

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21770

研究課題名（和文）TMSニューロフィードバック学習によるヒト脳活動制御と神経疾患への応用

研究課題名（英文）TMS-neurofeedback learning to control human brain activity as a potential treatment for neurological diseases

研究代表者

小金丸 聡子（Satoko, Koganemaru）

京都大学・医学研究科・特定准教授

研究者番号：40579059

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：TMSにより一次運動野（M1）を刺激して誘発される運動誘発電位（MEP）の振幅を被験者にフィードバックし、被験者が内因性に振幅の大小を変化させることを学習する『TMSニューロフィードバック学習システム』により、脳神経疾患患者において、異常をきたしている神経活動を内因性に改善させ、機能障害を回復させるか予備的に検討した。その結果、脳卒中患者では、IHI増強が可能となった。パーキンソン病患者では、SICIを増強できた患者においては、UPDRSの運動項目に改善が認められる傾向があった。脊髄小脳変性症患者でCBIを増強できた患者はバランス機能が改善する傾向があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本TMSニューロフィードバック学習法により、少数例の神経疾患患者において、内因性に障害のある神経活動の制御を学習可能であることが示された。障害機能の回復については、より詳細な検討が必要であるが、本手法は従来の薬物治療やリハビリテーション治療概念を大きく転換させる可能性をもつ。本手法では学習が成立する部位の神経生理学的機能が明らかであるため、障害部位が明らかな器質的脳神経疾患により応用しやすく、本手法の利点が証明された。より簡便なシステムで実現できることも本システムの利点である。本研究成果は、医学のみならず、意識や意志、運動学習、社会神経科学など様々な脳科学の課題解決に寄与する。

研究成果の概要（英文）：We have developed "TMS neurofeedback learning system" that enables subjects to control the targeted neural activity by feedbacking the amplitude of the motor evoked potential (MEP) induced by TMS over the primary motor cortex (M1). Preliminarily, we investigated whether the system could be applied and bring the functional recovery in patients with neurological diseases. As a result, stroke, PD and SCD patients could learn the control of MEP and showed a tendency to recover their disturbed function. It may promote functional recovery by a different mechanism from the conventional medication and rehabilitation and become a potentially effective new treatment for patients with neurological diseases.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：経頭蓋磁気刺激 ニューロフィードバック 神経疾患 運動誘発電位

1. 研究開始当初の背景

リハビリテーショントレーニングとは、神経可塑的变化を伴う運動学習・認知学習である。そこで人工的に神経可塑性を誘導する非侵襲的脳刺激 [経頭蓋磁気刺激 (Transcranial magnetic stimulation, TMS)、経頭蓋直流電流刺激 (Transcranial direct current stimulation, tDCS)] とリハビリテーショントレーニングを適切に併用することで、機能に特異的な脳神経活動を変化させ、脳卒中後片麻痺などの脳神経疾患患者において運動学習を促進し、機能回復をもたらすことができる。しかしながら、これらの方法は外部刺激パラメータや被験者の努力に依存する面があり、適応症例が限定され、設備面などで限界があった。そこで、神経疾患患者において、直接的に脳神経活動を変化させる学習が可能にならないか、検討してきた。

その一つの方法がニューロフィードバック学習である。ニューロフィードバック学習は、目的とする神経活動を患者に視覚や体性感覚などでフィードバックすることで、患者が自分自身で神経活動を増強したり、抑制したりする方法を制御することを学習するものである。これまで、対象とする脳活動測定機器として fMRI や脳波などが用いられてきたが、これらは興奮性経路や抑制性経路といった生理学的基盤が不明であること、また、Decoding を必要としより複雑なシステムを要し臨床応用しづらいこと、といった問題点があった。

そこで、近年我々は TMS により一次運動野 (Primary motor area, M1) を刺激して誘発される運動誘発電位 (Motor evoked potential, MEP) の振幅を被験者にフィードバックし、被験者が内因性に振幅の大小を変化させることを学習する『TMS ニューロフィードバック学習システム』を考案した。様々な刺激方法により MEP は変化し、それらはいろいろな脳領域や神経活動の指標となっている。TMS による M1 への二連発刺激では M1 内の抑制性 GABA 神経活動の指標 (Short-latency intracortical inhibition, SICI)、対側 M1 とのペア刺激は脳梁を介した抑制性入力 (Interhemispheric inhibition, IHI)、小脳とのペア刺激は小脳プルキンエ細胞の抑制性入力 (Cerebellar brain inhibition, CBI) の指標となる。よって TMS による MEP は、学習が成立する部位の神経生理学的機能を反映するため、TMS ニューロフィードバック学習は障害部位が明確な器質的脳神経疾患により応用しやすい。また、fMRI や脳波によるニューロフィードバックと異なり、Decoding を必要としないため、より簡便なシステムで施行することが可能である。

2. 研究の目的

本研究では、TMS ニューロフィードバック学習により、M1 の皮質内神経活動に異常を生じている脳神経疾患患者において、TMS フィードバック学習により異常をきたしている神経活動を内因性に改善させ、機能障害を回復させることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究の TMS ニューロフィードバック学習システムにおいては、被験者の前に設置したモニターに、MEP 振幅のサイズに比例して大きさが変化する円を提示した。被験者には、「円を小さくする」ように教示した。その際、認知努力が不要な内因性学習を成立させるため、円が変化するメカニズムや円が表すものが MEP 振幅であることは教示しなかった。また MEP 振幅そのものを提示することもなかった。

まず、神経疾患患者として、脳卒中片麻痺患者、パーキンソン病患者、脊髄小脳変性症患者を各数名ずつリクルートした。

脳卒中患者では IHI、パーキンソン病患者では SICI、脊髄小脳変性症患者では CBI が障害されていることが分かっている。そこで、脳卒中患者には IHI による MEP 振幅をフィードバックし、IHI を増強させる学習を行った。パーキンソン病患者には SICI による MEP 振幅をフィードバックし、SICI を増強させる学習を行った。脊髄小脳変性症患者では、CBI による MEP 振幅をフィードバックし、CBI を増強させる学習を行った。対照実験として、シュートランダムに変化する円を見せて刺激を行う条件でも計測を行った。

4. 研究成果

脳卒中患者では本介入により、IHI を増強させることができた。上肢片麻痺を呈しているため、上肢機能について評価を行ったところ、対象条件に比較して、握力など上肢機能の増強を認めた。

パーキンソン病患者では、SICI を増強させることができた患者とできなかった患者がいた。SICI を増強させることができた患者では、UPDRS の運動項目に改善が認められる傾向があった。

脊髄小脳変性症患者でも、CBI を増強させることができた患者とできなかった患者に分かれた。CBI を増強できた患者は、バランス機能が改善する傾向があった。

予備的検討の段階ではあるが、本 TMS ニューロフィードバック学習法により、神経疾患患者自身が内因性に障害のある神経経路を増強できる可能性が示唆された。またその学習により、障害機能が回復する傾向も認められた。今後はより多くの患者においてさらなる検討が必要である。また学習が成立する患者とそうでない患者においてその要因をより詳細に検討していく必要がある。しかしながら、本研究成果により、本 TMS ニューロフィードバック学習の有効性が示唆さ

れ、新規治療法として、従来の脳神経疾患治療やリハビリテーション治療法とは異なるアプローチで機能回復を促すことが分かった。従来の脳神経疾患治療や、リハビリテーション治療では、薬物療法や療法士による運動・認知療法といった選択しかなかったが、今後は本学習システムを従来の手法と組み合わせさらなる機能回復をめざすことも可能と考えられる。また本学習システムにおいては、主観的な認知努力を必要とせず、内因性学習が成立することも確認でき、内因性学習が神経生理学的活動にまで成立することが示唆された。症例数を増やし、さらなる有効性の検討とともに、MRI や脳波など非侵襲的脳イメージング法を用いて作用機序を検討していく必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ogawa Akari, Koganemaru Satoko, Takahashi Toshimitsu, Takemura Yuu, Irisawa Hiroshi, Matsuhashi Masao, Mima Tatsuya, Mizushima Takashi, Kansaku Kenji	4. 巻 16
2. 論文標題 Case Report: Event-Related Desynchronization Observed During Volitional Swallow by Electroencephalography Recordings in ALS Patients With Dysphagia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Behavioral Neuroscience	6. 最初と最後の頁 n/a ~ n/a
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnbeh.2022.798375	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 Gyoda Tomoya, Nojima Ippei, Lin Su-Chuan, Koganemaru Satoko, Mima Tatsuya, Tanabe Shigeo, Huang Ying-Zu	4. 巻 488
2. 論文標題 Strengthening the GABAergic System Through Neurofeedback Training Suppresses Implicit Motor Learning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 112 ~ 121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2022.02.002	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 該当する
1. 著者名 Koganemaru Satoko, Mizuno Fumiya, Takahashi Toshimitsu, Takemura Yuu, Irisawa Hiroshi, Matsuhashi Masao, Mima Tatsuya, Mizushima Takashi, Kansaku Kenji	4. 巻 15
2. 論文標題 Event-Related Desynchronization and Corticomuscular Coherence Observed During Volitional Swallow by Electroencephalography Recordings in Humans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 n/a ~ n/a
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2021.643454	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 Mizuno Fumiya, Koganemaru Satoko, Irisawa Hiroshi, Saito Akira, Mizushima Takashi	4. 巻 6
2. 論文標題 Knee Valgus during Jump Landing Is Related to the Inaccuracy of Knee Position Recognition in Healthy Young Women	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Progress in Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 n/a ~ n/a
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2490/prm.20210041	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------