

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

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を行い、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：

**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**

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）

NIRS-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

**NIRS-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長

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り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りハ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、現状では十分なりハ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り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、**NIRS-NFBを用いた新たなりハビリテーションシステムの開発**(担当研究者:望月、三原) **NIRS-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) **NIRS-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。

NIRS-NFBを用いた新たなり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で行っていたが、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。

健常成人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。

NIRS-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日以上の中核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。

NIRS-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、すくみの重症度と関連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

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

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。

NIRS-NFBにおける歩行バランス能力改善効果の検証

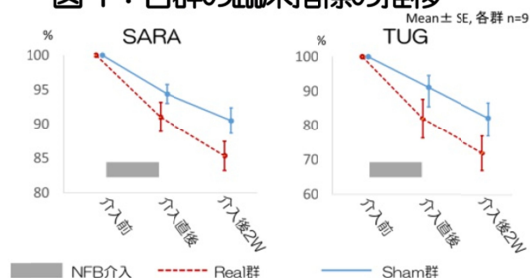
回復期リハビリ病棟入院中の初発脳卒中後患者2例に対し、立位歩行の運動想像を行いながら、被験者の補足運動野活動をターゲットとしたNIRS-NFBを2週間で計6回行い、介入前後での臨床評価として、10m歩行、Time up & go、Berg balance scale (BBS、56点満点)を介入前・2週後・4週後に測定した。BBSは症例1(57才女性)で44 47 47、症例2(73才女性)で39 41 42といずれも改善した。介入前後での運動想像中の脳活動も補足運動野を含めた複数の領域で賦活が認められ、介入中、介入後を含めて明らかな有害事象は認めなかった。

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例の工

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



NIRS-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

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う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、**NIRS-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。

NIRS-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

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を用いた新たなリハビリテーションシステムの開発

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 望月秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 教授

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

健常成人 20 名を対象に、補足運動野活動をターゲットにした 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。被験者には補足運動野活動の指標を棒グラフの高さとして提示し、特定課題の教示なしに脳活動を制御できるよう学習を行った。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。Real-FB 条件でのみ補足運動野の賦活効果とバランス能力保持効果が認められた。以上より、NIRS-NFB は単独でニューロモジュレーション効果を有すること、および補足運動野の賦活は立位バランス能力に良好な影響をあたえることが示唆された。

A . 研究目的

脳活動をリアルタイムに解析・提示することで脳活動をコントロールするニューロフィードバックは、脳損傷後の機能的回復につながる機能的再構成を誘導する新たな介入手法として注目されている。我々は、脳活動測定技術として、近赤外分光法(NIRS)を用いることで、患者への負担が少なく、装置が小規模で簡便なことから臨床的利便性が高いニューロ

フィードバックシステム（NIRS-NFB）を開発し（Mihara et al. PLoSOne 2012）、運動想像課題を用いた訓練と組み合わせることで脳卒中後上肢麻痺に対する有効性を報告している（Mihara et al. Stroke 2013）。しかし、先行研究では NIRS-NFB と運動想像を用いた Mental Practice を組み合わせた介入を行っていることから、NIRS-NFB によるニューロモジュレーションの効果によって機能改善効果がもた

らされたのか、運動想像による訓練効果が効率化されたことで機能改善効果がもたらされたのかは十分に検討できていなかった。また、上肢麻痺以外の他症状での検討も十分ではなかった。

本研究では、介助量の増大や転倒リスクの増加を引き起こすことで、脳卒中およびパーキンソン病などの神経疾患において、ADL および QOL 低下の原因となっている歩行バランス障害に着目し、NIR-NFB 介入そのものがこれら歩行バランス障害に対する効果を有するのかどうかについて、健常者を対象に検討を行った。

先行研究では、リハビリテーション後のバランス能力改善と補足運動野活動変化との間に有意な相関があり、また補足運動野などから投射する皮質毛様体路が脳卒中後の歩行能力改善に寄与しているとの報告が見られることから、我々は補足運動野活動をターゲットとして NIRS-NFB 介入を行った。

B. 研究方法

高次脳機能障害および神経疾患の既往がない健常成人 (n = 20, M:F = 7 : 13, 28.1 ± 4.6 years) を対象とした。また、全員が右利きであった。

脳活動測定は NIRS 装置

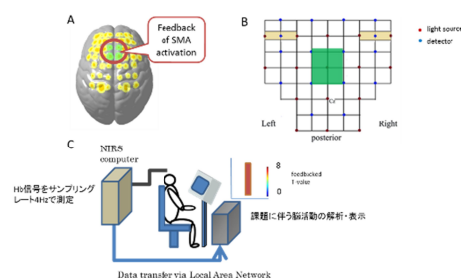
(OMM-3000: 島津製作所製) を用いて、前頭側頭部に配置した 50ch から行った。チャンネル配置は図 1 のように、前頭頭頂葉から 4ch の皮膚血流補正用の狭間隔 ch を含む 50ch で行い、780 nm, 805 nm, 830 nm の 3 波長での計測をもとに、modified-Beer-Lambert 法を用いて

OxyHb と DeoxyHb 由来の信号変化を計測した。

先行研究での知見に従い、脳活動の指標として OxyHb 由来信号を用いた。

リアルタイムでの信号処理に関しては、測定したデータを、LAN を介してデータ処理コンピュータに転送し、信号処理を行った (図 1)。

図 1: NIRS-NFBシステムの概要図とチャンネル配置



Data transfer via Local Area Network
Feedback: 補足運動野付近に位置するchからのt-valueのうち、最大のを棒グラフの高さとして逐次的に被験者にfeedbackした。

タスクに関連する Hb 信号変化パターンの予測には、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、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、リアルタイムでの局所脳活動の推定を行った。

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。これらの解析は MATLAB 上のプログラムを用いて行った。

被験者には、5 秒間の task 期間の間ターゲットの脳活動を上昇させ、rest 期間には脳活動をできるだけ上昇させないように脳活動をコントロールするよう指示を行った。Task は 8 ~ 15 秒のランダム

な rest 期間をはさみながら 16 回反復した。解析結果は被験者に対して、棒グラフの高さの変化を用いてリアルタイムに提示した。また、被験者は以下に記載する 2 つの異なる条件での NIRS-NFB に参加していただいた。両セッションは 1 週間以上の間隔で別の日に行った。

Real-FB adaptive GLM で解析した被験者自身の補足運動野活動を feedback

Sham-FB 他者の脳活動をベースにした解析結果を feedback

補足運動野活動の指標として、図 1 に示す 4ch からの信号を用い、4ch での t-value のうち最大のものを feedback として用いた(図 1)。Sham-FB では、他セッションで測定した他者の脳活動変化をベースにした解析結果を逐次的に提示した。被験者ごとに各条件の順番は変更し、行われている条件に関する情報は被験者には示さなかった。

脳活動の解析として、各被験者の Real-FB および Sham-FB 中の OxyHb 信号変化を用いて、課題に伴う脳活動変化を検討した。

まず、NFB による脳活動コントロール習熟効果を検討するため、各 16 回のタスクを前半(1~6 回目)と後半(7~16 回目)に分けて、脳活動コントロールに差があるかどうかを検討した。次に、NFB が脳活動コントロールの習熟に与える影響を検討するため、2 条件間で前半/後半での経時的な脳活動変化の差を比較し、各個人での RealFB 条件で、より経時的な変化が大きかった領域を{(RealFB_{後半} > RealFB_{前半}) > (ShamFB_{後半} >

ShamFB_{前半})}のように検討し、Random-effect model を用いたグループ解析を行った。p<0.05,(FDR-corrected) を有意水準とした。

また、NIRS-NFB がバランス能力を含めた行動学的な指標に影響を与えるかどうかを検討するために介入前後に下記評価を行った。

バランス能力の指標として、圧センサーシートを用いて開/閉眼での閉脚立位静止状態での足底圧中心位置(center of pressure; COP)の変化をサンプリングレート 50Hz で記録し、開眼/閉眼各条件での 30 秒間の累積移動距離を測定し平均値を用いた。

上肢機能の指標として、非利き手での 9Hole peg test の成績を用いた。十分な練習後に 3 回施行し、平均値を測定した。

これら行動学的指標に関しては、NIRS-NFB 介入による変化が、Real-FB と Sham-FB 間で差があったかどうかを、repeated measures ANOVA を用いて、交互作用をバランス能力と上肢機能でそれぞれ検討した

(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。

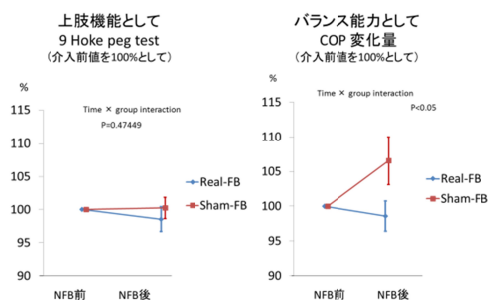
C . 研究結果

行動学的指標の変化について(図2)

バランス能力の指標であるCOP変化量に関しては、Real-FB条件では介入前後で明らかな変化を認めず安定していたが、Sham-FB条件では介入前後でCOP変化量が増加していた。両条件間で介入前のCOP変化量は一定であったが、介入後のCOP変化量はReal-FB条件で有意に少なく、群×介入前後で有意な交互作用を認めた($F_{1,38}=6.2$; $P<0.05$)ことからReal-FB条件では安定した立位が維持されていることが示唆された。

一方、上肢の巧緻運動に関しては、両群間とも介入前後での変化を認めず、交互作用も明らかでなかった。これらの知見より、補足運動野をターゲットとしたNIRS-NFBはバランス能力に対して良好な影響をあたえる一方で、上肢の巧緻運動などに関しては明らかな影響を与えないことが示された。

図2: 上肢機能/バランス評価

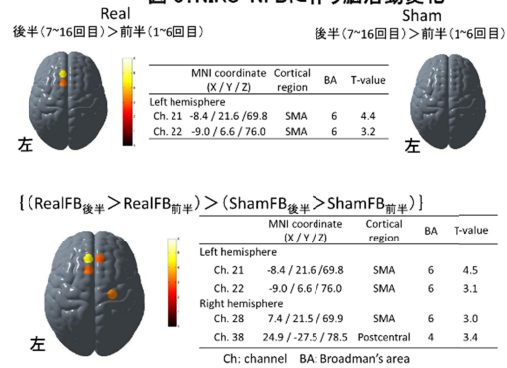


脳活動変化について(図3)

脳活動に関する検討では、Real-FB条件においてセッション後半に左側補足運動野に置いてtask中の脳活動が上昇している知見が得られたが、Sham-FB条件では有意な活動上昇は認めなかった。Real-FB条件とSham-FB条件との比較では

介入に伴い両側補足運動野において、Real-FB条件でセッション後半のtask期間中の活動上昇が顕著であることが示された。フィードバックの大きさそのものは、Real-FB条件と比べて全ての被験者においてSham-FB条件のほうが高かった。Real-FB条件で、セッション後半でのターゲット領域の活動が上昇したことから、NIRS-NFB介入は、運動想像などの随伴課題を必要とせず、脳活動に対して影響をあたえることができることが明らかになった。

図3: NIRS-NFBに伴う脳活動変化



D . 考察

先行研究では、バランス能力改善に伴って補足運動野の活動が上昇することが報告されているが、本研究では、補足運動野活動を賦活させることでバランス能力の改善が得られ、適切な運動関連部位の脳活動を高めることで、機能を改善させ得るという因果関係が示唆された。

今回、健常者のバランス評価としてCOPの変化量を用いたが、Sham-FB条件前後ではCOPが増加していた。これは集中を要する疲労効果によりバランスが悪化し、Real-FBでCOPが変化しなかったという結果はNFBによりバランス能力を改善させたと考えられる。

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デ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
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

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 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

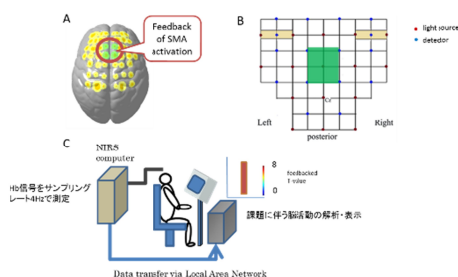
者がどちらの群に属しているかの情報は伝えず、二重盲検での試験を行った。

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



Feedback: 補足運動野付近に位置するchからのt-valueのうち、最大のものを棒グラフの高さとして逐次的に被験者にfeedbackした。

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を用いて検討した。 $p < 0.05$ (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、群間差と経時的变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

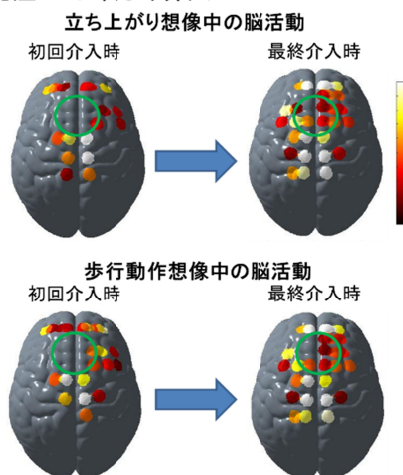


図3: 経時的な臨床指標の変化

	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られた。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。

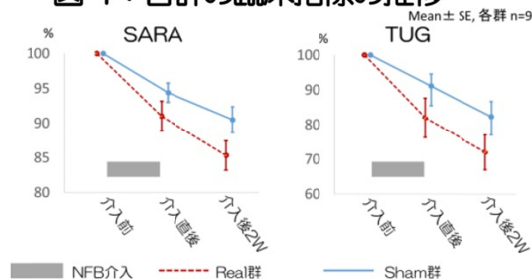
脊髄小脳変性症患者については、今年度中に予定の約半数である18例のエントリーがあったため、今年度末に中間解析を行った。

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事から、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, Uga 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. リハビリ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

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。

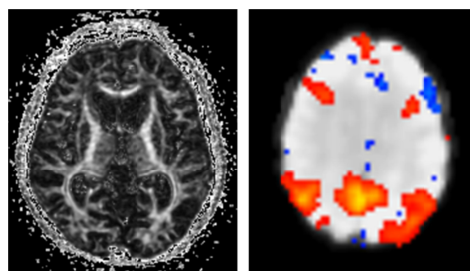


図1: FA画像

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。

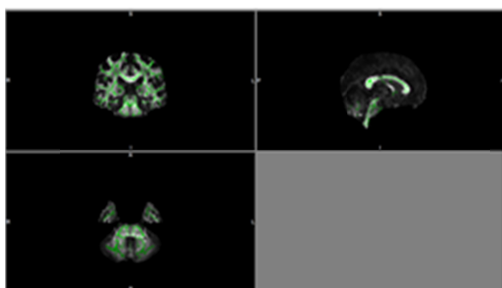


図 3 拡散テンソル画像

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。

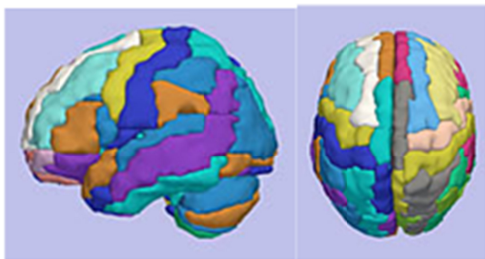


図 4 灰白質の分割

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)

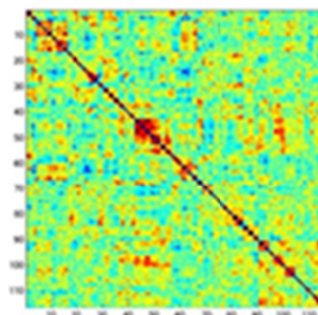
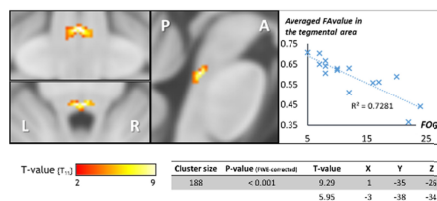


図 5 脳領域間の関連

自動抽出された関心領域間の機能的関連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

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グの役割	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

	Uesato S, Mochizuki H			
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.	2015年2月	国外

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
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, Yamanmoto M, Yokochi F, Yoshii F, Stebbins GT, Tilley BC, Luo S, Wang	Mov Disord Clin Pract (Hoboken).	2014 Sep	国外

	L, LaPelle NR, Goetz CG:MDS-UPDRS Japanese Validation Study Group.			
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 10月	国内

機関名：大阪大学大学院医学研究科 放射線医学講座

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				
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	2014年9月	国内
ポスター発表				
なし				

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Neuromelanin magnetic resonance imaging reveals increased dopaminergic neuron activity in the substantia	Watanabe Y, Tanaka H, Tsukabe A, Kunitomi Y, Nishizawa M,	PLOS ONE	2014 Aug	国外

nigra of patients with schizophrenia.	Hashimoto R, Yamamori H, Fujimoto M, Fukunaga M, Tomiyama N.			
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.	2014 Nov	国内
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	国外
Genetic and environmental influences on motor function: a magnetoencephalographic study of twins.	Araki T, Hirata M, Sugata H,X Yanagisawa H, Onishi M ,Watanabe Y, Omura K, Honda C, Hayakawa K, Yorifuji S.	Frontiers in Human Neuroscience	2014 June	国外
Cerebral Aneurysm Pulsation: Do Iterative Reconstruction Methods Improve Measurement Accuracy in Vivo?	Illies T, S t ring D, Kinoshita M, Fujinaka T, Bester M, Fiehler J, Tomiyama N, Watanabe Y.	AJNR Am J Neuroradiol.	2014 Nov	国外
Genetic risk variants of schizophrenia associated with left superior	Ohi K, Hashimoto R, Ikeda M, Yamashita F,	Cortex.	2014 Sep	国外

temporal gyrus volume.	Fukunaga M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S,?Watanabe Y, Iwata N, Weinberger DR, Takeda M.			
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	国外
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	2015 Jan.	国外

機関名：社会医療法人大道会 森之宮病院

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				
回復期リハビリテーション	藤本宏明,	第37回日本リハビリ	2014年9月	国内

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.	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.	テーション医学会 近畿地方会		
ポスター発表				
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	2014年6月	国内
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	2014年6月	国内
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	2014年6月	国外
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,	第17回日本光脳機能イメージング学会	2014年7月	国内

	河野悌司, 吉岡知美, 長廻倫子, 望月秀樹, 宮井一郎			
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	2014年11月	国外
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	2014年11月	国外
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	2014年11月	国外

脳卒中患者に対する近赤外分光法(NIRS)を用いたニューロフィードバックによる姿勢バランス能力改善効果の予備的検討.	藤本宏明,三原雅史,矢倉一,畠中めぐみ,服部憲明,河野悌司,望月秀樹,宮井一郎	第6回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会	2015年2月	国内
虚血性脳卒中患者における半球間脳波位相同期とADL指標に関する報告	河野悌司,服部憲明,宇野裕,北城圭一,畠中めぐみ,矢倉一,藤本宏明,乙宗宏範,宮井一郎	第6回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会	2015年2月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
なし				