

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

**NIRS-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、すくみの重症度と相関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 UPDRSscore 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。

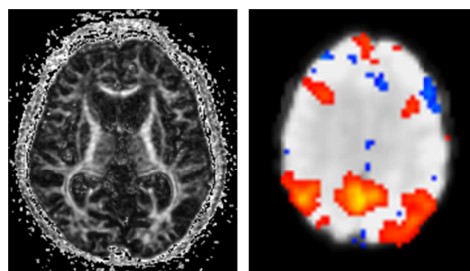


図1: FA画像

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。

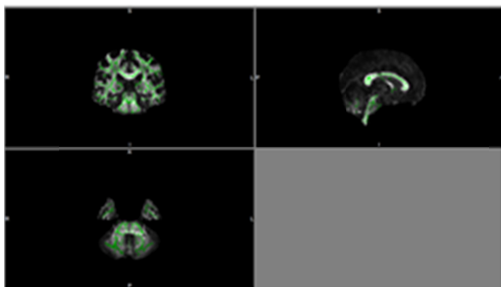


図 3 拡散テンソル画像

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。

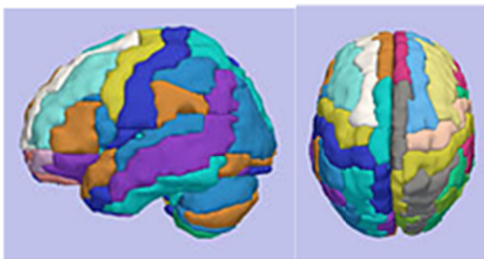


図 4 灰白質の分割

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-Patchwork.jpg> より引用)

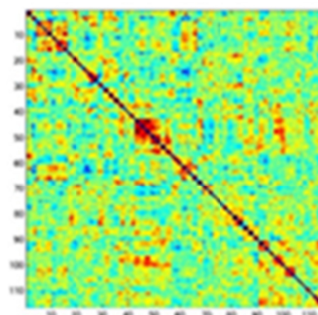
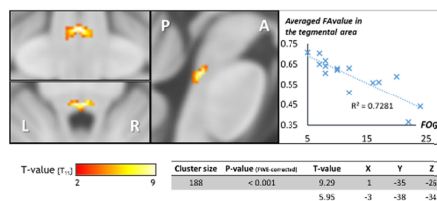


図 5 脳領域間の連関

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 hypointensity 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. Ohii 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, Tillery 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 日本大脳基底核研究会 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. 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
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

