

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26242056

研究課題名(和文) 脊髄損傷後の随意機能回復を最大化する新たなニューロリハビリテーション戦略

研究課題名(英文) Neurorehabilitation for spinal cord injury to maximize voluntary motor control

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) 34,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、新たなニューロリハビリテーション戦略の科学的根拠を得るために、1) 脊髄歩行神経回路の活性化、2) 高次中枢参加の最大化、および3) 訓練者の能力に応じてステップングと前方移動のアシストを適応的に変調するロボットの開発、の個別研究課題を設定し、研究を進めた。その結果、1) に関しては、脊髄活性度の新しい評価法と経皮的電気刺激による多髄節反射を誘発する方法を確立することに成功した。2) に関しては経頭蓋電気刺激による脳の報酬系刺激を試し脊髄可塑性への効果を検証中である。3) は当初の予定を変更し、歩行ロボットとニューロモジュレーションを組み合わせた新たなシステムの開発へとつながった。

研究成果の概要(英文)：The present study has been performed to obtain scientific bases of a new neuro-rehabilitation system, which can enhance spinal locomotor neural circuits (1), which can maximize participation of the higher nervous system (2), and which can utilize an adaptive locomotion robot that assists patient's stepping motion depending on his/her locomotor ability. As the results of the study for (1), we succeeded to establish new evaluation methods for spinal motor map and for inducing spinal stretch reflexes from multi-segmental muscles. Regarding (2) we got an idea to use the transcranial direct current stimulation (tDCs) to enhance motivation system in brain, and we have been working on the effects of this method on spinal plasticity. Regarding (3) the initial plan was changed, and a new robotic system that combines neuromodulation technique has been developing.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：脊髄損傷 歩行 ニューロリハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

脊髄損傷の歩行リハビリテーションは 1990 年代以降、動物の実験成績を根拠に免荷式トレッドミル歩行トレーニング (BWST) がヒトに応用され、不全脊髄損傷者の自立歩行回復に一定の効果が認められた。しかし、完全損傷や重度の不全損傷に対しては効果が無く、また BWST が従来の歩行リハビリテーションに対して有効であることも証明されなかった。しかし昨年スイスの研究グループが報告したラットの二足歩行モデルを用いた実験結果は、脊髄完全損傷の随意運動、随意歩行を回復させるリハビリテーションにつながる画期的な成果であり、同時に BWST の限界を理論的に説明するものであった 1)。彼らはラットの二足姿勢を支え歩行トレーニングを行うことができるロボットを作成し、それを基にした歩行トレーニングシステムを構築した。そして損傷部以下の脊髄歩行神経回路を硬膜外電気刺激 (ES) と薬理刺激を用いて活性化しつつ、ロボットを用いた歩行トレーニングをシステムティックに行うことで、完全損傷注 1 のラットに随意歩行を再獲得させることに成功した。彼らは、BWST は脊髄歩行回路 (spinal locomotor network, SLN) の機能を最大化するには有効であるが、単独では下行路の再構築を成しえないこと、SLN の機能を最大化しつつ、随意指令を最大限引き出すトレーニングを行うことで、下行路の再構築、脊髄内リレー回路の生成が生じ、大脳皮質からの指令が損傷部を越えて腰仙髄神経回路に到達するようになること、を実験的に証明した。この結果が、ただちに全ての脊髄損傷者において随意歩行再獲得が可能となることを意味するわけではない。しかし、現在のリハビリでは回復不可能とされる脊髄完全損傷であっても、損傷の状態によっては回復可能性があることを動物モデルで示した画期的成果といえる。この結果を導いた方法的要因は、SLN 機能の最大化と 高次中枢参画の最大化、この両者に集約することができる。しかし、これらがヒトにおいてラットと同等な神経回路の再編を導くかどうかは実験的に検証されねばならない。本研究は、この立場から、ヒトと動物を対象として、上記 2 点の有効性を検証し、最終的に新たな歩行ニューロリハビリテーションの創出を目指すものである。

脊髄歩行神経回路 (SLN) 機能の最大化

ヒトの SLN を物理的に刺激し、活性化する方法は近年飛躍的に進歩し、ES によってステップングを誘発できること、腰仙髄部への磁気刺激や、下肢の筋腱への振動刺激、電気刺激によっても、それぞれステップングを誘発できることが示された。また 1 例ではあるが、完全脊髄損傷者に対し ES とリハビリテーションを組み合わせることで、随意運動が一部回復した症例も報告された。本研究では、非侵襲的で、後述するロボットシステムとも併用しやすい経皮的脊髄電気刺激

(tESCS) を取り上げる。最近の研究から、tESCS の方法によっては、SLN が活性化し、ステップングも誘発し得ることが分かった。しかし、電気刺激の生理学的機序、とりわけ損傷脊髄に対する影響は未だ未解明である。本研究では、期間内に tESCS の神経生理学的機序の解明に迫りつつ、脊髄損傷者での歩行中の刺激・応答関係を精査するとともに、歩行トレーニングに最適な刺激方法を決定する。

高次中枢参画の最大化

ラットでは餌の提示により最大級の動機づけが得られるが、ヒトでこれと同等の動機づけを与えることは困難である。通常の BWST が固定されたトレッドミル上で行われていることは動機づけや他の高位中枢参画、視覚や聴覚、前庭感覚などの感覚系刺激には不十分である。本研究では経頭蓋直流電気刺激 (tDCs) を用い脳の報酬系を活性化させることで高次中枢神経の参画が下行路や脊髄神経回路興奮性の変調と短期および長期の可塑性に与える影響の解明を目指す。

2. 研究の目的

本研究では、新たなニューロリハビリテーション戦略の科学的根拠を得るために、1) 脊髄歩行神経回路の活性化、2) 高次中枢参画の最大化、および 3) 訓練者の能力に応じてステップングと前方移動のアシストを適応的に変調するロボットの開発、の個別研究課題を設定し、新しいニューロリハビリテーション戦略の創出を目指す。1) と 2) の課題については、ヒトを対象とし、経皮的電気刺激の有効性を検証する。3) は課題 1) と 2) を統合したリハビリシステムを最新のロボティクスを応用して実現することを目標とした。

3. 研究の方法

1) 脊髄歩行神経回路の活性化

1) - 1: 経皮的磁気刺激および電気刺激を用いた脊髄歩行神経回路の活性化を健常者において評価するために、評価指標としての脊髄の活性度マップ (脊髄機能マップ) を用いた評価法の確立を図った。下肢各筋の脊髄節支配を基に筋電図から脊髄運動ニューロン活動を推定する手法により、まず、ヒトの脊髄歩行パターン発生器 (CPG) における歩行速度と腰髄活動の関係性を検討した。

1) - 2: 経皮的電気刺激による脊髄神経刺激

経皮的磁気刺激に関しては倫理委員会の承認が得られなかったため、経皮的電気刺激に絞った実験を実施した。下肢の複数筋から同時に脊髄反射を誘発し、各筋の運動ニューロン興奮性を評価することが可能な技術確立し、ロボットによる受動歩行中の脊髄反射興奮性を評価した。健常者を対象として、陰極電極を上位腰椎皮膚上、陽極を腹部に置くことで効果的に下肢複数筋の脊髄反射を誘発可能であることを見出し (22)、この電極配置を用いた。

1) - 3 : 静磁場脊髄刺激

近年 皮質機能の修飾に用いられつつある静磁場刺激を脊髄に与えることで、皮質脊髄路の興奮性が修飾可能かどうかを調べた。24名の健康成人を対象とした。実験に用いた静磁場刺激は、円柱型ネオジム磁石 (最大 0.46 テスラ、50mm×30mm) を用いた。同形状のステンチールを疑似刺激に用いた。磁石とステンチールは、アームスタンドにて被験者の首元表面 (第8頸髄上) に固定し、15分間の介入を行った。同一被験者が静磁場刺激条件、疑似刺激条件を3日以上の間隔を空けて行った。実験中、被験者は座位にて安静を保った。介入前、介入中、介入後にてTMSを用いて運動誘発電位 (MEP) を右手の第一背側骨間筋 (FDI) から記録し、その振幅値を皮質脊髄路の興奮性として評価した。

2) 高次中枢参画の最大化

tDCsを前頭部に当て、報酬系賦活の影響を調べた。脊髄反射学習パラダイムを用い、tDCs群と疑似刺激群を比較し、報酬系賦活が脊髄可塑性に与える影響を調べた。

3) 新たなロボット訓練システムの開発

開発した歩行アシストロボットと筋刺激によるニューロモジュレーションを組み合わせるために、筋刺激パターンを決めるための研究、と筋電気刺激の影響に関する研究を実施した。に関しては、歩行中の下肢筋片側13筋から筋電図を記録し、シナジーを算出した。シナジーを抽出し、歩行時の筋活動をグループ化することで、刺激パターンを生成することを目的とした。については、下肢筋への電気刺激が脊髄の興奮性に与える影響を1)の研究で確立した多髄節脊髄反射誘発法によって評価した。

4. 研究成果

1) 脊髄歩行神経回路の活性化

広範囲の速度で推定された腰髄・仙髄内の運動ニューロン活動パターンはクラスター分析により、低速歩行、高速歩行、走行に別れた。そして、速度上昇に従い腰髄の活動割合が上昇していくことが明らかとなった (図1)。これらの結果はマウスの研究で確認された脊髄CPGの特徴と一致している。この結果は、ヒトCPGにおいて系統発生を經過もなお腰髄上部がペースメーカーの役割を有することを示唆する。

次に下肢各筋の脊髄運動ニューロン興奮性がロボットを用いた受動的歩行において変調するのを経皮的脊髄電気刺激法を用いて調べた。その結果、外側広筋以外の記録したすべての筋の脊髄反射振幅値が、空中受動ステップング課題中で有意に減少した。さらに、ヒラメ筋と外側腓腹筋においては、脊髄反射の振幅が、ステップング速度の増加に伴い有意に減少した。このことから、歩行中のステップング運動に伴う体性感覚がヒラメ筋の脊髄反射興奮性のみならず下

肢の多くの筋の脊髄反射興奮性を抑制することが明らかとなった。

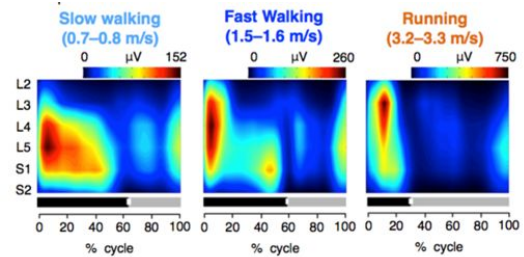


図1 移動速度の上昇に伴う脊髄活性マップの変化

静磁場刺激

疑似刺激条件においては有意なMEP変化は見られなかったが、静磁場刺激条件において介入中に介入前より有意にMEP振幅が低下した。また、介入中、疑似刺激条件よりもMEP振幅が有意に小さかった。これらの結果は、脊髄への静磁場刺激によって、皮質脊髄路の興奮性が抑制されたことを示唆している。静磁場刺激の効果は膜組織の興奮性の低下によることが示唆されているため、今回得られた皮質脊髄路の低下は、皮質レベルというよりも、脊髄レベルでの抑制効果が発現したと考えられた。

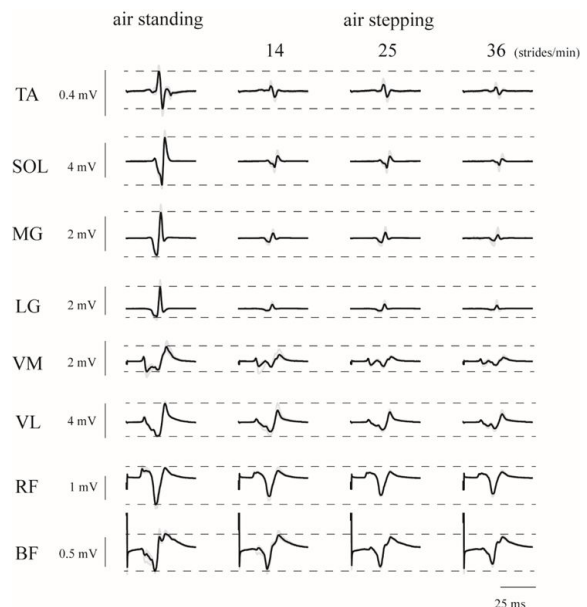


図2 ロボットによる受動歩行中の脊髄反射の抑制。空中立位 (air standing) に比べて、受動ステップング中に脊髄反射振幅が減少していることが分かる。

2) 高次中枢参画の最大化

本研究では、高次中枢の最大参画をモチベーションの最大化によって実現することを試みた。tDCsを用いる新たな方法を試行的に実施し、脊髄の可塑性が向上するのかを明らかにしようとした。結果は短期の可塑性に対し有効である可能性を示唆しているが、さらに被験者を増やす必要があり、結論を得るまでには至らなかった。

3) 新たなロボット訓練システムの開発 筋刺激パターンに関する研究

図3は13名の健常成人を対象に、歩行時の片側下肢13筋の活動から抽出された5種類の筋シナジーとその歩行周期内における活動パターンを示している。

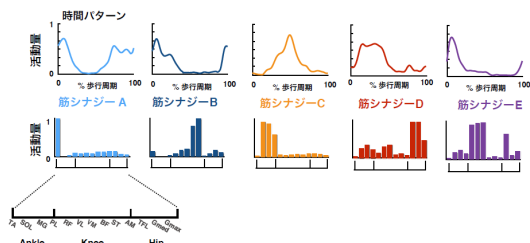


図3 歩行中の下肢筋活動から抽出されたシナジーの例。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計34件)

Yokoyama H, Sato K, Ogawa T, Yamamoto S-I, Nakazawa K, Kawashima N. Characteristics of the gait adaptation process due to split-belt treadmill walking under a wide range of right-left speed ratios in humans. PLoS One (in press) 査読有

Masugi Y, Obata H, Nakazawa K. Effects of anode position on the responses elicited by transcutaneous spinal cord stimulation. Conference Proceedings of the IEEE Engineering, 2018 査読有

Ogawa T, Obata H, Yokoyama H, Kawashima N, Nakazawa K. Velocity-dependent transfer of adaptation in human running as revealed by split-belt treadmill adaptation. Exp Brain Res. 2018 Apr;236(4):1019-1029. doi: 10.1007/s00221-018-5195-5. Epub 2018 Feb 6. 査読有

Nakagawa K, Nakazawa K. Static magnetic field stimulation applied over the cervical spinal cord can decrease corticospinal excitability in finger muscle. Clin Neurophysiol Pract 3,49-53, 2018 査読有

Sasaki A, Milosevic M, Sekiguchi H, Nakazawa K. Evidence for existence of trunk-limb neural interaction in the corticospinal pathway. Neurosci Lett. 2018 Mar 6;668:31-36. doi: 10.1016. 査読有

Obata H, Ogawa T, Milosevic M, Kawashima N, Nakazawa K. Short-term effects of electrical nerve stimulation on spinal reciprocal inhibition depend on gait phase during passive stepping. Journal of Electromyography and Kinesiology. 38: 151-154, 2018. 査読有

Higo N, Sato A, Yamamoto T, Oishi T, Nishimura Y, Murata Y, Onoe H, Isa T, Kojima T. Comprehensive analysis of area-specific and time-dependent

changes in gene expression in the motor cortex of macaque monkeys during recovery from spinal cord injury. J Comp Neurol. 2018 May 1;526(7):1110-1130. doi: 10.1002/cne.24396. Epub 2018 Feb 6. 査読有

鈴木迪諒,西村幸男, 心と身体運動を繋ぐ神経基盤 アスリートの脳を理解する Journal of the Society of Instrument and Control Engineers2017Vol56 No.7:561-562. 査読無

西村幸男,野崎大地, アスリートの脳を理解する Journal of the Society of Instrument and Control Engineers2017Vol56 No.7:584-587.

田添歳樹,西村幸男, 精髓損傷者へのBMI技術の利用 Journal of CLINICAL REHABILITATION2017 May 5 臨床リハ Vol.26 No.5 479-481. 査読無

Yokoyama H, Hagio K, Ogawa T, Nakazawa K. Motor module activation sequence and topography in the spinal cord during air-stepping in human: Insights into the traveling wave in spinal locomotor circuits. Physiol Rep. 2017 Nov;5(22). pii: e13504. doi: 10.14814. 査読有

Yokoyama H, Ogawa T, Shinya M, Kawashima N, Nakazawa K. Speed dependency in -motoneuron activity and locomotor modules in human locomotion: indirect evidence for phylogenetically conserved spinal circuits. Proc Biol Sci. 284: 1851, 2017 査読有

Obata H, Ogawa T, Hoshino M, Fukusaki C, Masugi Y, Yano H, Nakazawa K. Effects of Aquatic Pole Walking on the Reduction of Spastic Hypertonia in a Patient with Hemiplegia: A Case Study. Int J Phys Med Rehabil 5:401. doi: 10.4172/2329-9096.1000401, 2017 査読有

Milosevic M, Yokoyama H, Grangeon M, Masani K, Popovic MR, Nakazawa K, Gagnon DH. Muscle synergies reveal impaired trunk muscle coordination strategies in individuals with thoracic spinal cord injury. J Electromyogr Kinesiol. 2017 Oct;36:40-48. doi: 10.1016/j.jelekin.2017.06.007. Epub 2017 Jul 1. 査読有

Masugi Y, Obata H, Inoue D, Kawashima N, Nakazawa K. Neural effects of muscle stretching on the spinal reflexes in multiple lower-limb muscles. PLoS One. 12(6):e0180275, 2017 査読有

Obata H, Ogawa T, Milosevic M, Kawashima N, Nakazawa K. Short-term effects of electrical nerve stimulation on spinal reciprocal inhibition depend on gait phase during passive stepping. J

- Electromyogr Kinesiol. 38:151-154, 2017 査読有
- 河島則天、一寸木洋平、緒方徹、中澤公孝
慢性期脊髄損傷者の歩行機能回復に向けた新しいリハビリテーションストラテジー 脊椎脊髄ジャーナル 29(4):469-474, 2016 査読無
- Nakajima T, Kamibayashi K, Kitamura T, Komiyama T, Zehr EP, Nakazawa K. Short-term plasticity in a monosynaptic reflex pathway to forearm muscles after continuous robot-assisted passive stepping. *Front Hum Neurosci*. 2016 Jul 22;10:368. doi: 10.3389 査読有
- Fukusaki C, Masani K, Miyasaka M, Nakazawa K. Acute positive effects of exercise on center of pressure fluctuations during quiet standing in middle-aged and elderly women. *J Strength Cond Res*. 2016 Jan;30(1):208-16. doi: 10.1519 査読有
- Masugi Y, Kawashima N, Inoue D, Nakazawa K. Effects of movement-related afferent inputs on spinal reflexes evoked by transcutaneous spinal cord stimulation during robot-assisted passive stepping. *Neurosci Lett* 627, 100-106 (2016) 査読有
- 21 Yokoyama H, Ogawa T, Kawashima N, Shinya M, Nakazawa K. Distinct sets of locomotor modules control the speed and modes of human locomotion. *Sci Rep*. 2;6:36275, 2016 査読有
- 22 Masugi Y., Kawashima N, Nakazawa K. Effects of locomotor-related afferent inputs on the spinal reflexes evoked by transcutaneous spinal stimulation during robot-assisted passive stepping. *Neurosci Lett*. 627:100-106, 2016 査読有
- 23 Shinya M, Kawashima N, Nakazawa K. Shortened reflex latency when one knows timing of upcoming perturbation during walking. *Front Hum Neurosci*. 10:29, 2016 査読有
- 24 笹田周作, 西村幸男, 神経活動依存的刺激を活用した脊髄損傷治療. - 人工神経接続による脊髄損傷患者の随意歩行再建に向けて - *Jpn J Rehabil Med* 2016 ,Vol.53 No.6:459-464.
- 25 Kato K, Sasada S, Nishimura Y. Flexible adaptation to an artificial recurrent connection from muscle to peripheral nerve in man. *J Neurophysiol*. 2015 Dec 2:115 : 978-991,2016 doi: 10.1152/jn.00143.2015. [Epub ahead of print] PMID: 26631144. 査読有
- 26 喜多村拓、八重島克俊、山本紳一郎、中澤公孝、河島則天 歩行中の経頭蓋磁気刺激を高精度で実現するための刺激コイル定位置システムの開発 ライフサポート 27(2): 54-60, 2015 査読有
- 27 Ogawa T, Kawashima N, Obata H, Kanosue K, Nakazawa K. Distinct motor strategies underlying split-belt adaptation in human walking and running. *PLoS ONE*. 2015 Mar 16;10(3):e0121951. doi: 10.1371/journal.pone.0121951 査読有
- 28 Yaeshima K, Negishi D, Yamamoto S, Ogata T, Nakazawa K, Kawashima N. Mechanical and neural changes in plantar-flexor muscles after spinal cord injury in humans. *Spinal Cord* 2015 Feb 10. doi: 10.1038/sc.2015.9 査読有
- 29 Obata H, Ogawa T, Kitamura T, Masugi Y, Takahashi M, Kawashima N, Nakazawa K. Short-term effect of electrical nerve stimulation on spinal reciprocal inhibition during robot-assisted passive stepping in humans. *Eur J Neurosci*. 2015 Jun 25. doi: 10.1111/ejn.13000. [Epub ahead of print] 査読有
- 30 Ogawa T, Kawashima N, Obata H, Kanosue K, Nakazawa K. Mode-dependent control of human walking and running as revealed by split-belt locomotor adaptation. *J Exp Biol*. 2015 Oct;218(Pt 20):3192-8. doi: 10.1242 査読有
- 31 Sawada M, Kato K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Onoe H, Isa T, Nishimura Y. Function of the nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury. *Science*. 2015 Oct 2;350(6256):98-101. doi: 10.1126/science.aab3825. Epub 2015 Oct 1. 査読有
- 32 Kondo T, Yoshihara Y, Yoshino-Saito K, Sekiguchi T, Kosugi A, Miyazaki Y, Nishimura Y, Okano HJ, Nakamura M, Okano H, Isa T, Ushiba J. Histological and electrophysiological analysis of the corticospinal pathway to forelimb motoneurons in common marmosets. *Neurosci Res*. 2015 Sep;98:35-44. doi: 10.1016/j.neures.2015.05.001. Epub 2015 Jun 17. 査読有
- 33 笹田周作, 西村幸男 "磁気刺激. - 随意制御された経椎骨磁気刺激による脊髄損傷後の歩行機能再建に向けて" *Clinical Neuroscience*, Vol. 33 No.7:835-838, 2015. 査読無
- 34 中尾弥起, 笹田周作, 西村幸男 "脊髄内神経回路網による歩行制御." *Clinical Neuroscience*, Vol. 33 No.7:772-775, 2015. 査読無
- 35 Murata Y, Higo N, Hayashi T, Nishimura Y, Sugiyama Y, Oishi T, Tsukada H, Isa T and Onoe H. Temporal Plasticity

Involved in Recovery from Manual Dexterity Deficit after Motor Cortex Lesion in Macaque Monkeys. The Journal of Neuroscience, 7 January 2015, 35(1): 84-95. 査読有

学会発表

〔学会発表〕(計 11 件)

Nakazawa K. Locomotor Neurorehabilitation -Past and future direction-. International symposium on Hybrid Organs of the future. The Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University. March 3, 2015, Osaka, Japan

中澤公孝、歩行ニューロリハビリテーションの最先端とスポーツの可能性、脳神経科学研究会、2015年4月15日、東京

中澤公孝、歩行ニューロリハビリテーションの最先端、脳神経科学研究会、2015年9月6日、福岡

中澤公孝、歩行のニューロリハビリテーション最先端、日本作業療法研究学会、2016年5月21-22日、新潟

中澤公孝、野球試合中の生体信号計測とその応用—ここまでの取り組み—、第4回日本野球科学研究会、2016年12月3-4日、東京

中澤公孝、パラリンピックアスリートの脳にみる再編能力、第10回モータコントロール研究会、2016年9月1-3日、東京

Yokoyama H, Ogawa T, Nakazawa K, Kawashima N (2017) Cortical processing underlying split-belt treadmill gait adaptation: an EEG study. International Society for Posture and Gait Research 2017 World Congress, Lauderdale, FL, United States

Yokoyama H, Ogawa T, Kawashima N, Nakazawa K (2017) Decoding of muscle synergy activations from EEG signals in human walking. 22nd Annual Congress of the European College of Sport Science, MetropolisRuhr, Germany

中澤公孝、-パラアスリートにみる脳の再編能力-、スポーツ工学・ヒューマンダイナミクス部門講演会、2017年11月10日、金沢

中澤公孝、パラリンピックアスリートにみる脳の再編、第29回日本運動器科学会、シンポジウム2、「運動器疾患のエビデンス」、2017年7月1日、東京

中澤公孝、パラリンピックブレイン パラアスリートに見る脳の再編能力、第4回日本スポーツ栄養学会、2017年8月18日~20日、東京

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

西村 幸男 (NISHIMURA Yukio)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：20390693

柳原 大 (YANAGIHARA Dai)

東京大学・大学院総合文化研究科・教授

研究者番号：90252725

柴田 智広 (SHIBATA Tomohiro)

九州工業大学・大学院生命体工学研究科・教授

研究者番号：40359873

河島 則天 (KAWASHIMA Noritaka)

国立障害者リハビリテーションセンター・研究所運動機能系障害研究部・研究室長

研究者番号：30392195

緒方 徹 (Ogata Toru)

国立障害者リハビリテーションセンター・障害者健康増進・運動医科学支援センター長

研究者番号：00392192