

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B））

研究期間：2018～2022

課題番号：18KK0272

研究課題名（和文）機能的電気刺激の治療効果とその神経機序

研究課題名（英文）Therapeutic Effects of functional electrical stimulation and its neural mechanisms

研究代表者

中澤 公孝（Nakazawa, Kimitaka）

東京大学・大学院総合文化研究科・教授

研究者番号：90360677

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の最終目的は「機能的電気刺激（FES）療法の治療的効果」を導く神経機序を解明することであった。この目的を達成するために、健常者を対象とした基礎研究と、障がい者を対象とした臨床研究の両面からアプローチした。これらの研究を通じ、「FESは脊髄反射を抑制することで筋トーンスを減弱させ、それが随意運動の遂行を容易にし、その繰り返しが随意運動自体を改善する」との仮説を検証した。その結果、外傷性脳損傷のため上肢の機能障害を有する被験者に対するFESトレーニング実験において、上肢筋の機能回復とともに運動野上肢支配領域の拡大、皮質脊髄路興奮性の増大を確認し、仮説を支持する結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では実際に外傷性脳損傷者を対象とした機能的電気刺激（FES）トレーニングの結果から機能回復と共に脳の可塑的变化を明らかにすることに成功した。これはFESトレーニングの効果とその背後で生じる神経活動の変化を初めて定量的に示す結果でありその学術的意義は大きい。また機能回復を実証したことは、FESの臨床応用に科学的根拠を与えるものであるその臨床的・社会的意義も大きい。

研究成果の概要（英文）：The final goal of this study was to elucidate the neural mechanisms that lead to the therapeutic effects of functional electrical stimulation (FES) therapy. To this end, we approached both laboratory research and clinical research on people with disabilities. Through these studies, we tested the hypothesis that FES attenuates the muscle tone by suppressing the spinal reflex, which would facilitate the voluntary movements, and the repetition would improve the voluntary movements themselves. As a result, in FES training on subjects with motor dysfunction due to traumatic brain injury, we confirmed the recovery of upper limb muscle function, alteration of brain activity, which supported the hypothesis.

研究分野：神経科学

キーワード：機能的電気刺激 身体障害 神経可塑性

1. 研究開始当初の背景

機能的電気刺激 (FES) は従来、補装具として四肢の麻痺を補完するため、筋に電気刺激することで目的とした動きを生成する技術であった。しかし FES を用いて麻痺筋の動きを補助するトレーニングを継続していると FES をはずした後も運動機能の改善がみられることが明らかとなり (Masani et al. 2011; Popovic et al. 2016)、その治療的効果が注目されるようになった。しかしながらそのような治療効果の背後にある神経メカニズムは未だ不明であり、その解明が待たれている。本研究はこの神経メカニズムの解明をめざすものであり、その核心をなす学術的「問い」は「FES 療法の背後にある神経メカニズムは何か？」である。この「問い」の答えを解明するために、本研究では健常者を対象とした基礎的実験研究と実際に患者を対象とした臨床研究の両面からアプローチする。基礎的実験研究においては、筋への電気刺激が中枢神経系に与える効果を電気生理学手法を用いて明らかにすることを旨とする。申請者らのグループはこれまで、ロボットを用いた他動的な四肢の運動 (ロボットが被検者の四肢を動かす運動) が脊髄反射経路の興奮性を抑制する効果があることを確認してきた。さらに最近、足関節屈筋 (前脛骨筋) への電気刺激が同側下肢複数筋の脊髄反射興奮性を抑制することも明らかにした。これらの実験結果は、FES に伴う体性感覚、すなわち皮膚の受容器、筋・腱の固有受容器、関節内受容器などからの求心性入力、少なくとも脊髄内の抑制性神経回路を賦活し、下肢筋支配の運動ニューロン興奮性が抑制されることを示唆する。したがって、FES は、例えば脳卒中片麻痺患者に頻発する痙縮麻痺に対しては筋トーンスを減弱させ、運動を阻害する因子の一つを解除する効果があり、それが随意運動の遂行を容易にし、その繰り返しが課題依存的に随意運動自体を改善する、と想定される。

2. 研究の目的

本研究は、最終目的である「FES 療法における機能改善の背後にある神経メカニズムの解明」に近づくために、次の仮説を検証することを目的とした。すなわち、「FES は筋トーンスを減弱させ、運動を阻害する因子の一つを解除する。それが随意運動の遂行を容易にし、その繰り返しが課題依存的に随意運動自体を改善する」。

3. 研究の方法

実験 1: 機能的電気刺激が脊髄反射回路に与える影響

健常成人 (12 名) を対象に、ヒラメ筋に対して筋腹上に貼付した電極を介して、感覚閾値以下、運動閾値以下、の条件で機能的電気刺激 (FES) を行い、その際の両側下肢筋脊髄反射を経皮的多髄節脊髄電気刺激 (transcutaneous Spinal Cord electrical Stimulation, tSCS) によって誘発した。tSCS によって上肢の複数筋から脊髄反射回路を経由して生じる誘発電位を記録し、脊髄反射興奮性を評価する。この実験により、筋収縮が伴う電気刺激 (固有受容器を刺激) と伴わない電気刺激 (固有受容器以外を刺激) が脊髄抑制性回路を促通するか否かが明らかとなる。すなわち、電気刺激によって動きが生じなくても皮膚の受容器のみからの入力から脊髄内の抑制性回路を賦活するのか、動きが生じ、固有受容器からの入力がないと抑制が生じないのかが明らかとなる。

実験 2: FES と運動イメージ、運動観察が皮質脊髄路および脊髄反射興奮性に与える影響

下腿筋への FES により足底屈と足背屈を繰り返しつつ運動イメージ (MI) と運動観察 (AO) を行い、それらが皮質脊髄路興奮性と脊髄反射に与える影響を調べた。介入は 20 分間の FES のみ、および 20 分間の FES を MI+AO と共に実施するものであった。

実験 3: FES トレーニングが高次脳機能障害者の運動機能と脳の再編に与える影響

外傷性脳損傷による高次脳機能障害を有する成人男性を対象として、FES 介入実験を実施した。週 3 回、1 回 45 分から 60 分のトレーニングを 3 か月間、総計 36 回の FES トレーニングを実施し、その間および終了後 3 か月間の各種測定、すなわち経頭蓋磁気刺激 (TMS) による皮質脊髄路興奮性、皮質抑制回路機能評価、fMRI による運動野機能マップ測定を実施した (図 1、引用文献 3 より引用)。

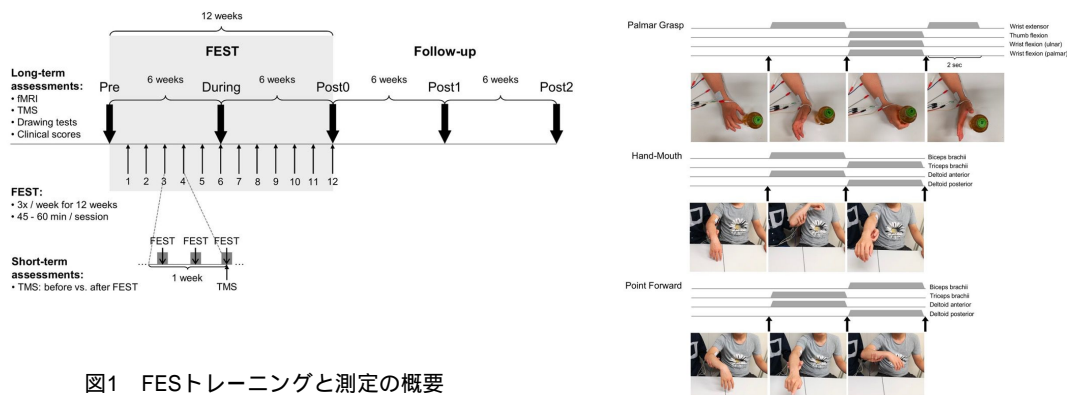


図1 FESトレーニングと測定の概要

4. 研究成果

実験1：機能的電気刺激が脊髄反射回路に与える影響（引用文献1）

運動閾値レベルの FES が、同側脚のヒラメ筋および他の同側筋の脊髄反射を抑制したが、対側脚筋（内側広筋を除く）への抑制は認められなかった。随意収縮効果は5分未満持続したが、感覚閾値レベルの FES と安静条件は影響がなかった。運動閾値レベルの FES は、それに伴って生じる antidromic インパルスと求心性入力脊髄内に同期的に到達することで短期の抑制性の神経可塑性を生じさせたと考えられる。しかし、求心性入力だけでは短期の可塑性は生じなかった。運動閾値レベルの FES に認められた抑制効果は神経障害による痙縮を減弱させる効果があることが示唆された。

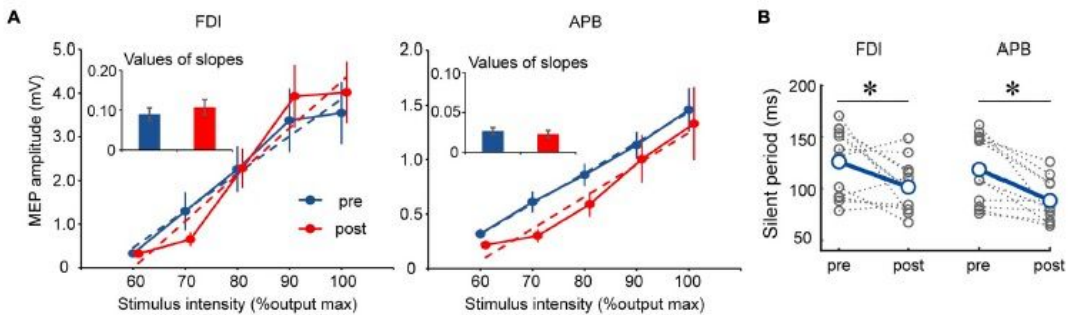
実験2：FES と運動イメージ、運動観察が皮質脊髄路および脊髄反射興奮性に与える影響（引用文献2）

FES のみでは、皮質脊髄路、脊髄反射回路ともに興奮性の変調が見られなかった。それに対し、FES に運動イメージと観察を組み合わせた条件では皮質脊髄路興奮性が有意 ($p < 0.05$) に増強した。この興奮性増強は FES に伴う感覚入力と運動イメージ、運動観察に伴う大脳皮質内活動が同期したことによって生じたと考えられた。この結果は、FES に運動イメージと運動観察を組み合わせることがリハビリテーションにおいて有効であることを示唆するものであり、神経疾患患者の歩行のニューロリハビリテーションへの応用につながる可能性がある。

実験3：FES トレーニングが高次脳機能障害者の運動機能と脳の再編に与える影響（引用文献3、図2と3は引用文献3より引用）

図2は経頭蓋磁気刺激(TMS)の結果である。一回の FES トレーニングセッションにより、皮質脊髄路の出力特性（図2Aの傾き、slope）は変化しなかったが、サイレントペリオドが低下した（図2B）ことから大脳皮質の興奮性が増大した可能性が示唆された。すなわち、一回の FES セッションにおいても急性の効果として、大脳皮質運動野の興奮性を増強する効果があることが示唆された。

Short-term assessments



Long-term assessments

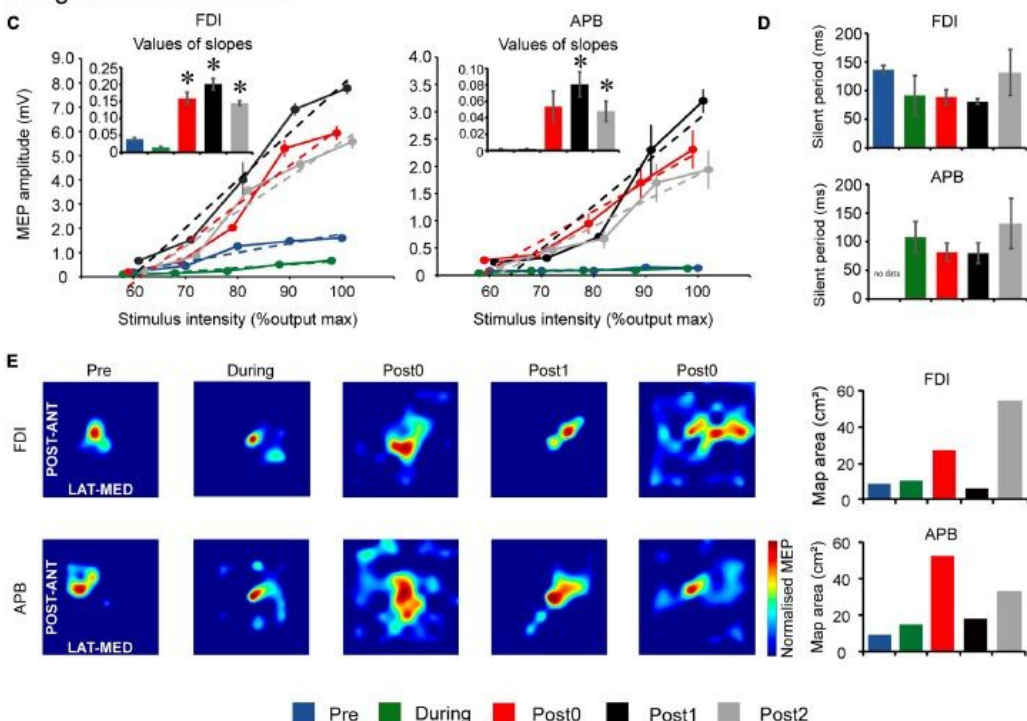


図2 FESトレーニングの結果1

FES トレーニングの長期間の効果は、皮質脊髄路入出力関係における傾きの増大が認められ、全体として皮質脊髄路興奮性が増大することが明らかとなった。また TMS による機能マップ評価から手指筋の一次運動野内表象領域が拡大することも明らかとなった (図 2E)。さらに fMRI の結果は、握力課題、指つまみ動作課題ともに、トレーニング後に脳内活性化領域が拡大することを示した (引用文献 3)。

図 3 は、書字機能のトレーニング経過に伴う変化を示している。トレーニング経過に伴って書字機能を表す諸種パラメータが総じて向上したことが分かる。それらは書字圧を除いて、トレーニング終了後も維持されていた。

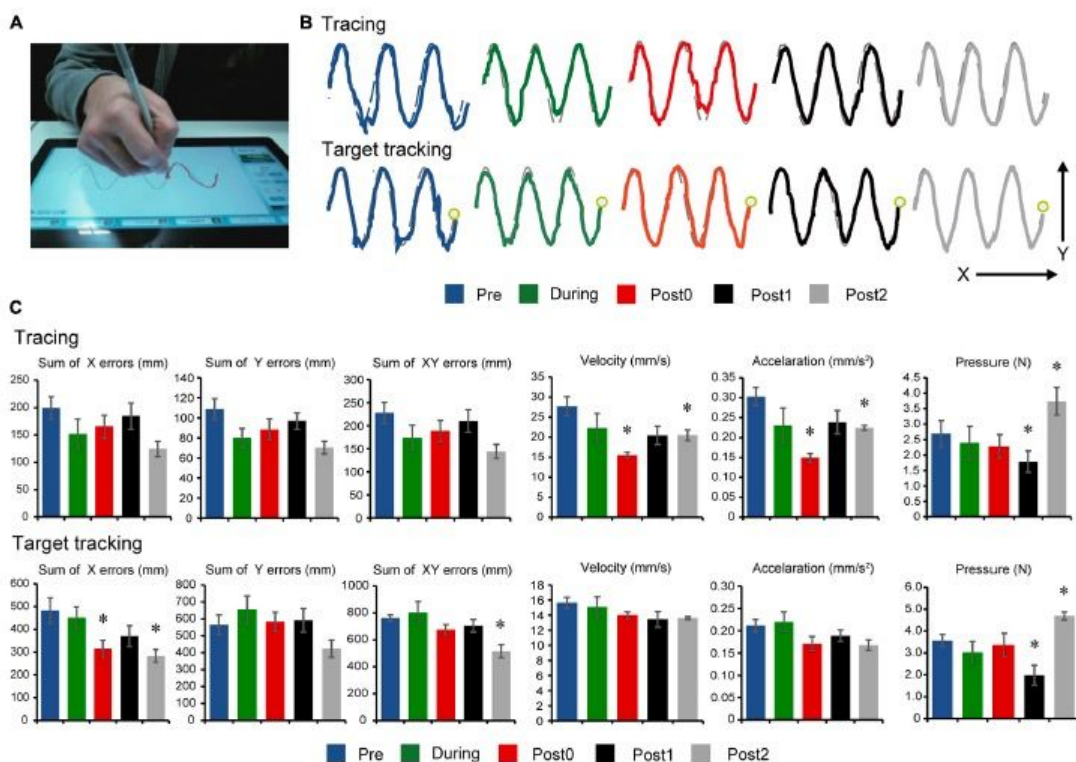


図3 FESトレーニングの結果2

5. まとめ

FES の神経生理学的効果を探究するための基礎的研究と高次脳機能障がい者を対象としたトレーニング実験の結果から、次のことが明らかとなった。FES は筋収縮を生じさせる運動閾値レベルの刺激強度において脊髄反射の短期抑制をもたらす、運動のイメージと観察を FES に組み合わせることで一次運動野の興奮性増大を誘導する効果がある、外傷性脳損傷による高次脳機能障がい者の FES トレーニングは大脳皮質運動関連領域の再編と機能回復をもたらす可能性がある。

これらの結果は、「FES は筋トーンスを減弱させ、運動を阻害する因子の一つを解除する。それが随意運動の遂行を容易にし、その繰り返しは課題依存的に随意運動自体を改善する」との仮説を支持する結果であり、ニューロリハビリテーションへの応用につながる可能性がある。

6. 引用文献

1. Milosevic M, Masugi Y, Obata H, Sasaki A, Popovic MR, Nakazawa K (2019). Short-term inhibition of spinal reflexes in multiple lower limb muscles after neuromuscular electrical stimulation of ankle plantar flexors. *Experimental Brain Research*. 237(2):467-476.
2. Kaneko N, Sasaki A, Masugi Y, Yokoyama H, Nakazawa K. Changes in corticospinal and spinal reflex excitability through functional electrical stimulation with and without observation and imagination of walking. *Frontiers in Human Neuroscience*. 16:994138.
3. Milosevic M, Nakanishi T, Sasaki A, Yamaguchi A, Popovic MR, Nakazawa K (2021). Cortical re-organization after traumatic brain injury elicited using functional electrical stimulation therapy: A case report. *Frontiers in Neuroscience*. 15:693861.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 12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 de Freitas Roberto M., Sasaki Atsushi, Sayenko Dimitry G., Masugi Yohei, Nomura Taishin, Nakazawa Kimitaka, Milosevic Matija	4. 巻 131
2. 論文標題 Selectivity and excitability of upper-limb muscle activation during cervical transcutaneous spinal cord stimulation in humans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 746 ~ 759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00132.2021	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 Milosevic Matija, Nakanishi Tomoya, Sasaki Atsushi, Yamaguchi Akiko, Nomura Taishin, Popovic Milos R., Nakazawa Kimitaka	4. 巻 15
2. 論文標題 Cortical Re-organization After Traumatic Brain Injury Elicited Using Functional Electrical Stimulation Therapy: A Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 693861
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2021.693861	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 Kaneko Naotsugu, Sasaki Atsushi, Masugi Yohei, Nakazawa Kimitaka	4. 巻 476
2. 論文標題 The Effects of Paired Associative Stimulation with Transcutaneous Spinal Cord Stimulation on Corticospinal Excitability in Multiple Lower-limb Muscles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 45 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2021.08.028	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 Fok Kai Lon, Kaneko Naotsugu, Sasaki Atsushi, Nakagawa Kento, Nakazawa Kimitaka, Masani Kei	4. 巻 14
2. 論文標題 Motor Point Stimulation in Spinal Paired Associative Stimulation can Facilitate Spinal Cord Excitability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 593806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2020.593806	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 Yamaguchi Akiko, Sasaki Atsushi, Masugi Yohei, Milosevic Matija, Nakazawa Kimitaka	4. 巻 238
2. 論文標題 Changes in corticospinal excitability during bilateral and unilateral lower-limb force control tasks	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Brain Research	6. 最初と最後の頁 1977 ~ 1987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00221-020-05857-0	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 Yamaguchi Akiko, Milosevic Matija, Sasaki Atsushi, Nakazawa Kimitaka	4. 巻 52
2. 論文標題 Force Control of Ankle Dorsiflexors in Young Adults: Effects of Bilateral Control and Leg Dominance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Motor Behavior	6. 最初と最後の頁 226 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00222895.2019.1609408	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 -

1. 著者名 Kato T, Sasaki A, Yokoyama H, Milosevic M, Nakazawa K	4. 巻 237
2. 論文標題 Effects of neuromuscular electrical stimulation and voluntary commands on the spinal reflex excitability of remote limb muscles.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Brain Research	6. 最初と最後の頁 3195 ~ 3205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00221-019-05660-6	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 -

1. 著者名 Milosevic Matija, Masugi Yohei, Obata Hiroki, Sasaki Atsushi, Popovic Milos R., Nakazawa Kimitaka	4. 巻 237
2. 論文標題 Short-term inhibition of spinal reflexes in multiple lower limb muscles after neuromuscular electrical stimulation of ankle plantar flexors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Brain Research	6. 最初と最後の頁 467 ~ 476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00221-018-5437-6	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 163.Saito A, Masugi Y, Nakagawa K, Obata H, Nakazawa K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Repeatability of spinal reflexes of lower limb muscles evoked by transcutaneous spinal cord stimulation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0214818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0214818. eCollection 2019	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 Milosevic Matija, Masugi Yohei, Sasaki Atsushi, Sayenko Dmitry G., Nakazawa Kimitaka	4. 巻 121
2. 論文標題 On the reflex mechanisms of cervical transcutaneous spinal cord stimulation in human subjects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 1672 ~ 1679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jn.00802.2018	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 Kaneko Naotsugu, Sasaki Atsushi, Yokoyama Hikaru, Masugi Yohei, Nakazawa Kimitaka	4. 巻 16
2. 論文標題 Changes in corticospinal and spinal reflex excitability through functional electrical stimulation with and without observation and imagination of walking	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 994138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2022.994138	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 Cao Na, Sasaki Atsushi, Yuasa Akiko, Popovic Milos R., Milosevic Matija, Nakazawa Kimitaka	4. 巻 240
2. 論文標題 Short-term facilitation effects elicited by cortical priming through theta burst stimulation and functional electrical stimulation of upper-limb muscles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Brain Research	6. 最初と最後の頁 1565 ~ 1578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00221-022-06353-3	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 Kato Tatsuya, Kaneko Naotsugu, Sasaki Atsushi, Endo Nozomi, Yuasa Akiko, Milosevic Matija, Watanabe Katsumi, Nakazawa Kimitaka	4. 巻 55
2. 論文標題 Corticospinal excitability and somatosensory information processing of the lower limb muscle during upper limb voluntary or electrically induced muscle contractions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1810 ~ 1824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.15643	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 Kaneko Naotsugu, Fok Kai Lon, Nakazawa Kimitaka, Masani Kei	4. 巻 55
2. 論文標題 Motor point stimulation induces more robust F waves than peripheral nerve stimulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1614 ~ 1628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.15625	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0件

〔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	井尻 哲也 (Ijiri Tetsuya) (10784431)	東京大学・大学院総合文化研究科・助教 (12601)	
研究分担者	小川 哲也 (Ogawa Tetsuya) (60586460)	日本女子大学・家政学部・講師 (32670)	
研究分担者	MILOSEVIC MATIJA (Milosevic Matija) (50840188)	大阪大学・基礎工学研究科・助教 (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		
カナダ	Institute of Biomedical Engineering	University of Toronto	