

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11321

研究課題名(和文)ニューロフィードバックを用いた革新的前庭リハビリテーションシステムの開発

研究課題名(英文)Development of the innovative vestibular rehabilitation system applying a neurofeedback technique

研究代表者

高倉 大匡 (Takakura, Hiromasa)

富山大学・学術研究部医学系・講師

研究者番号：50345576

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、めまい時の大脳活動の変化を解明し、脳神経科学を応用した前庭リハビリテーションシステムを開発すること目標とした。主な成果は以下の通りである。

1) 前庭覚・視覚・体性感覚の不一致によって、縁上回、頭頂側頭接合部などの自己運動認知に関連した大脳皮質が活動することを解明した。2) 一側前庭障害後の慢性めまい患者の大脳活動の違いから、患者毎に正常感覚入力(視覚・体性感覚)への依存度が異なる可能性を明らかとした。3) 主観的めまい感覚の強さが背側縁上回の活動性と負の相関をもつ事を解明した。4) 大脳血流リアルタイムフィードバック装置を導入し、同装置により背側縁上回付近の血流が増加する事を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究で、めまい感覚を誘発する様な、前庭感覚と視覚、体性感覚間の不一致が生じた際に、自己の空間的位置・運動の認知に関与する頭頂側頭接合部、MST野、縁上回などの大脳領域の活動性が変化することが明らかとなった。自覚的なめまい感覚の強さと、背側縁上回の活動性には負の相関があることを解明した。近赤外線分光法を用いたニューロフィードバック訓練を行う事で、背側縁上回の活動性が亢進することが明らかとなった。これらの知見を応用する事で、難治性めまい患者に対する従来にない新たな治療法の開発が可能となることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：In the present study, I elucidated the change of cortical activities at the time of the dizziness and aimed for development of the innovative vestibular rehabilitation system applying neuroscience knowledge. The main results are as follows.

1) Cerebral cortices related to the self-motion perception, such as the supramarginal gyrus(SMG) or the temporoparietal junction, were activated with sensory conflict among vestibular, visual and somatosensory inputs. 2) Re-weighted sensory input (i.e. visual or somatosensory-dependent) to maintain the postural stability might be different in each chronic dizzy patient after unilateral vestibular disorder. 3) Activity in and around dorsal part of the SMG (dSMG) adjacent to the intraparietal sulcus (IPS) had a negative correlation with the strength of the subjective vertiginous sensation. 4) I confirmed that the neurofeedback training using functional nearinfrared spectroscopy induced the activation of the dSMG adjacent to the IPS.

研究分野：神経耳科学

キーワード：感覚混乱 近赤外線分光法 前庭リハビリテーション ニューロフィードバック 頭頂側頭接合部 MST野 頭頂間溝 縁上回

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

前庭障害によるめまい・体平衡障害の回復過程には、中枢性代償が関与している。中枢性代償とは、残存する前庭覚、視覚、体性感覚入力を用いて、障害された前庭覚入力を代用し、姿勢制御のための新たな脳神経ネットワークを形成することであり、脳幹(前庭神経核など)や小脳レベルでの神経機構が明らかにされてきた。一方、大脳皮質の関与も指摘されている(Helmchen et al. Ann New York Acad Sci. 2009、Lopez et al. Med Hypothesis 2011)が、その神経機構に関しては未だ十分な研究はなされていなかった。

この中枢性代償の促進と機能回復を目的として、前庭リハビリテーション(以下前庭リハ)という運動療法が行われているが、実臨床では、前庭リハ後も十分な治療効果が得られない患者も多い。前庭リハの効果を高めるには、障害の程度、認知特性、精神状態、年齢など、患者個々の状態に応じたりハを行うことが必要である(Lacour and Bernard-Demanze. Front Neurol. 2015)が、患者にとって最適の前庭リハを判断する客観的指標に乏しく、画一的なりハが行われている現状がある。他方、片麻痺や神経疾患患者において、脳神経科学的知見に基づき、脳の神経ネットワークの再構築をより促進させるニューロリハビリテーション(ニューロリハ)という概念が提唱されている。近年の研究では、脳梗塞後の片麻痺患者に対して、学習課題や認知作業課題中の大脳皮質の活動をリアルタイムで提示する(ニューロフィードバック: NF)ことで、大脳皮質の神経ネットワークの再形成が促進されることが報告されている(Mihara et al. Stroke, 2013、Fukuda et al. Front Hum Neurosci. 2015)。しかし、前庭リハ領域においては、大脳皮質レベルでの中枢性代償の神経機構が解明されておらず、ニューロリハの概念もいまだ適用されてはいない。

代表者は、脳波(EEG)や機能的近赤外線分光法(fNIRS)などを用いて、記憶、空間移動の想像、計算、嗅覚の認知など、様々なヒトの認知活動における大脳皮質の神経機構の解明に関する研究に取り組んできた。また、前庭覚と視覚・体性感覚の不一致(感覚混乱)による擬似的めまい状態を与えた時の大脳皮質活動を fNIRS を用いて明らかとしてきた(Takakura et al. Front Hum Neurosci. 2015)。以上の知見より、代表者は、正常人や一側前庭障害患者のめまい感覚に関する大脳皮質活動を解明する事で、NF 技術を応用した、革新的な前庭リハ治療を開発できるのではないかと着想した。

2. 研究の目的

本研究では、正常被験者および一側前庭障害患者がめまい感覚を認知した際の大脳皮質活動の変化を解明し、NF 療法を前庭リハビリテーションに適用するための標的となる大脳皮質領域を決定することと、実際の NF システムを確立することを目的とした。そのために、以下の項目に関して研究を行うこととした。

1. 正常被験者および一側前庭障害後の慢性めまい患者における感覚混乱時の大脳皮質活動および姿勢制御機構の解明する
2. めまい感覚の強さと、その活動が相関する大脳皮質領域を明らかとすることで、NF を用いた新しい前庭リハにおける標的大脳領域を確定する
3. NF をもちいた新たな前庭リハシステムの確立し、その有効性を実証する。

3. 研究の方法

1. 正常人及び一側前庭障害後の慢性めまい患者における感覚混乱時の直立姿勢制御に関する大脳皮質血流応答の解析

代表者は、fNIRS の特性に着目し、直立姿勢保持中に視覚・体性感覚の感覚混乱が生じた

際の大脳皮質血流動態を計測解析した。感覚混乱を生じる刺激系として、動的体平衡機能検査 (EquiTest®, NeuroCom 社) の感覚統合テスト (Sensory Organization Test : SOT) を用いた (図 2)。SOT では、閉眼による視覚の遮断や・重心動揺と直接連動した前景板・起立台が被験者の前後動揺に追従して動き、視覚や体性感覚の入力変化を減弱させることで生じる視覚・体性感覚への外乱を組み合わせて、SOT 1 - 6 の 6 つの感覚条件を生じさせることが可能である。SOT 1 は開眼直立で視覚・体性感覚の混乱なし、SOT 2 は閉眼直立で視覚入力なし・体性感覚の混乱なし、SOT 3 は、視覚の混乱あり、体性感覚混乱なし、SOT 4 は、視覚混乱なし、体性感覚混乱あり、SOT 5 は、閉眼による視覚遮断と体性感覚混乱あり、SOT 6 は、視覚・体性感覚ともに混乱あり、の条件である。本実験系での前庭刺激は耳石系に対する刺激となる。NIRS 測定装置 (OMM-3000, 島津製作所製) を用いて、被験者の両側頭頂部から頭頂部、一部前頭部領域にかけて、送光用・受光用プローブを併せて 61 個交互に 3 cm 間隔で配列装着した。各 SOT を施行中の脳血流反応は、送光用・受光用プローブの中間点 (NIRS チャンネル) で、計 105 チャンネルから測定記録された。さらに、頭皮血流変化として、1.5cm 間隔の短距離計測を 3 カ所から行い、最短距離の皮膚血流変化を脳血流変化から差分した。各 SOT はそれぞれ 5 - 6 回 20 秒間行い、各 SOT の間は 1 分以上の開眼直立安静とした。計測後の送光・受光プローブの 3 次元座標は、3D デジタイザー (Nirtrack; 島津製作所 (株)) で計測した。各プローブ及び NIRS チャンネルの解剖学的位置を推定し、各被験者及び被験者群の有意な賦活化脳領域を推定するため、NIRS-SPM¹⁾ (フリーでダウンロード可能な NIRS 信号用の統計解析ソフト) を使用した。

被験者は、15 名の健常成人男性 (平均年齢 25.9 ± 4.6 歳、全員右利き) と 慢性一側前庭機能障害患者 4 名 (48-65 歳、全員右きき) を用いた。

・正常被験者における回転性の視覚・前庭覚同時刺激時の大脳皮質血流応答の解析

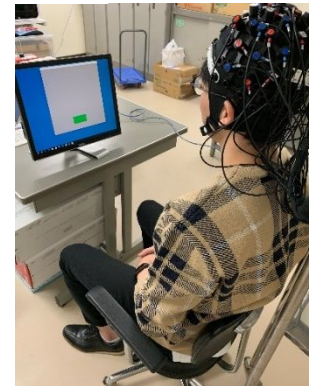
上記の SOT を用いた実験での主たる前庭刺激は直線加速度刺激である。代表者は、半規管への回転加速度刺激時の前庭覚と視覚との感覚統合に関する脳活動を解明するため、以下の実験を行った。被験者は健常成人男性 14 名 (全員が右利き、温度刺激検査で半規管麻痺なし。平均年齢 \pm 標準偏差は 25.8 歳 ± 8.2 歳) とした。回転椅子と円筒状投射スクリーンから構成された視覚・前庭覚刺激装置 (第一医科株式会社製、東京) を用いた。回転刺激では、被験者を回転椅子に座らせ、計測開始から 30 秒後に回転椅子を一方向に $3^\circ/\text{sec}^2$ の加速度刺激を 20 秒間与え、 $60^\circ/\text{sec}$ の一定速度で 80 秒間維持後に $3^\circ/\text{sec}^2$ で $0^\circ/\text{sec}$ まで 20 秒間減速した。引き続き 100 秒の静止後に $3^\circ/\text{sec}^2$ の加速度で反対方向に加速度刺激を 20 秒間加え、 $60^\circ/\text{sec}$ の一定速度で 80 秒間維持後に、 $3^\circ/\text{sec}^2$ で $0^\circ/\text{sec}$ まで 20 秒間減速した。被験者には加速度刺激が加わっている 20 秒間は開眼を指示し、静止もしくは等速度回転刺激時には閉眼をさせた。視覚刺激では、円筒状スクリーンに投射された白黒の縦縞を静止させた条件 (一致条件) と、白黒の縦縞を回転と同一方向に $6^\circ/\text{sec}^2$ で回転させる条件 (不一致条件) を用いた。上記課題中の大脳皮質血流応答は、回転椅子背部に設置した 2 台の携帯型 NIRS システム (LIGHTNIRS、島津製作所製、京都) を用いて、左右側頭葉上面、後部頭頂皮質、一部前頭葉を含む領域の計 44 チャンネルから計測した。視覚・回転加速同時刺激中に生じた有意な大脳皮質血流応答の変化を NIRS-SPM (Korea Advanced Institute of Science and Technology, South Korea) を用いて解析した。さらに、めまい感覚の主観的強さの認知に關与する大脳皮質領域を明らかとするため、各条件の計測毎に Visual Analogue Scale (VAS) を用いてめまい感覚の自己評価を行い、Spearman の順位相

関係数によりめまい強度と関連する大脳皮質領域を評価した。

． NIRS を用いた NF システムの構築と実証

代表者は、上記携帯型 NIRS システムを用いて、指定した計測部位の脳血流変化をリアルタイムで目の前のモニタ上に呈示した視覚情報（バーの高さや円の大きさ）あるいは音の高さの変化（5 段階）で呈示する事が可能な、NF システムを導入した（図 1）。本システムを用いて、正常被験者に対し、NF 訓練を行い、指定した大脳皮質領域の脳血流が増大するかどうかを検討した。

図 1



正常被験者（男性 2 名、両名とも 23 歳）に対し、両側頭頂間溝（IPS）から背側縁上回（dSMG）付近に設定した 4ch のうち、統計学的に最も有意に増大した大脳皮質血流応答（T 値）をバーの高さとして呈示し、5 秒間はバーを大きく（課題期間）その後 10 秒間はバーを小さくする（安静期間）様にイメージする訓練を計 16 回×4 セット行った。課題期間に有意に大脳皮質血流応答が増大した領域を、NIRS-SPM を用いて解析した。

4 . 研究成果

． 正常人及び一側前庭障害後の慢性めまい患者における感覚混乱時の直立姿勢制御に関する大脳皮質血流応答の解析

正常被験者の結果

正常被験者群のグループ解析では、シルビウス裂周囲と、補足運動野（SMA）・前頭前野（PMC）などの運動制御に関する領域、縁上回（SMG）などを含む後部頭頂皮質（PPC）で賦活化を認めた。特に補足運動野の活動は感覚混乱が強くなるに従って増強しており、また、視覚と体性感覚両方が混乱する SOT6 において、空間認知に関する後部頭頂皮質が賦活化した（図 2）

一側前庭機能障害後の慢性めまい患者の結果

正常被験者では SOT5, 6（視覚と体性感覚の両者が混乱する条件）で認められた SMA（随意的運動制御に関与）および PPC（空間知覚に関与）の賦活化が、一側前庭障害患者では SOT3（視覚のみ混乱）あるいは SOT4（体性感覚のみ混乱）で観察された。このことから、一側前庭障害患者では、自身の空間知覚と直立維持のために、前庭以外の感覚への依存度が増加（感覚の再重み付け：sensory reweighting）している可能性が示唆された。また、患者 4 名中 3 名が SOT2 もしくは 3（視覚遮断もしくは視覚入力減弱）、1 名は SOT 4（体性感覚入力減弱）で PPC、SMA の賦活化が更新していた（図 3）。このことから、患者毎に重み付けが増加した感覚が異なっている（視覚依存か体性感覚依存か）可能性があり、より個別化し効果的な前庭リハビリを考える上で、患者毎の空間知覚に対する

図 2

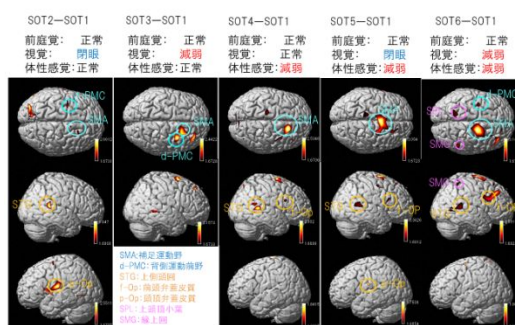


図 3

一側前庭障害患者

症例	CP	VEMP	SOT2 視覚遮断		SOT3 視覚減弱		SOT4 体性感覚減弱	
			SMA/PMC	PPC	SMA/PMC	PPC	SMA/PMC	PPC
1	51歳男性	左53%	正常		両側PMC+	両側+		右+
2	65歳男性	右100%	正常	SMA+	両側+			
3	48歳男性	-	右障害		右PMC+	右+		右+
4	59歳男性	左25%	障害				SMA+	両+

- 患者毎に後部頭頂皮質や補足運動野・運動前野が賦活化するSOTが異なる傾向
- 患者毎に空間知覚における視覚・体性感覚への依存度（重みづけ）が異なっている可能性



る感覚依存度の違いを考慮する必要があると考えられた。

・正常被験者における回転性の視覚・前庭覚同時刺激時の大脳皮質血流応答の解析

一致条件では、回転方向と同側の縁上回に有意な賦活化が認められた。不一致条件では、両側の腹側縁上回 (vSMG) の賦活化が認められ、さらに腹側角回 (vAG)、中側頭回後部 (pMTG) でも有意な賦活化が認められた (図 4)。

めまい感覚の強度は、不一致条件で有意に強く、めまい強度と脳血流との関連を調べた結果、一致条件では右方向への回転刺激時、不一致条件時には左右両方向への回転刺激において刺激方向とは対側の IPS に隣接する縁上回背側部 (dSMG) に有意な負の相関関係が認められた。(図 5)

vSMG や vAG の賦活化は TPJ に、pMTG は human MT complex (hMT+)に相当し、いずれも自己運動認知に關与する領域である。視覚と回転刺激の感覚混乱により、自己運動認知の更新がはかられているものと考えられる。また、dSMG の活動性が回転刺激による自覚的めまい感の強さと相関することが明らかとなり、同領域が慢性めまい患者や動揺病患者に対する NF 療法の標的領域となる可能性が示唆された。

図 4 Condition 3 (Visual:Incongruent, Vestibular:Right)

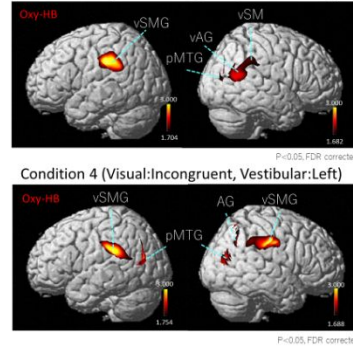


図 5

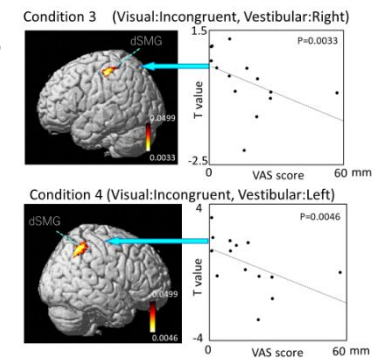
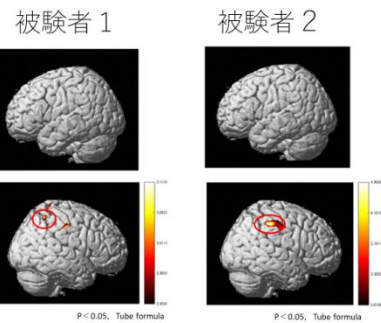


図 6



・NIRS を用いた NF システムの構築と実証

NF 訓練によって賦活化した大脳皮質領域を NIRS-SPM を用いて統計解析した結果、被験者 1 は右 IPS に、被験者 2 は右 dSMG の賦活化が確認された (図 6)。このことから、今回導入した NIRS による NF システムの有用性が確認された。

研究成果の総括

今回の研究によって、代表者は、めまい感覚を誘発する前庭覚と視覚あるいは体性感覚の感覚混乱が、自己の身体の空間的位置あるいは自己運動認知に關与する PPC (SMG、IPC 近傍)、TPJ、hMT+などの領域や、運動制御に關与する SMA、PMC など、多領域に渡る大脳皮質の活動性を変調することを明らかとした。また、自覚的めまい感覚が IPS 近傍の dSMG の活動性と相関することを明らかとした。さらに、新たな NIRS を用いた NF 訓練により、この dSMG 近傍の活動性を更新させることも確認できた。以上の結果から、NIRS を用いた NF システムを応用した新規の前庭リハを創成するための基盤となる知見や技術が確立できた。

今後の更なる研究により、実際の難治性めまい患者に対する NF 訓練の有効性を検証し、より効果的な NF 訓練を応用した前庭リハの治療体系を確立することが望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nghia Trong Nguyen , Hiromasa Takakura, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Cerebral Hemodynamic Responses to the Sensory Conflict Between Visual and Rotary Vestibular Stimuli: An Analysis With a Multichannel Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) System	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2020.00125. eCollection 2020.	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 高倉大匡	4. 巻 79
2. 論文標題 近赤外線分光法を用いた感覚混乱時の直立姿勢制御に関する 大脳皮質血流応答の解析 前庭リハビリテーションへの応用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Equilibrium research	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) なし	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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 高倉大匡, 伊東伸祐, 館野宏彦, 將積日出夫
2. 発表標題 感覚混乱時の直立姿勢制御に関する大脳皮質血流応答 健康人と一側前庭障害患者との比較.
3. 学会等名 第119回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高倉大匡, Nguyen Trong Nghia, 上田直子, 將積日出夫
2. 発表標題 回転加速度刺激中の感覚混乱に対する大脳皮質血流応答の解析
3. 学会等名 第77回日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高倉大匡
2. 発表標題 全頭型NIRS測定装置を用いた動的姿勢制御中の大脳皮質血流応答の計測
3. 学会等名 第76回日本めまい平衡医学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高倉大匡、Nguyen Trong Nghia、上田直子、將積日出夫
2. 発表標題 回転加速度刺激と視覚刺激の不一致が大脳皮質血流応答に及ぼす影響
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高倉大匡
2. 発表標題 パネルディスカッション 「テラーメイド化を目指した前庭リハビリテーション」感覚混乱時の直立姿勢制御に関する大脳皮質血流応答前庭リハビリテーションへの応用
3. 学会等名 第78回日本めまい平衡医学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nghia Nguyen Trong, Hiromasa Takakura, Naoko Ueda, Hideo Shojaku.
2. 発表標題 Cortical responses to the sensory conflict between visual and rotary stimuli by fNIRS.
3. 学会等名 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology- Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究 分担者	將積 日出夫 (Shojaku Hideo) (60187507)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	
連携 研究者	西条 寿夫 (Nishi jo Hisao) (00189284)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	