

令和元年6月25日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H03044

研究課題名(和文) 直流刺激と歩行運動のハイブリッド型リハビリによる下肢機能再建とその脳内機構の解明

研究課題名(英文) Recovery of lower limb function by hybrid-rehabilitation combining DC stimulation and gait: Physiologic study

研究代表者

美馬 達哉 (Mima, Tatsuya)

立命館大学・先端総合学術研究科・教授

研究者番号：20324618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,690,000円

研究成果の概要(和文)：本研究計画では、下肢機能再建のための脳刺激・末梢電気刺激・反復運動による新しいハイブリッド型リハビリ手法を開発した。健常者での研究後に、慢性期の脳卒中後患者を対象として、罹患M1足領域に、各個人の歩行リズムと同期させた律動性経頭蓋直流刺激を与えた。慢性期脳卒中患者に介入を繰り返し施行した後、歩行機能が改善した。これは、歩行リズムと同期した脳刺激が歩行回復を誘導するための有望なアプローチであることを示唆する(投稿準備中)。以上のように、本研究では、当初目的通りに下肢リハビリの新しい手法を開発し、健常者での検討を終えた後に、臨床応用を遂行したものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性期脳卒中患者での下肢機能の再建を実現することができれば、車いす生活となっている多くの患者にとってのADL、QOLの著明な改善に繋がることを期待される。また、車いす就労は制限されているため、下肢機能の改善を可能とする技術開発は、高齢社会の日本において生産人口の増加という点でも寄与できる。

研究成果の概要(英文)：We developed a new hybrid rehabilitation method by combining brain stimulation, peripheral electrical stimulation and repetitive movement for lower limb function reconstruction. After studies in healthy individuals, the affected M1 foot area was given rhythmic transcranial direct current stimulation synchronized with the walking rhythm of each individual for chronic poststroke patients. After repeated interventions in chronic stroke patients, their gait function improved. This suggests that brain stimulation synchronized with gait rhythm is a promising approach for inducing gait recovery (in submission). After developing the new method of lower extremity rehabilitation as originally intended, we performed the study in healthy people, and extended it to clinical application.

研究分野：ニューロリハビリテーション

キーワード：リハビリテーション 非侵襲的脳刺激法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳卒中は、世界の死亡原因の第二位を占め、たとえ回復したとしても何らかの後遺症としての機能傷害を残すことが多い。とくに、ADL の障害として重要な運動麻痺については、従来は主として反復運動を用いるリハビリテーション(リハ)が行われてきた。それに加えて近年では、非侵襲的な脳刺激法(反復経頭蓋的磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)、経頭蓋的直流刺激法(transcranial DC stimulation)などの臨床応用も積極的に行われつつある。これらは、脳刺激によって人為的な神経可塑性を誘導することで、患側の一次運動野(M1)の活動性を高めることを目指している。

研究代表者らは、すでに、慢性期の皮質下性脳卒中患者を対象として、患側上肢での反復伸展運動と高頻度(5 Hz) rTMS を組み合わせたハイブリッド型リハを用いることで、屈曲拘縮を中心とした臨床効果が得られることを発見し(Koganemaru et al., Brain 2010)、2014年には機能的MRIを用いて、患側M1へのrTMSであっても、健側の運動前野を含む運動関連ネットワークの再組織化というシステム可塑性が生じていることを発見した(Koganemaru et al., Neurosci Res 2014)。

この基盤研究B「磁気刺激と反復運動のハイブリッドによるリハビリの脳内機構の非侵襲的手法による解明」(H24-27)の成果を、下肢機能再建に向けて発展させ、1.反復運動としてトレッドミル歩行、2.歩行中での脳刺激を実現するために直流刺激を採用、3.患側下肢に歩行と一致したリズム電気刺激、のハイブリッド型リハを考案した。下肢機能再建に直流刺激を用いた先行研究は散見されるが、至適パラメタや詳細な脳内機構は知られていない。

2. 研究の目的

本研究計画では、第一に、下肢機能再建のための脳刺激・末梢電気刺激・反復運動による新しいハイブリッド型リハ手法を開発し、第二に、複数の非侵襲的な脳機能イメージング手法を用いて、開発された新しいハイブリッド型リハ前後での脳機能の変化を詳細に検討し、運動機能改善に至る脳内ネットワークの変容を客観的に解明する。

3. 研究の方法

健常者での研究を行った後に、慢性期の脳卒中後患者を対象として、一重盲検クロスオーバー研究を行った。各患者は、罹患M1足領域にわたって、各個人の歩行リズムと同期させた律動性経頭蓋直流刺激を受けた。歩行はトレッドミル歩行を用いた。コントロール条件としては、歩行のみの偽刺激を用いた。電流の陽性ピークは麻痺性下肢の遊脚期相の開始直前に設定されるように調整した。足首背屈が十分に実現されるように、実条件と偽条件の両方で電氣的神経筋刺激によって足首背屈を補助した。

4. 研究成果

健常者での研究についてはすでに出版した(主な発表論文1)。

慢性期脳卒中患者での1回の介入の効果に関しては、律動性経頭蓋直流刺激後には歩行速度は有意に増加したが、偽刺激後には増加しなかった。介入を繰り返し施行した後、セルフペースと最大ペースの歩行速度およびTUGのパフォーマンスは有意に改善され、歩行中のバランス機能の改善および麻痺肢の関節屈曲の増加もみられた。これらの知見は、歩行リズムと同期したリズムカルな脳刺激が脳卒中後の患者に歩行回復を誘導するための有望なアプローチであるかもしれないことを示唆する(投稿準備中)。

以上のように、本研究では、当初目的通りに下肢リハビリの新しい手法を開発し、健常者での検討を終えた後に、臨床応用を遂行したものである。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 25 件)

1 Koganemaru S, Mikami Y, Maezawa H, Matsubashi, M, Ikeda S, Ikoma K., Mima T. (2018) Anodal transcranial patterned stimulation of the motor cortex during gait can induce activity-dependent corticospinal plasticity to alter human gait. PLoS ONE 13(12): e0208691 (査読有)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208691>

2 Koganemaru S, Mikami Y, Maezawa H, Ikeda S, Ikoma K, Mima T. (2018) Neurofeedback Control of the Human GABAergic System Using Non-invasive Brain Stimulation. Neuroscience. 380:38-48. (査読有)

3 Altmann, C. F., Ueda, R., Bucher, B., Furukawa, S., Ono, K., Kashino, M., Mima, T., Fukuyama, H. (2017). Trading of dynamic interaural time and level difference cues and its effect on the auditory motion-onset response measured with electroencephalography. NeuroImage 159: 185-194. (査読有)

10.1016/j.neuroimage.2017.07.055

4 Ishibashi, R., Mima, T., Fukuyama, H., Pobric, G. (2017). Facilitation of Function and Manipulation Knowledge of Tools Using Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). Frontiers in Integrative Neuroscience 11: 37. (査読有)

- 5** Altmann, C. F., R. Ueda, S. Furukawa, M. Kashino, T. Mima and H. Fukuyama (2017). "Auditory Mismatch Negativity in Response to Changes of Counter-Balanced Interaural Time and Level Differences." *Frontiers in Neuroscience* **11**: 387. (査読有)
10.3389/fnins.2017.00387
- 6** Koganemaru, S., F. Goto, M. Arai, K. Toshikuni, M. Hosoya, T. Wakabayashi, N. Yamamoto, S. Minami, S. Ikeda, K. Ikoma and T. Mima (2017). Effects of vestibular rehabilitation combined with transcranial cerebellar direct current stimulation in patients with chronic dizziness: An exploratory study. *Brain Stimul* **10**(3): 576-578. (査読有)
10.1016/j.brs.2017.02.005
- 7** Shibata, S., M. Matsushashi, T. Kunieda, Y. Yamao, R. Inano, T. Kikuchi, H. Imamura, S. Takaya, R. Matsumoto, A. Ikeda, R. Takahashi, T. Mima, H. Fukuyama, N. Mikuni and S. Miyamoto (2017). Magnetoencephalography with temporal spread imaging to visualize propagation of epileptic activity. *Clin Neurophysiol* **128**(5): 734-743. (査読有)
10.1016/j.clinph.2017.01.010
- 8** Ono, K., D. Yamasaki, C. F. Altmann and T. Mima (2017). The effect of illusionary perception on mismatch negativity (MMN): An electroencephalography study. *Hearing Research* **356**: 87-92. (査読有)
10.1016/j.heares.2017.10.006
- 9** Fujiwara, Y., R. Matsumoto, T. Nakae, K. Usami, M. Matsushashi, T. Kikuchi, K. Yoshida, T. Kunieda, S. Miyamoto, T. Mima, A. Ikeda and *R. Osu (2017). Neural pattern similarity between contra- and ipsilateral movements in high-frequency band of human electrocorticograms. *Neuroimage*. **147**:302-313 (査読有)
10.1016/j.neuroimage.2016.11.058
- 10** 野島一平、美馬達哉 (2017)「経頭蓋静磁場刺激による中枢神経系の調節とその応用」*理学療法学* **44** 巻3号、244-251 (査読無)
- 11** 佐藤岳史、浅井麻美、小室太郎、小林映、宮川孝史、木村拓美、麻生俊彦、美馬達哉 (2017)「多発性脳梗塞による重度の発動性低下に対して経頭蓋の直流刺激を施行した一例」*脳卒中* **39** 巻5号、391-5 (査読有)
- 12** 五島史行、荒井美希、利國桂太郎、若林毅、細谷誠、山本修子、南修司郎、松永達雄、角田晃一、美馬達哉、小金丸聡子 (2017)「tDCS (経頭蓋小脳直流電気刺激) を用い前庭リハビリテーションの効果増強を試みた2症例」*耳鼻咽喉科・頭頸部外科* **89** 巻6号、471-5 (査読有)
<https://doi.org/10.11477/mf.1411201330>
- 13** Takeuchi, S., R. Murai, H. Shimazu, Y. Isomura, T. Mima and *T. Tsujimoto (2016). Spatiotemporal Organization and Cross-Frequency Coupling of Sleep Spindles in Primate Cerebral Cortex. *Sleep* **39**(9): 1719-1735. (査読有)
10.5665/sleep.6100
- 14** Nojima, I., S. Koganemaru and *T. Mima (2016). Combination of Static Magnetic Fields and Peripheral Nerve Stimulation Can Alter Focal Cortical Excitability. *Front Hum Neurosci* **10**: 598. (査読有)
10.3389/fnhum.2016.00598
- 15** Nakajima, Y., Tanaka, N., Mima, T., Izumi, S. (2016). Stress Recovery Effects of High- and Low-Frequency Amplified Music on Heart Rate Variability. *Behavioural Neurology* **2016**, Article ID 5965894, 8 pages (査読有)
10.1155/2016/5965894
- 16** Usami, K., R. Matsumoto, N. Sawamoto, H. Murakami, M. Inouchi, T. Fumuro, A. Shimotake, T. Kato, T. Mima, H. Shirozu, H. Masuda, H. Fukuyama, R. Takahashi, S. Kameyama and *A. Ikeda (2016). Epileptic network of hypothalamic hamartoma: An EEG-fMRI study. *Epilepsy Res* **125**: 1-9. (査読有)
10.1016/j.eplesyres.2016.05.011
- 17** Votinov, M., T. Aso, H. Fukuyama and T. Mima (2016). A Neural Mechanism of Preference Shifting Under Zero Price Condition. *Front Hum Neurosci* **10**: 177. (査読有)
<http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2016.00177>
- 18** Satow, T., Kawase, T., Kitamura, A., Kajitani, Y., Yamaguchi, T., Tanabe, N., Otoi, R., Komuro, T., Kobayashi, A., Nagata, H., Mima, T. Combination of Transcranial Direct Current Stimulation and Neuromuscular Electrical Stimulation Improves Gait Ability in a Patient in Chronic Stage of Stroke *Case Rep Neurol* **2016**;8:39-46 (査読有)
10.1159/000444167
- 19** Ono, K., Mikami, Y., Fukuyama, H. and Mima, T. Motion-induced disturbance of auditory-motor synchronization and its modulation by transcranial direct current

- stimulation (tDCS). Eur J Neurosci.2016;43(4): 509-515. (査読有)
 10.1111/ejn.13135
- 20 美馬達哉 (2016)「脳波コヒーレンス」Clinical Neuroscience 34(7). 2016:766-770 (査読無)
- 21 Koganemaru, S., Fukuyama, H. and Mima, T. Two is More Than One: How to Combine Brain Stimulation Rehabilitative Training for Functional Recovery? Front Syst Neurosci 2015;9: 154. (査読有)
 10.3389/fnsys.2015.00154
- 22 Nojima, I., Koganemaru, S. Fukuyama, H. and Mima, T. Static magnetic field can transiently alter the human intracortical inhibitory system. Clin Neurophysiol 2015;126(12): 2314-2319. (査読有)
 10.1016/j.clinph.2015.01.030
- 23 Nojima, I., Koganemaru, S., Kawamata, T., Fukuyama, H. and Mima, T. Action observation with kinesthetic illusion can produce human motor plasticity." Eur J Neurosci 2015;41(12): 1614-1623. (査読有)
 10.1111/ejn.12921
- 24 Takeuchi, S., Mima, T., Murai, R., Shimazu, H., Isomura, Y., & Tsujimoto, T. Gamma Oscillations and Their Cross-frequency Coupling in the Primate Hippocampus During Sleep. Sleep. 2015; 38: 1085-91. (査読有)
 10.5665/sleep.4818
- 25 Maezawa, H., Mima, T., Yazawa, S., Matsushashi, M., Shiraishi, H. and Funahashi, M. Cortico-muscular synchronization by proprioceptive afferents from the tongue muscles during isometric tongue protrusion. Neuroimage 2016;128: 284-292. (査読有)
 10.1016/j.neuroimage.2015.12.058

〔学会発表〕(計 8 件)

- 1 美馬達哉 (2018)「オシレーションの研究とてんかん」第 14 回日本てんかん学会近畿地方会 2018 年
- 2 Tatsuya Mima (2018)「Comparison of Dynamic and Static Transcranial Magnetic Stimulation in Human」, The 1st International Workshop for Static Magnetic Stimulation
- 3 美馬達哉 (2018)「中枢性生体磁気介入と末梢刺激のカップリングによる神経可塑性」シンポジウム「A New Clinical Application of Biomagnetism: Static Magnetic Stimulation」第 33 回日本生体磁気学会
- 4 美馬達哉 (2017)「パターン電流刺激を臨床応用する」第 47 回日本臨床神経生理学学会学術大会
- 5 Tatsuya Mima, Masao Matsushashi, and Satoko Koganemaru,(2017) "Phase-dependent modulation of human gait induced by patterned brain stimulation", Neuroscience2017.
- 6 美馬達哉 (2016)「脳のエシックス」シンポジウム「脳神経科学研究と倫理」第 53 回医学系大学倫理委員会連絡会議
- 7 美馬達哉 (2016)「ヒト脳刺激・可塑性・学習」第 10 回日本作業療法研究学会
- 8 美馬達哉(2016) "Non-invasive human brain stimulation and its clinical application", 日本生理学会大会企画シンポジウム「技術が拓く機能医科学の新たな展開」

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年：
 国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：

取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：野鷲 一平

ローマ字氏名：(Nojima Ippei)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学系研究科(保健)

職名：助教

研究者番号(8桁)：20646286

研究分担者氏名：植木 美乃

ローマ字氏名：(Ueki Yoshino)

所属研究機関名：名古屋市立大学

部局名：大学院医学研究科

職名：講師

研究者番号(8桁)：40467478

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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、研究者個人に帰属されます。