

氏 名 加藤 健治

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 1692 号

学位授与の日付 平成26年3月20日

学位授与の要件 生命科学研究科 生理科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 Restoration of Volitional Motor Control via an Artificial Neural
Connection

論文審査委員 主 査 教授 南部 篤
教授 伊佐 正
教授 小松 英彦
教授 北澤 茂 大阪大学

論文内容の要旨
Summary of thesis contents

It is estimated that over 5,130,000 people over the world each year are attacked by stroke or spinal cord injury (SCI) which often lead to paralysis and impairment of their daily living activities. Paralysis following stroke or SCI is mainly attributed to the interruption of descending pathways from the motor centers to the spinal motor neurons, although some neural circuits located above and below the lesion sites would remain functional. An artificial neural connection (ANC) is a promising closed-loop neural prosthesis which bridges the damaged neural pathways by artificially reconnecting the preserved neural structures, thereby has a potential to compensate for the functional impairment of their extremities. However, to achieve the skilled control with ANC, subjects need to learn the causal relationship between input and output signal of ANC. Recent studies have demonstrated that monkeys could learn to use their cortical activity to control functional electrical stimulation of muscles which were transiently paralyzed by nerve block. However, it remains unclear whether individuals with damaged-brain after stroke have an essential adaptability to control their paretic limb with a novel ANC. And if so, the neural mechanism underlying such adaptation process to ANC is still unknown.

To answer this, first, in Part I of this thesis, I investigated the effects of introducing an artificial cortico-muscular connection (ACMC) in a paretic monkey that had a unilateral stroke at the corona radiata level, and examined whether monkeys with extensive subcortical damage had an adequate adaptability to control ANC to restore one-dimensional goal-directed movement. The ACMC detects the arbitrary-discriminated high-gamma neural oscillations recorded from motor related areas as the input signal, and converted in real-time to activity-contingent electrical stimuli delivered to the paretic muscle as the output signal. As a result, I found that although the corticofugal fibers and the striatum were extensively damaged, adaptation to ACMC was rapidly induced by modulation of the input signal in the arbitrarily-selected high-gamma frequency range for ACMC. The input signal was selected from randomly-assigned single electrode in each session, however, the monkeys were flexibly adapted to ACMC using signals from various electrodes placed either in the premotor (PM), primary motor (M1), or primary sensory (S1) cortices.

Second, in Part II of this thesis, for realization of application of ANC to human with less invasive approach, I developed an artificial recurrent connection (ARC) from muscle activity to peripheral nerve, and confirmed whether healthy individuals also could be adapted to ARC. In this paradigm, the ulnar nerve was stimulated in proportion to activation of the muscle homonymous or synergistic to those innervated, which boosted the on-going activity of the homonymous muscle and

(別紙様式 2)
(Separate Form 2)

wrist movement during the visually-guided reaching task around the wrist. As a result, I found that participants also could rapidly get adapted to the ARC into the volitional control of hand by decreasing the descending commands to homonymous muscle. Adaptation process was depending upon the input muscle, the descending inputs to synergist muscle was decreased in ARC with homonymous muscle whereas increased in with synergist muscle, suggesting that the participants could utilize ARC by learning input-output relationship of ARC triggered from controllable and readily recorded muscle activity.

In both studies, the subjects could flexibly get adapted to control the arbitrarily-assigned input signal of cortical activities in monkey with stroke (Part I), or the muscle activity in healthy individuals (Part II). Previous studies of operant conditioning of neural activity using biofeedback have shown that cells in PM, M1, or S1 with no discernable relation to muscle activity could be volitionally modulated after brief practice sessions. However, a big difference between previous studies and current study was that my paradigm did not set operant conditioning task before ANC session, which might have given the opportunity to learn to associate the input signal with a computer cursor. This suggested that the monkeys with stroke as well as healthy individuals had capacities to learn the causal link between arbitrarily-selected input signal and output wrist movement thorough stimulation without associating the input signal with a cursor in pre-operant conditioning task. Therefore, these results could expand the possible range of picking up the controlling signals for brain machine interfaces (BMIs) with wide clinical application.

In conclusion, these findings indicated that monkeys with stroke as well as healthy subjects had an adequate adaptability to control the novel ANC by learning causal input-output relationship of ANC, suggesting that ANC is a promising future approach to restore the impaired motor function of paretic extremities in stroke or SCI patients.

Summary of the results of the doctoral thesis screening

脳梗塞による運動機能障害は、大脳皮質と脊髄間を結ぶ下行路が切断されているために起こるが、損傷領域の上位に位置する大脳皮質や、下位に位置する脊髄・末梢神経・筋はその機能を失っているわけではない。従って、機能の残存している大脳皮質より神経活動を記録し、損傷領域を超えて下位の神経構造へ、神経活動依存的な電気刺激を送る「人工神経接続」によって、失った随意運動機能を再建できる可能性がある。本出願者は、その人工神経接続に対する適応過程を明らかにする目的で、脳梗塞モデルサルでの大脳皮質-筋間の人工神経接続、及び健常成人による筋-末梢神経間の人工神経接続に対する運動適応過程とその神経メカニズムについて検討した。

第一の研究として、3頭のサルを用いレンズ核線条体動脈或いは前脈絡叢動脈を結紮することにより脳梗塞モデルサルを作成し、大脳皮質の神経活動に依存した電気刺激を麻痺筋へ与えることによって大脳皮質-筋間の人工神経接続を施し、失った麻痺筋の随意運動機能を再建できるか検討した。大脳皮質-筋間の人工神経接続は、大脳皮質前頭葉へ慢性留置したシート状電極のうち1極を任意に選択し、記録された脳活動より高γ帯域(80-120Hz)の特徴的な波形を検出し、その検出頻度に依存して電気刺激の強度と周波数を変調させることにより達成した。人工神経接続切断時では麻痺手の随意制御ができなかったが、人工神経接続中には、随意的に麻痺手の運動を制御することに成功した。さらに、一次運動野、運動前野、一次体性感覚野におけるいずれの脳活動を使っても、麻痺筋の随意制御は可能であり、手関節力制御タスクの成績は時間に伴って有意に向上した。その学習に関わる神経メカニズムを調べたところ、人工神経接続への入力信号を効果的に増加させることによって、自己学習できることがわかった。さらに、この入力信号の増加は、入力電極以外の領野を超えても起きており、学習後には、入力電極において最も顕著であることが明らかとなった。これらの結果は、脳梗塞サルであっても、自ら脳活動を大規模に再編成させて新規な大脳皮質-筋間の人工神経接続に対して自己適応し、失った手の随意制御を再建できることを示唆している。

さらに第二の研究として、人工神経接続の臨床応用を目指して、筋-末梢神経間の人工神経接続に対する運動適応過程を健常成人において検討した。本研究では、手関節屈筋活動に依存した電気刺激を、その筋を支配する尺骨神経に与えることにより人工神経接続を施した。人工神経接続直後は、被験者は手の位置を制御することができず、運動軌跡が標的を行き過ぎてしまうが、20分の訓練後には正確に標的へ到達することができるようになった。その後、人工神経接続を突然切断すると、再び手の位置制御ができなくなり運動軌跡は標的に届かない位置で止まった。これらの結果は、被験者が脊髄への下行性入力を減少させることによって、筋-末梢神経間の人工神経接続に自己適応できることを示唆している。

以上、本研究は、ヒト、動物は脳活動・筋活動を自ら柔軟に変化させることによって新規な人工神経接続に対する入出力関係を自己学習し、適応できることを示すものであり、将来、このような神経代替方法によって、脊髄損傷・脳梗塞等で失った四肢の随意運動機能を補綴する基礎的なメカニズムの理解に、重要な貢献をなすものである。実験方法は適

(Separate Form 3)

切に考えられ、導かれている結論も妥当であり、それらは明快かつ平易な英語で記載されている。これらのことから本論文は、学位論文として十分にふさわしい内容であるものと結論された。