

201446001A

厚生労働科学研究委託費

障害者対策総合研究開発事業

近赤外分光装置によるニューロフィードバック技術を応用した脳卒中及び神経難病の  
機能改善に寄与する新しいリハビリテーションシステムの開発に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 望月 秀樹

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の障害者対策総合研究開発事業による委託業務として、国立大学法人 大阪大学が実施した平成26年度「近赤外分光装置によるニューロフィードバック技術を応用した脳卒中及び神経難病の機能改善に寄与する新しいリハビリテーションシステムの開発に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
近赤外分光装置によるニューロフィードバック技術を応用した脳卒中及び神経難病の機能改善に寄与する新しいリハビリテーションシステムの開発に関する研究	1
望月 秀樹	
(資料)	
公開セミナー：脳機能画像を用いた神経疾患に対する治療介入への展開/第一回研究会議プログラム（平成26年9月4日）	13
第2回研究会議プログラム・要旨（平成26年12月20日）	31
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. NIRS-NFBを用いた新たなリハビリテーションシステムの開発	35
三原雅史 望月秀樹	
2. NIRS-NFBにおける歩行バランス能力改善効果の検証	43
三原雅史 服部憲明	
3. NIRS-NFBによる機能改善効果をもたらす神経基盤の解明	50
三原雅史 渡邊嘉之 服部憲明	
III. 学会等発表実績	57
IV. 研究成果の刊行物・別刷	66

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究開発事業）  
委託業務成果報告（総括）

近赤外分光装置によるニューロフィードバック技術を応用した脳卒中  
及び神経難病の機能改善に寄与する新しいリハビリテーションシステム  
の開発に関する研究

業務主任者 望月秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 教授

本研究は、低侵襲で簡便安価なニューロモジュレーション技術である近赤外分光法を用いたニューロフィードバックシステム（NIRS-NFB）を用いて、脳卒中、神経変性疾患などの慢性期神経疾患患者の機能回復を促進させる新たなリハビリテーション手法の確立を目的としている。本研究においては、特に神経疾患患者のADL/QOLに大きな影響を与える歩行バランス障害に着目して検討を行っている。今年度は健常者を対象に我々の開発したNIRS-NFBシステムの効果を確認すると同時に、歩行バランス障害改善を目標とした介入において標的となる能領域として、補足運動野が妥当であるかどうかの検証を行い、脳卒中、神経変性疾患患者などへの介入試験も開始した。今後は、症例の蓄積を進めるとともに、NIRS-NFBが中枢神経系にもたらす影響と機能改善効果についての検討も行い、安全安価な治療介入手段として、一般臨床への応用を目指したい。

業務項目：

①NIRS-NFBを用いた新たなリハビリ  
テーションシステムの開発

担当研究者：

望月秀樹

大阪大学大学院医学系研究科

神経内科学 教授

三原雅史

大阪大学大学院医学系研究科

神経内科学 特任助教（常勤）

②NIRS-NFBにおける歩行バランス能

力改善効果の検証

担当研究者：

三原雅史

大阪大学大学院医学系研究科

神経内科学 特任助教（常勤）

服部憲明

社会医療法人大道会森之宮病院

神経リハビリテーション研究部部長

③NIRS-NFBによる機能改善効果をも  
たらす神経基盤の解明

担当研究者：

三原雅史  
大阪大学大学院医学系研究科  
神経内科学 特任助教（常勤）  
渡邊嘉之  
大阪大学大学院医学系研究科  
放射線医学 講師  
服部憲明  
社会医療法人大道会森之宮病院  
神経リハビリテーション研究部部长

#### A. 研究目的

脳卒中および変性疾患をはじめとする中枢神経疾病は運動障害、高次脳機能障害などの機能障害を通じて、日常生活動作(ADL)および社会参加を低下させ、患者本人の生活の質(QOL)のみならず、介護などの負担増大を通じて患者家族のQOL低下につながる点で医療的にも社会的にもその対策は極めて重要である。これまで変性/損傷した中枢神経組織を回復させるための様々な試みが研究されているが、現時点で中枢神経損傷及び変性に対する薬物療法は確立されるには至っていない。このような現状において、慢性期の脳卒中及び神経変性疾患神経疾患患者において機能回復をもたらす治療介入として臨床応用がなされているのがリハビリテーション(リハ)であり、リハの効率化を図る新たな介入方法の確立は慢性期神経疾患患者に対する現実的な治療法として早期に一般臨床への応用が期待できる。

これまでのリハ介入は使用頻度に依存して脳が可塑的に変化する(use-dependent plasticity)との考えに基づき、運動介入や他動運動などにより、中枢神経

系の機能的再構成を誘導することを目標として行ってきた。しかしながら、このような手法は一定の成果を上げているものの、麻痺の重症な患者や、転倒のリスクが高い患者などでは、介入そのものが困難となるために、結果的に機能回復が十分に得られないことが問題であった。

我々は上記の問題点を克服する試みとして、中枢神経系に直接働きかけることで機能的再構成を誘導する“ニューロモジュレーション”と呼ばれる手法を応用したリハビリテーション手法を開発し、臨床応用を目指している。我々が行っている取り組みは、非侵襲的に脳情報を測定・解読するブレインマシンインターフェース(BMI)技術を応用し、課題中の脳活動を被験者に提示することで、特定の神経ネットワークを選択的に賦活/抑制する方法を自己学習する、“ニューロフィードバック”と呼ばれる技術であり、外的な刺激を用いずに自主訓練によって脳活動を調整する安全で簡便な手法である。

様々な機能的脳機能技術がニューロフィードバック技術における非侵襲的な脳活動測定手法として用いられているが、先行研究において多く用いられていた機能的MRI(fMRI)や脳磁図(MEG)などは大規模な設備を必要とし、一般臨床における簡便な介入方法としては不適なものが多かった。我々は侵襲性が低く、ベッドサイドでの測定が可能で患者への負担が少ない近赤外分光装置(NIRS)を用いたニューロフィードバックシステム(NIRS-NFB)を開発し(Mihara et al.

PLoSOne 2012)、無作為化二重盲検試験にて脳卒中後の上肢麻痺改善効果を報告した(Mihara et al. Stroke 2013)ほか、少数例での検討で神経難病患者での安全性と忍容性についても確認している(宮井ら H25年度 難治性疾患等克服研究事業(西澤班) 分担研究報告書)。

本研究の目的は、我々が開発したNIRS-NFBシステムが、慢性期の神経疾患における運動障害改善効果をもたらすかどうかについて、特に歩行バランス能力に着目して検討を行い、一般臨床に広く応用可能な簡便安価なリハビリ訓練システムとしての有用性を確立することである。NIRS-NFBは介入に際して専門技能を必要としないことから、現状では十分なリハビリ供給が困難な慢性神経疾患に対して、少ない費用で効率的なリハビリを行うことが可能となり、社会保障費の上昇を抑えつつ介護負担の軽減、障害調整生命年(DALY)の減少をもたらすことが期待できる。

## B. 研究方法

本研究課題では、具体的な研究開発項目として、①NIRS-NFBを用いた新たなリハビリテーションシステムの開発

(担当研究者：望月、三原) ②NIRS-NFBにおける歩行バランス能力改善効果の検証(担当研究者：三原、服部) ③NIRS-NFBによる機能改善効果をもたらす神経基盤の解明(担当研究者：渡邊、服部、三原) の3つの項目を挙げ、各項目についてのみならず、それぞれの項目に参加する研究者間での有機的な連携を図りつつ研究の進捗を心がけた。そのために、

今回の研究課題についての情報発信の目的で公開セミナーを1回開催し、各研究間での意見交換及び情報交換の目的で、参画研究者による研究者会議を2回行った。

### ①NIRS-NFBを用いた新たなリハビリテーションシステムの開発

今年度は非臨床的なProof of Concept studyとして、健常者を対象にNIRS-NFBを用いた介入がどのような影響をもたらすのかを脳機能画像的および行動学的な評価を通じて検討し、我々の開発したNIRS-NFBのニューロモジュレーション効果を検証した。先行研究において、我々を含めた多くのグループが、補足運動野、運動前野などの領域から脳幹・脊髄へと投射する皮質網様体路が脳損傷後の歩行バランス能力の改善に重要であるとの知見を報告していることから、本研究でも補足運動野の活動を高めることが歩行バランス能力の改善につながる可能性を考え、同領域をターゲットとしたNIRS-NFB介入を行った。

我々が以前行った脳卒中後の上肢機能障害に対するNIRS-NFB介入研究では、フィードバックによる局所脳活動の賦活に加えて、運動想像を用いた介入を組み合わせ合わせて行っていたが、運動想像を用いた訓練はそれ自体でも機能改善効果が認められており、先行研究の結果は必ずしもNIRS-NFBそのものの効果でない可能性も考えられた。そこで今回の検討では、NIRS-NFB単独でのニューロモジュレーション効果を確認する必要があると考え、被験者に対して、特異的な課題を行うことなく、フィードバックシグナルを参考に脳活動を変化させるように教示した。

健康成人20名（男性7名、平均年齢28.1才）を対象に、補足運動野活動を用いたNIRS-NFB介入を行い、前後でのバランス能力及び上肢巧緻性を評価した。介入としては5秒間の補足運動野賦活を16回繰り返す課題を行い、脳活動評価をBarの高さとして逐時表示させることで、補足運動野をより賦活させるような訓練介入を行った。各被験者について、自らの脳活動（Real-FB）および他者の脳活動（Sham-FB）を提示する条件の2条件での介入を1週間以上の間隔を開けて行った。バランス能力の指標としては30秒間の閉脚起立中の重心移動距離を用い、上肢巧緻性の指標としては非利き手での9-hole PEG testの成績を用いた。バランス及び上肢評価はrepeated measures ANOVAを用いて介入条件と評価時期との交互作用を検討し、 $p < 0.05$ を有意とした。また脳活動についても統計学的画像解析を用いた評価を行った。

## ②NIRS-NFBにおける歩行バランス能力改善効果の検証

今年度は脳卒中後3ヶ月程度経過した回復期リハビリテーション病棟入院中の患者に対して補足運動野をターゲットにしたNIRS-NFBを行い、安全性とその効果を検討する予備的検討を行った。また、慢性期の脳卒中後患者における歩行障害に対して、補足運動野をターゲットにしたNIRS-NFBの効果を検証する無作為化二重盲検試験を開始した。同様に、すくみ・歩行障害を有するパーキンソン病患者、及び歩行障害を呈する脊髄小脳変性症患者に対しても、補足運動野をタ

ーゲットとしたNIRS-NFBと起立歩行動作の運動想像課題を組み合わせた介入を開始している。

それぞれの疾患に対する介入は、週5日以上集中リハビリテーションと合わせて行い、患者群を無作為に2群に分け、一方の群には歩行関連動作の運動想像課題を行っている際の被験者の補足運動野活動をフィードバックし（Real-FB群）、また、もう一方の群にはすでに測定している他被験者の脳活動をもとにしたフィードバックを行った（Sham-FB群）。これらの介入を週3回2週間、合計6回行い、介入前後での歩行速度、Timed-Up and Go Testや臨床的バランス能力指標（Berg-Balance Scaleなど）の評価を行った。小脳失調の指標としてはScale for the assessment and rating of ataxia (SARA)などを用いた。介入前後における臨床指標の改善度が2群間で異なるかどうかを検討した。両グループの介入前の臨床指標についてはt検定を用いて比較し、失調及び歩行評価に関してはrepeated measures ANOVAを用いてグループと評価時期との交互作用を検討し、 $p < 0.05$ を有意とした。また脳活動についても初回介入時と最終介入時の脳活動パターンを比較し、NIRS-NFB介入によって運動想像課題中の脳活動が変化したかどうかについての検討を行った。

## ③NIRS-NFBによる機能改善効果をもたらす神経基盤の解明

NIRS-NFBによる介入が脳卒中、およびパーキンソン病患者における歩行障害・運動障害に関わる神経基盤の客観的

評価方法を確立し、介入前後での経時的変化を検討することによってNIRS-NFB介入が中枢神経系の機能的ネットワークに対してどのような影響を与えるかを検討したいと考えている。本年度は、介入前後での評価に用いる機能画像的解析システムの確立を目指して、各施設で機能的MRIや脳内メラニンイメージングなどの新手法を用いた機能的評価方法のパラメータの確認などを行い、妥当性の検討を行った。

あわせて、パーキンソン病におけるすくみの神経基盤の解明のために、拡散強調画像 (DTI) によるFractional anisotropy (FA) を用いた脳内ネットワーク評価を行った。すくみと関連する脳領域を評価するため、画像解析ソフトであるFSLおよびSPMを用いてvoxel毎にパーキンソン病の重症度と年齢などを補正した線形回帰分析を行い、すくみの重症度と相関する脳領域を検討した。すくみの重症度評価としてはFreezing of Gait Questionnaire (FOGQ) を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究の研究計画は、大阪大学および森之宮病院の両施設の倫理委員会において審査され、承認を得て行われている。

対象被験者に対しては、「臨床研究に関する倫理指針」にのっとり、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除などを含めた文書による同意説明を行い、文書による同意を得たうえで研究に参加していただいている。

## C. 研究結果

### ①NIRS-NFBを用いた新たなリハビリテーションシステムの開発

被験者自身の補足運動野活動をフィードバックしたReal-FB条件では、セッション開始直後と比較してセッション後半のタスクで左優位に補足運動野活動が意図的にコントロールできるようになっていることが明らかになった。一方、他被験者の脳活動をフィードバックするSham-FB条件においては、セッション間を通じて、補足運動野活動に明らかな変化は認められなかった。両群間の比較では、両側補足運動野の活動が、Real-FB群でタスク期間中により更新しており、NIRS-NFBにより大脳皮質活動の意図的な制御が可能となっていることが示唆された。

これらのNIRS-NFB介入に伴う行動学的な変化として、バランス指標 (安静立位時重心: COP) と上肢機能 (巧緻運動課題: 9-hole PEG test) を評価した。

バランス課題に関して、COPはSham-FB群では介入前後でやや増加傾向でバランス能力がやや悪化していることが示唆されたが、Real-FB群では、有意な改善はなかったものの平均COP移動距離は維持されており、介入条件と評価タイミングの間に有意な交互作用が認められ ( $F_{1,38}=6.2, p<0.05$ )、Real-FB条件でSham-FB条件と比較して介入後の立位バランス能力が高かった。上肢の巧緻運動には明らかな変化を認めなかった。一方で、Sham-FB群では、歩行バランス能力・上肢巧緻性共に明らかな変化を認めなかった。



## ②NIRS-NFBにおける歩行バランス能力改善効果の検証

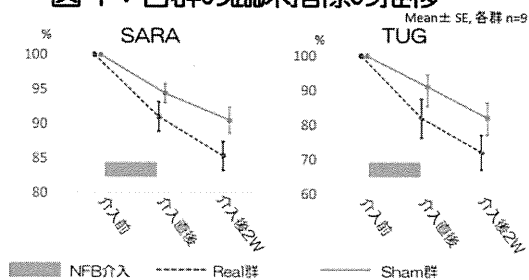
回復期リハ病棟入院中の初発脳卒中後患者2例に対し、立位歩行の運動想像を行いながら、被験者の補足運動野活動をターゲットとしたNIRS-NFBを2週間で計6回行い、介入前後での臨床評価として、10m歩行、Time up & go、Berg balance scale (BBS、56点満点)を介入前・2週後・4週後に測定した。BBSは症例1(57才女性)で44→47→47、症例2(73才女性)で39→41→42といずれも改善した。介入前後での運動想像中の脳活動も補足運動野を含めた複数の領域で賦活が認められ、介入中、介入後を含めて明らかな有害事象は認めなかった。

これらの予備的検討の結果を踏まえ、現在我々は発症後数年以上経過した脳卒中慢性期の患者を対象に、補足運動野の活動をターゲットにしたNIRS-NFB介入を開始している。無作為化二重盲検デザインでの検討であることから、現時点では有効性についての確認はできていないが、5例のエントリーが終了した段階では、介入に関連した明らかな有害事象は認めておらず、今後も症例の集積を進めていく予定としている。

また、神経変性疾患に関してはパーキンソン病および脊髄小脳変性症に対する無作為化二重盲検デザインでの介入研究を今年度から開始している。パーキンソン病に関しては現時点で5例のエントリーがあり、脳卒中患者と同様に明らかな有害事象は認めていない。脊髄小脳変性症に関しては、現在、予定している症例数の約半数の患者数である22例のエ

ントリーがあり、現時点で評価が終了している18例について中間解析を行った。ランダム化の結果、Real-FB、Sham-FBの各群に9名ずつの患者が割り当てられた。介入前の臨床指標に関しては、SARAを含むいくつかの指標で群間差が認められた。介入の効果については、SARAおよびTUGに関して、評価時期とグループとの間に有意な交互作用を認め、Real-FB群で改善効果が大きかった( $F_{2,15}=3.6$ ,  $p<0.05$ : 図1参照)。また運動想像中の脳活動については、Real-FB群では介入前後でのSMAの賦活効果が認められたが、Sham-FB群では明らかな変化を認めなかった。これらの結果から、NIRS-NFBは脊髄小脳変性症患者においてもターゲットの脳領域の活動を賦活させ、それに伴い機能改善効果が認められる可能性が示唆された。

図1: 各群の臨床指標の推移



## ③NIRS-NFBによる機能改善効果をもたらす神経基盤の解明

介入前後での評価に用いる機能画像的解析システムの検討に関して、大阪大学では3T装置を用いてDTI画像は15軸を用いたもの、rs-fMRは5分間の撮像とし、パラメータの確認を行った。今回の撮像条件においても今後の統計解析可能なFractional anisotropy (FA)画像(図1)、rs

-fMRでのdefault mode network (DMN)などの描出は可能であった。

森之宮病院では1.5T装置を用いて、拡散テンソル画像は32軸を用いた条件で行った。

パーキンソン病におけるすくみの神経基盤の解明では、先行研究と異なり、脳幹被蓋部背側の領域がすくみの重症度と関連していることを明らかにした。

#### D. 考察

①NIRS-NFBを用いた新たなリハビリテーションシステムの開発では、健常者を対象に、NIRS-NFBのニューロモジュレーション効果を確認することができ、また補足運動野の賦活がバランス能力の改善につながる可能性を示唆する知見が得られ、NIRS-NFBを用いた簡便安価なニューロモジュレーションによって歩行バランス障害の改善を図るといふ我々の作業仮説を支持する結果が得られたと考えられる。

また、②NIRS-NFBにおける歩行バランス能力改善効果の検証についても、脊髄小脳変性症に対する無作為化二重盲検試験の中間解析で、NIRS-NFBの有効性が示唆される知見が得られており、現時点で被験者に対して明らかな有害事象が認められない点からも、NIRS-NFBが安全安価なリハビリテーション介入手段になりうる可能性が示唆される結果と考えられる。

③NIRS-NFBによる機能改善効果をもたらす神経基盤の解明では、客観的評価のための機能画像評価パラメータが確立でき、今後経時的な脳内神経機能ネッ

トワーク評価と、機能障害の変化などをあわせて解析することで、NIRS-NFBが中枢神経系に与える効果について検証する事が可能になると期待できる。

また、パーキンソン病におけるすくみの病態についての新たな知見も得られており、神経疾患における歩行バランス障害の理解と治療介入の改善につながる結果と考えられる。

#### E. 結論

今年度より神経疾患患者でのNIRS-NFB効果及びその神経基盤解明に向けた検討を開始した。現時点では、研究は概ね順調に進捗しており、健常者を対象にした検討および神経変性疾患を対象にした検討においても、NIRS-NFBの有効性を示唆する知見が集まりつつある。今後、更に研究者間での連携を図りつつ、研究がより良く進捗するための有機的な協力体制を構築していきたいと考えている。

#### F. 健康危険情報

これまで、本研究に関連して、NIRS-NFBと関連した明らかな有害事象などは起こっていない。1例で、介入前後のMRI撮影によって偶発的な微小梗塞の発症が認められているが、臨床症状は認めず、研究期間中に偶発的に発症した微小無症候性脳梗塞と判断し、追加治療なく経過観察とした。その後、さらなるfollow upのMRIなどでも増大のないことを確認している。この事象については年次報告によって倫理委員会に報告しており、研究継続の承認が得られている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Neuromelanin magnetic resonance imaging reveals increased dopaminergic neuron activity in the substantia nigra of patients with schizophrenia. Watanabe Y, Tanaka H, Tsukabe A, Kunitomi Y, Nishizawa M, Hashimoto R, Yamamori H, Fujimoto M, Fukunaga M, Tomiyama N. PLoS One. 2014 Aug 11;9(8):e104619.
2. Model-based iterative reconstruction for detection of subtle hypoattenuation in early cerebral infarction: a phantom study. Nishizawa M, Tanaka H, Watanabe Y, Kunitomi Y, Tsukabe A, Tomiyama N. Jpn J Radiol. 2015 Jan;33(1):26-32.
3. Abnormal Corpus Callosum Connectivity, Socio-communicative Deficits, and Motor Deficits in Children with Autism Spectrum Disorder: A Diffusion Tensor Imaging Study. Hanaie R, Mohri I, Kagitani-Shimono K, Tachibana M, Matsuzaki J, Watanabe Y, Fujita N, Taniike M. J Autism Dev Disord. 2014 Sep;44(9):2209-20.
4. Genetic and environmental influences on motor function: a magnetoencephalographic study of twins. Araki T, Hirata M, Sugata H, Yanagisawa H, Onishi M, Watanabe Y, Omura K, Honda C, Hayakawa K, Yorifuji S. Front Hum Neurosci. 2014 Jun 19;8:455.
5. Cerebral Aneurysm Pulsation: Does Iterative Reconstruction Methods Improve Measurement Accuracy in Vivo? Illies T, String D, Kinoshita M, Fujinaka T, Bester M, Fiehler J, Tomiyama N, Watanabe Y. AJNR Am J Neuroradiol. 2014 Nov-Dec;35(11):2159-63.
6. Genetic risk variants of schizophrenia associated with left superior temporal gyrus volume. Ohi K, Hashimoto R, Ikeda M, Yamashita F, Fukunaga M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Watanabe Y, Iwata N, Weinberger DR, Takeda M. Cortex. 2014 Sep;58:23-6.
7. Prevalence and diagnostic performance of computed tomography angiography spot sign for intracerebral hematoma expansion depend on scan timing. Tsukabe A, Watanabe Y, Tanaka H, Kunitomi Y, Nishizawa M, Arisawa A, Yoshiya K, Shimazu T, Tomiyama N. Neuroradiology. 2014 Dec;56(12):1039-45.
8. Official Japanese Version of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale: validation against the original English version. Kashihara K, Kondo T, Mizuno Y, Kikuchi S,

Kuno S, Hasegawa K, Hattori N, Mochizuki H, Mori H, Murata M, Nomoto M, Takahashi R, Takeda A, Tsuboi Y, Ugawa Y, Yamamoto M, Yokochi F, Yoshii F, Stebbins GT, Tilley BC, Luo S, Wang L, LaPelle NR, Goetz CG: MDS-UPDRS Japanese Validation Study Group. *Mov Disord Clin Pract* (Hoboken).

9. Pituitary-targeted dynamic contrast-enhanced multi-slice computed tomography for detecting magnetic resonance imaging-occult functional pituitary microadenoma. Kinoshita M, Tanaka H, Arita H, Goto MY, Oshino S, Watanabe Y, Yoshimine T, Saitoh Y. *AJNR* published online on January 15, 2015,
10. 神経リハビリテーションにおける近赤外分光法の応用 三原雅史 *Jpn J Rehabil Med* 2014;51:645-649
2. 学会発表
1. Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) application for neurorehabilitation Mihara M. International conference on Complex Medical Engineering (CME) 2014 台北, 台湾 2014年6月
2. 光脳機能イメージングがリハビリテーションを変える～NIRSを用いた神経疾患の治療的介入の展望～ 三原雅史 第17回光脳機能イメージン

グ学会 学術集会 東京 2014年7月

3. パーキンソン病におけるすくみの重症度と関わる脳領域～DTI-MRIを用いた検討～ 三原雅史, 藤本宏明, 小仲邦, 渡邊嘉之, 望月秀樹 第29回 日本大脳基底核研究会 青森, 2014年8月
4. 音大生における音楽家のジストニアの実態調査 小仲邦, 望月秀樹 第29回 日本大脳基底核研究会 青森, 2014年8月
5. 4D-FLOW MRIを用いた脳動脈瘤内における血流動態の可視化 渡邊嘉之, 國富裕樹, 田中壽, 塚部明大, 有澤亜津子, 松尾千聡, 藤中俊之, 富山憲幸 第42回日本磁気共鳴医学会 東京, 2014年9月
6. パーキンソン病のすくみに対する効果的な視覚刺激誘導に関して ～視線分析を用いた解析～ 乙宗宏範, 三原雅史, 上原拓也, 棚橋貴夫, 小仲邦, 望月秀樹 第37回日本リハビリテーション医学会 近畿地方会 大阪, 2014年9月
7. 回復期リハビリテーション病院入院中、繰り返す嘔吐を契機に SMA (Superior mesenteric artery syndrome; 上腸間膜動脈) 症候群と診断した一例. 藤本宏明, 畠中めぐみ, 跡地春仁, 長廻倫子, 吉岡知美, 河野悌二, 服部憲明, 矢倉一, 宮井一郎. 第37回日本リハビリテーション医学会 近畿地方会 大阪, 2014年9月

8. 音楽家のジストニア 望月秀樹 日本ボツリヌス治療学会第1回学術大会 東京, 2014年9月
9. 核酸医薬と抗体療法 望月秀樹 第8回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 京都, 2014年10月
10. リハ臨床における近赤外分光法 (NIRS) の応用 三原雅史 シンポジウム: 新世紀のリハビリテーション-脳科学2 富山, 2014年10月
11. 臨床応用に向けた近赤外分光法 (NIRS) の進歩 三原雅史 第15回日本脳神経核医学研究会 大阪, 2014年11月
12. パーキンソン病及び関連疾患におけるドパミントランスポーターイメージングの役割 望月秀樹 第26回日本脳循環代謝学会総会 岡山, 2014年11月
13. White matter integrity in the tegmentum area correlates with the severity of freezing of gait. Mihara, M, Fujimoto H, Yokoe M, Konaka K, Watanabe Y, Mochizuki H, 18th international congress of Movement disorder society. Stockholm, Sweden 2014年6月
14. ゲイトジャッジシステムを用いた歩行カンファレンスの有効性 矢倉一, 宮井一郎, 服部憲明, 畠中めぐみ, 河野悌司, 藤本宏明, 吉岡知美, 乙宗宏範, 川口敏和 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会 名古屋, 2014年6月
15. NIRS を用いたニューロフィードバックによる脳卒中後上肢麻痺改善効

- 果の検討 藤本宏明, 三原雅史, 服部憲明, 畠中めぐみ, 矢倉一, 河野悌司, 河原田倫子, 吉岡知美, 乙宗宏範, 宮井一郎 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会 名古屋, 2014年6月
16. Large-scale EEG phase synchrony associated with functional recovery after ischemic stroke. Uno Y, Kawano T, Hattori N, Hatakenaka M, Miyai I, Kitajo K Organization for Human Brain Mapping 2014 Annual Meeting Humburg, Germany, 2014年6月
17. NIRS を用いたニューロフィードバックによる脳卒中後上肢麻痺改善効果の検討 藤本宏明, 三原雅史, 服部憲明, 畠中めぐみ, 矢倉一, 河野悌司, 吉岡知美, 長廻倫子, 望月秀樹, 宮井一郎 第17回日本光脳機能イメージング学会 東京, 2014年7月
18. White matter integrity in the tegmentum area correlates with the severity of freezing of gait. Mihara M, Fujimoto H, Yokoe M, Konaka K, Watanabe Y, Mochizuki H, 第37回日本神経科学大会 横浜, 2014年9月
19. Efficacy and Implications of Selective Class I or II Histone Deacetylase Inhibitors for Ischemic Brain Injury Sasaki T, Choong CJ, Watanabe A, Hirata Y, Sanosaka M, Kitagawa K, Takemori H, Uesato S, Mochizuki

- H 2014 年米国神経学会年次集会  
Baltimore, USA, 2014 年 10 月
20. Facilitating supplementary motor area using near-infrared spectroscopy mediated neurofeedback improves postural stability but not hand dexterity  
Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Otomune H, Miyai I, Mochizuki H 第 44 回北米神経学会  
Washington DC, USA, 2014 年 11 月
21. Phase synchrony of resting state electroencephalography in ischemic stroke-I. Distinct effects of band frequency on various aspects of functional outcome.  
Kawano T, Hattori N, Uno Y, Kitajyo K, Hatakenaka M, Yagura H, Fujimoto H, Yoshioka T, Nagasako M, Otomune H, Miyai I. 第 44 回北米神経学会  
Washington DC, USA, 2014 年 11 月
22. Facilitating supplementary motor area using near-infrared spectroscopy mediated neurofeedback improves postural stability but not hand dexterity.  
Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Otomune H, Miyai I, Mochizuki H 2014 American Society of Neurorehabilitation

- Annual Meeting. Washington DC, USA, 2014 年 11 月
23. Less constraint, non-invasive rehabilitation system for patients with neurological disease using functional near infrared spectroscopy (fNIRS). Mihara M, Mochizuki H. 17th annual meeting of American society for experimental neurotherapeutics.  
Washington DC, USA, 2015 年 2 月  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得

特許出願中「脳活動フィードバックシステム」島津製作所 石川亮宏・井上芳浩、森之宮病院 三原雅史・宮井一郎

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

## 神経内科・放射線科合同公開セミナー

### 脳機能画像を用いた神経疾患に対する治療介入への展開

共催；平成 26 年度厚生労働科学研究 委託費

「近赤外分光装置によるニューロフィードバック技術を応用した  
脳卒中及び神経難病の機能改善に寄与する新しいリハビリテーションシステムの開発」研究班  
研究会議

プログラム：

日時：平成 26 年 9 月 4 日 18：00～19：00

場所：8F 階段横セミナー室

神経疾患治療を目指した神経機能画像法の新たな展開

座長：望月秀樹（大阪大学 神経内科教授）

18：00～18：20

「パーキンソン病研究における新しい MRI 撮像法について」

大阪大学放射線科 講師 渡邊嘉之先生

18：20～18：40

「損傷脳の可塑的变化の評価」

社会医療法人森之宮病院 神経リハビリテーション研究部部長 服部憲明先生

18：40～19：00

「近赤外分光法を用いた神経疾患の治療戦略」

大阪大学 神経内科特任助教 三原雅史先生

19：00～

平成 26 年度厚生労働科学研究 委託費「近赤外分光装置によるニューロフィードバック技術  
を応用した脳卒中及び神経難病の機能改善に寄与する新しいリハビリテーションシステム  
の開発」第一回研究会議

パーキンソン病(神経変性疾患)研究における新しいMRI撮像法について

大阪大学放射線科  
渡邊嘉之

パーキンソン病態解明プロトコール

- T2WI
- Resting state functional MRI (Gre-EPI 5min)
- Diffusion Tensor MRI
- 3D-T1-volume
- Quantitative susceptibility mapping (QSM)
- Neuromelanin imaging (FSE-T1WI)

- Resting state functional MRI EPI
  - Functional connectivity (機能的連係部位)
- Diffusion Tensor MRI EPI
  - 神経線維の連絡
- 3D-T1-volume: 灰白質、白質のvolume 3T-better
  - VBM (voxel base morphometry)
- Quantitative susceptibility mapping (QSM) research
  - 位相情報の定量化画像(鉄沈着)
- Neuromelanin imaging (FSE-T1WI) 3T
  - 神経メラニン(モノアミン神経伝達物質)

Neuromelanin imaging

- Melanin: T1,T2短縮効果(T1高信号, T2低信号)
- Neuromelanin: byproduct of the synthesis of monoamine neurotransmitters, such as noradrenalin and dopamine.
- 3T-MRI: T1WIにて高信号として描出可能

Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease

	HC	PD
(a-c) Axial sections at the level of the upper pons		
(d-f) Axial sections at the level of the lower midbrain		

Fig. 3 Neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging of the substantia nigra and locus ceruleus. (a-c) Axial sections at the level of the upper pons. (a and d) Macroscopic specimens. (b and e) Neuromelanin-sensitive MR images of the healthy individual. (c and f) Neuromelanin-sensitive MR images of the patient with Parkinson's disease (PD) (65-year-old woman). On neuromelanin-sensitive MR images of the healthy subject, marked hyperintensity areas are visualized (b, e; arrows) at locations corresponding with the substantia nigra pars compacta (SNc) and locus ceruleus (LC) in the specimens (a, d; arrows). On images of the PD patient, signal intensity of these areas is diminished (c, f; arrows) as compared with that in the healthy controls, suggesting degeneration of the SNc and LC.

*Sasaki et al. NeuroReport 17:1215-1218, 2006*

Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease

Fig. 2 Contrast ratios of the locus ceruleus (LC) and substantia nigra pars compacta (SNc) in patients with Parkinson's disease (PD) and age-matched healthy volunteers. The contrast ratio of the LC in PD patients ( $n = 4$ ) is markedly decreased as compared with that in the controls ( $n = 4$ ) ( $P = 0.0001$ ). The contrast of the SNc in PD patients ( $n = 6$ ) is also smaller than that in the controls ( $n = 3$ ) ( $P = 0.013$ ). The decrease is statistically significant, although there is substantial overlap between the PD and control values.

*Sasaki et al. NeuroReport 17:1215-1218, 2006*



Table 1. Monoaminergic nuclei in the brain stem.		
	Dopaminergic	Serotonergic
Midbrain	Substantia nigra pars compacta* Ventral tegmental area	Dorsal raphe nucleus*
Pons	Locus coeruleus*	Central superior nucleus* Paraventricular raphe nucleus* Raphe magnus nucleus*
Medulla oblongata		Raphe pallidus nucleus Raphe obscurus nucleus

\*Can be directly or indirectly visualized on magnetic resonance imaging.

腹側被蓋野  
Substantia nigra pars compacta  
Dopaminergic nuclei

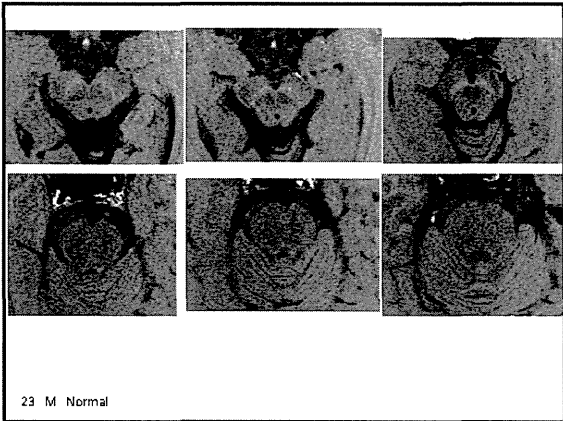
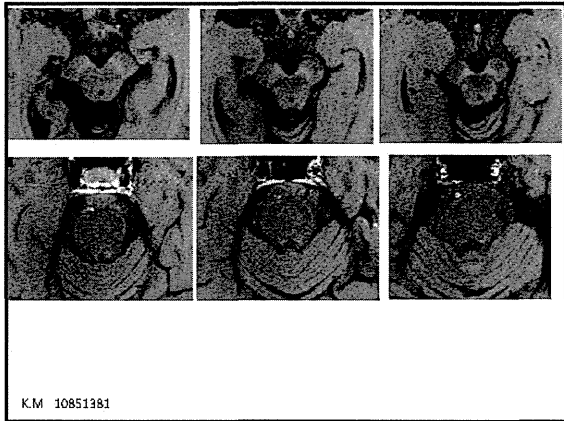
青斑核  
Locus coeruleus  
Noradrenergic nuclei

縫線核  
Dorsal raphe n.  
Central superior n.  
Paraventricular raphe n.  
Raphe magnus n.  
Raphe pallidus n.  
Raphe obscurus n.  
Serotonergic nuclei

Schematic drawing of the monoaminergic nuclei in the brain stem.

## 撮影シーケンス

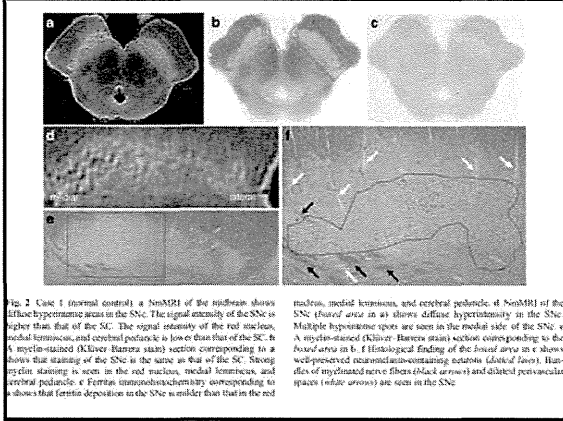
- T1WI-FSE: 2.4mm/2.4mm
- QSM: T1WIと同じ位置で 2.4mm/1.2mm

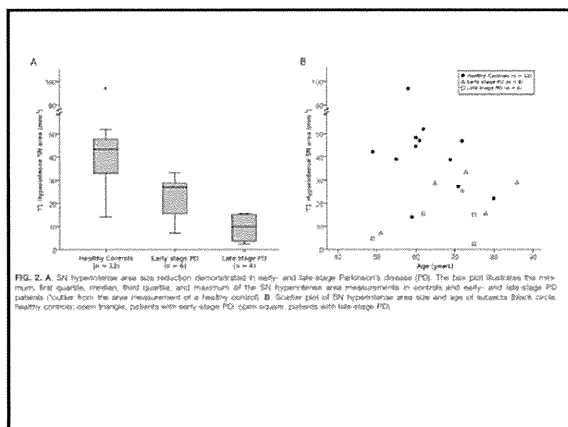
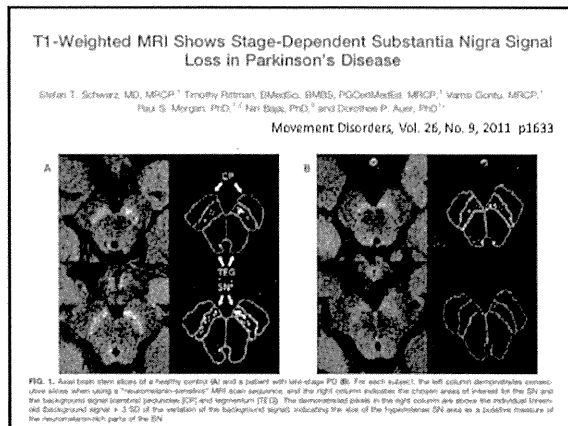
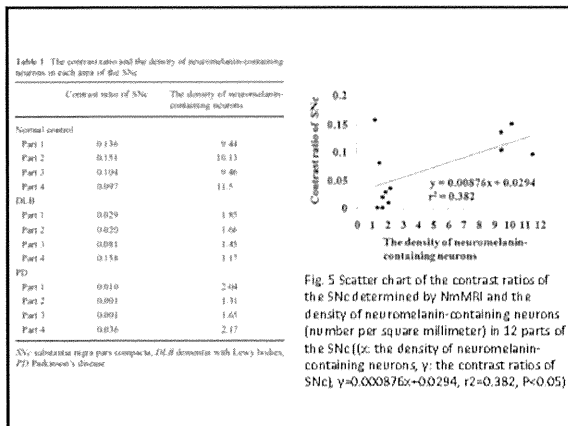


### Correlation between pathology and neuromelanin MR imaging in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies

Shinkichi Kitao • Eiji Matsuse • Shinya Fujii • Fuminori Miyoshi • Toshio Kamimura • Shintarō Kato • Hiroe Ito • Toshihide Ogawa • *Neuroradiology* (2013) 55:947–953

**Abstract**  
 Direct correlation between neuropathological findings and postmortem neuromelanin MR imaging (NmMRI) was performed in the substantia nigra pars compacta (SNc) to clarify the pathological background of the signal changes in normal, Parkinson's disease (PD), and dementia with Lewy bodies (DLB) cases.  
**Methods** The extent of iron deposition in the midbrain was also evaluated using ferritin immunohistochemistry. Furthermore, we directly correlated the contrast signal ratio in the SNc and the density of neuromelanin-containing neurons.  
**Results** Diffuse hyperintense areas in the SNc reflected well-preserved neuromelanin-containing neurons in the normal control case, whereas an iso-intense area in the SNc showed severe loss of neuromelanin-containing neurons in the DLB and PD cases. Increased signal intensity in the SNc was apparently not influenced by iron deposition. Furthermore, a significant positive correlation between signal intensity and the density of neuromelanin-containing neurons was seen in the SNc.  
**Conclusion** Based on the direct correlation between postmortem NmMRI and neuropathological findings, signal intensity in the SNc is closely related to the quantity of neuromelanin-containing neurons but is not influenced by iron deposition.



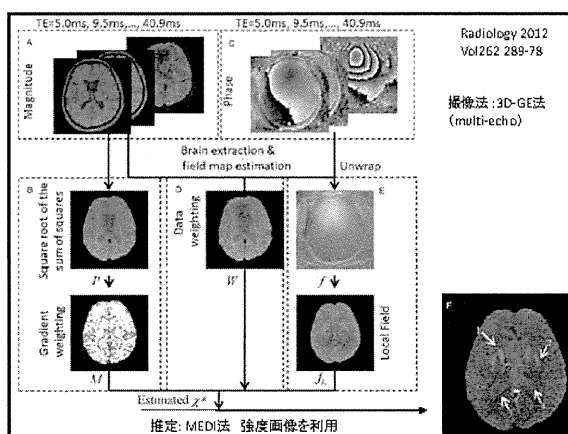


**QSM:**  
quantitative susceptibility mapping

- MR信号から得られた位相情報を基に磁化率 $\chi$ を定量的に求めマップ化したもの
- 磁化率 $\chi$ は物質や組織が持つ基礎的で固有の物性値

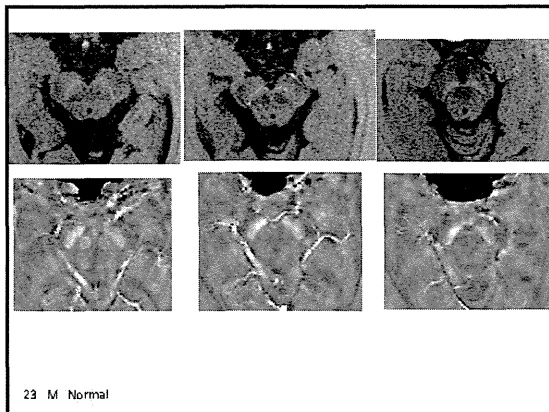
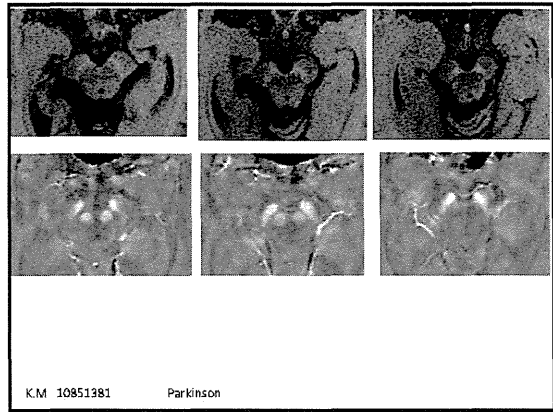
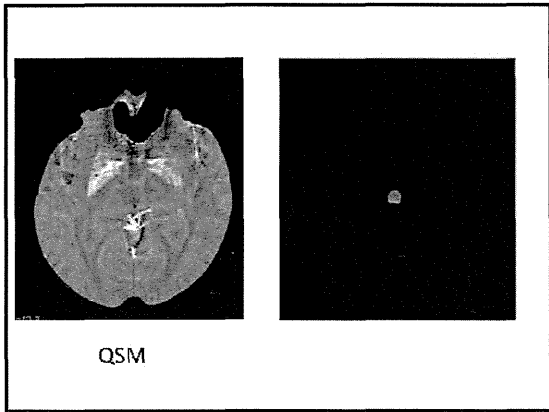
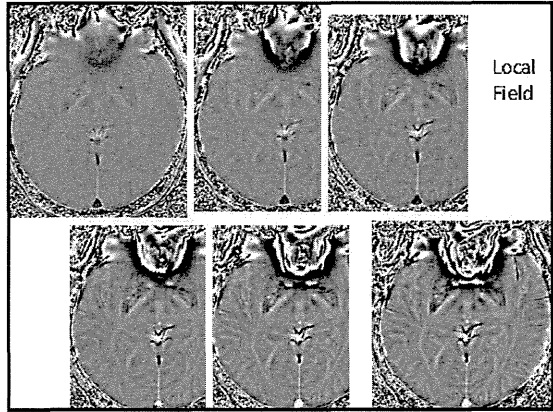
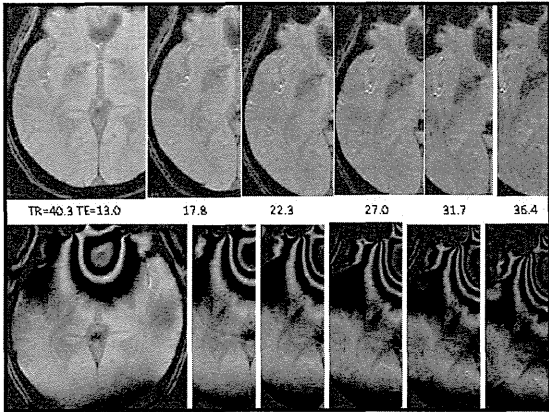
物質	磁化率 $\chi$
水	-9.04
還元ヘモグロビン	-9.75
石灰化	-11.3
ミエリン (E)	-9.093
ミエリン (L)	-9.105
フェリチン、ヘモジデリン	176
還元ヘモグロビン	137
カルシウム塩晶類	308

Innervision 2014 9月号 QSM p19-23



**磁化率変化の要因**

- 鉄沈着: フェリチン (常磁性体)
- 石灰化: 反磁性体
- ミエリン: 反磁性体
- 微小構造の方向性



Original Research

J. Magn. Reson. Imaging 2012;35:48–55.

**High Resolution Magnetic Susceptibility Mapping of the Substantia Nigra in Parkinson's Disease**

**Purpose:** To determine if tissue magnetic susceptibility is a more direct marker of tissue iron content than other MR markers of iron. This study presents the first quantitative, in vivo measurements of the susceptibility of the substantia nigra in patients with Parkinson's disease.

**Materials and Methods:** Nine patients and 11 controls were studied at 7 Tesla. Susceptibility maps were created by inverting the filtered phase maps associated with T2\* weighted images.

**Results:** On average, patients showed an increase in susceptibility of the pars compacta compared with controls, which correlates with the predicted increase in brain iron in Parkinson's disease. A rostral-caudal gradient in susceptibility was also observed in controls and patients.

**Conclusion:** Susceptibility mapping may provide a new tool for studying the development of Parkinson's disease.

