

令和元年度研究開発成果概要書

採 択 番 号 : 18701  
研究開発課題名 : 脳機能補完による高齢者・障がい者の機能回復支援技術の研究開発  
副 題 : 外骨格ロボットと脳機能ニューロフィードバックによる身体および認知・感覚運動機能の ICT を活用したリハビリテーションシステムの開発

(1) 研究開発の目的

本提案では、計算論的神経科学および機械学習アルゴリズムに基づいて、高齢者のいきいきとした暮らしをサポートするための技術基盤創出を目的とする。すでにデータ駆動での高度な脳活動計測・解析技術の開発や、脳活動に応じた外骨格ロボット制御によるリハビリテーション応用で実績のある提案者らがこれら保有する技術を融合させ、全国の医療機関および代表機関に併設された医療クリニックと緊密に連携し、①身体機能リハビリテーションシステムの開発と②認知・感覚運動機能の維持とリハビリテーションシステムの開発を行う。具体的には、外骨格ロボット端末の操作インタフェースと自律制御システムの開発およびニューロフィードバックを可能とする脳内ネットワーク推定のための脳活動解析手法の開発を実現する。加えて、①②を実施するために必要な③「高齢者データベース」の構築と管理を行う。

(2) 研究開発期間

平成 28 年度から令和 2 年度 (5 年間)

(3) 実施機関

株式会社国際電気通信基礎技術研究所 (ATR) <代表研究者>  
学校法人関西医科大学  
学校法人兵庫医科大学  
社会医療法人大道会森之宮病院  
学校法人慶應義塾  
国立大学法人東京大学  
学校法人昭和大学  
京都府公立大学法人京都府立医科大学  
国立大学法人京都大学  
国立大学法人広島大学

(4) 研究開発予算 (契約額)

総額 1,000 百万円 (令和元年度 200 百万円)  
※百万円未満切り上げ

(5) 研究開発項目と担当

研究開発項目 1 : 身体機能リハビリテーションシステムの開発

研究開発項目 1-1…安全で操作性の良い外骨格ロボット端末操作インタフェースの開発 (ATR)

研究開発項目 1-2…機械学習による大量インタラクションログからの外骨格ロボット端末自律化技術の開発 (ATR)

研究開発項目 1-3…操作入力と状態モニタリングデバイスを持つインタラクションログ収集システムの実装 (ATR)

研究開発項目 1-4…在宅リハビリテーション患者に対する外骨格ロボットの治療効果に関する検討（関西医科大学）

研究開発項目 1-5…個々の障がい者に最適なニューロリハビリテーションプログラムを提供するシステムの構築（兵庫医科大学）

研究開発項目 1-6…外骨格ロボット端末の脳卒中患者に対する臨床実証の実施（大道会森之宮病院）

研究開発項目 1-7…外骨格ロボット端末制御の機能障害を有する患者における評価（慶應義塾大学/リハ科）

## 研究開発項目 2： 認知・感覚運動機能の維持とリハビリテーションシステムの開発

研究項目 2-1…多人数の高齢者の脳活動データおよび生体データの収集（ATR）

研究項目 2-2…軽度認知症の高齢者の脳活動データの収集（東京大学）

研究項目 2-3…健常高齢者および軽度認知機能障害～初期・軽症の認知症患者を対象とした行動および脳活動データの収集（慶應義塾大学/精神科）

研究項目 2-4…高次脳機能障害の脳活動データを収集（昭和大学）

研究項目 2-5…うつ傾向のある高齢者の脳活動データを収集（京都府公立大学法人京都府立医科大学）

研究項目 2-6…健常高齢者および精神病症状を示す高齢者の脳活動データを収集（京都大学）

研究項目 2-7…健常高齢者およびうつ傾向のある高齢者の脳活動データを収集（広島大学）

研究項目 2-8…認知・運動機能の低下の原因となっている結合を診断するシステムの開発（ATR）

研究項目 2-9…大型装置を用いたニューロフィードバックによる脳内ネットワークの治療（ATR）

研究項目 2-10…簡易型脳活動計測装置を用いた診断およびトレーニング・リハビリ・習慣形成方法の提案システムの開発（ATR）

## 研究開発項目 3： データベースの構築と管理・運用

研究項目 3-1…多人数の高齢者の脳活動データの管理・運営（ATR）

## (6) 特許出願、外部発表等

		累計（件）	当該年度（件）
特許出願	国内出願	4	2
	外国出願	0	0
外部発表等	研究論文	38	12

	その他研究発表	184	58
	標準化提案	0	0
	プレスリリース・報道	7	2
	展示会	2	2
	受賞・表彰	2	0

(7) 具体的な実施内容と成果

研究開発項目 1： 身体機能リハビリテーションシステムの開発

研究開発項目 1-1：安全で操作性の良い外骨格ロボット端末インタフェースの開発（ATR）

参画医療機関にてロボット端末を用いた計測を進めた。また、上肢用および下肢用ロボット端末において機構の改良および計測項目の追加を実現した。具体的に、上肢用ロボット端末に関しては、制御端末を省配線化するとともに空気圧バルブと基盤はコンパクト化することで外骨格ロボット端末システムの着座面である椅子の下に格納可能とした。また、肘トルクセンサを2軸に拡張することで計測精度を向上させた。下肢用ロボット端末に関しては、装置自体の省配線化およびコンパクト化を行うことでレッドミル上だけでなく屋内での自由な平地歩行においても計測を可能とした。また、歩行運動に合わせて生じる、本来の機能に無関係な横揺れを抑制するための構造を追加した。

研究開発項目 1-2：機械学習による大量インタラクションログからの外骨格ロボット端末自律化技術の開発（ATR）

療法士が行っている介入をロボットに模倣させるための新たな自律制御フレームワークを開発した。これまでの参画医療機関との連携により、療法士は個々のリハビリテーション戦略に基づき介入を実施していることが分かった。そのような療法士の個人技能に対応した介入方法を外骨格ロボット端末の制御で実現するためには、実際の介入データに基づく学習手法が適している。そこで、本年度はロボットのアクチュエータをユーザが簡易に操作可能なコントローラを設計し、システムモデルを必要としない Human-In-The-Loop 学習手法を適用することによってロボット制御則を最適化するフレームワークの実現可能性を健常者実験によって検証した。

研究開発項目 1-3：操作入力と状態モニタリングデバイスを持つインタラクションログ収集システムの実装（ATR）

各臨床機関で集積しているインタラクションログデータを保守・管理するためのローカルネットワークで構築されたロボット制御システムのネットワークに Network Attached Storage (NAS) を追加し、制御システムに蓄積されたインタラクションログデータをミラーリングするシステムを構築した。また、遠隔リハに向けてロボットの GUI や音声、動画を ATR と臨床拠点間で共有する遠隔モニタリングシステムを試作した。さらに、これまで臨床プロトコルに準じてロボットのトライアル条件をシーケンス化する機能を開発してきたが、さらに細かい臨床ニーズに対応するため、プロトコルを状態遷移化し、細かい条件分岐やビジュアルキューとの連動が可能な機能を開発した。

研究開発項目 1-4：在宅リハビリテーション患者に対する外骨格ロボットの治療効果に関する検討（関西医科大学）

● 末端効果器型ロボットによる訓練項目設定

下肢機能改善を目的に開発した末端効果器型ロボットの治療効果に関する臨床試験を実施した。関西医科大学デイケアセンター・香里に通院中の要支援もしくは要介護高齢者 15 名を無作為に割付けてステッパー・ロボット実施群と通常訓練群で歩行速度などの歩行関連指標について検討したが、両群に明らかな差は同定できなかった。その原因として、片麻痺患者に比較して高齢者

では立脚後期の推進力が歩行能力に与える影響が少ないことが考えられる。ステッパー・ロボットによる足関節機能の変化を歩行制御へ汎化させるため、次年度は立脚後期の推進力を意識させた歩行制御を獲得させる練習を追加して実施する。

- 治療効果検証のための評価法の確立

末端効果器制御による足関節制御ロボットを用いた訓練によって、片麻痺歩行における麻痺肢推進力の改善が期待できる患者（いわゆる‘responder’）の特徴分析をデータ駆動の方法論を用いて抽出した。その結果、麻痺肢踵接地時の非麻痺肢膝関節回旋角度などが抽出され、足関節制御ロボットの適応判断の指標として検討する。

- 通信システムの構築

治療あるいは評価時データをタブレット端末で遠隔モニタリングするシステムを施設間において試用した。

- 在宅患者に対する末端効果器型ロボット療法

附属病院およびデイケア香里において 15 名の要支援・要介護高齢者、片麻痺患者に対して末端効果器型ロボット療法を実施し、治療介入後における歩行機能評価を実施した。

研究開発項目 1-5…個々の障がい者に最適なニューロリハビリテーションプログラムを提供するシステムの構築（兵庫医科大学）

前年度に引き続き CI 療法の運動学習理論を基盤としたロボット支援による効率的なリハビリテーションを実現するため、上肢機能障害の程度に応じたアシスト量によって上肢訓練のタスクの難易度調整をすることができる上肢外骨格ロボット端末の研究開発を行った。開発中の上肢外骨格ロボット端末を上肢機能障害のある脳卒中患者に適用して実証実験を行い、関連データを収集した。実証実験では、ARAT の「つかみ」サブテストで用いる一番小さいブロックを選択し、手元から上段へ移動させる運動を実験タスクとした。そして、その際の物体移動にかかる時間を計測することで患者に対するタスク難易度を捉え、上肢外骨格ロボット端末によるアシスト率の違いによって難易度が調整できるのかを検証した。また、肩関節 1 軸のみの制御は生理的な肩関節の動きを制限するため、多軸に遊動可能な機構を上肢外骨格ロボット端末に追加した。今後は手指の運動障害の程度に応じてタスクの種類にバリエーションを持たせるためにタスク内容を改善する。

研究開発項目 1-6…外骨格ロボット端末の脳卒中患者に対する臨床実証の実施（森之宮病院）

- 上肢用外骨格ロボット端末の脳卒中患者に対する臨床実証の実施

最適なアシスト下で患者の上肢機能練習を提供できるよう、外骨格ロボット端末の仕様改善や制御プログラムの改良を継続的に行った。臨床実証は UMIN (University hospital Medical Information Network) に登録したプロトコールに従い、健常人 10 名(累積 38 名)、脳卒中患者 7 名(累積 34 名)で実施した。成果については ISPRM (International Society of Physical and Rehabilitation Medicine) 2019 で発表し、機器の展示も ATR と共同で行った。一方、患者における肘トルク測定が、肩屈曲運動に生じる屈筋共同運動のパターンによって誤差が生じる可能性が確認されたためセンサーの改良を行う。

- 下肢用外骨格ロボット端末の脳卒中患者に対する臨床実証の実施

空気圧人工筋を用いて歩行周期にあわせ可変的に左右独立に免荷を行う歩行練習(phasic body-weight support)ロボットに対し、倫理委員会で承認されたプロトコールに基づきロボット端末の仕様や制御プログラムを検証するため、健常人 4 名、脳卒中患者 10 名でデータを取得した。患者に対する検証結果については ISPRM (International Society of Physical and

Rehabilitation Medicine)2019、2019 Annual Meeting of American Society of Neurorehabilitation、49th annual meeting of society for neuroscience で発表し、ISPRM では機器の展示も ATR と共同で行った。

研究開発項目 1-7…外骨格ロボット端末制御の機能障害を有する患者における評価（慶應義塾大学/リハ科）

脳卒中片麻痺患者 2 例で、三角筋前部の筋活動をトリガーとする上腕に装着した外骨格ロボット端末駆動による他動的な肩関節屈曲運動を行い、安全性の検証を行った。ロボットでの介助範囲、介助量の検討がなされ、疼痛の出現等の有害事象を認めず、症例数増加が可能と判断された。また、このロボットを駆動させるためのトリガーとして選定された三角筋前部筋活動を治療介入として使用するにあたり、アシスト下において他の筋との協調性に着目し、筋間の協調性を解析し麻痺の程度もしくは臨床像との対応を検討した。まず、麻痺の重症度別でみた場合、肩屈曲が自力で 90 度以上可能な患者ではロボットのアシスト量が増えるにつれて三角筋前部の筋活動は減少していたが、肩屈曲が自力で 90 度以下の重度麻痺患者でロボットのアシストによって運動が足されることにより、筋活動が増加することがわかった。筋協調の観点では、アシストにより上腕二頭筋、大胸筋、僧帽筋といった筋の過剰な活動（共同運動パターン）を修飾できることが確認された。これらの知見を元に、これまでの三角筋をトリガーにするという戦略に加えて、重カアシスト訓練という方向性を導出した。

研究開発項目 2： 認知・感覚運動機能の維持とリハビリテーションシステムの開発

研究項目 2-1…多人数の高齢者の脳活動データおよび生体データの収集（ATR）

統一プロトコルによる多人数の高齢者の脳活動データおよび生体データの収集の準備の実施と収集を実施した。具体的には、高齢者を含む幅広い年齢層の被験者のリクルートにより、安静時脳活動データ、認知機能の行動データ、および心理検査による臨床評価尺度の収集を行った。このリクルート体制およびデータ収集システムを用いて、今年度延べ 54 名（60 歳から 81 歳、平均年齢 68.4 歳）の高齢者のデータ収集を実施した。

研究項目 2-2…軽度認知症の高齢者の脳活動データの収集（東京大学）

健常高齢者 4 名を対象として、MRI 撮像（安静時脳機能画像など）を施行し、また各種神経心理指標を取得した。

研究項目 2-3…健常高齢者および軽度認知機能障害～初期・軽症の認知症患者を対象とした行動および脳活動データの収集（慶應義塾大学/精神科）

以下の 5 つのプロジェクトにおいてデータ集約を行った。

- 健常データベース研究：119 症例が登録されている（CBT 健常群、親子研究子ども、自動車研究症例を含む）。目標症例数は 250 症例であり、2020 年度も症例登録を進めていく。
- CBT 研究：目標症例数 38 名中、全例の組み入れが終了し、1 年後のフォローアップ評価が 2020 年 4 月に 1 名予定されているのみで評価も終了となる。ベースラインの結果を健常者と比較し論文化した (NeuroImage:clinical 2019)。RCT のプロトコルも論文化した (BMJ Open 2020)。半年後評価までを含めた RCT はデータクリーニングを終え、投稿準備中である。
- ECT 研究：20 症例が登録されている。ECT 施行前後で Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) 総得点にて計測されるうつ病の重症度は改善を示した。中間解

析にて ECT 施行前後で機能的結合性が変化する傾向、海馬を中心として灰白質の容積が ECT 施行前後で増加する傾向、白質が変化する傾向が確認された。これらの結果はいずれも、先行研究と合致するものであり現時点での ECT 施行の信頼性、妥当性ならび MRI 検査の信頼ならびに妥当性を示唆していると考えられる。

- うつ病親子研究：77 症例が登録されている（全症例疾患群）。引き続き疾患群の症例登録を進めていくとともに、対象群（健常群）の症例登録の準備も進めていく。
- 自動車研究：39 症例が登録されている。得られたデータの解析を行い、路上走行能力を予測する機械学習アプローチについて検討した論文を現在投稿している。

#### 研究項目 2-4…高次脳機能障害の脳活動データを収集（昭和大学）

慶應大学三村 G と連携して、遂行機能、注意などの認知機能のドメインにおいて様々な程度の異常を認める発達障害群の安静時の脳活動、実行機能やワーキングメモリに関する臨床データを収集し、処理速度・注意シフト機能などに焦点を当てて解析を行った。また、成人発達障害群を対象に、注意や視点の維持・切り替え機能に関する実験等を行い、同機能の特性と、柔軟性や利他性との関連について調べた。また、昭和大学発達障害外来を受診する成人発達障害症例を対象に、詳細な症例検討を行い、多様な疾患によって生じる認知機能障害の背景機序を解明するための手掛かりとした。さらに、反復性経頭蓋磁気刺激法を用いた実験を行うことで、側頭頭頂接合部と柔軟性や認知的バイアスとの因果関係を検証する実験を継続して行った。

#### 研究項目 2-5…うつ傾向のある高齢者の脳活動データを収集（京都府公立大学法人京都府立医科大学）

60 歳以上の健常高齢者 22 人および軽度認知障害患者高齢者 15 人の認知機能の行動データと fMRI 装置による安静時の脳活動データ収集を実施した。若年者において内受容感覚と salience network の関連が示唆されているが、高齢者において関連しているかどうかは不明である。そこで、60 歳以上の高齢者 27 人（平均年齢 77.3±6.2 歳、女性 19 人）を対象とし、内受容感覚と salience network との関連性について安静時 fMRI を用いて調べた。その結果、加齢とともに後頭葉の活動が低下し、前頭葉の活動が亢進するという”posterior anterior shift in aging (PASA)”が高齢者において内受容感覚を正確に保つために重要な役割を果たしている可能性を示唆する結果が得られた。

#### 研究項目 2-6…健常高齢者および精神病症状を示す高齢者の脳活動データを収集（京都大学）

京都大学医学部附属病院でリクルートされ、京都大学医学部附属脳機能総合研究センターの MRI で撮像された健常中高齢者および精神病症状を示す中高齢者のデータを整理し、データベースにアップロードした。脳 MRI データは、76 名の健常中高齢者、46 名の精神病症状を示す中高齢者のデータをアップロードした。

論文としては、昭和大学と共同で自閉症スペクトラム障害の意思決定・自己中心的バイアスと寛容性について、意思決定と側頭頭頂結合部の関連性について報告した (Tei et al 2019, Fujino et al 2019, Fujino et al 2019)。

#### 研究項目 2-7…健常高齢者およびうつ傾向のある高齢者の脳活動データを収集（広島大学）

高齢者 107 例（うつ傾向のある 67 例（双極性障害 26 例、大うつ病性障害 41 例）、健常者 40 例）のデータサンプリングを行った。また、31 年度にはうつ傾向を伴う患者と健常者の DTI データを用いて、脳白質繊維走行への認知機能の影響を検討した。その結果、双極性障害は、うつ病および健常対照に比較して、脳梁体部で拡散異方性の低下と注意維持の成績低下を認め、両者の間に有意な相関を認めたことから、双極性障害に観察される注意機能障害は脳梁体部の白質線維の微細構造異常と関連する可能性が示唆された。

研究項目 2-8…認知・運動機能の低下の原因となっている結合を診断するシステムの開発 (ATR)

加齢に関連する脳ネットワークを特定するため、20代から60代まで多年齢層大規模(232人)安静時のfMRIデータを解析した。特に、全脳を10個の解剖的なネットワーク(前頭葉、運動野、島、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、辺縁系、小脳、基底核、脳幹)に分けて、ネットワーク間機能的な結合の加齢効果を解析した。小脳と辺縁系、側頭葉と運動野の結合は、年齢と負の相関が見られた。後頭葉内部の結合は、年齢と正の相関が見られた。加齢と共に、これらの結合の変動は、情動、運動または認知機能の変動が反映されているかと考えられている。今後、ネットワーク間の機能的な結合から、年齢を予測するモデルの作成を検討する。

研究項目 2-9…大型装置を用いたニューロフィードバックによる脳内ネットワークの治療 (ATR)

fMRIを用いたニューロフィードバック法開発の評価のため、昨年度までに行った結合ニューロフィードバック実験のデータを線形混合効果モデルで解析した。結果として、ニューロフィードバック中に操作対象とした左前頭頭頂ネットワーク内部の結合は変化が観察されなかった。一方で、同じネットワーク内部の活動レベルは、5日間連続の訓練において一日内では減少していたが、日毎に増加していた。さらに、作業記憶の成績はニューロフィードバック訓練から1ヶ月以上後の追跡調査において向上していた。この成績の向上は一日内の脳活動の減少の小ささと相関し、訓練への注意の持続が成績の向上と対応していたことを示唆する結果が得られた。

研究項目 2-10…簡易型脳活動計測装置を用いた診断およびトレーニング・リハビリ・習慣形成方法の提案システムの開発 (ATR)

- 簡易型脳活動計測装置を用いた2種類のトレーニングシステムの開発を行った。

1) EEG マイクロステートニューロフィードバック

高齢化に伴う認知機能の低下を回復させることを最終目標に、①EEG マイクロステートを特徴量としたニューロフィードバックシステムの開発、および②そのシステム検証のための若年健常者におけるニューロフィードバック訓練を行った。その結果、①では細かいパラメタを予備実験により決定し、実施可能なものとして完成させた。②ではそのシステムを用いて、5名の若年者が連続1週間のトレーニングを完遂し、結果として想定された学習効果を認めた。よって当初の計画通り、最終年度に高齢者を対象としたEEGニューロフィードバックの効果検証を行う準備が整った。

2) EEG ワインドワンダリングニューロフィードバック

マインドワンダリング(注意散漫な状態)になっていることに気がつく能力を高めることを目的としたニューロフィードバックシステムを開発した。一般健常者37名を対象とした二重盲検RCTにより、このニューロフィードバックが、マインドワンダリングへの気づきを示す神経・行動指標を高めることを証明した。このニューロフィードバックシステムの簡易化と、長期的な効果の実証を目的とした研究の準備を開始した。

- 習慣形成の障害を説明する数理モデルの構築と実データによる検証

習慣形成方法提案システムの一環として、習慣形成の障害が問題となる精神疾患及び健常者の意思決定課題データにおいて、Sequential Model-based Global Optimization (Tree-structured Parzen Estimator Approach)を用いて、計算論モデルのパラメータ推定を行った。計算論モデルから予測された通り習慣形成の障害が問題となる精神疾患においては、正の報酬予測エラーと関連するトレースファクター( $\nu+$ )と負の報酬予測エラーと関連するトレースファクター( $\nu-$ )がアンバランスになっていることを見出した。更にこの異常は内服治療により正常化していることも分かり、異常な習慣形成の仕組みの一部を解明できた。

### 研究開発項目 3： データベースの構築と管理・運用

#### 研究項目 3-1… 多人数の高齢者の脳活動データの管理・運営 (ATR)

参画機関内での脳画像データの共有および、将来的なデータ公開に向けたデータ共有・公開システムの開発を行った。脳画像データベースに特化したWEB アプリケーションである“XNAT”をベースに、各機関で実施するデータの匿名化用サーバーと、匿名化されたデータの収集・管理のための共有・公開用サーバーから成るシステムの最適化を行うとともに、参画機関からアップロードされたデータの管理を行った。また各機関からのデータ集約を円滑に進めるために、HDDによるデータの集約も並行して実施し、ATRのXNATへのデータの格納を行なった。