■ワークショップⅡ：sense of agency パラダイムによる新たなリハビリテーション戦略 —運動麻痺から高次脳機能障害まで—

一人称視点による模倣運動を利用した運動・感覚リハビリテーション

須 藤 珠 水* 会 津 直 樹** *** 大 内 田 裕** 出 江 紳 一* **

要旨：近年、脳神経科学の進歩により、主観的な意識の経験も科学的研究対象として扱われるようになってきた。リハビリテーションの臨床場面で、思い通りに麻痺肢を制御できないことが、麻痺肢における身体所有感の低下を導き、さらなる使用頻度の低下を招くと考えられているが、ここで得られる「思い通りに動かすことができない」という愁訴は極めて私的な感覚で、外部から観測することが困難であり、また「運動を引き起こす主体がまさに自分である」という運動主体感や「観測している身体が自分のものである」という身体所有感などの私的な意識の経験が運動制御にどのような影響を与えるのかについてもいまだ明らかにされていない。本稿では、使用頻度に応じて変化する脳の可塑性と、患側肢の使用頻度上昇を導くようなニューロリハビリテーション手法について概観し、自己身体認知に関わる知覚を変化させる新たなリハビリテーション戦略について検討する。

(高次脳機能研究 36 (3) : 426 ~ 431, 2016)

Key Words：リハビリテーション, use-dependent plasticity, 模倣運動学習, 身体所有感
rehabilitation, use-dependent plasticity, imitation, sense of ownership

I. 中枢神経の可塑性

これまで脳卒中後の運動機能障害については、慢性期における改善の可能性が著しく低いことから、機能障害の積極的な回復に努めるよりも、健側での代償を行う訓練に重点が置かれていた。しかし近年、脳神経科学の進歩によって我々人間の脳はこれまで考えられていた以上に、周囲をとりまく環境のさまざまな変化に対応する能力を有しているということが明らかにされてきている。脳損傷によるダメージを受けた脳細胞が再び機能することはないが、損傷部位以外の脳部位に機能的再構成が生じ、ダメージを補うような可塑的变化が起こることが、脳卒中片麻痺患者の臨床データより確認されており (Traversa ら 1997)、脱神経や切断などの末梢の変化に対しても、脳の体性感覚や運動の体部位再現に変化が起こることが、動物実験から明らかになっている (Merzenich ら 1983)。また、身体の特定位点の使用頻度を多くするような運動学習により、その部位を支配する領域の大きさが変化するような可塑性は、人間の脳にも備わっている。この use-dependent plasticity と呼ばれる現象は、損傷を受けた脳にも生じる。損傷による中枢や末梢神経系の変化により使用頻度が低下すると、皮質レベルでその領域

が減少するが、患肢の使用頻度を上昇させるような訓練を行うと、大脳皮質の機能的再構成により対応部位の運動を支配する脳領域が拡大し、機能が回復することが確認されている (Nudo ら 2001, Oouchida ら 2016)。このような可塑的变化を促す運動療法のひとつに CI 療法 (constraint-induced movement therapy) が広く適用されている。これは、健側肢の運動を制限し、患側肢を強制的に使用させるよう誘導する治療法で、使用頻度依存的に神経可塑性を高めることにより大脳皮質の再構築を促す仕組みになっている (Taub 1980, Liepert ら 1998)。CI 療法の行動学的なメカニズムは、Taub ら (2002) によって次のように説明されている。患側肢を使おうとするが、思うように動かないことで、目標行動に到達できないことが患側肢の使用を制限する罰として学習される。一方、健側肢を用いた日常生活で、罰を回避し健側肢の使用が強化され、患側肢の使用がさらに抑制される。この状態が、学習性不使用 (learned nonuse) と呼ばれる負の学習が進んだ状態であり、この悪循環を断ち切るために、健側肢の動きを制限し、強制的に患側肢を使用するよう段階的に誘導する介入を行う。患側肢を用いた運動が達成されると、さらなる使用に対する動機づけが生じる。このような心理的要素も正の強化学習が進む要

* 東北大学大学院 医工学研究科 リハビリテーション医工学分野 〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1 受稿日 2016 年 5 月 9 日

** 同 医工学研究科 肢体不自由学分野

*** 東北大学病院 リハビリテーション部

因であり、こうした患者の心理的側面も考慮に入れると、患側肢が実用肢となるためには単純に使用の機会を与えるだけでは不十分であり、患側肢を自己身体の一部と認識する神経基盤が構築され、自らの意志で、環境に適応した運動指令を出力するような実行機能を備えることが必要である。このため、従来のCI療法に加え、さらなる治療法との複合的な介入が期待されている。

II. ミラーニューロンシステムと運動観察学習

1990年代にミラーニューロンが発見されて以来、自己および他者の行為を支える神経活動のネットワークについて、脳神経科学をはじめとするさまざまな分野において精力的に研究が行われ、そのメカニズムが次第に明らかになりつつある。ミラーニューロンは、自身がある行為をするとき、また同じ行為を他者がするのを見るときに活動する神経細胞であり、サルの腹側運動前野F5領域にてその活動が報告されたのが始まりとされている(Rizzolattiら1996a)。後に、脳イメージングを用いた研究により、ヒトの前頭葉の補足運動野、腹側運動前野、下頭頂小葉、上側頭溝においてサルのミラーニューロンと同様の活動が報告された(Rizzolattiら1996b, Graftonら1996)。これらの脳領域からなる神経ネットワークはその解剖学的な結合が認められていることから、ミラーニューロンシステム(mirror neuron system : MNS)と呼ばれている(Rizzolattiら2004)。脳イメージング研究の成果によって、MNSを中心としたネットワークが他者の運動観察だけでなく自己の運動イメージおよび実際の運動実行をも支えていることが明らかにされた(Grèzesら2001)。このことは、MNSが他者運動に関する視覚情報から、それに対応する運動に関する運動プログラムを生成する処理を行うことを示している。こうして生成された運動プログラムを運動実行として出力する行為が模倣運動であり、MNSは外界の感覚情報から運動プログラムを生成する模倣運動において重要な役割を持っている。ミラーニューロンと模倣運動の神経基盤について多くの研究成果が挙げられるにつれ、リハビリテーション医学の分野においても、運動観察、運動イメージおよび実際の運動実行に共通の神経ネットワークが関与しているというエビデンスにもとづく治療介入が導入されるようになった。脳卒中後の運動機能障害において、実際の

身体運動練習と運動観察を組み合わせたニューロリハビリテーションとして、運動観察学習(action observation training : AOT)の効果が多数報告されている(Oouchidaら2013)。AOTは、観察される行為と実行される行為がMNSによる共通の神経基盤を有していることを基本概念とし、観察によって目標とする運動を心的にシミュレーションした後、またはシミュレーションしながら身体運動を行うことで運動機能改善に寄与する効率的な運動学習が期待できるという考えにもとづいたアプローチである。運動観察と身体練習を組み合わせることの根拠は、脳卒中後の運動機能障害を有する患者に対し経頭蓋磁気刺激を用いた研究にて示されている。実際に行う運動と一致した運動観察を組み合わせると、その運動に関する一次運動野の皮質興奮性を高め、より効率的な学習を導くことが報告されている(Celnikら2008)。また、Erteltら(2007)は、慢性期脳卒中片麻痺者を対象としたAOTの臨床試験を行い、上肢に関連した複数の動作を観察させた後、模倣運動を実施し、通常の治療群と比較した結果、麻痺側の上肢運動機能が有意に改善することを報告した。さらに上肢運動中の脳活動を脳イメージングにより調べ、上肢運動機能の改善に腹側運動前野、下頭頂葉、上側頭溝などの部位が関与していることを明らかにした。運動機能障害に対するリハビリテーションにおいても、身体運動練習を導入する前に、目標となる運動を観察すると、鮮明な運動イメージが形成され、運動機能の改善が認められるというAOTの効果について多数報告されている。

III. 模倣運動の臨床応用と自己身体認識

AOTのメカニズムをもとに、他者の運動を観察し、直後または同時に模倣を行う模倣運動がリハビリテーションに応用されている(図1)。模倣運動の具体的な流れは、観察者の脳内で作り出された運動プログラムを、実際の運動出力として実行する一連の処理で説明することができる。他者運動の模倣では、運動を観察してから実行するまでのタイムラグや、運動観察時の模倣者の視点などのパラメータが重要な役割を持つ。観察と実行の時間差が小さいほど、対象となる運動を記憶する負荷は小さくなり、また自己の視点と空間的に一致する一人称視点で運動が呈示されると、模倣がより正確に行われることが知られている。ほぼ同時、かつ一人称視点という、

観察対象の運動と実際の自分の運動が時空間的に整合性の高い状態にあると、対象の運動がまるで自己の運動であるかのように感じることができる。これは、観察対象の運動から自己の運動のレパトリーを探索し、シミュレーションする過程で生じる負荷を軽減することで、適切な運動プログラムが生成されることを示唆している (Jeannerod 2001)。

また、観察している身体が自己の身体の一部であると感じることには、自己身体認識を構成する身体感覚である運動主体感 (sense of agency : SoA) と身体所有感 (sense of ownership : SoO) が重要な役割を持っている (Gallagher 2000)。運動主体感は、「観測している身体運動を引き起こしているのはまさに自分自身である」という感覚であり、身体所有感は「観測している身体がまさに自分のものである」という感覚である。対象とする物体に手を伸ばしたり、把持動作などにおいて手指の形状を変化させる際に、手を自らの意図通りに動かすことができている時には、身体所有感と運動主体感がそれぞれ強く生じる。つまり、観察対象の運動を一人称視点でほぼ同時に模倣できるような環境が備わっていると、観察対象に対して自己身体認識が強く生じ、運動機能の改善に寄与する効果的な模倣運動介入が行われることを示唆している。ただし、重度の運動機能障害をもつ患者においては、観察対象の運動と患側肢が実際に可能な動きとの間に大きな隔たりがあるため、目標となる運動の速度や運動量を調節し、段階的に呈示していく必要がある。

IV. 身体所有感の変化を利用した ニューロリハビリテーション

学習性不使用のメカニズムで前に示したような、負の学習が生じる原因のひとつに、「目標となる運動が達成できないことが罰となり、患側肢の運動が抑制されること」を挙げているが、このような負の学習を断ち切り、患側肢の使用を誘導するためには、患側肢の使用に対する動機づけが必要である。近年、視覚情報や触覚情報を用いて自己身体認識に関わる感覚を操作することで、思うように動かせないという考えや痛みを低減させ、患側肢の運動を抑制する要因を排除するという方法が臨床に应用されている (Bolognini ら 2015)。こうしたアプローチの初期の試みに、ミラーボックスによる錯覚 (Mirror Box Illusion : MBI) を用いたミラーセラピーという方法がある (Ramachandran ら 2009)。これは、幻肢痛を持つ切断患者や、麻痺患者に対し、鏡に写した健側肢の鏡像を呈示して、これまで思うように動くことのなかった患側肢があたかも自らの意志に従って運動しているかのような錯覚を生じさせ、幻肢痛を軽減させる方法である。鏡を通して観察している身体が自己の一部であると認識させることができれば、自己の身体が思い通りに動かせないという考えからの脱却を促し、負の学習が進む要因を取り除く効果も期待できる。さらに、自らの意志にしたがって身体が動くという認識 (運動主体感 : SoA) を高めることが患側肢の使用に対する動機づけとなり、

図1 ヘッドマウントディスプレイを用いた同時模倣運動介入の例。手指関節角度を電子角度計で、2ヵ所の筋から筋電をそれぞれ計測している。

運動機能改善へとつながっていく。ラバーハンド錯覚（Rubber Hand Illusion：RHI）も、多感覚情報を用いて身体所有感を変化させる現象のひとつであり、従来は実験心理学の分野で盛んに研究されてきたが、近年新しいリハビリテーション戦略として臨床に応用する動きもみられている（Christら 2014）。被験者の目の前にゴムでできた偽物の手（ラバーハンド）を置き、視界から隠された本物の手とラバーハンドの両方に、絵筆等で同期した触覚刺激を繰り返し呈示する。すると被験者は次第に観察しているラバーハンド上に触覚刺激を知覚し、目の前のラバーハンドが自分自身の手であるかのように感じるという錯覚が生起する。この錯覚現象は Botvinick ら（1998）によって報告されて以来、数多くの研究者によって追試実験や詳細な検証が行われており、錯覚の生起条件として、触覚刺激と視覚刺激の同期が特に重要であると報告されている。四肢切断などで変容した身体のイメージは、個々の患者の脳内ではそこに実在している身体と異なる状態で知覚されている。それは極めて私的な感覚であるため、外から観測することが困難であり、これらの身体表象について、これまでは患者自身からの聞き取りなどの主観的な方法を用いるしかなかった。しかし、こうした実験心理学的なアプローチによる研究の功績により、さまざまなモダリティからの感覚入力情報を操作し、どのような運動出力が生じるのかを予測するモデルを構築することが可能となった。皮質脊髄路や末梢神経に障害を受け、運動機能を損なっ

た患者には、患側肢に対し運動指令が送られても、実際には適切な運動が生じないという不具合が起きている。このため感覚情報のフィードバックが正しく返らず、運動指令に続く運動予測との間にずれが生じてしまう。これは、患側肢の運動を支配する脳領域で、感覚入力-運動出力の経路の中心的な役割を担う知覚-運動ループが正常に働いていない状態と考えられる。自己身体認知においては、視覚情報が他の感覚情報よりも重要な役割を持つため、前述した身体錯覚により恣意的に操作された視覚情報を入力することで、補助的な運動感覚のフィードバックを与えることができる。その結果、知覚-運動ループの再統合が行われ、適切な運動出力が得られると考えられる。

このような背景のもと、筆者らのグループも、脳卒中片麻痺者を対象とし、模倣運動による介入の際に、ラバーハンド錯覚を用いて麻痺肢の身体所有感を変化させる試みを行った（Aizu ら 2016）。ヘッドマウントディスプレイを通して観察している手と被験者の麻痺手にそれぞれ筆で同期と非同期の触覚刺激を与え、被験者の身体所有感を操作した後、継続して模倣運動を行うよう指示した（図2）。その結果、同期刺激後の模倣運動中における麻痺手の手指運動角度が増大するというデータが観測された。この一時的な運動機能の改善は、これまで述べたように、理想的な運動出力を生成するための視覚フィードバックが付与されたことに起因すると考えられる。この介入を継続することで、使用頻度低下に伴

図2 RHIによる身体所有感の操作を伴った模倣運動介入の例

い変化した脳内身体表現を身体錯覚によって是正する方向へと導き、不使用状態からの脱却を誘導できると考えられる。

自己身体を構成する要素である身体所有感および運動主体感が、模倣運動学習の効率に直接的に寄与するのか、また身体所有感の操作によるリハビリテーションの長期的な効果について、明確なエビデンスが未だ示されていないのが現状ではあるが、知覚を変化させるという極めて非侵襲的な方法で、失われた四肢の運動機能を補うというアプローチは今後のリハビリテーションにおいて重要な役割を持つと考えられる。これらの研究の成果により、自己身体の有感、使用頻度の増大、運動機能の可塑的变化といったキーワードが背後で網羅的につながっていき、今後のニューロリハビリテーションの新たな戦略の礎となることが期待される。

謝辞：本研究の一部はJSPS 科研費新学術領域研究「脳内身体表現の変容機構の理解と制御」(課題番号26120007)の助成を受けたものです。

文 献

- 1) Aizu, N., Sudo, T., Oouchida, Y., et al. : The effect of illusory ownership on imitation behavior in patients with chronic hemiplegia. (submitted), 2016.
- 2) Bolognini, N., Russo, C. & Vallar, G. : Crossmodal illusions in neurorehabilitation. *Front. Behav. Neurosci.*, 9 : 212, 2015.
- 3) Botvinick, M. & Cohen, J. : Rubber hands “feel” touch that eyes see. *Nature*, 391 : 756, 1998.
- 4) Celnik, P., Webster, B., Glasser, D. M., et al. : Effects of action observation on physical training after stroke. *Stroke*, 39 : 1814-1820, 2008.
- 5) Christ, O. & Reiner, M. : Perspectives and possible applications of the rubber hand and virtual hand illusion in non-invasive rehabilitation : technological improvements and their consequences. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 44 : 33-44, 2014.
- 6) Ertelt, D., Small, S., Solodkin, A., et al. : Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *Neuroimage*, 36 : 164-173, 2007.
- 7) Gallagher, S. : Philosophical conceptions of the self : implications for cognitive science. *Trends. Cogn. Sci.*, 4 : 14-21, 2000.
- 8) Grafton, S. T., Arbib, M. A., Fadiga, L., et al. : Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. 2. Observation compared with imagination. *Exp. Brain Res.*, 112 : 103-111, 1996.
- 9) Grèzes, J. & Decety, J. : Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions : a meta-analysis. *Hum. Brain Mapp.*, 12 : 1-19, 2001.
- 10) Jeannerod, M. : Neural simulation of action : a unifying mechanism for motor cognition. *Neuroimage*, 14 : 103-109, 2001.
- 11) Liepert, J., Miltner, W. H. R., Bauder, H., et al. : Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci. Lett.*, 250 : 5-8, 1998.
- 12) Merzenich, M. M., Kaas, J. H., Wall, J., et al. : Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience*, 8 : 33-55, 1983.
- 13) Nudo, R. J., Plautz, E. J. & Frost, S. B. : Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. *Muscle. Nerve.*, 24 : 1000-1019, 2001.
- 14) Oouchida, Y., Suzuki, E., Aizu, N., et al. : Applications of Observational Learning in Neurorehabilitation. *Int. J. Phys. Med. Rehabil.*, 1 : 1-5, 2013.
- 15) Oouchida, Y., Sudo, T., Inamura, T., et al. : Maladaptive change of body representation in the brain after damage to central or peripheral nervous system. *Neurosci. Res.*, 104 : 38-43, 2016.
- 16) Ramachandran, V. S. & Altschuler, E. L. : The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain*, 132 : 1693-1710, 2009.
- 17) Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., et al. : Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cogn. Brain Res.*, 3 : 131-141, 1996a.
- 18) Rizzolatti, G., Fadiga, L., Matelli, M., et al. : Localization of grasp representations in humans by PET : 1. Observation versus execution. *Exp. Brain Res.*, 111 : 246-252, 1996b.
- 19) Rizzolatti, G. & Craighero, L. : The mirror-neuron system. *Annu. Rev. Neurosci.*, 27 : 169-192, 2004.
- 20) Taub, E. : Somatosensory deafferentation research with monkeys : implications for rehabilitation medicine. In : *Behavioral Psychology in Rehabilitation Medicine : Clinical Applications* (ed Ince, L. P.). Williams & Wilkins, New York, 1980, pp. 371-401.
- 21) Taub, E., Uswatte, G. & Elbert, T. : New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nat. Rev. Neurosci.*, 3 : 228-236, 2002.
- 22) Traversa, R., Cicinelli, P., Bassi, A., et al. : Mapping of motor cortical reorganization after stroke. A brain stimulation study with focal magnetic pulses. *Stroke*, 28 : 110-117, 1997.

Abstract

Imitation training with manipulated sensory information in neurorehabilitation

Tamami Sudo* Naoki Aizu** *** Yutaka Oouchida** Shin-ichi Izumi*. **

It is well known that patients with chronic hemiplegia following brain damage often face difficulties in improving motor function, owing to maladaptive changes to cortical representation of the affected limbs. However, frequent training of paretic limbs enlarges their cortical representation by use-dependent plasticity. Nevertheless, these processes interact to produce a downward learning, providing negative feedback from paretic limbs, which results in further 'learned nonuse'. This sensory disturbance leads to a gradual alteration of the representation of the body in the brain ; consequently, there is a failure to generate efficient motor output.

This review describes several kinds of treatment to break this negative loop and to overcome this learned nonuse phenomenon underlying a number of disorders of body representation related to sensory and motor impairment using non-invasive techniques, boosting their multisensory capabilities, weakened by brain damage. We also introduce the effects of illusory ownership, the conscious experience of altered internal body representation induced by patterns of multisensory stimulation, on imitative movement performed by participants from a first-person perspective just after experiencing the crossmodal illusion as an example of therapeutic applications. These clinical applications illustrate the potential of neurorehabilitation for restoring the maladaptive alterations of body representation corresponding to decreased frequency of usage caused by damage of peripheral or central nervous system.

* Graduate school of biomedical engineering, Tohoku University, 2-1 Seiryō-machi, Sendai, Miyagi 980-8575, Japan

** Department of physical medicine and rehabilitation, Tohoku University

*** Department of Rehabilitation, Tohoku University Hospital