

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：63905  
研究種目：若手研究(A)  
研究期間：2011～2014  
課題番号：23680061  
研究課題名(和文)人工神経代替装置によるニューロリハビリテーション法の開発

研究課題名(英文)Neurorehabilitation via neural interface

## 研究代表者

西村 幸男(Nishimura, Yukio)

生理学研究所・発達生理学研究室・准教授

研究者番号：20390693

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 16,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は脊髄損傷や脳梗塞等で失った神経経路を代替する人工神経接続装置の開発とその臨床応用を目指した。下肢麻痺をきたした慢性期脊髄損傷患者を対象とし、上肢筋 腰随間の人工神経接続による腰椎への磁気刺激が歩行機能を再建できるか検討した。上肢筋活動に依存した磁気刺激を行うことで脊髄歩行中枢を駆動し、完全麻痺患者であっても下肢の歩行様運動の開始・停止、その歩調を随意制御することに成功した。また、同様に上肢に応用したところ、被験者は人工神経接続を有効利用し、新規の神経結合に適応できた。これらの結果から、同法は障害された神経経路機能を補完する革新的な神経リハビリテーションとして提案できる。

研究成果の概要(英文)：Functional loss of limb control in individuals with neural damage is attributed to interruption of descending pathways to spinal network. Although neural circuits locate below and above the lesion remain functional. We investigated that an artificial neuronal connection that bridges supra-spinal system and spinal network beyond the lesion site restores lost function. A promising application was to bridge impaired spinal cord lesion, as demonstrated that volitionally controlled walking in individuals with spinal cord lesion can be restored by muscle-controlled stimulation to lumbar spinal cord. Furthermore, we investigated the motor adaptation process to a novel artificial recurrent connection from a muscle to a peripheral nerve. We found that participants could control muscle activity to utilize a novel connection into the volitional control of upper limb. Thus these protocols developed as promising neuroprosthesis for individuals who have residual neural systems after neural damage.

研究分野：神経生理学

キーワード：人工神経接続 リハビリテーション 脊髄損傷

1. 研究開始当初の背景

脊髄損傷や脳梗塞などの中枢神経障害後にリハビリテーションによって運動機能が回復する例が多く見られる。このような機能回復は残存している神経回路が失った神経回路の機能を代償する。しかしながら、その回復程度には限りがあり、損傷箇所自体の修復は現在のところ難しい。残存した神経回路を有効利用し、その損傷領域の機能を代償する、或いは切断された神経を人工的にバイパスし、失った機能を代償する方法のひとつとして、脳からの生体電気信号をコンピュータで解析し、その解析結果を生体に刺激としてフィードバックする Closed-loop 型の Brain-Computer interface(BCI)がある。このBCIは人工的な神経接続を作り出すことが可能である。従ってこのBCIによる人工神経接続が可能となれば、患者さんが自身の身体を再び自分で動かしたり感じたりすることが出来るようになる可能性がある。一方で、この人工神経接続をヒトで検証した例は無く、残存している神経回路でどの程度、可塑性を形成できるのか、人工神経接続を加えることにより、どのような機能を代償できるのか、またそれはどのような神経機構によって実現されるのかを知ることは重要である。

2. 研究の目的

本申請では人工神経接続の臨床応用を最終目標として、非侵襲的な方法で筋電図や脳波活動を記録し、それをトリガーにして、非侵襲的に大脳皮質・脊髄・末梢神経を電気刺激する人工神経接続が、どのような運動の機能回復あるいは機能代償を可能にするかを明らかにする。得られた知見を利用してニューロリハビリテーション法の確立を目指す。

3. 研究の方法

[下肢歩行機能]

脊髄損傷後は多くの場合で下肢の運動麻痺が生じ、歩行機能が著しく低下する。この機能低下は脳からの下行性指令が脊髄の損

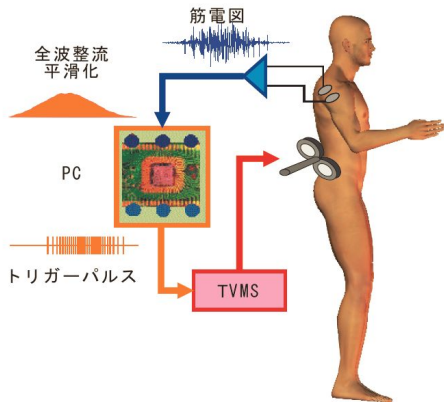


図1: 上肢筋 腰髄間の人工神経接続

傷により歩行運動パターンを生成する腰髄神経回路網へ正しく伝達されないことが原因である。そこで脊髄損傷後でも機能が残存する上肢筋の筋活動に依存して頻度変調さ

れる経椎骨磁気刺激 (Trans-Vertebral Magnetic stimulation:TVMS)を腰髄の神経回路網へと刺激を与える上肢筋 腰髄間の人工神経接続(図 1)により随意歩行再建の可能性を検証した。

[上肢運動機能]

脳卒中後に生じる上肢機能の麻痺は脳からの指令を脊髄へ伝達する経路の損傷が原因である。この減少した脳からの信号を増幅する方法として我々は上肢の筋活動レベルに依存して頻度・振幅変調する電気刺激を末梢神経へ送り返して手首運動を増幅する「上肢筋 上肢末梢神経間の人工神経接続(図 2)」を考案し、この人工神経接続にヒトが適応しつつ上肢運動を増幅し運動適応できるかどうかを検討した。

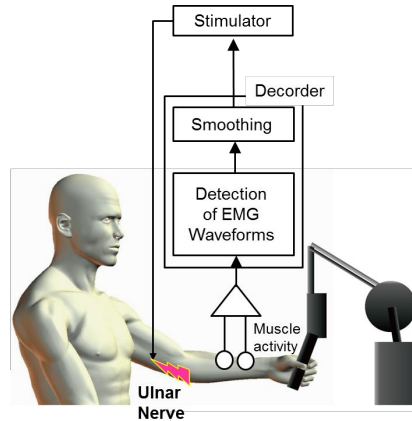


図2: 上肢筋 上肢末梢神経間の人工神経接続による手関節運動の増強

4. 研究成果

[下肢歩行機能] 上肢筋 腰髄間の人工神経接続中に上肢の筋を歩行リズムで活動させることで、腰髄へのTVMSを制御し、その

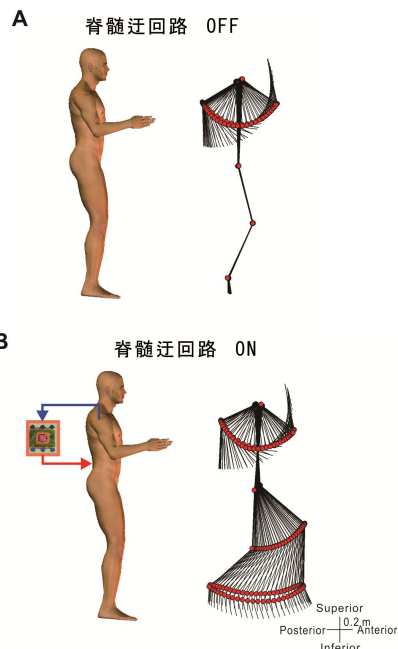


図3: 上肢筋 腰髄間の人工神経接続による下肢歩行運動の随意制御

刺激によって下肢歩行運動の開始・停止及びその歩調を随意制御出来る事を健常被験者にて明らかにした(図3)。

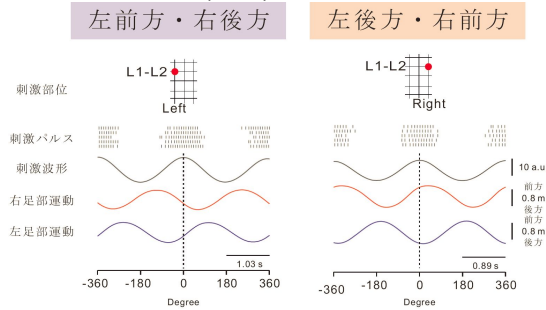


図4: TVMSの刺激部位に応じた歩行運動パターン  
この歩行運動は人工神経接続で使用するTVMSの刺激コイルを腰椎の第1 - 第2椎間及び第2 - 第3椎間上に置いたとき、高確率(10名中7名)で下肢の歩行運動を誘発することが可能であった。さらのこのTVMSを正中線よりも左側で行った場合、刺激中に左足が前方、右足が後方に運動する歩行パターンが誘発され、TVMSを正中線の右側で行うと、刺激中に左足が後方、右足が前方に振り出される歩行パターンが誘発された(図4)。これらの結果は歩行運動の誘発に第1 - 第3腰椎が重要であり、刺激部位に応じて異なる脊髄歩行中枢が賦活されることが明らかとなった。この発見は、臨床応用を行う上で準備の迅速化、人工神経代替装置の簡素化に役立つ発見であった。

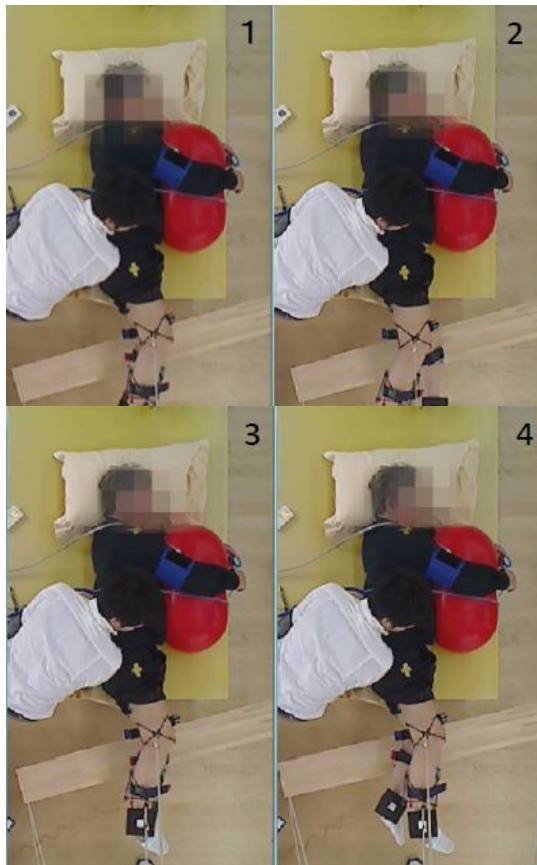


図5 人工神経接続を用いた完全脊髄損傷患者の歩行運動

上肢筋 腰髄間の人工神経接続を完全脊髄損傷患に適用し、下肢歩行運動の随意制御を試みた。対象患者はASIAスコアAで下肢の運動機能、感覚機能ともに完全麻痺であった。損傷からの期間は1年以上経過した慢性期であった。損傷領域は第3胸髄であり、損傷領域より下流の神経支配領域にある下肢筋の随意的な運動、及び感覚機能は完全に失われている状態であった。一方で上肢の随意運動は可能であった。半仰姿勢で上肢筋 腰髄間の人工神経接続を付加し、対象患者が上肢筋活動による麻痺した下肢歩行運動の随意制御を試みると、下肢の歩行用運動が発現した。この歩行様運動は人工神経接続を切断すると停止した(図5)。患者はこの人工神経接続を利用して麻痺した下肢の歩行用運動を発現させ、さらに歩行の開始・停止、及び歩行サイクルを随意的に制御することが可能であった。本実験ではこの人工神経接続を3ヶ月間にわたって数度行ったが、人工神経接続が無い状態で下肢の随意的な運動機能は回復していなかった。しかしながら、人工神経接続を用いて1週間に1度、おおよそ3ヶ月間のトレーニングを行うと、人工神経接続中に生じる運動の大きさは増大した。これらの結果は、上肢筋 腰髄間の人工神経接続が完全麻痺状態にある脊髄損傷患者の歩行運動を随意的に制御できるという点で、脊髄損傷患者の歩行再建を実現しうる大きな進歩であると考えられる。今後は、このシステムを用いて、免荷立位、立位、自由行動下といった、より日常に近い状況での随意歩行の検討、及び人工神経接続を繰り返し適用することによるリハビリテーション効果の検討を行っていくことで、随意歩行の再建に更に大きく近づくと考えられる。

[上肢運動機能]手関節屈筋群の筋活動パターンに依存した電気刺激を正中・尺骨神経へ行う事により、随意的な手関節屈曲を促進する事が可能であった。さらに人工神経接続を数十分続ける事により少ない下行性入力で目的の運動を達成できるようになった(図6)。これらの結果は脳梗塞・脊髄損傷などで脳からの下行性入力不十分なため麻痺が生じる患者さんの運動促進が可能である事を示した。これらの結果はこれまで実現していなかった自身の四肢をclosed-loop型のBCIに

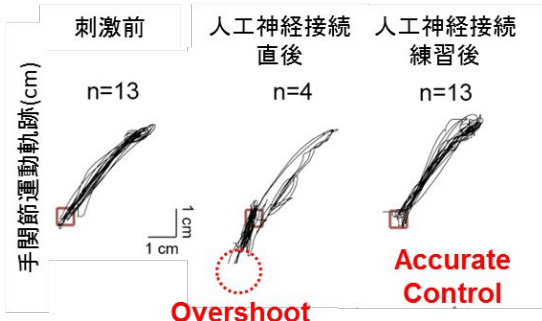


図6 人工神経接続を用いた手関節運動の増強と適応

より神経経路を代替し、随意制御を可能にしたという点で学術・臨床双方に高いインパクトを持つ。

#### 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 6 件)

Sasada S, Kato K, Kadowaki S, Groiss SJ, Ugawa Y, Komiyama T, Nishimura Y. Volitional Walking via Upper Limb Muscle-Controlled Stimulation of the Lumbar Locomotor Center in Man. *JNeurosci*34(33): 11131-42,2014. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4674-13.: 査読有

加藤健治, 西村幸男 “脳と脊髄との神経結合を人工的に強化する.” *BRAIN and NERVE*.66 ( 12 ) :1481-1486,2014. : 査読なし

西村幸男. “再生・再建の工夫 人工神経接続による神経補綴.” *JOHNS* 30 No.10:1483-1487,2014 : 査読なし

西村幸男 “神経活動依存的刺激による機能再建と神経可塑性の誘導.” *神経内科*, 第 79 巻, 第 4 号:500-504, 2013. : 査読なし

西村幸男 “脊髄神経回路への人工神経接続による随意運動機能の再建.” *医学のあゆみ*, Vol.246, No.8: 582-587, 2013. : 査読なし

西村幸男 “人工神経接続による運動機能再建.” *脳* 21, Vol.16, No.1: 30-36, 2013. : 査読なし

[学会発表](計 20 件)

西村幸男. “Brain Computer Interface による人工神経接続” *STROKE*2015 26 Mar 2015(リーガルロイヤルホテル広島、広島県広島市)

西村幸男. “損傷した神経経路を神経インターフェイスで再結合させる” *STROKE*2015 26 Mar 2015(リーガルロイヤルホテル広島、広島県広島市)

Yukio Nishimura. “Rewiring the Damaged-Pathway through BCI Restores Volitional Control of a Paretic Limb” *CBMI*2015 14 Mar 2015 (灘尾ホール、東京都千代田区)

西村幸男. “人工神経接続による脊髄損傷患者に対する随意歩行機能再建” 第 44 回日本臨床神経生理学会学術大会 21 Nov 2014 (福岡国際会議場、福岡県福岡市)

Yukio Nishimura. “Rewiring damaged descending pathways to spinal locomotor center restores

voluntary-walking in paraplegia.” 4th Joint CIN-NIPS Symposium 5 Oct 2014 (Tubingen University、ドイツチュウビンゲン)

西村幸男, 笹田周作, 門脇傑, 加藤健治, 中尾弥起, 村山尊司, 吉田晋, 飯塚正之, 小宮山伴与志, 宇川義一. “脊椎上磁気刺激がバイタルサインにたいする影響” 第 37 回日本神経科学大会 11 Sep 2014(パシフィコ横浜、神奈川県横浜市)

西村幸男. “Brain Computer Interface による人工神経接続” 第 15 回日本電気生理運動学会大会(JSEK2014)6 Sep 2014 (横浜国立大学、神奈川県横浜市)

西村幸男. “人工神経接続による随意運動の機能再建” 第一回京都ロボットリハ研究会 24 May 2014(メルパルク京都、京都府京都市)

西村幸男. “脳脊髄のつながりを人工的に強化する” 第 20320 回理学療法士講習会 12 Jan 2014(富山県パレプラン高志会館、富山県富山市)

西村幸男. “人工神経接続による随意運動機能の再建” 日本神経外科学会第 72 回学術総会 17 Oct 2013(パシフィコ横浜、神奈川県横浜市)

Yukio Nishimura. “Motivational regulation of functional recovery after spinal cord injury” The 3rd NIPS-CIN Joint Symposium 10 Oct 2013 (生理学研究所、愛知県岡崎市)

西村幸男. “脊髄損傷からの機能回復戦略 ~ 神経メカニズムから Spinal Computer Interface ~” 第 77 回未来医療セミナー 7 Oct 2013 (大阪大学 吹田キャンパス、大阪府吹田市)

西村幸男. “Potentials of activity dependent stimulation during free behavior” 第 7 回 Motor Control 研究会 6 Sep 2013 (東京大学農学部弥生講堂、東京都文京区)

西村幸男. “Volitional control via an artificial neural connection” 霊長研共同利用研究会 15 Mar 2013 (京都大学霊長類研究所、愛知県犬山市)

西村幸男. “Restoring Lost Function Via An Artificial Neural Connection” 第 7 回日仏先端科学シンポジウム 25 Jan 2013 (ロイヤルオークホテル滋賀県大津市)

Yukio Nishimura. “Restoring Volitional Control Via An Artificial Neural Connection” 2nd NIPS Tubingen Joint Symposium 29 Nov 2012 (Tubingen University、ドイツチュウビンゲン)

西村幸男. “脳とコンピューターを繋ぐ技術” 名城大学総合学術研究科 10 周年記念講演 29 Sep 2012 (名城大学、愛知県名古屋)

西村幸男. “人工神経接続による運動機能

再建“第 35 回日本神経科学大会 19 Sep 2012 (名古屋国際会議場、愛知県名古屋市)

西村幸男. “人工神経接続による運動機能再建” 運動生理学セミナー 31 Aug 2012 (農文協梅池センター、長野県北安曇郡)

Nishimura Y. “Brain Computer Interface 技術を用いた人工神経接続による運動機能再建” 包括脳夏のワークショップ 24 Jul 2012 (仙台国際センター、宮城県仙台市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

西村 幸男 (NISHIMURA, Yukio)

生理学研究所・発達生理学研究室・准教授

研究者番号：20390693