

令和 2 年 5 月 13 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01453

研究課題名(和文) 歩行律動同期型脳・末梢神経筋ハイブリッド刺激による神経可塑性誘導と歩行機能回復

研究課題名(英文) Induction of neural plasticity and recovery of gait function by using hybrid brain and peripheral nerve muscle stimulation synchronized gait rhythm

研究代表者

小金丸 聡子 (Koganemaru, Satoko)

獨協医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40579059

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：これまで手術を必要としない非侵襲的な脳刺激法が広く、脳神経損傷患者において使用されており、多くの機能回復の報告が出ています。しかしながら、脳刺激法により歩行機能を再建するには、まだまだ報告が少なく、効果的な刺激法がわかっていません。そこでこの研究では、電流強度が一定のリズムで変化する脳刺激を用いて、これがヒトの歩行を変化させることができるか、まず健康な成人で検討しました。その結果、歩行リズムが脳刺激のリズムに同期していくことが分かりました。そこで、歩行に同期した脳刺激を行い、歩行障害のある脳卒中患者で検討しました。その結果、脳卒中患者にて歩行機能を回復させることが分かりました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、歩行中の脳律動に着目し律動性脳刺激を行った研究報告はなく、新たな脳刺激法による歩行障害の治療法の開発につながる成果となった。今後はさらに刺激法と歩行訓練法について検討を行い、車椅子での生活を余儀なくされている多くの患者において歩行機能を再建することで、生活の質(QOL)、日常生活能力(ADL)の向上をめざしていくこととなる。また、ヒトにおける歩行機能再建に関わる神経経路の一部を解明することができたため、機能再建に役立つばかりでなく、機能代替としてより効率的な義足・下肢装具の開発のための基礎技術につながる。

研究成果の概要(英文)：As for healthy subjects, each subject received anodal transcranial patterned direct current stimulation over the foot area of the motor cortex during gait. Self-paced gait speed and left leg stride length were significantly increased and a significant increase was found in the excitability of the corticospinal pathway of the left tibialis anterior muscle. As for patients, we investigated whether gait-synchronized rhythmic brain stimulation targeting swing phase-related M1 activity can improve gait function in post-stroke patients in the chronic phase. The brain stimulation was synchronized with individual gait rhythm. After we administered the intervention repeatedly, self- and maximally-paced gait speed and timed up and go test (TUG) performance were significantly improved along with improved balance function and increased joint flexion of the paretic limbs during gait.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：経頭蓋電気刺激 ヒト歩行 歩行障害 脳卒中

1. 研究開始当初の背景

ヒトの二足歩行では、動物の四足歩行で認められる脊髄のリズム発生器・パターン生成器だけでなく、より上位の皮質からの下行性入力が必要である (Lacquaniti et al., 2012)。そして、多くのヒト歩行の研究により、歩行中感覚運動野を含め大脳皮質の各領域が歩行律動に同期した律動性活動をしていることが分かっている (Gwin et al., 2011)。すなわち、歩行時には皮質からの下行性入力末端神経-下肢筋群と律動性に連動して活動することが重要である (Lacquaniti et al., 2012)。

神経疾患患者の機能回復の神経基盤は神経可塑性である。近年、神経可塑性を誘導可能な非侵襲的脳刺激が、数多くの神経疾患リハビリに応用されてきた。しかしながら、歩行機能回復については、自立歩行が可能なレベルの患者の報告が多く、重度の歩行障害の機能回復はきわめて困難であることが知られている。そこで、歩行中の脳律動に注目し、歩行中の持続的な脳刺激ではなく、歩行律動に即した律動型の(刺激強度が律動性に変調する)脳刺激を用いることで、歩行中脳律動を増強し、歩行課題特異的な神経可塑性を誘導できるのではないかと考えられる。

そこで、本研究では、歩行中の律動性脳刺激が歩行律動を変容させるか、ヒト歩行を変化させるか検討した。そして、歩行律動に同期した律動性脳刺激・末梢神経筋刺激によるハイブリッド刺激を用い、歩行特異的な脳・末梢神経筋ネットワークにおいて連合性可塑性を効率的に誘導し、難治性歩行障害をもつ神経疾患患者における歩行機能を再建できるか、検討した。

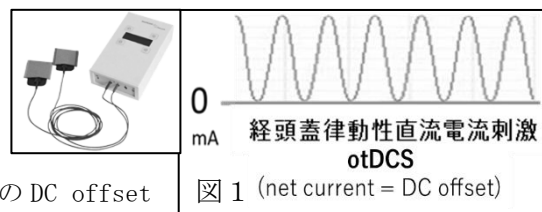
2. 研究の目的

本研究の目的は、以下の3点である。

- (1) 健常者において、歩行中の律動性脳刺激が歩行律動を変容させるか、律動性脳刺激後にヒト歩行を変化させるかを検討する。また律動性脳刺激を1次運動野と片側小脳皮質に行い、刺激領域の効果について検討する。
- (2) 中枢性歩行障害をもつ慢性期脳卒中患者を対象に、歩行律動に同期した律動性脳刺激・末梢神経筋刺激によるハイブリッド刺激を行うことで、歩行機能を回復させることができるか検討する。
- (3) 律動性脳刺激の介入前後で、歩行に関わる下肢筋において皮質脊髄路の興奮性がどのように変化するか検討し、歩行機能に関与する中枢神経基盤を解明する。

3. 研究の方法

(1) 健常被験者において、歩行律動に近似した周波数で律動性脳刺激を右側一次運動野に行った。律動性脳刺激として、経頭蓋律動性直流電流刺激 (oscillatory Transcranial Direct Current Stimulation: otDCS、図1) を用いた。これは経頭蓋直流電流刺激で出される持続的な矩形波で流れる直流電流をサインカーブ状に振幅変調させたものである。既報告では、otDCSの振動刺激周波数に引き込まれて、神経活動が刺激と同期して活動し、刺激後もその活動が増強するとされる。振動性電流刺激のDC offset



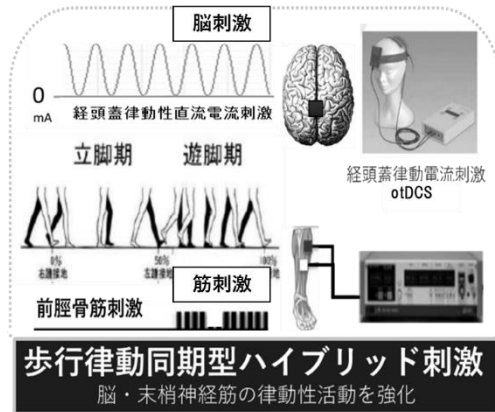
は+1 mAに設定した。さらに、健常被験者において、領域の違いによる律動同期効果をしらべるため、歩行律動に近似した周波数で律動性脳刺激を左側小脳皮質に行った。このとき、振動性電流刺激のDC offsetは0に設定し、交流電流刺激 (tACS) とした。

(2) 難治性歩行障害を持つ慢性期脳卒中患者において、歩行律動同期型脳・末梢神経筋のハイブリッド刺激を行い、歩行機能を回復させるか検討した。

《歩行律動同期型脳・末梢神経筋のハイブリッド刺激》(図2) ↓

歩行周期および、立脚期・遊脚期は各患者の重症度、健側・病側の下肢によって異なるため、各患者ごとに遊脚期に麻痺側の前脛骨筋刺激を行った。重度の麻痺においては立位の保持自体が困難なことも多いため、重度麻痺患者では部分免荷トレッドミルを用いた。

単回介入だけでなく、長期的に回復が維持されるかを確認するため、長期介入として、1日1回*週2回*5週間、計10回の介入を行い、介入前後、1週間後で評価を行った。



4. 研究成果

(1) 健常者における検討

◇歩行中における右側一次運動野への律動性電流刺激 (DC offset +1 mA) の効果

健常者において、歩行律動に近似した周波数で律動性脳刺激 (DC offset +1 mA) を右側一次運動野に行った結果、左前脛骨筋において、皮質脊髄路の活動が有意に増加した。また歩行パフォーマンスの変化として、10m 歩行速度、左下肢ストライド長が有意に増加した。既報告では、otDCS の振動刺激周波数に引き込まれて、神経活動が刺激と同期して活動するとされるため、振動性電流刺激が歩行律動を引き込み、同期させるかを検討したところ、律動性電流刺激中、ヒト歩行律動が刺激周波数に有意に引き込まれることが分かった。よって、この律動電流刺激が歩行律動および歩行パフォーマンスを改善させる可能性が示唆された[1]。

◇歩行中における左側小脳皮質への律動性電流刺激 (DC offset なし、交流電流刺激 tACS) の効果

健常者において、歩行律動に近似した周波数で律動性電流刺激 (DC offset なし、交流電流刺激 tACS) を左側小脳皮質に行った結果、律動性電流刺激中、ヒト歩行律動が刺激周波数に有意に同期することが分かった。小脳での調節も歩行律動に重要であることが示唆された[2]。

(2) 慢性期脳卒中片麻痺患者での検討

難治性歩行障害を持つ慢性期脳卒中片麻痺患者において、歩行律動同期型脳・末梢神経筋のハイブリッド刺激を行った結果、単回介入にて、10m 快適歩行速度が有意に増加した。また、麻痺側の前脛骨筋の活動時運動閾値は有意に減少した。これは、麻痺側前脛骨筋における皮質脊髄路の興奮性が刺激後に増加したことを示唆した。一方で、麻痺側腓腹筋の活動時運動閾値に変化はなかった。また、修正 Ashworth スケールや H 波 (Hmax/Mmax 比で計測) に有意な変化はなく、痙性が歩行機能改善に関与していないことが示唆された。

複数回の長期介入においては、介入後 10m 快適歩行速度および 10m 最大歩行速度、timed up and go (TUG) テスト、6 分間歩行テストが有意に改善した。また、mini-BESTest にて計測したバランス機能も有意に改善し、1 週間後も改善が持続した。3 次元歩行解析により、介入後歩行

中、遊脚期における股・膝関節の最大屈曲角度、および足関節の最大背屈角度が有意に増加していた。

以上より、歩行律動同期型脳・末梢神経筋のハイブリッド刺激は脳卒中片麻痺患者による皮質脊髄路損傷による歩行障害に対し、脊髄レベルより皮質レベルでの活動が有意な遊脚期における脳活動を促進し、遊脚期中の股・膝関節の屈曲、足関節背屈を促通したと考えられた。本刺激はこれまでにない脳刺激アプローチであり、歩行機能特異的な刺激により、効率的に歩行機能回復を可能にすると考えられた[3]。

(3) 本研究の学術的・社会的意義

本研究は、歩行中に生じる脳律動を強化する律動性脳刺激と末梢神経筋刺激によるハイブリッド刺激という新たな介入法を行った。これまで、歩行中の脳律動に着目し律動性脳刺激を行った研究報告はなく、非常に新奇性の高い手法であった。

また、本研究では、歩行中に刺激を行うことにより、律動刺激が歩行特異的神経筋ネットワークの活動と同期することで、きわめて効率的に連合性可塑性を誘導できたと考えられる。その結果、神経可塑性誘導が困難な難治性歩行障害をもつ慢性期脳卒中片麻痺患者において歩行機能を再建することが可能となった。これまで歩行特異的神経可塑性誘導と歩行機能回復の報告はなく、大きな成果であった。

さらに、大脳皮質の制御が重要な遊脚期における歩行時筋活動、関節運動に着目し、それらを促通できることを明らかにした。

本研究の結果、歩行障害患者において、歩行機能の回復が可能となり、生活の質(QOL)、日常生活能力(ADL)の向上が認められた。

また、介入後の下肢屈筋群および伸筋群それぞれにおける皮質脊髄路の興奮性変化の有無を明らかにし、ヒトにおける歩行機能再建に関わる脳内ネットワークについて一部解明することができた。さらに、これらの脳活動をブレイン・マシーン・インターフェイス (BMI) などに応用することで、機能代替としてより効率的な義足・下肢装具の開発のための基礎技術につながると考えられる。

[1] Koganemaru S, Mikami Y, Maezawa H, Matsuhashi M, Ikeda S, Ikoma K, et al. Anodal transcranial patterned stimulation of the motor cortex during gait can induce activity-dependent corticospinal plasticity to alter human gait. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208691.

[2] Koganemaru S, Mikami Y, Matsuhashi M, Truong DQ, Bikson M, Kansaku K, et al. Cerebellar transcranial alternating current stimulation modulates human gait rhythm. *Neuroscience Research*. 2019.

[3] Koganemaru S, Kitatani R, Fukushima-Maeda A, Mikami Y, Okita Y, Matsuhashi M, et al. Gait-Synchronized Rhythmic Brain Stimulation Improves Poststroke Gait Disturbance: A Pilot Study. *Stroke*. 2019;50(11):3205-12.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Koganemaru S, Mima T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Response by Koganemaru and Mima to Letter Regarding Article, "Gait-Synchronized Rhythmic Brain Stimulation Improves Poststroke Gait Disturbance: A Pilot Study".	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.119.028023.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Koganemaru S, Kitatani R, Fukushima-Maeda A, Mikami Y, Okita Y, Matsuhashi M, Ohata K, Kansaku K, Mima T.	4. 巻 50
2. 論文標題 Gait-Synchronized Rhythmic Brain Stimulation Improves Poststroke Gait Disturbance: A Pilot Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stroke.	6. 最初と最後の頁 3205-3212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.119.025354.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Koganemaru S, Mikami Y, Matsuhashi M, Truong DQ, Bikson M, Kansaku K, Mima T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Cerebellar transcranial alternating current stimulation modulates human gait rhythm.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2019.12.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Maezawa H, Koganemaru S, Matsuhashi M, Hirata M, Funahashi M, Mima T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Entrainment of chewing rhythm by gait speed during treadmill walking in humans.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.02.008.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitatani R, Koganemaru S, Maeda A, Mikami Y, Matsuhashi M, Mima T, Yamada S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Gait-synchronized oscillatory brain stimulation modulates common neural drives to ankle muscles in patients after stroke: A pilot study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2019.11.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小金丸 聡子	4. 巻 38
2. 論文標題 【Non-invasive Neuromodulation-基礎・検査・治療】検査と治療 脳血管障害 検査	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 49-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小金丸聡子	4. 巻 56
2. 論文標題 非侵襲的小脳刺激による運動失調治療の可能性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn. J. Rehabil. Med	6. 最初と最後の頁 122-129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2490/jjrmc.56.122	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koganemaru S, Mikami Y, Maezawa H, Matsuhashi M, Ikeda S, Ikoma K, Mima T	4. 巻 13
2. 論文標題 Anodal transcranial patterned stimulation of the motor cortex during gait can induce activity-dependent corticospinal plasticity to alter human gait.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0208691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0208691.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koganemaru S, Mikami Y, Maezawa H, Ikeda S, Ikoma K, Mima T	4. 巻 380
2. 論文標題 Neurofeedback Control of the Human GABAergic System Using Non-invasive Brain Stimulation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience.	6. 最初と最後の頁 38-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2018.03.051.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koganemaru S, Goto F, Arai M, Toshikuni K, Hosoya M, Wakabayashi T, Yamamoto N, Minami S, Ikeda S, Ikoma K, Mima T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Effects of vestibular rehabilitation combined with transcranial cerebellar direct current stimulation in patients with chronic dizziness: An exploratory study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brain Stimul.	6. 最初と最後の頁 576-578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brs.2017.02.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小金丸 聡子
2. 発表標題 神経リハビリテーションはどこまで進むか? 脳からアプローチする歩行再建 下肢ハイブリッドリハビリテーションの開発
3. 学会等名 第3回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 汪 ゆみん, 小金丸 聡子, 飛澤 悠伊, 仁宮 慎一郎, 井口 大暢, 美馬 達哉, 池田 聡, 生駒 一憲
2. 発表標題 脊髄小脳変性症患者における小脳PASによる小脳抑制(CBI)の変化
3. 学会等名 第48回日本臨床神経生理学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北谷 亮輔, 小金丸 聡子, 前田 絢香, 三上 祐介, 大畑 光司, 松橋 眞生, 美馬 達哉, 山田 重人
2. 発表標題 歩行周期に合わせた経頭蓋律動脳刺激が脳卒中後片麻痺者における歩行機能と歩行中の皮質脊髄路機能に与える影響 無作為化クロスオーバー比較試験
3. 学会等名 理学療法学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前澤 仁志, 小金丸 聡子, 松橋 眞生, 船橋 誠, 美馬 達哉
2. 発表標題 トレッドミル歩行時の歩行リズムに対する咀嚼リズムの引き込み現象
3. 学会等名 日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小金丸聡子
2. 発表標題 非侵襲的脳刺激法を用いたハイブリッドリハビリテーションと今後の展開
3. 学会等名 日本臨床神経生理学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----