

また、今回はフィードバックとして提示するバーの高さが両条件間で異なっていた。先行研究などでの知見より、より高いフィードバックは学習の動機づけになる可能性が考えられるが、より低いフィードバックはむしろ学習を阻害する可能性があると考えられる。これらの知見から、本研究における条件間でのフィードバック提示の差異は、バランス改善及び脳活動賦活に対する動機付けになったとは考えにくく、NIRS-NFBの効果が、単純にフィードバックによる動機付け効果ではないということを示唆する所見と考えられた。

E. 結論

本研究は、運動想像課題などを用いない、NIRS-NFBそのものが、ターゲットとなる大脳皮質活動を変化させることが可能であること、および補足運動野の賦活がバランス能力改善をもたらす可能性があることを示唆するものと考えられた。

NIRS-NFBは対象となる領域によって、様々な症状に応じた選択的なニューロモジュレーションを行うことが可能であり、簡便で汎用性の高いリハビリテーション介入システムとして、今後、様々な症状や疾患に対する幅広い応用が期待される。

F. 健康危険情報 総括報告にて報告

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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).
2. 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. 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
 6. 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
 7. 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
 8. 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
 9. 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
 10. 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
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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

16. 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
17. 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
18. 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
19. 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

20. 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
21. 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
22. 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

「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：

出願中

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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

②NIRS-NFBにおける歩行バランス能力改善効果の検証

業務主任者 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）
担当研究者 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
研究協力者 藤本宏明 社会医療法人大道会 森之宮病院 神経内科 医員

歩行障害を有する脳卒中、パーキンソン病、脊髄小脳変性症の患者に対して、運動想像課題と NIRS-NFB とを併用した介入を開始した。患者を 2 群に分け、被験者（Real-FB 群）、または他者（Sham-FB 群）の脳活動を用いたフィードバックを行う無作為化二重盲検デザインでの検討を行った。介入は週 3 回 2 週間行い、介入前、介入直後、介入後 2 週間での臨床症状を評価した。脊髄小脳変性症患者 18 名での中間解析では、介入前の指標に群間差があるものの、Real-FB 群での小脳症状、歩行能力改善が有意に大きく、運動想像中の脳活動についても、Real-FB 群でのみ補足運動野の賦活効果が認められた。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有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

神経疾患に伴う様々な症状の中でも、歩行バランス障害は、転倒リスクの増加及び介助量の増加などにつながることから、患者自身の ADL/QOL の低下のみならず、介助者の QOL の低下にもつながる重要な障害であり、そ

の治療法の確立は医療的・社会的に極めて重要である。

我々は先行研究の知見から、補足運動野活動をターゲットとした NIRS-NFB 介入が歩行バランス障害の改善につながるとの作業仮説をたて、健常者を対象にした検討でその仮説を

支持する知見を得た(業務報告①参照)。さらに検討を進めるため、今年度より我々は歩行バランス障害を有する神経疾患患者に対して実際に NIRS-NFB を用いた介入が機能改善効果を有するかどうかについての検討を開始した。

本研究では、慢性期の脳卒中患者、及び神経変性疾患患者としてパーキンソン病患者および脊髄小脳変性症患者を対象とし、まず、脳卒中後片麻痺患者数名について preliminary study を行い、神経疾患患者に対しての介入に大きな問題がないことを確認した上でそれぞれの疾患において無作為化二重盲検デザインでの介入を行い、NIRS-NFB 介入が歩行バランス障害の改善につながるかどうかを検討することとした。

B. 研究方法

それぞれの疾患群における介入スケジュールは共通であり、週3回、計6回、立ち上がり動作及び歩行動作の運動想課題を行っている際の補足運動野活動をターゲットにした

NIRS-NFB 介入を行い、合わせて週5日以上、一日100分以上のリハビリテーション介入を行った。

各疾患群において、患者は無作為に2群に分けられ、一方には被験者自身の補足運動野活動に基づく信号をフィードバックし (Real-FB 群)、もう一方には事前に測定している他被験者の脳活動をベースにした解析結果をフィードバックした (Sham-FB 群)。患者及び測定担当者、評価担当者には被験

者がどちらの群に属しているかの情報は伝えず、二重盲検での試験を行った。

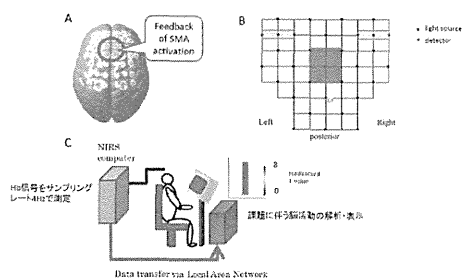
脳活動測定および解析方法については、前述の健常者に対する検討と同様であり、NIRS (OMM-3000: 島津製作所製) を用いて、図1のように、前頭頭頂葉から4chの皮膚血流補正用の狭間隔chを含む50chで行い、780 nm, 805 nm, 830 nmの3波長での計測を行った。本検討においても脳活動の指標としては OxyHb 由来信号を用いた。

脳活動のリアルタイム推定についても同様であり、2パラメータガンマ関数を用いた血行動態応答関数

(hemodynamic response function: HRF) を利用し、OxyHb 信号を直近20秒間のデータを逐次的に用いる adaptive GLM (General Linear Model) 解析を行って、推定を行った。

脳由来以外の皮膚血流量変化などの影響を除去するために、狭間隔4chの時系列データを用いた主成分分析を

図1: NIRS-NFBシステムの概要図とチャンネル配置



行い、第一主成分を regressor としてモデルに組み込んで解析を行った。

6回の NIRS-NFB 介入の際に測定した脳活動について、経時的な変化が生じているかどうかを初回のセッション

ョンと最終セッションとの比較を行うことで検討した。画像解析としては各被験者において、一般化線形モデルを用いて課題に伴う脳活動に経時的な変化が生じているかどうかを最小自乗法を用いて推定し、得られた個人データをランダム効果モデルを用いたグループ解析用いて検討した。p<0.05

(FDR-corrected) を有意差ありとした。

臨床症状の評価として、各疾病に特異的な症状（脳卒中：麻痺の重症度 (Fugl-Meyer scale)、パーキンソン病：パーキンソン症状の程度 (UPDRS)、脊髄小脳変性症：小脳失調の程度 (Scale for the assessment and rating of ataxia : SARA) と、歩行速度 (10m 歩行速度)、Timed-Up and Go Test (TUG)、バランス指標としての Berg Balance Scale (BBS) などを介入前、介入直後、介入2週間後に評価した。

臨床症状の解析には Repeated-Measures ANOVA を用い、群間差と経時的変化の間に交互作用があるかどうかを p<0.05 を有意水準として検討した。

(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

脳卒中後片麻痺患者に対しての preliminary study において、57才女性 (左被殻出血後右麻痺) 患者および

図2: 73歳女性、左片麻痺、橋右側梗塞発症141日目より介入

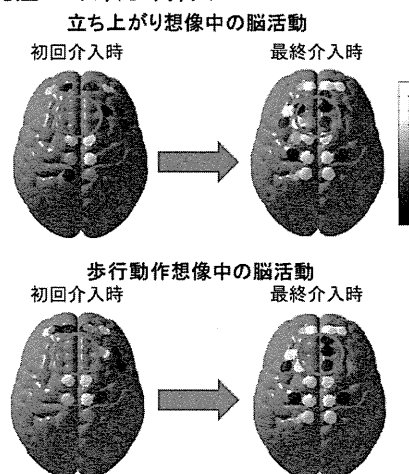


図3: 経時的な臨床指標の変化

	介入前	介入直後	介入2週間後
Day	141	155	169
BBS (/56)	39	41	42
10m歩行 (秒)	11	10.07	9.86
TUG (秒)	13.8	12.8	10.8
FMA-lower (/34)	25	25	25
FMA-upper (/66)	30	30	33

73才女性 (右橋梗塞後左片麻痺) の2名に2週間、合計6回の NIRS-NFB 介入を行い、前後での歩行バランス能力、脳活動の変化を検討した。図2, 3に示すように、補足運動野をターゲットとした NIRS-NFB 介入によって、立位関連運動想像課題中の補足運動野活動が賦活され、歩行能力の改善を認めた。明らかな有害事象や副作用は認め

なかった。

無作為化二重盲検デザインでの臨床研究に関しては、現在慢性期脳梗塞患者が5名、パーキンソン病患者が5名程度のエントリーとなっており、今のところ明らかな有害事象は認めない。両疾患群においては、現時点で未だ中間解析を行っていないため、今後、さらなる症例の集積を進め、各疾患群ともに、合計40例程度の目標に向けて研究を継続していくこととしている。

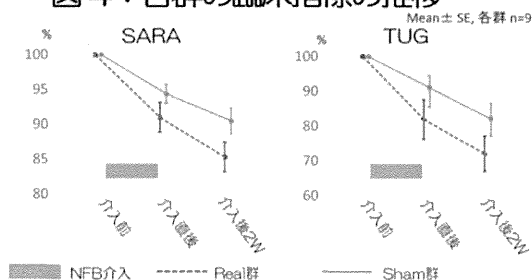
脊髄小脳変性症患者については、今年度中に予定の約半数である18例のエントリーがあったため、今年度末に中間解析を行った。

緩徐進行性の脊髄小脳変性症と診断され、明らかな認知機能障害がなく、文書での同意が得られた患者18名(男性9名、平均年齢59.5才)に対して、集中リハビリテーション(4週間)とあわせて、立位バランス課題を用いた運動想像中の補足運動野活動をターゲットにしたNIRS-NFB介入を週3回2週間行い、介入前、介入直後、介入後2週間での小脳失調および歩行能力を評価した。

ランダム化の結果、Real-FB、Sham-FBの各グループに9名ずつが割り付けられた。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若干の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4参照)。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補足運動野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。更に、明らかな有害事象も認めなかった。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ことが示唆された。

図4: 各群の臨床指標の推移



D. 考察

健常者での検討と同様に、脳卒中患者及び脊髄小脳変性症患者においても、NIRS-NFBは局所脳活動の賦活効果が認められることが示唆された。また、脊髄小脳変性症患者における無作為化二重盲検試験における中間解析の結果からは、NIRS-NFBが慢性期の神経変性疾患に対しても歩行バランス障害の改善効果を有することが示唆された。現時点では患者数も少なく、ベースラインの臨床症状にも群間差があることから、今後、更に症例数を増やした検討が必要と考えられる。これまでの介入においては明らかな有害事象は認めず、NIRS-NFBは安全性の高い介入であると考えられる。

E. 結論

NIRS-NFB は脳卒中および慢性期の神経疾患患者に対して安全に施行できる介入であると考えられた。また、中間解析の結果からは、脊髄小脳変性症患者に対しても治療法となりうると考えられる。今後、更に症例数を増やして新たな治療法としてのエビデンス構築を図りたいと考えている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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, Ugiwara Y, Yamamoto M, Yokochi F, Yoshii F, Stebbins GT, Tilly BC, Luo S, Wang L, LaPelle NR, Goetz CG: MDS-UPDRS Japanese Validation Study Group. *Mov Disord Clin Pract* (Hoboken).
2. 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
4. 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
5. 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

6. 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
7. 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シングの役割 望月秀樹 第 26 回日本脳循環代謝学会総会 岡山, 2014 年 11 月
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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

15. 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

16. 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

17. 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

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

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（業務項目）

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

③NIRS-NFBによる機能改善効果をもたらす神経基盤の解明

業務主任者 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）
担当研究者 渡邊嘉之 大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学 講師
担当研究者 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
研究協力者 藤本宏明 社会医療法人大道会 森之宮病院 神経内科 医員

ニューロフィードバック技術を応用した新しいリハビリテーションシステムの開発における MR 画像を用いた臨床機能評価システム構築の基礎的検討として、各施設において用いられる MRI 装置の撮像条件の最適化を行い、解析環境の整備を行った。リハビリテーションの効果判定として Diffusion Tensor image(DTI), resting-state fMR(rs-fMR)が期待され、その評価環境を整備した。DTI を用いた機能評価の一環としてパーキンソン病におけるすくみの神経基盤解明を試み、脳幹被蓋部の神経機能ネットワークがすくみに関連している可能性を明らかにした。

A. 研究目的

近赤外分光法を用いたニューロフィードバック（NIRS-NFB）による介入が中枢神経系の機能的ネットワークにどのような影響を与えているのか、また、NIRS-NFB による機能改善がどのような機序によってもたらされるのかを明らかにするために、今年度はパーキンソン病や脊髄小脳変性症などの神経疾患における機能的・器質的障害を客観的に評価する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、大阪大学では 3TMRI を用いた、森之宮病院では 1.5TMRI を用いた評価プロトコールを作成した。また、上記の検討に加えて、神経疾患における歩行バランス障害をもたらす神経基盤の解明の一環として、パーキンソン病におけるすくみの神経基盤の解明を目指して、MR-拡散強調画像法を用いた検討を行った。

B. 研究方法

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、大阪大学の症例に関しては、リハビリテーション介入の前後で附属病院内の 3T 装置を用い以下のシーケンスを撮像する：T2-FSE, 3D-T1-SPGR, Diffusion Tensor image(DTI), resting-state fMR(rs-fMR)。

また森之宮病院においては院内の 1.5T 装置を用い、入院時、NIRS-NFB 前に通常の臨床用画像 (2 次元 T1 強調画像、T2 強調画像、FLAIR) に加えて、3 次元高分解能 T1 強調画像、拡散テンソル画像、安静時機能的 MRI、さらに、脊髄小脳変性症患者に関しては小脳 MR スペクトロスコピーを 2 回に分けて撮像する。また、NIRS-NFB 後、退院前に、3 次元高分解能 T1 強調画像、拡散テンソル画像、安静時機能的 MRI を撮像することとした。これらにより、脳内の機能的ネットワークから構造的なネットワークまでカバーするネットワーク情報の収集が可能となり、MR 画像から得られる指標と臨床的スコアなどと比較検討し、病態の解明、機能改善とに関連する脳領域などの検討が可能となった。

上記の探索的な機能画像解析システムの検討に加えて、パーキンソン病におけるすくみの神経基盤の解明を目的とした検討も行った。すくみ症状を有するパーキンソン病患者 15 名 (平均年齢 68.5 才) に対して、DTI 画像を元に算出した Fractional anisotropy (FA) を用いて、すくみと関連する脳領域を評価し、すくみ症状の病態について脳機能画像を用いた検討を試みた。解析は画像解析ソフトウェアである FSL および SPM を用い、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、すくみの重症度と関連する脳領域を検討した。パーキンソン症状の指標としては UPDRS score を用い、すくみの重症度評価としては Freezing of Gait Questionnaire (FOGQ) を用いた。

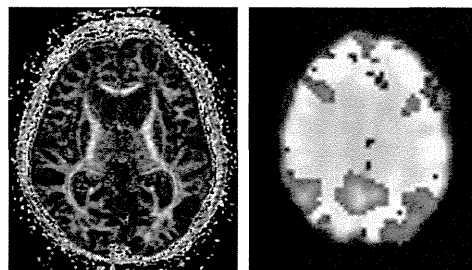


図1: FA画像

図2: DMN

(倫理面への配慮)

当該研究を実施するに先立って、研究計画は倫理委員会の承認を得ている。すべての被験者は口頭、および文書で目的、方法、危険性などについて説明を受け、研究者は口頭、および文書で被験者から同意を得ている。

C. 研究結果

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、今年度は各撮像法における画像最適条件の決定と解析環境の整備を行った。大阪大学での 3T 装置での撮影では、患者を対象とした研究のため、DTI 画像は 15 軸を用いたもの、rs-fMR は 5 分間の撮像を行った。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) (図 2) などの描出は可能であった。

森之宮病院での 1.5T 装置での昨英においては、信号/雑音比の問題から拡散テンソル画像は 32 軸を用いた条件で行った。DTI 画像の解析方法としては、個人の画像を標準化し、白質線維を骨格した平均画像 (図 3) を作成し、これからの偏位と臨床症状との関連を解析する手法などを検討する予定である。

また、安静時機能的 MRI に関しては、機能的 MRI 画像を空間的に標準化し、Automated Anatomical Labelling (<http://www.gin.cnrs.fr/AAL-217?lang=en>) により、灰白質を自動的に関心領域 (図 4) に分け、それぞれの領域間の機能的関連を求め (図 5)、脳全体のネットワーク解析を行っている。

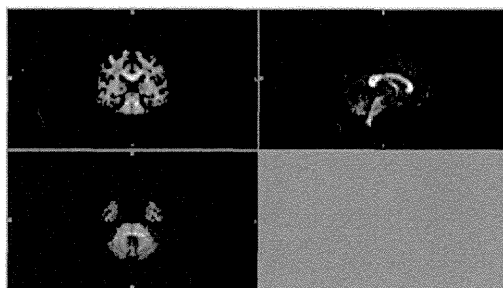


図 3 拡散テンソル画像

入院時の拡散テンソル画像を標準化し、骨格化したもの。大脳、脳幹、小脳の主要な白質線維が描出されている。

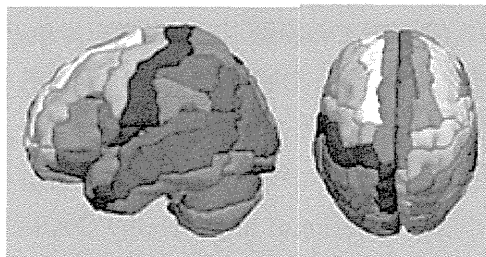


図 4 灰白質の分割

灰白質を Automated Anatomical Labelling (AAL) で 116 個の関心領域 (ROI) に分割。(図は

<http://prefrontal.org/files/art/AAL-Fatchwork.jpg> より引用)

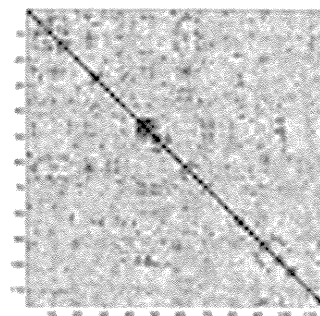
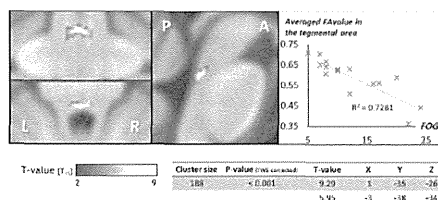


図 5 脳領域間の連関

自動抽出された関心領域間の機能的連関をマトリックス表示している。今後、この情報を元に、リハビリ介入前後のネットワークの変化を解析していく。

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が明らかになった (図 6)。

図6:すくみの重症度と関連する脳領域



すくみの重症度と脳幹被蓋部のFA値の間に有意な負の相関が認められた

D. 考察

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ついて、今年度は、患者への負担を最小限に留めた評価用プロトコルを確定し、研究を開始した。リハビリテーションの臨床評価において ADL などの機能的指標は必須であるが、これら臨床指標に加え、3D-T1-SPGR は解剖学的情報、DTI は神経線維連絡、rs-fMR は脳の機能的連結を評価可能と考えている。リハビリテーシ

ョンにおいては短期的には rs-fMR、長期的には DTI による指標に改善や変化が期待され、それらの中で有効な指標を今後見つけていきたい。

また、パーキンソン病におけるすくみの神経基盤の解明を目指した検討では、橋被蓋部がすくみの重症度と関連するという知見が得られた。この領域は歩行に関わる脳内ネットワークの中心に位置し、基底核、視床下部および中脳などからの歩行及び姿勢保持に関連領域からの下降線維が集中している領域であり、これらの領域の変性がすくみの病態に直接関連している可能性が示唆された。またこのことは、補足運動野を含めた大脳皮質からの投射線維が、すくみに対して代償的に働いているという仮説を支持するものであり、本研究における補足運動野をターゲットにした NIRS-NFB の有効性を支持する所見と考えられた。

E. 結論

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ついては、今年度 MR 画像を用いた機能評価システムのための撮像条件を確立し、解析環境を整備した上で研究を開始した。現在まで、特に有害事象などは認めておらず、今後、さらに症例を蓄積していく予定である。

パーキンソン病におけるすくみの神経基盤の解明に関しては橋被蓋部を中心とした神経ネットワークの異常がすくみに関連している可能性が示唆された。

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: Do 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, Tilly 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.
2. 学会発表
 1. 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 日本脳基底核研究会 青森, 2014年8月
 2. 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

3. 4 D-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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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

8. 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
9. 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
10. 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
(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

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「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」

機関名大阪大学大学院医学研究科 神経内科学講座

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
口頭発表				
Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) application for neurorehabilitation	Mihara M	International conference on Complex Medical Engineering (CME) 2014	2014年6月	国外
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	2014年7月	国内
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	2014年8月	国内
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	2014年8月	国内
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	2014年9月	国内

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	2014年9月	国内
核酸医薬と抗体療法	望月秀樹	第8回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス	2014年10月	国内
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	2014年10月	国内
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	2014年11月	国内
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징の役割	望月秀樹	第26回日本脳循環代謝学会総会	2014年11月	国内
ポスター発表				
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	2014年6月	国外
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	2014年9月	国内
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,	2014年米国神経学会年次集会	2014年10月	国外