

令和 3 年 5 月 6 日現在

機関番号：13903

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17H00869

研究課題名（和文）多元計算論に基づく最適脳刺激：オーダーメイドリハビリテーションへの展開

研究課題名（英文）Optimal Brain Stimulation Based on Computations: Application to Personalized Rehabilitation

研究代表者

平田 晃正 (Hirata, Akimasa)

名古屋工業大学・工学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：00335374

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 32,400,000円

研究成果の概要（和文）：経頭蓋直流電気刺激法(tDCS)による脳卒中患者治療方法の提案を目的とし、計算物理モデルと実験による統合的検討を行った。まず、個人々人を対象とした複数種類の医用画像に基づき、機械学習を用いることにより物理特性を考慮した計算人体頭部モデルを自動作成する手法を開発した。個人々人を対象とした頭部モデルに基づき、物理計算を実施、脳内に誘導される電流の挙動を再現、個体差による相違を明らかにし、実験により物理メカニズムについて考察した。次に、個人ごとに最適な刺激パラメータを高速で決定するソフトウェアを開発、有効性実験により検証、特に、刺激に最適な電流強度が存在することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経系への電気刺激は、副作用がほとんどない上、従来の薬よりも高い治療効果が得られるとの報告がなされ「電気薬学」として注目されている。これまでの電気薬学における研究は、脳刺激による生体反応の確認が主であり、「患者個人々人で電流をどの程度処方すればよいか？」について、十分な検討がなされていたとは言い難かった。計算物理モデルと生体実験の融合アプローチにより、個人差によるばらつきを明らかにし、個人々のモデルを用いることにより作用物理因子量を定量化するなど、基礎的な知見に基づき、脳卒中の機能障害に対するオーダーメイド脳電気刺激という新たな戦略を提案した。

研究成果の概要（英文）：To provide a novel treatment method for stroke patients using transcranial direct current stimulation (tDCS), an integrated study was conducted using a computational physical model and experiments. First, we developed a method to automatically create a human head model considering electrical characteristics by using machine learning based on multiple types of medical images for individuals. Based on the head model for each individual, we performed physical computation to reproduce the distribution of the electric current induced in the brain, clarifying the differences due to individual variability and understanding the physical mechanism. Next, we developed software that determines the optimum stimulus parameters quickly for each individual and verified it through effectiveness experiments. In particular, we clarified that there is an optimum current intensity for stimulation.

研究分野：生体医工学

キーワード：電気薬学 脳刺激 リハビリテーション 電磁界シミュレーション ニューロモデュレーション 最適化 支援システム

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経系への電気刺激は、副作用がほとんどない上、従来の薬よりも高い治療効果が得られるとの報告がなされ「電気薬学 (electroceuticals)」として注目されている (Nature Digest 2014)。電気薬学療法の一つであり、微弱な直流電流を頭表の 2 か所に設置した電極から与える経頭蓋直流電気刺激法 (tDCS) は、低コストかつ簡便性などの特徴により、脳卒中などのリハビリテーション、精神・神経疾患領域での研究が精力的に進められている(図 1)。研究代表者らは、tDCS の医療応用を目指した実験およびシミュレーション研究に取り組み、脳卒中による下肢運動障害や感覚障害に対する改善効果を世界で初めて報告するなどの成果を挙げてきた。

近年、tDCS の刺激効果にはかなりの個人差があることが相次いで報告されている (例えば、[1])。この効果の個人差は、tDCS を医療応用する場合極めて重要な問題であるが、その要因の検討については萌芽的段階にあった。我々は、磁気共鳴 (MR) 構造画像に基づいた計算物理モデル実験から、tDCS により発生する脳内の電流分布にはかなりの個人差があることを明らかにしてきた[2]。このことは、脳の複雑形状の個人差が tDCS 効果の個人差に寄与していることを示唆している (図 1C)。さらに、tDCS による電流は脳の複雑形状の影響により必ずしも電極直下で高くなるとは限らないことを示した。これらの成果から、これまで十分な検討がなされてこなかった tDCS による脳内電流分布を可視化し、更に tDCS 効果の個人差にアプローチできる計算物理モデルは、極めて強力なツールと成りうるはずである。



図 1(A)経頭蓋直流電気刺激法(tDCS)。電極を刺激したい脳領域の直上に貼り付け、1mA 程度の微弱な直流電流を通電し皮質興奮性を高める。(B)我々が開発したウェアラブル直流刺激装置。従来の物より小型であり、簡便かつ安価に tDCS が実現可能。(C)計算物理モデル実験による電流密度分布の個人差。個人により最大電流の観測場所が異なる。

2. 研究の目的

脳卒中患者に対し、脳へ電気刺激を与える電気薬学に立脚したリハビリテーション法に期待が高まっている。しかし、脳への電気刺激の作用機序は明らかではなく、効果の個人差も大きい。本研究では、経頭蓋直流電気刺激法(tDCS)による脳卒中患者治療戦略の新たな提案を目的とし、計算物理モデルと実験による統合的検討を行う。個々人の多元医用画像に基づき作成した計算モデルにより脳内電流の挙動を再現、健常者による行動、生理実験との比較によりモデルの有効性を検証する。また、個人ごとに最適な刺激パラメータを自動かつ高速で決定するソフトウェアを開発、臨床実験により検証することにより、tDCS の物理メカニズムを明らかにし、オーダーメイド脳刺激に基づくリハビリテーション法という新規分野を開拓することを最終目標とする。

3. 研究の方法

(1) 人体頭部モデルの構築

tDCS における個々人の差異を考慮するために、施術を行った各被験者における MR 画像よりリアル人体頭部モデルを作成する。この MR 画像は GE ヘルスケア社製の 3.0T MRI 装置 (Discovery MR750) により撮像されたものであり、撮像環境は表 1 に示すとおりである。

個人によって脳組織の形状は異なるため、被験者ごとの脳に対して電界分布を直接比較することは容易ではない。そのために 152 人の頭部を平均して作成された標準脳に個人の脳表面上における電界分布を移すことによって比較することとした。

(2) 健常者を対象としたボランティア刺激実験

実験では、シャム対照二重盲検、クロスオーバー試験を採用した。一次運動野領域に対する陽極 tDCS の運動誘発電位 (MEP) への影響を調べた。tDCS (1mA) には、DC STIMULATOR PLUS (neuroConn GmbH, Ilmenau, ドイツ) を用い、シャムばく露と電流を印加した場合の 2 つの条件で実施した。2 条件の実験実施には、少なくとも 3 日間のウォッシュアウト期間を設けた。刺激(アノード)電極 (表面積 $5 \times 5 \text{cm}^2$) を一次運動野領域直上に、カソード (表面積 $5 \times 5 \text{cm}^2$) を反対側の軌道上に配置し、刺激時間は 20 分とした。シャム群実験では、電流 (1mA) は最初の 15 秒間のみ印加され、フェードイン/フェードアウト時間はそれぞれ 10 秒とした。実験中、被験者は椅子に座り、安静状態を保った。運動皮

質興奮性増大の個人差の評価には、tDCS 実験前後において経頭蓋磁気刺激 (TMS) により誘発される MEP を計測することで評価する。まず、各条件の実験開始時に安静時閾値を同定、tDCS 実験後の運動時 MEP と比較した。TMS 装置には、Magstim200² を用いた。TMS コイルは手動で所定の位置に保持し、ナビゲーションシステムを使用することにより、位置を一定に保つようにした。

表 1 MR 画像の撮像環境

	TR [ms]	TE [ms]	T1	FOV [cm ²]	Voxel Size [mm]	Matrix
T1-weighted	7.4	2.1	600	25.6	1 × 1 × 1	256 × 256
T2-weighted	2500	77.4	-			

4. 研究成果

(1) 人体頭部モデルの構築

各被験者における人体頭部モデルの構築には、2 種類の方法を用いた。1 つ目の手法は、当研究グループで開発した従来用いていた手法であり、セグメンテーションされた頭部モデルに、中間周波数帯の生体に関する電磁界計算において用いられることの多い Gabriel により取得された電気定数[3]を組織ごとに一様に割り当て、電磁界解析を行うものである。リアル人体頭部モデルの作成は、半自動頭部数値モデル作成アルゴリズムを用いた。概略図を図 2 に示す。まず、MR 画像の T1 強調画像よりフリーソフト FreeSurfer[4]を用いて灰白質や白質といった脳内組織の表面メッシュデータを作成する。この時、T2 強調画像を用いて、あらかじめ、T1 強調画像にフィルタリングを行うことで、FreeSurfer によるメッシュデータ作成の精度の向上を図っている。また、T1, T2 強調画像を使用し、ソフトウェアライブラリを用いた手続きをとることで、皮膚、頭蓋、脳髄液といった頭部内のその他の組織のメッシュデータを作成する。

2 つ目の手法は、本研究で新たに導入した機械学習による手法である。図 3 に示すように、従来のセグメンテーションの代わりに、ニューラルネットワークを用いて MR 画像の水分含有率から直接導電率を推定し、個々の頭部モデルを作成する。これにより、同一組織内の導電率の不均一性が考慮され、より現実的な電磁界解析が可能となる。提案モデルは、畳み込みニューラルネットワークに基づいた導電率推定モデルである。教師データとして、被験者 10 名の T1, T2 強調画像と従来の方法により作成されたセグメンテーション導電率モデルを用い、導電率を学習させ、施術を行った被験者の T1, T2 強調画像を新たにニューラルネットワークに入力することにより、各被験者における導電率空間依存モデルを構築した[5]。

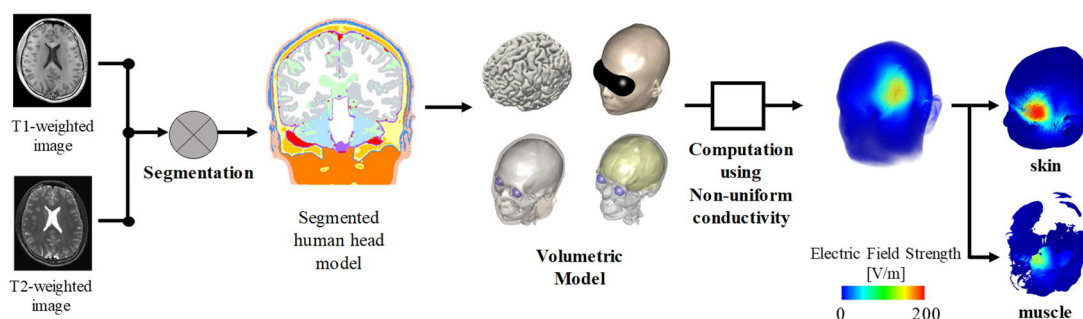


図 2. 電磁界解析フローチャート

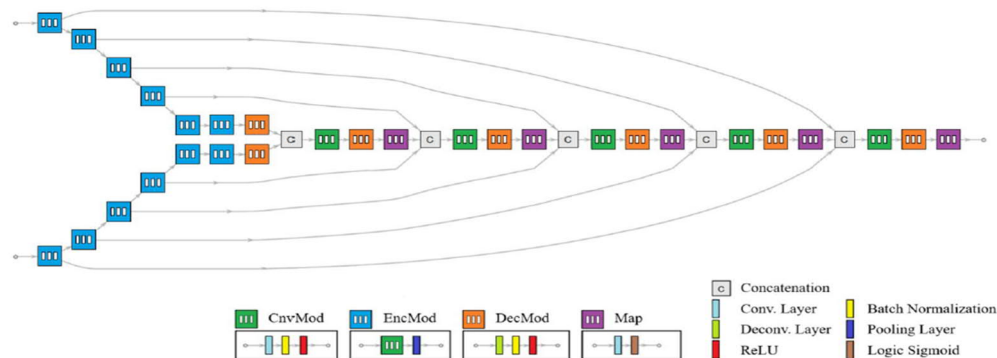


図 3. 機械学習による不均一な人体モデル生成アーキテクチャ

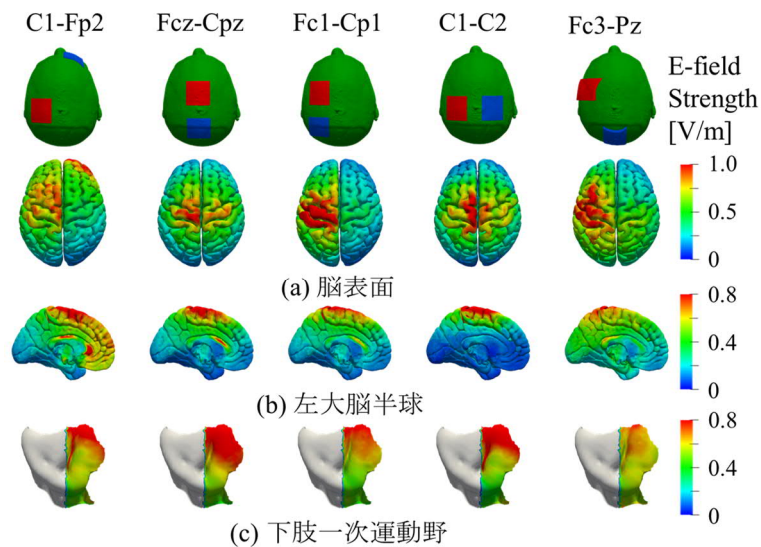


図4 平均脳に投射した18体平均の電界分布。(c)は左大脳半球下肢一次運動野のみの分布。

(2) 物理計算に基づく脳内電界分布の解析

上記で構築した18体の人体頭部モデルに対し、5種類の電極配置でtDCSを行った際の電磁界解析を行い、それぞれの解析結果を標準脳に投影し、平均電界分布を算出した(図4)。図4(a)より、電極間の距離が近いほど、高い電界が局所的に分布しているのが確認できる。また、図4(b)より、C1-C2では脳表面付近に電界が集中しているのに対し、他の電極貼付方法では脳深部まで電界が分布しているのが確認できる。これは脳の構造によるもので、C1-C2以外の電極配置では導電率の高い脳脊髄液によって脳深部まで電界が分布したのに対し、C1-C2では脳脊髄液による影響を受けにくく、電界が広範囲に分布しなかったためだと考えられる。また、ここでは詳細は示さないものの、相対標準偏差では下肢一次運動野を含む脳中央の断面において、C1-C2で高い相対標準偏差が確認できた。これも同様に、C1-C2では脳脊髄液の影響を受けにくく電流が局所に流れたため、個人で異なる脳回などの解剖学的構造による影響を強く受けたと考えられる。

(3) 最適刺激を実現する支援ソフトウェアの開発

個々人の最適刺激を検討するにあたり、電極の配置、形状によるばらつきについて検討した[6]。図5に、ターゲットにおける電界強度と頭皮、頭蓋骨、およびCSFの厚さに相当する各電極配置に対するスピアマンの順位相関係数(ρ)を示す。

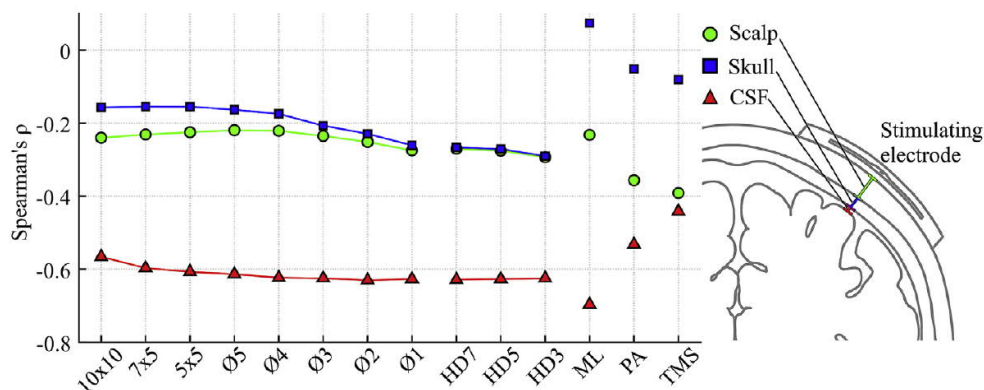


図5. 異なる電極に対する電極強度と電極サイズ、配置に対するスピアマン順位相関係数。10×10, 7×5, 5×5は方形電極のサイズ、Φ5からΦ1は、円形電極の直径、HD3からHD7は、高密度電極配置(小電極を用いる)、ML, PAは電極配置の定義を示す。

脳内誘導電界は、個々の頭部モデルの解剖学的構造の影響を受けるため、局在性の増加により、予測電界の個人間のばらつきは増加傾向をとった。各組織の厚さ(平均値±標準偏差)は、頭皮: 7.0±1.0 mm、頭蓋骨: 6.4±1.3 mm、およびCSF: 2.4±1.2 mmであった。図5に示すように、すべての相関は負であり、また、絶対相関の値は刺激電極サイズが小さくなるにつれてやや増加しているが、電極サイズと個人ごとの解剖学的構造の影響は、軽微であることが示唆された。また、バイポーラHD配置の場合、順位相関係数は向きの影響を大きく受けることが確認された。

以上の結果より、円形電極を用いた場合、誘導電界は電極の大きさにはほとんど影響されない

ことから、直径 5 cm を基準に誘導電界を求めればよいことがわかった。さらに、図 3 のパイプラインを用いることにより、計算推定手法の高速化を図った。具体的には、従来のセグメンテーションによるアプローチでは、個々人の MR 画像から人体モデルを構築するのに数時間を要していたが、機械学習により頭部モデルを学習させた場合、頭部モデル構築には高々数分、各被験者における誘導電界も 1 分程度で計算可能となり、臨床現場でも用いることができるパッケージを作成することができた。

(4) 健常者を対象とした脳内電流分布と最適刺激パラメータの実験的検証[7]

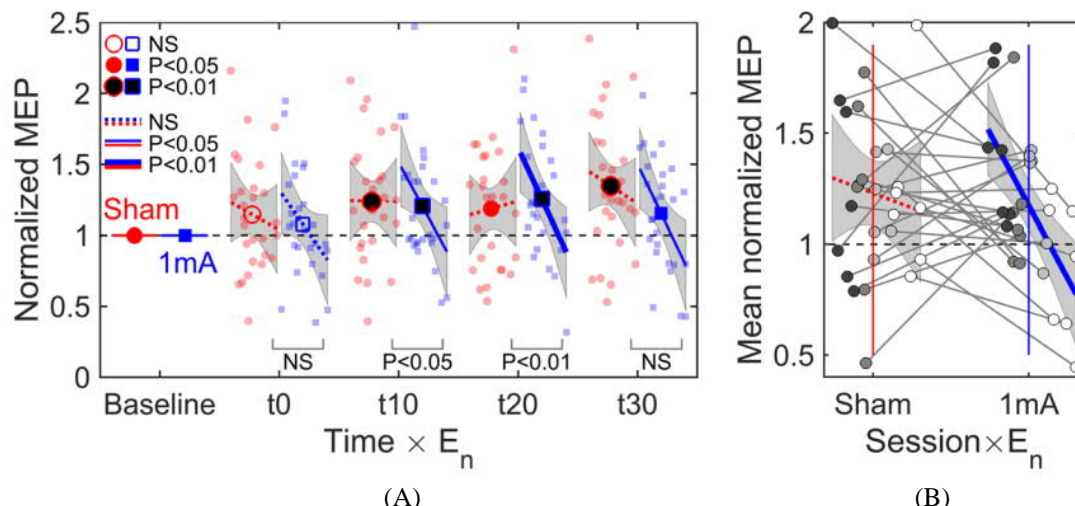


図 6(A)20 分間の正規化 MEP に対する電界垂直成分と時間の関係性 ($n = 27$, 陽極 tDCS: 1 mA)。直線は回帰直線 (範囲: 0.20–0.60 V/m)、と影付きの領域は 95%信頼区間を示す。(B)電界垂直成分 E_n との間の線形回帰正規化 MEP。

図 6A に、MEP に対する電界垂直成分に対する刺激時間の影響について示す。電流を印加していない場合 (Sham) と同様に、MEP の値はベースラインから変化し、ベースラインの値に依存した。ただし、電流印加の有無により、その差は有意ではなかった。また、MEP をベースラインで正規化した場合、正規化誘導電界の垂直成分は、MEP に大きな影響を及ぼしており、その効果は、シャムと比べて有意であった。電界垂直成分に対する実験値の傾きより、実際の tDCS はベースラインと同等、あるいはそれより負の勾配が大きいことがわかった (図 6A)。シャムに対しては、任意の時点で傾斜はそれほど大きくなかった。図 6B に線形回帰モデルと個々のデータを示す。最大の電界強度を持つ被験者では、シャムの場合と比較して MEP の値が低下したが、最低の電界強度が観測された被験者に対しては、効果がなかった、あるいは MEP が増加した。また、ここでは紙面の都合上示さないものの、時間を一定 (10 分) にした場合には、0.5–1 mA の注入電流でその効果が最大となり、刺激に最適値が存在することがわかった。

このモデルを用いて、臨床研究実験を行うことを予定していたが、コロナ禍ということもあり、実施できなかった。臨床研究が実施できない状況は国際的に同様であり、いかに臨床研究や治療に応用するかという国際的議論が高まり、ガイドランスを作成することとなった。研究代表者もそれに参画し、感染症下での器具の取扱い、リスクの低減など多岐にわたる項目がある中、特に工学的側面から貢献した[8]。

参考文献

- [1]. S. Wiethoff, M. Hamada, J. C. Rothwell, *Brain Stimulation*, vol.7, pp.468-475, 2014.
- [2]. I. Laakso, S. Tanaka, M. Mikkonen, S. Koyama, N. Sadato, and A. Hirata, *Neuroimage*, vol.137, pp.140-151, Sep. 2016.
- [3]. C. Gabriele, *Physics in Medicine and Biology*, vol.41, pp.2251, 1996
- [4]. B. Fischl, *Neuroimage*, vol.62, pp.774-781, 2012.
- [5]. E. A. Rashed, J. Gomez-Tames, and A. Hirata, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 39, no.7, pp.2351-2362, Jul. 2020.
- [6]. M Mikkonen, I Laakso, S Tanaka, and A. Hirata, *Brain Stimulation*, vol.13, no.1, pp.117-124, Jan-Feb., 2020.
- [7]. I. Laakso, M. Mikkonen, S. Koyama, A. Hirata, and S. Tanaka, *Scientific Report*, vol.9, Article No. 626, 2019.
- [8]. M. Bikson et al (41 authors), *Brain Stimulation*, vol. 13, no.4, pp.1124-1149, Jul-Aug. 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 J. Gomez-Tames, A. Asai, A. Hirata	4. 巻 131
2. 論文標題 Significant group-level hotspots found in deep brain regions during transcranial direct current stimulation (tDCS): A computational analysis of electric fields	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 755 ~ 765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2019.11.018	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 -
1. 著者名 M. Mikkonen, I. Laakso, S. Tanaka, A Hirata	4. 巻 13
2. 論文標題 Cost of focality in TDCS: Interindividual variability in electric fields	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Stimulation	6. 最初と最後の頁 117 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brs.2019.09.017	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 該当する
1. 著者名 Gomez-Tames Jose, Hamasaka Atsushi, Hirata Akimasa, Laakso Ilkka, Lu Mai, Ueno Shoogo	4. 巻 65
2. 論文標題 Group-level analysis of induced electric field in deep brain regions by different TMS coils	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physics in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 25007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6560/ab5e4a	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 -
1. 著者名 Rashed Essam A., Sakai Takashi, Gomez-Tames Jose, Hirata Akimasa	4. 巻 10
2. 論文標題 Brain AI: Deep Learning for Brain Stimulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IEEE Pulse	6. 最初と最後の頁 3 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/MPULS.2019.2923888	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 -

1. 著者名 Gomez-Tames Jose, Asai Akihiro, Mikkonen Marko, Laakso Ilkka, Tanaka Satoshi, Uehara Shintaro, Otaka Yohei, Hirata Akimasa	4. 巻 16
2. 論文標題 Group-level and functional-region analysis of electric-field shape during cerebellar transcranial direct current stimulation with different electrode montages	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neural Engineering	6. 最初と最後の頁 36001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1741-2552/ab0ac5	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 該当する

1. 著者名 Laakso Ilkka, Mikkonen Marko, Koyama Soichiro, Hirata Akimasa, Tanaka Satoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Can electric fields explain inter-individual variability in transcranial direct current stimulation of the motor cortex?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-37226-x	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 Mikkonen Marko, Laakso Ilkka, Sumiya Motofumi, Koyama Soichiro, Hirata Akimasa, Tanaka Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 TMS Motor Thresholds Correlate With TDCS Electric Field Strengths in Hand Motor Area	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2018.00426	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 平田晃正, 本谷秀堅	4. 巻 100
2. 論文標題 電磁界シミュレーションと機械学習の融合によるパーソナル診断・治療の展望	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 電子情報通信学会誌	6. 最初と最後の頁 362-366
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9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 A. Asai, J. Gomez-Tames, S. Kodera, Y. Diao, and A. Hirata
2. 発表標題 Identifying hotspots during cerebellar tDCS stimulation: group-analysis computation
3. 学会等名 Asia-Pacific Electromagnetic Compatibility (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Mikkonen, M. Soldati, I. Laakso, T. Murakami, Y. Ugawa, S. Tanaka, and A. Hirata
2. 発表標題 Electrostimulation thresholds for transcranial magnetic stimulation
3. 学会等名 BioEM2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 J. Gomez-Tames, A. Asai, A. Hamasaka, I. Laakso, M. Lu, S. Ueno, and A. Hirata
2. 発表標題 Which deep brain regions are most activated in a group of subjects by non-invasive stimulation techniques?
3. 学会等名 BioEM2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本谷秀堅, 牧豊大, 横田達也, ラークソ イルッカ, 平田晃正
2. 発表標題 シミュレーションデータを利用する TMSコイルによる脳内誘導電界の実時間推定器の構築
3. 学会等名 信学技報 エレクトロニクスシミュレーション研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅井暁宏, ゴメスタメス ホセ, 平田晃正
2. 発表標題 tDCSにおける脳深部領域の電界評価
3. 学会等名 信学技報 エレクトロニクスシミュレーション研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 I. Laakso, S. Tanaka, M. Mikkonen, S. Koyama, A. Hirata
2. 発表標題 Variability in TDCS electric fields: Effects of electrode size and configuration
3. 学会等名 URSI General Assembly Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017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	田中 悟志 (Tanaka Satoshi) (10545867)	浜松医科大学・医学部・教授 (13802)	
研究分担者	大高 洋平 (Otaka Yohei) (00317257)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	
研究分担者	定藤 規弘 (Sadato Norihiro) (00273003)	生理学研究所・システム脳科学研究領域・教授 (63905)	

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			
フィンランド	アールト大学			
クロアチア	University of Split			