

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：14603

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19796

研究課題名（和文）日常生活におけるアルツハイマー病治療のための頭部搭載型無知覚光刺激デバイスの開発

研究課題名（英文）Development of a Head-Mounted Device with Imperceptible Light Stimulation for the Treatment of Alzheimer's Disease in Daily Life

研究代表者

清川 清（Kiyokawa, Kiyoshi）

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授

研究者番号：60358869

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）：現在、アルツハイマー病（AD）の新しい治療法として約40Hzで点滅する光刺激を提示する光刺激治療法が注目されている。本研究では、治療継続性の高い光刺激治療が可能なデバイスを開発することを目的とし、周辺視野に低ストレス光刺激を提示するデバイスを提案する。有効性を確認するために快適性評価実験と脳波解析実験を行った結果、提案デバイスは従来の光刺激デバイスよりも治療継続性が高く、治療効果があるとされる脳波中の40Hz成分を刺激可能であることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではアルツハイマー病患者に対する低ストレスの光刺激装置の開発に取り組んだ。従来の40Hzストロボ光に代わり、Invisible Spectral Flicker (ISF) を用いることで、患者への負担を軽減しつつ同等の治療効果が期待できることを示した。本研究の成果は、アルツハイマー病の非薬物療法の選択肢を広げ、患者や介護者の負担軽減につながることを期待される。ISFを用いた光刺激装置の実用化に向けた更なる研究が進められれば、アルツハイマー病患者の治療と生活の質の向上に大きく寄与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Currently, a new treatment for Alzheimer's disease (AD) is attracting attention: a light stimulation therapy that presents light stimuli blinking at approximately 40 Hz. In this study, we propose a device that presents low-stress light stimuli in the peripheral visual field with the aim of developing a device that can provide light-stimulation therapy with high treatment continuity. As a result of comfort evaluation and EEG analysis experiments to confirm the effectiveness of the proposed device, it was confirmed that the proposed device can stimulate the 40 Hz component of the EEG, which is considered to have therapeutic effects, with a higher therapeutic persistence than conventional light-stimulation devices.

研究分野：ウェアラブル

キーワード：アルツハイマー病 光刺激治療法 無知覚フリッカ ウェアラブル

## 1. 研究開始当初の背景

現在、AD (Alzheimer's Disease) の治療手段としては薬物治療が主流だが、様々なデメリットが存在する。例えば、AD の症状を緩和するために利用されるメマンチン塩酸塩は、神経毒性の可能性や重篤な副作用などが問題となっている[1]。さらに、薬価による継続的な経済負担も課題である。このように、薬剤による AD 治療は副作用やコスト、治療効果の低さなどが原因で治療満足度が低いことが課題である[2]。この課題を解決するためのアプローチの一つとして、光刺激治療が注目されている[3][4]。光刺激治療とは、軽度および前駆期の AD 患者を対象に 40Hz 付近で点滅する光刺激を提示することで、脳波中のガンマ周波数帯を刺激し、認知機能改善や症状の抑制を行うものである。AD 患者を対象にした最新の第二相臨床試験によると、40Hz で点滅する光とビーブ音によって構成された視聴覚刺激には脳委縮の減少・睡眠改善・連想記憶タスクのパフォーマンス向上等の効果が認められ、光刺激治療が有効であると結論付けられている[5]。光刺激治療のメリットとして、低コストであること、非侵襲であること、副作用がほぼないこと、従来の薬物治療と併用することが可能なことなどが挙げられ、AD の治療満足度向上に大きく貢献すると考えられている。一方で、光刺激治療の効果は持続しない可能性があるというデメリットが存在する。これは、周期的刺激によって変調した脳波が一過性のものに過ぎず、数 100ms で元の水準に戻ってしまうことが原因であると考えられている[6]。したがって、現在は 1 日 1 時間の治療を毎日継続することが推奨されており、治療の継続性が重要である。

## 2. 研究の目的

我々は、光刺激による治療継続性を高めるために光提示デバイスが備えるべき 3 つの要件を定義した。1 つ目は「光刺激が低ストレスであること」、2 つ目は「移動可能であること」、そして 3 つ目は「視野が確保できること」である。まず 1 つ目の要件は、点滅光刺激自体によるストレスを低減するためのものである。点滅光を長時間提示された場合、頭痛やめまい、わずらわしさを感じる場合があり、低ストレスの光刺激が必要である。また、後者 2 つの要件は治療中の日常作業を可能にするためのものである。治療中に移動や視野の確保ができないと、治療中に他の作業がなにもできずストレスにつながる可能性が高い。しかし、以上 3 つの要件を満たす光刺激デバイスは提案されていない。したがって、本研究では光刺激治療の治療継続性を高めることを目的として、上記 3 つの要件を満たす光刺激治療デバイスの実現を目指す。

## 3. 研究の方法

### (1) 治療継続性を高めるための 3 要件とその実現方法

前章にて述べた通り、治療継続性を高めるためには、「治療に用いる光刺激が低ストレスであること」「治療中に日常作業ができること」の 2 点が必要であると仮定した。これらを実現するためには「低ストレスな光刺激」「移動可能性」「視野の確保」という 3 要件を満たす必要があり、そのために以下のような工夫を行う。まず、低ストレスの光刺激を提示するために ISF 刺激 (Invisible Spectral Flicker) を利用する。ISF 刺激については次章にて詳述する。次に、治療中の移動を可能とするために、装置は頭部に装着可能なグラス型の筐体を採用する。最後に、視野を確保するために、刺激は周辺視野に対して行う。刺激が中心視野領域に提示されていると日常作業の妨げとなる可能性が高いため、周辺視野 (上方約 35°) から光刺激を提示する。

### (2) ISF 刺激

光刺激治療には点滅光刺激が利用されていることは先に述べたが、点滅光がわずらわしいことが課題であった。Agger らは、この課題の解決策として「見かけ上定常光だが、40Hz でスペクトルが変化する光刺激 (ISF: Invisible Spectral Flicker)」を提案した。ISF 刺激とは輝度・色が同じだが、スペクトルが異なる 2 種類の LED 光を交互に 40Hz でスイッチさせることで生成される光刺激である。ISF 刺激は見かけ上定常光であるため低ストレスであるが、スペクトルが 40Hz で変化することになる。Agger らの実験の結果、ISF 刺激は定常光と比較して有意に脳波の変調を促すことができると結論付けられた[7]。作成したプロトタイプ的光刺激ではこの ISF 刺激を利用している。

### (3) プロトタイプ

開発したプロトタイプの概要を図 1 に示す。我々は軽度 AD およびその前駆期にあたる MCI (Mild Cognitive Impairment) 患者に対する光刺激治療の継続性を高めることを目的とし、周辺視野に対して低ストレスな光刺激を提示可能な頭部装着型デバイスを提案する。デバイスは発光原理が異なる 2 種類の LED 素子 (NeoPixel LED と 5050 テープ LED) とアクリル製の導光板によって構築した光刺激提示部と M5Stack を用いて開発した制御部によって構成されている。2 つの LED 素子から発せられる白色光は弁別不可能な輝度 (約 891lux) ・色 ( [x, y] = [0.33, 0.35] ) に調整されており、これらの白色光が M5Stack によって交互に発光することによって ISF 刺激を生成する。

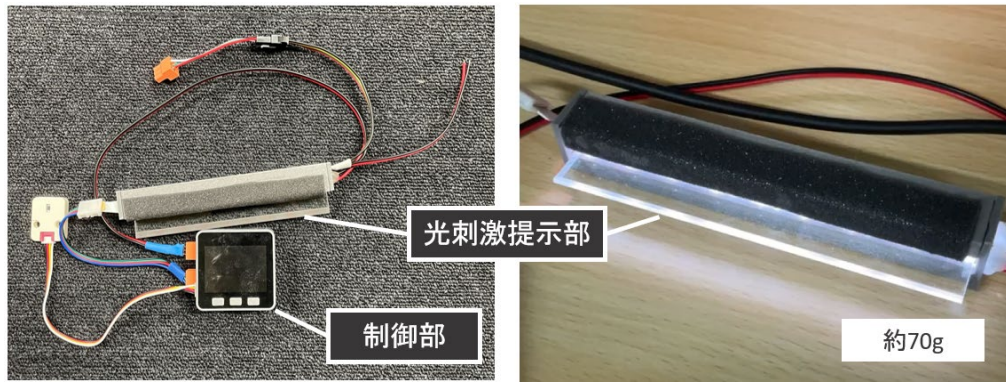


図 1: プロトタイプ外観

#### 4. 研究成果

本章では、まず実験概要として提案デバイスの有効性を検証するための実験仮説と実験方法について述べる。次に実際に行った実験結果を示し、デバイスの有効性を示す。被験者は 23～25 歳の健康な大学院生 8 名（男 6 名，女 2 名）である。

##### (1) 実験概要

まず検証すべき実験仮説について述べる。実験仮説は「H1：点滅光と ISF 刺激では ISF 刺激のほうが快適」「H2：治療中の日常作業が可能」「H3：様々な環境照度下で周辺視野に ISF 刺激を提示しても治療効果を得られる」の 3 つである。まず H1 と H2 を検証するために快適性評価実験を行った。快適性評価実験では 2 種類の光刺激条件（点滅光と ISF 刺激）で 2 種類のタスク（映像視聴タスクとリーディングタスク）を実施し、合計 4 条件での快適性を評価した。評価には NASA-TLX によるワークロード評価と、独自に用意した快適性評価アンケート、身体的負担についてのアンケートと利用可能予想時間についてのアンケートの合計 4 つの指標を用いた。これらはすべて 5 段階リッカート尺度によって測定した。次に H3 を検証するために脳波解析実験を行った。脳波解析実験では、周辺視野に対して 2 種類の光刺激（ISF・定常光）を 2 種類の環境光条件下（暗室と明室）の計 4 条件で照射し、その間の脳波を脳波計である eego sports によって測定することで治療効果を間接的に検証した。なお、評価指標には 40Hz における脳波の SNR (Signal to Noise Ratio) を用いた。これは 40Hz における脳波のスペクトル強度を分子、周囲のノイズ強度を分母として得られる。

##### (2) 実験結果

まず快適性評価実験の結果を示す。実験の結果、H1・H2 の仮説は支持された。まず、NASA-TLX のアンケートの結果、映像視聴タスクとリーディングタスクの両方において、ISF 刺激提示下で有意にワークロードが低いことが分かった。映像視聴タスク実施時においては、点滅光提示条件下 ( $M = 30.38, SD = 13.23$ ) より ISF 刺激提示条件下で有意にワークロードが低かった ( $M = 20.75, SD = 8.66, t(7) = 2.43, p = 0.02, d = -0.86$ )。また、リーディングタスク実施時においても、点滅光提示条件下 ( $M = 68.00, SD = 15.15$ ) より ISF 刺激提示条件下において有意にワークロードが低かった ( $M = 61.63, SD = 14.71, t(7) = 2.05, p = 0.04, d = -0.43$ )。

さらに快適性アンケートの結果、ISF 刺激は点滅光刺激と比較して有意に快適であることが示された。映像視聴タスク実施時において、ISF 刺激提示条件下 ( $Mdn = 2.5$ ) では、点滅光刺激提示条件下 ( $Mdn = 1.0$ ) よりも有意に快適であることが示された ( $T = 0.0 < Rt = 2.0, n = 6, r = 0.63$ )。また、リーディングタスク実施時においても、ISF 刺激提示条件下 ( $Mdn = 2.0$ ) では、点滅光刺激提示条件下 ( $Mdn = 3.0$ ) よりも有意に快適であることが示された ( $T = 0.0 < Rt = 2.0, n = 6, r = 0.66$ )。

また、最大何時間程度利用できそうかを問う利用可能予想時間アンケートでは、点滅光刺激より ISF 刺激のほうが有意に長時間利用可能であるという結果が得られた。映像視聴タスク実施時における点滅光提示条件下 ( $M = 1.19, SD = 0.83$ ) よりも ISF 刺激提示条件下において有意に利用可能予想時間が長かった ( $M = 2.38, SD = 1.32, t(7) = -2.75, p = 0.01, d = 1.08$ )。また、リーディングタスク実施時においても、点滅光提示条件下 ( $M = 0.69, SD = 0.24$ ) よりも ISF 刺激提示条件下において有意に利用可能予想時間が長かった ( $M = 1.88, SD = 0.78, t(7) = -3.99, p = 0.003, d = 2.06$ )。

一方、身体的負担の程度を問うアンケートでは点滅光刺激提示時と ISF 刺激提示時の間に身体的負担の有意差は認められなかった。まず、映像視聴タスク実施時において、点滅光提示条件下の中央値は  $Mdn = 1.5$ 、ISF 刺激提示条件下の中央値は  $Mdn = 1.0$  であったが、対応のあるデータ数  $n = 3$  が小さく、有意水準  $\alpha = 0.05$  に対応する棄却限界値を定義することができなかった。よって有意差は確認できなかったが、効果量の中～大であることが示された ( $T = 0.0, r = -0.47$ )。また、リーディングタスク実施時において、点滅光提示条件下の中央値は  $Mdn = 2.0$ 、ISF 刺激提示条件下の中央値も  $Mdn = 2.0$  であり、対応のあるデータ数  $n = 6$  での有意水準  $\alpha =$

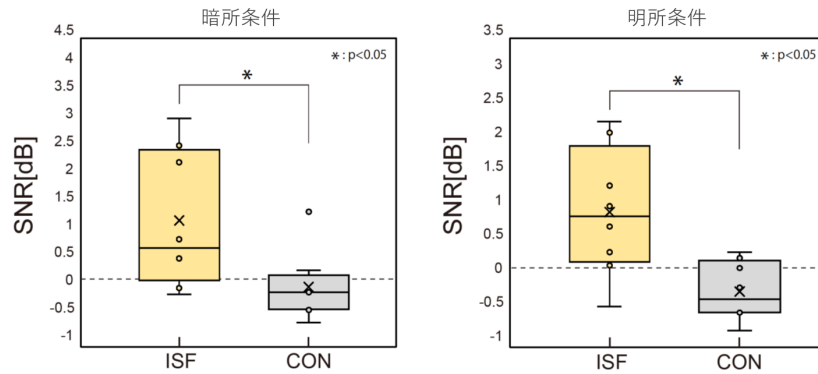


図 2: 脳波解析実験の結果

0.05 に対応する棄却限界値 (Reject threshold) は  $R_t = 2$  であった。検定の結果、有意差はなかったが、効果量は中程度であることが示された ( $T = 5.0 > R_t = 2.0, r = -0.29$ )。さらに、点滅光刺激提示条件時のみ眼精疲労や軽い頭痛を訴える記述が確認されたことから、有意傾向は存在すると考えられる。以上より、H1 と H2 は支持されると結論付けた。

次に脳波解析実験の結果を示す。実験の結果、H3 は支持された。明室・暗室の両条件下において対応ありの t 検定を行った結果、ISF 刺激提示時の 40Hz における SNR は定常光刺激 (CON) 提示時と比較して有意に高かった。まず、暗室条件における ISF 刺激提示条件下の SNR ( $M = 1.23, SD = 1.23$ ) は、定常光刺激条件下の SNR よりも有意に高かった ( $M = 0.05, SD = 0.62, t(7) = 2.59, p = 0.02, d = 1.24$ )。また、明室条件における ISF 刺激提示条件下の SNR ( $M = 0.84, SD = 1.08$ ) も暗室条件と同様に、定常光刺激条件下の SNR よりも有意に高かった ( $M = -0.15, SD = 0.42, t(7) = 2.48, p = 0.02, d = 1.19$ )。以上の結果は、提案デバイスによる周辺視野への ISF 刺激は治療に効果があるとされる 40Hz 成分の脳波変調能力を裏付けるものであり、H3 は支持されると結論付けた。

### (3) まとめ

本研究では、近年注目されている AD に対する光刺激治療法に欠けている継続性を向上させるための手段として、頭部装着型の ISF 刺激デバイスを提案した。デバイスは周辺視野に対して ISF 刺激と呼ばれる低ストレス光刺激を提示するものであり、従来デバイスでは不可能だった日常作業との併用や快適性の向上によって、治療継続性の向上を目指した。また、提案デバイスの有効性を評価するために、日常作業との併用可能性の評価と従来刺激である点滅刺激と比較した快適性を評価することを目的とした快適性評価実験と、提案デバイスによる治療可能性の予備的な調査を目的とした脳波解析実験を実施した。その結果、提案デバイスは日常作業を行いながらの併用が十分可能であり、その快適性は点滅刺激と比較して有意に向上することが分かった。さらに、治療に効果があるとされる脳波の 40Hz 成分を有意に刺激することにも成功した。以上より、提案デバイスは従来の光刺激デバイスよりも高い治療継続性を示す可能性が高く、有効な AD 治療法の一つとして今後さらに研究を進める価値があると言える。

### 参考文献

- [1] Ellul J, Archer N, Foy CM, et al. The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007; 233-239.
- [2] 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団. アルツハイマー病 (アルツハイマー型認知症) に関する医療ニーズ調査, 2017; 1-2.
- [3] Singer, A.C., Martorell, A.J., Douglas, J.M. et al. Noninvasive 40-Hz light flicker to recruit microglia and reduce amyloid beta load. *Nat Protoc*, 2018; 13: 1850-1868.
- [4] Hajos, M., Megerian, J.T., Hempel, E. et al. Reduced brain atrophy by gamma sensory stimulation in Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's Dement.*, 2021; 17: e057849.
- [5] Chan D, Suk H-J, Jackson BL, et al. Gamma frequency sensory stimulation in mild probable Alzheimer's dementia patients: Results of feasibility and pilot studies. *PloS one*, 2022; 17: e0278412.
- [6] Carstensen MS, Lindén J, Nguyen NM, et al. 40 Hz invisible spectral flicker and its potential use in Alzheimer's light therapy treatment. In *Mechanisms of Photobiomodulation Therapy XV*, 2020; 11221: 47-58.
- [7] Agger MP, Carstensen MS, Henney MA, et al. Novel Invisible Spectral Flicker Induces 40 Hz Neural Entrainment with Similar Spatial Distribution as 40 Hz Stroboscopic Light. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 2022; 88(1): 335-344.

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 山岡 裕希, 平尾 悠太郎, ベルスキア エルナンデス モニカ, 内山 英昭, 清川 清, 森本 壮	4. 巻 39
2. 論文標題 日常的なアルツハイマー病治療を目指した低ストレス光刺激治療デバイスの開発	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 61-65
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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山岡裕希, ベルスキア エルナンデス モニカ, 磯山直也, 内山英昭, 清川清, 森本壮
2. 発表標題 日常的なアルツハイマー病治療を目指した低ストレス光刺激デバイスの開発
3. 学会等名 電子情報通信学会 メディアエクスペリエンス・バーチャル環境基礎研究会 (MVE)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>その他の成果として、上記の国内発表1件の内容に対して「電子情報通信学会MVE賞」が授与されている。受賞理由は以下の通りである。</p> <p>本研究は、日常的なアルツハイマー病治療のための光刺激を提示するグラス型デバイスを提案しています。本研究で提案するデバイスは、ながら作業を可能とする視野の確保、見かけ上の定常光を利用した低ストレスな光刺激の提示を特徴としており、治療継続性への期待が高く、社会的意義の大きい研究です。実験では、提案デバイスの光特性評価とフリッカ強度評価を行い、提案デバイスの有効性を示しています。今後は実際のアルツハイマー患者を対象とした臨床実験を目指しており、実用化やさらなる発展が大いに期待されることから、MVE賞に推薦いたします。</p> <p>また、本研究の成果を一般向け紹介イベント「イノベーションストリームKANSAI6.0」にて展示し、好評を博している。</p>
--

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	森本 壮  (Morimoto Takeshi)  (00530198)	大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座准教授    (14401)	

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
---------	---------