

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11331

研究課題名（和文）プリズム適応療法による神経ネットワークの機能変化と半側空間無視改善機序の解明

研究課題名（英文）Neural correlates of hemispatial neglect: changes in functional connectivity in attention networks associated with unilateral spatial neglect and prism adaptation therapy

研究代表者

水野 勝広（Mizuno, Katsuhiko）

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院 身体リハビリテーション部・部長

研究者番号：50327649

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：脳卒中などの後遺症としてよく見られる半側空間無視（視野の半分に注意が向かない症状：以下、無視）の病態解明と治療法の確立を目指して、健常者の脳を経頭蓋直流電流刺激法によって刺激しすることで無視に近い症状一時的に引き起こし、その際に脳内で視覚的注意と関わるネットワークの機能的結合がどのように変化するかを調べた。その結果、特定の脳内ネットワークの変化と視覚的探索機能の変化の間に関係性があることがわかった。

上記の結果を踏まえ、患者や無視を誘発された健常者に対して、無視の治療として知られているプリズム適応療法を施行し、その際の脳内ネットワークの変化を探索する研究を開始した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

経頭蓋直流電流刺激のように脳を刺激することで、脳機能に変化を起こすことをニューロモデュレーションと呼ぶ。この研究では経頭蓋直流電流刺激によるニューロモデュレーション効果を、安静時脳機能結合の変化として捉えられることができた。さらに、安静時脳機能結合の変化と実際の視覚探索機能の変化との間に関連性があることも分かった。この研究の成果は、半側空間無視の病態解明だけでなく、ヒトの視空間認知機能に関わる脳内ネットワーク機能の解明にも貢献できる。

研究成果の概要（英文）：In order to elucidate the pathophysiology of hemispatial neglect, which is symptoms of inattention to half of the visual field and known as a common symptom after cerebral stroke, and develop the treatment for it, we investigate the correlation between neglect-like symptoms induced by transcranial direct current stimulation and resting-state functional connectivity in attention networks of healthy individuals. The results showed that there is a relationship between changes in visual attention networks and changes in visual search tasks.

Based on the above results, we started studies to explore the changes in visual attention networks after prism adaptation therapy, which is known as a treatment for hemispatial neglect, in patients with hemispatial neglect and healthy subjects with induced neglect.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：安静時脳機能結合 半側空間無視 注意ネットワーク

1. 研究開始当初の背景

半側空間無視(以下、無視)は、右半球損傷患者の13-100%に見られるとされ、リハビリテーション(以下、リハ)上の大きな障害因子となり、日常生活動作(ADL)の改善を阻み、最終的な帰結に多大な影響を与える。無視に対し、これまでさまざまなリハ手技が試みられてきた。PA療法¹⁾は、プリズム眼鏡により視野を右にずらした状態で、自らの上肢の軌跡を見ないで前方の目標点に対してリーチ動作を行うというものである。健常者にこのようなリーチ動作を行わせると、最初の数回は視覚的に認知される目標の位置と上肢の動きが一致しないため、目標とずれた点に向かってリーチしてしまうが、動作を繰り返すと正確に目標に向かってリーチできるようになる。この現象はプリズム適応(順応)と呼ばれ、運動学習のモデルとしてよく知られているが、これを無視のリハに応用したものがPA療法である。我々は、PA療法により無視患者のリハアウトカムが改善したことをランダム化比較試験で示した²⁾。PA療法は机上検査のみならず、聴覚性音源定位など視覚以外の空間認知や非方向性注意にも改善をもたらすことが知られており³⁾、脳卒中ガイドライン2015⁴⁾においても推奨される治療とされている(グレードB)。

近年の研究成果より無視は視覚性注意ネットワークの機能的アンバランスから生じると考えられるようになった⁵⁾。また、健常者においても経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation: TMS)や経頭蓋直流電流刺激(transcranial direct current stimulation: tDCS)などのニューロモデュレーション手法により半球間バランスを調整することにより、無視のような状態(neglect-like behavior)を誘発できることが報告されている^{6), 7)}。左偏倚のプリズム適応によってもneglect-like behaviorを誘発ことが知られており⁸⁾、ニューロモデュレーションの一つとしてとらえることもできる。健常者に誘発されるneglect-like behaviorも脳損傷後の無視と共通のメカニズムを有する可能性がある。

近年、fMRIにより、脳の離れた部位の間で機能的結合性(functional connectivity: FC)の評価が可能となった。Heらは無視患者では広範囲な注意ネットワークでFCが変化しており、FCの変化が急性期および慢性期の無視の程度および機能回復と関係することを報告した⁹⁾。我々は、平成27年度-29年度基盤研究(C)「磁気共鳴画像による半側空間無視に対するプリズム適応療法の効果の神経学的基盤の解明」において、PAにより脳内の背側視覚注意経路を中心とした安静時FCの変化が生じ、1時間程度で定常状態に戻ることを確認した¹⁰⁾。また、無視患者においてもPA療法による安静時FCの変化を確認した。しかし、プリズム適応が成立していることを示す視覚運動after effectの大きさとFC変化量との間に明らかな相関は認めなかった。近年、ウェアラブルな視線解析装置、ポータブルな3次元位置情報解析装置が登場し、実験室内に留まらずベッドサイドや日常生活場面での視線解析や動作解析が可能となっている。また、安価なタッチパネルPCにより、机上検査の点数だけでなく、探索戦略や時間など質的評価も可能となっている。我々は、タッチパネルPCを用いた視覚探索課題を質的・量的に評価するプログラムを開発し、半側空間無視のタイプによる、視覚探索の軌跡や反応時間に特徴を明らかにした¹¹⁾。

これらの技術を応用し、無視患者や健常者に誘発される無視様の行動変化を量的に評価し、FCの変化と相関する指標を探索することにより、無視の発症機序を解明し、治療法の開発に役立てられると考えた。

2. 研究の目的

本研究は無視患者の行動異常や健常者に誘発されるneglect-like behaviorの神経基盤をfMRIによる安静時FC解析を用いて明らかにし、無視の発症機序解明、治療法開発に役立つ知見を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

1. tDCSにより誘発される無視様変化(neglect-like behavior)と安静時FCの関係

右利き健常者20名に対し、tDCS(右頭頂葉に陰極、左頭頂葉に陽極)刺激を2mVで20分間行いneglect-like behaviorを誘発した。ベースライン(S0) Sham刺激後(S1) tDCS(Real刺激)後にvisual search task、安静時fMRI撮像を行った(図1, 2)。

visual search taskとしてstar cancellation task及びselective attention taskを施行した(図3)。

背側注意経路として頭頂間溝(intraparietal sulcus: IPS)と前頭眼野(frontal eye field: FEF)、腹側注意経路として上側頭回(superior temporal gyrus: STG)と中前頭回(middle frontal gyrus: MFG)の間で安静時FCを測定した。

行動変化と安静時FC変化との関係を明らかにするため、visual search taskの変化と安静時FCの変化との間で相関分析を行った。

2. 健常者にtDCSで誘発されるneglect-like behaviorに対するプリズム適応の効果

右利き健常者40名を対象とし、tDCSによりneglect-like behaviorを誘発し、続けて左偏倚プリズム適応、右偏倚プリズム適応を行い、視覚探索課題の変化、安静時FC変化を検討する。とは2日以上の間隔を空けて別の日に行う。

3. 半側空間無視患者に対するプリズム適応療法の安静時機能結合への影響

左半側空間無視患者 20 名に対して 1 日 2 回、週 5 日、2 週間のプリズム適応療法を行い、治療前後で、視覚探索課題、安静時 FC の変化を検討する。

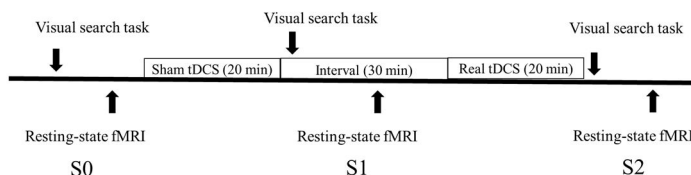


図 1. 研究デザイン

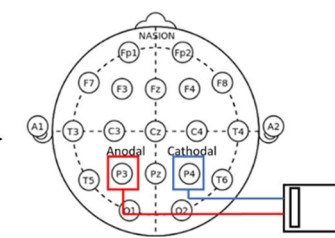


図 2. 電極位置

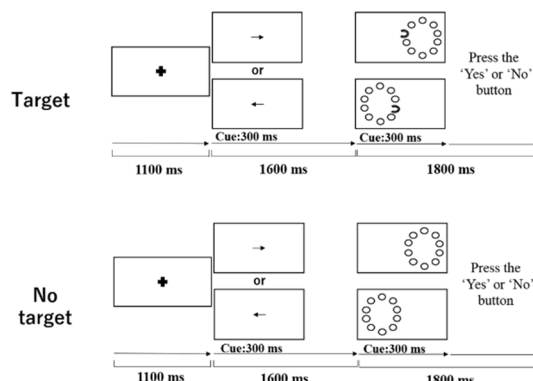
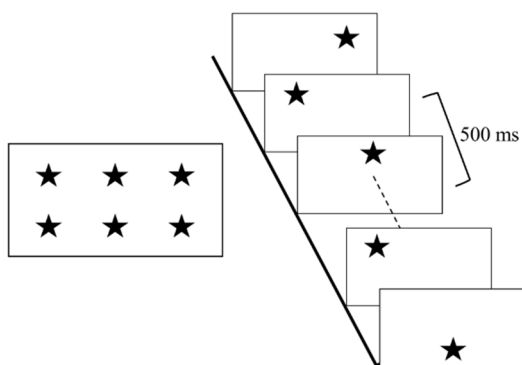


図 3. Visual attention task (左: star cancellation, 右: selective attention)

4. 研究成果

1.

(1) Visual attention task の変化

Star cancellation task では、左側のターゲットに対する反応時間が Sham 刺激後有意に短縮 (ANOVA, $p < 0.05$) し、Real 刺激後には有意に延長した ($p < 0.01$) (図 4 左)。Selective attention task では左側のターゲットに対する反応時間が Real 刺激後に有意に延長 ($p < 0.01$) していた。ターゲットが現れない条件 (no target) では左右どちらも sham 刺激後に有意に短縮 (左: $p < 0.01$, 右: $p < 0.05$) し、real 刺激後には有意な変化は認められなかった。

どちらの課題でも Real 刺激後に左視野に選択的な反応時間の延長を認め、tDCS により neglect-like behavior が誘発されたと考えられた。

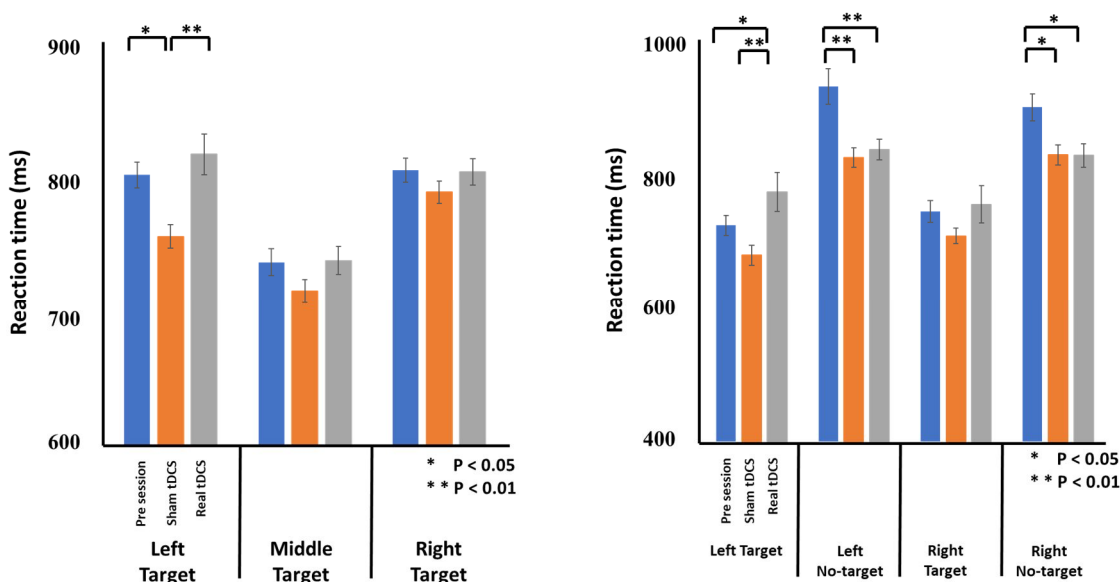


図 4. Visual attention task の結果 (左: star cancellation, 右: selective attention)

(2) 安静時 FC の変化

安静時 FC は右 DAN では Real 刺激後有意に上昇し (ANOVA, $p < 0.05$)、右 VAN では有意に低下 ($p < 0.05$) した。左 DAN, VAN では有意な変化は認められなかった (図 5)。両側 IPS への tDCS

により、DAN だけでなく、直接刺激されていない VAN にも安静時 F C 変化が認められた。

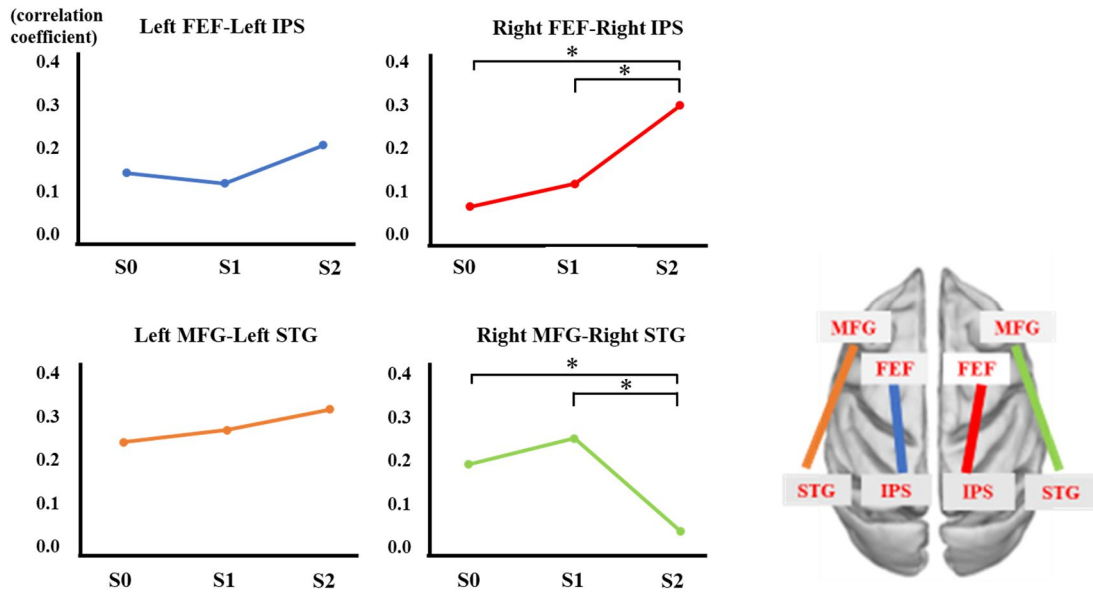


図 5. tDCS による注意経路の安静時機能結合変化

(3) 行動変化と安静時 F C の関連性

Star cancellation task では tDCS 前後 (S2-S1) の左視野のターゲットに対する反応時間の变化と右 DAN の安静時 F C の变化との間に有意な正の相関を認め (Pearson 相関係数: $r=0.61, p<0.05$) 右 VAN の安静時 F C 変化とは有意な相関は認めなかった (図 6 上段)。

Selective attention task では左視野のターゲットに対する反応時間の变化と右 VAN の安静時 F C 変化の間に有意な負の相関を認め ($r=-0.64, p<0.05$) 右 DAN の安静時 F C 変化とは有意な相関は認めなかった (図 6 下段)。

これらの結果から、安静時 F C の変化と行動変化の間には関連性があり、注意課題のタイプにより関連するネットワークが異なることが示唆された。

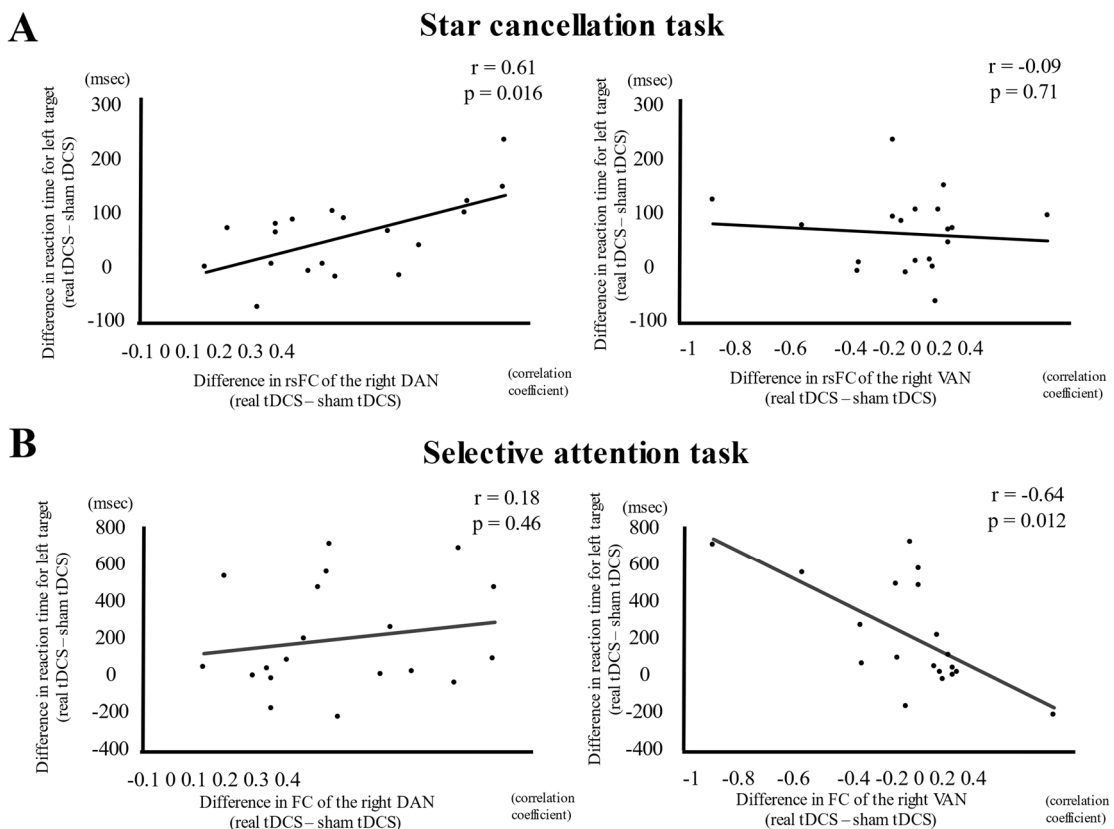


図 6. 行動変化と安静時 F C 変化との関連 (上: star cancellation, 下: selective attention)

2. 健常者に tDCS で誘発される neglect-like behavior に対するプリズム適応の効果

国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会(承認番号 A2020-095)にて承認され、研究を開始した。健常者 3 名で実施しデータを取得した。

3. 半側空間無視患者に対するプリズム適応療法の安静時機能結合への影響

国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会(承認番号 A2021-086)にて承認され、研究を開始した。半側空間無視患者 1 名に対し、プリズム適応療法を施行し、データを取得した。

[引用文献]

- 1) Rossetti Y, et al. Prism adaptation to a rightward optical deviation rehabilitates left hemispatial neglect. *Nature* 1998; 395: 166-9.
- 2) Mizuno K, et al. Prism adaptation therapy enhances rehabilitation of stroke patients with unilateral spatial neglect: a randomized, controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011; 25: 711-720
- 3) Jacquin-Courtois S, et al. Rehabilitation of spatial neglect by prism adaptation: a peculiar expansion of sensorimotor after-effects to spatial cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37:594-609.
- 4) 認知障害に対するリハビリテーション . 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編、脳卒中治療ガイドライン 2015、pp309-312、共和企画、2015
- 5) Corbetta M and Shulman GL. Spatial Neglect and Attention Networks. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34: 569-599.
- 6) Benwell CSY, et al. Non-linear effects of transcranial direct current stimulation as a function of individual pre performance: Evidence from biparietal tDCS influence on lateralized attention bias. *Cortex* 2015; 69:152-165.
- 7) Schintu S, et al. Callosal anisotropy predicts attentional network changes after parietal inhibitory stimulation. *NeuroImage* 2021; 226:117559.
- 8) Colent C, et al. Cognitive bias induced by visuo-motor adaptation to prisms: a simulation of unilateral neglect in normal individuals? *Neuroreport* 2000; 11: 1899-902
- 9) He BJ, et al. Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect. *Neuron*. 2007; 53: 905-18.
- 10) Tsujimoto K, , et al. Prism adaptation changes resting-state functional connectivity in the dorsal stream of visual attention networks in healthy adults: a fMRI study. *Cortex*, in printing.
- 11) Mizuno K, et al. Spatial and temporal dynamics of visual search tasks distinguish subtypes of unilateral spatial neglect: Comparison of two cases with viewer-centered and stimulus-centered neglect. *Neuropsychol Rehabil*. 2016;26:610-34

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yoshida Tomomi, Mizuno Katsuhiko, Miyamoto Anna, Kondo Kunitsugu, Liu Meigen	4. 巻 epab
2. 論文標題 Influence of right versus left unilateral spatial neglect on the functional recovery after rehabilitation in sub-acute stroke patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychological Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 1~22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09602011.2020.1798255	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 Nishida Daisuke, Mizuno Katsuhiko, Tahara Masatoshi, Shindo Shiori, Watanabe Yuki, Ebata Hiroki, Tsuji Tetsuya	4. 巻 2021
2. 論文標題 Behavioral Assessment of Unilateral Spatial Neglect with the Catherine Bergego Scale (CBS) Using the Kessler Foundation Neglect Assessment Process (KF-NAP) in Patients with Subacute Stroke during Rehabilitation in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Behavioural Neurology	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/8825192	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 -

1. 著者名 Nishida Daisuke, Mizuno Katsuhiko, Yamada Emi, Hanakawa Takashi, Liu Meigen, Tsuji Tetsuya	4. 巻 84
2. 論文標題 The neural correlates of gait improvement by rhythmic sound stimulation in adults with Parkinson's disease ? A functional magnetic resonance imaging study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 91~97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parkreldis.2021.02.010	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 Mizuno Katsuhiko, Tsujimoto Kengo, Tsuji Tetsuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Effect of Prism Adaptation Therapy on the Activities of Daily Living and Awareness for Spatial Neglect: A Secondary Analysis of the Randomized, Controlled Trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 347~347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci11030347	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 -

1. 著者名 Nishida Daisuke, Mizuno Katsuhiko, Yamada Emi, Tsuji Tetsuya, Hanakawa Takashi, Liu Meigen	4. 巻 36
2. 論文標題 Correlation between the brain activity with gait imagery and gait performance in adults with Parkinson's disease: A data set	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Data in Brief	6. 最初と最後の頁 106993 ~ 106993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dib.2021.106993	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 -

1. 著者名 水野勝広	4. 巻 58
2. 論文標題 半側空間無視のリハビリテーション治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 53 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2490/jjrmc.58.53	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 Tsuji Kengo, Mizuno Katsuhiko, Kobayashi Yukiko, Tanuma Akira, Liu Meigen	4. 巻 56
2. 論文標題 Right as well as left unilateral spatial neglect influences rehabilitation outcomes and its recovery is important for determining discharge destination in subacute stroke patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 5-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.23736/S1973-9087.19.05595-3	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 -

1. 著者名 Tsuji Kengo, Mizuno Katsuhiko, Nishida Daisuke, Tahara Masatoshi, Yamada Emi, Shindo Shiori, Kasuga Shoko, Liu Meigen	4. 巻 119
2. 論文標題 Prism adaptation changes resting-state functional connectivity in the dorsal stream of visual attention networks in healthy adults: A fMRI study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cortex	6. 最初と最後の頁 594 ~ 605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cortex.2018.10.018	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 武藤百合子、水野勝広、平村徹、古田裕亮、宮澤森太郎、三浦治己、西村温子、新城吾朗、宇内景、江端広樹、辻哲也
2. 発表標題 両眼立体視が回復期のリハビリテーション治療に与える影響についての検討
3. 学会等名 第74回日本リハビリテーション医学会関東地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平村 徹、水野勝広、古田裕亮、武藤百合子、江端 広樹
2. 発表標題 脳卒中患者におけるバランスに対する両眼立体視の影響の一考察
3. 学会等名 第57回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田 大輔、水野 勝広
2. 発表標題 パーキンソン病患者に音リズム刺激を与えると歩行状態が改善するメカニズム fMRI研究(Mechanism of gait improvement with rhythmic sound stimulation in patients with Parkinson's disease: fMRI study)
3. 学会等名 第74回国立病院総合医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田原 正俊、西田 大輔、水野 勝広、江端 広樹
2. 発表標題 重度左片麻痺と半側空間無視を有する症例に対するDIEGOと電気刺激を併用した集中的の上肢機能訓練
3. 学会等名 第3回日本リハビリテーション医学会秋季学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水野勝広
2. 発表標題 半側空間無視のリハビリテーション
3. 学会等名 第3回日本リハビリテーション医学会秋季学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katsuhiko Mizuno, Daisuke Nishida, Masatoshi Tahara
2. 発表標題 Prism adaptation treatment for spatial neglect after stroke: literature review of prism adaptation procedures.
3. 学会等名 ISPRM2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Nishida, Katsuhiko Mizuno, Emi Yamada, Meigen Liu
2. 発表標題 The Physiological Mechanism of Gait Improvement with Rhythmic Sound Stimulation in Patients with Parkinson's Disease -fMRI Study-
3. 学会等名 ISPRM2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Natsuki Inoue, Daisuke Nishida, Arata Kawakami, Shuto Kikuchi, Ayuka Seki, Yuta Miyazaki, Katsuhiko Mizuno, Hiroki Ebata, Meigen Liu
2. 発表標題 The Effects of Kinesthetic Illusion Induced by Visual Stimulation (KinVis) in Two Patients with Right Unilateral Spatial Neglect and Aphasia
3. 学会等名 ISPRM2019（国際学会）
4. 発表年 2019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	新藤 恵一郎 (Keiichiro Shindo) (70338177)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師 (32612)	

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
---------	---------