

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23650314

研究課題名（和文）ニューロモジュレーションとブレインマシンインターフェイス連携による革新的技術開発

研究課題名（英文）Interaction between neuromodulation and brain machine interface: development of innovative technique

研究代表者

出江 紳一 (IZUMI SHIN-ICHI)

東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号：80176239

研究成果の概要（和文）：ブレインマシン・インターフェイス(BMI)に用いる脳信号は個人間の変動が大きく、安定した脳信号を検出するためには被験者に長期間の訓練を要することが問題となっている。大脳皮質の興奮性を変化させるニューロモジュレーションを用いることで、BMI に用いる脳信号パターンを増幅し BMI 精度を向上させる研究を行った。健常者に加え、BMI の臨床応用が期待されている四肢切断患者のような運動障害を持つ患者においてもニューロモジュレーションにて BMI 精度が向上する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The interindividual variation of brain signals that are used in brain machine interface (BMI) are large. Therefore, BMI system forces the long time BMI training on the subjects. We studied whether neuromodulation could change the brain signal for BMI. Neuromodulation can change the cortical excitability and might support brain signal for BMI system. Moreover, our results indicate that neuromodulation increase the BMI signals in patients with amputation that are candidates for BMI system in the future.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：リハビリテーション医学、運動障害、可塑性、ニューロモジュレーション

1. 研究開始当初の背景

リハビリテーション分野において外部から刺激を行い大脳皮質の興奮性を変化させることによって、中枢神経疾患の運動機能改善、言語機能や認知機能への治療が研究されている。これらの手法はニューロモジュレーションと呼ばれ、主に反復経頭蓋磁気刺激 (Repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)、経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation: tDCS) が用いられている。その中で脳卒中分野においては研究分担者が世界で初めて報告を行い、現在でも両側反復経頭蓋磁気刺激

治療を開発するなど世界を大きくリードしている。しかしながら、刺激方法は経験則に由来し効果を認めない症例もあり、個人間の変動及び刺激時の状態に左右されない適切な刺激条件の設定が求められている。

脳信号を解析し運動及びコミュニケーションの補助を行う技術はブレイン・マシン・インターフェイス (Brain-Machine Interface; BMI) と呼ばれ、リハビリテーション分野において注目を集めている。非侵襲型 BMI は、脳波または血流変化を捉える近赤外分光法を用いることが多いが、得られる信号が微弱で個人間の変動が大きいこと、安定し

た脳信号を検出するためには被験者に長期間の訓練を要することが問題となっている。

2. 研究の目的

BMI 技術には安定した脳信号解析が重要であり、精度向上のため様々なアルゴリズムが開発されているが、外部からのアーチファクト、得られる信号が微弱で個人間の変動が大きいこと、安定した脳信号を検出するためには被験者に長期間の訓練を要する。さらに BMI を必要とする患者は BMI 情報の出力部分である大脳自体に損傷があることが多く、正常者と比較し脳信号や BMI 訓練効果が異なると考えられる。

大脳皮質の興奮性を変化させるニューロモジュレーション法は経験則に由来し効果を認めない症例もあり、個人間の変動及び刺激時の状態に左右されない適切な刺激条件の設定が求められている。

上記の問題点を解決するために、非侵襲的に刺激可能な経頭蓋直流電気刺激を用いる事で大脳皮質の興奮性を変化させ、BMI に用いる脳信号パターンを増幅・脳信号のコントロール訓練効果の増大を引き起こし、BMI 精度を向上させる研究を行った。また健常者に加え、BMI の臨床応用が期待されている四肢切断患者も対象とし経頭蓋直流電気刺激後の運動イメージ中の脳波解析を行った。

脳波を使用した非侵襲的 BMI は、運動イメージによって得られる脳波活動を利用する報告が多い。運動イメージによって、1 次運動野の興奮性が高まることが報告されており、運動イメージ BMI において 1 次運動野からの脳活動を利用する事が多い。しかし、手と足の運動イメージを利用した BMI 研究の報告は多いが、肩に関する研究は報告を認めていない。そのため肩の運動イメージ時における脳波活動を識別できれば BMI の情報量増加に寄与できる可能性がある。そのため右手指の開閉の運動イメージと右肩甲帯の挙上、右肩関節の回旋時の運動イメージ中の脳波を計測しタスク間の時間周波数マップの比較検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 対象者

手指運動イメージと下肢運動イメージの比較検討に健常者 5 名及び下肢切断患者 5 名を対象とした。その他健常成人 5 名を肩運動イメージの対象者とした。肩関節疾患の既往や肩関節の手術歴がある者は対象外とした。本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会にて承認され、被験者に研究内容目的を説明の上書面にて同意を得てから研究を行った。

(2) 測定方法

脳波計 (EEG-1100、日本光電社、東京) を用い脳波信号を計測した。脳波信号は 0.5 ~ 30Hz のバンドパスフィルター、256Hz のサンプリング周波数、50Hz のノッチフィルターで計測し、国際 10-20 法の C1、C3、Cz にて脳波測定を行った。C3 は手指の対応領域、C1 は肩の対応領域と想定し、C1 を 1.5cm 挟んだ所と C3 を 1.5cm 挟んだ部位にて、脳波 Ag-AgCl 電極を用い双極法で脳波を記録した。Cz は下肢対応領域と想定し、Cz と FCz の双極法にて脳波計測を行った。

(3) タスクの流れ

肩運動イメージ群において、運動イメージタスクは、右手指開閉、右肩甲帯挙上、右肩関節回旋を 4 秒の間に素早く何回も繰り返し行うタスクを被験者に指示した。各運動イメージの順番はランダムに行い、各運動イメージは 80 試行を解析に用いた。タスクの時間経過は、0 秒でモニター上に十字が表示され、十字の中央から下向きの矢印が出現した 2 秒後から 4 秒間運動イメージを行い、6 秒後から 2 秒間運動イメージを中止し、8 秒後から 10 秒後の間モニターには何も表示されない状態とし、その間に閉眼するよう指示した。

経頭蓋直流電気刺激群において、運動イメージは、右手指開閉、両足関節背屈を 1.25 秒の間に素早く何回も繰り返し行うタスクを被験者に指示した。タスクの時間経過は、0 秒でモニター上に十字が表示され、十字の中央から下向きの矢印 (または右向きの矢印) が出現した 2 秒後から 1.25 秒間足関節背屈 (または右手指開閉) の運動イメージを行い、その後運動イメージを中止し、6 秒後から 8 秒後の間モニターには何も表示されない状態とし、その間に閉眼するよう指示した。

(4) 経頭蓋直流電気刺激法

経頭蓋直流電気刺激装置 (Activa Dose、ActivaTek Inc、USA) を用い経頭蓋直流電気刺激を実施した 25 cm² の電極パットを使用し、Cz に陽極刺激、陰極刺激、シャム刺激をランダムに実施した。各刺激群の間隔は 1 週間以上あけ実施した。刺激強度は 2mA、20 分間とし、シャム刺激は刺激開始数十秒後から刺激強度を徐々に下げていく方法を用いた。

(5) 解析方法

肩運動イメージ群において、運動イメージ開始前 2 秒、運動イメージ中 4 秒、運動イメージ後 2 秒、計 8 秒間を 1 試行とし、1 試行の間 2 秒を休息とし 40 試行を 1 セッションとした。各運動イメージの順番はランダムに行い、各運動イメージは 80 試行を用い解析を行った。同様に経頭蓋直流電気刺激群においては、運動イメージ開始前 2 秒、運動イメージ中 1.25 秒、運動イメージ後 8 秒

2.75 秒、計 6 秒間を 1 試行とし、1 試行の間 2 秒を休息とし 40 試行を 1 セッションとした。タスクは 1 セッション 40 施行、刺激前 3 セッション、刺激後 3 セッション実施した。体動などのアーチファクトは視察にて判定し解析から除外した。g.BSanalyze (g-tec 社 Australia) の脳波解析ソフトを用い、下記の計算式で時間周波数マップを作成した。Event related desynchronization (f,t) = $\{(R(f) - A(f,t)) / R(f)\} \times 100$ [%]。A(f,t) は、運動イメージ周波数の f [Hz] および時間 t [s] における EEG のパワースペクトル密度を表し、R(f) は、基準時間(安静時のモニターに画像が出る前の 1 秒間)におけるパワースペクトルを表す。

4. 研究成果

右手指開閉と右肩甲帯挙上及び右肩関節回旋の運動イメージ中の脳波信号を計測し時間周波数解析を行ったところ、手指運動イメージだけでなく肩運動イメージでも Event related desynchronization (ERD) の出現を認めた。ERD は、運動イメージ時に周波数パワーが減少する現象で運動野が活性化している状態と推測されている。Event related synchronization (ERS) は、運動イメージ時に周波数パワーが増加する現象で運動野が抑制されている状態と推測されている。先行研究では、右手、左手、足の運動イメージ中に対応する運動野の EEG の α 帯域(8~14Hz)、 β 帯域(14~40Hz)の変化を検討し、手指の運動イメージ中に被験者の α 帯域(8~14Hz)、 β 帯域(14~40Hz)の減少を認める報告が多い。足の運動イメージ中には ERD の出現は対応する運動野を中心に認めたが、手の領域においては α 帯域が増加し ERS を示す傾向にあった。本研究では、肩運動イメージ時の ERD は手指と同様に対応する領域に出現する傾向を認めた。ERS に関しては、過去の報告における足の高い ERS 出現率と比べて肩の運動イメージ時の ERS 出現率は手指同様に低い傾向にあった。

手指開閉の運動イメージの方が肩甲帯挙上の運動イメージ、肩関節回旋の運動イメージより ERD の変化を生じやすい傾向にあり、肩の運動イメージを十分に検出することができなかった可能性がある。これは、手指に対応する運動支配領域が肩の支配領域より大きいこと、手指の運動イメージの方が肩の運動イメージより ERD が出現しやすかったためと考えられる。

BMI の実用化には簡便さが実際の臨床応用に求められており、測定チャンネルを本研究では対応する運動領域のみの測定とした。手指の開閉の運動イメージと肩の運動イメージ時の時間周波数マップでは、タスク特異的な変化は見つける事できなかった。その原

因としてチャンネル数が少なかった可能性がある。手指よりも肩の方が同側支配が強いため、右肩運動イメージ時に同側運動野からも脳波を測定した方が、手指と肩のタスク特異的な変化を検出できる可能性があり、今後肩の同側支配を考慮し脳波測定を行う必要があると考えられた。また、表面筋電図を記録して運動イメージ中の筋収縮の有無を確認することが、今回のタスクで実運動自体により脳波変化を引き起こしていなかったかを否定するために今後必要と考えられる。

タスクの集中度が高いとより ERD の出現が多い報告もあるためタスク中の集中度、疲労度などとの関係を定量化した ERD との比較検討も必要である。手指の運動イメージの方が肩の運動イメージよりも ERD を高頻度に出現させたが、本研究では集中力は両群とも同じ傾向であったためその影響は少ないと考えられた。

運動イメージ訓練が脳卒中における運動麻痺、肩関節周囲炎における運動障害に対して効果を認める研究が報告されている。しかし、全例には効果を認めず、どの患者に効果があり効果がないのかは不明である。運動イメージ情報を定量化することで、上記疾患患者と健常者を比較して疾患に特異的な変化の有無を検討したり、または運動イメージ治療の効果が得られる患者を客観的に判断する指標になるかもしれない。運動イメージの想起を用いた治療介入は、近年着目されている治療介入の一つである。本研究から肩の運動イメージ時における脳波活動変化を計測することが可能であったため、脳卒中における運動麻痺、肩関節周囲炎の治療前後での時間周波数マップの変化を検討することで治療効果判定に用いることが期待される。

大脳皮質の興奮性を変化させるニューロモジュレーション法は経験則に由来し効果を認めない症例もあり、個人間の変動及び刺激時の状態に左右されない適切な刺激条件の設定が求められている。脳信号を解析し運動及びコミュニケーションの補助を行う BMI は、得られる信号が微弱で個人間の変動が大きいこと、安定した脳信号を検出するためには被験者に長期間の訓練を要することが問題となっている。上記の問題点を解決するために、非侵襲的に刺激可能な経頭蓋直流電気刺激を用いる事で大脳皮質の興奮性を変化させ、BMI に用いる脳信号パターンを増幅・脳信号のコントロール訓練効果の増大を引き起こし、BMI 精度を向上させる研究を行ったところ、興奮性刺激では脳波信号の増強、抑制性刺激では脳波信号を低下する傾向を認め BMI 精度向上に結びつくと考えられた。健常者に加え、BMI の臨床応用が期待されている四肢切断患者を対象としニューロモジュレーション後の脳信号パターンを解析し、

運動障害を持つ患者においても BMI 精度が向上する可能性が示唆された。この研究を基に BMI 技術を利用し脳活動を被験者にフィードバックすることにより被験者自身で脳活動をコントロール・安定化させ、脳活動の状態に合わせた監視型ニューロモジュレーション法の開発に結びつくと考えられた。さらに BMI への適応課程で誘導される脳可塑性を、リハビリテーションに応用できると期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1. 竹内直行、出江紳一、大脳皮質刺激によるニューロリハビリテーション：磁気刺激、電気刺激、MB Med Reha、141 巻、2012 年、5-13(査読有)
2. Izumi S, Oouchida Y, Okita T, Suzuki E, Abe T, Nagatomi R, Nakasato N, Takagi T. Development of an integration circuit to measure pulsed magnetic field: evaluation of its usefulness by comparing measured with theoretical magnetic field structure Jpn J Compr Rehabil Sci 3: 42-50, 2012, http://square.umin.ac.jp/jjcrs/2012_42-50e. (査読有)
3. Takeuchi N, Oouchida Y, Izumi S. Motor control and neural plasticity through interhemispheric interactions. Neural Plast. 2012;Article ID 823285. doi: 10.1155/2012/823285. (査読有)
4. Takeuchi N, Izumi S. Noninvasive brain stimulation for motor recovery after stroke: mechanisms and future views. Stroke Res Treat. 2012;Article ID 584727. doi: 10.1155/2012/584727. (査読有)
5. Takeuchi N, Izumi S. Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches. Neural Plast. 2012;Article ID359728. doi: 10.1155/2012/359728. (査読有)

[学会発表] (計 12 件)

1. 出江紳一、経頭蓋磁気・電気刺激療法による神経機能回復、第 38 回 日本脳卒中学会総会、2013 年 3 月 23 日 東京
2. 出江紳一、経頭蓋磁気刺激によるリハビリテーション治療、第 21 回 Magnetodynamics Conference、2012 年 11 月 21 日 仙台
3. 竹内直行、出江紳一、非侵襲的脳刺激を用いたリハビリテーションへの応用、第 7 回日本リハビリテーション医学会専門医会学術集会、2012 年 11 月 18 日 名古屋

4. 竹内直行、出江紳一、脳卒中機能回復に向けた神経生理学的評価の展開 経頭蓋磁気刺激を用いた脳卒中後可塑性評価、第 42 回 日本臨床神経生理学会学術大会、2012 年 11 月 8 日 東京

5. 出江紳一、The present and the future of rehabilitation medicine based upon advanced biomedical engineering (先進的医工学を基盤とするリハビリテーション医学の現在と未来)、第 7 回北京国際リハビリテーションフォーラム、2012 年 9 月 22 日 北京、中国

6. Takeuchi N, Izumi SI. Coordination of bimanual movement after stroke depends on interhemispheric inhibition and motor impairment. Asia Pacific Stroke Conference 2012, 2012 年 9 月 11 日 東京

7. 竹内直行、ニューロモジュレーションを用いた脳卒中運動麻痺への応用、第 7 回 四大学合同リハビリテーション医学カンファレンス、2012 年 1 月 7 日、岡山

8. 竹内直行、出江紳一、脳卒中後運動麻痺に対する経頭蓋磁気刺激治療、第 14 回 日本栓子検出と治療学会、2011 年 11 月 19 日 仙台

9. 竹内直行、出江紳一、TMS の臨床応用 脳卒中リハビリテーションへの応用、第 41 回 日本臨床神経生理学会学術大会、2011 年 11 月 10 日 静岡

10. 出江紳一、脳の非侵襲的刺激によるニューロモジュレーション、第 4 回東北ニューロモジュレーション研究会学術講演会、2011 年 9 月 30 日、仙台

11. 出江紳一、運動表象をターゲットにした治療戦略の応用、日本リハビリテーション医学会 専門医・認定臨床医生涯教育研修会、2011 年 9 月 10 日、東京

12. 出江紳一、重复経頭蓋磁気刺激療法在中枢神経疾患中的应用、第 11 回中国リハビリテーション医学会運動療法分会、2011 年 8 月 20 日、上海、中国

[その他]

ホームページ等

<http://www.reha.med.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

出江 紳一 (IZUMI SHIN-ICHI)
東北大学・大学院医工学研究科・教授
研究者番号：80176239

(2) 研究分担者

竹内 直行 (TAKEUCHI NAOYUKI)
東北大学・病院・助教
研究者番号：10374498