

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11351

研究課題名(和文)パーキンソン病関連疾患に対する非侵襲的ネットワーク修飾に基づいた歩行再建法の確立

研究課題名(英文)Closed-loop brain stimulation can improve Parkinsonian gait disturbance

研究代表者

植木 美乃(Ueki, Yoshino)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授

研究者番号：40467478

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文):我々は、Parkinson's disease (PD)の歩行障害を、脳内ネットワーク同期調整として介入するという発想で新規ニューロモジュレーション機器の開発を行った。踵センサにより歩行と同期させたパターン直流刺激を歩行関連ネットワークの一部である脳領域に与えることで患者個々人の歩行リズムを最適化し、PDの歩行障害を改善させるものである。我々は、既にプロトタイプを用いた特定臨床研究として22症例に適用し、すくみ足、小股歩行などのPDの歩行障害が改善することを報告した。結果は、現在、Annals of Neurologyに投稿中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的独自性・独創的な点は、PD関連疾患をネットワーク病態としてとらえ、患者個々人に適応させた最新のニューロモジュレーションを用いたネットワーク介入を行い、その行動学的変化のみならずネットワークに与える効果を非侵襲的脳機能計測法を用いて明らかにするものである。この様なPD関連疾患の歩行障害をネットワーク病態の観点から非侵襲的に介入し、さらに患者個人の脳内リズムに個別化したオーダーメイドリハビリテーションは国内外に例がなく、非常に斬新的である。PDにおける新たなリハビリテーション法として社会的意義も高い。

研究成果の概要(英文):Gait disturbance lowers activities of daily living in patients with Parkinson's disease (PD) and related disorders. We recently developed a novel neuromodulation approach using gait-combined closed-loop transcranial electrical stimulation (tES). Here, we tested the efficacy of this intervention in patients with Parkinsonian gait disturbances. Twenty-three patients were randomly assigned to a real intervention group using gait-combined closed loop oscillatory tES over the cerebellum at the frequency of individualized comfortable gait rhythm, and to a sham control group. Ten intervention sessions were completed for all patients and showed that the gait speed and stride length were significantly increased after tES. Moreover, gait symmetry and subjective feelings about freezing were significantly improved. These findings showed that gait-combined closed-loop tES improved Parkinsonian gait disturbances, possibly through the modulation of brain networks generating gait rhythms.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：neuromodulation

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD)の治療は、急速に進歩しており、ドパミン補充療法のみならず iPS 細胞移植療法も現実化してきている。しかしながら、PD およびその関連疾患の病態首座が脳内ネットワークであるとの観点から非侵襲的治療を試みるケースは国内外でも類を見ない。そこで、本研究では、患者個人での最適歩行リズム(周波数)に合致させたパターン直流刺激を脳に与えることで、歩行に関連する脳内ネットワークの細胞オシレーションを最適化し歩行リズムを正常化する新規ニューロリハビリテーション法を開発することを目的とする。歩行リズムを制御することで治療法が限られていた PD 関連疾患でみられる歩行障害を正常化すると同時に移植療法後のネットワーク調整を視野に入れた革新的なオーダーメイドニューロリハビリテーション法の開発を目指す。

2. 研究の目的

本研究では、定常刺激ではなく患者個人での最適歩行リズム(周波数)に合致させたパターン直流刺激(transcranial Alternating Current Stimulation; tACS)を脳に与えることで、歩行に関連する脳内ネットワークの細胞オシレーションを最適化し歩行リズムを正常化する新規リハビリテーション法を開発する、介入による脳内ネットワーク変容を resting state functional MRI (rs-fMRI)を用いて捉える、パーキンソン病動物モデルを用いて自主開発ニューロリハビリテーションの作用機序の解明を行うことを目的とする。歩行リズムを制御することで治療法が限られていた PD 関連疾患でみられるすくみ足、小股歩行などの歩行障害を正常化すると同時に移植療法後のネットワーク調整を視野に入れた革新的なオーダーメイドニューロリハビリテーション法の開発を目指す。

本研究の学術的独自性・独創的な点は、PD 関連疾患をネットワーク病態としてとらえ、患者個人に適応させた最新のニューロモデレーションを用いたネットワーク介入を行い、その行動学的変化のみならずネットワークに与える効果を非侵襲的脳機能計測法を用いて明らかにするものである。更にパーキンソン病動物モデルを用いて、脳への tACS 刺激と運動機能改善効果とを照合する。これにより、運動機能改善に作用する tACS 刺激の必要条件、最適条件を探索し、多様性を理解することで、ヒトの PD 関連疾患罹患患者に対して行う刺激負荷試験の条件設定と介入機器開発の基盤を構築する。このような患者個人の脳内リズムに個別化したオーダーメイドリハビリテーションとの視点からの研究アプローチは国内外に例がなく、動物モデルを用いてその作用発現機序を解明する translational research を行う点も非常に斬新的である。動物モデルにて効果発現基盤を確立することにより、将来的に iPS 移植療法等が実用化される場合には、移植後の脳内ネットワークの再構築に寄与できる手法として重要課題となり得るため、本リハビリテーションの有用性が期待される。

3. 研究の方法

1) PD 関連疾患における刺激の最適化

PD30 症例をリクルートし、PD 患者個人での最適歩行リズムを決定する。至適周波数は、前評価の際に最良の歩行状態(On 状態)における歩行周波数として決定された数値その周波数を歩行リズム直流刺激に用いる。tACS もしくは偽刺激の際の刺激電極(3*3cm)は、歩行の制御に関わる脳部位で非侵襲的な直流刺激が到達可能な部位という制約条件から、小脳脳幹部もしくは一次運動野下肢領域(M1)に設置する。刺激は歩行の立脚期となる際に健側踵初期設置のタイミングで圧センサからのトリガーにより患者個人の一步行周期に合わせて-1.-+1mA の微弱電流がサイン波形一周で誘導される(closed loop stimulation)。刺激周期と歩行周期の位相を既報告の PD 振戦を抑制させるための至適刺激を決定するために用いられた位相同期から 30°ごとにずらした位相差を用い(ohn-Stuart Brittain et al., Current Biology, 2013)、foot sensor 入力後の最適位相を決定する。最適位相の評価としては、10m 自然歩行などの歩行機能評価にて判定する。

2) PD 関連疾患における歩行リハビリテーションへの応用

最適化した tACS 刺激を併用した歩行リハビリテーションとシャム刺激を二重盲検で検討し、tACS 刺激の有用性を検証する。PD 関連疾患患者は、最適化した周波数での tACS(実刺激)もしくは偽刺激を行いながら自然歩行を 4分×4セット(間にそれぞれ3分間の休憩を挿入)を行う。歩行リハビリテーションの際は医師もしくは理学療法士が付き添って歩行をし、患者の転倒を予防する。歩行リハビリテーションは週2回×5週間、実際の介入を合計10回行うものとする。10回の歩行リハビリテーションを行う事で歩行に関連する脳内ネットワークの細胞オシレーションを最適化し歩行リズムを正常化することを狙う。

4. 研究成果

我々は、PD の歩行障害を、脳内ネットワーク同期調整として介入するという発想で新規ニューロモジュレーション機器の開発を行った。踵センサにより歩行と同期させたパターン直流刺激を歩行関連ネットワークの一部である脳領域に与えることで患者個々人の歩行リズムを最適化し、PD の歩行障害を改善させるものである。我々は、既にプロトタイプを用いた特定臨床研究として22症例に適用し、すくみ足、小股歩行などのPDの歩行障害が改善することを報告している。結果は、現在、Annals of Neurologyに投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kawashima S, Shimizu Y, Ueki Y, Matsukawa N.	4. 巻 21(1)
2. 論文標題 Impairment of the visuospatial working memory in the patients with Parkinson's Disease: an fMRI study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Neurol.	6. 最初と最後の頁 335
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12883-021-02366-7	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 Uchida Y, Horimoto Y, Shibata H, Kuno T, Usami T, Takada K, Iida A, Ueki Y, Okamura N, Matsukawa N.	4. 巻 11(4)
2. 論文標題 Occipital Tau Deposition and Astrogliosis After Traumatic Brain Injuries in a Kendo Player.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurol Clin Pract.	6. 最初と最後の頁 579-581
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1212/CPJ.0000000000000936.	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 植木美乃、村上里奈、青山公紀	4. 巻 31(3)
2. 論文標題 Hebb可塑性	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 247-251
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 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 植木美乃	4. 巻 30(5)
2. 論文標題 地域リハビリテーションの現場から	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Rehabilitaiton	6. 最初と最後の頁 475-481
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 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 Uchida Yuto, Kan Hirohito, Sakurai Keita, Arai Nobuyuki, Inui Shohei, Kobayashi Susumu, Kato Daisuke, Ueki Yoshino, Matsukawa Noriyuki	4. 巻 95
2. 論文標題 Iron leakage owing to blood-brain barrier disruption in small vessel disease CADASIL	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e1188 ~ e1198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000010148	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 Uchida Yuto, Yoshida Mari, Takada Koji, Tsugu Yasukuni, Ueki Yoshino, Matsukawa Noriyuki	4. 巻 412
2. 論文標題 Corticobasal syndrome-Pick's disease: A clinicopathological study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116752 ~ 116752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116752	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 Uchida Yuto, Kan Hirohito, Sakurai Keita, Inui Shohei, Kobayashi Susumu, Akagawa Yoshihiro, Shibuya Kazuyoshi, Ueki Yoshino, Matsukawa Noriyuki	4. 巻 35
2. 論文標題 Magnetic Susceptibility Associates With Dopaminergic Deficits and Cognition in Parkinson's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 1396 ~ 1405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.28077	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 Kan Hirohito, Uchida Yuto, Arai Nobuyuki, Ueki Yoshino, Aoki Toshitaka, Kasai Harumasa, Kunitomo Hiroshi, Hirose Yasujiro, Matsukawa Noriyuki, Shibamoto Yuta	4. 巻 33
2. 論文標題 Simultaneous voxel based magnetic susceptibility and morphometry analysis using magnetization prepared spoiled turbo multiple gradient echo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NMR in Biomedicine	6. 最初と最後の頁 e4272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nbm.4272	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 Usami Takuya, Takada Naoya, Sakai Hiroaki, Endo Shinichiro, Sekiya Isato, Ueki Yoshino, Murakami Hideki, Kuroyanagi Gen	4. 巻 Dec 29
2. 論文標題 Treatment of patellar fractures using bioresorbable forged composites of raw particulate unsintered hydroxyapatite/poly-L-lactide cannulated screws and nonabsorbable sutures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Injury	6. 最初と最後の頁 31045-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.injury.2020.12.015	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 Uchida Y, Kan H, Sakurai K, Inui S, Kobayashi S, Akagawa Y, Shibuya K, Ueki Y, Matsukawa N.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Magnetic Susceptibility Associates with Dopaminergic Deficits and Cognition in Parkinson's Disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mov Disord	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.28077.	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 Uchida Y, Yoshida M, Takada K, Tsugu Y, Ueki Y, Matsukawa N.	4. 巻 412
2. 論文標題 Corticobasal syndrome-Pick's disease: A clinicopathological study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 116752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116752. Epub 2020 Feb 19	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 Kan H, Uchida Y, Arai N, Ueki Y, Aoki T, Kasai H, Kunitomo H, Hirose Y, Matsukawa N, Shibamoto Y.	4. 巻 33(5)
2. 論文標題 Simultaneous voxel-based magnetic susceptibility and morphometry analysis using magnetization-prepared spoiled turbo multiple gradient echo.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NMR Biomed	6. 最初と最後の頁 e4272
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 -

1. 著者名 Yamanaka T, Uchida Y, Sakurai K, Kato D, Mizuno M, Sato T, Madokoro Y, Kondo Y, Suzuki A, Ueki Y, Ishii F, Borlongan CV, Matsukawa N	4. 巻 10(4)
2. 論文標題 Anatomical Links between White Matter Hyperintensity and Medial Temporal Atrophy Reveal Impairment of Executive Functions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Aging Dis.	6. 最初と最後の頁 711-718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14336/AD.2018.0929. eCollection 2019 Aug.	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 Yamada G, Ueki Y, Oishi N, Oguri T, Fukui A, Nakayama M, Sano Y, Kandori A, Kan H, Arai N, Sakurai K, Wada I, Matsukawa N	4. 巻 10
2. 論文標題 Nigrostriatal Dopaminergic Dysfunction and Altered Functional Connectivity in REM Sleep Behavior Disorder With Mild Motor Impairment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Neurol	6. 最初と最後の頁 802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.00802. 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 Horiba M, Ueki Y, Nojima I, Shimizu Y, Sahashi K, Itamoto S, Suzuki A, Yamada G, Matsukawa N, Wada I	4. 巻 13
2. 論文標題 Impaired Motor Skill Acquisition Using Mirror Visual Feedback Improved by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Patients With Parkinson's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Neurosci	6. 最初と最後の頁 602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2019.00602. 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 Uchida Y, Kan H, Sakurai K, Arai N, Kato D, Kawashima S, Ueki Y, Matsukawa N.	4. 巻 34(8)
2. 論文標題 Voxel-based quantitative susceptibility mapping in Parkinson's disease with mild cognitive impairment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mov Disord	6. 最初と最後の頁 1164-1173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.27717. Epub 2019 May 15	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 Yamada G, Ueki Y, Okita K, Matsukawa N.	4. 巻 92(18)
2. 論文標題 Tongue base retraction and airway obstruction in drug-induced oromandibular dystonia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000007409.	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 Koide Y, Ueki Y, Asai Y, Morimoto H, Asai H, Johnson EG, Lohman EB, Sakuma E, Mizutani J, Ueki T, Wada I	4. 巻 31(1)
2. 論文標題 Differences in postural stability and dynamic visual acuity among healthy young adults in relation to sports activity: a cross sectional study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Phys Ther Sci	6. 最初と最後の頁 53-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1589/jpts.31.53. Epub 2019 Jan 10.	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5件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 植木美乃
2. 発表標題 神経疾患におけるニューロリハビリテーション
3. 学会等名 日本臨床神経性理学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植木美乃
2. 発表標題 リハビリテーション科における多職種連携の取り組み
3. 学会等名 第5回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植木美乃
2. 発表標題 神経疾患におけるニューロリハビリテーション
3. 学会等名 第58回日本リハビリテーション医学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植木美乃
2. 発表標題 パーキンソン病のリハビリテーション
3. 学会等名 第49回日本リハビリテーション医学会中部東海地方会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植木美乃
2. 発表標題 神経疾患におけるリハビリテーション
3. 学会等名 第51回日本リハビリテーション医学会九州地方会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 植木美乃	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 8
3. 書名 リハビリテーション診療サポートガイド	

1. 著者名 植木美乃	4. 発行年 2021年
2. 出版社 クニコ出版	5. 総ページ数 4
3. 書名 現代医学68-1	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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