考えられる。

神経の機能を客観的に調べる方法の一つとして、脳の神経細胞の電気的な活動を頭皮上の電極で計測する脳波を用いた検査がある。これは、体性感覚誘発電位 (somatosensory

evoked potential : SEP) 検査と呼ばれるもので、上肢や下肢などの抹消に電気刺激を与え、その反応を脳波として計測し、数百回以上の計測結果を加算平均することで、神経の電気的な機能を調べる検査である[2]。しかし、SEP 検査では、安定した計測のために電気刺激を用いているため、多種類の抹消神経を同時に刺激してしまい、検査する神経を選択することができない[3]。また、受容器ごとの神経を調べるためには、知覚検査と同様にそれぞれの受容器に応じた機械的刺激を用いる必要があるが、機械的刺激に対する SEP は反応が小さいため、計測が難しく、技術的問題が指摘されている[4]。さらに、脳波計測の特徴として、時間分解能は優れているが、空間分解能が低いというデメリットがあり[5]、SEP で記録している電位は、広い範囲で発生している電位であるため、詳細な診断には限界があると言われている[6]。

全脳の脳活動を非侵襲でかつ非常に高い空間分解能で詳細に計測できる方法として、機能的核磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) がある[7]。脳内の神経細胞が活動するとその領域の血流量が急激に増加する現象が知られており、fMRI は、神経活動にともなう脳内の局所的な血流変化から脳活動を計測する手法である。fMRI は、他の脳活動計測手法に比べ、賦活部位の特定に優れており、脳活動を調べる研究において広く利用されている。末梢に機械的な感覚刺激を与えた際にも大脳の体性感覚野の活動を計測できることが知られており、感覚刺激に対する反応を客観的に捉える方法としても利用されている。さらに、fMRI は不快感覚の一つである痛みの研究ツールとしても注目され始めており[8][9]、感覚刺激に対する反応を fMRI で計測することで、感覚機能の新たな客観的評価方法が可能になると考えられる。

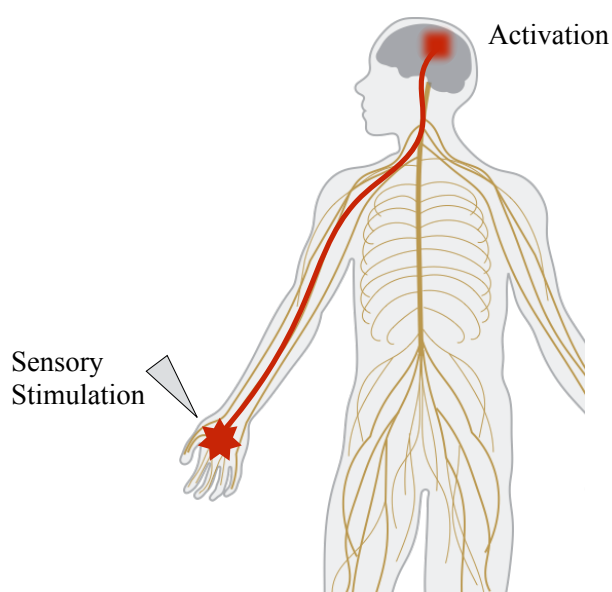


Figure 1 Response of human sensory system to sensory stimulation.



### 1.1.3 MRI 対応感覚刺激システムの開発の必要性

感覚刺激に対する脳活動を調べた先行研究[10][11][12]ではMRI検査室内で末梢への感覚刺激を手動で与えている。この方法では、刺激を与えるタイミングや継続的に刺激を与える際の刺激の強度、頻度、位置などを常に一定にすることが困難であるとともに、刺激を与える人の手技にも依存してしまう。例えば、刺激者が常に同じ強度や頻度で同じ位置に刺激を与えているつもりであっても、刺激が強くなったり弱くなったり、速くなったり遅くなったりなど刺激の強度や頻度、位置などがばらつくことは避けられない。与える刺激がばらつき、再現性が低いものである場合、刺激に対する脳活動もばらついてしまう可能性があり、得られる結果も信頼性の低いデータとなる。

ここで、Figure 2 に示すように、人の感覚系を未知のシステムと設定し、そのシステムに対して入力として感覚刺激を与え、出力として脳活動を観測するモデルを考える。入力と出力の関係から未知のシステムの状態を同定する際には、与える入力は既知のもので、定量的かつ安定したものであることが前提となる。つまり、未知のシステムである人間の感覚機能を客観的かつ定量的に評価するには、まず与える感覚刺激を定量的かつ安定した刺激にすることが必要不可欠である。さらに、fMRI による脳活動計測では、MRI 撮影後に MRI の撮影と刺激のタイミングの情報を用いて解析を行うことで、脳の賦活部位や賦活強度を算出するため、MRI の撮影タイミングと同期させて刺激を与える必要がある。MRI の撮影タイミングと正確に同期させ、かつ、定量的な安定した感覚刺激を与えるには、自動化された機械を用いることにより実現できると考えられる。しかし、MRI 検査室内は高磁場環境であるため、金属材料や磁性体を含んだ機器類の使用は厳しく制限されている。そのため、fMRI を用いた感覚機能の客観的評価を行うためには、MRI 検査室内の高磁場環境で、定量的かつ安定した感覚刺激を与えることが可能な MRI 対応の専用の感覚刺激システムの開発が必要となる。

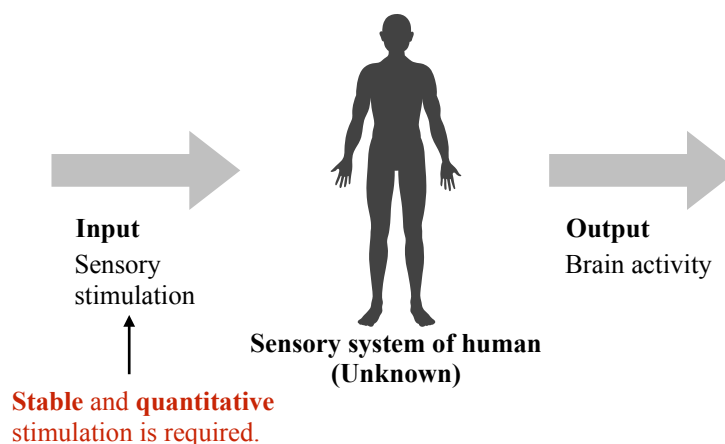


Figure 2 System identification model of human sensory system.

#### 1.1.4 刺激内容の選定

人の体性感覚は、皮膚に対する接触刺激から起こる感覚である表在感覚と、筋肉や腱、関節などへの接触刺激またはその運動から起こる感覚である深部感覚の2つに分けられる[13]。表在感覚に関して、知覚検査でよく用いられるピンでつつく刺激や筆で擦る刺激[14]に着目すると、MRI検査室内で使用可能な装置の中では、フィラメントでつつく刺激装置[15]と、ブラシでこする刺激装置[16]がある。しかし、機器使用に様々な制約条件がある高磁場環境で動作する装置の開発は容易ではないため、他にこのような装置はほとんど見受けられず、機械的刺激を行うMRI対応装置は非常に少ない。さらに、これらのフィラメントやブラシによる刺激装置は、一種類の感覚刺激を目的としたものであり、一つの装置で複数の異なる種類の感覚刺激が可能な装置はない。従来の知覚検査では、障害を受けている感覚神経や部位を特定するために異なる種類の感覚刺激を任意の位置に与えている。これを考慮すると、MRI検査室内においても同様に複数の異なる種類の感覚刺激を指定した位置に与えることが望ましい。

深部感覚刺激の一つとして、関節に曲げ伸ばし動作を与える刺激があり、MRI検査室内で使用可能な装置としては、手の指関節や脚の関節を曲げ伸ばしする装置[17][18]が研究開発されている。手の指関節に曲げの伸ばし動作を与える刺激装置[17]は、MRI装置の近くに設置された刺激装置の上に手を固定し動作を与えるものである。しかし、運動障害や感覚障害の患者の中には、麻痺によって、腕や手首などを自由に動かせない人が多い。検査の際にそのような患者に適用することを想定すると、MRI検査室内で使用者の腕や手の姿勢を制限せずに刺激を与えることができれば、より有用であると考えられる。

## 1.2 研究目的

本研究では、刺激に対する生理的な反応としての感覚にフォーカスし、fMRIを用いて感覚刺激に対する反応を脳活動として捉えることで感覚機能を客観的に評価する手法の開発に向けて、高磁場環境下で定量的かつ安定した複数の機械的な感覚刺激を与えるために、ピン刺激、擦過刺激および刺激位置の変更が可能なMRI対応表在感覚刺激システム、および、指の関節に曲げ伸ばし動作を与えることが可能なMRI対応ハンド型深部感覚刺激システムを提案・研究開発することを目的とする。具体的には次に示すことを行う。

### (1) ピン刺激，擦過刺激および刺激位置の変更が可能なMRI対応感覚刺激システムの提案・研究開発

まず、高磁場環境下で使用可能な構造を有する刺激システムを提案・開発し、刺激の基本性能評価実験により、開発した表在感覚刺激システムによる刺激の強度、および、頻度のそれぞれのばらつきが人による刺激よりも小さいことを確認する。次にMRI適合性実験により、本システムがMRI検査室内で使用できることを確認し、脳活動計測試験により、本システムの実現可能性、および、本システムによる刺激と脳活動の関係性を検証することで、MRI対応の感覚刺激システムとしての有用性を確認する。

### (2) 指の関節に曲げ伸ばし動作を与えることが可能なMRI対応ハンド型深部感覚刺激システムの提案・研究開発

まず、高磁場環境下で使用可能な構造を有し、使用者の腕や手の位置や姿勢を制限にせず指の関節に曲げ伸ばし動作を与えることが可能な刺激システムを提案・開発する。次にMRI適合性実験により、本システムがMRI検査室内で使用できることを確認し、脳活動計測試験により、本システムの実現可能性、および、本システムによる刺激と脳活動の関係性を検証することで、MRI対応の感覚刺激システムとしての有用性を確認する。

本研究の特色は、非侵襲かつ高い空間分解能で脳活動を計測することができるfMRIを用いた感覚機能の客観的評価手法の確立を目指して、入力として与える刺激を定量的かつ安定したものにすることが最重要であると考え、機器の使用が制限される高磁場環境下で、定量的かつ安定したピン刺激や擦過刺激、関節への深部感覚刺激などの種類の異なる複数の機械的刺激を与えることが可能なMRI対応感覚刺激システムを提案・研究開発した点である。これにより、刺激に対する脳活動を受容器別に計測することが可能

となるとともに、人の手技や手動の刺激による不安定なばらつきに依存しない脳活動の計測が可能となる。さらに、安定した定量的な刺激が可能であることは、同じ被験者で日が異なる場合や別の被験者に対しても同じ刺激を与えることが可能となる。高磁場環境下で複数種類の機械的刺激を定量的かつ安定して与えることができる本システムは、fMRI を用いて感覚刺激に対する反応を脳活動として捉えて感覚機能の客観的評価を行う新たな分野を開拓していく際に必要であり、感覚障害の新たな客観的評価手法の研究開発に大きく貢献すると考えられる。

### 1.3 本論文の構成

本章では、主観的判断に依存した検査による感覚障害の診断の難しさや感覚機能の客観的評価の必要性を踏まえ、fMRI による感覚機能の客観的評価の可能性、および、MRI 対応刺激システムの必要性に関して述べ、研究目的を示した。

第2章では、まず、ピン刺激、擦過刺激および刺激位置の変更が可能な MRI 対応表在感覚刺激システムを提案・開発し、本システムの構成や MRI 対応の動力伝達手法について述べる。次に、刺激の基本性能評価実験により、開発した表在感覚刺激システムによる刺激の強度、および、頻度のそれぞれのばらつきが人による刺激のものよりも小さいことを確認し、MRI 適合性実験により、本システムが高磁場環境である MRI 検査室内で使用できることを確認する。最後に、脳活動計測試験により、本システムの実現可能性を確認し、本システムの刺激と脳活動との関係性検証試験により、開発したシステムを用いて複数種類の刺激を与え、それに対する脳活動を計測し、刺激の与え方と脳活動との関係性を検証することで、MRI 対応の感覚刺激システムとしての有用性を確認する。

第3章では、まず、MRI の高磁場環境で使用可能な構造を有し、使用者の腕や手の位置や姿勢を制限にせず指の曲げ伸ばし動作を与えることが可能な MRI 対応ハンド型深部感覚刺激システムを提案・開発する。次に MRI 適合性実験により、本システムが高磁場環境である MRI 検査室内で使用できることを確認する。最後に、脳活動計測試験により、本システムの実現可能性、および、本システムによる刺激と脳活動の関係性を検証することで、MRI 対応の感覚刺激システムとしての有用性を確認する。

最後に第4章では、本研究の成果を総括し結論を述べる。

## 第2章 MRI 対応表在感覚刺激システム

本章では、感覚機能を客観的に評価する手法開発のために、ピン刺激、擦過刺激および刺激位置の変更が可能な MRI 対応表在感覚刺激システムを提案・研究開発する。

まず、ピン刺激、擦過刺激および刺激位置の変更が可能な表在感覚刺激システムを提案・開発し、本システムの構成や MRI 対応の動力伝達手法について述べる。次に、刺激の基本性能評価実験により、開発した表在感覚刺激システムによる刺激が安定したものであることを確認し、MRI 適合性実験により、本システムが MRI 対応であること確認する。最後に脳活動計測試験により、本システムの実現可能性、および、本システムによる刺激と脳活動の関係性を検証する。

### 2.1 MRI 対応システムの設計指針

MRI の撮影には、強力な静磁場と高周波の電磁波（RF パルス）が用いられる。そのため、高磁場環境である MRI 検査室内で使用する機器に求められる条件として以下のものが挙げられている[19][20][21]。

- (1) MRI 検査室内で、機器が安全上問題を起こさないこと
- (2) 機器の存在および動作が MRI の画質に影響を与えないこと
- (3) MRI の磁場および撮影動作により、機器の機能が影響を受けないこと

条件(1)の安全上の問題とは、主に MRI の磁場による吸引と RF パルスによる発熱のことである。MRI 検査室内に、鋼鉄などの強磁性体を含む機器を持ち込むと、MRI の磁場により強力に吸引され、重大な事故を引き起こす。そのため、MRI 検査室内で用いる機器は、強磁性体を用いず、非磁性部材で構成する必要がある。また、MRI 撮影時に導体が人体に接触していると、渦電流による発熱で火傷の恐れがある。そのため、MRI 検査室内で使用する導体は人体に直接接触しないようにする必要がある。

MRI 検査室内で使用する機器が非磁性部材で構成されている場合であっても、導体を含み、その導体が動く場合、MRI の磁場を乱し、撮影画像の画質を低下させる可能性がある。導体を MRI 検査室内で使用する場合は、できるだけ使用量を減らすとともに、MRI の撮影領域から離すなどの対策を施し、条件(2)を満たす必要がある[22]。

MRI 装置の近くで使用する電気回路や信号線は、MRI が発する RF パルスの影響を

受けるため、適切なノイズ対策を行い、条件（3）を満たす必要がある[22].

現在、臨床用で静磁場が最も強いMRIは3テスラのものであるが、研究用では7テスラのMRIが用いられ始め、MRIの高磁場化が進んでいる。MRIの磁場強度を上げることにより、MRIの画像信号が増大し、より高画質な画像を短時間で撮影することが可能となる[23][24]。しかし、MRIの磁場が強くなると、機器が磁場の引力などの影響を受けやすくなるとともに、機器に含まれる金属類がMRI画像にもたらすアーチファクトを顕在化させる[24]。MRIの高磁場化に対応させていくことを考慮し、MRI検査室内で動作可能な機器に求められる3つの条件を満たすには、できる限りMRI検査室内での金属部材や電子回路の使用を減らした構成の装置やシステムを開発していくことが必要であると考えられる。

## 2.2 システム構成

MRI検査室内は高磁場環境であるため、磁性体や導体を含むアクチュエータや制御回路、コンピュータなどをMRI検査室内に持ち込むことは厳しく制限されており、この制約を考慮してシステムを開発する必要がある。そこで本研究では、金属などを含むアクチュエータやコンピュータを全てMRI検査室の外に設置し、MRI検査室内では非磁性部材のみで構成できるような構造の表在感覚刺激システムを提案・開発する。本研究で提案・開発した表在感覚刺激システムの概観をFigure 3に、システム構成図をFigure 4に示す。本システムはMRI検査室内で使用する刺激装置（Stimulator）とMRI検査室外で使用し刺激装置を駆動させる駆動装置（Driver）の二つの装置で構成されている。刺激装置は人の前腕または手に装着され、高磁場環境であるMRI検査室内で使用される。そのため、刺激装置は、樹脂などの非磁性体で構成されている。駆動装置には、磁性体や導体を含むアクチュエータや制御回路が組み込まれており、MRI検査室外に設置して使用される。駆動装置から刺激装置への動力伝達には、チューブロッド機構を用いる。チューブロッド機構は、チューブ内に柔軟性のあるロッドを通し、そのロッドを押し引きすることにより動力伝達を行う機構である[25]。駆動装置は制御回路内のマイクロコントローラ（マイコン）によって制御されている。制御に必要なパラメータは、マイコンとシリアル通信でつながったパーソナルコンピュータ（Personal Computer : PC）から送信されている。駆動装置は、MRIから出力される撮影のタイミングを示す信号を取り込んでいるため、撮影タイミングや撮影回数を取得できる。これによりMRIと同期して装置を

駆動させることができるため、一定時間の刺激を与える際の開始時と終了時の制御を正確に行うことが可能となる。

安全への配慮として、本システムが想定しない動作を行った場合に備え、システム操作者が停止スイッチを押すことによりアクチュエータへの電源供給を遮断し、すみやかに停止可能な構成とした。

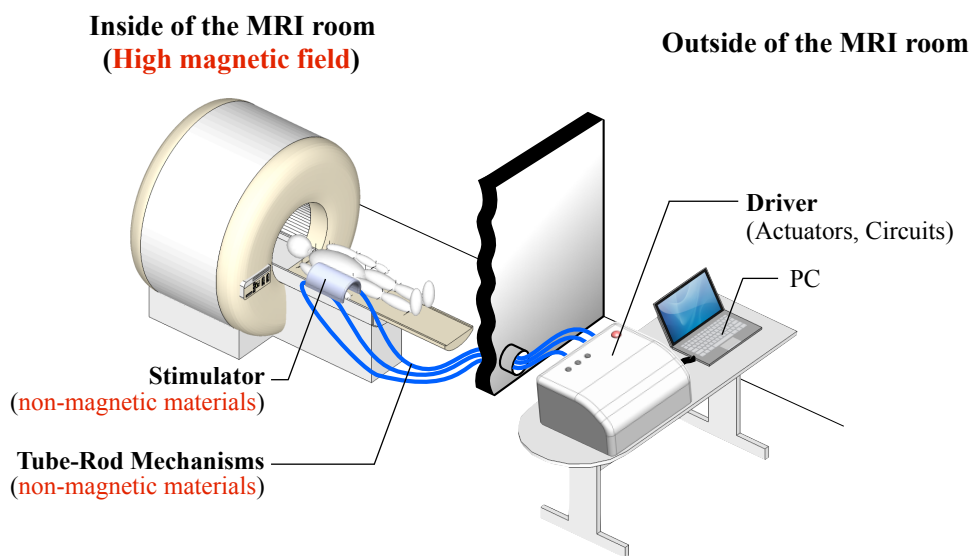


Figure 3 Overview of superficial sensory stimulation system.

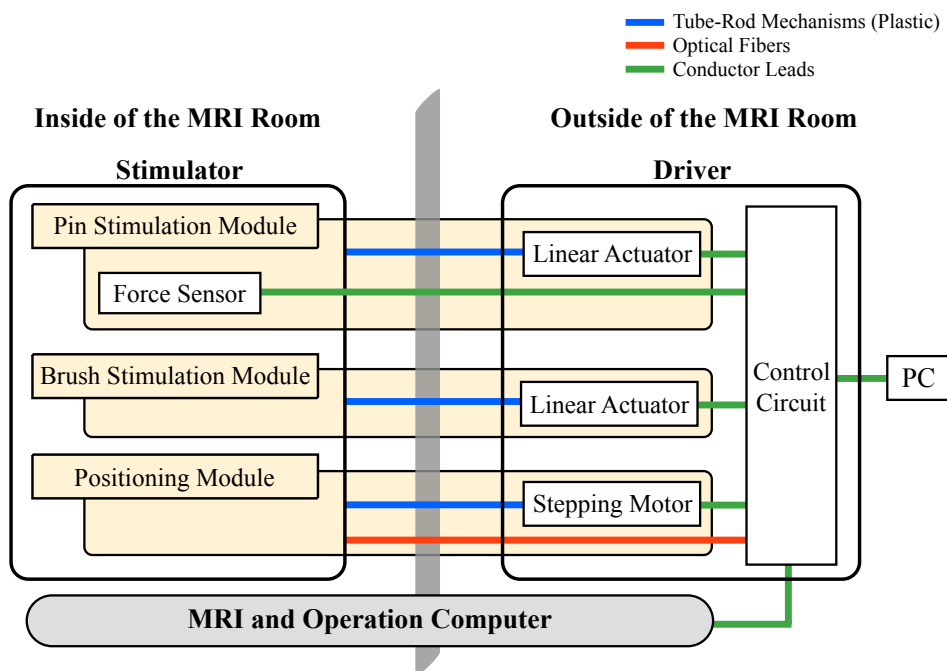


Figure 4 System configuration of superficial sensory stimulation system.

### 2.3 MRI 検査室内外の動力伝達のための長距離チューブロッド機構

本研究では、MRI 対応の構造として、金属や磁性体などを含むアクチュエータやコンピュータを MRI 検査室の外に設置し、MRI 検査室内の刺激装置を駆動する手法を提案する。それを実現するには、MRI 検査室の内と外とをつなぐ MRI 対応の動力伝達手法が必要となる。一般的に、MRI 検査室内で使用可能な非磁性の動力伝達手法としては、ワイヤや空気圧、水圧、油圧を用いた方法が考えられる。ワイヤの場合はたるみが発生し、伝達する距離が長くなればなるほど遊びが大きくなるため、本研究での MRI 検査室の内と外との力の伝達には適さないと考えた。次に、空気圧は圧縮性の流体であるため、位置制御が困難であるとされている[26]。また、水圧や油圧は非圧縮性流体であるが粘性かつ慣性が大きい流体であるため、ピン刺激や擦過刺激時に、長い距離を高周波数で動作させるには限界があると考えられる[27]。さらに、液体を用いた場合には、漏れた際のメンテナンス性が悪いというデメリットもある。そこで、本研究では、MRI 検査室の内と外との動力伝達手法としてチューブロッド機構を用いることとした。チューブロッド機構は、可撓性を有するチューブの中に、曲げ方向には可撓性を有しつつ、軸方向には剛体として作用するロッドを通し、ロッドの押し引きにより動力を伝達する機構である[25]。チューブ、および、ロッド共に樹脂材料のみで構成できるため MRI 検査室内の高磁場環境でも使用可能である。チューブロッド機構のメリットは、1 自由度に 2 本の管を必要とせず 1 本のロッドの押し引きにより動力を伝達するため空間効率が良い点、ロッドを用いるためワイヤのたるみの問題が発生しにくい点などであり、デメリットは、伝達する力の大きさと距離によってはロッドが座屈し動力が伝達できない問題が生じる点とされている[25]。実際に、チューブロッド機構の距離を伸ばした際には、チューブとロッドの接触面積が増えることにより摩擦力が増加し、Figure 5 に示すように、チューブに押し出すための余りのロッドの部分でロッドが座屈してしまい、うまくロッドを押し出せない問題、または、座屈によってロッドが破断してしまうことで機構が機能しなくなる問題が発生する。この問題を解決するために、本研究では、バネと 3D プリンタで造形したプラスチック製の穴の空いた円盤プレート（ディスク）を用いて、Figure 6 に示すような伸び縮みが可能でロッドの座屈を防止するためのガイド機構を開発した。ディスクとディスクの間にバネを設置することで、ロッドのガイドとなるディスクが常に均等な間隔で垂直方向のまま維持される。押し出し時にはバネが縮むことでディスク間の距離が均等に縮むため、ロッドの折れ曲がりを防止するガイドとしての機能を果たすことができ



る。実際に開発したガイド機構を Figure 7 に示す。

本研究では、押し出し時のロッドの座屈を防止する新たなガイド機構を開発することによって、MRI 検査室内と外との動力伝達を可能とする長距離チューブロッド機構を実現した。これにより、駆動部を MRI 検査室外に設置することが可能となり、アクチュエータやコンピュータなどの使用に関しては MRI の高磁場による影響を一切考慮せずに済むため、通常よく用いられる部材がそのまま使用可能となる。アクチュエータであれば、一般的によく用いられる制御しやすい電磁モータを使用することができ、その他のコンピュータなども特別な電磁気シールドなどの対策を行わずに、MRI 対応システムが実現可能である。

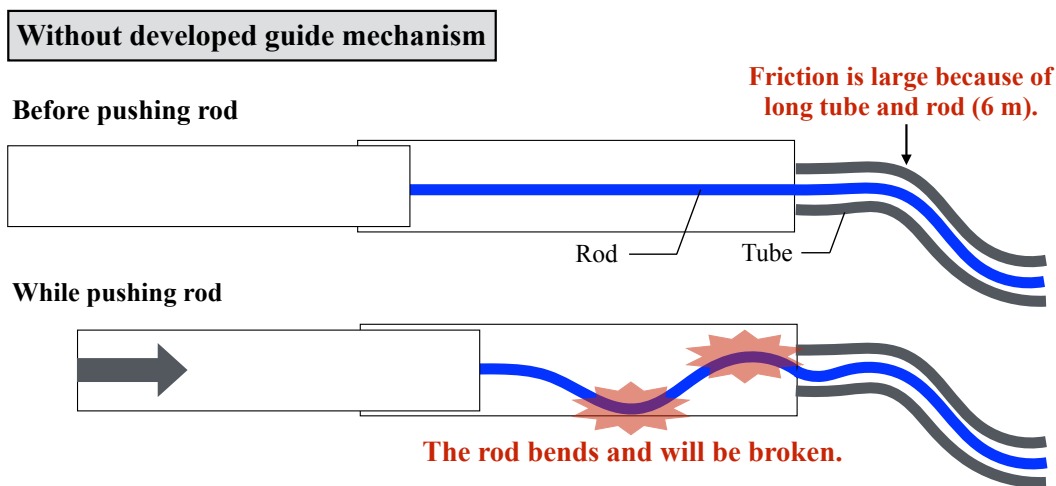


Figure 5 Configuration of tube-rod mechanism without developed guide mechanism.

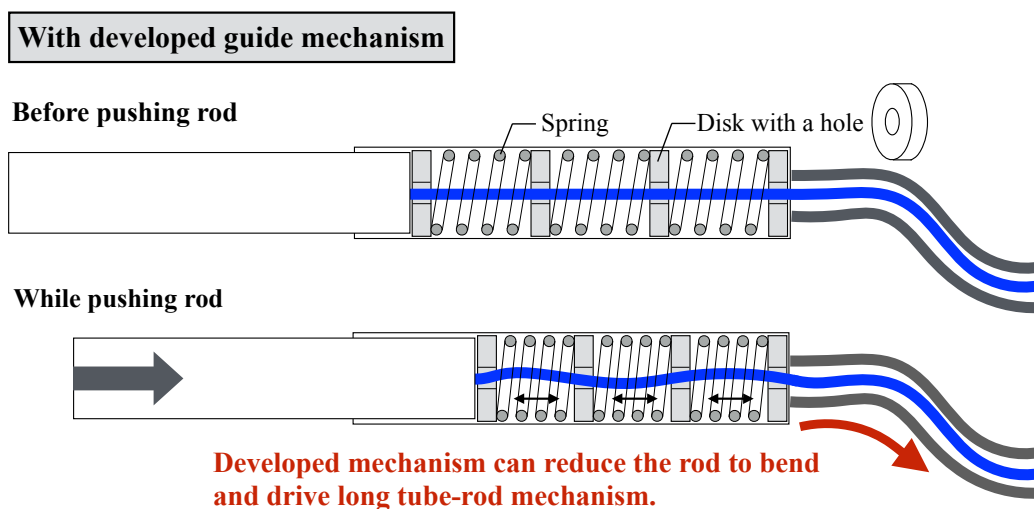
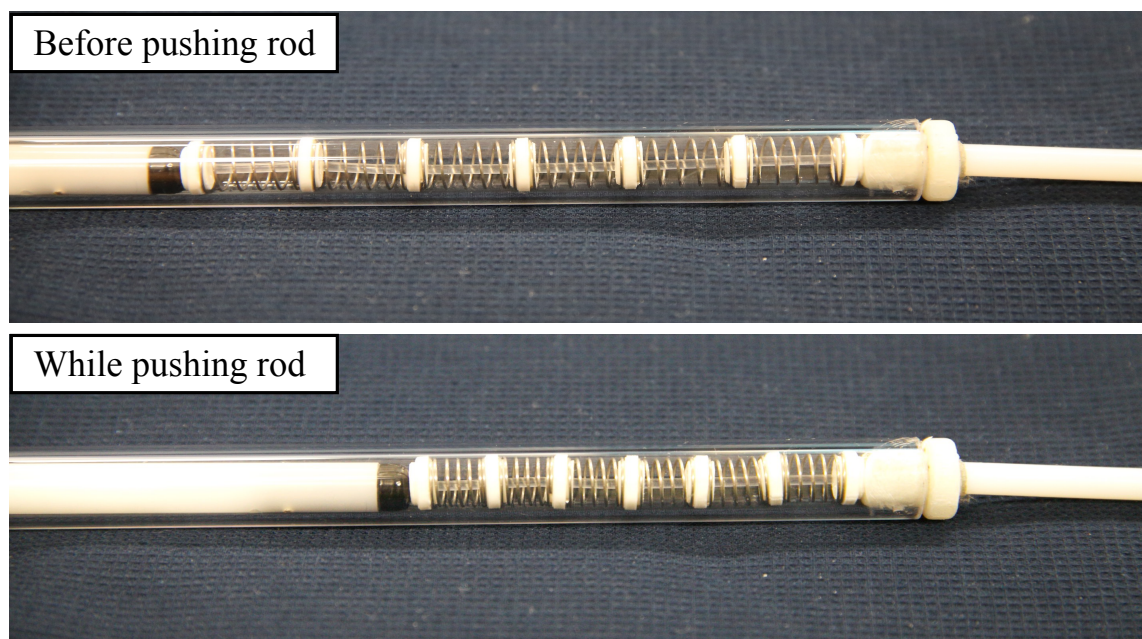


Figure 6 Configuration of tube-rod mechanism with developed guide mechanism.



**Figure 7 Movement of developed guide mechanism.**

## 2.4 刺激モジュール

本刺激システムは、ピン刺激を与えるためのピン刺激モジュール (Pin Stimulation Module)、擦過刺激を与えるための擦過刺激モジュール (Brush Stimulation Module)、および、刺激位置を変更するための位置決めモジュール (Positioning Module) の3つのモジュールで構成されている。本節では、これらについて説明する。

### 2.4.1 ピン刺激モジュール

#### 2.4.1.1 ピン刺激モジュールの構成

ピン刺激モジュールの構成を Figure 8 に示す。動力伝達には1本のチューブロッド機構を用い、動力部には直動アクチュエータ (ELS4XD020M-KD-A, オリエンタルモータ) を使用している。直動アクチュエータのテーブル (Table of Linear Actuator) を駆動させることにより、チューブ内のロッドを押し引きし、刺激先端部分 (Stimulation Head) を駆動させ皮膚にピンでつつく刺激を与える。チューブロッド機構のチューブの長さは約6mであり、チューブには外径5mm内径2mmの摩擦係数の小さいPTFEチューブ、ロッドには適度な柔軟性と入手性の高さから直径1.5mmの亚克力樹脂ロッド (GCK-60E, 三菱レイヨン) を用いた。刺激先端部分の構造を Figure 9 に示す。刺激先端のピン部分は付け替え可能な構造になっており、自身で用意した亚克力のピンや、臨床現場での検査で使用されているモノフィラメントなども装着することが可能である。さらに、チューブロッド機構のロッド側とピン装着部分の間には、薄型力センサが内蔵されており、刺激先端部分が皮膚に接触したタイミングがセンシング可能である。力センサの計測データは、ピン刺激がきちんと皮膚に当たっているか否かの確認に用いることができるとともに、ピン刺激が皮膚に当たった瞬間のタイミングとMRIの撮影タイミングとを同時に記録して脳活動解析時に用いることも可能である。力センサの一部には金属が用いられているが、先行研究[28]において既にMRI検査室内で用いられ、問題のなかったものを使用した。開発したピン刺激モジュールを用いて指先にピン刺激を与えている様子を Figure 10 に示す。

ピン刺激の場合、システムの誤操作によって、被験者に対して刺激先端部分を過度に押し付けてしまい、侵襲的な影響を与えてしまう可能性がある。これを防ぐための安全対策として、Figure 11 に示すように、直動アクチュエータのテーブルが、刺激先端部分を被験者に過度に押し付けてしまう領域に入らないように、機械式ストッパ (Mechanical

Stopper) が取り付けられている。これにより、万一の誤動作や誤操作が発生した場合であっても、直動アクチュエータのテーブルはストップの位置で停止し、被験者への侵襲的な影響を防止する。

ピン刺激モジュールの直動アクチュエータは、テーブル (Table of Linear Actuator) の1周期分の変位 $x(t)$ が式 (1) となるように制御される。ただし、 $t$ は時間、 $T$ は周期、初期位置 $x(0)$ は0とする。

$$x(t) = \begin{cases} vt, & (0 \leq t < t_0) \\ -vt, & (t_0 \leq t < 2t_0) \\ 0, & (2t_0 \leq t < T) \end{cases} \quad (1)$$

ここで、速度 $v$ 、および、時間 $t_0$ は固定値とし、周波数 $f$  ( $= 1/T$ ) を任意に設定することで、ピンが皮膚に当たる速さを一定にしたまま、設定した周波数でピン刺激が与えられるようになっている。

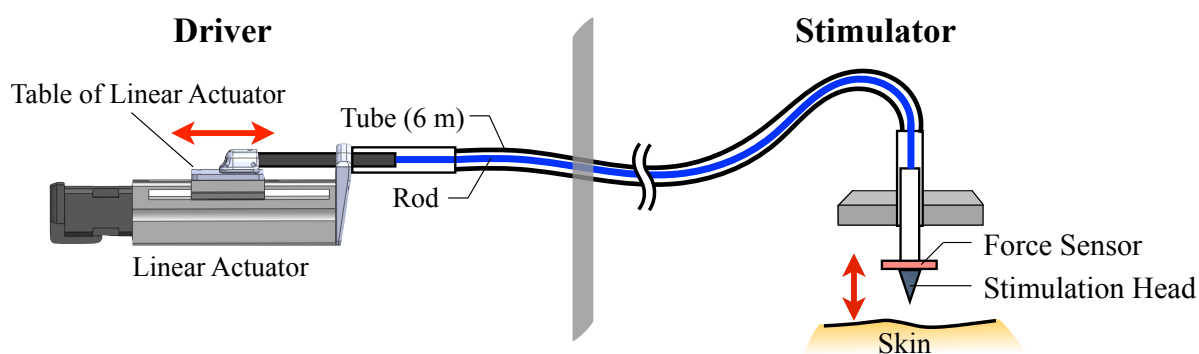


Figure 8 Configuration of pin stimulation module.

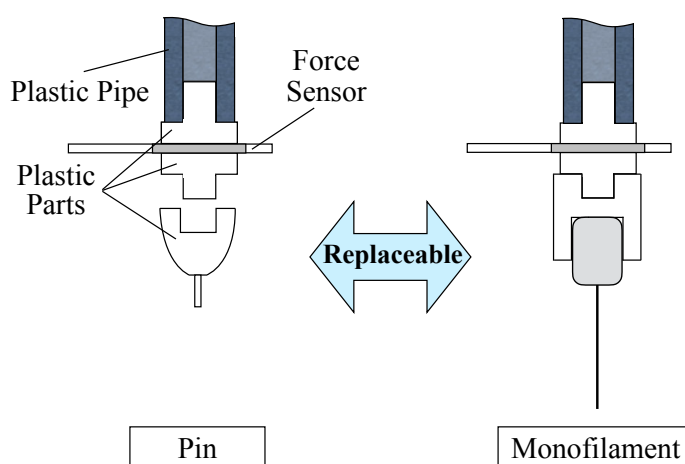


Figure 9 Configuration of pin stimulation head.

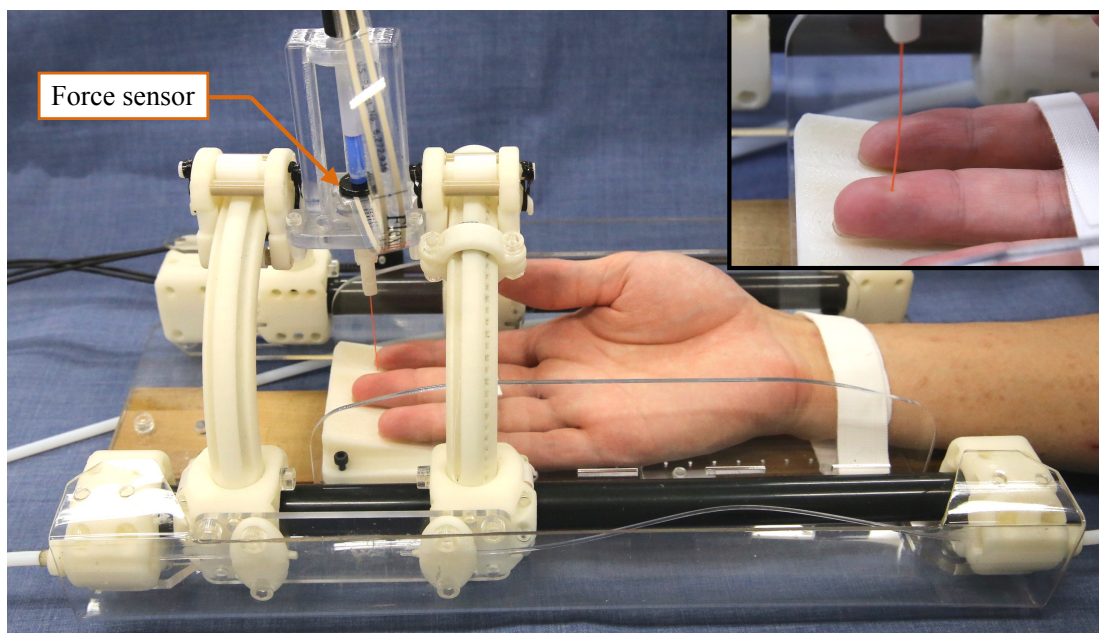


Figure 10 Pin stimulation to fingertip provided by developed module.

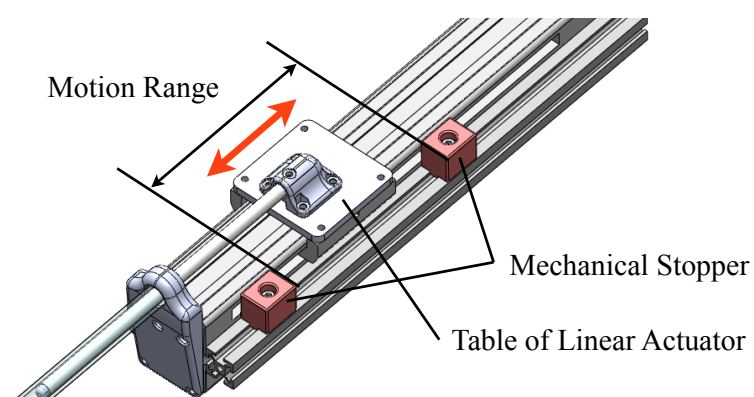


Figure 11 Diagram showing mechanical stopper of the linear actuator.

#### 2.4.1.2 カセンサの計測回路および MRI 由来のノイズの対策

ピン刺激モジュールの刺激先端部分には、ピン先端が皮膚に当たったタイミングを計測するために薄型力センサが組み込まれている。ここでは、力センサの計測回路、および、MRI 由来のノイズの対策について述べる。

本研究で用いている薄型力センサ（Flexi Force, Tekscan）は、力計測部に力が加わるとセンサの抵抗値が力の増加に反比例して減少する特性を持っている。本研究では、セ

ンサの抵抗値の変化を電圧値の変化として捉える計測回路を構成する。本センサ、および、センサに接続されるケーブルは MRI 検査室の中で使用され、かつ、MRI 撮影中にピン刺激の力の計測が行われる。そのため、センサの出力信号には、MRI が撮影時に発する RF パルスによる高周波ノイズが混入し、ピン刺激による力の変化の信号が MRI によるノイズに埋もれてしまう問題がある。この問題に対して、MRI の撮影による高周波ノイズを軽減するために、センサの信号出力部に 1 次のアナログのローパスフィルタを構成した。本研究で構成した、MRI 由来のノイズの対策を施した力センサの計測回路図を Figure 12 に示す。

力センサは可変抵抗器とみなすことができるため、その抵抗値を  $R_s$  とし、オペアンプのフィードバック抵抗の抵抗値を  $R_f$ 、それぞれの抵抗に流れる電流を  $I_s$ 、 $I_f$ 、ローパスフィルタの抵抗値を  $R_1$ 、コンデンサのキャパシタンスを  $C_1$ 、センサへの入力電圧を  $V_i$ 、ローパスフィルタの入力電圧を  $V_{o1}$ 、出力電圧を  $V_{o2}$ 、オペアンプの反転端子の電圧を  $V_1$ 、非反転端子の電圧を  $V_2$  とする。ここで、力センサの抵抗値  $R_s$  と出力電圧  $V_{o2}$  の関係を計算する。

オペアンプの入力インピーダンスは非常に大きく電流がほとんど流れ込まないため、式 (2) が成り立つ。

$$I_f = I_s \quad (2)$$

オームの法則より式 (3) が成り立つ。

$$I_f = I_s = \frac{V_i - V_1}{R_s} = \frac{V_1 - V_{o1}}{R_f} \quad (3)$$

オペアンプの反転端子と非反転端子はイマジナリショートで同電圧として考えられるので式 (4) が成り立つ。

$$V_1 = V_2 = 0 \quad (4)$$

式 (4) を式 (3) に代入すると式 (5) のようになる。

$$\frac{V_i}{R_s} = -\frac{V_{o1}}{R_f} \quad (5)$$

式 (5) を整理すると

$$V_{o1} = -\frac{R_f}{R_s} V_i \quad (6)$$

次にローパスフィルタの部分について、出力電圧  $V_{o2}$  は  $V_{o1}$  を抵抗  $R_1$  とコンデンサのイン

ピーダンス  $1/j\omega C_1$  で分圧したものになるため式 (7) が成り立つ。ここで、 $j$  は虚数単位、 $\omega$  は角周波数とする。

$$V_{o2} = \frac{1}{R_1 + \frac{1}{j\omega C_1}} V_{o1} \quad (7)$$

式 (6) を式 (7) に代入し整理すると式 (8) となる。

$$V_{o2} = - \frac{R_f V_i}{1 + j\omega C_1 R_1} \cdot \frac{1}{R_s} \quad (8)$$

本研究では、 $R_f$  は  $10 \text{ k}\Omega$ 、 $V_i$  は  $-5 \text{ V}$  として、ローパスフィルタのカットオフ周波数は  $15.9 \text{ Hz}$  で、 $R_1$  は  $100 \text{ k}\Omega$ 、 $C_1$  は  $0.1 \mu\text{F}$  とした。カットオフ周波数は、刺激時の力センサの応答特性をできるだけ損なわず、かつ、MRI の撮影によるノイズを軽減することができるよう設定した。

式 (8) より、本研究では、 $V_i$  に負の電圧を入力しているため、力センサに力がかかり  $R_s$  が無限大の抵抗値から反比例的に減少すれば、最終出力電圧  $V_{o2}$  が比例的に増加することがわかる。これによりピン先端が皮膚表面に当たった際のセンサにかかる力の変化を電圧の変化として捉えることが可能である。

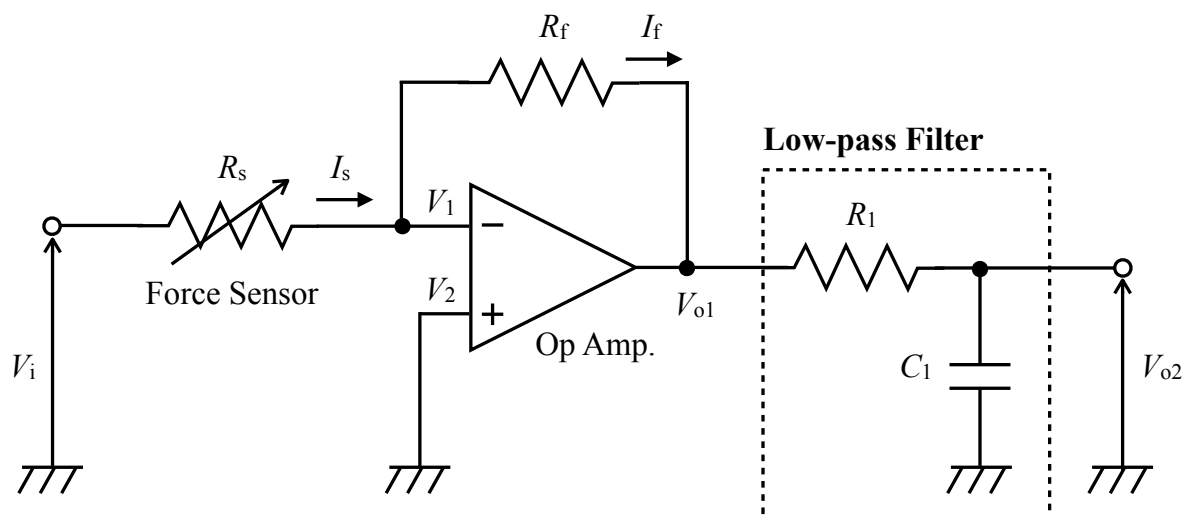


Figure 12 Circuit diagram for thin force sensor.

### 2.4.1.3 ピン刺激の刺激タイミングの抽出手法

fMRI を用いた脳活動計測では、MRI 撮影後の脳活動解析時に刺激を与えたタイミングの情報を用いる場合があるため、ピン刺激を与えたタイミングを抽出する必要がある。本研究では、ピン先端が皮膚に接触したタイミングを力センサで計測された信号から抽出する。2.4.1.2 で構築した計測回路およびアナログフィルタによって MRI の撮影による高周波ノイズは軽減されているが、MRI 検査室内でのケーブルの配置やピン刺激の動作によるケーブルの動きによって、計測している電圧値のベースラインが揺ぎ、力センサからの出力波形が変形する場合がある。出力波形が変形してしまうとピン先端が皮膚に当たったタイミングを正確に抽出することができないため、本研究では、閾値による刺激タイミングの抽出の前処理として、ベースラインの揺らぎ補正のために、カットオフ周波数 0.5 Hz のデジタルのハイパスフィルタ処理を行う。本研究では、フーリエ変換を用いたハイパスフィルタ処理を行う。

式 (9) に示すように、力センサの計測データ  $x(i)$  の離散フーリエ変換を行う。

$$Y(k) = \sum_{i=1}^n x(i) e^{-2\pi j(i-1)(k-1)/n} \quad (9)$$

カットオフ周波数を 0.5 Hz としたため、式 (10) に示すような定数列  $G(k)$  を設定する。

$$G(k) = \begin{cases} 0, & (|k| \leq 0.5) \\ 1, & (\textit{otherwise}) \end{cases} \quad (10)$$

フーリエ変換後のデータ  $Y(k)$  に定数列  $G(k)$  をかけて、式 (12) に示すように逆フーリエ変換し、信号を復元する。

$$X(j) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n Y(k) G(k) e^{2\pi j(i-1)(k-1)} \quad (11)$$

次に、閾値処理による刺激タイミングの抽出方法について述べる。MRI 検査室内でのケーブルの配置やピン刺激の動作によるケーブルの動きにより MRI の撮影によるノイズが残ってしまう場合が考えられる。そのような場合であっても、ピン刺激のタイミングを抽出するために、本研究では計測信号ごとに計算式 (12) で閾値を設定する。ここで、計測信号内のノイズの最大ピーク値を  $V_{n,p}$ 、計測信号内のピン刺激信号の最小ピーク値を  $V_{s,p}$  とする。



$$V_{\text{threshold}} = V_{n,p} + 0.05 \times (V_{s,p} - V_{n,p}) \quad (12)$$

式(9)(10)(11)よりベースライン補正処理を行った力センサの計測信号から、式(12)で設定した閾値を超えた時の時間を抽出し、その時間をピン先端が皮膚に接触したタイミングとする。

#### 2.4.2 擦過刺激モジュール

擦過刺激モジュールの構成を Figure 13 に示す。動力部、および、動力伝達部はピン刺激モジュールと同様の構成であり、直動アクチュエータと1本のチューブロッド機構を用いている。ピン刺激モジュールとは刺激部分が異なっており、直動アクチュエータのテーブルを駆動させ、チューブ内のロッドを押し引きすることによって、刺激先端部分のラックピニオン機構を駆動させ、擦過刺激を皮膚に与える。開発した擦過刺激モジュールを用いて手掌にピン刺激を与えている様子を Figure 14 に示す。

擦過刺激モジュールの直動アクチュエータは、テーブル (Table of Linear Actuator) の1周期分の変位  $x(t)$  が式 (13) となるように制御される。ただし、 $t$  は時間、 $T$  は周期、初期位置  $x(0)$  は 0 とする。

$$x(t) = \begin{cases} 2L_{\text{stroke}}Tt, & (0 \leq t < \frac{T}{2}) \\ -2L_{\text{stroke}}Tt, & (\frac{T}{2} \leq t < T) \end{cases} \quad (13)$$

ここで、テーブルの往復運動のストローク  $L_{\text{stroke}}$  は固定値とし、周波数  $f$  ( $= 1/T$ ) を任意に設定することで、設定した周波数で擦過刺激が与えられるようになっている。

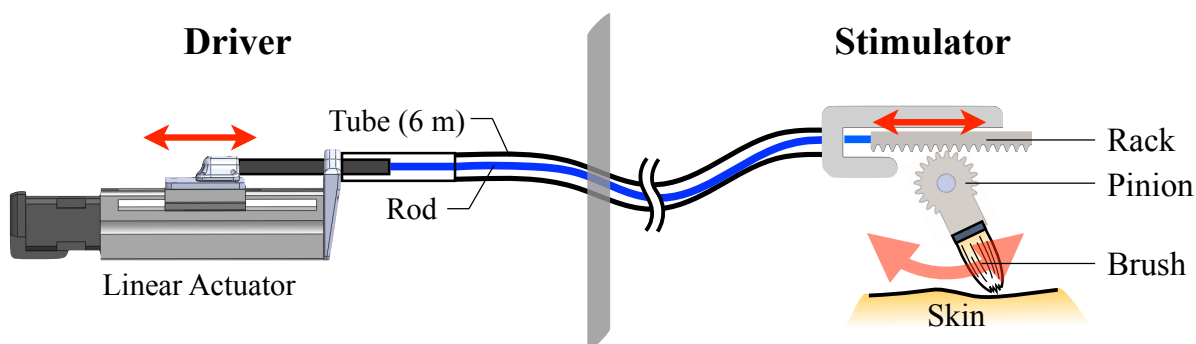


Figure 13 Configuration of brush stimulation module.

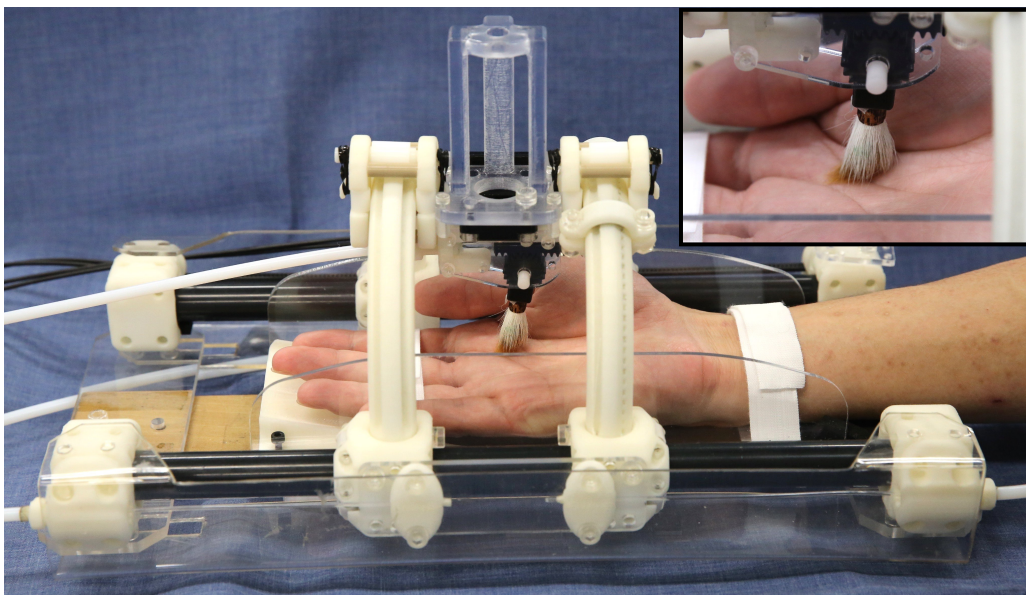


Figure 14 Brush stimulation to palm provided by developed module.

### 2.4.3 位置決めモジュール

位置決めモジュールの構成を Figure 15 に示す．位置決めモジュールは，ピン刺激モジュールや擦過刺激モジュールの刺激先端部分を装着する刺激ユニット（Stimulation Unit）を移動させ，刺激位置の変更を実現する．駆動対象である刺激ユニットは，ピン刺激モジュールや擦過刺激モジュールに比べ，重量が大きいいため，1本のチューブロッド機構で押し駆動させることが難しい．そこで，チューブロッド機構を2本用いて駆動対象の両側からロッドを押し引きすることにより刺激ユニットを移動させる．駆動部にはステッピングモータ（CMK264AP-SG7.2，オリエンタルモータ）とタイミングベルトを用い，ステッピングモータを駆動させることで2本のロッドを同時に押し引きする．刺激ユニットの位置をセンシングするために二相の光学式リニアエンコーダを実装した．リニアエンコーダは，赤色 LED（TLRH180P，東芝），フォトトランジスタ（TPS601，東芝），光ファイバ（SH-3001-A，三菱レイヨン）で構成されている．赤色 LED とフォトトランジスタは駆動装置内にあり，MRI 検査室内に存在するものは非磁性体の光ファイバのみであるため，本モジュールに実装したリニアエンコーダは高磁場環境である MRI 検査室内で使用可能である．また，本リニアエンコーダの分解能は，0.5 mm である．人間の皮膚感覚で空間分解能を表すものとして，2点弁別閾があり，これは，空間的に離れた 2

点に刺激を与え、その刺激が 1 点か 2 点かを識別できる最も小さい距離のことである。2 点弁別閾が最も小さい部分は手の指先で、最小 2 mm まで識別可能であり [29]、本システムは、人間の空間分解能より十分小さい精度で刺激位置の位置決めを行うことが可能である。

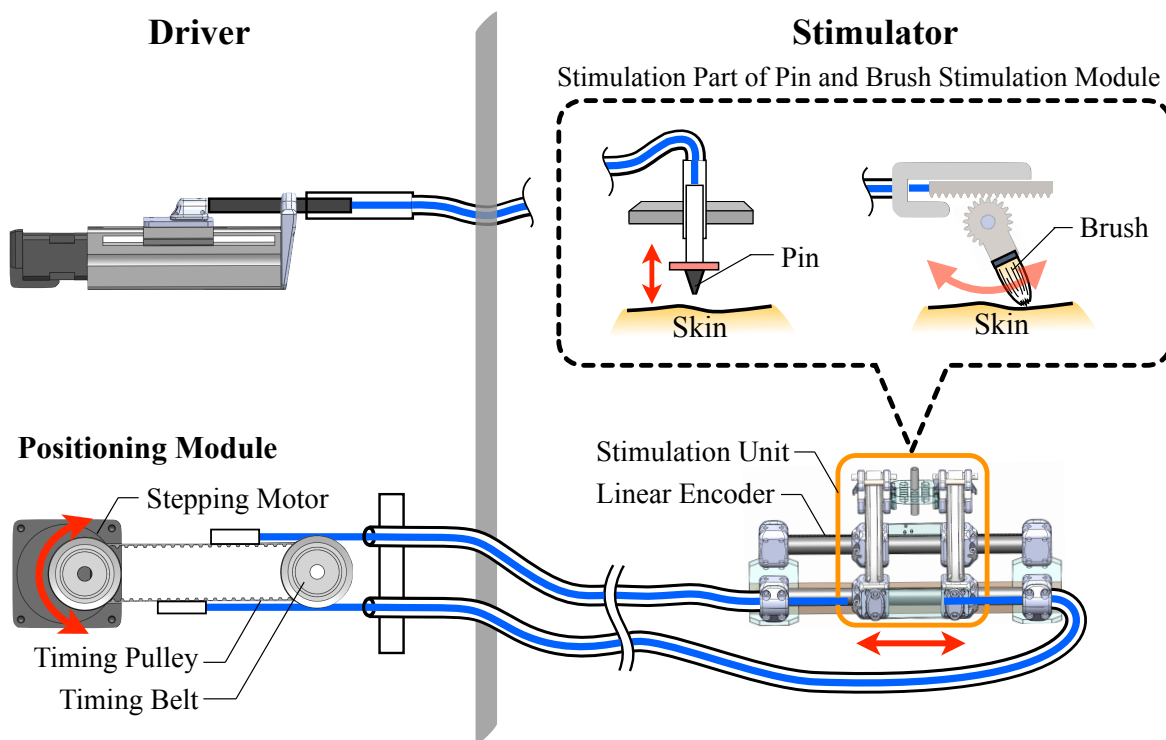


Figure 15 Configuration of positioning module.

## 2.5 開発したシステムによる刺激の基本性能評価実験

本節では、開発した表在感覚刺激システムの刺激の性能を検証するために、ピン刺激と擦過刺激の基本性能評価実験を行う。ピン刺激や擦過刺激などの強度や頻度のばらつきに関して、どの程度小さければ十分であるかという指標は存在していない。そのため、本実験では、ピン刺激や擦過刺激の強度や頻度のばらつきに関して、開発したシステムによる刺激と人による刺激を比較し、本システムによる刺激のばらつきが人による刺激のばらつきよりも小さいことを確認する。さらに、刺激と脳活動の関係性を調べていく際に、ピン刺激の場合は、試験内容や個人に合わせて強度や頻度を調節し、擦過刺激の場合は頻度を調整するため、それらが調節可能か否かについても確認する。

本実験は、高磁場でない一般的な実験室環境で刺激装置と駆動装置の間隔を約 6 m 離して設置して行われる。システムによる刺激と比較するための、人による刺激の実験協力者は一般の成人男性 5 名である。実験協力者には事前に実験内容を十分に説明し、同意を得た。

### 2.5.1 実験方法

#### 2.5.1.1 ピン刺激の強度制御実験

ピン刺激は、皮膚表面をピンでつついて与える刺激である。本実験では、ピン刺激の強度を計測する。システムによる刺激では、Figure 16(a)に示す実験系を用いる。実験時の初期状態として、ピン刺激モジュールの刺激先端部分とフォースゲージの計測部分を 10 mm 離して固定する。この状態でピン刺激モジュールを駆動し、刺激先端部分がフォースゲージ (ZP-50N, IMADA) を押す力をサンプリング周波数 1 kHz で計測する。フォースゲージで計測したピン刺激の波形は Figure 17 に示すようになる。ピン刺激の強度を表す押し付け力は、Figure 17 に示すように波形の最大値とする。

人によるピン刺激では、Figure 16(b)に示す実験系を用いる。システムによる刺激の場合と同様に、フォースゲージの計測部分にピン刺激を行い、押された力を計測する。その際、刺激を行う実験協力者には、強度と頻度の目標値を与える。これらの目標値の与え方は、実際に MRI 検査室内で人が刺激を与える場合を想定した方法とする。例えば、強度の調整については、MRI 検査室内では金属部材を含むフォースゲージは使用できないため、実験協力者は計測前にフォースゲージの出力波形を見ながら、波形の最大値が目標値に近づくように練習し、刺激時は出力波形を見ずに行う。頻度の調整については、

MRI 検査室内で MRI 対応のヘッドフォンを使用し、MRI 検査室外から音声で刺激のタイミングを提示することが可能であるため、実験協力者にはメトロノームを用いて刺激タイミングを提示し、それに合わせて刺激を行ってもらう。

システムによる刺激では、直動アクチュエータを往復運動させる。刺激のパラメータは、試験での使用が想定される範囲で設定する。周波数は 3 Hz とし、ストロークは 12~24 mm の間を 2 mm 刻みで変化させる。人による刺激では、3 Hz の周波数で、1 N、3 N、5 N の 3 段階の強度で刺激するように指示をする。システムと人の場合ともに、30 秒間の計測を 3 回行い、それらの押し付け力の平均値  $\mu_{p,f}$  と標準偏差  $\sigma_{p,f}$  を計測する。

### 2.5.1.2 ピン刺激の頻度制御実験

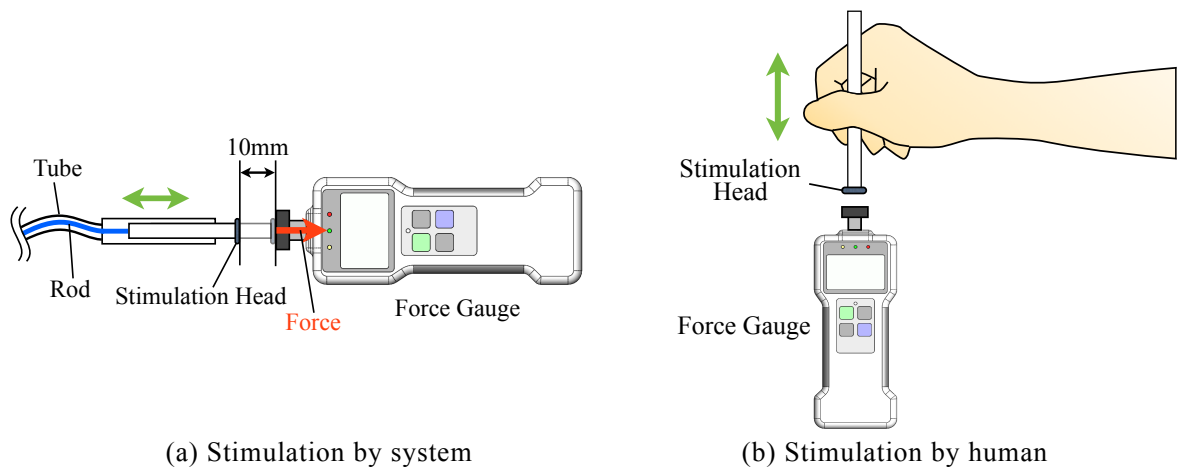
本実験では、ピン刺激の強度制御実験と同様の実験系を用いて、ピン刺激の頻度を計測する。刺激の頻度としてピン刺激の周期を計測する。1 周期は、Figure 17 に示すフォースゲージで計測した力の波形において、ある刺激の立ち上がりから次の刺激の立ち上がりまでの時間とする。

システムによる刺激の場合は、直動アクチュエータを往復運動させ、ストロークは固定し、周波数は 1~5 Hz の間を 1 Hz 刻みで変化させる。人による刺激の場合は、3 N の強度で、1 Hz、3 Hz、5 Hz の 3 種類の周波数で刺激するように指示をする。システムと人の場合ともに、30 秒間の計測を 3 回行い、それらの周期の平均値  $\mu_{p,p}$  と標準偏差  $\sigma_{p,p}$  を計測する。

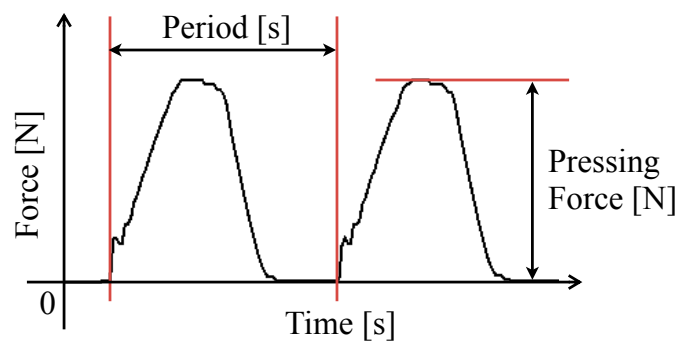
### 2.5.1.3 擦過刺激の頻度制御実験

擦過刺激は、筆で皮膚表面を擦って与える刺激である。本実験では、擦過刺激の頻度を計測する。システムによる刺激の場合は Figure 18(a)、人による刺激の場合は Figure 18(b)に示す実験系を用いる。刺激先端部分に筆の代わりに遮光板を取り付け、擦過刺激時と同様に直動アクチュエータを往復運動させ、フォトインタラプタ (CNZ1023, Panasonic) を用いて遮光板が通ったタイミングを計測し、擦過刺激の周期を計測する。

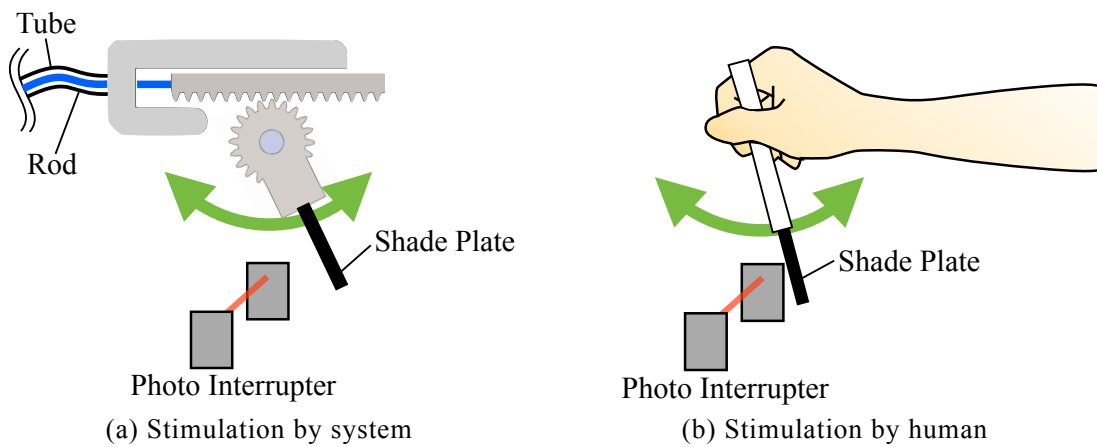
システムによる刺激の場合は、周波数を 1~5 Hz の間で 1 Hz 刻みずつ変化させる。人による刺激の場合は 1 Hz、3 Hz、5 Hz の 3 種類の周波数で行い、ピン刺激の強度制御実験、頻度制御実験と同様にメトロノームを用いて周波数の目標値を提示する。システムと人の場合ともに、30 秒間の計測を 3 回行い、それらの周期の平均値  $\mu_{b,p}$  と標準偏差  $\sigma_{b,p}$  を計測する。



**Figure 16 Diagrams showing experimental system for measuring pressing force and period of pin stimulation by developed system and human.**



**Figure 17 Measurement method of pressing force and period of pin stimulation.**



**Figure 18 Diagrams showing experimental system for measuring period of brush stimulation by developed system and human.**

## 2.5.2 実験結果

### 2.5.2.1 ピン刺激の強度制御実験

直動アクチュエータの往復運動 1 Hz, 3 Hz, 5 Hz のそれぞれにおけるストロークと押し付け力の平均値  $\mu_{p,f}$  の関係を Figure 19 に示す. それぞれの周波数における直動アクチュエータのストロークと押し付け力の平均値  $\mu_{p,f}$  との相関係数  $r$  の値は, 1 Hz の時は 0.990, 3 Hz の時は 0.996, 5 Hz の時は 0.995 であった. 本システムによる刺激と人による刺激の押し付け力の平均値  $\mu_{p,f}$  と標準偏差  $\sigma_{p,f}$  の関係を Figure 20 に示す. 人による刺激の場合は, 押し付け力の平均値  $\mu_{p,f}$  が大きくなるにつれてばらつきを表す標準偏差  $\sigma_{p,f}$  も大きくなっているが, システムによる刺激の場合は, ばらつき  $\sigma_{p,f}$  は平均値  $\mu_{p,f}$  に依存せずほとんど変化していない. さらに, 人による刺激の押し付け力のばらつき  $\sigma_{p,f}$  は 0.18 N 以上であるのに対して, 本システムによる刺激のばらつき  $\sigma_{p,f}$  は, すべて 0.06 N 以下である. ゆえに, 本システムによる押し付け力のばらつきは, 人による刺激のばらつきよりも小さいことが確認できた.

### 2.5.2.2 ピン刺激の頻度制御実験

直動アクチュエータの周波数と刺激先端部分の周波数の関係を Figure 21 に示す. Figure 21 において, 直動アクチュエータの周波数と刺激先端部分の周波数との相関係数  $r$  の値は 0.999 であった. 本システムによる刺激と人による刺激の周期の平均値  $\mu_{p,p}$  と標準偏差  $\sigma_{p,p}$  の関係を Figure 22 に示す. 人による刺激の場合は, 周期の平均値  $\mu_{p,p}$  が大きくなるにつれてばらつきを表す  $\sigma_{p,p}$  も大きくなっているが, システムによる刺激の場合は, ばらつき  $\sigma_{p,p}$  は平均値  $\mu_{p,p}$  に依存せずほとんど変化していない. さらに, 人による刺激の周期のばらつき  $\sigma_{p,p}$  は 7.0 ms 以上であるのに対して, 本システムによる刺激の強度のばらつき  $\sigma_{p,p}$  は, すべて 1.0 ms 以下である. ゆえに, 本システムによる周期のばらつきは, 人による刺激のばらつきよりも小さいことが確認できた.

### 2.5.2.3 擦過刺激の頻度制御実験

直動アクチュエータの周波数と擦過刺激の周波数の関係を Figure 23 に示す. Figure 23 において, 直動アクチュエータの周波数と擦過刺激の周波数との相関係数  $r$  の値は 0.999 であった. 本システムによる刺激と人による刺激の周期の平均値  $\mu_{b,p}$  と標準偏差  $\sigma_{b,p}$  の関係を Figure 24 に示す. 人による刺激の場合は, 周期の平均値  $\mu_{b,p}$  が大きくなるにつれてばらつきを表す  $\sigma_{b,p}$  も大きくなっているが, システムによる刺激の場合は, 人による

刺激の場合に比べて、ばらつき  $\sigma_{b,p}$  の変化は小さい。さらに、人による刺激の周期のばらつき  $\sigma_{b,p}$  は 19.3 ms 以上であるのに対して、本システムによる刺激の強度のばらつき  $\sigma_{b,p}$  は、すべて 6.9 ms 以下である。ゆえに、本システムによる周期のばらつきは、人の刺激のばらつきよりも小さいことが確認できた。

### 2.5.3 考察

ピン刺激の強度制御実験において、Figure 19 より、直動アクチュエータのストロークと押し付け力の平均値との相関係数  $r$  は最も小さいもので 0.990 であり、すべての周波数で直動アクチュエータのストロークと押し付け力の平均値  $\mu_{p,f}$  に、線形の関係が認められる。このことより、直動アクチュエータのストロークを変化させることで、押し付け力を線形に調節可能である。さらに、ピン刺激の強度について、本システムは人による刺激よりもばらつきが小さい安定した刺激が可能であることが示された。

ピン刺激の頻度制御実験では、Figure 21 より、直動アクチュエータの周波数と刺激先端部分の周波数との相関係数  $r$  は 0.999 であり、本システムにおけるピン刺激の頻度は 1~5 Hz の間で線形に調節可能である。さらに、ピン刺激の頻度について、本システムは人による刺激よりもばらつきが小さい安定した刺激が可能であることが示された。

擦過刺激の頻度制御実験では、Figure 23 より、直動アクチュエータの周波数と擦過刺激の周波数との相関係数  $r$  は 0.999 であり、本システムにおける擦過刺激の頻度は 1~5 Hz の間で線形に調節可能である。さらに、擦過刺激の頻度について、本システムは人による刺激よりもばらつきが小さい安定した刺激が可能であることが示された。

以上より、基本性能評価実験では、本システムのピン刺激の強度と頻度、および、擦過刺激の頻度について、それぞれのばらつきが人による刺激のばらつきよりも小さく、安定した刺激が可能であることが確認できた。ゆえに、本システムを用いることにより、異なる被験者に同じ感覚刺激を与える場合や同じ被験者で異なる日に同じ感覚刺激を与える場合に、人の手技や手動刺激に含まれる強度や頻度のばらつきに依存せずに、安定した刺激が可能となる。



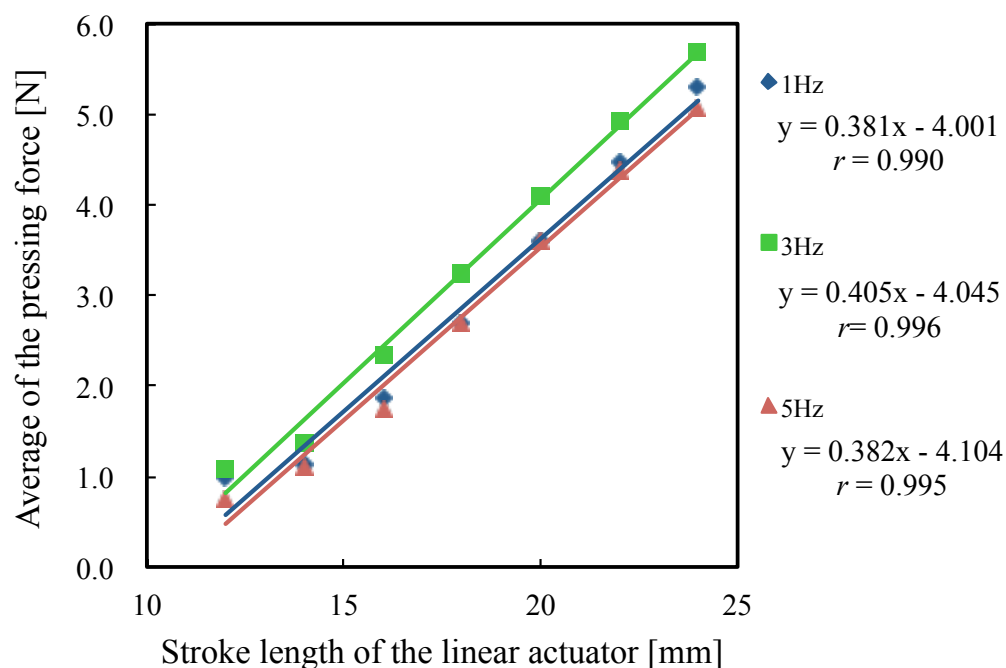


Figure 19 Relationship between stroke length of linear actuator and average of pressing force in pin stimulation of 1Hz, 3Hz and 5Hz by developed system.

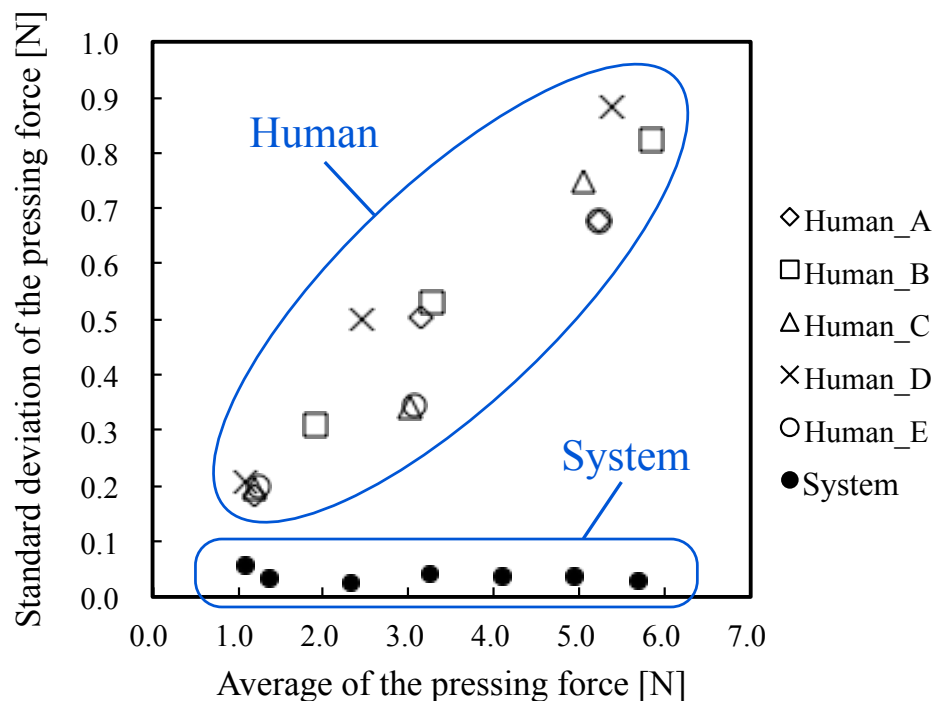


Figure 20 Relationship between average of pressing force and standard deviation of pressing force in pin stimulation by human and developed system.

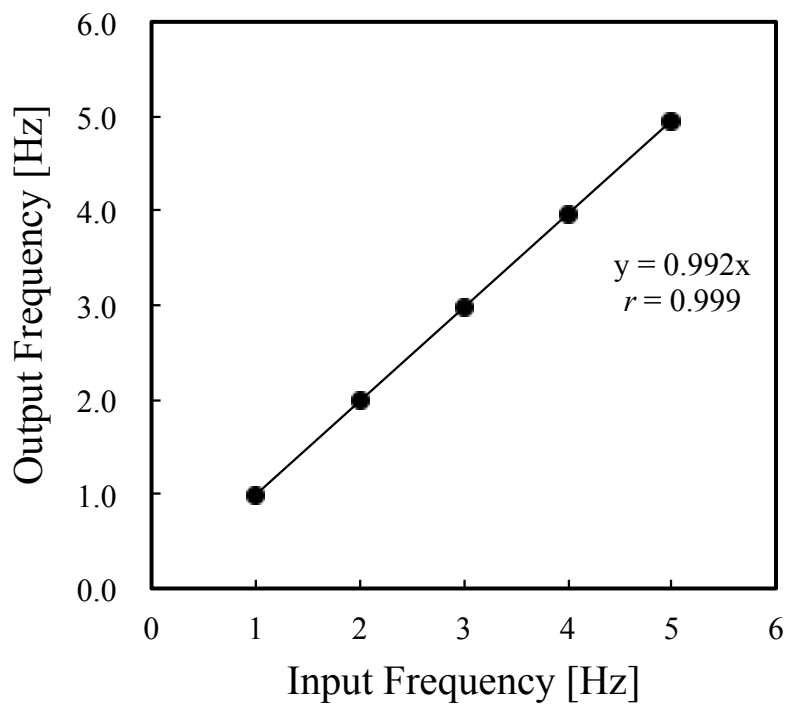


Figure 21 Relationship between input frequency and output frequency of pin stimulation by developed system.

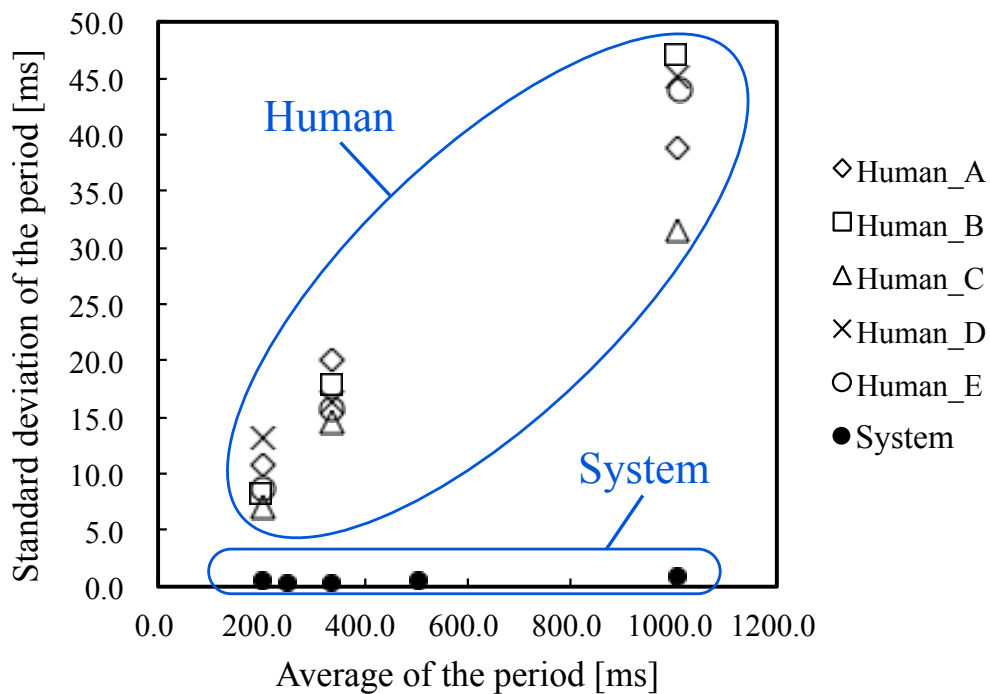


Figure 22 Relationship between average of period and standard deviation of period in pin stimulation by human and developed system.

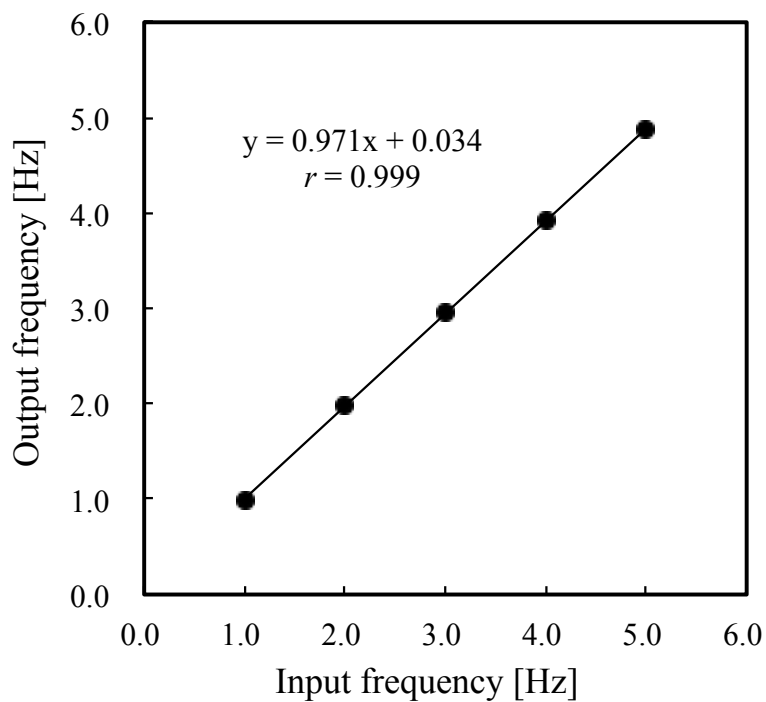


Figure 23 Relationship between input frequency and output frequency of brush stimulation by developed system.

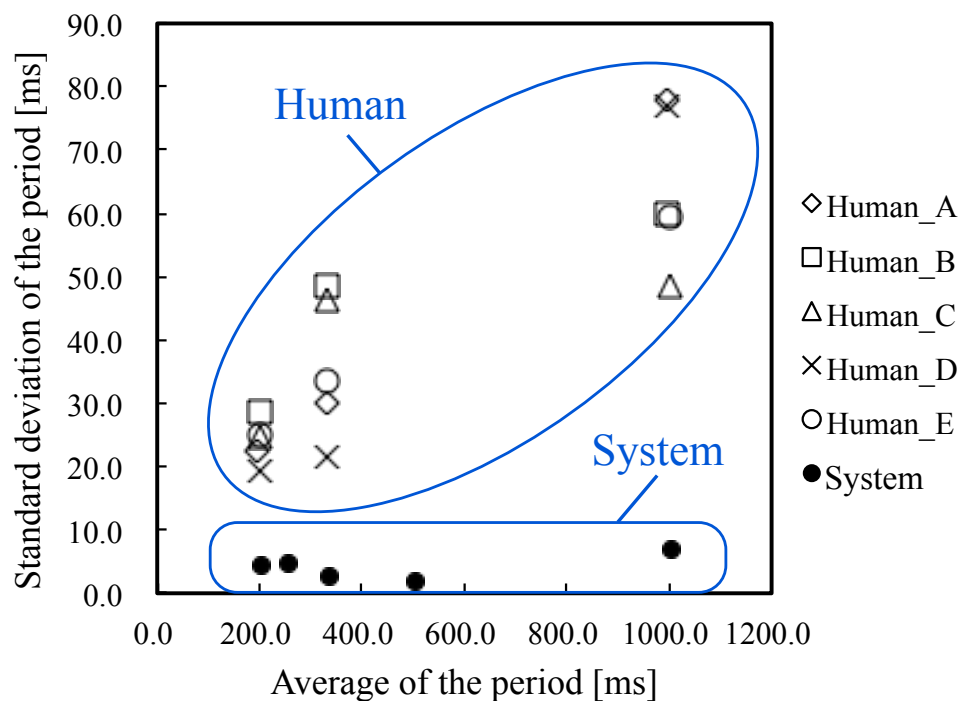


Figure 24 Relationship between average of period and standard deviation of period in brush stimulation by human and developed system.

## 2.6 開発した表在感覚刺激システムの MRI 適合性実験

### 2.6.1 実験目的と方法

本実験では、研究開発した表在感覚刺激システムが MRI 撮影画像に与える影響を調べるために、模擬生体であるファントムを MRI で撮影するファントム実験を行う。撮影画像に及ぼす影響の指標として画像の SN 比を用いる。SN 比の計測にはヘッドコイルと円筒形 MRI 評価用ファントムを用いる。SN 比の計測方法には、代表的な SN 比測定法の一つである同一関心法を用いる[30]。SN 比の計算式は式 (14) の通りである。

$$SNR = \frac{S_p}{N_p} \quad (14)$$

ここで、 $S_p$  はファントム内の関心領域内の各ピクセルの平均信号値、 $N_p$  は同一の関心領域内の標準偏差を表す。

SN 比の計測は次に示す 4 種類の条件で順に行う。

- (1) ファントムのみ設置
- (2) 開発したシステムの設置、および、ピン刺激動作
- (3) 開発したシステムの設置、および、擦過刺激動作
- (4) 開発したシステムの設置、および、刺激位置の移動動作

条件 (2), (3), (4) では、Figure 25 に示すように、開発した表在感覚刺激システムの刺激装置部分をファントムから 600 mm 離れた位置に設置する。この距離は、一般的な成人男性および女性の平均的な頭部、手、肘の高さから、式 (15) より頭部から前腕までの距離  $L_{\text{head\_arm}}$  を計算し決定した。

$$L_{\text{head\_arm}} = L_{\text{head}} - \frac{L_{\text{hand}} + L_{\text{elbow}}}{2} \quad (15)$$

ここで、 $L_{\text{head}}$  は地面から目の位置である外眼角高、 $L_{\text{hand}}$  は地面から手の位置である握り軸高、 $L_{\text{elbow}}$  は肘の位置である肘頭高さである肘頭高とする[31]。

撮影には、本学の 3.0 テスラ MRI 装置 (Achieva 3.0T TX Release 3.2.1.1, PHILIPS) を用いる。撮影条件は一般的な脳活動計測で用いられる Single shot Echo Planner Imaging 法 (TR : 3000 ms, TE : 35 ms, FA : 90 ° , Slice thickness : 4 mm) とする。

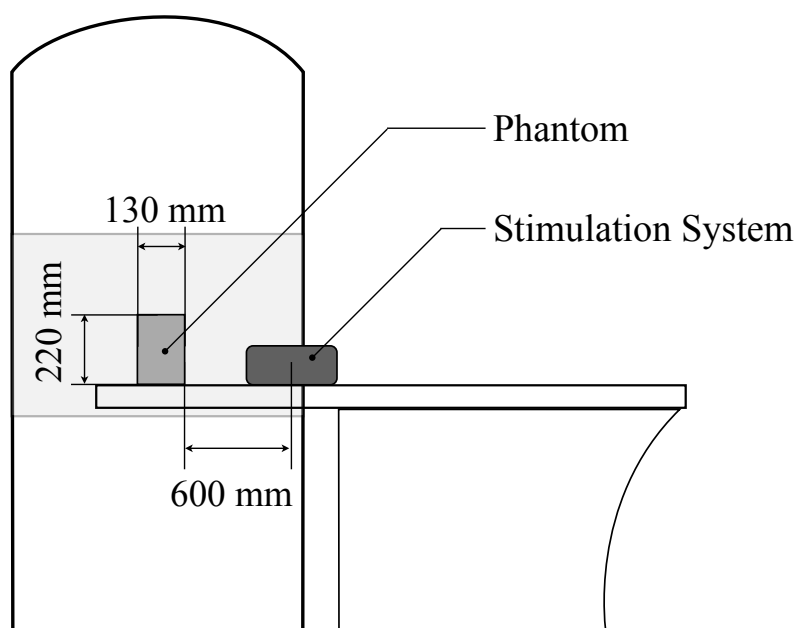


Figure 25 Positions of developed system and phantom in MR-compatibility experiment.

### 2.6.2 実験結果と考察

各条件における SN 比，および，条件（1）を基準とした際の SN 比の変化率を Table 1 に示す．ファントムのみ設置した条件（1）の SN 比 23.1 に対して，開発したシステムを設置し，ピン刺激動作，擦過刺激動作，刺激位置の移動動作を行ったそれぞれの場合（2），（3），（4）の SN 比の変化は，+4.3%，+1.7%，0.0%であり，SN 比の変化率は全て 5% 以下であった．先行研究[32][33]により，SN 比の変化率は 5~10%までは許容できると示されており，MRI 撮影画像への影響は無視できる範囲である．したがって，本システムの存在や動作が MRI 撮影画像に与える影響は十分に小さく，本システムは MRI 検査室内で使用可能であることが確認できた．

Table 1 Mean values and variations of SNR for all conditions.

Condition	Mean of SNR	Variation of SNR [%]
(1) Only phaontom	23.1	—
(2) Movement of Pin Stimulation	24.1	+4.3
(3) Movement of Brush Stimulation	23.5	+1.7
(4) Movement of Positioning	23.1	0.0

## 2.7 開発した MRI 対応表在感覚刺激システムを用いた脳活動計測試験

### 2.7.1 試験目的

本試験では、開発した MRI 対応表在感覚刺激システムの実現可能性を検証するために、開発した刺激システムを健常者に適用し、以下の3つの試験により、MRI 検査室内でピン刺激、擦過刺激、および、刺激位置の移動が可能であること、および、そのときの脳活動が計測可能であることを確認する。

試験Ⅰ：ピン刺激試験

試験Ⅱ：擦過刺激試験

試験Ⅲ：擦過刺激と刺激位置の移動を組み合わせた試験

### 2.7.2 試験のタスクデザイン

試験Ⅰ、Ⅱ、Ⅲでは、fMRI による脳活動計測で一般的に用いられるタスクデザインの1つであるブロックデザインを採用する。ブロックデザインは、課題遂行ブロックと安静時ブロックを交互に連続して繰り返して行い、課題遂行ブロックで有意に信号が上昇した部位を同定する手法である[34]。

### 2.7.3 試験方法

試験Ⅰ、および、試験Ⅱでは、Figure 26 に示すように30秒間の「刺激なし」の後、30秒間の「刺激あり」を行い、これを4回繰り返す。

試験Ⅰではピンを用いて4 Hz でつつく刺激を右手掌に与える。4 Hz の周波数は、同様の刺激に対する脳活動を fMRI で計測した先行研究を参考にした[15]。ピン刺激の強度は、逐次被験者に確認し、被験者にとって痛みを感じない最大の強度となるようにする。刺激先端部分には、直径1 mm の樹脂丸棒をピンとして用いる。

試験Ⅱでは2 Hz で筆で擦る刺激を右手掌に与える。この際、常に筆先が皮膚に接触するように筆の高さを調整する。筆には根元部分の太さが7 mm、長さ25 mm の柔らかい書道筆を用いる。

試験Ⅲでは、試験Ⅱと同様の筆を用いて、Figure 27 に示すように30秒間の2 Hz の擦過刺激を右手の中指と手掌とに交互に与える。具体的には、Figure 28 に示すように、30秒間の「刺激なし」の後、中指先に30秒間の擦過刺激を与え、次の30秒間の「刺激な

し」の間に刺激ユニットを中指先から手掌に移動させ、手掌に 30 秒間の刺激を与える。次の 30 秒間の「刺激なし」の間に刺激ユニットを手掌から中指先に移動させる。中指先への擦過刺激、刺激位置の移動、手掌への刺激、刺激位置の移動の一連の流れを 4 回繰り返す。

各試験の試験協力者は、20 代の健常な男性 1 名（右利き）とし、試験協力者には試験内容を事前に十分に説明し、試験に参加することに対する同意を得ている。3 つの試験すべてにおいて、試験協力者の頭部を MRI 付属のヘッドフォンとスポンジを用いて固定する。体位は仰臥位、右手に刺激装置を装着し、上腕から前腕の下にクッションを敷くことで上肢に無理のない体勢とする。本試験の様子、および、刺激を与えている右手部分を Figure 29 に示す。本試験は、診療放射線技師、ならびに、日常的に MRI を用いて診断を行っている脳神経外科専門医の立会いのもと、安全に十分注意し行われる。

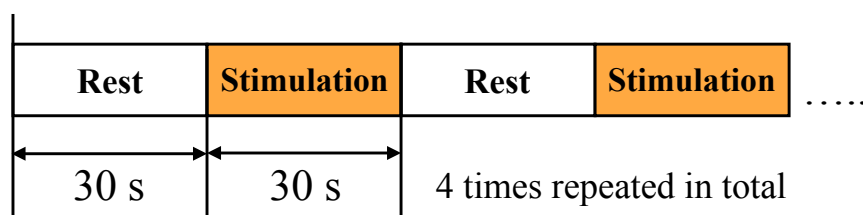


Figure 26 Task sequence of trial I and trial II.

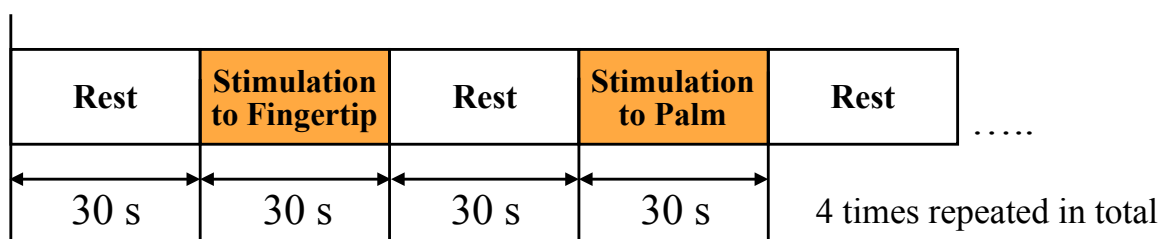


Figure 27 Task sequence of trial III.

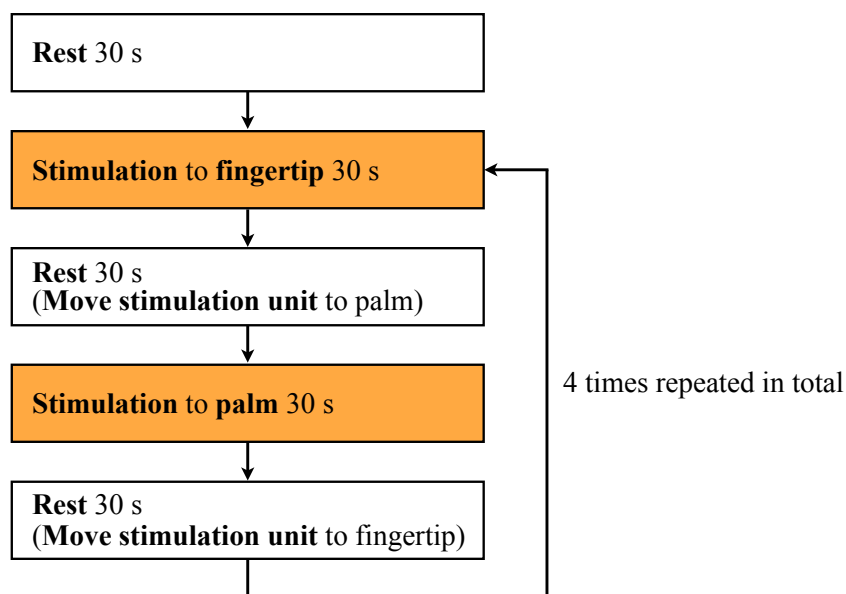


Figure 28 Diagram of movement of stimulation system in trial III

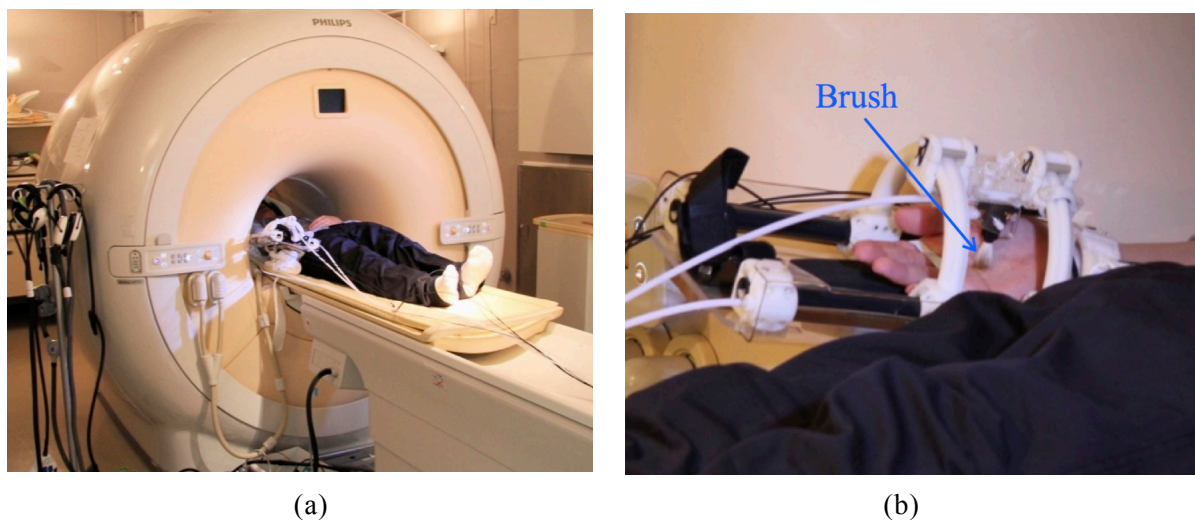


Figure 29 Overview of fMRI trial.

(a) Environment of the fMRI trial. (b) Participant's hand equipped with the developed stimulator. Brush stimulation is provided to right palm in MRI.



### 2.7.4 MRI 撮影パラメータ

本試験の撮影には、筑波大学サイバニクスセンターの3.0テスラMRI装置(Achieva 3.0T TX Release 3.2.1.1, PHILIPS)を用いる。撮影時の使用コイルは32チャンネルSENSE Head coilである。撮影方法は全脳に対して機能画像として軸位断 Single Shot Echo Planner Imaging 法 (FOV : 240 mm, Scan matrix : 96, Recon matrix : 128, TR : 3000 ms, TE : 35 ms, FA : 90 ° , Slice thickness : 4 mm, Number of slice : 40, SENSE factor : 2) を用い、解剖画像として矢状断 T1-3D Turbo Field Echo 法 (FOV : 250 mm, Scan matrix : 228, Recon matrix : 240, TR : 7.4 ms, TE : 3.4 ms, FA : 8 ° , Slice thickness : 0.6 mm, Number of slice : 301, SENSE factor : 2) を用いる。

### 2.7.5 MRI データの解析方法

試験で得られたMRI撮影画像の解析には、Matlab上で動作し、fMRIを用いた脳活動計測で標準的に用いられているSPM8[35]を用いる。解析は次に示す順に行う[36][37][38][39]。

#### ① DICOM-NIFTI ファイル形式変換

SPMによる脳活動解析を行う前に、ファイル形式の変換を行う。MRIで撮影され、出力される画像データはDICOM形式であるため、変換ソフトdcm2nii[40]を用いて、SPMで扱えるファイル形式であるNIFTI形式に変換する。

#### ② Realign: Estimate & Reslice (画像の動きの補正)

実験中に体動や心拍、タスクなどによって被験者の頭部が動いてしまうことが多々ある。ここでは、その頭部の動きの補正を行う。

#### ③ Coregister: Estimate (座標の調整)

脳の解剖画像であるT1画像と脳機能画像との座標の統一化を行う。

#### ④ Segmentation (標準脳への変換式の作成)

fMRIデータをMNI (Montreal Neurological Institute) 標準脳に、より正確に重ね合わせるためにT1強調画像をもとに、脳室白質と灰白質に分ける。

## ⑤ Normalize (標準脳への変換)

④Segmentation の結果に基づいて座標変換を行い、fMRI データを MNI 標準脳に重ね合わせる。賦活結果を標準脳に重ね合わせるにより、個人差を除去した集団解析が適用でき、集団における脳賦活の傾向を捉えることが可能となる。

## ⑥ Smoothing (空間的平滑化)

Realign や Normalize 処理によって生じた画像のノイズを取り除いたり、脳の個人差を緩和したりして、後に行う統計処理につなげるためのフィルタ処理を行う。

## ⑦ Model Specification, Model Estimation (個人データ解析)

脳の血流の時間変化をシミュレートした血液動態関数を基に、課題のタイミングと安静時のタイミングから MRI 信号値変化のモデルを作成し、そのモデルと実際に計測された MRI 信号値の変化とを統計的に比較し、個人レベルの統計解析を行う。

Model Estimation の後、試験 I、試験 II、試験 III では、MRI の計測データは FWE (Family-wise Error) による多重比較補正が行われ、 $P < 0.05$  を閾値として刺激に対する脳賦活部位を MNI (Montreal Neurological Institute) 標準脳上に重ね合わせる。

### 2.7.6 試験結果

試験 I の右手掌へのピン刺激による脳の賦活結果を Figure 30、試験 II の右手掌への擦過刺激による脳の賦活結果を Figure 31、試験 III の右手中指先への擦過刺激による脳の賦活結果を Figure 32、右手掌への擦過刺激による脳の賦活結果を Figure 33 に示す。それぞれの図における左側が刺激による賦活領域を矢状面、冠状面、水平面に表示したものであり、右側が賦活領域を MNI 標準脳に重ね合わせた図である。すべての場合において本システムを用いてピン刺激と擦過刺激を健常者に与えた結果、左脳の体性感覚野 (Somatosensory Area) の賦活が認められた。

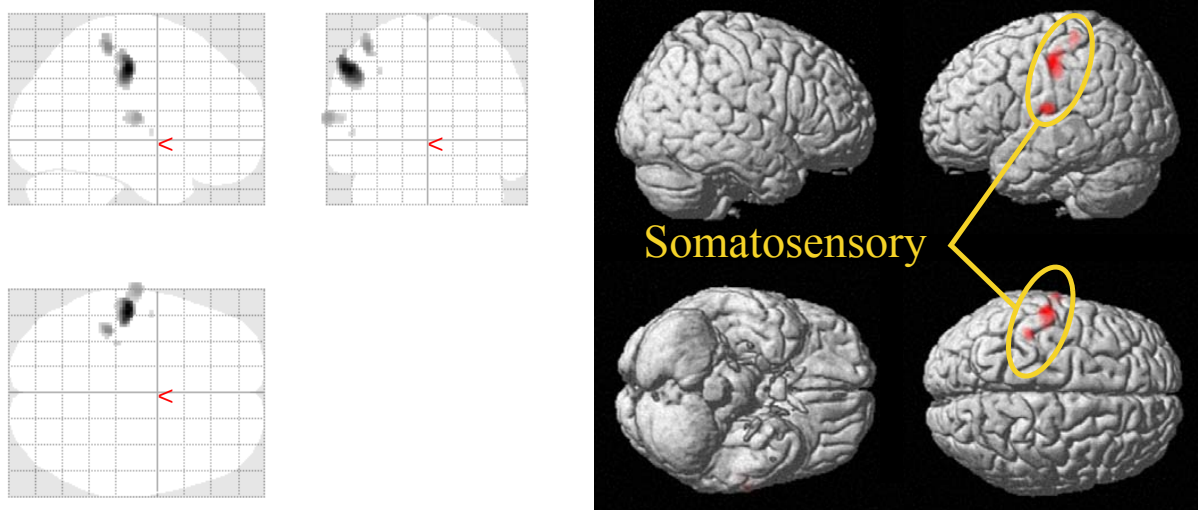


Figure 30 Result of trial I. Brain responses of participant according to the pin stimulation to the right palm. (FWE  $p < 0.05$ )

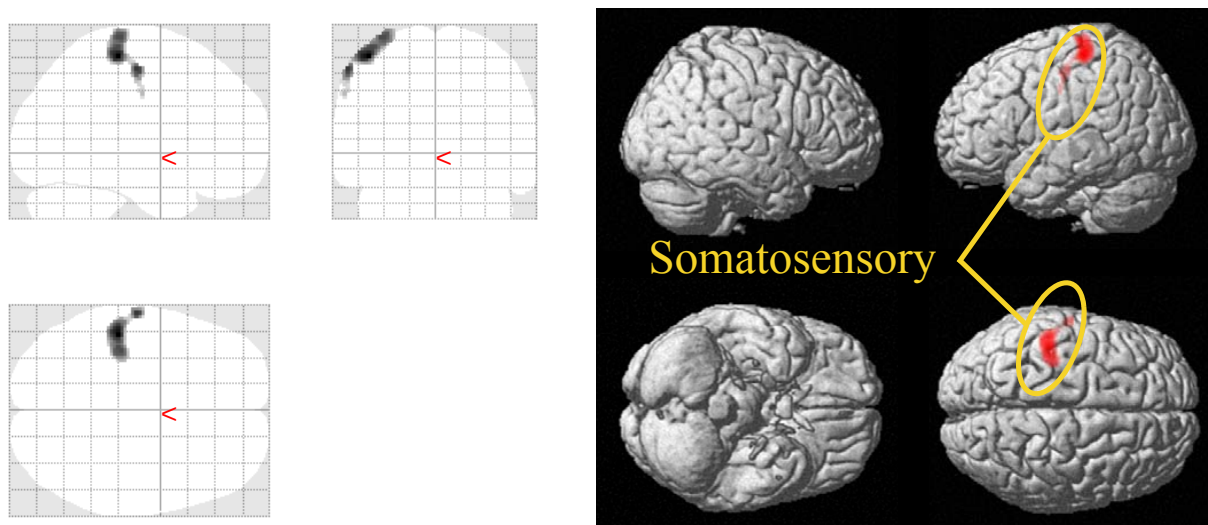


Figure 31 Result of trial II. Brain responses of participant according to brush stimulation to right palm. (FWE  $p < 0.05$ )

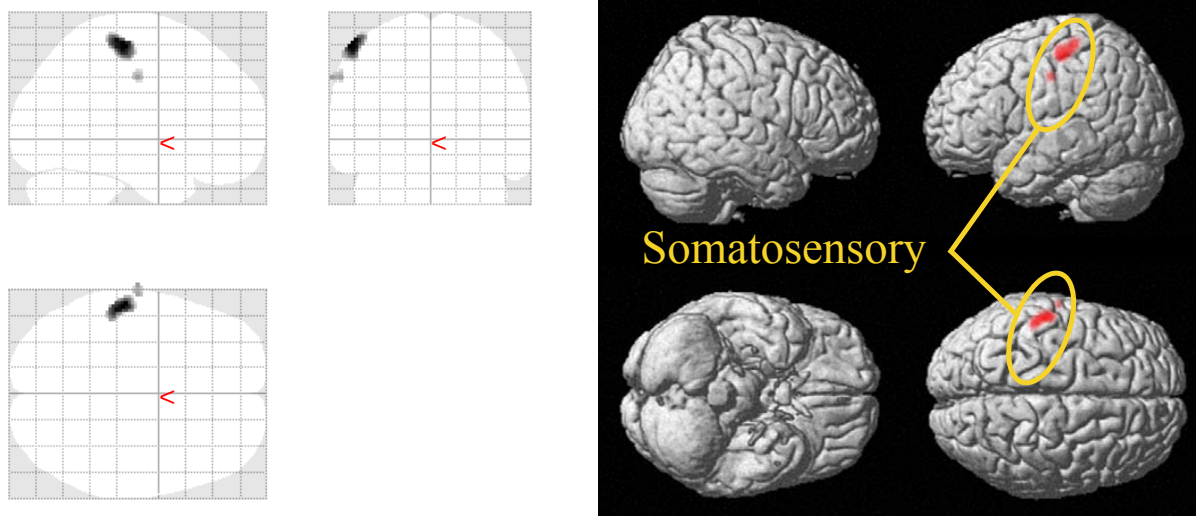


Figure 32 Result of trial III. Brain responses of participant according to brush stimulation to right middle fingertip. (FWE  $p < 0.05$ )

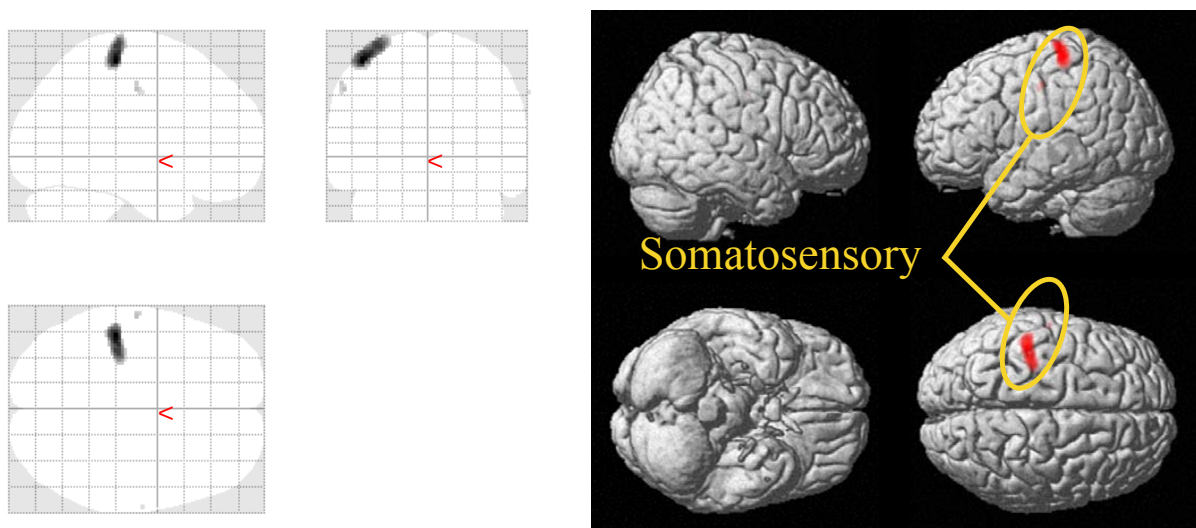


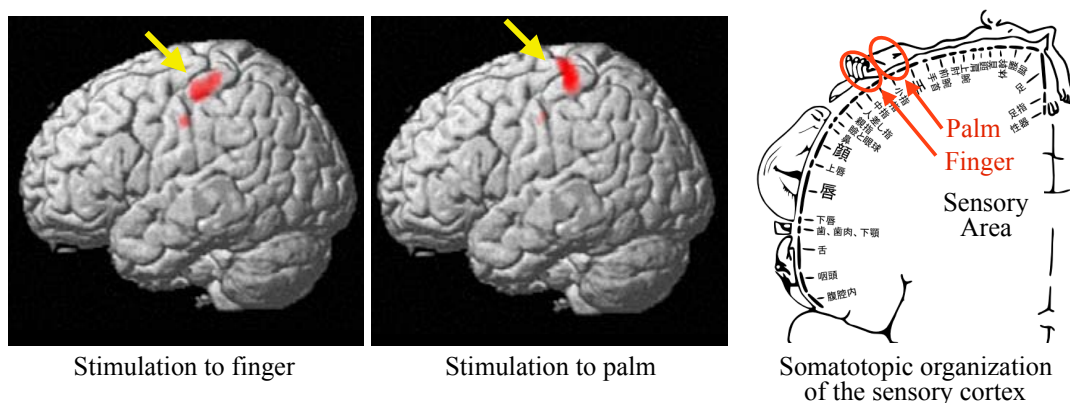
Figure 33 Result of the trial III. Brain responses of participant according to brush stimulation to right palm. (FWE  $p < 0.05$ )

## 2.7.7 考察

試験Ⅰ，および，試験Ⅱでは，開発した MRI 対応表在感覚刺激システムを用いて健常者に対してピン刺激と擦過刺激を与え，それぞれにおいて体性感覚野の賦活を認めた．ピン刺激を与えた際の脳活動では，細い繊維であるフィラメントによる刺激を手掌に与え脳活動を計測した過去の報告[15]と同様に，体性感覚野が賦活していることを確認した．さらに，本システムではピン刺激だけでなく擦過刺激も与えることができ，ピン刺激の場合と同様に体性感覚野が賦活していることが確認できた．これらより，本システムのピン刺激と擦過刺激は，体性感覚野を賦活させることが可能な刺激であると考えられる．

試験Ⅲでは，擦過刺激と刺激位置の移動を組み合わせ，健常者に対して指先と手掌に交互に擦過刺激を与えた．指先刺激時と手掌刺激時のそれぞれの場合において体性感覚野の賦活を認めた．さらに，Figure 34 より指先刺激時に賦活した領域と手掌刺激時に賦活した領域の位置関係は，身体の各部位と対応した領域がそれぞれ体性感覚野に存在するという体部位局在を表した図と同様の位置関係である．ゆえに，本システムを用いて体部位局在の傾向を捉えることができ，指先と手掌に適切に感覚刺激を与えることができたと考えられる．

以上より，脳活動計測試験では，開発した MRI 対応表在感覚刺激システムを用いることによりピン刺激，擦過刺激，および，刺激位置の変更が可能であり，本システムのピン刺激と擦過刺激により体性感覚野が賦活することを確認し，本システムの実現可能性が確認できた．刺激位置を変更して複数種類の異なる機械的刺激を与えることができる本システムは，麻痺などの感覚障害部位の特定に貢献できると考えられる．



**Figure 34 Activated position of primary somatosensory area according to brush stimulation to right middle fingertip and right palm, and somatotopic organization of the sensory cortex.**

## 2.8 MRI 対応表在感覚刺激システムと脳活動の関係性検証試験

本研究では、感覚機能を客観的に評価する手法開発のために、ピン刺激、擦過刺激および刺激位置の変更が可能な MRI 対応表在感覚刺激システムを提案・開発してきた。そして、基本性能評価実験により本システムの刺激は人が行う刺激よりばらつきが小さく安定していることを確認し、脳活動計測試験により本システムが MRI 検査室内で人に対してピン刺激、擦過刺激、刺激位置の移動が可能で、それらの刺激による脳活動を捉えることが可能であることを確認した。

本節では、開発した MRI 対応表在感覚刺激システムを複数の健常者に適用し、本システムによる刺激と脳活動の関係性を調べるために以下の 5 つの検証試験を行う。試験 A のシステムによる刺激と試験 B, C, D, E では本システムを用いて実施する。

- 試験 A：システムによる擦過刺激時の脳活動のばらつきの確認および手動刺激の場合との比較試験
- 試験 B：擦過刺激の刺激位置を刺激中に変化させた際の脳活動への影響検証試験
- 試験 C：擦過刺激の周波数をランダムに変化させた際の脳活動への影響検証試験
- 試験 D：ピン刺激をカウントすることによる脳活動への影響検証試験
- 試験 E：ピン刺激の強度を変化させた際の脳活動への影響検証試験

本節で行う試験は全て以下の条件で行う。

撮影には、筑波大学サイバニクスセンターの 3.0 テスラ MRI 装置 (Achieva 3.0T TX Release 5.1.7.2, PHILIPS) を用いる。撮影時の使用コイルは 32 チャンネル SENSE Head coil である。撮影方法は全脳に対して機能画像として軸位断 Single Shot Echo Planner Imaging 法 (FOV : 240 mm, Scan matrix : 96, Recon matrix : 128, TR : 2500 ms, TE : 35 ms, FA : 90 °, Slice thickness : 4 mm, Number of slice : 40, SENSE factor : 2) を用い、解剖画像として矢状断 T1-3D Turbo Field Echo 法 (FOV : 250 mm, Scan matrix : 228, Recon matrix : 240, TR : 7.4 ms, TE : 3.4 ms, FA : 8 °, Slice thickness : 0.6 mm, Number of slice : 301, SENSE factor : 2) を用いる。

試験協力者の固定、および、刺激システムのセッティングは 2.7 節の脳活動計測試験と同様であり、試験協力者の頭部を MRI 付属のヘッドフォンとスポンジを用いて固定する。体位は仰臥位、右手に刺激装置を装着し、上腕から前腕の下にクッションを敷くことで上肢に無理のない体勢とする。試験協力者には、試験前日には十分な睡眠をとって

もらい、試験中は眠らないように指示を行う。

これらの試験は、筑波大学大学院システム情報系研究倫理委員会で承認された試験プロトコルに基づき実施される。

## 2.8.1 システムによる擦過刺激時の脳活動のばらつきの確認および手動刺激の場合との比較試験

### 2.8.1.1 試験目的

本試験では、開発したシステムを用いて擦過刺激を与えた場合における、体性感覚野での血流変化の情報を反映した MRI 信号値のばらつきを確認する。さらに、参考値として、システムによる刺激の場合と比較するために、人が擦過刺激を与えた場合（手動刺激時）の脳活動も計測し、体性感覚野での MRI 信号値のばらつき、および、体性感覚野での賦活の捉えやすさについて違いがあるか否かを確認する。本試験では、システムによる刺激を「Automatic stimulaiton」、手動刺激を「Manual stimulation」とする。

### 2.8.1.2 試験方法

本試験のタスクデザインには、2.7 節の脳活動計測試験と同様に、一定時間のレストである安静時ブロックと一定時間の刺激を行う課題遂行ブロックを繰り返し行うブロックデザインを採用する。

本試験で対象とする脳の部位を設定する。末梢に触覚の感覚刺激を与えた際には、1次体性感覚野（S1）と2次体性感覚野（S2）が賦活すると言われている[41][42]。S1は、末梢の受容器からの情報が脳皮質の中で最初に入力される領域であり、体性感覚情報の処理の初期段階を担当していると考えられている。S2は、触覚刺激に反応するとともに、記憶・注意・運動にも関連し幅広い役割を担っていると考えられている。また、S1は、刺激を与えた側とは対側の領域が賦活しやすく、S2は、両側の領域が賦活しやすいとされている[42]。そこで本研究では、脳の血流変化の情報が反映された MRI 信号値のばらつきの評価においては、感覚刺激に対してより原始的な処理を行っている S1 での賦活を対象とし、体性感覚野での賦活の捉えやすさの評価においては、刺激とは対側である左脳の S1、および、対側もしくは同側の S2 を対象とする。本研究で設定した S1 と S2 の詳細な領域は、解剖学的に指先および手掌の S1、S2 とされる領域として、Figure 35 に示すような位置とする。

本試験で与える刺激は前節の試験Ⅲと同様であり、開発した MRI 対応表在感覚刺激シ



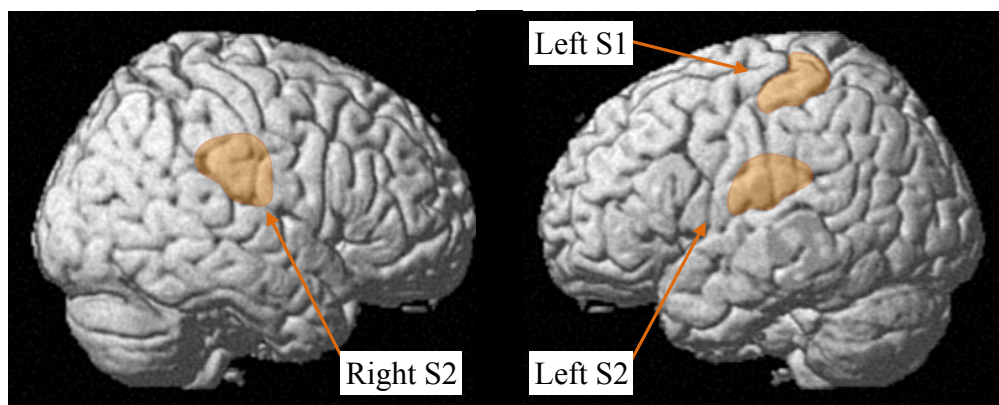


Figure 35 Areas set as S1 and S2 of finger and palm in this study.

システムを用いて、根元部分の太さが 7 mm、長さ 25 mm の柔らかい書道筆で、2 Hz の擦過刺激を右手の中指と手掌とに交互に与える。本試験では、25 秒間の「刺激なし」のうち 25 秒間の「刺激あり」を行い、これを 4 回繰り返す。25 秒間の「刺激なし」の間に、刺激ユニットを中指先から手掌へ、または、手掌から中指先に移動させる。手動刺激時の 2 Hz の刺激タイミングはメトロノームで、刺激の開始と終わりは音声および画面表示で刺激者に提示する。刺激者による刺激位置は、システムによる刺激と同じ位置を刺激するようにし、刺激者による影響をできる限り小さくするために、同じ刺激者が全ての試験協力者に刺激を与える。

試験協力者は、20 代から 30 代の健常な男性 13 名（全員右利き）とする。

### 2.8.1.3 MRI 計測データの解析方法

本試験で得られた MRI 撮影画像の解析には SPM8 同様 MATLAB 上で動作する SPM12[43]を用いる。試験協力者 13 名それぞれにおいて、中指先と手掌へのシステムによる刺激時と手動刺激時のそれぞれの場合の脳活動の解析を行い、Uncorrected  $p < 0.001$  を閾値として、刺激に対する脳賦活部位を MNI (Montreal Neurological Institute) 標準脳上に重ね合わせる。

MRI 信号値のばらつきの評価では、脳内で設定した領域内の MRI 信号値を取り出すためのソフトウェアである MarsBaR[44]を用いる。試験協力者個々の賦活結果から、指先、手掌のそれぞれに対応する S1 領域における MRI 信号値を取り出し、その信号値のばらつきを求める。MRI 信号値を抽出するための領域の設定方法、その領域での MRI 信号値の抽出方法、および、MRI 信号値のばらつきの計算方法について Figure 36 を用いて詳しく説明する。



- ① 開発したシステムによる中指先刺激の場合と手掌刺激の場合のそれぞれの場合において、システムによる刺激時の13名の個々の解析結果を用いて、SPM12の2nd level解析機能である集団解析を行う。
- ② 集団解析の賦活結果において、SPM12を用いて、解剖学的にS1と想定される領域内で賦活のピークを探し、そのピーク座標を定める。中指先刺激の場合と手掌刺激の場合のそれぞれの場合において、ピーク座標を設定する。
- ③ MarsBaRを用いて、②で定めたピーク座標を中心として、半径4 mmの球領域であるROI (region of interest)を設定する。
- ④ 13名の中指先刺激、手掌刺激のそれぞれの場合において、MarsBaRのFitted Response機能で、③で設定したROI内のMRI信号値の平均値の時系列変化データを抽出する。
- ⑤ ④で抽出したROI内での160スキャン400秒間のMRI信号値の時系列データは、中指先刺激と手掌刺激の4回分の繰り返しのデータであり、それらを加算平均し、各スキャンごとのMRI信号値の平均値と標準偏差を算出する。ここでの平均値は、同一刺激に対するMRI信号値の変化を示し、標準偏差は、同一刺激に対するMRI信号値のばらつきを示している。

システムによる刺激時と手動刺激時のS1におけるMRI信号値のばらつきを比較する際には、⑤で求めた試験協力者個人の標準偏差に関して、スキャンごとにシステムによる刺激時と手動刺激時で対応のあるt検定を行い、有意な差があるか否かを検証する。さらに、それぞれの場合における全ての標準偏差の平均値に関しても、システムによる刺激時と手動刺激時で、試験協力者ごとに対応のあるt検定を行い、有意な差があるか否かを検証する。どちらの検定も有意水準は $p < 0.05$ とする。

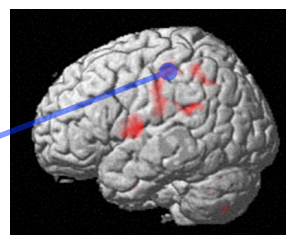
次に、体性感覚野での賦活の捉えやすさの評価では、MNI標準脳に重ね合わせた個々の結果において、あらかじめ決めた対側のS1領域、および、対側もしくは同側のS2領域に賦活が認められた試験協力者の人数をそれぞれ求める。その後、システムによる刺激時と手動刺激時で、賦活が認められた試験協力者数に差があるか否かをカイ二乗検定を用いて調べる。有意水準は5%とする。

- ① Group analysis of all results that are brain response of 13 participants during both automatic brush stimulation by developed system using SPM12.

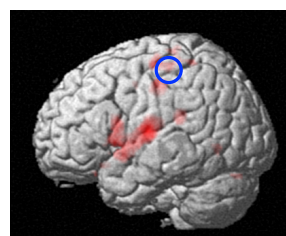


- ② Determination of peak coordinate of activation in the area assumed to be the primary somatosensory are (S1) anatomically using SPM12.

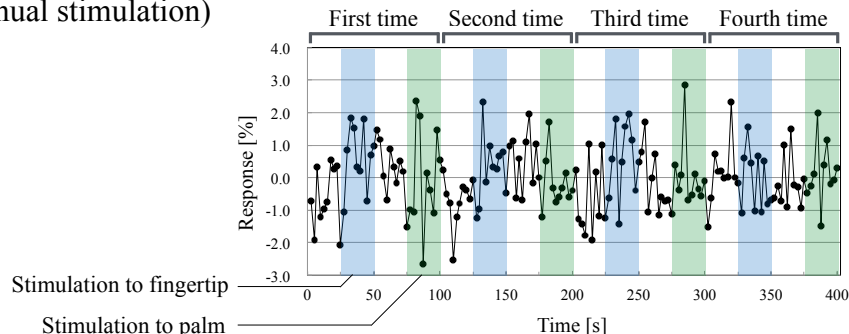
Peak coordinate



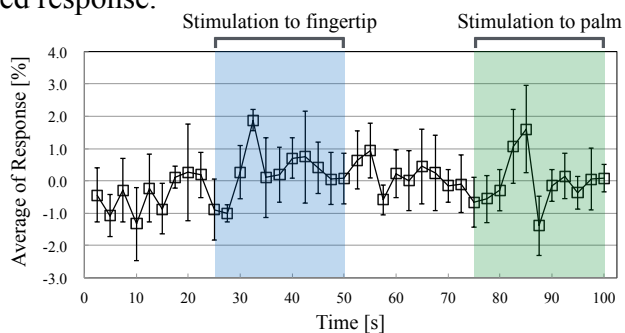
- ③ To set of ROI (region of interest) that is sphere area centering the determined coordinate with a radius of 4 mm using MarsBaR.



- ④ Extraction of time series variation of MRI signal in the sphere area in the each result as shown in a below figure using MarsBaR. (All results of 13 participants during automatic and manual stimulation)



- ⑤ Calculation of average and standard deviation from the four-time repeated response.



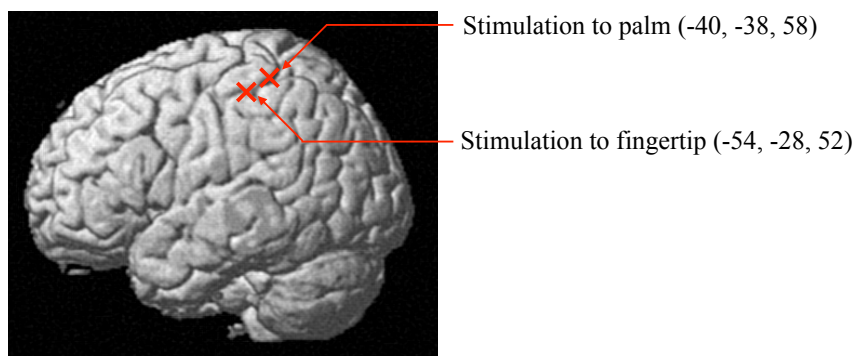
**Figure 36 Analysis method of MRI signal in manual stimulation trial and automatic stimulation trial.**

### 2.8.1.4 試験結果

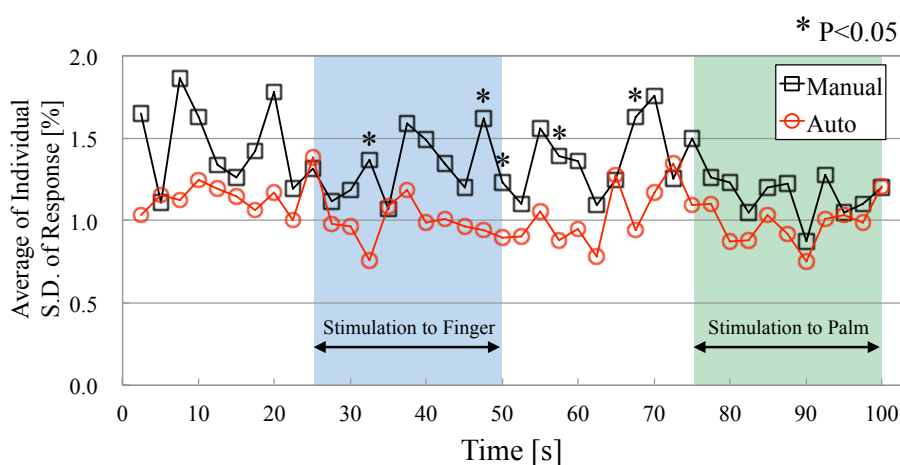
S1における脳の血流変化の情報が反映された MRI 信号値を取り出すために、システムによる刺激時の13名分の集団解析の結果からピーク座標の抽出を行った。それぞれの座標の位置を Figure 37 に示す。中指先刺激の場合は、Uncorrected  $p < 0.001$  の賦活結果を用いてピーク座標を抽出し、その座標は (-54, -28, 52) であった。手掌刺激の場合は、Uncorrected  $p < 0.05$  の賦活結果を用いてピーク座標を抽出し、その座標は (-40, -38, 58) であった。各試験協力者において、中指刺激時のピーク座標から設定した ROI、および、手掌刺激時のピーク座標から設定した ROI における MRI 信号値の標準偏差の13名分の平均値は、中指再刺激時で  $1.0 \pm 0.3$  であり、手掌刺激時で  $1.1 \pm 0.2$  であった。

次に、システムによる刺激の場合と比較用に計測した手動刺激の場合の同じ ROI における MRI 信号値の標準偏差の時系列変化グラフを Figure 38, Figure 39 に示す。黒色の線および四角のマーカが手動刺激時のデータであり、赤色の線および丸のマーカがシステムによる刺激時のデータである。\*マークが付いているスキャンは、試験協力者ごとの対応のある t 検定の結果、システムによる刺激時の標準偏差が手動刺激時の標準偏差よりも有意に小さかったスキャンである。システムによる刺激と手動刺激のそれぞれの場合の MRI 信号値の標準偏差の13名分すべての平均値を棒グラフとして Figure 40, Figure 41 に示す。Figure 40, Figure 41 より、試験協力者ごとの対応のある t 検定の結果、指先刺激の場合の P 値は 0.007、手掌刺激の場合の P 値は 0.023 であり、システムによる刺激時と手動刺激時の MRI 信号値のばらつきに関して、指先刺激の場合、手掌刺激の場合ともに有意な差であることが認められた。

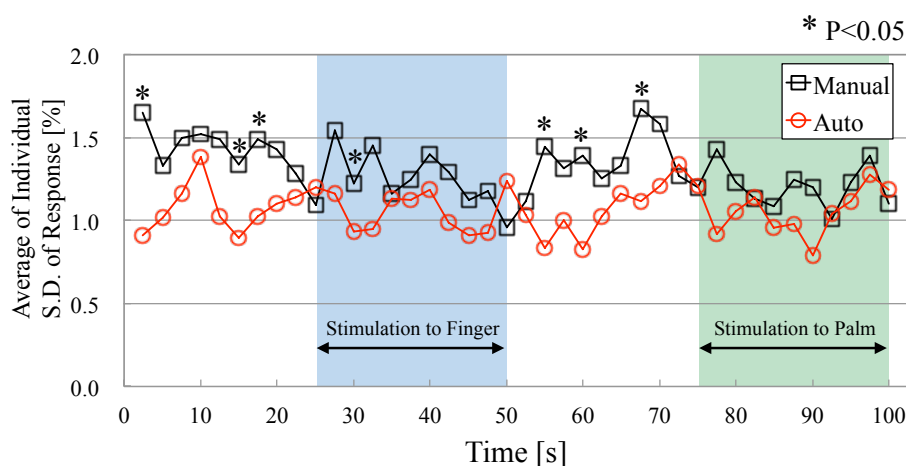
S1, および, S2 での賦活の捉えやすさでは、指先、手掌へのシステムによる刺激と手動刺激のそれぞれの場合で、対側の S1, 対側もしくは同側の S2 に賦活が認められた人数、および、カイ二乗検定の P 値を Table 2, Table 3 に示す。Table 2 より、S1 に着目した際には、指先、手掌それぞれへのシステムによる刺激時と手動刺激時で、賦活が認められた試験協力者数に有意な差は認められなかった。Table 3 より、S2 に着目した際には、指先へのシステムによる刺激時と手動刺激時で、賦活が認められた試験協力者数に有意な差は認められなかったが、手掌へのシステムによる刺激時に賦活が認められた試験協力者は、13人中9人、手動刺激時の場合は13人中13人、カイ二乗検定の P 値は 0.030 であり、システムによる刺激時と手動刺激時で、賦活が認められた試験協力者数に有意な差があることが認められた。



**Figure 37 Peak coordinates of brain activation according to brush stimulation to both middle fingertip and palm by developed system.**



**Figure 38 Standard deviations of MRI signal every MRI scan in ROI centered at coordinate (-54, -28, 52), which is peak during stimulation to middle fingertip, in manual stimulation trial and automatic stimulation trial.**



**Figure 39 Standard deviations of MRI signal every MRI scan in ROI centered at coordinate (-40, -38, 58), which is peak during stimulation to palm, in manual stimulation trial and automatic stimulation trial.**

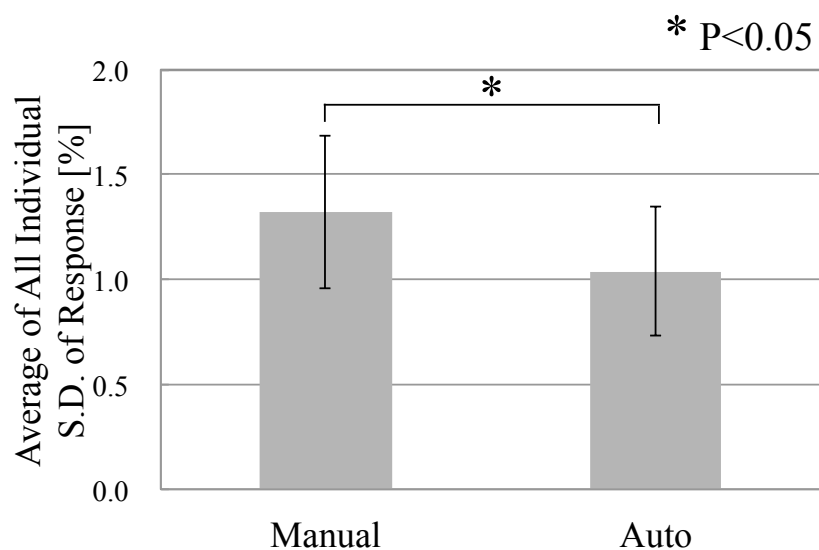


Figure 40 Average of all standard deviations of MRI signal in ROI centered at coordinate (-54, -28, 52), which is peak during stimulation to middle fingertip, in manual stimulation trial and automatic stimulation trial.

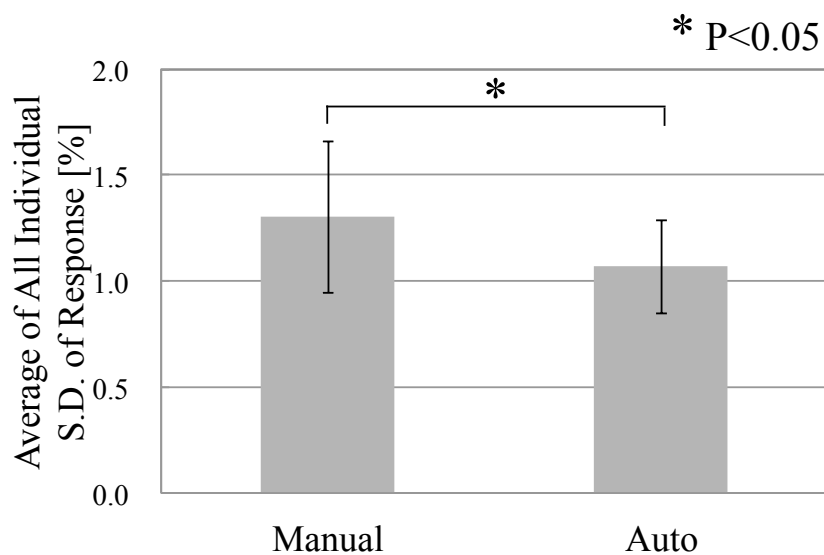


Figure 41 Average of all standard deviations of MRI signal in ROI centered at coordinate (-40, -38, 58), which is peak during stimulation to palm, in manual stimulation trial and automatic stimulation trial.

**Table 2 The number of participants who have activation in left S1 and P-value in manual stimulation trial and automatic stimulation trial.**

Left S1	Finger		Palm	
	Auto	Manual	Auto	Manual
Number of participants	9/13	10/13	9/13	8/13
P-value	0.658		0.681	

**Table 3 The number of participants who have activation in left or right S2 and P-value in manual stimulation trial and automatic stimulation trial.**

Left or Right S2	Finger		Palm	
	Auto	Manual	Auto	Manual
Number of participants	10/13	12/13	9/13	13/13
P-value	0.277		0.030 *	

\* P&lt;0.05

### 2.8.1.5 考察

本試験では、健常者 13 名に対して、指先および手掌にシステムによる擦過刺激を与えた際の脳活動を計測した。本試験で算出した MRI 信号値の標準偏差は、同一刺激に対する MRI 信号値のばらつきを表している。S1 領域での MRI 信号値のばらつきを算出するために、ROI を設定するための賦活のピーク座標を抽出した。その後、試験協力者 13 名分の試験結果を用いて集団解析を行った結果、S1 領域での指先刺激時の賦活のピーク座標は (-54, -28, 52) であり、手掌刺激時のピーク座標は (-40, -38, 58) であった。手掌刺激時の座標は、指先刺激時の座標よりも頭頂側かつ後頭側であり、2.7 節の脳活動計測試験と同様に S1 における体部位局在の傾向が捉えられていると考えられる。システムによる刺激時の S1 領域での MRI 信号値の標準偏差は、中指再刺激時で  $1.0 \pm 0.3$ 、手掌刺激時で  $1.1 \pm 0.2$  であり、システムを用いて安定した刺激を与えた場合であっても S1 では MRI 信号値が約 1% 程度ばらつくことが確認できた。

さらに本試験では、参考値として、同じ 13 名の試験協力者に対して、システムによる刺激と同じ位置に手動の擦過刺激を与えた際の脳活動も計測し、体性感覚野 (S1) での MRI 信号値のばらつき、および、体性感覚野 (S1 または S2) での賦活の捉えやすさについて、システムによる刺激の場合の結果と比較した。

S1 領域での MRI 信号値のばらつきに関して、システムによる刺激の場合と手動刺激の場合の MRI 信号値の標準偏差の時系列変化を表したグラフ Figure 38 と Figure 39 の縦軸は、試験協力者個人の MRI 信号値の標準偏差の平均値であるため、0 に近づくほど、試験協力者全体としての標準偏差が小さく、同一の刺激に対する S1 の MRI 信号値が安定していることを意味している。Figure 38, Figure 39 より、全体にわたって手動刺激の黒線よりもシステムによる刺激の赤線の方が下にあり、システムによる刺激の方が MRI 信号値の標準偏差が小さいことが読み取れる。システムによる刺激時の標準偏差が手動刺激時の標準偏差よりも有意に小さかったスキャンには\*マークが付いており、指先刺激時のピーク座標での標準偏差のグラフ Figure 38 では、指先への刺激区間とその後のレスト区間に有意差が認められたスキャンが集まっている。手掌刺激時のピーク座標での標準偏差のグラフ Figure 39 では、手掌への刺激区間には有意差が認められたスキャンはなく、手掌への刺激区間の後のレスト区間に 3 スキャン分が確認された。手動刺激の標準偏差よりもシステムによる刺激の標準偏差の方が、刺激区間だけでなくレスト区間においても小さい理由は、刺激区間の開始と終了のタイミングが毎回同じであるからと考えられる。刺激に対して反応する脳の領域では、刺激が開始されると血流が上がり始め、刺激が終わると血流量が減少し始める。本研究で開発した MRI 対応表在感覚刺激システムは、MRI 装置からの撮影タイミングの信号と同期して刺激タスクの開始や終了を行っており、毎回同じタイミングで刺激の開始・終了が実現できている。しかし、人による刺激の場合は、MRI 装置および操作コンピュータから出力される指示を受けてから、刺激の開始・終了を行うため、刺激のタイミングが時間的にずれてしまうことは避けられない。先行研究[16]においても、人が擦過刺激を与える場合と機械が擦過刺激を与える場合の脳活動を計測している。その研究では、健常者 3 名において、S1 領域での MRI 値の繰り返し刺激間における標準偏差を求めグラフ上での比較を行っており、刺激開始直後の MRI 信号値が上昇する部分の標準偏差が特に小さいと述べられている。本試験では、刺激開始直後に集中して MRI 信号値の標準偏差が小さいことは確認できなかった。しかし、本研究では、健常な試験協力者 13 名において、システムによる刺激と手動刺激との試験を実施し、Figure 40, Figure 41 より、刺激区間およびレスト区間のすべてをまとめた試験全体での MRI 信号値の標準偏差が、手動刺激時よりもシステムによる刺激時の方が有意に小さいことが確認できた。つまり、人が手動で刺激を与えた場合よりも本研究で開発した MRI 対応表在感覚刺激システムを用いて刺激を与えた方がばらつきが小さい脳活動の信号を計測可能であることが確認できた。

S1, S2 領域での賦活の捉えやすさに関して、S2 に着目した際に、システムによる手掌への刺激時よりも手動刺激時の方が賦活した試験協力者数が有意に多いことが認められた。これは、手動刺激に含まれる刺激の周期や位置、筆の当たり方のばらつきが影響したと考えられる。手動刺激の場合、同じ周期、同じ位置に刺激をしているつもりであっても、ばらつきが生じてしまう。例えば、2.5 節の基本性能評価実験においても、人による擦過刺激の周期のばらつきはシステムによる刺激のばらつきよりも大きいことが示されている。S1 に着目した際には、賦活が認められた試験協力者数に有意な差は見られなかった。先行研究[45]では、刺激に注意を向けることによって S1 よりも S2 の賦活が増加すると報告されており、これらのことから、手動刺激に含まれる周期や位置のばらつきによって、刺激に注意を向けやすくなり、S2 に賦活が認められた試験協力者の数が増加した可能性が考えられる。また、システムによる刺激では、常に一定の刺激が入ることによって試験協力者が刺激に慣れてしまうが、人による刺激では刺激の周期や位置などがばらつき、慣れの影響が小さく賦活を捉えやすくなった可能性も考えられる。

## 2.8.2 擦過刺激の刺激位置を刺激中に変化させた際の脳活動への影響検証試験

### 2.8.2.1 試験目的

本試験では、擦過刺激において、刺激位置が一定の場合と刺激中に変化させた場合で、計測される脳活動への影響があるか否かを検証する。検証項目は、体性感覚野での賦活の捉えやすさとする。

### 2.8.2.2 試験方法

本試験の試験方法は、2.8.1 項のシステムによる擦過刺激時の脳活動のばらつきの確認および手動刺激の場合との比較試験と同様であり、刺激の与え方のみ異なる。本試験のタスクデザインには、ブロックデザインを採用し、本試験で対象とする脳の部位は、Figure 35 に示すように、刺激とは対側の S1、および、対側もしくは同側の S2 とする。

本試験では、開発した MRI 対応表在感覚刺激システムを用いて、2 種類の刺激試験を行う。1 つ目は、刺激中は一定の位置で 2 Hz 擦過刺激を右手の中指と手掌とに交互に与える試験である。2 つ目は、右手の中指と手掌への 2 Hz の擦過刺激中に刺激位置を 10 mm, 1 Hz で移動させるものである。

試験協力者は、20 代から 30 代の健常な男性 11 名（全員右利き）とする。



### 2.8.2.3 MRI 計測データの解析方法

MRI 計測データの解析においても 2.8.1.3 項と同様に行う。本試験で得られた MRI 撮画像の解析には SPM12 を用い、試験協力者 11 名それぞれにおいて、擦過刺激の刺激位置が一定の場合と擦過刺激の刺激位置を刺激中に移動させる場合の脳活動の解析を行い、Uncorrected  $p < 0.001$  を閾値として、刺激に対する脳賦活部位を MNI (Montreal Neurological Institute) 標準脳上に重ね合わせる。

体性感覚野での賦活の捉えやすさの評価では、MNI 標準脳に重ね合わせた個々の結果において、あらかじめ決めた対側の S1 領域、および、対側もしくは同側の S2 領域に賦活が認められた試験協力者の人数をそれぞれ求める。その後、刺激位置が一定の場合と刺激位置を移動させた場合で、賦活が認められた試験協力者数に差があるか否かをカイ二乗検定を用いて調べる。有意水準は 5%とする。

### 2.8.2.4 試験結果

S1、および、S2 での賦活の捉えやすさでは、指先、手掌への擦過刺激の刺激位置が一定の場合と刺激位置を刺激中に移動させた場合のそれぞれの条件で、対側の S1、対側もしくは同側の S2 に賦活が認められた人数、および、カイ二乗検定の P 値を Table 4, Table 5 に示す。Table 4 より、S1 に着目した際には、指先、手掌それぞれへの擦過刺激で刺激

**Table 4 The number of participants who have activation in left S1 and P-value in constant position stimulation trial and moving position stimulation trial.**

Left S1	Finger		Palm	
	Constant	Moving Position	Constant	Moving Position
Number of participants	6/11	5/11	4/11	4/11
P-value	0.670		1.000	

**Table 5 The number of participants who have activation in left or right S2 and P-value in constant position stimulation trial and moving position stimulation trial.**

Left or Right S2	Finger		Palm	
	Constant	Moving Position	Constant	Moving Position
Number of participants	5/11	5/11	5/11	6/11
P-value	1.000		0.670	

位置が一定の場合と刺激位置を移動させた場合で、賦活が認められた試験協力者数に有意な差は認められなかった。Table 5 より、S2 に着目した際にも、指先、手掌それぞれへの擦過刺激で刺激位置が一定の場合と刺激位置を移動させた場合で、賦活が認められた試験協力者数に有意な差は認められなかった。

#### 2.8.2.5 考察

本試験では、健常者 11 名に対して、開発した MRI 対応表在感覚刺激システムを用いて、指先および手掌に刺激位置が一定の擦過刺激と刺激位置を刺激中に移動させた擦過刺激を与え、それぞれの場合の脳活動を計測した。

S1, S2 領域での賦活の捉えやすさに関して、S1, S2 どちらの場合も、刺激位置が一定の場合と刺激位置を移動させた場合で、賦活が認められた試験協力者数に有意な差は認められなかった。その理由の一つとして、今回は指先への刺激が指先から外れないように刺激位置の移動は 10 mm としたが、本システムによるもともとの擦過刺激の刺激範囲に比べ 10 mm の移動は小さく、刺激位置の移動は、賦活の捉えやすさに影響しなかった可能性が考えられる。

### 2.8.3 擦過刺激の周波数をランダムに変化させた際の脳活動への影響検証試験

#### 2.8.3.1 試験目的

本試験では、擦過刺激において、周波数が一定の場合と周波数をランダムに変化させた場合で、計測される脳活動への影響があるか否かを検証する。検証項目は、体性感覚野での賦活の捉えやすさとする。

#### 2.8.3.2 試験方法

本試験の試験方法は、2.8.1 項のシステムによる擦過刺激時の脳活動のばらつきの確認および手動刺激の場合との比較試験と同様であり、刺激の与え方のみ異なる。本試験のタスクデザインには、ブロックデザインを採用し、本試験で対象とする脳の部位は、Figure 35 に示すように、刺激とは対側の S1、および、対側もしくは同側の S2 とする。

本試験では、開発した MRI 対応表在感覚刺激システムを用いて、2 種類の刺激試験を行う。1 つ目は、2 Hz の一定の周波数の擦過刺激を右手の中指と手掌とに交互に与える試験である。2 つ目は、1, 2, 3, 4, 5 Hz をランダムに混ぜた周波数の擦過刺激を右手の中指と手掌とに交互に与える試験である。

試験協力者は、20代から30代の健常な男性11名（全員右利き）とする。

### 2.8.3.3 MRI 計測データの解析方法

MRI 計測データの解析においても 2.8.1.3 項と同様に行う。本試験で得られた MRI 撮影画像の解析には SPM12 を用い、試験協力者 11 名それぞれにおいて、周波数が一定の擦過刺激の場合と周波数をランダムに変化させた擦過刺激の場合の脳活動の解析を行い、Uncorrected  $p < 0.001$  を閾値として、刺激に対する脳賦活部位を MNI (Montreal Neurological Institute) 標準脳上に重ね合わせる。

体性感覚野での賦活の捉えやすさの評価では、MNI 標準脳に重ね合わせた個々の結果において、あらかじめ決めた対側の S1 領域、および、対側もしくは同側の S2 領域に賦活が認められた試験協力者の人数を求める。その後、周波数が一定の擦過刺激と周波数をランダムに変化させた擦過刺激で、賦活が認められた試験協力者数に差があるか否かをカイ二乗検定を用いて調べる。有意水準は 5% とする。

### 2.8.3.4 試験結果

S1、および、S2 での賦活の捉えやすさでは、指先、手掌への周波数が一定の擦過刺激と周波数をランダムに変化させた擦過刺激のそれぞれの条件で、対側の S1、対側もしくは同側の S2 に賦活が認められた人数、および、カイ二乗検定の P 値を Table 6、Table 7 に示す。Table 6 より、S1 に着目した際には、指先、手掌それぞれへの周波数が一定の擦過刺激と周波数をランダムに変化させた擦過刺激で、賦活が認められた試験協力者数に有意な差は認められなかった。Table 7 より、S2 に着目した際には、手掌への周波数が一定の擦過刺激と周波数をランダムに変化させた擦過刺激で、賦活が認められた試験協力者数に有意な差は認められなかったが、指先への周波数が一定の擦過刺激で賦活が認められた試験協力者は、11 人中 7 人、周波数をランダムに変化させた擦過刺激の場合は 11 人中 11 人、カイ二乗検定の P 値は 0.027 であり、周波数をランダムに変化させた擦過刺激と周波数が一定の擦過刺激で、賦活が認められた試験協力者数に有意な差があることが認められた。

### 2.8.3.5 考察

本試験では、健常者 11 名に対して、開発した MRI 対応表在感覚刺激システムを用いて、指先および手掌に周波数が一定の擦過刺激と周波数をランダムに変化させた擦過刺激を与え、それぞれの場合の脳活動を計測した。

**Table 6 The number of participants who have activation in left S1 and P-value in constant frequency stimulation trial and random frequency stimulation trial.**

Left S1	Finger		Palm	
	Constant	Random Frequency	Constant	Random Frequency
Number of participants	7/11	7/11	6/11	7/11
P-value	1.000		0.681	

**Table 7 The number of participants who have activation in left or right S2 and P-value in constant frequency stimulation trial and random frequency stimulation trial.**

Left or Right S2	Finger		Palm	
	Constant	Random Frequency	Constant	Random Frequency
Number of participants	7/11	11/11	7/11	10/11
P-value	0.027 *		0.127	

\* P&lt;0.05

S1, S2 領域での賦活の捉えやすさに関して、S2 に着目した際に、指先への刺激で周波数が一定の擦過刺激よりも周波数をランダムに変化させた擦過刺激の方が賦活した試験協力者数が有意に多いことが認められた。S1 に着目した際には、賦活が認められた試験協力者数に有意な差は認められなかった。2.8.1 項の擦過刺激におけるシステムによる刺激と手動刺激との比較試験での考察と同様に、擦過刺激の周波数をランダムに変化させると、同じ刺激が常に入り続ける周波数一定の場合と比べ、刺激毎に変化がつくため、刺激に注意を向けやすくなり、S2 に賦活が認められた試験協力者の数が増加した可能性が考えられる。また、周波数をランダムに変化させることで、刺激への慣れの影響を軽減できた可能性も考えられる。

手掌への刺激に対する S2 の賦活では試験協力者は、周波数が一定の場合で 11 人中 7 人、周波数をランダムの場合には 11 人中 10 人であり、統計的有意差はないものの賦活する人数は増えており、指先、手掌ともに周波数をランダムにした方が S2 の賦活が捉えやすい可能性が考えられる。

## 2.8.4 ピン刺激のカウントによる脳活動への影響検証試験の目的

### 2.8.4.1 試験目的

ピン刺激は、刺激面積が非常に小さいため、擦過刺激に比べ賦活が捉えにくい。感覚刺激に対する fMRI を用いた脳活動の先行研究では、被刺激者が与えられている刺激に注意を向けることにより賦活強度が上がるという報告がある[45][46]。そこで、本システムを用いたピン刺激の試験においても、ピン刺激により注意を向けてもらうために、刺激数をカウントするという概念を導入する。本試験では、ピン刺激をカウントする場合としない場合で、計測される脳活動への影響があるか否かを検証する。検証項目は体性感覚野での賦活の捉えやすさとする。

### 2.8.4.2 試験のタスクデザイン

fMRI を用いた脳活動計測で標準的に用いられるタスクデザインには、2.7 節での脳活動計測試験などで用いてきたブロックデザインの他に、イベントリレイテッドデザインがある。これは、Figure 42 に示すように、刺激のようなタスクをランダムに配置することでタスクに対する学習を避け、タスク感覚が短いデザインを入れることで短時間応答や予測のない状況を計測できる方法である[47]。ピン刺激 1 回分は、瞬間的な非常に短い刺激であり、刺激数のカウントを行うためにランダムで刺激を与える方が適切であると考え、本試験のタスクデザインには、イベントリレイテッドを採用する。

### 2.8.4.3 試験方法

本試験で対象とする脳の部位は、2.8.1.2 項のシステムによる擦過刺激時の脳活動のばらつきの確認および手動刺激の場合との比較試験と同様に、刺激とは対側の S1, および、対側もしくは同側の S2 とする。

本試験で与えるピン刺激には、感覚障碍の圧痛覚の臨床検査で用いられている Semmes-Weinstein Monofilaments を用いる[48][49][50]。Semmes-Weinstein Monofilaments は、フィラメント自身が持つ物理的硬性により一定した圧刺激を加えることができる器具である[51][52]。

本試験では、Semmes-Weinstein Monofilaments として、モノフィラメント圧痛覚計 (NC12775-99, 酒井医療株式会社) を使用し、 $\phi 5.07 \text{ mm}$  (10 g) の強度のものを用いる。 $\phi 5.07 \text{ mm}$  の Monofilaments は、感じられないと感覚障碍の疑いがあるとされる基準[53]であり、健常な人であれば十分感じられる刺激であるため、この強度のものを選択した。

刺激部位は中指先として、Figure 43 に示すように 3 秒間隔でランダムでピン刺激を与え、6 分 15 秒の試験中に与える刺激回数は全部で 63 回とする。刺激がない間隔は最長で 12 秒とする。試験協力者には、ランダムに間欠的に与えられるピン刺激をカウントしてもらい、試験終了後にカウントしたピン刺激の総回数を答えてもらう。比較試験として、ピン刺激をカウントしない場合も同様に行う。

また、イベントリレイテッドの場合は、刺激のタイミングと MRI の撮影タイミングの双方を用いて解析を行うため、ピン先端が当たったタイミングをセンシングするための刺激先端部分の力センサの値と MRI のスキャンタイミングを同時に計測し記録しておく。

試験協力者は、20 代から 30 代の健常な男性 12 名（全員右利き）とする。

#### 2.8.4.4 MRI 計測データの解析方法

本試験で得られた MRI 撮影画像の解析においても、SPM12 を用いる。試験協力者 12 名においてピン刺激時の脳活動の解析を行い、Uncorrected  $p < 0.001$  を閾値として、刺激に対する脳賦活部位を MNI (Montreal Neurological Institute) 標準脳上に重ね合わせる。

イベントリレイテッドの解析では、2.7 節の脳活動計測試験のブロックデザインの解析において、②Realign: Estimate & Reslice (画像の動きの補正) と③Coregister: Estimate (座標の調整) の間に Slice Timing (時間の補正) 処理を行う。これは、撮影したスライス画像間の時間のズレを補正する処理である。また、⑦Model Specification, Model Estimation (個人データ解析) の際に、MRI のスキャンタイミングを基準としたピン刺激のタイミングデータを入力し解析を行う。刺激のタイミングデータの計算は、1 回目の MRI 撮影

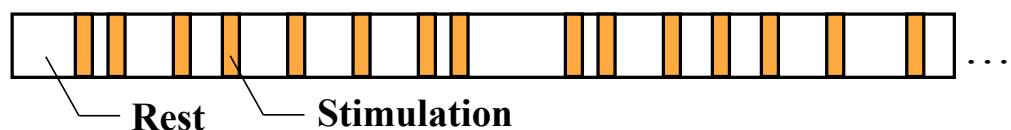


Figure 42 Timing of rest and stimulation in event related design.

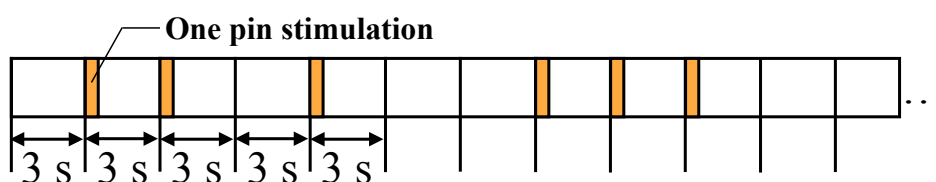


Figure 43 Task sequence of of pin stimulation.

タイミングから 1.25 秒後を時刻  $t=0$  として求める。1.25 秒は MRI の撮影間隔の半分の時間である。

体性感覚野での賦活の捉えやすさの評価では、MNI 標準脳に重ね合わせた個々の結果において、あらかじめ決めた対側の S1 領域、および、対側もしくは同側の S2 領域に賦活が認められた試験協力者の人数をそれぞれ求める。その後、周波数が一定の擦過刺激と周波数をランダムに変化させた擦過刺激で、賦活が認められた試験協力者数に差があるか否かをカイ二乗検定を用いて調べる。有意水準は 5% とする。

#### 2.8.4.5 試験結果

指先へのピン刺激をカウントした場合としない場合のそれぞれの条件で、対側の S1、対側もしくは同側の S2 に賦活が認められた人数、および、カイ二乗検定の P 値を Table 8、Table 9 に示す。Table 8 より、S1 に着目した際には、ピン刺激をカウントした場合としない場合で賦活が認められる試験協力者数に有意な差は認められなかった。Table 9 より、S2 に着目した際にも同様に、ピン刺激をカウントした場合としない場合で賦活が認められる試験協力者数に有意な差は認められなかった。

**Table 8 The number of participants who have activation in left S1 and P-value in non-counting pin stimulation trial and counting pin stimulation trial.**

Left S1	Count -	Count +
Number of participants	5/12	5/12
p-value	1.000	

**Table 9 The number of participants who have activation in left or right S2 and P-value in non-counting pin stimulation trial and counting pin stimulation trial.**

Left or Right S2	Count -	Count +
Number of participants	7/12	10/12
p-value	0.178	

#### 2.8.4.6 考察

本試験では、健常者 12 名に対して、開発した MRI 対応表在感覚刺激システムを用いて、指先にピン刺激を与え、その刺激をカウントする場合としない場合で、対側の S1、対側もしくは同側の S2 に賦活が認められる試験協力者数に差があるか否かを調べた。Table 8, Table 9 より、S1, S2 にどちらの場合でも、ピン刺激をカウントした場合としない場合で賦活が認められる試験協力者数に有意な差は認められなかった。

S1 に賦活が見られた人は、ピン刺激をカウントしなかった場合とカウントした場合共に 12 人中 5 人、S2 に賦活が見られた人はカウントしなかった場合で 12 人中 7 人、とカウントした場合で 12 人中 10 人であり、ピン刺激をカウントすることによって感覚刺激に対する賦活が捉えにくくなるという悪影響を及ぼす可能性は考えにくい。

さらに、試験中に、与えた刺激回数と回答した刺激回数が大きく異なっている場合が見られた。その原因は、試験タスク中に瞬間的に眠ってしまってカウント数を忘れてしまったため、もしくは、指が初期位置から大きく移動したことによってピン刺激の位置がずれてしまったためであった。これらより、刺激をカウントしてもらい、試験終了後に与えた刺激と照らし合わせることは、試験協力者が試験中に眠ったりしていないか、または、きちんと試験協力者にピン刺激が当たっているかなど、試験が問題なく遂行されたかの評価基準として有用であると考えられる。

### 2.8.5 ピン刺激における強度の違いによる脳活動への影響検証試験

#### 2.8.5.1 試験目的

ピン刺激は、擦過刺激とは異なり、強度を定量的に変えることが可能である。ピン刺激の強度を変えると刺激の感じ方が大きく変化する。そこで本試験では、ピン刺激の強度の違いによる脳活動への影響の検証、および、主観評価との比較を行う。検証項目は体性感覚野での賦活の捉えやすさ、および、賦活の捉えやすさと主観的な評価との比較とする。

#### 2.8.5.2 試験方法

本試験のタスクデザインには、ピン刺激のカウントによる脳活動への影響検証試験と同様にイベントリレイテッドを採用する。また、本試験で対象とする脳の部位も、ピン刺激のカウントによる脳活動への影響検証試験と同様に、刺激とは対側の S1、および、



対側もしくは同側の S2 とする。

本試験で与えるピン刺激の弱い方には Semmes-Weinstein Monofilaments の  $\phi$  5.07 mm (10 g) を、強い方の刺激には  $\phi$  5.46 mm (26 g) を用いる。弱い方の刺激は、ピン刺激のカウント実験と同様のものであり、この強度の刺激は健常な人であれば十分感じられる刺激である。強い方の刺激 ( $\phi$  5.46 mm) は、元の刺激 ( $\phi$  5.07 mm) との違いが明確に感じられ、痛みが強すぎない範囲でできるだけ強い刺激となるように選定した。刺激部位は、中指先として、3 秒間隔でランダムでピン刺激を与え、6 分 15 秒の試験中に与える刺激回数は全部で 63 回とする。刺激がない間隔は最長で 12 秒とする。ピン刺激をカウントすることは試験遂行の判断として有用であるため、本試験においては、弱いピン刺激の場合、強いピン刺激の場合の双方で刺激数をカウントしてもらう。さらに、本試験では賦活の捉えやすさと主観的な評価との比較を行うために、試験終了後に「刺激の感じやすさ」と「刺激の痛さ」の 2 つの項目について 11 段階のアンケートをとる。「刺激の感じやすさ」に関しては、0 が全く感じない、5 がどちらでもない、10 が非常によく感じたであり、「刺激の痛さ」に関しては、0 が痛くなかった、5 がどちらでもない、10 が想像できる最大の痛みである。

試験協力者は、20 代の健常の男性 8 名（全員右利き）とする。

### 2.8.5.3 MRI 計測データおよび試験後アンケートの解析方法

本試験で得られた MRI 撮影画像の解析においても、SPM12 を用いる。試験協力者 8 名においてピン刺激時の脳活動の解析を行い、Uncorrected  $p < 0.001$  を閾値として、刺激に対する脳賦活部位を MNI (Montreal Neurological Institute) 標準脳上に重ね合わせる。

体性感覚野での賦活の捉えやすさの評価では、MNI 標準脳に重ね合わせた個々の結果において、あらかじめ決めた対側の S1 領域、および、対側もしくは同側の S2 領域に賦活が認められた試験協力者の人数をそれぞれ求める。その後、周波数が一定の擦過刺激と周波数をランダムに変化させた擦過刺激で、賦活が認められた試験協力者数に差があるか否かをカイ二乗検定を用いて調べる。有意水準は 5% とする。

アンケートによる評価の解析では、「刺激の感じやすさ」および「刺激の痛さ」の各質問のスコアを順序尺度として扱い、弱いピン刺激の場合と強いピン刺激の場合でスコアに差があるかをウィルコクソンの符号順位検定を用いて調べる。有意水準は 5% とする。

## 2.8.5.4 試験結果

S1, および, S2 での賦活の捉えやすさに関して, 指先への弱いピン刺激と強いピン刺激のそれぞれの条件で, 対側の S1, 対側もしくは同側の S2 に賦活が認められた人数, および, カイ二乗検定の P 値を Table 10, Table 11 に示す. Table 10 より, S1 に着目した際には, 弱いピン刺激で賦活が認められた試験協力者は 8 人中 2 人, 強いピン刺激の場合は 8 人中 6 人, カイ二乗検定の P 値は 0.046 であり, 強いピン刺激の方が弱いピン刺激よりも, 賦活が認められた試験協力者数が有意に多かった. Table 11 より, S2 に着目した際には, 弱いピン刺激と強いピン刺激で, 賦活が認められた試験協力者数に有意な差は認められなかった.

アンケートの「刺激の感じやすさ」「刺激の痛さ」の項目での, 指先への弱いピン刺激と強いピン刺激での試験協力者 8 名分のそれぞれのスコアを Figure 44, Figure 45 に示す. これらのスコアにおいて, ウィルコクソンの符号順位検定を行った結果, 「刺激の感じやすさ」の項目では, P 値が 0.043 であり, 弱いピン刺激と強いピン刺激でスコアに有意な差が認められた. 「刺激の痛さ」の項目では, 弱いピン刺激と強いピン刺激でスコアに有意な差が認められなかった.

**Table 10 The number of participants who have activation in left S1 and P-value in weak pin stimulation trial and strong pin stimulation trial.**

Left S1	Weak	Strong
Number of participants	2/8	6/8
p-value	0.046 *	

\* P<0.05

**Table 11 The number of participants who have activation in left or right S2 and P-value in weak pin stimulation trial and strong pin stimulation trial.**

Left or Right S2	Weak	Strong
Number of participants	7/8	8/8
p-value	0.302	

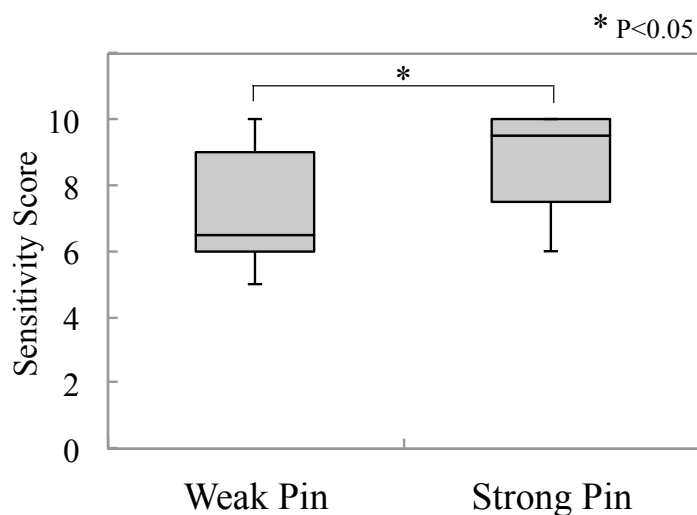


Figure 44 Result of questionnaire about sensitivity to pin stimulation

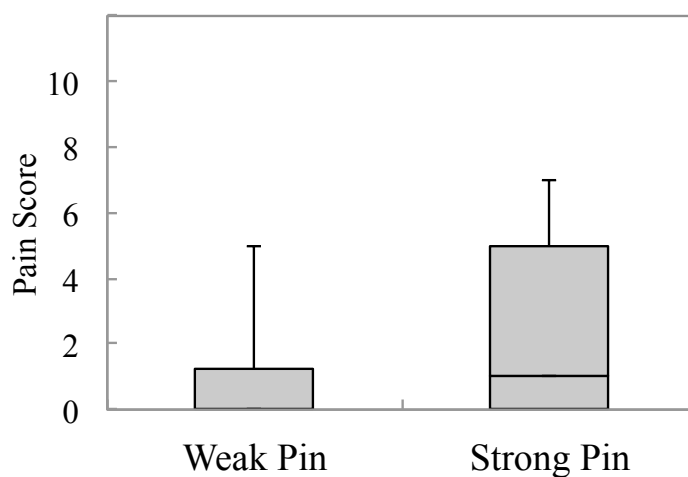


Figure 45 Result of questionnaire about pain to pin stimulation

### 2.8.5.5 考察

本試験では、健常者 8 名に対して、開発した MRI 対応表在感覚刺激システムを用いて、指先に弱いピン刺激と強いピン刺激を与え、それぞれの場合の脳活動を計測した。

S1, S2 領域での賦活の捉えやすさに関して、S1 に着目した際に、指先への弱い刺激よりも強いピン刺激の方が賦活した試験協力者数が有意に多いことが認められた。この結果に関して、レーザーによる痛み刺激の強度を変化させた際の脳活動を脳磁図 (Magnetoencephalography : MEG) や fMRI で計測した先行研究では、刺激強度の増加に

より S1 の賦活強度も増加すると報告されており[54][55]，本研究においてもピン刺激で同様の傾向を捉えることができたと考えられる．S2 に着目した際には，弱いピン刺激と強いピン刺激で，賦活が認められた試験協力者数に有意な差は認められなかった．レーザによる痛み刺激における脳活動計測の先行研究[54][55]では，S2 は，S1 の賦活強度の上昇の仕方が異なるものの，刺激強度の増加により，S2 も増加すると報告されている．これに関して，今回のピン刺激の試験では，弱い刺激の場合で 8 人中 7 人，強い刺激の場合で 8 人中 8 人と，もともとの弱い刺激の状態では 7 人の賦活が捉えられており，試験協力者のほとんどが賦活していたため，弱い刺激と強い刺激で賦活が認められた試験協力者数に有意差が認められなかったと考えられる．ピン刺激に関して，少なくとも S1 の賦活は，できるだけ強度が強い刺激を与えた方が捉えやすいと考えられる．

主観評価であるアンケートの結果に関しては，「刺激の感じやすさ」の項目では，強いピン刺激の方が弱いピン刺激よりも有意に高いスコアであり，S1 における脳活動の捉えやすさと同様の傾向が捉えることができた．「刺激の痛さ」の項目では，弱いピン刺激と強いピン刺激でスコアに有意な差が認められなかった．これに関しては，強い方の刺激を，元の刺激（ $\phi 5.07$  mm）との違いが明確に感じられ，痛みが強すぎない範囲でできるだけ強い刺激となるように選定したため，弱い刺激と強い刺激に痛さにおける差が小さかったと考えられる．

### 2.8.6 MRI 対応表在感覚刺激システムと脳活動の関係性検証試験のまとめ

本節では、MRI 対応表在感覚刺激システムと脳活動の関係性検証試験として、本研究で開発した MRI 対応表在感覚刺激システムを複数の健常者に適用し、本システムによる刺激と脳活動の関係性を調べるために以下の 5 つの検証試験を行った。それぞれの試験における結果を Table 12 に示す。

- 試験 A：システムによる擦過刺激時の脳活動のばらつきの確認および手動刺激の場合との比較試験
- 試験 B：擦過刺激の刺激位置を刺激中に変化させた際の脳活動への影響検証試験
- 試験 C：擦過刺激の周波数をランダムに変化させた際の脳活動への影響検証試験
- 試験 D：ピン刺激をカウントすることによる脳活動への影響検証試験
- 試験 E：ピン刺激の強度を変化させた際の脳活動への影響検証試験

試験 A では、健常者 13 名に対して、開発したシステムを用いて指先および手掌に擦過刺激を与えた際の脳活動を計測し、指先刺激時および手掌刺激時のそれぞれの場合で、S1 領域での MRI 信号値のばらつきは約 1%程度であることが確認できた。さらに、比較用として手動で指先および手掌に擦過刺激を与えた際の脳活動も計測した。S1 領域での MRI 信号値のばらつきについては、手動刺激時よりもシステムによる刺激時の方が S1 における MRI 信号値のばらつきは有意に小さく、人が与えた場合よりも本システムを用いて刺激を与えた方がばらつきが小さい脳活動の信号が計測可能であることが確認できた。体性感覚野での賦活の捉えやすさについては、S2 に着目した際に、手掌への刺激で、システムによる刺激の時よりも手動刺激時の方が賦活した試験協力者数が有意に多いことが認められた。これは、手動刺激に含まれる刺激の周期や位置、筆の当たり方のばらつきが影響したと考えられる。

試験 B では、健常者 11 名に対して、本システムを用いて、指先および手掌に刺激位置が一定の擦過刺激と刺激位置を刺激中に移動させた擦過刺激を与え、それぞれの場合の脳活動を計測し、体性感覚野 (S1, S2) の賦活の捉えやすさに関して比較評価を行った。S1, S2 どちらの場合も、刺激位置が一定の場合と刺激位置を移動させた場合で、賦活が認められた試験協力者数に有意な差は認められなかった。もともとの擦過刺激の刺激範囲に対して 10 mm の刺激位置の移動が小さく脳の賦活に影響しにくかった可能性が考えられる。

試験 C では、健常者 11 名に対して、本システムを用いて、指先および手掌に周波数が一定の擦過刺激と周波数をランダムに変化させた擦過刺激を与え、それぞれの場合の脳活動を計測し、体性感覚野 (S1, S2) の賦活の捉えやすさに関して比較評価を行った。S2 に着目した際に、指先への刺激で周波数が一定の擦過刺激よりも周波数をランダムに変化させた擦過刺激の方が賦活した試験協力者数が有意に多いことが認められた。擦過刺激の周波数をランダムに変化させると、同じ刺激が常に入り続ける周波数一定の場合と比べ、刺激毎に変化がつくため、刺激に注意を向けやすくなるとともに、慣れの影響も軽減され、刺激に対する反応としての S2 の賦活が捉えやすくなったのではないかと考えられる。手掌への刺激においても、統計的有意差はないものの賦活する人数は増えていたため、指先、手掌ともに周波数をランダムにした方が S2 の賦活が捉えやすい可能性が考えられる。このことは、試験 A の結果とも関連していると考えられる。試験 A では、指先への擦過刺激時に常に一定の刺激であるシステムによる刺激よりも、ばらつきを含む手動刺激の方が S2 の賦活が捉えやすいという結果を得ており、指先と手掌で異なるものの、本試験の傾向と一致し、あらかじめ与える刺激にランダムの要素を組み込んでおくことで、S2 の賦活が捉えやすくなると考えられる。

試験 D では、健常者 12 名に対して、本システムを用いて指先にピン刺激を与え、その刺激をカウントする場合としない場合のそれぞれの脳活動を計測し、体性感覚野 (S1, S2) の賦活の捉えやすさに関して比較評価を行った。S1, S2 にどちらの場合でも、ピン刺激をカウントした場合としない場合で賦活が認められる試験協力者数に有意な差は認められなかった。しかし、刺激をカウントしてもらい、試験終了後に与えた刺激と照らし合わせることは、試験協力者が試験中に眠ったりしていないかなど、試験が問題なく遂行されたかの評価基準として有用であると考えられる。

試験 E では、健常者 8 名に対して、本システムを用いて、指先に弱いピン刺激と強いピン刺激を与えた場合のそれぞれの脳活動を計測し、体性感覚野 (S1, S2) の賦活の捉えやすさ、および、アンケートによる主観評価に関して比較評価を行った。S1 に着目した際に、指先への弱い刺激よりも強いピン刺激の方が賦活した試験協力者数が有意に多いことが認められた。これに関して、レーザによる痛み刺激の強度を変化させた際の脳活動を計測した先行研究でも、同様の傾向が報告されており、本研究によりピン刺激においても同様の傾向を捉えることができたと考えられる。ピン刺激に関して、少なくとも S1 の賦活は、できるだけ強度が強い刺激を与えた方が捉えやすいと考えられる。ただし、痛みは強い不快を伴う感覚であるため、試験協力者本人の状況を考慮して無理のな

い範囲で刺激を行うべきであると考えられる。アンケートによる主観評価の結果では、「刺激の感じやすさ」の項目で、強いピン刺激の方が弱いピン刺激よりも有意に高いスコアであり、S1 における脳活動の捉えやすさと同様の傾向が捉えることができた。「刺激の痛み」の項目では、それぞれの刺激に関してスコアに有意な差が認められなかった。これは、弱い刺激と強い刺激に痛みにおける差が小さかったためと考えられる。

以上より、本システムと脳活動の関係性検証試験により、開発したシステムを用いて擦過刺激を与えた際の S1 領域での MRI 信号値のばらつきは約 1 %程度であることを確認するとともに、人が与えた場合よりも本システムを用いて刺激を与えた方がばらつきが小さい脳活動の信号を計測可能であることが確認できた。さらに、体性感覚野の賦活が捉えやすい擦過刺激やピン刺激の与え方を確認することができ、MRI 対応の感覚刺激システムとして本システムの有用性を検証することができた。ばらつきが小さく安定した脳活動の信号が計測できることによって、人による刺激に含まれる強度や頻度、位置などのばらつきの影響を軽減することが可能となる。このことは、刺激に対する脳の反応を用いた感覚機能の定量的かつ客観的評価手法を開発していく上で、極めて重要な点である。さらに、開発したシステムは、刺激の強度や頻度、位置などを変化させることが可能であるため、本試験では、刺激の与え方と脳活動との関係性を調べ、体性感覚野の賦活が捉えやすい刺激の与え方を確認することができた。一般的には、感覚刺激に対して体性感覚野が賦活することが知られているが、試験協力者の状態やその他の様々な要因によっては賦活が捉えられない場合があった。これに対して、賦活が捉えやすい刺激方法が明らかになることは、試験協力者の個人差などの要因による影響を受けにくい手法を開発していくための大きな一歩となる重要な研究成果である。

Table 12 Results of all trials that examine relationship between stimulation by developed system and brain activity.

Trial	Stimulation (Position)		The number of participants who have activation in somatosensory		Other Remarks
	Conditions		Primary Somatosensory (S1)	Secondary Somatosensory (S2)	
A	Brush Stimulation (Fingertip & Palm)		No significant difference	Manual > Automatic * (Palm)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S. D. of MRI signal during brush stimulation by system is about 1 %.</li> <li>• Automatic stimulatoin is contributed to mesuaring more stable MRI signal.</li> </ul>
	Manual	Automatic			
B	Brush Stimulation (Fingertip & Palm)		No significant difference	No significant difference	Nothing
	Constant Position	Moving Position			
C	Brush Stimulation (Fingertip & Palm)		No significant difference	Constant < Random Frequency * (Fingertip)	Nothing
	Constant Frequency vs Random Frequency				
D	Pin Stimulation (Fingertip)		No significant difference	No significant difference	Counting is useful for evaluating trials.
	Non-counting	Counting			
E	Pin Stimulation (Fingertip)		Weak < Strong *	No significant difference	Subjective evaluation (Sensitivity) has same tendency of the number of activated participants.
	Weak	Strong			



## 2.9 本章のまとめ

本章では、感覚機能を客観的に評価する手法開発のために、ピン刺激、擦過刺激および刺激位置の変更が可能な MRI 対応表在感覚刺激システムを提案・研究開発した。

まず、MRI 検査室内の高磁場環境で動作するシステムとして、アクチュエータやコンピュータなどの金属を含む動力部分を全て MRI 検査室外に設置する構成を提案し、それを実現するために、MRI 検査室外と MRI 検査室内の動力伝達が可能な長距離チューブロッド機構を開発した。長距離チューブロッド機構を用いて、MRI 検査室内で動作し、ピン刺激、擦過刺激および刺激位置の変更が可能な表在感覚刺激システムを開発した。

次に刺激の基本性能評価実験では、ピン刺激と擦過刺激に関して、開発した表在感覚刺激システムによる刺激の強度、および、頻度のそれぞれのばらつきが人が行うよりも小さく安定していることを確認した。

MRI 適合性実験では、ファントム撮影時の MRI 画像の SN 比変化率を用いて、本システムは MRI 撮影画像に影響を与えずに、高磁場環境である MRI 検査室内で使用可能であることを確認した。

脳活動計測試験では、本システムを用いて、健常者の指先、手掌へピン刺激、擦過刺激を与え、その際の脳活動を計測した。その結果、本システムにより、高磁場環境である MRI 検査室内で、ピン刺激、擦過刺激、および、刺激位置の変更が可能であるとともに、本システムのピン刺激と擦過刺激により体性感覚野が賦活することが確認できた。さらに、刺激部位の違いによって賦活位置が異なり、体部位局在の傾向まで確認できた。したがって、脳活動計測試験により、本システムの実現可能性を示すことができた。

最後に、本システムの刺激と脳活動との関係性検証試験では、本システムを複数人の健常者に適用し、刺激の与え方と脳活動との関係性を調べた。その結果として、擦過刺激において人による刺激よりも本システムによる刺激の方が、ばらつきの少ない脳活動の信号が計測可能であることが確認できた。さらに、擦過刺激においては、一定の周波数の刺激よりも周波数をランダムに変化させた方が 2 次体性感覚野 (S2) の賦活が捉えやすく、ピン刺激においては、強度が強い刺激を与えた方が 1 次体性感覚野 (S1) の賦活が捉えやすい傾向を捉えることができた。以上より、MRI 対応の感覚刺激システムとして本システムの有用性が確認できた。

本システムを用いることにより、異なる被験者に感覚刺激を与える場合や同じ被験者で異なる日に感覚刺激を与える場合に、人の手技や手動刺激に含まれる強度や頻度のば

らつきに依存せずに、安定した刺激が可能となる。さらに、本システムの刺激によって、人が行うよりもばらつきが少ない安定した脳活動の信号を計測することができると考えられる。また、本システムで用いている感覚刺激の種類は、現在の主観評価をもとにした検査で用いられている刺激と同様であるため、受容器別に刺激を与えた際の脳活動が計測可能となるとともに、従来の主観的な評価と fMRI を用いた客観的な評価を対比させて調べていくことも可能である。擦過刺激やピン刺激などの複数種類の機械的感覚刺激が可能で、かつ、刺激の強度や頻度、位置などを変化させることができる本システムは、今後、複数の感覚障害を有する患者に適用し、感覚刺激と脳活動の関係性を調べ、感覚障害の新たな客観的評価の手法を開拓していく際に、大きく貢献すると考えられる。

## 第3章 MRI 対応深部感覚刺激システム

本章では、感覚機能を客観的に評価する手法開発のために、指の関節に曲げ伸ばし動作を与えることが可能な MRI 対応ハンド型深部感覚刺激システムを提案・開発する。

まず、MRI の高磁場環境下での使用を考慮し、使用者の腕や手の位置や姿勢を制限にせず指の関節に曲げ伸ばし動作を与えることが可能な MRI 対応ハンド型深部感覚刺激システムを提案・開発し、本システムの構成について述べる。次に、MRI 適合性実験により、本システムが MRI 対応であること確認する。最後に脳活動計測試験により、本システムの実現可能性、および、本システムによる刺激と脳活動の関係性を検証する。

### 3.1 システム構成

MRI 検査室内では、一般的に用いられるアクチュエータや制御回路、コンピュータなどの磁性体や導体を持ち込むことは厳しく制限されており、この制約を考慮してシステムを開発する必要がある。手の指の関節に曲げ伸ばし動作を与える場合、表在感覚刺激システムに比べて、人の関節を曲げ伸ばしする分、より高いトルク出力が必要になる。本研究で開発した深部感覚刺激システムの概観を Figure 46 に示す。本システムは、表在感覚刺激システムとは異なった構成になっており、ハンドユニット、パワーユニット、チューブロッド機構、コントロールユニットの4つの部分から構成されている。ハンドユニット、パワーユニット、チューブロッド機構は MRI 検査室内で使用され、これらはプラスチックや MRI 対応のアクチュエータで構成されている。コントロールユニットは MRI 検査室外で使用される。

本システムの動力部には、超音波モータ（USR60-E3NT、株式会社新生工業）を使用する。このモータは完全に非磁性部材で構成されており、小さいサイズで比較的高トルクを出すことが可能なモータである。先行研究[56][57]でも同じモータを MRI 検査室内で使用し、問題がなかったものである。本モータは非磁性ではあるが、金属を含んでいる。金属が MRI の撮影領域に近づくと、MR 画像にアーチファクトを生じさせる可能性があるため、できる限り MRI の撮影領域から離して使用する必要がある。腕や手を自由に動かすことができない麻痺患者へ適用することを考慮すると使用者の腕や手の姿勢を制限

しない方が望ましい。そこで、本システムでは、2章の表在感覚刺激システムと同様に柔軟性のある動力伝達手法であるチューブロッド機構を用いることで、人の手に装着するハンドユニットと2セットの超音波モータが組み込まれ重量のあるパワーユニットを分離させた。ハンドユニットは装着型外骨格であり、150 gの重さである。これは、カフとベルトを用いて手首、手掌、指に装着され、Figure 47に示すように、装着者の腕や手の位置や姿勢を制限することなく自由に使用することが可能である。

本システムの構成図をFigure 48に示す。本システムは、手のMP (metacarpophalangeal) 関節、PIP (proximal interphalangeal) 関節を独立して曲げ伸ばしすることが可能である。可動範囲は各関節 0-90 度である。ポテンショメータ (SV01L103AEA11T00, 村田製作所) が各関節に装着されており、関節角度が計測可能である。ハンドユニットの関節を駆動させるために、各関節には2本のチューブロッド機構が装着されている。関節はチューブ内のロッドが押し引きされることで動作する。2本のチューブロッド機構は、超音波モータとパワーユニット、および、タイミングベルトによって同期して動作する。片方のロッドが押されると、もう一方のロッドが同期して引かれる。チューブロッド機構のチューブの長さは約1 mであり、チューブには外径4 mm 内径2 mmの摩擦係数の小さいPTFEチューブ、ロッドには適度な柔軟性と入手性の高さから直径1.5 mmの亚克力樹脂ロッド (GCK-60E, 三菱レイヨン) を用いている。2つの超音波モータを用いてハン

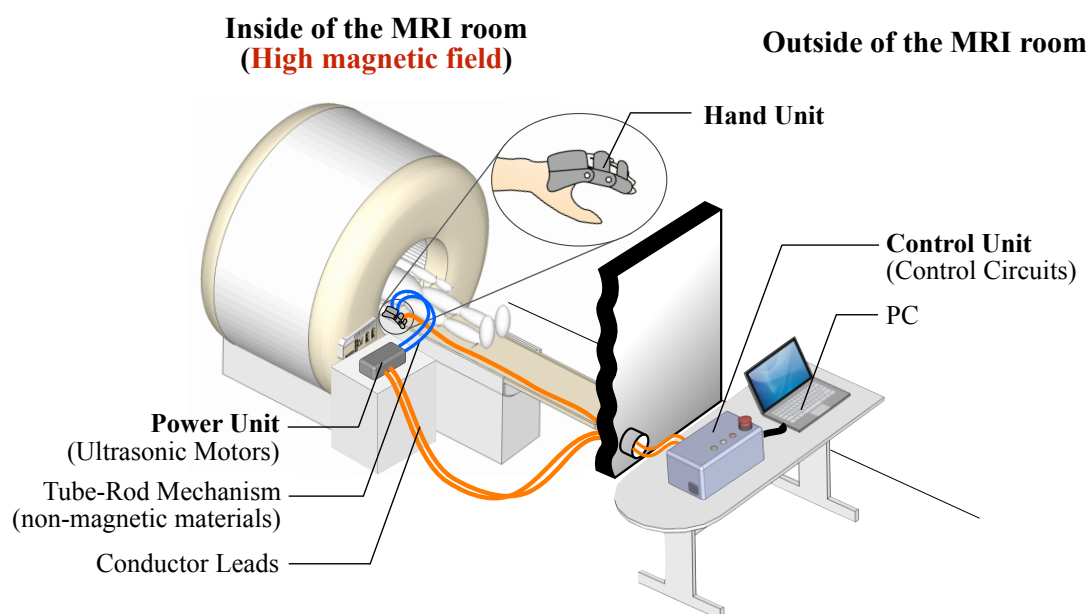


Figure 46 Overview of deep sensory stimulation system.

ドユニットの2つの関節を独立して駆動させている。超音波モータは、モータドライバ（D6060S, 株式会社新生工業）とコントロールユニット内のマイコンによって制御されている。超音波モータの制御に必要なパラメータは、マイコンとシリアル通信でつながったPCから送信されている。ポテンシオメータの信号は銅線を通してコントロール回路内のマイコンに送られる。コントロール回路内には、カットオフ周波数 10.6 Hz のローパスフィルタが内蔵されており、これによって、MRI のスキャンから発生する RF パルスによる影響を軽減し、ポテンシオメータの信号を計測することが可能となっている。

本システムのブロック線図を Figure 49 に示す。超音波モータとモータドライバはモータ内蔵のエンコーダを用いて、指定された速度で回転するよう速度フィードバック制御が行われている。超音波モータから出力される変位  $x_1$  とチューブロッド機構の後の変位  $x_2$  は、チューブ内のロッドの遊びなどの影響より等しくならない。そのため、最終出力部であるハンドユニットの関節にポテンシオメータを組み込むことで、チューブロッド機構によって駆動されたハンドユニットの関節角度情報を取得し、マイコンが次の指令速度を決定しフィードバック制御を実現している。

関節の曲げ伸ばし動作のような深部感覚の情報が脳に入力される場合は2種類考えられる。1つ目は、脱力した状態の関節に外部から曲げ伸ばし動作が刺激として与えられ、それによって発生する関節角度の変化や筋肉の伸縮の深部感覚情報が脳に伝わる場合である。2つ目は、随意的に関節を曲げ伸ばした際に、その動作にともなう深部感覚情報が脳に伝わる場合である。

本研究で開発した深部感覚刺激システムは、ハンドユニットの関節部分に装着されているポテンシオメータにより、システム使用者の指関節の微小な動きを捉えることが可能である。そのため本システムは、脱力した状態の関節に曲げ伸ばし動作を与える刺激方法と、使用者が随意的に関節を動かし始め、その動作意思を検知して指の関節に曲げ伸ばし動作を与える刺激方法の双方が可能である。本研究では、脱力した状態の関節に曲げ伸ばし動作を与える場合を **Passive** 刺激と定義し、システム使用者が随意的に関節を動かし、自らの動作意思で感覚刺激のトリガーを入れ、曲げ伸ばし動作を与える場合を **Active** 刺激と定義する。



Figure 47 Hand unit that does not limit position and posture of participant's arm and hand.

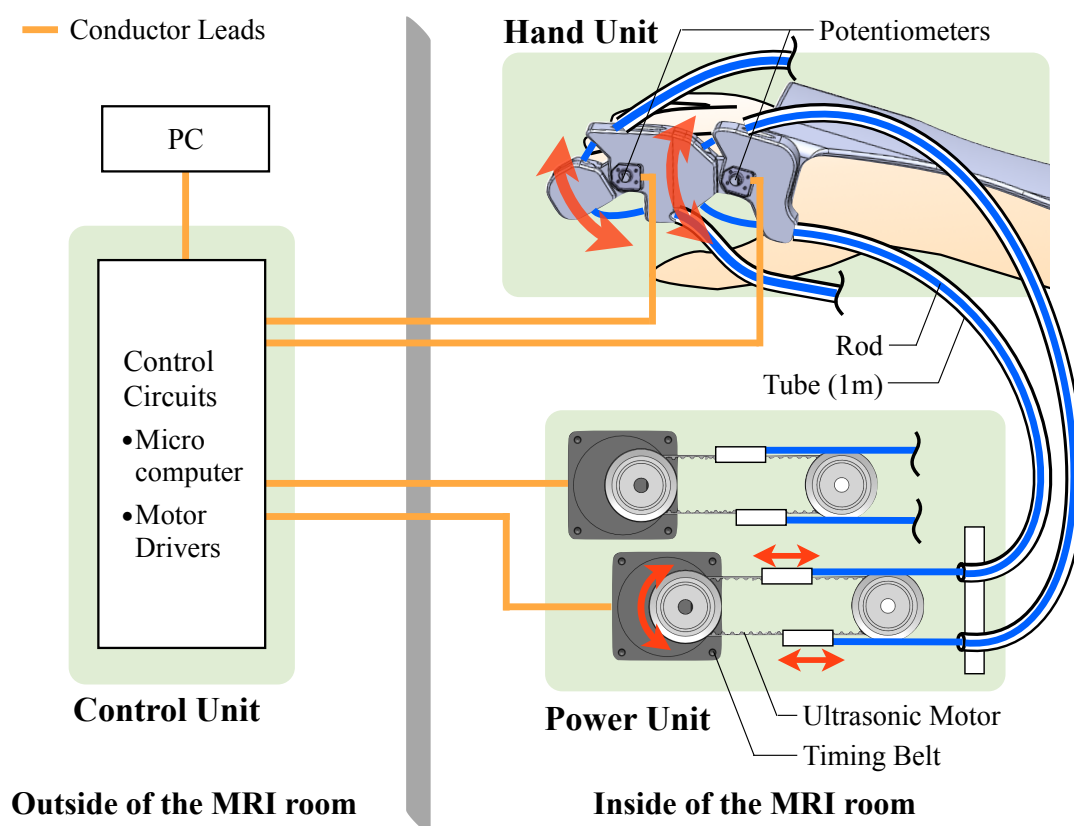


Figure 48 System configuration of deep sensory stimulation system.

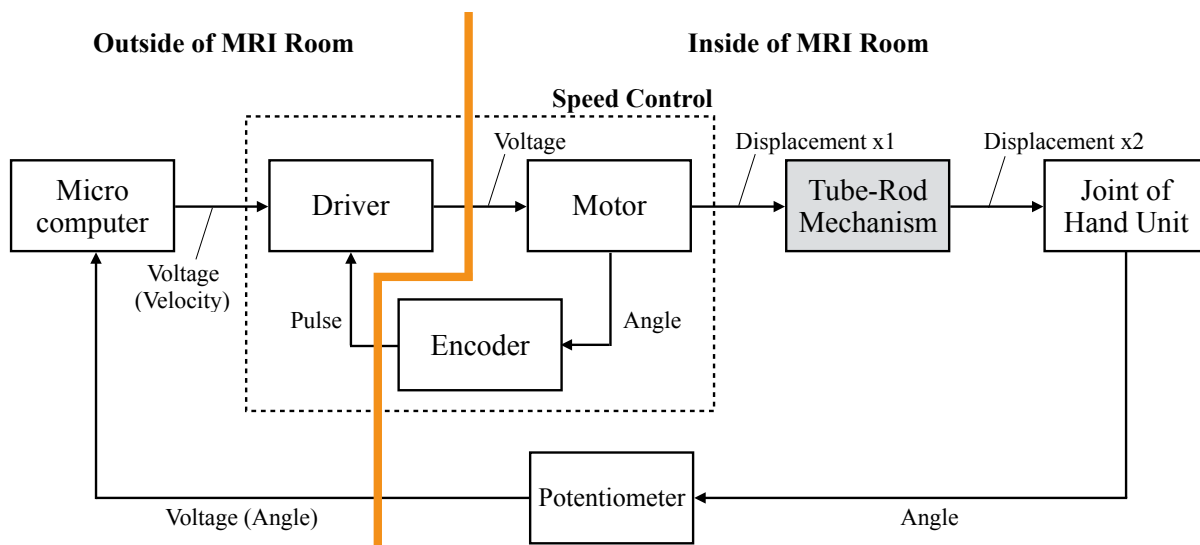


Figure 49 Block diagram of deep sensory stimulation system.

## 3.2 開発したハンド型深部感覚刺激システムの MRI 適合性実験

### 3.2.1 実験目的と方法

開発した深部感覚刺激システムでは MRI 検査室内で金属部材を使用しており、その場合、2つの問題が考えられる。1つ目は、金属部材によって MRI 画像にアーチファクトを生じさせる問題であり、2つ目が、高磁場環境内で金属部材を含む機構が適切に機能しない問題である。金属部材は、開発したシステムのハンドユニットのポテンショメータ、パワーユニット内の超音波モータ、および、信号伝達のための銅線である。本実験では、本システムの存在や動作が MRI 撮影画像に影響を与えないこと、および、MRI の高磁場や RF パルスによってシステムの動作に影響がないことを検証する。

本システムが MRI 撮影画像に与える影響は、表在感覚刺激システムの MRI 適合性実験と同様に、円筒形 MRI 評価用ファントム撮影時の MRI 画像の SN 比の変化を用いて評価する。実験では、次に示す3種類9条件の SN 比計測を順に行う。

- (1) ファントムのみ設置
- (2) ファントムの設置、および、開発したシステムの設置（ファントムとハンドユニットの距離は、1000 mm, 700 mm, 400 mm, 100 mm の4条件である）
- (3) ファントムの設置、および、開発したシステムの設置・動作（ファントムとハンドユニットの距離は、1000 mm, 700 mm, 400 mm, 100 mm の4条件である）

ファントムと開発したシステムを設置する位置関係を Figure 50 に示す。

さらに、同じ9条件で、ハンドユニットの各関節に装着された2つのポテンショメータの角度が計測でき、MRI 環境内外で適切に動作することも検証する。その際の動作は、MP 関節と PIP 関節を設定した角度曲げた後に、同じ角度分伸ばす動作であり、この動作を繰り返す。

撮影には、本学の 3.0 テスラ MRI 装置（Achieva 3.0T TX Release 5.1.7.0, PHILIPS）を用いる。撮影条件は、一般的な脳活動計測で用いられる Single shot Echo Planner Imaging 法（TR : 3000 ms, TE : 35 ms, FA : 90 ° , Slice thickness : 4 mm）とし、10 回分の SN 比を計測し平均値を求める。

### 3.2.2 実験結果と考察

本実験の結果として、各条件における SN 比、および、条件（1）を基準とした際の SN 比の変化率を Table 13 に示す。条件（1）のファントムのみ設置の場合を基準とした場合



他の条件での SN 比の変化率は全て 3%以下であった。SN 比の変化率は 5~10%までは許容できると先行研究[32][33]で示されており，MRI 撮影画像への影響は無視できる範囲である。よって，開発したシステムの存在や動作が MRI 撮影画像に与える影響は十分小さいことが確認できた。

MRI 検査室外と MRI 検査室内で計測したポテンショメータの角度変化を Figure 51 に示す。MRI 検査室内で使用した 2つのポテンショメータの値には，MRI 検査室外で計測した場合と比べて大きなノイズがなく，同等に計測することができた。さらに，MRI 検査室内での MP 関節と PIP 関節の曲げ伸ばしの繰り返しに関しても，MRI 検査室外の場合と同等に計測することができた。これらの結果は，MRI の撮影エリアとハンドユニットの距離が 100mm と最も厳しい条件で得られたものである。よって，開発したシステムは MRI 環境内で適切に動作することが確認できた。

以上より，本システムは MRI 検査室内で使用可能であることが確認できた。

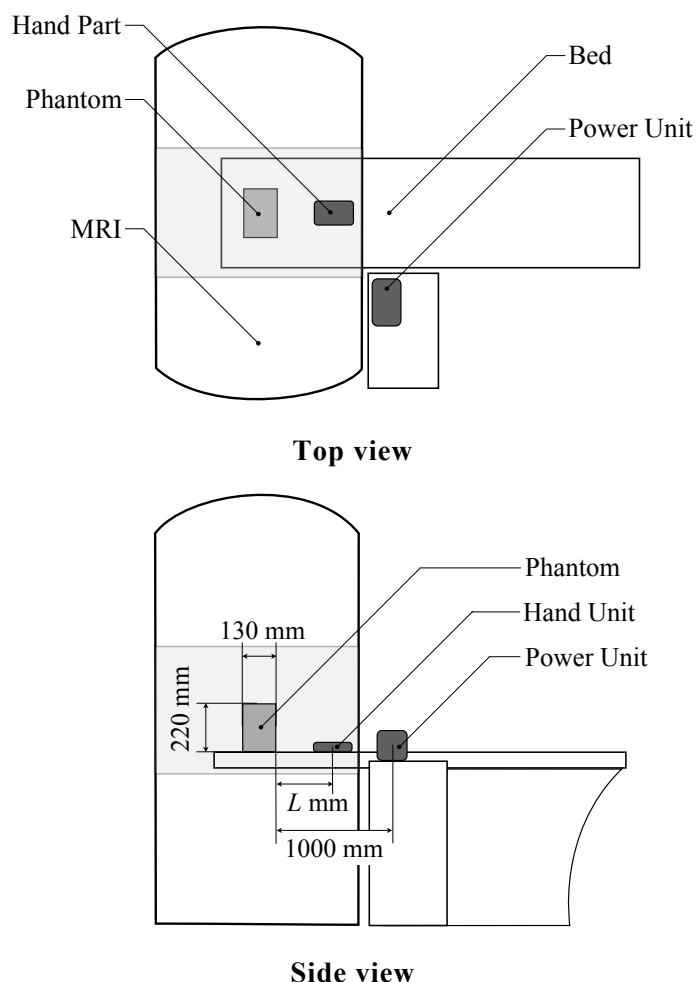


Figure 50 Positions of developed system and phantom in MR-compatibility experiment.

Table 13 Mean values and variations of SNR for all conditions.

Condition		Mean of SNR	Variation of SNR [%]
(1) Only phantom		29.8	—
(2) Instllation of the system	1000 mm	30.4	+ 2.0
	700 mm	30.5	+ 2.3
	400 mm	30.5	+ 2.3
(3) Movement of the system	100 mm	30.7	+ 1.6
	1000 mm	30	+ 0.7
	700 mm	30.6	+ 2.7
	400 mm	30.7	+ 3.0
	100 mm	29.7	- 0.3

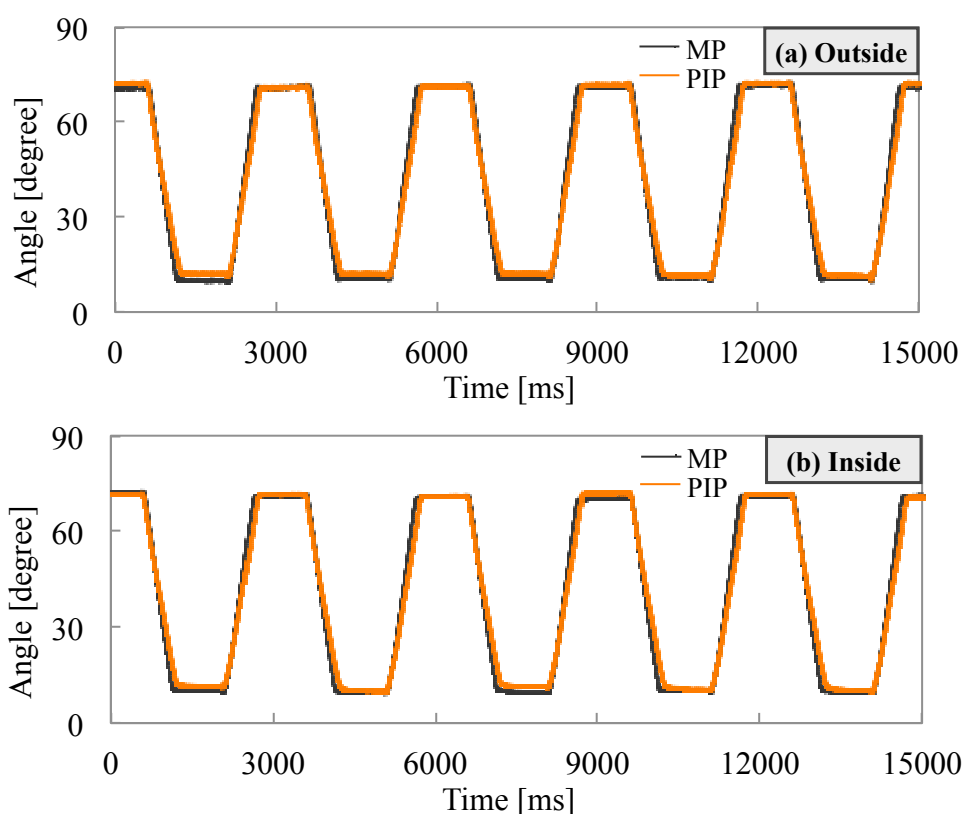


Figure 51 Angles of potentiometers attached to MP and PIP joints of hand unit while movement of developed system.

(a) The data were measured outside the MRI room. (b) The data were measured inside the MRI room, and the distance from the phantom to the hand unit was 100 mm.

### 3.3 MRI 対応深部感覚刺激システムを用いた脳活動計測試験

#### 3.3.1 試験目的

本試験では、開発したハンド型深部感覚刺激システムの実現可能性を検証するために、開発した刺激システムを健常者に適用し、手の指の関節に曲げ伸ばし動作を与えることが可能であること、および、そのときの脳活動が計測可能であることを確認する。

#### 3.3.2 試験方法

本試験のタスクデザインには、2.7 節の脳活動計測試験と同様に、一定時間のレストである安静時ブロックと一定時間の刺激を行う課題遂行ブロックを繰り返し行うブロックデザインを採用する。

試験協力者には、開発したハンド型深部感覚刺激システムのハンドユニットを右手に装着してもらい、常に脱力してもらい、試験時には、25 秒間の「刺激なし」の後、25 秒間の指関節への曲げ伸ばし動作刺激を行い、これを 4 回繰り返す。指の関節を伸ばした状態を本システムのハンドユニットの初期位置とし、曲げ伸ばし動作の刺激時には、2 秒間で初期位置から MP 関節を 73.3 度、および PIP 関節を 66.7 度曲げ、その後、1.5 秒間で各関節を伸ばし初期の状態に戻す。この指関節への曲げ伸ばし動作は、25 秒間の「刺激あり」の間に 7 回与えられる。各関節の曲げ角度は、ハンドユニットを装着し、初期状態から自然な曲げ伸ばし動作が可能な範囲とした。

試験協力者の頭部は MRI 付属のヘッドフォンとスポンジを用いて固定する。体位は仰臥位とし、刺激システムのハンドユニットを装着した右手、および、右上腕、前腕の下にクッションおよびタオルを敷くことで上肢に無理のない体勢とする。本試験の様子を Figure 52 に示す。試験協力者は、20 代の健常な男性 7 名（全員右利き）とし、各試験協力者には、試験前日には十分な睡眠をとってもらい、試験中は眠らないように指示をした。

本試験は、筑波大学大学院システム情報系研究倫理委員会で承認された試験プロトコルに基づき実施される。

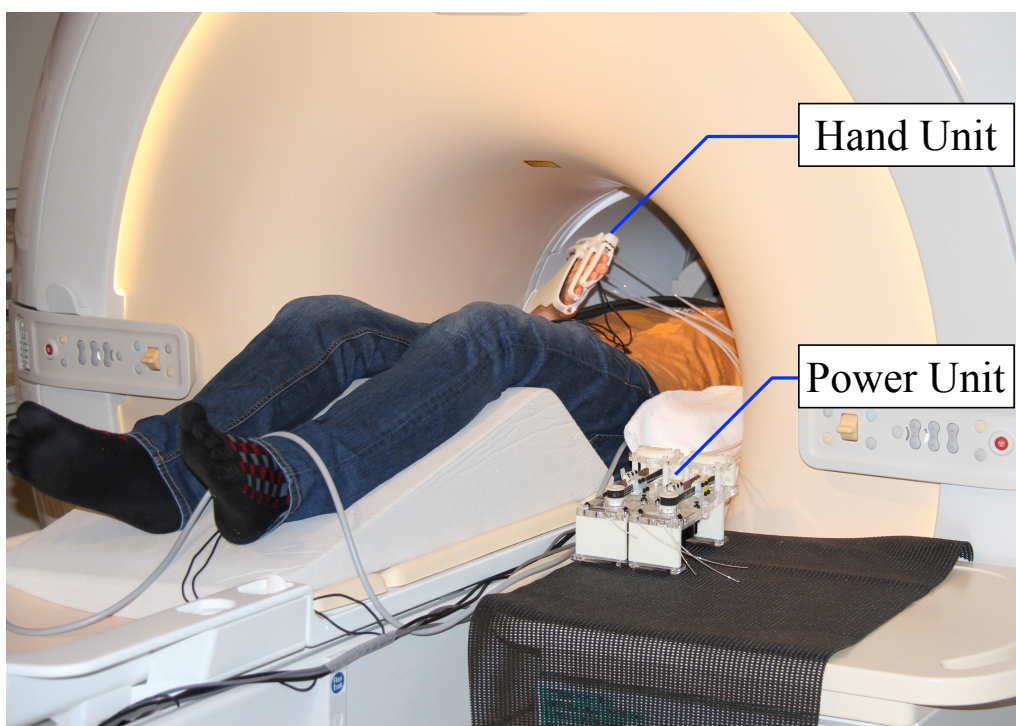


Figure 52 Overview of fMRI trial using deep sensory stimulation system.

### 3.3.3 MRI 撮影パラメータ

本試験の撮影には、筑波大学サイバニクスセンターの3.0テスラMRI装置(Achieva 3.0T TX Release 5.1.7.2, PHILIPS)を用いる。撮影時の使用コイルは32チャンネルSENSE Head coilである。撮影方法は全脳に対して機能画像として軸位断 Single Shot Echo Planner Imaging法(FOV: 240 mm, Scan matrix: 96, Recon matrix: 128, TR: 2500 ms, TE: 35 ms, FA: 90°, Slice thickness: 4 mm, Number of slice: 40, SENSE factor: 2)を用い、解剖画像として矢状断 T1-3D Turbo Field Echo法(FOV: 250 mm, Scan matrix: 228, Recon matrix: 240, TR: 7.4 ms, TE: 3.4 ms, FA: 8°, Slice thickness: 0.6 mm, Number of slice: 301, SENSE factor: 2)を用いる。

### 3.3.4 MRI データの解析方法

試験で得られたMRI撮影画像の解析には、fMRIを用いた脳活動計測で標準的に用いられているSPM12を用い、2.7.5項と同様の流れで、各試験協力者ごとに刺激による脳賦活部位を求める。その後、7名分の脳活動解析結果からSPMにおける2nd-level解析の

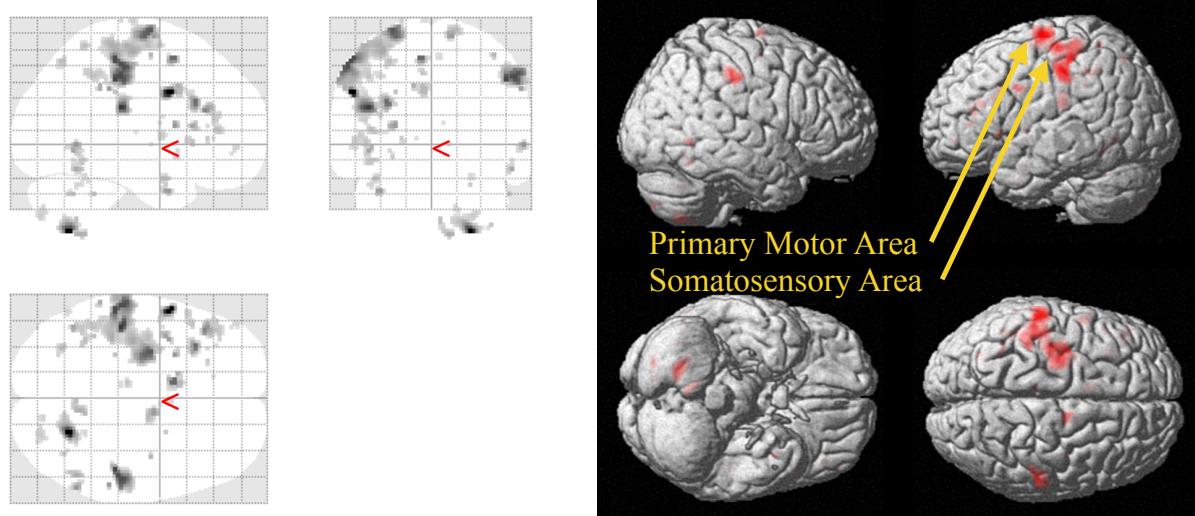
集団解析を行い、Uncorrected  $P < 0.001$  を閾値として刺激に対する脳賦活部位を MNI (Montreal Neurological Institute) 標準脳上に重ね合わせる。

### 3.3.5 実験結果

本試験の指の曲げ伸ばし動作刺激による脳の賦活結果を Figure 53 に示す。図における左側が刺激による賦活領域を矢状面，冠状面，水平面で表示したものであり，右側が賦活領域を MNI 標準脳に重ね合わせた図である。本システムを用いて健常者の右手の指関節に曲げ伸ばし動作を与えた結果，刺激を与えた右手とは対側の左脳の体性感覚野 (Somatosensory Area)，および，左脳の 1 次運動野 (Primary Motor Area) の賦活が認められた。

### 3.3.6 考察

本試験では，開発した刺激システムを用いて健常者に対して，深部感覚刺激として，手の指関節に曲げ伸ばし動作を与えた。その際の脳活動として，体性感覚野および 1 次運動野の賦活が認められた。人によって手の指関節に曲げ伸ばし動作を与え，その際の脳活動を fMRI で計測した過去の報告[58]でも体性感覚野と 1 次運動野の賦活が捉えられており，同様の結果を得ることができた。また，肘関節の関節に曲げ伸ばし動作を与え，ポジトロン断層法 (Positron emission tomography : PET) を用いて脳活動を計測した場合にも同様の結果が捉えられている[59]。



**Figure 53 Result of brain activity measurement trial. Brain responses of seven participants according to finger movement stimulation to right hand. (Uncorrected  $p < 0.001$ )**

以上より、本脳活動計測試験では、開発したハンド型深部感覚刺激システムを用いることにより高磁場環境である MRI 検査室内で手の指の関節に曲げ伸ばし動作刺激を与えることが可能であること、および、本システムの刺激により体性感覚野および 1 次運動野が賦活することを確認し、本システムの実現可能性が検証できた。

本システムを用いることにより、MRI 検査室内で表在感覚だけでなく、深部感覚として、手の指の関節に曲げ伸ばし動作を与えることが可能である。それによって、麻痺などで手の指を動かすことができない患者であっても、深部感覚刺激時の脳活動の計測が可能となる。

### 3.4 MRI 対応深部感覚刺激システムを用いた Passive 刺激時と Active 刺激時の脳活動計測試験

#### 3.4.1 試験目的

本試験では、開発したハンド型深部感覚刺激システムを用いて、MRI 検査室内で Passive かつ Active に指の関節に曲げ伸ばし動作を与えることが可能であること、および、従来から行われてきた受動的な刺激である Passive 刺激と随意的な動作意思を反映させた刺激である Active 刺激によって脳活動に違いが捉えられるか否かを検証する。

#### 3.4.2 試験方法

本試験のタスクデザインには、3.3 節の脳活動計測試験と同様のブロックデザインを採用する。

本試験では、Passive 刺激時と Active 刺激時の脳活動の差を検証するために、健常者に対して Passive 刺激試験と Active 刺激試験の 2 種類の試験を行う。それぞれの試験では、Figure 54 に示すように、25 秒間の「刺激なし」の後、25 秒間の「刺激あり」を行い、これを 4 回繰り返す。試験協力者には、試験中常にスクリーンを見てもらい、スクリーンには、25 秒間の「刺激なし」の時には「off」が表示され、25 秒間の「刺激あり」の時には、2 秒間の「握る」の表示の後、1.5 秒間「開く」が表示され、それらが 7 回分繰り返される。

Passive 刺激試験では、3.3 の脳活動計測試験同様、試験協力者には、試験中常に右手を脱力してもらい、「刺激あり」の時には、開発した刺激システムによってスクリーンの

表示内容と合わせて試験協力者の指関節に曲げ伸ばし動作が与えられる。

Active 刺激試験では、試験協力者が随意的に指を曲げようとしたり伸ばそうとしたりする動作意思をトリガーとして開発したシステムにより指に曲げ伸ばし動作を与える。動作意思の検出には、指の微小な動きを用い、本システムのハンドユニットの各関節に装着されている角度センサで指の関節の角度変化をセンシングする。曲げ動作のトリガーとなる角度閾値は 1.00 度、伸ばし動作のトリガーとなる角度閾値は 0.27 度とし、MP 関節もしくは PIP 関節のどちらかがこれらの閾値を超えた場合に曲げ伸ばし動作が与えられる。これらの角度閾値は、指を動かす意思がないのにトリガーが入ってしまうなどの誤動作をできる限り発生させず、かつ、無理に力を入れなくても曲げ伸ばし動作のトリガーが入れられるように調整した。トリガー後に与えられる曲げ伸ばし動作は、Passive 刺激時と同様の角度動作である。トリガーが入りシステムが曲げ伸ばしなどの動作を始めたら、できる限り試験協力者には脱力してもらい、Passive 刺激試験と Active 刺激試験の違いは、試験協力者が自ら指を動かし始めるか否かの部分とする。

試験協力者の固定、体位、睡眠などの試験前の指示などは、3.3 節の試験と同様に行い、試験協力者は、20 代の健常な男性 7 名（全員右利き）とする。

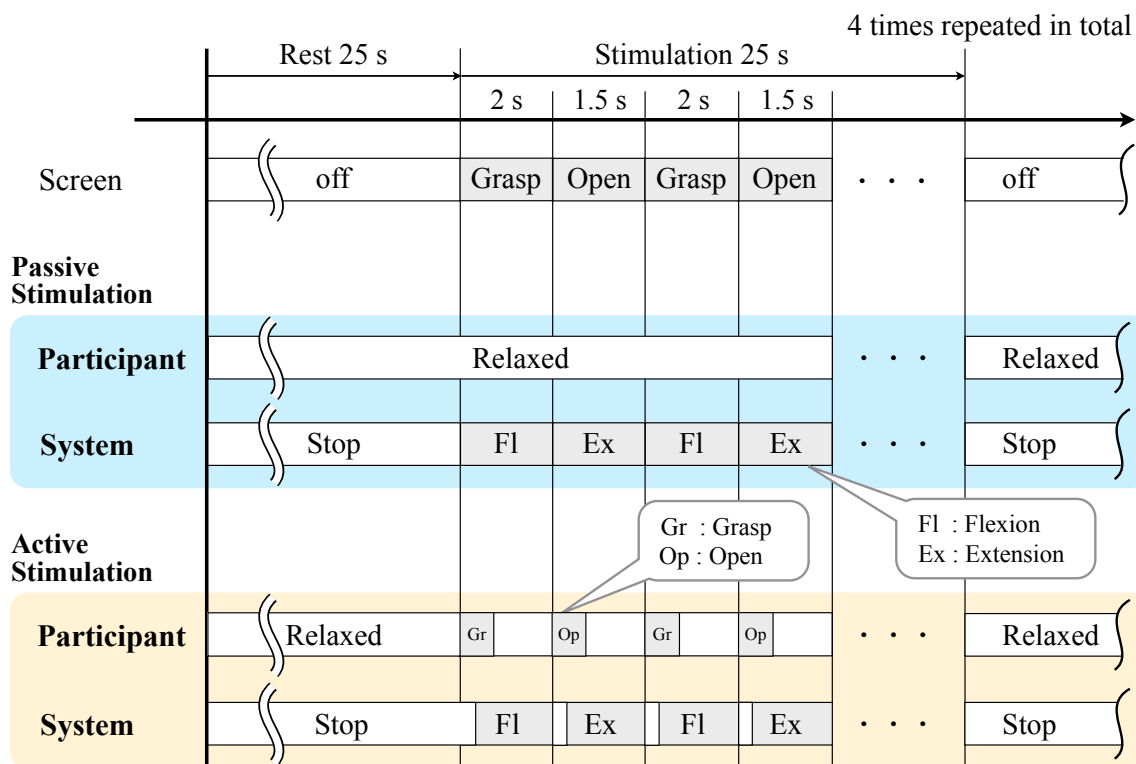


Figure 54 Task sequence of passive and active stimulation trials.

本試験は、筑波大学大学院システム情報系研究倫理委員会で承認された試験プロトコルに基づき実施される。

### 3.4.3 MRI 撮影パラメータ

本試験で用いる MRI 装置、および、撮影パラメータは、3.3 節の脳活動計測試験と同様のものである。

### 3.4.4 MRI データの解析方法

試験で得られた MRI 撮影画像の解析には、SPM12 を用い、2.7.5 項と同様の流れで、各試験協力者ごとに刺激による脳賦活部位を求める。その後、7 名分の脳活動解析結果から SPM12 における 2nd-level 解析で集団解析を行い、Uncorrected  $P < 0.001$  を閾値として、Passive 刺激時と Active 刺激時のそれぞれの脳賦活部位を MNI (Montreal Neurological Institute) 標準脳上に重ね合わせる。さらに、本試験では、Passive 刺激時と Active 刺激時の脳活動の違いを検証するために、試験協力者ごとのそれぞれの結果において対応のある t 検定を行い、Uncorrected  $P < 0.001$  を閾値として Passive 刺激よりも Active 刺激の方で有意に活動した領域を MNI (Montreal Neurological Institute) 標準脳上に重ね合わせる。

### 3.4.5 実験結果

本試験の Passive 刺激時による脳の賦活結果を Figure 55 に、Passive 刺激時による脳の賦活結果を Figure 56 に示す。対応ある t 検定の結果、Passive 刺激よりも Active 刺激の方で有意に賦活した領域を Figure 57 に示す。図における左側が刺激による賦活領域を矢状面、冠状面、水平面で表示したものであり、右側が賦活領域を MNI 標準脳に重ね合わせた図である。

Figure 55 より、Passive 刺激時の結果としては、刺激を与えた側とは対側の左脳の体性感覚野 (Somatosensory Area)、および、左脳の 1 次運動野 (Primary Motor Area) の賦活が認められた。Figure 56 より、Active 刺激時の結果も Passive 刺激時と同様に、刺激を与えた側とは対側の左脳の体性感覚野 (Somatosensory Area)、および、左脳の 1 次運動野 (Primary Motor Area) の賦活が認められた。Figure 57 より、Passive 刺激よりも Active 刺激の方で有意に賦活した領域としては、対側の 1 次運動野 (Primary Motor Area)、補足運動野 (Supplementary Motor Area)、および、小脳 (Cerebellum) が認められた。



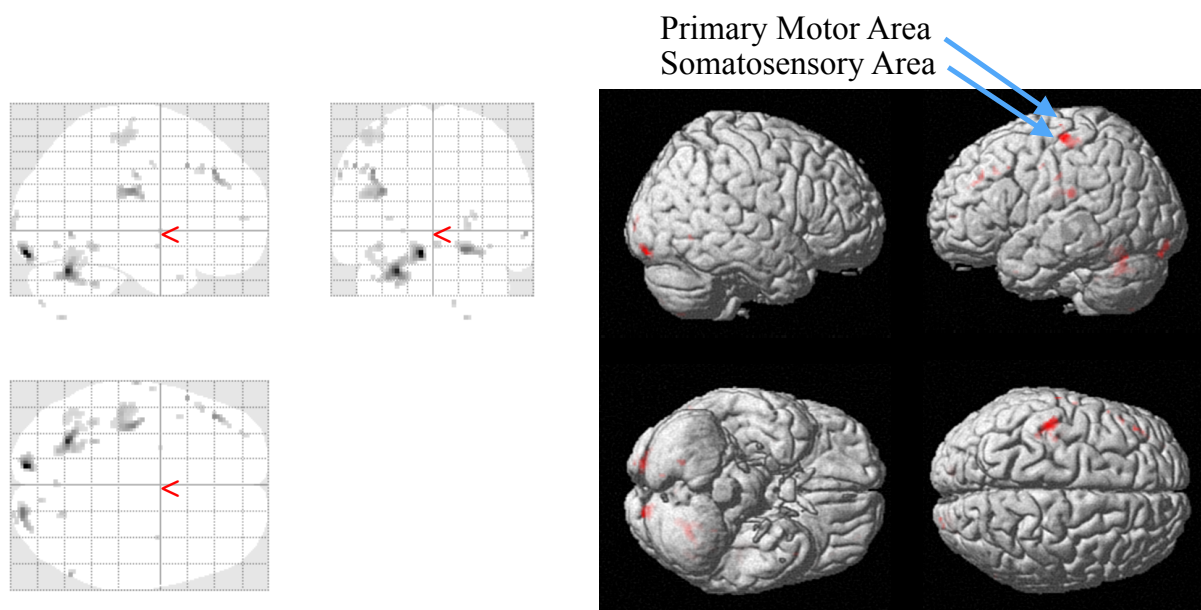


Figure 55 Result of passive stimulation trial. Brain responses of seven participants according to passive finger movement stimulation to right hand. (Uncorrected  $p < 0.001$ )

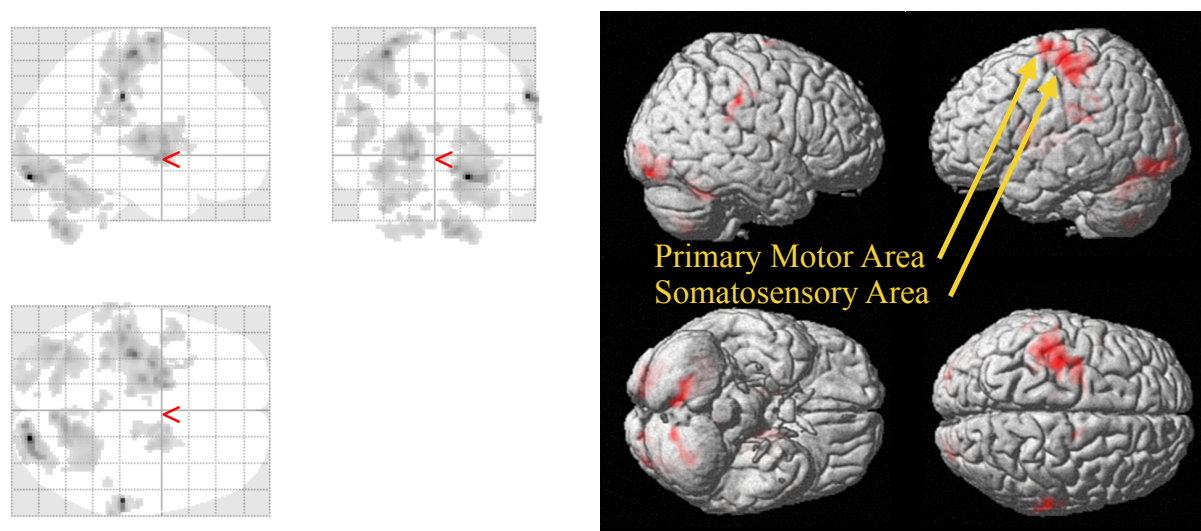
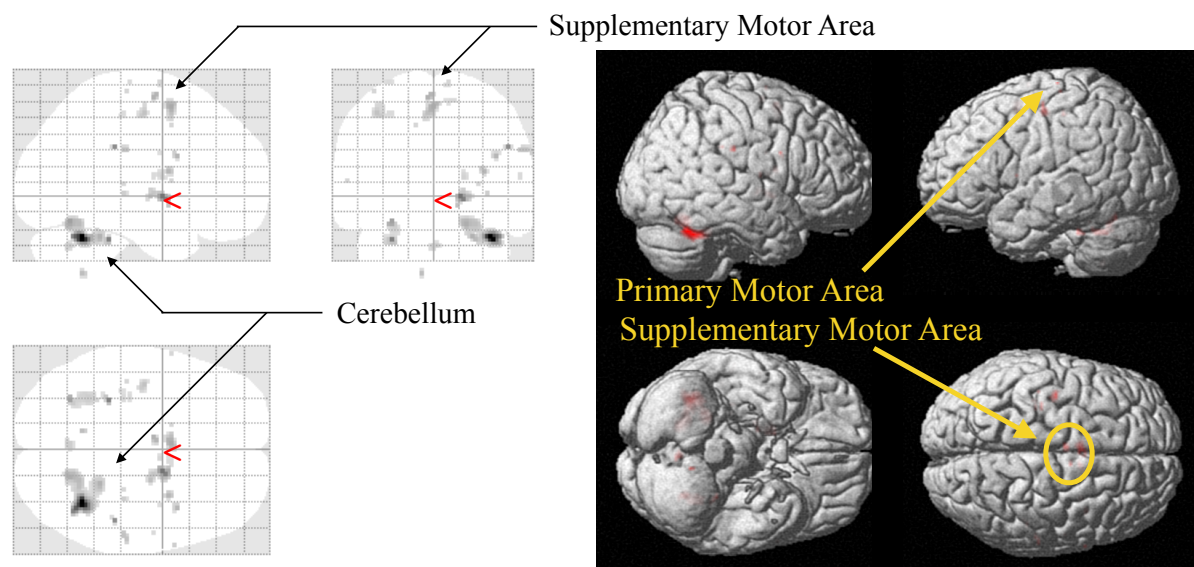


Figure 56 Result of active stimulation trial. Brain responses of seven participants according to active finger movement stimulation to right hand. (Uncorrected  $p < 0.001$ )



**Figure 57 Result of paired t-test between passive and active stimulation trial. The condition is passive stimulation < active stimulation. (Uncorrected  $P < 0.001$ )**

### 3.4.6 考察

本試験では、開発した MRI 対応ハンド型深部感覚刺激システムを用いて、健常者の右手の指関節に対して、脱力した状態に受動的に曲げ伸ばし動作を与える Passive 刺激時と随意的な動作意思をトリガーとして曲げ伸ばし動作を与える Active 刺激時の脳活動を計測した。7名の試験協力者における集団解析の結果、Passive 刺激時には、体性感覚野と1次運動野が賦活し、Active 刺激時にも同様に体性感覚野と1次運動野が賦活した。さらに、Passive 刺激時と Active 刺激時のそれぞれの脳賦活結果から対応のある t 検定を用いて統計的な比較を行った結果、Passive 刺激よりも Active 刺激の方で有意に賦活した領域として、対側の1次運動野 (Primary Motor Area)、補足運動野 (Supplementary Motor Area)、および、小脳 (Cerebellum) が認められた。関節に曲げ伸ばし動作を Passive に与えた際には、3.3 節の脳活動計測試験、および、同様の先行研究[58][59]において、体性感覚野と1次運動野が賦活することは確認されている。手の指の関節に受動的に曲げ伸ばし動作を与えた場合と外部からは刺激を与えずに自ら能動的に関節を曲げ伸ばした場合の脳活動を調べ比較した先行研究では、能動的に関節を曲げ伸ばした場合の方が1次運動野、補足運動野、小脳の賦活が強く出るという報告がある[60]。1次運動野は脳からの運動出力の中心的な役割を、補足運動野は運動の企画の役割を[61]、小脳は深部感覚から

の情報入力および運動の制御の役割を担っているとされている[62]. 本試験の Active 刺激においては、指の関節の曲げ伸ばし動作を与えるトリガーとして随意的に指の関節を動かし始めているため、Passive 刺激の場合に比べて有意に賦活する領域として対側の 1 次運動野、補足運動野、および、小脳が捉えられたと考えられる.

以上より、本試験では、開発した MRI 対応ハンド型深部感覚刺激システムを用いることで、MRI 検査室内で Passive かつ Active に指の関節に曲げ伸ばし動作を与えることが可能であること、および、Passive 刺激時に比べて Active 刺激時に 1 次運動野、補足運動野、小脳が有意に賦活することが確認できた.

本システムを用いることで、高磁場環境である MRI 検査室内で、脱力した状態の関節に曲げ伸ばし動作を与える Passive 刺激だけでなく、システム使用者が随意的な動作意思をトリガーとして、曲げ伸ばし動作を与える Active 刺激という与え方が可能となり、随意的な動作意思の有無によって深部感覚刺激時の脳活動の違いを捉えることができる. さらに、麻痺などの運動障害によって自身では少ししか指が動かせない場合であっても、本システムを用いることで、指の曲げ伸ばし動作時の脳活動を計測することが可能となる.

### 3.5 本章のまとめ

本章では、感覚機能を客観的に評価する手法開発のために、使用者の腕や手の位置や姿勢を制限にせず、指の曲げ伸ばし動作を与えることが可能な MRI 対応ハンド型深部感覚刺激システムを提案・開発した。

まず、高磁場環境である MRI 検査室内での使用を考慮し、使用者の腕や手の位置や姿勢を制限しないように、非磁性部材で構成され超音波モータと柔軟性をもった動力伝達手法であるチューブロッド機構を用いて、手の指の関節に曲げ伸ばし動作を与えることが可能なハンド型深部感覚刺激システムを構成した。

次に、MRI 適合性実験では、ファントム撮影時の MRI 画像の SN 比変化率を用いて MRI 検査室内で金属部材を使用する本システムの存在や動作が MRI 撮影画像に影響を与えないことを確認し、かつ、MRI 検査室内と外でのポテンショメータの計測データから MRI 環境内で適切に動作することを確認し、本システムは MRI 検査室内で使用可能であることが確認できた。

脳活動計測試験では、本システムを用いて、複数の健常者に対して深部感覚刺激である手の指関節の曲げ伸ばし動作を与え、その際の脳活動を計測した。その結果、体性感覚野および 1 次運動野の賦活が認められた。したがって、本システムを用いることにより高磁場環境である MRI 検査室内で手の指の関節に曲げ伸ばし動作刺激を与えることが可能であること、および、本システムの刺激により体性感覚野および 1 次運動野が賦活することを確認し、本システムの実現可能性が検証できた。

最後に、Passive 刺激時、Active 刺激時の脳活動計測試験では、本システムを用いて複数の健常者に指関節の曲げ伸ばし動作を Passive にかつ Active に与え、その際の脳活動を計測した。その結果、Passive 刺激よりも Active 刺激の方で統計的に有意に賦活した領域として、随意運動の企画や制御などに関わっているとされている 1 次運動野、補足運動野、および、小脳が確認できた。本システムを用いることで、高磁場環境である MRI 検査室内で、使用者の脱力時に刺激を与える Passive 刺激と使用者の動作意思を反映させて刺激を与える Active 刺激の 2 種類の刺激を与えることが可能であり、Passive 刺激時と Active 刺激時で賦活の違いを確認することができ、MRI 対応の感覚刺激システムとして本システムの有用性を検証することができた。

## 第4章 結論

従来の感覚機能の評価では、医師が手動で与えた刺激に対して患者が口頭で答えるという主観的判断に大きく依存した手法が主であったため、刺激者の手技や患者の主観的判断の影響を避けることはできず、感覚障害と同時に認知機能や発語機能などに障害がある際には診断の基準となる主観的な評価を得ることすら困難であり、感覚障害の診断は極めて難しいとされている。そのため、感覚障害をより正確に評価し、適切な治療を行っていくためには、感覚機能を客観的に評価する手法が必要とされている。

本研究では、刺激に対する生理的な反応としての感覚にフォーカスし、fMRIを用いて感覚刺激に対する反応を脳の神経細胞の活動を反映した脳活動として捉え、人の感覚機能を客観的に評価する手法の開発に向けて、高磁場環境下で定量的かつ安定した複数種類の機械的な感覚刺激を与えるために、ピン刺激、擦過刺激および刺激位置の変更が可能なMRI対応表在感覚刺激システム、および、指の関節に曲げ伸ばし動作を与えることが可能なMRI対応ハンド型深部感覚刺激システムを提案・研究開発した。MRI対応表在感覚刺激システムでは、MRI検査室内外の動力伝達を可能とする長距離チューブロッド機構の開発によって、金属や磁性体を含む動力部分を全てMRI検査室外に設置する新たなシステム構成を提案し、基本性能評価実験と脳活動計測試験によって、開発したシステムの刺激の強度および頻度のばらつきが人の刺激よりも小さく安定していること、および、本システムのピン刺激と擦過刺激により体性感覚野が賦活することを確認し、本システムの実現可能性を示すことができた。さらに、本システムの刺激と脳活動との関係性検証試験によって、人による擦過刺激よりも本システムによる刺激の方が、ばらつきの小さい脳活動の信号が計測できることを確認するとともに、体性感覚野の賦活が捉えやすい擦過刺激やピン刺激の与え方までも確認することができ、MRI対応の感覚刺激システムとして本システムの有用性を検証することができた。MRI対応深部感覚刺激システムでは、MRI検査室内で使用者の腕や手の位置や姿勢を制限にせず指の関節に曲げ伸ばし動作を与えることが可能なシステム構成を提案し、脳活動計測試験によって、本システムの刺激により体性感覚野および1次運動野が賦活することを確認し、本システムの実現可能性を示すことができた。さらに、Passive刺激時、Active刺激時の脳活動計測試験によって、それぞれの刺激で随意運動の企画や制御に関わっているとされてい

る1次運動野，補足運動野，および，小脳の賦活の違いまで捉えることができ，MRI対応の感覚刺激システムとして本システムの有用性を検証することができた。

本研究で提案・研究開発したMRI対応表在感覚刺激システム，および，MRI対応ハンド型深部感覚刺激システムによって，金属や磁性体を含む機器の使用が制限される高磁場環境であるMRI検査室内で定量的かつ安定した複数種類の機械的刺激を与えることが可能となった。本システムは，人の手技や手動の刺激に含まれる不安定なばらつきに依存せず，刺激の強度や頻度，位置などのパラメータを定量的に変化させることが可能であるため，刺激の与え方と脳活動との関係性検証試験では，体性感覚野の賦活が捉えやすい擦過刺激やピン刺激の与え方まで確認することができた。

本システムは，これまで主観的評価に頼っていた感覚機能の評価に対して，fMRIを用いて感覚刺激に対する反応を脳活動として捉えて感覚機能の客観的評価を行うという新たな研究分野を開拓していくための基礎となるものであり，感覚機能の新たな客観的評価手法の研究開発に大きく貢献すると考えられる。感覚機能の客観的評価指標が確立されることによって，これまでは困難であった病気の診断，および，治療の詳細な評価が可能となり，感覚障害や運動障害を有する患者のさらなる身体的・精神的苦痛の低減が期待される。

## 謝辞

本研究を進めるにあたり、熱心な御指導、御鞭撻を賜りました筑波大学システム情報系 山海嘉之教授に深く感謝し、心から御礼申し上げます。山海教授には充実した研究環境や教育環境、ならびに、様々な貴重な経験の機会を与えていただき感謝いたします。さらに、人と社会のために夢と情熱を持って戦略的に未来を開拓し続ける大切さ、素晴らしさを学ばせていただきました。今後は、ご指導いただいたことを活かし、社会に貢献してまいりたいと思います。

本論文の審査にあたり筑波大学システム情報系 葛岡英明教授、鈴木健嗣教授、筑波大学人間系 原田悦子教授、筑波大学医学医療系 鶴嶋英夫准教授に大変貴重なご助言を賜りましたことを深く感謝申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、茨城県立医療大学付属病院神経内科 松下明講師、筑波大学サイバニクス研究センター 五月女康作研究員、筑波大学システム情報系 河本浩明准教授には、本研究を推進するうえで医学的観点や工学的観点からアドバイスしていただくとともに、研究のディスカッションから MRI 実験のサポートまで、大変お世話になりました。心から御礼申し上げます。

博士後期課程で所属させていただいたエンパワーメント情報学プログラムでは、特色のある授業をはじめ、海外での研究発表や自主プロジェクトなどの支援をしていただき非常に貴重な経験を積むことができました。筑波大学システム情報系 岩田洋夫教授をはじめエンパワーメント情報学プログラムの先生方に深く感謝いたします。

山海研究室の皆様、ならびに、研究室 OB・OGの皆様には、日々の研究の相談や実験への協力、発表や論文の確認など多岐にわたり大変お世話になりました。本論文をまとめるにあたり、研究室 OB の齋藤淳氏、メディカルチームの加納青李氏、朝倉靖成氏には大変なご協力をいただきました。また、研究室 OB の辻村真一氏、川畑共良氏、白石直人氏をはじめ研究室の皆様や卒業生の方々には、研究の進め方や装置開発、実験へのご助言、ご協力をいただきましたこと大変感謝いたします。研究活動のみならず公私ともに様々な機会や知見、激励をいただいた研究室に所属した皆様に深く感謝いたします。

最後に、研究に打ち込める環境を与えてくれた家族に心から感謝いたします。

## 参考文献

- [1] 田崎義昭, 斎藤佳雄, 坂井文彦, “ベッドサイドの神経の診かた,” 東京, 南山堂, 2004, pp. 96.
- [2] 黒岩敏彦, 松居徹, 大西丘倫, 甲村英二, 鈴木倫保, 中込忠好, 宝金清博, 新井一, 難波宏樹, “図解 脳神経外科,” 京都, 金芳堂, 2009, pp. 116-117.
- [3] Pratt H., Amlie R. N., Starr A., “Short latency mechanically evoked somatosensory potentials in humans,” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol. 47, No. 5, 1979, pp. 524-531.
- [4] 山田徹, 栢森良二, “体性感覚誘発電位 その臨床応用,” 東京, 西村書店, 1986, pp. 13.
- [5] 神長達郎, “機能的 MRI (fMRI) による脳機能の解析,” *日本老年医学会雑誌*, Vol. 43, No. 1, 2006, pp. 1-6.
- [6] 遠藤健司, “むち打ち損傷ハンドブック 頸椎捻挫から脳脊髄液減少症まで 第2版,” 東京, シュプリンガー・ジャパン, 2008, pp. 103.
- [7] 宮内哲, “脳を測る—改訂 ヒトの脳機能の非侵襲的測定—,” *心理学評論*, Vol. 56, No. 3, pp.414-454.
- [8] Petra, S., Chris, G., Jonathan, B., Henry, M., Tim, J., Iain, C., Chas, B. and Irene, T., “An fMRI study of cerebral processing of brush-evoked allodynia in neuropathic pain patients,” *NeuroImage*, Vol. 32, No. 1, 2006, pp. 256-265.
- [9] Tor D. Wager, Lauren Y. Atlas, Martin A. Lindquist, Mathieu Roy, Choong-Wan Woo, M.A., and Ethan Kross, “An fMRI-Based Neurologic Signature of Physical Pain,” *The New ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, Vol. 368, No. 15, 2013, pp. 1388-1397.
- [10] Yetkin, F.Z., Mueller, W.M., Hammeke, T.A., Morris, G.L. 3rd, Haughton, V.M., “Functional magnetic resonance imaging mapping of the sensorimotor cortex with tactile stimulation,” *Neurosurgery*, Vol. 36, No. 5, 1995, pp. 921-925.
- [11] Christopher, I.M., Chantal, E.S., Suzanne, C., Bruce, F., Annette, C.G., Bruce, R.R. and Anders, M.D., “Segregation of somatosensory activation in the human rolandic cortex using fMRI,” *Neurophysiology*, Vol. 84, No. 1, 2000, pp. 558-69.
- [12] Iannetti, G.D., Porro, C.A., Pantano, P., Romanelli, P.L., Galeotti, F., Cruccu, G., “Representation of different trigeminal divisions within the primary and secondary human somatosensory cortex,” *Neuroimage*, Vol. 19, No. 3, 2003, pp.906- 912.
- [13] 鈴木俊明, 金井一暁, 高木誠一, “神経疾患の評価と理学療法,” 東京, 産学社エンタプライズ出版部, 2004, pp. 426.
- [14] 黒岩敏彦, 松居徹, 大西丘倫, 甲村英二, 鈴木倫保, 中込忠好, 宝金清博, 新井一, 難波宏樹, “図解 脳神経外科,” 京都, 金芳堂, 2009, pp. 93.
- [15] Dresel, C., Parzinge, A., Rimpau, C., Zimmer, C., Ceballos-Baumann, A.O. and Haslinger, B., “A new device for tactile stimulation during fMRI,” *NeuroImage*, Vol. 39, No. 3, 2008, pp.1094-1103.



- [16] Graham, S.J., Staines, W.R., Nelson, A., Plewes, D.B. and McIlroy, W.E., “New devices to deliver somatosensory stimuli during functional MRI,” *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 46, No. 3, 2001, pp. 436-442.
- [17] T. Zhenjin and H. Imawa, “A Finger Exoskeleton for Rehabilitation and Brain Image Study,” *Proceeding of International Conference on Rehabilitation Robotics*, 2013.
- [18] Hollnagel C., Brügger M., Vallery H., Wolf P., Dietz V., Kollias S., Riener R., “Brain activity during stepping: a novel MRI-compatible device,” *Journal of Neuroscience Methods*, Vol. 201, Issue 1, pp. 124–130.
- [19] 池田貴公, 松下明, 五月女康作, 長谷川泰久, 松村明, 山海嘉之, “MRI 適合性を有する下肢動作提示システム LoMS,” *日本ロボット学会誌*, Vol. 33, No. 2, 2015, pp. 115-123.
- [20] 日本磁気共鳴医学会安全評価委員会, “MRI 安全性の考え方,” 東京, 学研メディカル秀潤社, 2010, pp. 208-217
- [21] 鎮西清行, “オープン MRI とロボット,” *日本ロボット学会誌*, Vol. 18, No. 1, 2000, pp37-40.
- [22] 鎮西清行, 本間一弘, 井原一郎, “MRI Compatibility を有する機械機構,” 第7回日本コンピュータ外科学会予稿集, 1998, pp. 135-136.
- [23] 山本徹, “MRI における金属材料の課題と期待,” *まてりあ*, Vol. 49, No. 4, 2010, pp. 157-160.
- [24] 藤田晃史, 木村有喜男, 酒井修, “MRI 検査の最近の知見—3T 超高磁場装置の臨床応用—,” *日本耳鼻咽喉科学会会報*, Vol. 117, No. 2, pp. 75-80.
- [25] 岸宏亮, 藤江正克, 橋爪誠, 佐久間一郎, 土肥健純, “ロッド駆動型多関節術具とこれを用いた MRI 環境対応小型マスタスレーブマニピュレータ,” *日本ロボット学会誌*, Vol. 27, No. 6, 2009, pp. 652-660.
- [26] 香川利春, 蔡茂林, “圧縮性流体の計測と制御—空気圧解析入門,” 東京, 日本工業出版, 2010, pp. 9.
- [27] 伊藤和寿, “水圧システム技術の最前線,” *計測と制御*, Vol. 54, No. 9, 2015, pp. 639-644.
- [28] Asha, B., Daniel, F. K., Alexander, S., Corey, K. and Simon, K. W., “Smart Retractor for Use in Image Guided Neurosurgery,” *Summer Bioengineering Conference*, 2003, pp. 895-896.
- [29] Weinstein, S., “Intensive and Extensive Aspects of Tactile Sensitivity as a Function of Body Part, Sex, and Laterality,” In: Kenshalo, D.R. editor, *The Skin Senses: Proceedings of the First International Symposium on the Skin Senses*, 1968, pp. 195-222.
- [30] 小倉明夫, 宮井明, 前田富美恵, 福武弘之, 菊元力也, “MR 画像の SNR 測定に関する基礎的検討,” *日本放射線技術學會雑誌*, Vol. 59, No.4, pp. 508-513, 2003.
- [31] 経済産業省, “【別紙】57 項目平均値データ”, <<http://warp.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/286890/www.meti.go.jp/press/20071001007/20071001007.html>> (参照日 2016 年 12 月 5 日)
- [32] G. S. Fischer, I. Iordachita, C. Csoma, J. Tokuda, S. P. DiMaio, C. M. Tempny, N. Hata, and G. Fichtinger, “MRI-Compatible Pneumatic Robot for Transperineal Prostate Needle Placement,” *IEEE ASME Trans Mechatron*, Vol. 13, No. 3, 2008, pp.295-305.

- [33] K. Chinzei, N. Hata, F. A. Jolesz and R. Kikinis, "MR Compatible Surgical Assist Robot: System Integration and Preliminary Feasibility Study," *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2000*, vol. 1935, 2000, pp.921-930.
- [34] 小澤澗司, 福田康一郎, 本間研一, 大森治紀, 大橋俊夫, 河合康明, 黒澤美枝子, 鯉淵典之, 伊佐正, "標準生理学 第8版," 東京, 医学書院, 2014, pp. 451.
- [35] FIL, SPM8, SPM, available from <<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>> (参照日 2013年9月28日)
- [36] 菊池吉晃, 安保雅博, 渡邊 修, 米本 恭三, 妹尾 淳史, "SPM8 脳画像解析マニュアル fMRI, 拡散テンソルへの応用," 東京, 医歯薬出版, 2014, pp. 48-154.
- [37] 月本洋, 菊池吉晃, 妹尾淳史, 安保雅博, 渡邊修, 米本 恭三, "脳機能画像解析入門 CD-ROM 付 SPM で fMRI, 拡散テンソルを使いこなす," 東京, 医歯薬出版, 2014, pp. 32-91.
- [38] 横山悟, "脳からの言語研究入門," 東京, ひつじ書房, 2010, pp. 65-126.
- [39] SPM12 Manual, <<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/manual.pdf>>, (参照日 2017年1月3日)
- [40] dcm2nii DICOM to NIfTI conversion< <http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/dcm2nii.html>> (参照日 2017年1月3日)
- [41] Eickhoff, Simon B., Grefkes, Christian, Fink, Gereon R., Zilles, K., "Functional lateralization of face, hand, and trunk representation in anatomically defined human somatosensory areas," *Neuromodulation und Neurorehabilitation*, Vol. 13, No. 12, 2008.
- [42] 下条誠, 前野隆司, 篠田裕之, 佐野明人, "触覚認識メカニズムと応用技術-触覚センサ・触覚ディスプレイ-【増補版】," 東京, S&T 出版, 2014, pp. 35-41.
- [43] FIL, SPM12, SPM, available from < <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>> (参照日 2016年12月7日)
- [44] MarsBaR region of interest toolbox for SPM, available from <<http://marsbar.sourceforge.net/>> (参照日 2016年12月7日)
- [45] Hämäläinen H., Hiltunen J., Titievskaja I., "Activation of somatosensory cortical areas varies with attentional state: an fMRI study," *Behavioural Brain Research*, Vol. 135, Issues 1-2, 2002, pp. 159-165.
- [46] Johansen-Berg H., Christensen V., Woolrich M., Matthews P. M., "Attention to touch modulates activity in both primary and secondary somatosensory areas," *Neuroreport*, Vol. 11, No. 6, 2000, pp. 1237-41.
- [47] 菊池吉晃, 安保雅博, 渡邊 修, 米本 恭三, 妹尾 淳史, "SPM8 脳画像解析マニュアル fMRI, 拡散テンソルへの応用," 東京, 医歯薬出版, 2014, pp. 15.
- [48] Pham H., Armstrong D. G., Harvey C., Harkless L. B., Giurini J. M., Veves A., "Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial," *Diabetes Care*, Vol. 23, No. 5, 2000, pp. 606-611.

- [49] Olaleye D., Perkins B. A., Bril V., "Evaluation of three screening tests and a risk assessment model for diagnosing peripheral neuropathy in the diabetes clinic," *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol. 54, Issue 2, 2001, pp. 115-128.
- [50] Smoot B., Wong J., Cooper B., Wanek L., Topp K., Byl N., Dodd M., "Upper extremity impairments in women with or without lymphedema following breast cancer treatment," *Journal of cancer survivorship*, Vol. 4, No. 2, 2010, pp. 167-178.
- [51] Bell-Krotoski J., Tomancik E., "The repeatability of testing with Semmes-Weinstein monofilaments," *Journal of hand surgery*, Vol. 12, Issue 1, 1987, pp. 155-161.
- [52] Weinstein S., "Fifty years of somatosensory research: from the Semmes-Weinstein monofilaments to the Weinstein Enhanced Sensory Test," *Journal of hand therapy*, Vol. 6, Issue 1, 1993, pp. 11-22.
- [53] Feng Y., Schlösser F.J., Sumpio B.E., "The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy," *Journal of Vascular Surgery*, Vol. 50, Issue 3, 2009, pp. 675-682.
- [54] Timmermann L., Ploner M., Haucke K., Schmitz F., Baltissen R., Schnitzler A., "Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex," *Journal of Neurophysiology*, Vol. 86, No. 3, 2001, pp. 1499-1503
- [55] Bornhövd K., Quante M., Glauche V., Bromm B., Weiller C., Büchel C., "Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study," *Brain*, 2002 Vol. 125, pp. 1326-1336
- [56] T. Aodai and S. Toyama, "Development of MRI Compatible Manipulandum for Hand and Arm Movement," *Journal of Robotics and Mechatronics*, Vol. 21, No. 1, 2009, pp.20-27.
- [57] N. Hata, F. Ohara, R. Hashimoto, M. Hashizume and T. Dohi, "Needle Guiding Robot with Five-Bar Linkage for MR-Guided Thermotherapy of Liver Tumor," *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI*, Vol. 3217, 2004, pp.161-168.
- [58] Guzzetta A., Staudt M., Petacchi E., Ehlers J., Erb M., Wilke M., Krägeloh-Mann I., Cioni G., "Brain representation of active and passive hand movements in children," *Pediatric Research*, Vol. 61, No. 4, pp. 485-490.
- [59] C. Weiller, M. Jüptner, S. Fellows, M. Rijntjes, G. Leonhardt, S. Kiebel, S. Müller, H. C. Diener and A. F. Thilmann, "Brain Representation of Active and Passive Movements," *Neuroimage*, Vol. 4, No. 2, 1996, pp.105-110.
- [60] T. Mima, N. Sadato, S. Yazawa, T. Hanakawa, H. Fukuyama, Y. Yonekura and H. Shibasaki, "Brain structures related to active and Passive Finger Movements in Man," *Brain*, Vol. 122, No. 10, 1999, pp.1989-1997.
- [61] M.F. ベアー, B.W. コノーズ, M.A. パラディーソ, "カラー版 ベアー コノーズ パラディーソ 神経科学—脳の探求—," 東京, 西村書店, 2007, pp. 358-359.
- [62] 小澤瀨司, 福田康一郎, 本間研一, 大森治紀, 大橋俊夫, 河合康明, 黒澤美枝子, 鯉淵典之, 伊佐正, "標準生理学 第8版," 東京, 医学書院, 2014, pp. 371-373.

## 研究業績

本論文と関係のある研究業績

### 【査読付き雑誌論文】

- [1] 村田耕一, 松下明, 五月女康作, 河本浩明, 山海嘉之, “ピン刺激と擦過刺激が可能な MRI 対応感覚刺激装置の開発,” 日本機械学会論文集, Vol. 80 (2014) No. 810 p. DR0028.

### 【査読付き国際会議論文】

- [1] Koichi Murata, Akira Matsushita, Kousaku Saotome, Hiroaki Kawamoto and Yoshiyuki Sankai, “Development of an MR-compatible configurable brush stimulation device,” Proc. of 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), Chicago, Aug, 2014, pp. 2101-2106.
- [2] Koichi Murata, Akira Matsushita, Kousaku Saotome, Hiroaki Kawamoto and Yoshiyuki Sankai, “Magnetic Resonance Compatible Stimulation Device Capable of Providing Passive and Active Finger Movements,” Proceeding of IEEE International conference on Robotics and Biomimetics (IEEE-ROBIO) 2015, Zhuhai, 6 Dec, 2015, pp. 1163-1168.

### 【口頭発表】

- [1] Koichi Murata, Akira Matsushita, Kousaku Saotome, Hiroaki Kawamoto, Akira Matsumura and Yoshiyuki Sankai, “Development of an MR-Compatible Sensory Stimulation Device,” The 42th Annual Meeting of The Japanese Society of Neuroradiology, International Session, Kitakyushu, Feb, 2013.

### 【受賞】

- [1] T.J. Tarn Best Paper in Robotics Award

Koichi Murata, Akira Matsushita, Kousaku Saotome, Hiroaki Kawamoto and Yoshiyuki Sankai, “Magnetic Resonance Compatible Stimulation Device Capable of Providing Passive and Active Finger Movements,” Proceeding of IEEE International conference on Robotics and Biomimetics (IEEE-ROBIO) 2015, Zhuhai, 6 Dec, 2015, pp. 1163-1168.

本論文と関係のない研究業績

### 【査読付き雑誌論文】

- [1] Kousaku Saotome, Akira Matsushita, Koji Matsumoto, Yoshiaki Kato, Kei Nakai, Koichi Murata, Tetsuya Yamamoto, Yoshiyuki Sankai and Akira Matsumura, “A Brain Phantom for Motion-Corrected PROPELLER Showing Image Contrast and Construction Similar to Those of In Vivo MRI,” Magnetic Resonance Imaging, 2016 Oct 11, (In press).

### 【査読付き国際会議論文】

- [1] Shota Ekuni and Koichi Murata, “Multimodal VR System Providing Insect Crawling Sensation,” The 14th ACM SIGGRAPH International Conference on Virtual Reality Continuum and Its Applications in Industry (VRCAI), Posters and Demos, Kobe, Oct., 2015.

- [2] Shota Ekuni, Koichi Murata, Yasunari Asakura and Akira Uehara, “Bionic scope: wearable system for visual extension triggered by bioelectrical signal,” SIGGRAPH '16 ACM SIGGRAPH 2016, Posters, Anaheim, July, 2016.

【国際会議発表】

- [1] Koichi Murata, Shota Ekuni, Yasunari Asakura and Akira Uehara, “Bionic scope: wearable system for visual extension triggered by bioelectrical signal,” SIGGRAPH '16 ACM SIGGRAPH 2016, Birds of a Feather, Anaheim, July, 2016.

【特許】

- [1] 村田耕一, 江國翔太, 朝倉康成, 上原皓, “生体電位を用いた視覚拡張デバイス操作インターフェース,” 特願2016-016495.