解 説

運動障害を機能的に可視化するシステムと再生医療への貢献の可能性

寛 慎 治, 李 鍾 昊

(公財) 東京都医学総合研究所 運動障害プロジェクト*

Quantitative Evaluation of Neurological Disorders and Its Application to Regenerative Medicine in Near Future

Shinji Kakei and Jongho Lee

Movement Disorders Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science*

概要

多くの神経疾患は原因の如何にかかわらず難治であるが, iPS 細胞による再生医療革命により光明が見えつつある。しかし臨床現場における神経疾患の病態評価方法は旧態依然であり, この革命に十分に應えられないように思われる。我々は様々な神経疾患における脳内の複雑な病態を全く新しい方法で分析し, 神経疾患の治療やリハビリを抜本的に革新するための「神経疾患治療ナビゲーター」というシステムを臨床現場と共同で開発中である。その背景と今後の発展の可能性について紹介する。

1. は じ め に

誰しも子供の頃に転んで膝をすりむいた経験があることだろう。大人になっても, 包丁やナイフでうっかり指先を切ることは時々ある。これらの皮膚の傷では, 傷んだ細胞が除去され, 1 週間もあれば新しい細胞で置き換えられてしまう。再生である。ところが脳の障害では, こうはいかない。例えば脳卒中, パーキンソン病などの脳の疾患では, 脳の神経細胞が様々な原因で変性・脱落し, 回路の動作に変調を来し, 身体を動かす脳の仕組みに障害が現れる。脳卒中ではリハビリテーションにより, ある程度の回復が見込める。パーキンソン病では薬による補充療法が有効である。しかし現時点では, 失われた神経細胞が皮膚の傷のように自然修復して治癒に至ることは期待できない。残念ながら, 脳は我々のからだの中で最も再生能の低い器官の一つだからである。そんな中, ご存知の方も多いと思うが, iPS 細胞を利用した再生医療を難病の治療に適用する臨床研究が, 神戸の理化学研究所で 2014 年に開始された。最初に加齢黄斑変性における視機能の低下に対する治療が行われ, 現在それに続く見込みなのだが, パーキンソン病に対するドーパミン細胞移植治療

である。来たるべき最先端治療の機能的評価は, ほぼ確実に古典的な神経学的診断法を中心に行われるはずである。治療技術の進歩が, 診断・評価の技術の進歩を完全に抜き去った状況と言える。本来, 新しい治療法は病態評価の革新を伴うものであり, その意味で現状は理想的とは言えない。そこには突然の iPS 細胞革命という特殊要因もあるが, もう一つ神経疾患の特殊な事情がある。神経疾患のほとんどは現時点でも原因不明であり, 根治的治療が困難である。この神経疾患の診断に最も力を発揮しているのが, 伝統的な神経学的診断法である。これは不断の改良が積み重ねられてきた体系であるが, 驚くべきことに, その主要部分は遅くとも 100 年前には完成し, その後大きく変わっていない。その主な理由は: 1) この診断法が歴史的な名医達の経験と思索を凝縮した, 極めて完成度の高い診断手技であること, 2) 根治的治療が行えない状況では, 診断後の患者さんに更なる負担を強いて追加の評価を行う必要性に乏しかったことの 2 つである。このような状況では, 半定量的ながら, 障害部位および病名の特定に十分な神経学的診断法で足りていた。新たな評価方法が生まれるニーズに乏しかったのである。しかしこれから開発が期待される革命的治療法は, 神経回路の再構築を伴い, 長期にわたるため, 微妙な変化を

* 〒 156-8506 東京都世田谷区上北沢 2-1-6

早期に検出できる高感度の評価システムが必要なのはである。最先端の治療法の評価が主観的で定量的にも大掴みでは、治療法の開発に差し支える可能性もある。

2. 本 論

今から 10 年ほど前に、本稿で紹介する研究に着手したとき、まだヒトの iPS 細胞は存在せず、ES 細胞を用いた実験の再生医療が、受精卵の利用という倫理的な問題も含めて世界的に議論・模索されているところであった。我々自身は脳の運動制御系、中でも大脳運動野および小脳のネットワークの機能を調べているシステム神経生理学の研究者であり、再生医療も神経疾患の臨床も素人であった（それは現在も変わらないが）。しかし、近い将来に夢の治療が実現されるとき、神経疾患の病態評価が現状のままではいけないという予感があった。新しい評価方法の確立に、自分達が動物実験で用いてきた技術や経験を役立てられないかと考えた。幸い我々の問題意識は孤立したものではなく、探してみれば臨床側にも同志が数多くいた。研究所に隣接する東京都立神経病院・脳神経内科部長（当時）の鏡原康裕先生もそんな同志の一人であった。そこで我々は、新しい時代の夢の治療法出現に備えて、随意運動制御機能の新しい定量的評価方法を開発する共同研究を立ち上げた。幸い、良いタイミングで文科省や科学技術振興機構からサポートをいただくこともできた。スタートの時点で、次の 4 つの目標を立てた。①非侵襲的で痛くないシステム；②短時間で完了する運動課題で患者さんの負担が少ないシステム；③運動の障害を機能的観点から定量的に分析し；④医師および医療スタッフが理解しやすい形にデータを提示する。①と②は患者さんの協力を得て、計測を反復して行えるようにするために必須である。患者さんに我慢や努力を強いる計測では、繰り返して行えず、病態を長期に追跡する目的に使えないからである。③は説明が必要である。意外に思われるかも知れないが、脳の運動系は長年調べられて来たが、解剖学的部位と運動制御における特定の機能との対応付けは、ほとんど（驚くほど）なされていない。例えば、運動制御に必須と誰もが疑わない基底核と小脳の、運動制御における本質的な機能の違いは（強化学習 vs 教師有り学習というような「学習様式」の違いでなく）、未だに臨床症状の比較からの大まかな類推の域を出ず、明確な定式化はなされていない。そこで我々は脳部位と機能の対応の分析はあきらめ、「予測」と「修正」という、人間の身体を動かす仕組みの根幹にある、言い換えればその存在が確信できる、2 つの機能的成分を、患者さんの動きの中

図1 計測システムの概要。被験者は、「マニピュランダム」と呼ばれる 2 自由度の機械装置を手首で操作し、コンピュータ画面上のカーソルの位置をコントロールする。マニピュランダムで計測される手首の動きを分析して、図 2 に示すような情報を抽出する。

から探し出す方針を定めた。これが抽出されれば④のようにデータを分かり易く提示することは必然であろう。また被験者の行う運動課題は、患者さんや高齢者を前提に、それまでの定石であった速い運動の代わりに、ゆっくりとした目標追跡運動を採用した。後で説明するように、このゆっくりとした追跡運動の採用が予測と修正の分離の鍵であった。

その後の予測と修正の分離に至る数年間の試行錯誤を手短かにまとめてみる。我々は、多数の患者さんとボランティアの方々の協力のおかげで、予測的運動と修正運動の 2 つの成分を分離・評価できる世界初の分析システムを開発した（図 1）。図 2 はこのシステムの分析対象であり、随意運動を行う際に推定される脳の働きを機能的観点から模式化している。最初に、左端の「目標の動き予測」が「予測」モジュールに入り、予測制御の運動指令が「身体」に出力される。この予測的運動指令による「手首運動の予測」の情報が「目標の動き予測」と比較される。必要に応じて「修正」モジュールで修正の運動指令が生成され、「身体」に出力される。実際の予測と修正は同時並行で進むため、従来の研究では両者の分離が困難であった。ところがこの運動課題では、目標が非常にゆっくりと動くため、予測的に目標を追跡する動きが低周波となる。一方、修正はより速く行われ、予測的動きより高周波の動きとして現れるため、2 つの成分はフーリエ変換で容易に分離できる。この単純なアイディアによって、それまで実現できなかった予測と修正の分離・評価が可能になり、このシステムに関連して、これまでに国内特許 2 件、米国特許 2 件を取得済みである^{1,2)}。

図 2 の予測的制御器はフィードフォワード制御器とは異なることを強調したい。定義により、フィードフォワード制御では運動指令が事前に決められている。運

図2 運動制御の予測と修正の分離。予測と修正の動きは、筋活動の手前で足し合わされるため、単独の成分を見ることができない。このシステムでは2つの成分を低周波と高周波に振り分けるように運動課題をデザインしたため、高速フーリエ変換 (FFT) で分離可能になった。e.c.: efference copy, s.f.: sensory feedback.

動が始まったら、運動指令の修正はできない。かつて生理学者が多用していた (臨床では未だに多用されている)、いわゆる「運動プログラム」なる言葉は、まさにこのフィードフォワード制御を想定したものであった。ところが近年、フィードフォワード制御の代表例とされてきたサッケードや腕の“ballistic”な運動において、運動開始から0.2秒足らずで「プログラムが修正」される例が多数報告された³⁻⁶⁾。これはフィードフォワード制御の定義に反する。その結果、一般的な随意運動でのフィードフォワード制御に懐疑的な研究者が優勢となっている。それに代わる枠組み³⁻⁶⁾が「最適フィードバック制御」である。図2はそれを踏まえたものになっている。最適フィードバック制御では、フィードフォワード制御のように運動指令を初めから終わりまで予め決めることはない。現在の運動指令のコピー (efference copy, e.c.) と感覚情報 (sensory feedback, s.f.) を統合し、少し先の身体の状態を予測し、その予測により、更に次の短い期間の運動指令を生成するプロセスを繰り返す。つまり短期予測をベイズ的な枠組みで更新しながら進むと考える。この考え方は本質的に、工学分野における状態フィードバック制御を使ったモデル予測制御 (Model predictive control)⁷⁾ またはその実時間への実装方法を⁸⁾、生体の運動制御に移植したものと考えられる。現在のところ、予測のための順モデル (またはその一部) (図2) が小脳にあるとする仮説が最有力であるが、小脳が順モデルとして働くための必要条件さえ十分に検証されておらず、神経

図3 神経疾患治療ナビゲーターのイメージ。図2のシステムで得られる運動制御の2つの指標を、患者さんの病態指標として利用し、治療開始から治療目標に向かってガイドする。

科学の今後の重要課題の一つである。

3. おわりに

最後に、この分析システムでどのように神経疾患の病態評価を行い、治療のガイドにつなげていくのかの展望を簡単に説明する。患者さんの運動から予測と修正の2成分を分離し、各成分の誤差 X と Y を計算すれば、その時の患者さんの脳機能を評価する2つの指標の組 (X, Y) が得られる。この座標が、患者さんの運動機能の回復を反映して動くことになる。検査を繰り返し行い、患者さんの「病態座標」を次々にプロッ

トすると、患者さんの病態変化を表すグラフが得られることになる（図 3）。疾患毎に多くの患者さんで「履歴」を蓄積し、地図上の「道」として書き込んでいけば、新しい患者さんについても、その履歴の位置により、今後どのような病態経過を示す確率が高いか、予測可能になるであろう。予測が出来れば、それに対する対策（つまり治療）も立て易くなるはずである。これが、我々が提案する「神経疾患治療ナビゲーター」のコンセプトである。なお、指標の数が 2 個なら 2 次元平面、 n 個なら n 次元の高次元空間が、患者さんの病態を表す病態空間となる。一般に次元が高いほどパターンの分離がし易くなるため、より多くのパラメータを使った病態空間を構築中である。「ナビゲーター」の現状は、未だプロトタイプの段階であり、本格的に再生医療の最前線に立つ力はない。これから脳卒中、パーキンソン病、脊髄小脳変性症等で多数の患者さんからデータを蓄積し、それぞれの「地図」となるデータベースを作成する、学問的にも実用的にも腕力を要する課題が待ち構えている。しかしこの研究を始めた当時は「夢」であったシステムが、実現に向けて前進してきたことも事実である。様々な神経疾患の再生医療が本格的に実用化されるのは、しばらく先になりそうであり、10 年後の再生医療への貢献を目指して開発を進めていきたいと考えている。

参 考 文 献

- 1) Todorov, E., Jordan, M. (2002): Optimal feedback control as a theory of motor coordination, *Nat. Neurosci.*, Vol.5, pp.1226–1235.
- 2) Shadmehr, R., Smith, M.A., Krakauer, J.W. (2010): Error correction, sensory prediction, and adaptation in motor control, *Annu. Rev. Neurosci.*, Vol.33, pp.89–108.
- 3) Franklin, D.W., Wolpert, D. (2011): Computational mechanisms of sensorimotor control, *Neuron*, Vol.72, pp.425–442.
- 4) Scott, S.H. (2012): The computational and neural basis of voluntary motor control and planning, *Trends Cog. Sci.*, Vol.16, pp.541–549.
- 5) Lee, J., Kagamihara, Y., Kakei, S. (2007): Development of a quantitative evaluation system for motor control using wrist movements — an analysis of movement disorders in patients with cerebellar diseases, *Rinsho Byori*, Vol.55, pp.912–921.
- 6) Lee, J., Kagamihara, Y., Kakei, S. (2008): Quantitative evaluation of movement disorders in neurological diseases based on EMG signals, *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, Vol.2008, pp.181–184.
- 7) Camacho, E.F., Alba, C.B. (2007): *Model Predictive Control*, 2nd ed., New York, NY: Springer.
- 8) Ohtsuka, T., Fujii, H.A. (1997): Real-time optimization algorithm for nonlinear receding-horizon control, *Automatica*, Vol.33, pp.1147–1154.