

## 2-3 双方向性のニューロモデュレーション機構の解明と臨床応用の基盤整備

主任研究者 国立精神・神経医療研究センター病院

原貴敏

### 1. 研究目的

反復経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation: TMS)、経頭蓋直流刺激(transcranial direct current stimulation: tDCS)などのニューロモデュレーション(NM)手法は top-down に行動変化を起こすことが可能であり、うつ病をはじめとする精神疾患や脳卒中、パーキンソン病などの神経疾患治療に応用される。一方、brain-machine interface (BMI)や末梢神経の機能的電気刺激(functional electrical stimulation: FES)、プリズム適応療法など末梢神経への刺激や運動学習により bottom up に脳の可塑性が誘導され、広義の NM と捉えることができる。

本研究では精神疾患に対する rTMS、tDCS、電気痙攣療法(electroconvulsive therapy: ECT)や、神経疾患に対する深部脳刺激(deep brain stimulation: DBS)、DBS,spinal cord stimulation (SCS)、BMI、FES、ボツリヌス療法、プリズム適応療法などによる改善メカニズムの解明や治療技術の向上を目指した研究を行う。研究を通じて病院と研究所との相互連携を促進し、精神・神経疾患の病態・治療メカニズムの解明、新規治療法開発・臨床応用をシームレスに行える研究基盤を整備し、エビデンスの蓄積、ガイドライン収載までを見据える。

### 2. 研究組織

<主任研究者>

原貴敏

国立精神・神経医療研究センター 病院  
身体リハビリテーション部

<分担研究者>

鬼頭伸輔

国立精神・神経医療研究センター 病院  
第一精神診療部

高橋祐二

国立精神・神経医療研究センター 病院  
脳神経内科診療部

岩崎真樹

国立精神・神経医療研究センター 病院  
脳神経外科診療部

松井彩乃

国立精神・神経医療研究センター 病院  
整形外科

住吉太幹

国立精神・神経医療研究センター 精神  
保健研究所

児童・予防精神医学研究部

関和彦

国立精神・神経医療研究センター 神経  
研究所

モデル動物モデル動物開発研究部

阿部十也

国立精神・神経医療研究センター  
脳病態統合イメージングセンター先進脳  
画像研究部

### 3. 研究成果

#### 1) ニューロモデュレーション手技の神経疾患リハビリテーション治療への応用に関する研究

健常者に対して、両側頭頂葉に対して tDCS を施行し、一時的に左半側空間無視様の状態を再現し、その際の機能的 MRI における安静時機能結合の変化と空間的探索課題の変化の相関を解析した。その結果、右背側注意経路の安静時機能結合と探索課題の成績の間に有意な相関を見出した。この結果は、半側空間無視が注意ネットワークの半球間不均衡により生じるという仮説と矛盾しないものであった。

パーキンソン病、脊髄小脳変性症、筋ジストロフィーなどの神経・筋疾患に対するニューロリハビリテーションの効果を詳細に検討するため、動作解析装置(VICON)の設置、ワイヤレス筋電計による筋シナジー解析などのシステム整備を行い、実臨床場面での実装に取りかかっている。神経筋疾患による痙縮・歩行障害に対して歩行動作解析と表面筋電図を用いて詳細な歩行分析を行った。またこのデータに基づきボツリヌス療法の施注部位を検討し、施注を試みたところ、関節可動域の改善や歩行時における持続収縮筋の筋活動の変化が認められ、この手法が歩行再建として有効である可能性が示された。

#### 2) 気分障害のニューロモデュレーション療法に関する研究

精神疾患に対する脳激療法は、薬物療法と相補的な役割を果たしてきた。

中でも電気けいれん療法(electroconvulsive therapy, ECT)は、高い治療効果と即効性を有する治療法である。自殺念慮が切迫している症例や薬物療法を行っても改善が得られない症例に対して推奨される。一方、現在までに、ECT の刺激条件に関する報告や少数例の探索的研究は行われているが、包括的観察研究は報告されていない。本研究では、後ろ向き観察研究を行い、ECT の治療効果、副作用と患者の臨床特性との関連を明らかにする。当院で ECT を受けた患者を対象とし、患者カルテを調査し、その有用性を検証する。試験デザインは、単施設後ろ向き観察研究である。ECT の治療効果は、患者カルテを調査し、研究者が患者の機能障害を ECT 前後で 0~4、計 5 段階でスコアリングする。対象患者の年齢、性別、診断、入院期間、重症度、社会生活機能障害度と入院中に実施された電気けいれん療法の施行回数、治療期間、刺激条件および有害事象の有無について調査する。患者の各臨床特性をもとに、ECT の治療効果に寄与する因子について各種回帰分析を行い、治療効果、副作用と患者の臨床特性との関連を明らかにする。予定する研究対象者数は 350~400 例である。令和 4 年に成果発表し、論文作成・投稿を行う予定である。本研究に関連する研究成果を発表した。

#### 3) 難治性不随意運動症に対する脳神経外科ニューロモジュレーションのエビデンス創出

重度不随意運動症を伴う難治性トゥレット症候群は患者のADLを大きく低下させるものであるが、治療に難渋する例も少なくない。DBSは、難治性トゥレット症候群に対して世界中で行われその効果は広く認められつつあるものの、DBSがどのような機序で作用し効果を発現しているのかは未だ不明な点も多い。またDBSの適応や手技も標準化されるに至っていない。このため、DBS治療患者の臨床情報の集積を進め、ガイドライン等策定に向けたエビデンスを構築し、併せて治療効果への予後予測因子を検証し、同時に、精神科との連携を図り、併存しやすい衝動性など精神的要素に対する効果も検討した。研究期間内に難治性トゥレット症候群患者に対するDBS植込術が6例に実施された。1例で感染による抜去を余儀なくされたが、他は良好な治療反応性を得た。国内4施設で実施された25例を対象に(21例がNCNPで実施)、後方視的に収集した治療経過と患者アンケートの結果を反復測定混合モデルで検討したところ、自傷行為や器物破損など生活に重度な影響を与えるチックを有している患者群の症状改善速度が有意に高いことが明らかとなった。すなわち、最重症のチックを有していてもDBSに対する治療反応性は良好であることが分かった。難治性トゥレット症候群に対するDBSの今後の実施について、臨床研究・教育研修部門に相談を行った(2022年8月)。当面は後方視研究による国内エビデンスをまとめる方針である。

#### 4) 脳神経疾患におけるニューロモデュレーションのエビデンス創出

パーキンソン病においては、うつ・不

安、痛みといった非運動症状に対する治療の患者満足度は運動症状に比して低い。本研究では、ニューロモデュレーションの手法を用いて、これらのUnmet needsを解決し、治療法に関する新たなエビデンスを創出することを目的とした。経頭蓋磁気刺激法(TMS)の治療計画立案のための基盤的情報を収集し、PDのうつ・不安症状に対するTMSの有効性と安全性の検証を目指したランダム化二重盲検偽刺激対照比較試験(TMS-PD試験)のプロトコルを作成した。TMS-PD試験の実施のためには、まずはパイロット試験を実行し、TMSの効果量に関する基礎データを取得することが必要である。PD-TMSの治療プロトコルを作成した。今後パイロット試験を行い効果量に関する基礎データを取得して、RCTを目指す。

#### 5) ニューロモデュレーション治療が運動器に及ぼす影響に関する研究—脊髄刺激療法を中心に—

パーキンソン病患者のうち難治性疼痛を有し脊髄刺激療法を実施した患者に対し、刺激開始前後での床反力による歩行パラメーター分析(アニマ社製Walkway)を行った症例を対象とした。低頻度 Tonic 刺激を行った8名(低頻度刺激群)と高頻度 BurstDR 刺激を行った8名(低頻度刺激群)について、各パラメーターの変化を観察した。低頻度刺激群では歩行速度の改善と共に立脚期時間、両脚支持期時間の改善と、ケイデンス及び歩行速度の改善がみられた。高

頻度刺激群では歩行速度、ストライド長の改善みられたが、ケイデンス、及び時間因子(立脚期時間、遊脚期時間、両脚支持期時間)には有意差がみられなかった。パーキンソン病の難治性疼痛治療としての脊髄刺激療法により、疼痛の改善と共に歩行の改善もみられており、そのメカニズムは低頻度刺激と高頻度刺激では異なる可能性が示唆された。

#### 6) 経頭蓋直流刺激の精神疾患治療における有用性に関する研究

経頭蓋直流電気刺激(tDCS)とは、頭皮上に置いた電極から1-2mA程度の微弱な電流を流すことで脳の神経活動を修飾する、簡便で低侵襲な電気刺激法である。われわれはこれまで、統合失調症の認知機能障害に対する左前頭部へのtDCSが、陽性症状、運動機能、言語記憶、言語流暢性などを改善することを確認した。患者の社会機能に影響を及ぼすとされる社会認知機能(心の理論、表情認知など)へのtDCSの影響に関する知見は乏しい。左側上側頭回/溝をターゲットとしたtDCSが、統合失調症患者の社会認知を改善するか調べた。左側上側頭回/溝へのtDCS陽極刺激が、統合失調症の社会認知機能を改善することを初めて見出した。

#### 7) 神経筋疾患患者を対象とした筋シナジー解析の技術支援

本研究班の目的は、NCNP病院において運動異常を呈する異なった疾患患者の筋シナジー解析をおこなうための技術支援を行う。疾患横断的な運動異常の定量評価を確立し、さらに、筋シナジーフィード

バックを用いた新たな治療法の開発を支援する。主としてヒトの近縁種であるマカクサルにおける実験結果をヒトに演繹する手法を用いた。身体リハビリテーションの神経基盤の解明に有効と考えられる筋シナジー解析を用いて、身体損傷(腱付け替え)モデルサルを対象とした、リハビリテーション効果の検証を行なった。early adaptationとlate adaptationでは筋シナジーの時間活動パターンに顕著な変化が認められた。この結果から、筋シナジー解析は身体リハの効果評価に有効であることが示された。

また、上記と並行して、モデル動物で所有していたVicon社製のモーションキャプチャシステム一式を、病院のリハビリ室へレンタルし、セットアップするための支援を行なった。その結果、上記筋シナジー解析結果と動作解析結果を照合することが可能になり、より、高精度は身体リハ評価が可能になった。

#### 8) 精度の高い脳波ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)技術の開発

BMIとは、運動麻痺患者の意図を脳波信号から解読して、患者を代行して機械を操作する技術のことである。研究対象者が心の中で運動を想像すると、大脳中心溝近傍から観察される $\alpha$ 、 $\beta$ 周波数帯域の脳波律動(ミュー波)が変化する。機械はこの脳波変化を感知して操作する。どの神経回路を動員して自分の脳波律動を調整しているのか未だ十分に理解できていない。我々はミュー波脳波律動の調整に脳皮質だけでなく脊髄神経回路を巻き込んでいると仮説を立てた。運動想像と関係のある一次運動野や運動前野は脊髄神経回路とシナプス結合を持つ。頸髄全損傷の患者では運動想像時のミュー波の空間的分

布が中心溝に局在せず頭頂葉にかけて広い範囲で観察される。この技術を応用してミュー波脳波律動の調整に関わる脳脊髄神経回路を同定した。脊髄神経活動を評価する MRI 機能画像法(cs-fMRI)を独自に開発した。ミュー波脳波律動の連動に関係した脳回路同定のための解析を別研究課題と並行して行った。時系列脳波データから  $\alpha$ 、 $\beta$  周波数帯域のパワーの変動を算出し、その変動と相関する MRI 神経活動を全脳で検索する解析を行った。今後、症例数を増やすとともに、大脳と脊髄神経回路との機能的結合を観察する。

#### 9)ニューロモデュレーションの治療および研究における倫理的課題の検討と倫理支援

ニューロモデュレーションの治療及び臨床研究推進のためには、臨床及び研究支援体制を整えることが不可欠である。しかし、この分野における倫理問題の明確化と、研究倫理の支援体制についての検討は十分に行われていない。そこで本分担研究では、ニューロモデュレーションの治療および研究における生命倫理的課題の調査を行うとともに、特定の治療・研究における臨床・研究倫理支援の窓口を設置し、助言を行う体制を整えた。ニューロモデュレーションに特化した生命倫理の課題について先行研究が十分あるとは言えないが、文献調査を継続しつつ、関連学会や国際会議等の場で情報の収集及びコミュニティとの情報共有等にも努めていく必要が

あると考えられた。生命倫理室や臨床研究相談窓口を通して、研究の倫理的側面から支援を実施しているが、ニューロモデュレーションの研究に特化した相談は殆どない。よって、他機関との連携を図り情報の共有をおこなっていくことを早急に進める必要がある。

#### 3. 研究結果刊行一覧

##### <論文>

1. Iwata R, Inagawa T, Noda T, Takahashi Y, Kito S: Spinocerebellar ataxia type 6 presenting with hallucination. *Psychogeriatrics* 21: 446, 2021. 2.440
2. Matsuda Y, Terada R, Yamada K, Yamazaki R, Nunomura A, Shigeta M, Kito S: Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in an elderly patient with an unruptured intracranial aneurysm: A case report. *Psychogeriatrics* 21: 681-682, 2021. 2.440
3. Yamazaki R, Ohbe H, Matsuda Y, Kito S, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H: Early electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: A propensity score-matched analysis using a nationwide inpatient database in Japan. *J ECT* 37: 176-181, 2021.
4. Matsuda Y, Yamada K, Terada R, Yamazaki R, Nunomura A, Shigeta M, Kito S: A case of treatment-resistant depression with psychogenic movement disorder during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Asian J Psychiatr*

62: 102737, 2021. 3.543

5. Matsuda Y, Yamazaki R, Kishi T, Iwata N, Shigeta M, Kito S: Comparative efficacy and acceptability of 3 repetitive transcranial magnetic stimulation devices for depression: A meta-analysis of randomized, sham-controlled trials. *Neuropsychobiology* (in press). 2.328

6. 鬼頭伸輔: 精神疾患・神経疾患における脳刺激法の現状と期待. rTMS療法の現状と開発の動向. *最新精神医学* 26: 379-383, 2021.

7. Matsuda Y, Yamazaki R, Shigeta M, Kito S: Transcranial magnetic stimulation modalities for psychiatric disorders: Publication trends from 1985 to 2019. *Neuropsychopharmacol Rep* (in press). 1.797

8. 鬼頭伸輔: うつ病のニューロモデュレーション治療の新展開. うつ病の磁気けいれん療法(MST). *精神医学* (in press).

9. Ota M, Noda T, Sato N, Hidese S, Teraishi T, Matsuda H, Kunugi H, Structural brain network differences in bipolar disorder using with similarity-based approach. *Acta Neuropsychiatr.* 33(3):121-125, 2021.

10. Stickley A, Shirama A, Katamura A, Kamio Y, Takahashi H, Saito A, Haraguchi H, Kumazaki H, Mishima K, Sumiyoshi T. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and sleep problems in preschool children: the role of autistic traits. *Sleep Medicine*, 2021; 83:214-21

11. Higuchi Y, Sumiyoshi T, Tateno T, Nakajima S, Sasabayashi D, Nishiyama S,

Mizukami Y, Takahashi T, Suzuki M.: Prolonged P300 Latency in Antipsychotic-Free Subjects with At-Risk Mental States Who Later Developed Schizophrenia. *Journal of Personalized Medicine* 2021, 11(5), 327

12. Yamada Y, Inagawa T, Yokoi Y, Shirama A, Sueyoshi K, Wada A, Hirabayashi N, Oi H, Sumiyoshi T. Efficacy and safety of multi-session transcranial direct current stimulation on social cognition in schizophrenia: A study protocol for an open-label, single-arm trial. *Journal of Personalized Medicine.* 2021; 11(4):317.

13. Sumiyoshi T, Hoshino T, Mishihiro I, Hammer-Helmich L, Ge H, Moriguchi Y, Fujikawa K, Fernandez J: Prediction of residual cognitive disturbances by early response of depressive symptoms to antidepressant treatments in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 2022;296:95-102

14. Yamada Y, Sumiyoshi T. Preclinical evidence for the mechanisms of transcranial direct current stimulation in the treatment of psychiatric disorders; A systematic review. *Clinical EEG and Neuroscience* (in press)

15. Kyoka Hoshi, Mitsunari Abe(7番著者), Yasuhiro Hashimoto. Transferrin Biosynthesized in the Brain Is a Novel Biomarker for Alzheimer's Disease. 2021 11(9):616.

16. Tsuyoshi Saito, Naomichi Ogihara\*, Tomohiko Takei and Kazuhiko SEKI

- (2021): Musculoskeletal modeling and inverse dynamic analysis of precision grip in the Japanese macaque, *Frontiers in Systems Neuroscience*, in press. 3.289
17. Moeko Kudo, Sidikejiang Wupuer, Shinji Kubota and Kazuhiko SEKI\* (2021): Distribution of large and small dorsal root ganglion neurons in common marmosets, *Frontiers in Systems Neuroscience*, in press.
18. Kudo M, Sidikejiang W, Fujiwara M, Saito Y, Kubota S, Inoue K, Takada M, Seki K (2021). Specific gene expression in unmyelinated dorsal root ganglion neurons in nonhuman primates by intra-nerve injection of adeno-associated virus 6 vector. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development*. Volume 23, 10 December 2021, Pages 11–22.
19. Vincent C. K. Cheung, Kazuhiko Seki (2021): Approaches to revealing the neural basis of muscle synergies: a review and a critique. *J. Neurophysiol.*, 27 APR, 2021
20. Koizumi M, Nogami N, Owari K, Kawanobe A, Nakatani T, Seki K (2021): Motility profile of captive-bred marmosets revealed by a long-term in-cage monitoring system. *Front. Syst. Neurosci.* 645308, 15 April 2021.
21. Nishida D, Mizuno K, Yamada E, Tsuji T, Hanakawa T, Liu M. Correlation between the brain activity with gait imagery and gait performance in adults with Parkinson's disease: A data set. *Data Brief*. 2021 Mar 23;36:106993
22. Yamazaki R, Ohbe H, Matsuda Y, Kito S, Shigeta M, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H: Early electroconvulsive therapy in patients with bipolar depression: A propensity score-matched analysis using a nationwide inpatient database. *J Affect Disord*, 2022 245–251.
23. Shirakawa Y, Yamazaki R, Kita Y, Kitamura Y, Okumura Y, Inoue Y, Matsuda Y, Kodaka F, Shigeta M, Kito S: Repetitive transcranial magnetic stimulation decreased effortful frontal activity for shifting in patients with major depressive disorder. *Neuroreport*. 2022 470–475
24. Saitoh Y, Iwasaki M, Mizutani M, Kimura Y, Hasegawa M, Sato N, Takao M, Takahashi Y. Pathologically Verified Corticobasal Degeneration Mimicking Richardson's Syndrome Coexisting with Clinically and Radiologically Shunt-Responsive Normal Pressure Hydrocephalus. *Mov Disord Clin Pract*. 2022 9 508–515.
25. Yamada Y, Sueyoshi K, Yokoi Y, Inagawa T, Hirabayashi N, Oi H, Shirama A, Sumiyoshi T. Transcranial Direct Current Stimulation on the Left Superior Temporal Sulcus Improves Social Cognition in Schizophrenia: An Open-Label Study. *Front Psychiatry*. 2022 862814.
26. Tetsuro Funato, Noriaki Hattori, Arito Yozu, Qi An, Tomomichi Oya,

Shouhei Shirafuji, Akihiro Jino, Kyoichi Miura, Giovanni Martino, Denise Berger, Ichiro Miyai, Jun Ota, Yury Ivanenko, Andrea d' Avella, Kazuhiko Seki (2022). Muscle synergy analysis yields an efficient and physiologically relevant method of assessing stroke. *Brain Communications*. 2022 4 fcac200.

27. Kubota R, Okubo R, Ikezawa S, Matsui M, Adachi L, Wada A, Fujimaki C, Yamada Y, Saeki K, Sumiyoshi C, Kikuchi A, Omachi Y, Takeda K, Hashimoto R, Sumiyoshi T, Yoshimura N. Sex differences in social cognition and association of social cognition and neurocognition in early course schizophrenia. *Front Psychology* 2022;13:867468.

28. Yamada Y, Sueyoshi K, Yokoi Y, Inagawa T, Hirabayashi N, Oi H, Shirama A, Sumiyoshi T: Transcranial direct current stimulation on the left superior temporal sulcus improves social cognition in schizophrenia: An open-label study. *Front Psychiatry* 2022 ;13:862814.

29. Yamada Y., Inagawa T., Hirabayashi N, Sumiyoshi T: Emotion recognition deficits in psychiatric disorders as a target of non-invasive neuromodulation: a systematic review. *Clin EEG Neurosci*. 2022;53:506–512.

30. Eiji Takasawa, Mitsunari Abe , Hirotaka Chikuda, Takashi Hanakawa. A computational model based on corticospinal functional MRI revealed asymmetrically organized motor corticospinal networks in humans. *Communications Biology*. 2022. 5(1):664.

31. Akito Kosugi, Yosuke Saga, Moeko Kudo, Masashi Koizumi, Tatsuya Umeda

and Kazuhiko Seki (2023). Time course of recovery of different motor functions following a reproducible cortical infarction in non-human primates. *Front Neurol*. 14 1094774 2023.

#### <著書>

1. Sumiyoshi C, Narita Z, Inagawa T, Yamada Y, Sueyoshi K, Hasegawa Y, Shirama A, Hashimoto R, Sumiyoshi T. Facilitative effects of transcranial direct current stimulation on semantic memory examined by text-mining analysis in patients with schizophrenia. In Catone M, Lanza G, Ranieri F, Opie GM, Lanza CG (Eds). *Non-Invasive Brain Stimulation in the Study and Modulation of Metaplasticity in Neurological Disorders*. Lausanne: Frontiers Media. 2021. pp. 45–53
2. 辻本憲吾, 水野勝広. 【脳血管障害の診断・治療の進歩とリハビリテーション診療】半側空間無視に対する最新のリハビリテーション治療. *MEDICAL REHABILITATION* 264号 Page35–43, 2021
3. 加藤研太郎. (2021) 脊髄小脳変性症. 諸橋 勇, 有馬 慶美, 加藤 研太郎(編). *神経障害理学療法学* pp196–214
4. 水野勝広. 【神経疾患を克服する-わが国の戦略(2)】研究手法の最新の話 題 ニューロリハビリテーション. *Clinical Neuroscience* 39 卷 10号 Page1260–1263, 2021
5. 水野勝広. 【空間認知のニューロサイエンス】空間認知障害の治療 半側空間



無視のリハビリテーション. *Clinical Neuroscience* 40 巻 1 号 Page111-114, 2022

6. 鬼頭伸輔:「日本医師会雑誌」第 151 巻・特別号(2)生涯教育シリーズ 103 『精神疾患診療』. うつ病に対する neuromodulation (rTMS 療法). 日本医師会. 株式会社診断と治療社. 2022 年 10 月 15 日、4 ページ.

7. Yamada Y., Sumiyoshi T.: Transcranial direct current stimulation and social cognition impairments of schizophrenia; Current knowledge and future perspectives. In Costa A., Villalba E. (Ed). *Horizons in Neuroscience Research. Volume 46.* Nova Science Publishers, New York, 2022, pp. 143-170

8. 山田悠至、成田 瑞、平林直次、住吉太幹: 非侵襲的脳刺激による認知機能改善. 鬼塚俊明、橋本亮太 編「精神医学領域の論文を読みこなすキーワード100!」, 新興医学出版、東京、p.122-23, 2022

9. 原貴敏, 安保雅博, 原寛美, 高橋忠志: エビデンスに基づくボツリヌス治療 上肢・下肢痙縮に対するリハビリテーションの最適化のために 第1章,1-3 ボツリヌス治療の施注技術と注意点(超音波エコーガイド、筋電針)、第3章,ボツリヌス治療とリハビリテーション メジカルビュー社 2022.

10. 原貴敏: Monthly Book MEDICAL REHABILITATION 脳血管障害の片麻痺患者へのリハビリテーション治療マニュアル. 全日本病院出版会、2022、28、59-67.

11. 原貴敏、言語障害のリハビリテーション 失語症に対する TMS 治療とリハビリテーション、総合リハビリテーション 2022、11、1321-1330.

12. 原貴敏: 知っておきたい神経科学のキーワード 13. ワーキングメモリー、*Clinical rehabilitation* 2023、3、288-294.

〈分担研究課題〉ニューロモデュレーション手  
技の神経疾患リハビリテーション治療への応  
用に関する研究

研究分担者

国立精神・神経医療研究センター病院

身体リハビリテーション部

原貴敏、水野勝広、辻本憲吾、西田大輔、中

村拓也、板東杏太、吉田智美

### 【緒言】

半側空間無視の神経メカニズムとして、注意ネットワークの左右半球間の不均衡が原因であるという説が有力である。これまでの先行研究では、健常者に対して右後部頭頂葉領域に経頭蓋磁気刺激または経頭蓋直流電流刺激により、一過性の無視様症状が誘発されることが示されている。そこで、我々は左右半球間の不均衡を経頭蓋直流電流刺激で生じさせることにより、無視様症状が誘発され、注意ネットワークの安静時機能的結合が変化するかを検討した。また、本年度からは、神経筋疾患に伴う歩行障害に対するニューロモデュレーション手法はいくつかあるが、最適な治療手法の確立が求められている。そのため、動作解析装置(VICON)の設置、ワイヤレス筋電計を用いて、神経筋疾患患者における痙縮・歩行障害の詳細な分析を行うことことで最適な治療手法の確立を検討した。

### 【方法】

本研究は健常成人 19 名(男性 8 名、女性 11 名、平均年齢 28.6±7.3 歳)を対象とした。経頭蓋直流電流刺激の陽極電極は左後部頭頂葉、陰極電極は右後部頭頂葉に配置し、2mA で 20 分間刺激した。刺激前後で、半側空間無視評価で用いられる2種類の視覚探索課題と安静時磁気共鳴画像を測定した。解析は課題

の反応時間と背側および腹側注意経路の安静時機能的結合、課題の反応時間と安静時機能的結合間の相関を算出し、刺激前後で比較を行った。一方で、歩行解析においては、遺伝性痙性対麻痺、脊髄小脳変性症、シャルコー・マリー・トゥース病などに対して、歩行解析を行った。これにより歩行時の異常筋活動を同定することとした。

### 【結果】

2種類の視覚探索課題において左標的に対する反応時間が刺激後では刺激前と比較して有意に延長した。安静時機能的結合は、刺激後では背側注意経路が有意に増加し、腹側注意経路が有意に減少した。また、背側注意経路と腹側注意経路間の安静時機能的結合に有意な負の相関が認められた。さらに、1種類(選択的注意課題)の左標的に対する反応時間と背側および腹側注意経路の安静時機能的結合間に有意な相関が認められた。一方で歩行解析にデータに基づいてボツリヌス療法を実施したところ、関節可動域の改善や歩行時における持続収縮筋の筋活動の変化が認められ、この手法が歩行再建として有効である可能性が示された。

### 【考察】

両半球の後部頭頂葉領域への経頭蓋直流電流刺激は、電極下の皮質領域の興奮性が変化することにより、注意経路全体の結合性が変化し、無視様症状が誘発されることが示唆された。この結果は、無視の原因が注意経路の半球間不均衡であるという仮説とも一致する。一方で歩行解析においては、これまで同定できなかった神経筋疾患における歩行時の異常筋活動と、どの標的筋の同定が可能であ

ることがわかった。

#### 【結語】

本研究は、健常者において皮質局在刺激が脳局在機能の変化だけでなく、皮質ネットワークの変化も誘発することを示した初めての研究である。この知見は、半側空間無視などの注意障害の神経機構を明らかにし、様々な注意障害のリハビリテーション戦略を開発するために重要である。また歩行解析においては、三次元動作解析や表面筋電図を用いた歩行時の痙性を評価しボツリヌス療法の施注選択を行うことは、治療効果を最大限に発揮し、歩行機能の改善に寄与する可能性が示唆された。

#### 研究成果(原著論文、学会発表、政策提言)

##### 学会発表

Neural correlates of spatial attention bias: changes of resting-state functional connectivity in the attention networks during neglect-like deficits induced by transcranial direct current stimulation in healthy adults. Society for Neuroscience. 2022

原貴敏 シンポジウム 4「ニューロモジュレーションによる精神・神経疾患克服への領域横断的アプローチ」脳損傷後高次脳機能障害に対するニューロモジュレーション第 44 回日本生物学的精神医学会(BPCNP/NPPP4 学会合同年会)、東京、2022 年 11 月 4-6 日.

##### 論文発表

Kengo T, Nishida D, Tahara M, et al. Neural correlates of spatial attention bias: Changes in functional connectivity in attention networks associated with tDCS. *Neuropsychologia*. 2022;177:108417.

〈分担研究課題〉**気分障害のニューロモデュレーション療法に関する研究(ECT)**

**国立精神・神経医療研究センター病院**

**精神科 鬼頭伸輔、野田隆政、林大祐**

**緒言**

精神疾患に対する脳刺激療法は、薬物療法と相補的な役割を果たしてきた。中でも電気けいれん療法(electroconvulsive therapy, ECT)は、高い治療効果と即効性を有する治療法である。自殺念慮が切迫している症例や薬物療法を行っても改善が得られない症例に対して推奨される。一方、現在までに、ECTの刺激条件に関する報告や少数例の探索的研究は行われているが、包括的観察研究は報告されていない。

本研究では、後ろ向き観察研究を行い、ECTの治療効果、副作用と患者の臨床特性との関連を明らかにする。得られた知見をもとに、関連学会の適正使用指針やガイドラインに反映させ、本邦の政策提言とすることを目的とする。

**方法**

当院でECTを受けた患者を対象とし、患者カルテを調査し、その有用性を検証する。試験デザインは、単施設後ろ向き観察研究である。ECTの治療効果は、患者カルテを調査し、研究者が患者の機能障害をECT前後で0～4、計5段階でスコアリングする。対象患者の年齢、性別、診断、入院期間、重症度、社会生活機能障害度と入院中に実施された電気けいれん療法の施行回数、治療期間、刺激条件および有害事象の有無について調査する。患者の各臨床特性をもとに、ECTの治療効果に寄与する因子について各種回帰分析を行い、治療効果、副作用と患者の臨床特性との

関連を明らかにする。予定する研究対象者数は350～400例である。

**結果および結言**

研究計画を立案し、令和2年6月倫理委員会の承認を得た。令和2年3Qから令和3年1Qにかけてデータ収集を行い、令和3年2Q～4Qにデータ解析を行う。令和4年に成果発表し、論文作成・投稿を行う予定である。本研究に関連する下記の研究成果を発表した。

**研究成果(原著論文、学会発表、政策提言)**

1. 野田隆政: けいれん療法の近未来. 高出力ECT機器への期待. 第118回日本精神神経学会学術総会、2022年6月
2. 鬼頭伸輔: けいれん療法の近未来. 磁気けいれん療法(MST). 第118回日本精神神経学会学術総会、2022年6月
3. 鬼頭伸輔: うつ病と双極性障害におけるパーソナルリカバリーについて考える. ニューロモデュレーション療法の立場から. 第118回日本精神神経学会学術総会、2022年6月
4. 鬼頭伸輔: 磁気刺激療法と最新のトピックス. 第19回日本うつ病学会総会・第5回日本うつ病リワーク協会年次大会、2022年7月
5. 野田隆政: 電気けいれん療法(ECT)の基礎と実践. 日本精神神経学会、第16回ECT講習会、2022年9月
6. 沖田恭治ら: 電気けいれん療法(ECT)による脳内ミクログリア活性の変化: 予備的研究(ポスター発表). PBCNP4学会合同年会、2022年11月
7. 鬼頭伸輔: うつ病のニューロモデュレーション療法—広がるうつ病治療の選択肢—

- (ランチョンセミナー). 第 52 回日本臨床神経生理学会学術大会、2022 年 11 月
8. 鬼頭伸輔: 高齢者のうつ病に対する電気けいれん療法・反復経頭蓋磁気刺激療法. 第 41 回日本認知症学会学術集会・第 37 回日本老年精神医学会、2022 年 11 月
  9. Matsuda Y, et al: Repetitive transcranial magnetic stimulation for residual depressive symptoms after electroconvulsive therapy in an elderly patient with treatment-resistant depression. *Psychiatry Clin Neurosci Rep* 1: e11, 2022.
  10. Baba H, et al: Guidelines for Diagnosis and Treatment of Depression in Older Adults: a Report from the Japanese Society of Mood Disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 76: 222-234, 2022.
  11. Yamazaki R, et al: Early electroconvulsive therapy in patients with bipolar depression: A propensity score-matched analysis using a nationwide inpatient database. *J Affect Disord* 312: 245-251, 2022.
  12. 林大祐ら: 磁気けいれん療法. *臨床精神医学* 51: 1183-1188, 2022.
  13. 鬼頭伸輔: 「日本医師会雑誌」第 151 巻・特別号(2)生涯教育シリーズ 103『精神疾患診療』. うつ病に対する neuromodulation. 日本医師会. 株式会社診断と治療社. 2022 年 10 月
  14. 野田隆政: 精神科診療のピットフォール. 総論電気けいれん療法(ECT). *精神医学* 64: 532-536, 2022.
  15. 反復経頭蓋磁気刺激の安全性に関する提言(日本臨床神経生理学会 2022 年)
  16. 反復脊髄神経磁気刺激の安全性に関する提言(日本臨床神経生理学会 2022 年)
  17. 高齢者のうつ病治療ガイドライン英語版(日本うつ病学会 2022 年)
  18. 高齢者のうつ病治療ガイドライン改訂版(日本うつ病学会 2022 年)

〈分担研究課題〉脳神経疾患におけるニューロモデュレーションのエビデンス創出

分担研究者:高橋 祐二

国立精神・神経医療研究センター  
病院・脳神経内科

研究協力者:雑賀玲子 1)、大庭真梨 2)、小居  
秀紀 2)、野田隆政 3)、鬼頭伸輔 3)

1)国立精神・神経医療研究センター・病院・脳  
神経内科、2)同臨床研究・教育研修部門、3)  
同精神科

## 緒言

脳神経疾患の治療においては薬物療法が中心であるが、それだけでは十分に解決できない'Unmet needs'が依然数多く存在する。特にパーキンソン病においては、うつ・不安、痛みといった非運動症状に対する治療の患者満足度は運動症状に比して低い。本研究では、ニューロモデュレーションの手法を用いて、これらの Unmet needs を解決し、治療法に関する新たなエビデンスを創出することを目的とする。本研究により、脳神経疾患に対するニューロモデュレーションのエビデンスが創出され、ガイドラインの改訂に貢献し、患者 QOL の向上に資する。将来的には、本研究に立脚した特定臨床研究・医師主導治験を展開することを目標とする。

## 方法

初年度はパーキンソン病のうつ・不安症状の現状分析を行い、経頭蓋磁気刺激法(TMS)の治療計画立案のための基盤的情報を収集する。分析に基づき TMS のプロトコルを作成する。2 年目以降は RCT の実施に向けた準備を進める。具体的には、まずはパイロットスタディを行い、効果判定を行うとともに、最適

な刺激条件の探索を行う。最終年度は RCT を実現することを目標とする。

## 結果

初年度に PD 患者にはうつ・不安症状が高頻度に合併することを明らかにし、不安を呈する症状の多くはうつを合併していないという PD 患者の特性を明らかにした。次年度は、PD のうつ・不安症状に対する TMS の有効性と安全性の検証を目指したランダム化二重盲検偽刺激対照比較試験(TMS-PD 試験)のプロトコルを作成した。東京大学、東京慈恵会医科大学との多施設共同研究の研究計画を立案して AMED エビデンス創出研究に応募した。書類審査は通過してヒアリングまで進んだものの結果的には不採択であった。最終年度は、パイロット試験の実施可能性を検討し、TMS の効果量に関する基礎データを取得する為の研究デザインを立案した。

## 考察

TMS-PD 試験の実施のためには、まずはパイロット試験を実行し、TMS の効果量に関する基礎データを取得することが必要である。そのデータを元に必要症例数試算・パワー計算を行い、TMS-PD 試験のプロトコルを改定する必要がある。

## 結論

PD-TMS の治験プロトコルを作成した。今後パイロット試験を行い効果量に関する基礎データを取得して、RCT を目指す。

参考文献 なし

〈分担研究課題〉難治性不随意運動症に対する脳神経外科ニューロモジュレーションのエビデンス創出

研究分担者:

木村唯子, 岩崎真樹

国立精神・神経医療研究センター病院

脳神経外科

#### 【諸言】

脳深部刺激療法(DBS)はパーキンソン病、ジストニア、振戦といった不随意運動症に適応がありその有効性は確立されている。一方、難治性トゥレット症候群に生じる重度チックに対してもDBSの効果が知られているが、その長期的有効性や安全性はまだ十分に明らかになっていない。トゥレット症候群はDSM-Vで神経発達症群に分類され、強迫性障害(チック関連)を合併することも多い。自然寛解の可能性や、精神症状への影響などから、手術リスクと効果を十分考慮した慎重な手術適応が求められる。本研究では、難治性トゥレット症候群に対するDBSの効果を明らかにし、その適応基準の標準化を目指す。

重度のトゥレット症候群では、チックや不随意運動症による外傷や、通学就労が妨げられるなど生活に多大な支障をきたしている症例も多い。本研究の成果によって適切なDBS治療が確立することで、患者の身体損傷のリスクが減り、社会進出が進むなど大きな意義が期待される。また、将来的にうつ、強迫性障害、認知症など精神科領域の疾患に脳神経外科ニューロモジュレーションを導入する際の倫理的課題や実施可能性に対する知見が得られる。

#### 【方法】

重度チックを伴う難治性トゥレット症候群に対してDBSを実施した患者の診療情報を後方視的に収集し、DBSの治療効果や安全性を明らかにするとともに、その適応基準を標準化し、ガイドライン等策定に向けたエビデンスを構築する。

DBS非実施群との比較により自然経過、予後予測因子を探る。精神科との連携を図り、衝動性など精神的要素に対する効果も検討する。また、強迫神経症や重度抑うつに対する脳神経外科ニューロモジュレーション(定位的凝固術、DBS、VNSなど)の倫理的課題や実施可能性について調査を行う。

#### 【結果】

2020年から2022年度は、トゥレット症候群に対するDBS7件、パーキンソン病に対するDBS8件、本態性振戦に対するDBS1件、ジストニアに対するDBS3件が実施された。DBSを含む定位機能外科手術への適応判断には脳神経内科との合同カンファランスを月1回定期開催を行い判断された。

コロナ禍で全国的に手術件数が減少していた時期においてもトゥレット症候群に対する外科治療への社会的注目は高く、手術症例は減少することはなかった。

これまで当院では連続39症例のトゥレット症候群に対してDBSが実施された。DBSによって、YGTSSは1年後に平均50.6%、術後3年時点で58.7%低下し、術前と比べて有意な改善であった。一方で、デバイス感染が10.2%で生じていた。

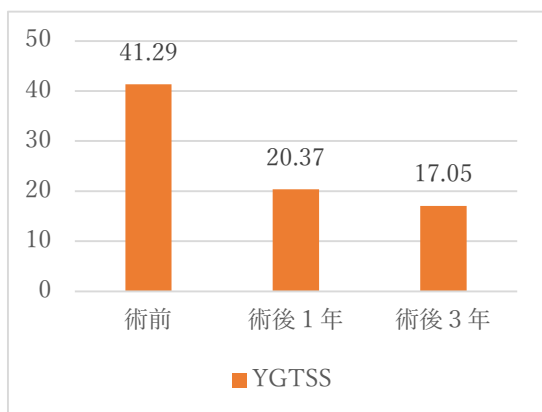


図:術前後におけるチック重症度スコア (YGTS)の変化

強迫性障害(OCD)に対する外科治療の臨床研究の実施に向けて、精神科鬼頭伸輔部長、臨床研究支援部と月1回の定期相談を実施した。予想される患者数や手術適応の基準、倫理的配慮、DBSデバイス管理の在り方などを議論し、将来的な適応拡大への模索を行っている。日本定位・機能神経外科学会に働きかけ、企業に対して臨床研究への支援を要望した。

#### 【考察】

難治性トゥレット症候群に対するDBSの効果については既に多数の報告があるものの、長期的な効果と安全性のエビデンスが確立していない。現在、フロリダ大学が主催する Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Working Group による症例登録が進行しており、これまでに世界中から350例を超える症例が蓄積されている。NCNPも2017年から参加し、15例の登録を行っている。現在、米国ではHDE(humanitarian device exemption)を適用する形で限られた施設で本治療が保険適応となっているが、レジストリの成果をもってFDA承認を得る交渉が続けられている。ま

た、同様の国際グループがトゥレット症候群に対するDBS実施にかかるガイドラインを論文発表している。

わが国では、平成30年度AMED難治性疾患実用化研究事業「難治性トゥレット症候群に対する脳深部刺激治療(DBS)のエビデンス創出」によって、多施設の治療成績が後方視的に収集された。登録された29例のうち、自傷を伴うチックを有する症例において手術による症状改善率が大きい傾向にあることが明らかとなっている。

また今後わが国でも継続的にデータを収集し、本治療の長期的な有効性と安全性を明らかにする必要がある。DBSを実施しない患者も登録するという点は、国際グループとは一線を画すユニークな点である。盲検ではないものの、内科的治療との比較検討が期待される。また、わが国のDBSは全ての施設で現在視床CM-Pf核をターゲットにしており、国際グループに比べて治療条件がコントロールされたデータが得られる。

本研究の成果をもって学会に働きかけ、将来的にはガイドラインへの収載を目指す。保険収載および改正には、新たなエビデンスとともにガイドラインでの位置づけが重視されるようになっている。

#### 参考文献

1. Kimura Y, Iijima K, Takayama Y, et al. Deep Brain Stimulation for Refractory Tourette Syndrome: Electrode Position and Clinical Outcome. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2021;61:33-39.
2. 木村 唯子, 岩崎 真樹:【精神科領域におけるニューロモデュレーションとその応



用】トウレット症候群に対する脳深部刺激療法の効果と実際. 臨床精神医学 49: 789-795, 2020

3. Schrock LE, Mink JW, Woods DW, et al. Tourette syndrome deep brain stimulation: a review and updated recommendations. *Mov Disord* 2015;30:448-471.
4. Deeb W, Rossi PJ, Porta M, et al. The International Deep Brain Stimulation Registry and Database for Gilles de la Tourette Syndrome: How Does It Work? *Front Neurosci* 2016;10:170.
5. 木村唯子, 岩崎真樹 et al. 重度かつ難治のトウレット症候群に対する脳深部刺激療法の効果に関する因子. 機能的脳神経外科 61(2022)97-102.

〈分担研究課題〉ニューロモデュレーション治療が運動器に及ぼす影響に関する研究—脊髄刺激療法を中心に—

松井彩乃

国立精神・神経医療研究センター病院  
整形外科

【緒言】精神神経疾患患者に発生する疼痛は、原疾患との鑑別が困難であり、また疾患特異的な疼痛の病態が十分把握されているとは言い難い。当院では全国的にも精神神経疾患の疼痛診療に対する経験が深く、特に脊髄刺激療法では多施設にはない経験を多く有している。当院の診療の現状を明らかにするとともに、アルゴリズムを確立し、将来的な多施設共同研究によるエビデンス構築の準備を行う。

【方法】当院通院中のパーキンソン病患者のうち難治性疼痛を有し脊髄刺激療法を実施した患者に対し、刺激開始前後での床反力による歩行パラメーター分析(アニマ社製 Walkway)を行った症例を対象とした。低頻度 Tonic 刺激を行った8名(低頻度刺激群)と高頻度 BurstDR 刺激を行った8名(高頻度刺激群)について、各パラメーターの変化を観察した。

【結果】低頻度刺激群では歩行速度の改善と共に立脚期時間、両脚支持期時間の改善と、ケイデンス及び歩行速度の改善がみられた。高頻度刺激群では歩行速度、ストライド長の改善みられたが、ケイデンス、及び時間因子(立脚期時間、遊脚期時間、両脚支持期時間)には有意差がみられなかった。

【考察】

パーキンソン病では一般に、歩行速度、ケイデンスの低下、ストライド長短縮、両脚支持期

時間の延長が起こることが知られている<sup>(1)</sup>。パーキンソン病に対する脊髄刺激療法では実施前後で歩行速度や姿勢の改善がみられることが知られているが<sup>(2,3)</sup>、歩行パラメーターの詳細な報告はない。

疼痛に対する脊髄刺激療法では低頻度刺激と高頻度刺激では治療メカニズムが異なることが知られており、特に高頻度刺激群では疼痛の内側系への作用により脳のdACC(背側前帯状回)が活性化されることが確認されている<sup>(4)</sup>。dACCは疼痛の情動系への連絡と共に、プラセボ効果や学習を司る中枢との連絡が確認されており、疼痛のみならず運動学習への何等かの影響が示唆される。今回低頻度刺激と高頻度刺激で改善したパラメーターが異なることから、歩行に対しても異なるメカニズムが作用した可能性がある。

【結論】パーキンソン病の難治性疼痛治療としての脊髄刺激療法により、疼痛の改善と共に歩行の改善もみられており、そのメカニズムは低頻度刺激と高頻度刺激では異なる可能性が示唆された。

【参考文献】

1. Svehlik M, Zwick EB, Steinwender G, Linhart WE, Schwingenschuh P, Katschnig P, et al. Gait analysis in patients with Parkinson's disease off dopaminergic therapy. Arch Phys Med Rehabil. 2009;90(11):1880-6.
2. Agari T, Date I. Spinal cord stimulation for the treatment of abnormal posture and gait disorder in patients with Parkinson's disease. Neurol Med Chir (Tokyo). 2012;52(7):470-4.
3. de Andrade EM, Ghilardi MG, Cury RG, Barbosa ER, Fuentes R, Teixeira MJ,

et al. Spinal cord stimulation for Parkinson's disease: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2016;39(1):27-35; discussion

4. 4. De Ridder D, Vanneste S. Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation: Different and Common Brain Mechanisms. *Neuromodulation.* 2016;19(1):47-59.

＜分担研究課題＞経頭蓋直流刺激の精神疾患治療における有用性に関する研究

分担研究者

所属 国立精神・神経医療研究センター

精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部

職名 部長 氏名 住吉 太幹

【緒言】

経頭蓋直流電気刺激(tDCS)とは、頭皮上に置いた電極から 1-2mA 程度の微弱な電流を流すことで脳の神経活動を修飾する、簡便で低侵襲な電気刺激法である。主として左前頭部への陽性刺激でうつ病や統合失調症の幻聴・陰性症状に対する改善効果が報告されている。われわれはこれまで、統合失調症の認知機能障害に対する左前頭部への tDCS が、陽性症状、運動機能、言語記憶、言語流暢性などを改善することを確認した。一方、患者の社会機能に影響を及ぼすとされる社会認知機能(心の理論、表情認知など)への tDCS の影響に関する知見は乏しい。社会認知の神経基盤としては、前頭前野-上側頭回-扁桃体からなる脳内神経ネットワークが注目される。以上の背景より、今回、左側上側頭回/溝をターゲットとした tDCS が、統合失調症患者の社会認知を改善するか調べた。

【方法】

本研究は NCNP 臨床研究審査委員会の承認を得て行った(「統合失調症の社会認知機能障害に対する経頭蓋直流電気刺激の効果に関するパイロット研究」CR18-003)。対象は国立精神・神経医療研究所センター(当センター)病院を受診した統合失調症患者とした。本研究は当センターなどの倫理委員会で承認され、参加者全員から書面による同意を得て行った。tDCS 施行は、アノード(陽極)電極を F3 に置く手法を用い、5 日間で 10 回の 2 mA 刺激を行った(Yamada et al, 2021)。社会認知の評価には、Social Cognition Screening Questionnaire (SCSQ) (Kanie et al 2014), Facial Emotion

Selection Test (FEST)(Hagiya, Sumiyoshi et al 2015)を用いた。

【結果】

目標症例数 15 名の患者から得たデータに基づき、左側上側頭回/溝への tDCS 陽極刺激が、統合失調症の社会認知機能を改善することを初めて見出した。本研究の成果は、同英文専門誌に公表し(Yamada et al, *Front Psychiatry* 2022)、国際学会で発信した(Yamada et al, *Int Congress Clin Neurophysiol* 2022 Geneva)。

【結論】

今回、社会認知の脳内基盤に基づき、上側頭回/溝への複数回 tDCS 施行が、統合失調症患者の社会認知機能を向上させる可能性を、世界で初めて報告した。本研究の知見は、患者の社会復帰に向けた tDCS など低侵襲性脳刺激法の合理的な運用を促進する。

【参考文献】

- 1) Kubota R, Okubo R, Ikezawa S, Matsui M, Adachi L, Wada A, Fujimaki C, Yamada Y, Saeki K, Sumiyoshi C, Kikuchi A, Omachi Y, Takeda K, Hashimoto R, Sumiyoshi T, Yoshimura N. Sex differences in social cognition and association of social cognition and neurocognition in early course schizophrenia. *Front Psychology* 2022;13:867468.
- 2) Yamada Y, Sueyoshi K, Yokoi Y, Inagawa T, Hirabayashi N, Oi H, Shirama A, Sumiyoshi T: Transcranial direct current stimulation on the left superior temporal sulcus improves social cognition in schizophrenia: An open-label study. *Front Psychiatry* 2022 ;13:862814.
- 3) Yamada Y., Inagawa T., Hirabayashi N, Sumiyoshi T: Emotion recognition deficits in psychiatric disorders as a target of non-invasive neuromodulation: a systematic review. *Clin EEG Neurosci.* 2022;53:506-512.



## ＜分担研究課題＞神経筋疾患患者を対象とした筋シナジー解析の技術支援

分担研究者 関 和彦

(所属) 国立精神・神経医療研究センター  
神経研究所モデル動物開発研究部

### 緒言

本研究班の目的は、NCNP 病院において運動異常を呈する異なった疾患患者の筋シナジー解析をおこなうための技術支援を行う。疾患横断的な運動異常の定量評価を確立し、さらに、筋シナジーフィードバックを用いた新たな治療法の開発を支援する。主としてヒトの近縁種であるマカクサルにおける実験結果をヒトに演繹する手法を用いる。

表記疾患における異常運動の評価は定性的に行われる場合が多く、定量的評価が求められている。しかし現実には疾患別に、医師による定性評価に留まる事例が大多数である。運動異常を各種疾患の表現型として捉えた場合、それらの疾患横断的な評価軸の確立は、疾患横断的な病態解明に発展する点で有意義である。

筋シナジーを用いた神経筋疾患の運動異常の評価は近年国内外で始まっているが、数は少ない。また、疾患横断的な評価、また疾患横断的な神経基盤を視野に入れた研究は殆ど報告されていない。

本研究班では、これまでヒトの近縁種であるマカクサルを対象に、各種運動時における筋シナジー解析技術を開発し、その神経基盤について報告してきた。また、文部科学省基盤研究の枠組みで、上記の解析をヒトに応用するための技術や装置の開発を完成した。これらの背景から、昨年度は NCNP リハビリ、整形外科、脳外科と連携し、NCNP 病院にこの解析を導入する準備を進めてきた。

### 方法と結果

本年度は、まず、身体リハビリテーションの神経基盤の解明に有効と考えられる筋シナジー解析を用いて、身体損傷(腱付け替え)モデルサルを対象とした、リハビリテーション効果の検証を行なった。具体的には、総指伸筋と浅指屈筋を付け替える手術を行なったサルに対して、把握運動のリハビリテーション介入を行い、埋め

込み型筋電図記録により、運動の回復と筋シナジー変化の時系列の比較を行なった。その結果、把握運動の成績は術後急速に回復する(early adaptation)が、一方、把握時の異常運動は継続され、その後、異常行動が消失する 2 phase の変化を示した。また early adaptation と late adaptation では筋シナジーの時間活動パターンに顕著な変化が認められた。この結果から、筋シナジー解析は身体リハの効果評価に有効であることが示された。

また、上記と並行して、モデル動物で所有していた Vicon 社製のモーションキャプチャシステム一式を、病院のリハビリ室へレンタルし、セットアップするための支援を行なった。その結果、上記筋シナジー解析結果と動作解析結果を照合することが可能になり、より、高精度は身体リハ評価が可能になった。

### 今後の展望

筋電図計測はより多チャンネル化が必要であるが、今後、筋電と動作の同時解析ができるメリットを生かした、本質的なリハビリテーション研究が NCNP において進展することを期待する。

### 研究発表

1. Tetsuro Funato, Noriaki Hattori, Arito Yozu, Qi An, Tomomichi Oya, Shouhei Shirafuji, Akihiro Jino, Kyoichi Miura, Giovanni Martino, Denise Berger, Ichiro Miyai, Jun Ota, Yury Ivanenko, Andrea d'Avella, Kazuhiko Seki (2022). Muscle synergy analysis yields an efficient and physiologically relevant method of assessing stroke. *Brain Communications*, Volume 4, Issue 4, 2022, fcac200, 09 August 2022.
2. Akito Kosugi, Yosuke Saga, Moeko Kudo, Masashi Koizumi, Tatsuya Umeda and Kazuhiko Seki (2023). Time course of recovery of different motor functions following a reproducible cortical infarction in non-human primates. *Front Neurol.* 2023; 14: 1094774. Published online 2023 Feb 9. doi: 10.3389/fneur.2023.1094774

### 知的所有権の出願・取得状況

なし

〈分担研究課題〉精度の高いブレイン・マシン・インターフェース(BMI)技術の開発

分担研究者

所属 国立精神・神経医療研究センター

IBIC先進脳画像研究部

職名 部長 氏名 阿部 十也

### 緒言

R3 年度より「双方向性のニューロモデュレーション機構の解明と臨床応用の基盤整備」の分担に参加した。本研究課題では、運動麻痺患者のブレイン・マシン・インターフェース(BMI)治療法開発の前段階として、その神経回路基盤の解明を行う。BMI とは、運動麻痺患者の意図を脳波信号から解読して、患者を代行して機械を操作する技術のことである。研究対象者が心の中で運動を想像すると、大脳中心溝近傍から観察される $\alpha$ 、 $\beta$ 周波数帯域の脳波律動(ミュー波)が変化する。機械はこの脳波変化を感知して操作する。どの神経回路を動員して自分の脳波律動を調整しているのか未だ十分に理解できていない。

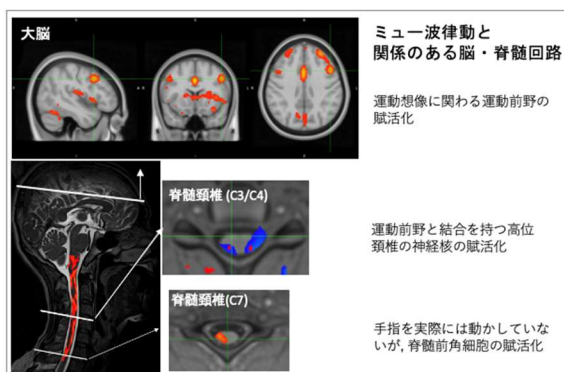
我々はミュー波脳波律動の調整に脳皮質だけでなく脊髄神経回路を巻き込んでいると仮説を立てた。運動想像と関係のある一次運動野や運動前野は脊髄神経回路とシナプス結合を持つ。頸髄全損傷の患者では運動想像時のミュー波の空間的分布が中心溝に局在せず頭頂葉にかけて広い範囲で観察される。脊髄神経回路と脳回路との結合がミュー波の局在化に関わるとのヒントを得た。我々は脳脊髄神経活動を計測する技術を現有する(Takasawa & Abe et al., 2022 Communications Biology)。この技術を応用し

てミュー波脳波律動の調整に関わる脳脊髄神経回路を同定する。

### 方法と結果

脊髄神経活動を評価する MRI 機能画像法(cs-fMRI)を独自に開発した。この技術を用いて運動実行、運動想像の最中の脊髄、脳神経活動のマッピングを行う手法を開発した。ミュー波脳波律動の連動に関係した脳回路同定のための解析を別研究課題と並行して行った。まず安静時条件で脳波 MRI 同時計測データを20名収集した。時系列脳波データから $\alpha$ 、 $\beta$ 周波数帯域のパワーの変動を算出し、その変動と相関する MRI 神経活動を全脳で検索する解析を行った。10名分の粗々の解析で $\alpha$ 、 $\beta$ 周波数帯域それぞれでミュー波パワー変動と相関する神経回路を観察した(下図の大脳の神経活動マッピングを参照)。

以上の解析技術を実装して運動想像時のミュー波脳波律動のパワーと連動する脳脊髄回路の活動を観察する実験を開始した。一例データで脳と脊髄の神経活動を観察した。脊髄高位頸髄(C3/C4レベルに相当)および頸髄C7の脊髄神経活動が観察された。大脳と並行して脊髄神経回路の賦活化を示唆する結果であった。今後、症例数を増やすとともに、大脳と脊髄神経回路との機能的結合を観察する。



## 参考文献

Eiji Takasawa †, Mitsunari Abe †\*, Hirotaka Chikuda, Takashi Hanakawa\*. A computational model based on corticospinal functional MRI revealed asymmetrically organized motor corticospinal networks in humans. *Commutations Biology*. 2022. 5(1):664. doi: 10.1038/s42003-022-03615-2. (†は共同筆頭著者、\*は共同責任著者)



## 〈分担研究課題〉ニューロモデュレーションの治療および研究における倫理的課題の検討と倫理支援

国立精神・神経医療研究センター  
臨床研究支援部 生命倫理室  
有江文栄

### 緒言

ニューロモデュレーションの治療及び臨床研究推進のためには、臨床及び研究支援体制を整えることが不可欠である。しかし、この分野における倫理問題の明確化と、研究倫理の支援体制についての検討は十分に行われていない。

そこで本分担研究では、ニューロモデュレーションの治療および研究における生命倫理的課題の調査を行うとともに、特定の治療・研究における臨床・研究倫理支援の窓口を設置し、助言を行う体制を整えた。

### 方法

1. ニューロモデュレーションの治療及び研究における生命倫理的課題に関する文献等調査と国際会議への陪席及び会議レポートのレビュー

2. 研究者の研究倫理支援体制の構築

本プロジェクトに参画中の研究者を対象に、研究倫理相談窓口を設置するとともに、これまでの研究倫理相談内容の調査を行った。

### 結果

1. ニューロテクノロジーの倫理的問題に関するIBCの報告書では、情報収集及び、臨床におけるニューロモデュレーションに着目しIBCのレポートの提言についてレビューを行った結果、研究の文脈では、脳データの有用性等の研究成果が無差別やプライバシー保護等の対象とすべきであるという点や偶発的所見についても他の脳神経画像を取りあつかう研究分野と同様の懸念が示されている。研究対象者への利益が保証されなければならないという報告があるが、ニューロモデュレーション技術のリスク評価、安全性に関するエビデンスの構築も必要である。また、この技術を使用する上で公正性についても議論されているところである(アクセスの公平性)。

2. 研究倫理相談支援体制の構築

現在、臨床研究相談窓口や生命倫理室へ直接相談が行える体制は整えられている。これまでの相談実績のうち、ニューロモデュレーションに特化した相談はなされていないが、相談案件全体の内、本分担研究に関連があるものとして、ICの手続きやデータの利活用、個人情報取扱いがあげられた。

### 考察

ニューロモデュレーション技術の生命倫理の課題は、治療と研究では異なる部分もあるが、研究の文脈においてもリスクの評価や安全性に関するエビデンスだけでなく、対象者への利益が保証されることが重要であり、単に利益とリスクの比較考慮の枠に収まるものではないと考える。研究と医療の混同というリスクも考慮しなければならないが、難治性の疾患と同様に本人への利益を最大限考慮することは倫理的観点から指示され得る。その他自律性の尊重や人格の尊重は、治療や研究に参加する時点だけではなく、参加中にこそ配慮しなければならないという特徴がより明らかである。

研究倫理支援について、ニューロモデュレーション技術を用いた研究は慎重に進められるべきではあるが、より研究が促進されるよう、必要な倫理支援を検討する必要がある。センター外の施設における倫理支援の実態と、倫理支援における他施設との連携も検討し、研究者のニーズについて情報を共有する必要がある。

### 結論

ニューロモデュレーションに特化した生命倫理の課題について先行研究が十分あるとは言えないが、文献調査を継続しつつ、関連学会や国際会議等の場で情報の収集及びコミュニティとの情報共有等にも努めていく必要があるだろう。

生命倫理室や臨床研究相談窓口を通して、研究の倫理的側面から支援を実施しているが、ニューロモデュレーションの研究に特化した相談は殆どない。よって、他機関との連携を図り情報の共有をおこなっていくことを早急に進めるべきであろう。

2—3 Basic and clinical study for elucidating the mechanism and establishing infrastructure for clinical application of interactive neuromodulation treatments.

National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

Takatoshi Hara, Shinsuke Kito, Yuji Takahashi, Masaki Iwasaki, Ayano Matsui, Tomiki Sumiyoshi, Kazuhiko Seki, Mitsunari Abe, Fumie Arie

The aim of this study is to investigate the mechanism and the best clinical operation of neuromodulation therapy in patients with neurologic and psychiatric disorders. The achievements of this year are as follows.

#### 1. Research on the application of neuromodulation techniques to rehabilitation treatment of neurological diseases

We performed tDCS on bilateral parietal lobes in healthy subjects to temporarily reproduce a neglect-like effect, and analyzed the correlation between changes in resting-state functional connectivity (rsFC) on functional MRI and changes in a spatial exploratory task during this condition. We found a significant correlation between rsFC in the right dorsal attentional network and performance in the exploratory task. The results were consistent with the hypothesis that unilateral spatial neglect is caused by an interhemispheric imbalance in the attentional network.

In order to investigate the effects of neurorehabilitation on neuromuscular diseases such as Parkinson's disease, spinocerebellar degeneration, and muscular dystrophy, we developed systems for a motion analysis and muscle synergy analysis with wireless electromyography.

#### 2. Research on Neuromodulation Therapy for Mood Disorders

Brain stimulation therapy for mental illness has played a complementary role to pharmacotherapy. In particular, electroconvulsive therapy (ECT) is a treatment with high efficacy and rapid onset. It is recommended for cases where suicidal ideation is imminent or for cases where improvement cannot be achieved with medication. However, while reports on the stimulation conditions of ECT and exploratory studies on a small number of cases have been conducted, no comprehensive observational studies have been reported. In this study, a retrospective observational study was conducted to clarify the relationship between the therapeutic effects and side effects of ECT and the

clinical characteristics of patients. Patients who received ECT at our hospital were investigated by reviewing their medical records to verify its usefulness. The trial design was a single-center retrospective observational study. The therapeutic effects of ECT were scored on a 0-4 scale by the researcher based on the patient's functional disability before and after ECT, which was investigated by reviewing the patient's medical records. The study investigated the age, sex, diagnosis, length of hospital stay, severity, social functioning disability level, number of ECT treatments during hospitalization, treatment duration, stimulation conditions, and presence or absence of adverse events for the target patients. Based on the various clinical characteristics of the patients, various regression analyses were conducted to identify factors contributing to the therapeutic effects of ECT and to clarify the relationship between therapeutic effects, side effects, and patient clinical characteristics. The planned number of study subjects is 350-400.

### 3. Generating evidence for neuromodulation therapy for intractable movement disorders.

Severe Tourette syndrome with accompanying severe involuntary movement disorder can greatly impair a patient's ADL, but there are still cases where treatment is difficult. While DBS has been performed worldwide for refractory Tourette syndrome and its effectiveness is widely recognized, many aspects of how DBS works and its effects are still unknown. In addition, the indications and techniques for DBS have not been standardized. Therefore, the accumulation of clinical information on DBS-treated patients, the construction of evidence for the formulation of guidelines, and the verification of prognostic factors for treatment effectiveness should be pursued. At the same time, the effectiveness of DBS for psychiatric elements such as impulse control, which is easily associated with Tourette syndrome, should be investigated by collaborating with psychiatrists. During the research period, DBS implantation surgery was performed in six patients with refractory Tourette syndrome. One patient required removal due to infection, but the others had good treatment response. A retrospective study was conducted on 25 patients who underwent DBS at four domestic facilities (21 patients at NCNP), and the results of the treatment course and patient questionnaire were analyzed using a repeated-measures mixed-effects model. The results revealed that the improvement rate of symptoms was significantly higher in the group of patients with tics that severely affect their daily lives, such as self-harm and property damage. In

other words, even patients with the most severe tics showed good treatment response to DBS.

4. Establishing evidence of the effectiveness of neuromodulation for neurological disorders.

The satisfaction of patients with Parkinson's disease (PD) regarding non-motor symptoms such as depression, anxiety, and pain is lower than that for motor symptoms. This study aims to address these unmet needs and generate new evidence on treatment through the use of neuro-modulation techniques. A protocol was developed for a randomized, double-blind, sham-controlled trial (TMS-PD trial) to investigate the effectiveness and safety of transcranial magnetic stimulation (TMS) for depression and anxiety symptoms in PD patients, based on the collection of fundamental information for TMS treatment planning. In order to conduct the TMS-PD trial, a pilot study is necessary to obtain baseline data on the effect size of TMS. A clinical trial protocol for PD-TMS was created, and a pilot study will be conducted to obtain basic data on effect size, with the aim of conducting a randomized controlled trial (RCT) in the future.

5. Study on spinal cord stimulation therapy for pain associated with neuropsychiatric disorders.

This study examined Parkinson's disease patients who underwent spinal cord stimulation therapy for intractable pain, and analyzed their walking parameters using a Walkway system that measures floor reaction force before and after the start of stimulation. Eight patients received low-frequency tonic stimulation (low-frequency group), while the other eight received high-frequency BurstDR stimulation (high-frequency group), and changes in each parameter were observed. The low-frequency group showed improvements in walking speed, stance phase time, swing phase time, cadence, and stride length. The high-frequency group showed improvements in walking speed and stride length, but there were no significant differences in cadence or temporal factors (stance phase time, swing phase time, and double support time). Spinal cord stimulation therapy for intractable pain in Parkinson's disease patients was found to improve not only pain but also walking, and the mechanism of improvement may differ between low-frequency and high-frequency stimulation.

6. Study on the effectiveness of transcranial direct current stimulation in the treatment of psychiatric disorders.

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive electrical stimulation method that modulates brain neural activity by delivering weak electrical currents of approximately 1-2mA from electrodes placed on the scalp. We have previously confirmed that tDCS applied to the left prefrontal cortex improves positive symptoms, motor function, language memory, and language fluency in patients with schizophrenia who have cognitive impairments. However, there is limited knowledge regarding the effects of tDCS on social cognitive function (such as theory of mind and facial recognition), which is known to affect patients' social functioning. In this study, we investigated whether tDCS targeting the left superior temporal gyrus/sulcus improves social cognition in patients with schizophrenia. We found, for the first time, that anodal tDCS to the left superior temporal gyrus/sulcus improves social cognitive function in patients with schizophrenia.

#### 7. Technical assistance for muscle synergy analysis in patients with neuromuscular diseases.

The purpose of this research group is to provide technical support for analyzing muscle synergy in patients with various diseases exhibiting movement disorders at NCNP Hospital. The aim is to establish a disease-crossing quantitative evaluation of movement disorders and support the development of new treatment methods using muscle synergy feedback. The method used to extrapolate experimental results in macaques, which are closely related to humans, to humans. Muscle synergy analysis, which is considered effective in elucidating the neural basis of physical rehabilitation, was used to verify the rehabilitation effect on a model monkey with physical damage (tendon transfer). Significant changes in the temporal activity patterns of muscle synergy were observed between early adaptation and late adaptation. As a result, muscle synergy analysis was shown to be effective in evaluating the effect of physical rehabilitation.

#### 8. Development of high-precision EEG brain-machine interface (BMI) technology.

BMI is a technology that decodes the intention of movement in patients with motor paralysis from their brainwave signals and operates a machine on their behalf. When a research subject imagines movement in their mind, the alpha and beta frequency band brainwave rhythms (mu waves) observed from the vicinity of the central sulcus in the brain change. The machine detects these brainwave changes and operates accordingly.

The neural circuits that are mobilized to adjust one's own brainwave rhythm during motor imagery are not yet fully understood. The researchers hypothesized that the adjustment of mu wave brainwave rhythms involves not only the cerebral cortex but also the spinal neural circuits. The primary motor cortex and premotor cortex, which are involved in motor imagery, have synaptic connections with spinal neural circuits. In patients with complete cervical spinal cord injury, the spatial distribution of mu waves during motor imagery is observed over a wide range from the central sulcus to the parietal lobe, rather than being localized to the central sulcus. The researchers applied this technology to identify the neural circuits involving spinal neural activity that are related to the adjustment of mu wave brainwave rhythms. They developed a unique MRI functional imaging method (cs-fMRI) to evaluate spinal neural activity. In parallel with another research project, they conducted analyses to identify brain circuits related to the coordination of mu wave brainwave rhythms. They calculated the power fluctuation of the alpha and beta frequency bands from the time-series brainwave data and searched for MRI neural activity that correlated with these fluctuations throughout the brain. They plan to increase the number of cases and observe the functional connection between the brain and spinal neural circuits in the future.

#### 9. Examination of ethical issues and ethical support in the treatment and research of neuromodulation

To promote the clinical use and research of neuromodulation, it is essential to establish a support system for clinical and research purposes. However, the ethical issues in this field have not been sufficiently clarified, and there has been little discussion on the support system for research ethics. Therefore, in this study, we conducted a survey on the ethical issues of neuromodulation therapy and research and established a consultation system for clinical and research ethics support for specific treatments and research. While there is not yet enough previous research on the ethical issues specific to neuromodulation, we will continue to conduct literature surveys and strive to gather information and share it with the community at related conferences and international meetings. Although we have been providing support from the ethical aspect of research through the bioethics office and clinical research consultation, there are few consultations that are specifically tailored to neuro modulation research. Therefore, it is urgently necessary to promote cooperation with other institutions and share information as soon as possible.