

### 5-3 認知機能、身体機能に対する機能再建に着目したニューロモデュレーションの機序解明と臨床応用に向けての基盤整備原貴敏

#### 1. 研究目的

神経疾患・精神疾患に対しては、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)、brain-machine interface(BMI)、末梢神経機能的電気刺激(funcional electrical stimulation: FES)、電気痙攣療法(electroconvulsive therapy: ECT)、神経疾患に対する深部脳刺激(deep brain stimulation: DBS)、脊髄刺激(spinal cord stimulation :SCS)などのニューロモデュレーション(NM)手法が幅広く臨床応用されている。またプリズム療法やボツリヌス療法などのように bottom up に脳の可塑性を誘導する手法もリハビリテーション領域に広く用いられている。これらの手法は、個々に適応疾患、適応手法が設定されているが、各疾患や各障害に対する一対一の改善にとどまらず、その脳可塑性を誘導する過程で波及効果により、他の障害に対する改善効果も期待されると報告されている。そのため、本研究では、認知機能・身体機能の機能再建に着目し、これら NM 手法の改善メカニズムの解明や治療技術の向上について研究を行う。また病院と研究所と相互連携することで、新たな治療開発・臨床応用をシームレスに行える研究基盤を整備する。

#### 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

有江文栄

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

### 3. 研究成果

#### 1) 神経疾患に対する機能再建に着目したニューロモデュレーションの確立

身体機能に対する障害に対しては、上肢の機能再建や、歩行再建に着目し、top-down 型の NM と bottom-up 型の NM を組み合わせることにより、より大きな機能の向上が期待できると仮定されるが、その効果について過去の検証されたことはない。神経疾患における機能障害に対する NM を組み合わせたリハビリテーション治療の確立を検討した。高次脳機能障害の対する rTMS の実施に向けて、倫理面また過去の研究データから実施体制の構築を検討した。神経疾患の自発性低下に対する rTMS の効果と忍容性に関して検討し、過去の報告からシステマティックレビューを行った。これによると AD, PPA, MCI、脳卒中に対して、その効果があることが示された。この内容はトロント大学のメンバーと共同で執筆し論文化した。今後は、本邦においてもその実証を行っていく必要があると考えられる一方で、脳活動の変化を同時に計測し、効果メカニズムの解明にもつなげる必要があると考えられた。

難治性てんかん術後に生じる歩行障害に対して、カスタムメイドの油圧ダンパーを備えた装具を小児用に開発した。難治性てんかんに関しては、術後の麻痺による上肢機能障害、歩行障害に対するリハビリテーション手法が確立していない。今回、油圧ダンパーを備えた装具を作成し、症例に応じて実用化を検討したい。また一般的な難治性てんかん術

後の機能障害についての経過を集積する必要性が考えられた。

またこれらの NM 手法のメカニズムの解明にむけて下肢の運動時における脊髄内の fMRI による賦活を画像化する取り組みを行った。

#### 2) 精神神経疾患へのニューロモデュレーションの臨床応用と新規治療法の開発

精神疾患は、広範な機能障害を呈し患者に著しい苦痛をもたらす。主となる薬物療法、精神療法などの標準治療によっても、症状が遷延し、治療に難渋することが経験される。本分担研究課題では、うつ病、双極性障害、強迫性障害、統合失調症を対象にニューロモデュレーションによる新規治療法の開発を行った。磁気けいれん療法 (MST)、accelarated intermittent theta burst stimulation (aiTBS)、deep TMS (dTMS) などの新規ニューロモデュレーションの開発は、iPNT-UB にて、探索的に有効性および安全性を評価した。EASyS-BD および mTMS-D については、データ収集を継続し、有効性および安全性の評価を行った。他施設と共同し、rTMS、TBS に関するメタ解析を実施する。なお、iPNT-UB、EASyS-BD、mTMS-D のいずれも認定臨床研究審査委員会の承認を得た。iPNT-UB では、総計うつ病 22 例、強迫性障害 3 例を登録した。80 歳代のうつ病患者 2 例に MST を実施し、有効性と安全性を報告した。EASyS-BD では、計 32 例登録した。mTMS-D では、計 29 例

登録した。また、プロトコル論文を投稿した。rTMS、TBSに関するメタ解析を実施し、4編が論文として受理された。

### 3) 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

脳神経疾患においては薬物療法を補完する治療法としてニューロモデュレーションが脚光を浴びている。本研究では下記の課題について治療効果を検証してエビデンスを創出する。①パーキンソン病(PD)のうつ・不安症状に対するrTMS・iTBSの効果と運動症状に与える影響②神経変性疾患における歩行障害のリズム分析と音楽療法による介入。特に本年度は項目②に関して重点的に研究を実施し、脊髄小脳変性症(SCD)の歩行リズム障害の特性を分析し、それを活用した音楽療法の開発に着手した。SCDの歩行リズム分析を進め、歩行リズム比の分布がフラクタル性を反映したPower-law則と対数正規分布の線形結合で表現されることを明らかにした。さらに、運動失調症状により歩行リズムのフラクタル性が崩れること、またPower-law則のべき乗のパラメーターが、SCD患者において正常対照よりも有意に低値を示すことを見出した。本研究で歩行リズムの新たな特性を明らかにしてSCD患者における歩行フラクタル性の減少を見出した。Power-law項におけるべき乗値は、SCDの有用な臨床指標になり得る可能性が示唆された。今後重症度や他の臨床指標との相関を明らかにすると共に、疾患特異性についても検討す

る。さらに、音楽療法の介入によるフラクタル性の変化を追求するとともに、治療最適化を目指した検討を継続する。

### 4) 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

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検討した。

2020年から2023年度に、トゥレット症候群に対するDBS 10件、パーキンソン病に対するDBS 13件、本態性振戦に対するDBS 1件、ジストニアに対するDBS 4件が実施された。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。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く。

#### 5) Hybrid Assistive Limb を用いた neuromodulation の効果の可視化に関する研究

ロボットスーツ HAL (Hybrid Assistive Limb) 両下肢タイプ (サイバーダイン社, 日本) は患者の生体電位信号を読み取って解析し, 円滑な歩行動作となるよう下肢の動作をアシストする装着型ロボットである。2024年1月1日現在, 計10疾患に保険適応が認められており, 臨床の場で使用することが可能である。封入体筋炎は HAL による歩行運動処置が保険適応となっている疾患の一つで, 歩行機能の改善効果が期待されている。今回我々は封入体筋炎患者に HAL による歩行運動処置を実施し歩行機能の改善を見た。

対象患者は4名, 男性3名女性1名, 平均年齢は 59.3 歳, 平均 Berthel Index の平均値は 76.3 であった。歩行パラメータでは2分間歩行テストにて歩行距離が  $55.9 \pm 17.7\text{m}$  から  $65.6 \pm 22.7\text{m}$  に延長した ( $P < 0.05$ )。また10m歩行テストによる歩数は  $32.3 \pm 6.9$  歩から  $28.0 \pm 7.3$  歩に減少し ( $P < 0.05$ )。歩行スピードは時速  $1.5 \pm 0.4\text{km/hour}$  から  $1.7 \pm 0.6\text{km/hour}$  に増加した ( $P < 0.05$ )。

本研究の結果は過去の報告と合致しており, 本研究では CPK 値にて運動負荷量の適正をモニタリングしながら引き

続き症例数を増やし, また歩行動画の解析などの視覚的評価を加えながら封入体筋炎に対する HAL の安全性, 有効性, 継続的効果などを検証していく。

#### 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。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背外側前頭前野 (DLPFC) 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。また, 社会認知の神経基盤をなす前頭前野-上側頭回-扁桃体からなる脳内神経ネットワークに注目し, 左側上側頭回/溝 (STS) をターゲットとした tDCS 陽極刺激が, 社会認知機能 (心の理論など) を改善することを国内外で初めて報告した。以上の知見に基づき今回は, tDCS の陽極設置部位により認知機能及び社会機能の改善効果がどのように異なるか検証した。日常生活技能 (機能的な能力) の向上には, 特に左側 DLPFC への tDCS 陽極刺激が有用であることが示唆された。以上より, 統合失調症患者の臨床症状に応じて, tDCS の陽極刺激を実施する脳領域を選択することが有効である可能性が示された。

## 7) 疾患横断的なニューロモジュレーション効果の評価系確立

本研究班の目的は、NCNP 病院において感覚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、身体リハビリテーション、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。

ヒトにおける脊髄および延髄の fMRI 撮像プロトコルを決定し、サル実験と比較対象なレベルまで撮像精度を向上させた。実験動物における臍移植モデル作成について、投稿論文の洗練化を行った。具体的にはヒト患者の知見をもとにデータを解釈することによって、中枢神経系の適応過程、筋シナジー変化プロセスがより詳細に説明できるようになった。さらに、ヒトの患者を対象とした研究も進捗し、キネマティクスや筋電図と脊髄活動の変化

との間に興味深い連関が観察できた。

今後は IBIC との筋シナジーや感覚ゲーティングに関する共同研究を推進するとともに、整形外科との共同研究の論文化を行う。

## 8) 脳波ブレイン・マシン・インターフェイス技術を用いた運動想起学習の神経基盤の同定

運動麻痺患者のブレイン・マシン・インターフェイス (Brain-Machine Interface, 以下 BMI) 治療法開発の前段階としてその神経基盤の解明を行う。脳と機械を直接連結させ、脳神経活動情報を使用して、機械を操作する技術を BMI と呼ぶ。運動を想起させることで運動関連領域直上に出現する  $7\sim 13\text{Hz}$  の  $\mu$  波を用いる。この  $\mu$  波は随意に調整でき、この手法を利用した BMI 操作が主流である。

先行研究では  $\mu$  波を調整する大脳神経回路が調べられている。しかし、患者研究の知見から大脳だけでなく、脊髄神経活動が  $\mu$  波調整に関わっていると我々は仮説を立て研究を進めた。BMI 技術の最大の問題は、 $\mu$  波の調整能力に上手い下手がある。脊髄損傷患者や脳卒中片麻痺患者は  $\mu$  波操作能力が低下している。また、健常者でも  $\mu$  波操作能力に上手い下手があることから健常者を対象に運動想起時の  $\mu$  波操作能力に着目し、操作能力の違いが脊髄神経活動だけで説明できることを検証した。運動想起中に大脳皮質だけでなく、脊髄神経活動も認められた。運動想起中に  $\mu$  波のパワー値減衰に伴って脊髄

神経活動が増加することが認められた。 $\mu$ 波変化率が大きいほど( $\mu$ 波操作が上手い)、脊髄神経活動が大きく、小さいほど( $\mu$ 波操作が下手)、脊髄神経活動が小さいことが示唆された。

### 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について他機関の生命倫理研究者と情報交換を行い、検討した。また、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だろう。また、ニューロテクノロジーの臨床応用について、文化が異なる地域・国によって懸念の傾向が異なることが報告されているが、日本国内においては明らかになっていない為、今後調査が必要であろう。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。

### 3. 研究結果刊行一覧

#### <論文>

1. Espiritu AI, Hara T, Toledo JK, Blair M, Burhan AM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for apathy in patients with neurodegenerative conditions, cognitive impairment, stroke, and traumatic brain injury: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2023;14:1259481.
2. Kishi T, Sakuma K, Matsuda Y, Kito S, Iwata N: Repetitive transcranial magnetic stimulation for mania: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 25: 160-161, 2023.
3. Matsuda Y, Sakuma K, Kishi T, Esaki K, Kito S, Shigeta M, Iwata N: Repetitive transcranial magnetic stimulation for preventing relapse in antidepressant treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Stimul* 16: 458-461, 2023.
4. 鬼頭伸輔：うつ病への反復経頭蓋磁気刺激療法と最新のトピックス. 日本ステイミュレーションセラピー学会誌

- 4: 11-17, 2023.
5. Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Hatano M, Matsuda Y, Kito S, Iwata N: Repetitive transcranial magnetic stimulation for bipolar depression: A systematic review and pairwise and network meta-analysis. *Mol Psychiatry* (in press).
  6. Yamazaki R, Ohbe H, Matsuda Y, Kito S, Shigeta M, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H: Effectiveness of medical fee revisions for psychotropic polypharmacy in patients with mood disorders in Japan: An interrupted time-series analysis using a nationwide inpatient database. *Asian J Psychiatr* 84: 103581, 2023.
  7. 鬼頭伸輔: ニューロモデュレーションとプラセボ効果. *臨床精神薬理* 26: 845-850, 2023.
  8. Yamazaki R, Matsuda Y, Oba M, Oi H, Kito S: Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy for treatment-resistant depression: A study protocol of a multisite, prospective, non-randomized longitudinal study. *BMC Psychiatry* 23: 437, 2023.
  9. Kishi T, Sakuma K, Matsuda Y, Kito S, Iwata N: Intermittent theta burst stimulation vs. high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 328: 115452, 2023.
  10. Ito A, Hiyoshi F, Kanie A, Maruyama A, Oba MS, Kito S: Feasibility study of virtual reality-based cognitive behavioral therapy for patients with depression: Protocol for an open trial and therapeutic intervention. *JMIR Res Protoc* 12: e49698, 2023.
  11. Noda Y, Miyashita C, Komatsu Y, Kito S, Mimura M: Cost-effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation therapy with antidepressant treatment in patients with treatment-resistant depression in Japan. *Psychiatry Res* 330: 115573, 2023.
  12. 鬼頭伸輔: 反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)の普及と課題. *心と社会* 194: 125-131.
  13. Hayashi D, Igarashi S, Yamazaki R, Matsuda Y, Inagawa T, Kawakami Y, Okita K, Noda T, Sumiyoshi T, Kito S: Magnetic seizure therapy for depression in the very elderly: A

- report of two patients in their 80s. *Asian J Psychiatr* 90: 103806, 2023.
14. 鬼頭伸輔：プラセボ効果をハンドリングする (巻頭言). *日本ステイミュレーションセラピー学会誌* 5 (in press).
  15. Mitsui J, Matsukawa T, Uemura Y, Kawahara T, Chikada A, Porto KJL, Naruse H, Tanaka M, Ishiura H, Toda T, Kuzuyama H, Hirano M, Wada I, Ga T, Moritoyo T, Takahashi Y, Mizusawa H, Ishikawa K, Yokota T, Kuwabara S, Sawamoto N, Takahashi R, Abe K, Ishihara T, Onodera O, Matsuse D, Yamasaki R, Kira JI, Katsuno M, Hanajima R, Ogata K, Takashima H, Matsushima M, Yabe I, Sasaki H, Tsuji S. High-dose ubiquinol supplementation in multiple-system atrophy: a multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 2 trial. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101920.
  16. Togo H, Nakamura T, Wakasugi N, Takahashi Y, Hanakawa T. Interactions across emotional, cognitive and subcortical motor networks underlying freezing of gait. *Neuroimage Clin*. 2023;37:103342.
  17. Matsukawa T, Porto KJL, Mitsui J, Chikada A, Ishiura H, Takahashi Y, Nakamoto FK, Seki T, Shiio Y, Toda T, Tsuji S. Clinical and Genetic Features of Multiplex Families with Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease. *Cerebellum*. Online ahead of print.
  18. Hama Y, Date H, Fujimoto A, Matsui A, Ishiura H, Mitsui J, Yamamoto T, Tsuji S, Mizusawa H, Takahashi Y. A Novel de novo KIF1A Mutation in a Patient with Ataxia, Intellectual Disability and Mild Foot Deformity. *Cerebellum*. Online ahead of print.
  19. Nishikawa N, Iwaki H, Mukai Y, Takahashi Y. Classification of l-DOPA pharmacokinetics shapes and creating a predictive model. *Parkinsonism Relat Disord*. 2023;114:105798.
  20. 高橋 祐二, and 水澤 英洋. 【運動失調症の病態と治療】運動失調症患者のレジストリ Japan Consortium of Ataxias(J-Cat).. *脳神経内科* 99, no. 4 (2023.10 2023): 510-17.
  21. 高橋 祐二, and 水澤 英洋. 【患者レジストリ】運動失調症患者のレジストリ japan Consortium of Ataxias(J-CAT). *神経治療学* 40, no. 1 (2023.01 2023): 17-22.
  22. Izumi M, Kobayashi K, Kajikawa S, Kanazawa K, Takayama Y, Iijima K, Iwasaki M, Okahara Y, Mine S, Iwadata Y, Ikeda A. Focal ictal direct current shifts by a time constant of 2 seconds were clinically useful for resective epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2023 Oct 31. doi: 10.1111/epi.17782. Epub ahead of print.
  23. Roth J, Bergman L, Weil AG, Brunette-Clement T, Weiner HL, Treiber JM, Shofty B, Cukiert A, Cukiert CM, Tripathi M, Sarat Chandra P, Bollo RJ, Machado HR, Santos MV, Gaillard WD, Oluigbo CO,

- Ibrahim GM, Jallo GI, Shimony N, O'Neill BR, Budke M, Pérez-Jiménez MÁ, Mangano FT, Iwasaki M, Iijima K, Gonzalez-Martinez J, Kawai K, Ishishita Y, Elbabaa SK, Bello-Espinosa L, Fallah A, Maniquis CAB, Ben-Zvi I, Tisdall M, Panigrahi M, Jayalakshmi S, Blount JP, Dorfmüller G, Bulteau C, Stone SS, Bolton J, Singhal A, Connolly M, Alsowat D, Alotaibi F, Ragheb J, Uliel-Sibony S. Added value of corpus callosotomy following vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome: A multicenter, multinational study. *Epilepsia*. 2023 Oct 12. doi: 10.1111/epi.17796. Epub ahead of print.
24. Firestone E, Sonoda M, Kuroda N, Sakakura K, Jeong JW, Lee MH, Wada K, Takayama Y, Iijima K, Iwasaki M, Miyazaki T, Asano E. Sevoflurane-induced high-frequency oscillations, effective connectivity and intraoperative classification of epileptic brain areas. *Clin Neurophysiol*. 2023 Jun;150:17-30.
25. Yamamoto K, Baba S, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Iwasaki M, Fujita A, Fukuda H, Mizuguchi T, Kato M, Matsumoto N, Sasaki M. Synchronous heart rate reduction with suppression-burst pattern in KCNT1-related developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsia Open*. 2023 Jun;8(2):651-658.
26. 岩崎真樹、中川栄二、遠山潤、飯田幸治、高橋幸利、中里信和、下竹昭寛、戸田啓介. わが国におけるてんかんセンターの実情と課題. *てんかん研究* 40: 530-540, 2023
27. Yamada Y, Narita Z, Inagawa T, Yokoi Y, Hirabayashi N, Shirama A, Sueyoshi K, Sumiyoshi T: Electrode montage for transcranial direct current stimulation governs its effect on symptoms and functionality in schizophrenia: *Frontiers in Psychiatry* 2023 Oct 4; doi:10.3389/fpsyt.2023.1243859
28. 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 Neurosciences* 2023;54:601-610
29. 吉村直記、和田 歩、住吉太幹: 統合失調症における脳刺激法の位置づけ. 特集「統合失調症の今を知る」*精神科治療学* 38(7): 807-13, 2023
30. 山田悠至, 末吉一貴、和田歩、山田理沙、住吉太幹: 経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) の臨床総論. *精神科* 43:431-36, 2023
31. 和田歩、末吉一貴、山田理沙、住吉太幹: 統合失調症における認知機能障害の意義と治療の展望. 特集「統合失調症診療のフロンティア Part 2」*臨床精神医学* 52(5): 527--33, 2023
32. Wakasugi N, Hanakawa T: It is time to study overlapping molecular and circuit pathophysiologies in Alzheimer's disease and Lewy body disease spectrums. *Front Systems Neurosci* 15:777706, 2021 Nov, doi.org/10.3389/fnsys.2021.777706.
33. Hishikawa K, Yoshinaga K, Togo H, Hongo

- T, Hanakawa T: Changes in functional brain activity patterns associated with computer programming learning in novices. *Brain Struct Funct.* 2023 Sep;228(7):1691-1701. doi: 10.1007/s00429-023-02674-3. Epub 2023 Jul 20. PMID: 37474776
34. Kawanishi H, Hori H, Yoshida F, Itoh M, Lin M, Niwa M, Narita M, Otsuka T, Ino K, Imai R, Fukudo S, Kamo T, Kunugi H, Kim Y. Suicidality in civilian women with PTSD: Possible link to childhood maltreatment, proinflammatory molecules, and their genetic variations. *Brain Behav Immun Health.* 2023 Jun;30:100650. doi: 10.1016/j.bbih.2023.100650.
35. Tomatsu S, Kim G, Kubota S, Seki K: Presynaptic gating of monkey proprioceptive signals for proper motor action. *Nature Communications* 14:6537. 2023, Oct, 10.1038/s41467-023-42077-w
36. Shinji Kubota, Chika Sasaki, Satomi Kikuta, Junichiro Yoshida, Sho Ito, Hiroaki Gomi, Tomomichi Oya, Kazuhiko Seki. Modulation of somatosensory signal transmission in the primate cuneate nucleus during voluntary hand movement. *Cell Rep.* 2024;43:113884.
37. Saeka Tomatsu, GeeHee Kim, Shinji Kubota & Kazuhiko Seki. Presynaptic gating of monkey proprioceptive signals for proper motor action. *Nature Communications*, 14, Article number: 6537 (2023), 25 October 2023
38. Nanami Kohri, Mitsuo Ota, Hikaru Kousaku, Eiko N. Minakawa, Kazuhiko Seki, Ikuo Tomioka. Optimization of piggyBac transposon-mediated gene transfer method in common marmoset embryos. *PLOS ONE*, June 9, 2023, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287065>
39. 青柳 遼, 菱川 賢志, 渋谷 菜里, 水野 泉, 福田 貴則, 井上 裕美. ジノプロストン内服製剤とジノプロストン腔内留置用製剤の分娩誘発予後の比較(原著論文) *日本周産期・新生児医学会雑誌* (1348-964X)59 巻 2 号 Page212-218(2023.09)
40. 阿部 十也:神経科学の素朴な疑問 Q & A 「神経線維の太さが変わるの本当でしょうか？」 *Clinical Neuroscience* 40:7, 904-905, 2022.7.
41. 辻本憲吾, 水野勝広:プリズム適応の基礎とその応用 *Journal of Clinical Rehabilitation.* 32(1):72-77:2023.

#### <著書>

1. 原貴敏. 上下肢に対するボツリヌス治療:ニューロモデュレーションを用いたリハビリテーション治療. *Journal of Clinical Rehabilitation.* 2023; 32:7:709-716.
2. 原貴敏, 安保雅博. リハビリテーション医学・医療における処方作成テキスト 立位歩行訓練(主に脳血管障害に対する). 東京:医学書院,2023年6月
3. 原貴敏. 特別巻 リハビリテーション診療 update. リハビリテーションが必要となる疾患 神経筋疾患 筋疾患. 第152巻 日本医師会雑誌,2023年10月.
4. 原貴敏. 高次脳機能障害ポケットマニュアル 3章高次脳機能障害の評価 1 高次

脳機能障害の評価の流れ、2 どのような評価方法を選択・実施すればよいか 3.注意・ワーキングメモリー、4 章高次脳機能障害のリハビリテーション 1 認知リハビリテーションの考え方、5 章認知機能改善の経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 治療. 東京: 医歯薬出版株式会社, 2023 年 11 月.

5. 原貴敏. 下肢ボツリヌス療法とリハビリテーション医療. 第 3 章 BoNT-A 療法の下肢痙縮に対する EBM. 東京: 新興医学出版社, 2023 年 11 月.
6. 鬼頭伸輔: 内科医にも知ってほしい最近の精神疾患関連トピックス. 反復経頭蓋磁気刺激療法. 『診断と治療』 112 巻増刊号. 診断と治療社. 2024 年 3 月.
7. 高橋 祐二. Basic Neuroscience 生化学(分子生物学) ポリグルタミン病に対する治療戦略.. Annual Review 神経 2023 (2023.06 2023): 27-32.
8. 岩崎真樹. てんかんの外科治療. 精神科レジデント 4(2): 30-32, 2023
9. 岩崎真樹. 大脳半球切除術と大脳半球離断術. 脳神経外科 51(1): 126-132, 2023
10. 岩崎真樹. てんかんの外科治療. 福井次矢、高木誠、小室一成編: 今日の治療指針 2023 年版 医学書院 2023, pp. 973
11. Yamada Y., Sumiyoshi T.: Social cognitive impairments as a target of non-invasive brain stimulation for functional outcomes in schizophrenia. In Wei Wu (Ed). Oxytocin and Social Function. IntechOpen, London, 2023

＜分担研究課題＞神経疾患に対する機能再  
建に着目したニューロモデュレーションの確立

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、西田大輔、宮崎裕大、板東 杏太

松永 彩香、坪内 綾香、上村 亜希子

### 【緒言】

身体機能に対する障害に対しては、上肢の機能再建や、歩行再建に着目し、top-down 型の NM と bottom-up 型の NM を組み合わせることにより、より大きな機能の向上が期待できると仮定されるが、その効果について過去の検証されたことはない。同様に、脳障害に伴う高次脳機能障害や半側空間無視などの認知機能障害に対するリハビリテーションでは、認知リハビリテーションが主流であるが top-down 型の NM にあたる tDCS や bottom-up 型の NM にあたるプリズム療法などを組み合わせた新たな認知リハビリテーションの作用メカニズムや効果に関しては十分検証されていない。神経疾患における機能障害に対する NM を組み合わせたりハビリテーション治療の確立を、病院、研究所とシームレスに連携を行うことで解明していく。

### 【方法】

精神疾患に対して応用されている NIBS に関する神経難病や神経疾患に対する応用に関して検討した。

身体機能面においては、難治性てんかんの術後において、半球離断術などの症例においては、術後に麻痺を呈することがある。これら多くの小児期症例においては、家族の付き添いを必要とするため長期の入院が困難である。

そのため発症早期からリハビリテーションを開始しても、麻痺が完全に回復しない状況での退院もあり、一部の症例においては、のちの評価入院で重度の歩容の乱れが生じていた症例もあった。そのため術後早期のリハビリテーションを促進するリハビリテーション治療の開発を検討した。

### 【結果】

高次脳機能障害の対する rTMS の実施に向けて、倫理面また過去の研究データから実施体制の構築を検討した。神経疾患の自発性低下に対する rTMS の効果と忍容性に関して検討し、過去の報告からシステマティックレビューを行った。2023 年 6 月までの期間を対象として、PubMed、Scopus、PsycINFO などの主要な電子健康データベースで体系的な検索を実施。比較臨床試験とコホート研究、および前後のデザインを含む研究を含めた。結果として、14 研究が抽出され、418 人の患者が対象であった。疾患としては、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、原発性進行性失語症 (PPA)、軽度認知障害 (MCI)、脳卒中、脳外傷であった。AD に対する rTMS については全ての研究で一貫して効果を認める結果であった。PD に関しては統計的に有意な結果は得られていなかった。PPA に関しては単一の RCT 研究で自発性低下に対する有意な結果が得られていた。MCI に対する報告では、3 件の研究が抽出されたが、有意な結果は 1 件のみであった。脳卒中においては、自発性低下に対する有意な改善効果があった。外傷性脳損傷に対しては、有意な関連性は見いだせていなかった。また全体として、使用されたプロトコルの安全性が示されていた。この内容はトロント大学のメンバーと共同で執筆し論文化

した。

難治性てんかん術後に生じる歩行障害においては、術後早期からの離床・立位訓練、歩行訓練が必要となる。これらのリハビリテーションを促進する目的で、カスタムメイドの油圧ダンパーを備えた装具を小児用に開発した(図1)。義肢装具士と共同で油圧ダンパーを備えた長下肢装具(短下肢にも使用可能)を作成した。2種類のサイズを作成し、術後慢性期の患者に装着を行い、歩行速度の向上を確認した。

これらのNM手法のメカニズムの解明にむけて下肢の運動時における脊髄内のfMRIによる賦活を画像化する取り組みを行った。

#### 【考察】

自発性低下に対するrTMSに関して過去の報告からシステムティックレビューを実施し、AD,PPA,MCI、脳卒中に対して、その効果があることが示された。今後は、本邦においてもその実証を行っていく必要があると考えられる一方で、脳活動の変化を同時に計測し、効果メカニズムの解明にもつなげる必要があると考えられる。

難治性てんかんに関しては、術後の麻痺による上肢機能障害、歩行障害に対するリハビリテーション手法が確立していない。今回、油圧ダンパーを備えた装具を作成し、症例に応じて実用化を検討したい。また一般的な難治性てんかん術後の機能障害についての経過を集積する必要性が考えられた。

下肢の運動時における脊髄内のfMRIによる賦活を画像化する取り組みは、今後症例の蓄積をおこなっていく予定である。

#### 【結語】

本研究は、神経疾患に対するNM手法とリハビリテーション治療に関する効果とその応用の確立をめざした研究である。症例確保が難しいこれらの疾患に対する治療として、機能向上に着目した研究は、これまであまり散見されない。top-down型のNM、bottom-up型のNMの双方の有効性を、あらゆる角度から検証していく必要性が求められていると考えられた。



図1:作成した装具

#### 研究成果(原著論文、学会発表、政策提言) 学会発表

・ T Hara, D Nishida, Y Miyazaki, K Hagiwara, T Yamamoto, M Takeuchi, A Tsubouchi, A Matsunaga, A Kamimura, M Yamano, Gait Restoration with Early Brace Therapy Following Postoperative Refractory Epilepsy, the Asia Oceanian Congress of Neurorehabilitation 2023 (AOCNR 2023) Bangkok, Thailand 2023/12/14

・ A. I. Espiritu, T Hara, J K Tolledo, M Blair, A M. Burhan, Repetitive transcranial magnetic stimulation for apathy in patients with neurodegenerative conditions, cognitive impairment, stroke, and traumatic brain injury: A systematic review 11th Canadian Conference on Dementia Toronto Canada 2023年11月2日

## 論文発表

・ Espiritu AI, Hara T, Tolleo JK, Blair M, Burhan AM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for apathy in patients with neurodegenerative conditions, cognitive impairment, stroke, and traumatic brain injury: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2023;14:1259481.

## 分担研究報告

### 精神神経疾患へのニューロモデュレーションの臨床応用と新規治療法の開発

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

精神疾患は、広範な機能障害を呈し患者に著しい苦痛をもたらす。主となる薬物療法、精神療法などの標準治療によっても、症状が遷延し、治療に難渋することが経験される。本分担研究課題では、うつ病、双極性障害、強迫性障害、統合失調症を対象にニューロモデュレーションによる新規治療法の開発を行う。特定臨床研究である統合的プレシジョンニューロモデュレーション療法 (iPNT-UB) にて、探索的に有効性および安全性を評価し、検証的試験のためのデータを蓄積する。先進医療 B である双極性障害への rTMS (EASyS-BD) は、引き続きデータ収集を行う。先進医療 B である維持 rTMS 療法 (mTMS-D) は、参画医療機関を募り、引き続きデータ収集を行う。rTMS、TBS に関するメタ解析を実施し、ガイドライン、指針に資する EBM を構築する。

#### 方法

磁気けいれん療法 (MST)、accelarated intermittent theta burst stimulation (aiTBS)、deep TMS (dTMS) などの新規ニューロモデュレーションの開発は、iPNT-UB にて、探索的に有効性および安全性を評価する。EASyS-BD および mTMS-D については、データ収集を継続し、有効性および安全性の評価を行う。他施設と共同し、rTMS、TBS に関するメタ解析を実施

する。なお、iPNT-UB、EASyS-BD、mTMS-D のいずれも認定臨床研究審査委員会の承認を得ている。

#### 結果および結言

iPNT-UB では、総計うつ病 22 例、強迫性障害 3 例を登録した。80 歳代のうつ病患者 2 例に MST を実施し、有効性と安全性を報告した。EASyS-BD では、計 32 例登録した。mTMS-D では、計 29 例登録した。また、プロトコル論文を投稿した。rTMS、TBS に関するメタ解析を実施し、4 編が論文として受理された。

#### 研究成果 (原著論文、学会発表、政策提言)

1. 鬼頭伸輔：精神神経疾患へのニューロモデュレーション療法. 第 55 回関東機能的脳外科カンファレンス、東京、2023 年 4 月.
2. 鬼頭伸輔：広がるうつ病治療の選択肢：rTMS 療法. 第 6 回日本うつ病リワーク協会年次大会、千葉、2023 年 5 月.
3. 鬼頭伸輔：高齢者のうつ病に対するニューロモデュレーション療法. 第 119 回日本精神神経学会学術総会、横浜、2023 年 6 月.
4. 鬼頭伸輔：治療抵抗性うつ病への反復経頭蓋磁気刺激による維持療法. 第 119 回日本精神神経学会学術総会、横浜、2023 年 6 月.
5. 鬼頭伸輔：rTMS 適正使用指針の改訂. 第 119 回日本精神神経学会学術総会、横浜、2023 年 6 月.
6. 鬼頭伸輔：磁気けいれん療法 (MST). 第 119 回日本精神神経学会学術総会、横浜、2023 年 6 月.

7. 鬼頭伸輔：新型コロナウイルス感染症の罹患後症状における精神症状の病態と治療の最前線（指定発言）. 第 119 回日本精神神経学会学術総会、横浜、2023 年 6 月.
8. 松尾淳子, 林大祐, 五十嵐俊, 松田勇紀, 山崎龍一, 稲川拓磨, 川上裕, 沖田恭治, 藤井猛, 野田隆政, 住吉太幹, 鬼頭伸輔:精神疾患へのニューロモデュレーション療法のための探索的マスタープロトコル: アンブレラ・バスケット試験. 第 119 回日本精神神経学会学術総会、横浜、2023 年 6 月
9. 稲川拓磨, 佐竹直子, 岡野宏紀, 榎田嵩子, 宇佐美貴士, 鶴沼敦, 齊藤勇二, 佐伯幸治, 高野和夫, 宇都宮智, 有賀元, 野田隆政:当院における精神・神経疾患患者に対する新型コロナウイルス感染症診療の変遷. 第 119 回日本精神神経学会学術総会、横浜、2023 年 6 月
10. 野田隆政:精神病性障害急性期における ECT の使いどころ. 第 119 回日本精神神経学会学術総会、横浜、2023 年 6 月林大祐、五十嵐俊、山崎龍一、松田勇紀、松尾淳子、稲川拓磨、川上裕、沖田恭治、藤井猛、野田隆政、住吉太幹、鬼頭伸輔：磁気けいれん療法（MST）により寛解した高齢者うつ病の一例. 第 119 回日本精神神経学会学術総会、横浜、2023 年 6 月.
11. 林大祐、五十嵐俊、山崎龍一、松田勇紀、松尾淳子、稲川拓磨、川上裕、沖田恭治、藤井猛、野田隆政、住吉太幹、鬼頭伸輔：磁気けいれん療法（MST）から電気けいれん療法（ECT）に切り替えた高齢者うつ病の一例.第 119 回日本精神神経学会学術総会、横浜、2023 年 6 月.
12. 鬼頭伸輔：広がるうつ病治療の選択肢：rTMS 療法の臨床と研究開発動向. 第 40 回日本脳電磁図トポグラフィ研究会・第 22 回釧路ニューロサイエンスワークショップ合同学術集会、釧路、2023 年 6 月.
13. 鬼頭伸輔：広がるうつ病治療の選択肢：NCNP での取り組み. NCNP 精神科セミナー. 2023 年 7 月.
14. 鬼頭伸輔：うつ病へのニューロモデュレーション療法と最新のトピックス. 第 460 回国際治療談話会例会、オンライン講演、2023 年 7 月.
15. 鬼頭伸輔：適正使用指針と保険診療. 第 9 回反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）講習会、オンライン、2023 年 7 月.
16. 野田隆政:精神科領域における新医薬品・医療機器開発の現状と課題 中枢神経領域における新医薬品・医療機器の開発を促進するために ～精神科領域、脳神経内科領域の連携も含めて～.第 53 回日本神経精神薬理学会年会、東京、2023 年 09 月
17. 野田隆政:発達障害の小児期から成人期への移行期（トランジション）を考える.第 10 回成人発達障害支援学会横浜学会、横浜、2023 年 10 月
18. 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 18 回 ECT 講習会、東京、2023 年 9 月
19. 鬼頭伸輔：うつ病へのニューロモデュレーション療法：維持 rTMS 療法、磁気けいれん療法. 第 53 回日本臨床神経生理学会学術大会、福岡、2023 年 12 月.

20. 野田隆政:令和5年度難治性精神疾患地域支援体制構築事業による難治性精神疾患研修開催(2023年8~2024年2月)および相談窓口開設(通年)
21. Kishi T, Sakuma K, Matsuda Y, Kito S, Iwata N: Repetitive transcranial magnetic stimulation for mania: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 25: 160-161, 2023.
22. Matsuda Y, Sakuma K, Kishi T, Esaki K, Kito S, Shigeta M, Iwata N: Repetitive transcranial magnetic stimulation for preventing relapse in antidepressant treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Stimul* 16: 458-461, 2023.
23. 鬼頭伸輔: うつ病への反復経頭蓋磁気刺激療法と最新のトピックス. *日本ステイミュレーションセラピー学会誌* 4: 11-17, 2023.
24. Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Hatano M, Matsuda Y, Kito S, Iwata N: Repetitive transcranial magnetic stimulation for bipolar depression: A systematic review and pairwise and network meta-analysis. *Mol Psychiatry* (in press).
25. Yamazaki R, Ohbe H, Matsuda Y, Kito S, Shigeta M, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H: Effectiveness of medical fee revisions for psychotropic polypharmacy in patients with mood disorders in Japan: An interrupted time-series analysis using a nationwide inpatient database. *Asian J Psychiatr* 84: 103581, 2023.
26. 鬼頭伸輔: ニューロモデュレーションとプラセボ効果. *臨床精神薬理* 26: 845-850, 2023.
27. Yamazaki R, Matsuda Y, Oba M, Oi H, Kito S: Maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy for treatment-resistant depression: A study protocol of a multisite, prospective, non-randomized longitudinal study. *BMC Psychiatry* 23: 437, 2023.
28. Kishi T, Sakuma K, Matsuda Y, Kito S, Iwata N: Intermittent theta burst stimulation vs. high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 328: 115452, 2023.
29. Ito A, Hiyoshi F, Kanie A, Maruyama A, Oba MS, Kito S: Feasibility study of virtual reality-based cognitive

behavioral therapy for patients with depression: Protocol for an open trial and therapeutic intervention. *JMIR Res Protoc* 12: e49698, 2023.

30. Noda Y, Miyashita C, Komatsu Y, Kito S, Mimura M: Cost-effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation therapy with antidepressant treatment in patients with treatment-resistant depression in Japan. *Psychiatry Res* 330: 115573, 2023.
31. 鬼頭伸輔: 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の普及と課題. *心と社会* 194: 125-131.
32. Hayashi D, Igarashi S, Yamazaki R, Matsuda Y, Inagawa T, Kawakami Y, Okita K, Noda T, Sumiyoshi T, Kito S: Magnetic seizure therapy for depression in the very elderly: A report of two patients in their 80s. *Asian J Psychiatr* 90: 103806, 2023.
33. 鬼頭伸輔: プラセボ効果をハンドリングする (巻頭言). *日本ステイミュレーションセラピー学会誌* 5 (in press).
34. 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 適正使用指針改訂版 (日本精神神経学会 2023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機序解明と臨床応用

#### 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 特命副院長・脳神経内科診療部長

#### 緒言】

脳神経疾患においては薬物療法を補完する治療法としてニューロモデュレーションが脚光を浴びている。本研究では下記の課題について治療効果を検証してエビデンスを創出する。  
①パーキンソン病(PD)のうつ・不安症状に対する rTMS・iTBS の効果と運動症状に与える影響②神経変性疾患における歩行障害のリズム分析と音楽療法による介入。特に本年度は項目②に関して重点的に研究を実施し、脊髄小脳変性症(SCD)の歩行リズム障害の特性を分析し、それを活用した音楽療法の開発に着手した。

#### 【方法】

SCD 患者9名および正常対照11名に対してウェアラブルデバイスにより歩行リズムデータを取得した。隣接2ステップの歩行時間の比あるいはその逆数を計測してその分布を検討した。さらに、各自の歩行リズムの最頻値を明らかにして、そのリズムに合わせた音楽療法を考案した。SCD 患者4名において音楽療法を実施し、前後の歩行リズムデータを取得して分析を進めた。

#### 【結果】

SCD の歩行リズム分析を進め、歩行リズム比の分布がフラクタル性を反映した Power-law

則と対数正規分布の線形結合で表現されることを明らかにした。

$$y = ax^{-b} + \frac{1-a}{2} \operatorname{erfc}\left(\frac{\log x - \mu}{\sqrt{2}\sigma}\right),$$

さらに、運動失調症状により歩行リズムのフラクタル性が崩れること、また Power-law 則のべき乗のパラメーターが、SCD 患者において正常対照よりも有意に低値を示すことを見出した。

現在論文投稿中である。音楽療法の分析においては、心理面においては好影響を及ぼすものの、実際の歩行リズムについてはむしろフラクタル性が低下する傾向が認められた。

#### 【考察】

本研究で歩行リズムの新たな特性を明らかにして SCD 患者における歩行フラクタル性の減少を見出した。Power-law 項におけるべき乗値は、SCD の有用な臨床指標になり得る可能性が示唆された。今後重症度や他の臨床指標との相関を明らかにすると共に、疾患特異性についても検討する。さらに、音楽療法の介入によるフラクタル性の変化を追求するとともに、治療最適化を目指した検討を継続する。

#### 【結論】

SCD における歩行リズムの分布特性を分析することにより、SCD の新たな臨床評価指標を確立出来る可能性がある。

#### 【参考文献】

なし。

## <分担課題名>

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。

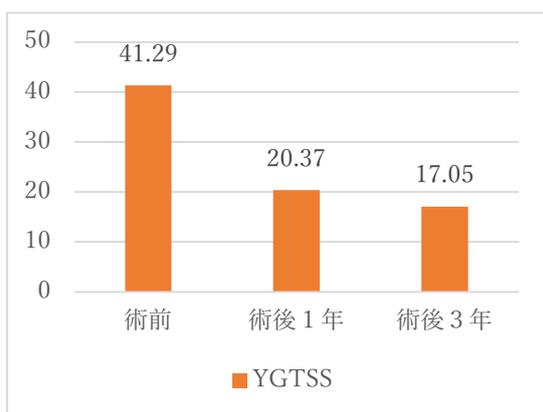
DBS 非実施群との比較により自然経過、予後予測因子を探る。精神科との連携を図り、衝動性など精神的要素に対する効果も検討する。

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 2023 年度は、トゥレット症候群に対する DBS 10 件、パーキンソン病に対する DBS 13 件、本態性振戦に対する DBS 1 件、ジストニアに対する DBS 4 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。

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。また、岩崎と木村は定位・機能神経外科ガイドライン第4版 (一般社団法人日本定位・機能神経外科学会) の編集委員となり、治療抵抗性抑うつと強迫性神経症に対する脳深部刺激療法の記載を担当した。

#### 【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、24 例の登録を行った。現在、米国では HDE

(humanitarian device exemption) の枠組みで限られた施設で本治療が実施されているが、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. 重度かつ難治のトゥレット症候群に対する脳深部刺激療法の効果に関与する因子. *機能的脳神経外科* 61(2022)97-102.

<分担研究課題>Hybrid Assistive Limb を用いた neuromodulation の効果の可視化に関する研究

分担研究者:松井彩乃 国立精神・神経医療研究センター病院 総合外科部整形外科医長

【はじめに】ロボットスーツ HAL (Hybrid Assistive Limb) 両下肢タイプ (サイバーダイナ社, 日本) は患者の生体電位信号を読み取って解析し, 円滑な歩行動作となるよう下肢の動作をアシストする装着型ロボットである。2024年1月1日現在, 計10疾患に保険適応が認められており, 臨床の場で使用することが可能である。

封入体筋炎は筋肉に慢性的な炎症が生じ, 四肢体幹筋力が低下して活動性を制限する疾患で, 典型的には骨格筋細胞内に縁取り空砲と呼ばれる封入体を形成する。発症から数年で歩行補助具が必要となり, 有効な薬物療法は確立されていない。封入体筋炎は HAL による歩行運動処置が保険適応となっている疾患の一つで, 歩行機能の改善効果が期待されている。

今回我々は封入体筋炎患者4名にHALによる歩行運動処置を実施し歩行機能の改善を見た。

【対象と方法】対象者は封入体筋炎で, 通常の保険診療としてHALを実施した患者4名で, いずれも研究参加に際し文書による同意を得た。HAL トレーニングは, 転倒防止装置としてオールインワン歩行器 (サイバーダイナ社, 日本) による吊り下げを行った上で, HAL を装着し, 生体電位信号を下肢に貼付した電極から読み取り, 下肢が軽

く上がるように関節トルクを設定して下肢の振り出し, 立脚動作にスムーズに追従するよう調整した。1日1時間 (装着時間20分を含む) を1回として, 4~9回のトレーニングを2~3週かけて実施した。そのほかのリハビリテーションは実施しなかった。HAL トレーニング前後での歩行機能評価として10m歩行速度, 10m歩行歩数, ケイデンス, 歩幅の計測, 2分間歩行テストを実施した。運動負荷量のモニタリングのため, 血清CPK値をトレーニング実施前後で計測した。結果をt検定にて評価した。

【結果】対象患者は4名, 男性3名女性1名, 平均年齢は59.3歳, 平均Berthel Indexの平均値は76.3であった。2名は自力での起立動作不可能で2名はつかまっても立ち上がる事が出来た。HAL 実施回数は4回から9回 (平均7.2回) であった。皮膚トラブルや転倒, 筋肉痛などの顕著な有害事象はなく運動実施され, CPK値が上昇した患者はいなかった。

歩行パラメータでは2分間歩行テストにて歩行距離が55.9±17.7mから65.6±22.7mに延長した (P<0.05)。また10m歩行テストによる歩数は32.3±6.9歩から28.0±7.3歩に減少し (P<0.05), 歩行スピードは時速1.5±0.4km/hour から1.7±0.6km/hour に増加した (P<0.05)。

【考察】Nakajima らは神経筋疾患に対しHAL トレーニングを行い2分間歩行テストで10%の歩行距離改善が得られることを報告した<sup>(1)</sup>。この報告には封入体筋炎1例が含まれている。Suzuki らは封入体筋炎の3例にHALを8クール実施し, 2分間歩行距離及び6分間歩行距離において改善が得られたことを報告した<sup>(2)</sup>。本研究の結果と合

致しており，本研究では CPK 値にて運動負荷量の適正をモニタリングしながら引き続き症例数を増やし，また歩行動画の解析などの視覚的評価を加えながら封入体筋炎に対する HAL の安全性，有効性，継続的効果などを検証していく。

1. 1. Nakajima T, Sankai Y, Takata S, Kobayashi Y, Ando Y, Nakagawa M, et al. Cybernic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) improves ambulatory function in patients with slowly progressive rare neuromuscular diseases: a multicentre, randomised, controlled crossover trial for efficacy and safety (NCY-3001). *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):304.
2. 2. Suzuki N, Soga T, Izumi R, Toyoshima M, Shibasaki M, Sato I, et al. Hybrid Assistive Limb(R) for sporadic inclusion body myositis: A case series. *J Clin Neurosci.* 2020;81:92-4.

## <分担課題名>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背外側前頭前野 (DLPFC) 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。また、社会認知の神経基盤をなす前頭前野-上側頭回-扁桃体からなる脳内神経ネットワークに注目し、左側上側頭回/溝(STS)をターゲットとした tDCS 陽極刺激が、社会認知機能 (心の理論など) を改善することを国内外で初めて報告した。以上の知見に基づき今回は、tDCS の陽極設置部位により認知機能及び社会機能の改善効果がどのように異なるか検証した。

### 【方法】

対象は国立精神・神経医療研究センター (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 NCNP 臨床研究審査委員会の承認を得て、参加者全員から書面による同意を取得して行った。左側 DLPFC および左側 STS の刺激には、それぞれ陽極電極を F3 あるいは T3 に設置し、5 日間で 10 回の 2 mA 刺激を行った (Narita et al. 2017; Yamada et al, 2021)。神経認知機能の評価には Brief Assessment of Cognition in

Schizophrenia (BACS)(Kaneda, Sumiyoshi et al. 2007)を、社会認知機能の評価には、Social Cognition Screening Questionnaire (SCSQ) (Kanie et al 2014), Facial Emotion Selection Test (FEST)(Hagiya, Sumiyoshi et al 2015)を用いた。また、日常生活技能の評価には UCSD Performance-based Skills Assessment - Brief(UPSA-B)(Sumiyoshi et al. 2014)を使用した。

### 【結果】

左側 DLPFC の陽極刺激:28 名、左側 STS 刺激: 15 名のデータを解析対象とした。

UPSA-B 成績は左側 DLPFC への陽極刺激で有意に改善した ( $d = 0.70, p < 0.001$ )。一方、STS ( $d = 0.02, p = 0.939$ )への同刺激では改善を認めなかった。BACS 成績については、左側 DLPFC への陽極刺激で有意な改善を認めた ( $d = 0.49, p < 0.001$ )。一方、左側 STS への刺激ではそのような効果は認めなかった ( $d = 0.05, p = 0.646$ )。

### 【結論】

上位の機能的転帰である日常生活技能(機能的な能力)の向上には、特に左側 DLPFC への tDCS 陽極刺激が有用であることが示唆された。以上より、統合失調症患者の臨床症状に応じて、tDCS の陽極刺激を実施する脳領域を選択することが有効である可能性が示された。

### 【参考文献】

1. Yamada Y, Narita Z, Inagawa T, Yokoi Y, Hirabayashi N, Shirama A, Sueyoshi K, Sumiyoshi T: Electrode montage for transcranial direct current stimulation governs its effect on symptoms and functionality in schizophrenia: *Front Psychiatry* doi:10.3389/fpsyt.2023.1243859
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.

## <分担研究課題>疾患横断的なニューロモジュレーション効果の評価系確立

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 病院において感覚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、IBIC と関連して、筋シナジーの脊髄内表現、また感覚ゲーティングの脳内機構に関するヒトとサル両方を用いた研究を行った。具体的には、ヒトにおける脊髄および延髄の fMRI 撮像プロトコルを決定し、サル実験と比較対象なレベルまで撮像精度を向上させた。さらにその成果を発表する第一回ジョイントミ

ーティングを教育研修棟で行い、3名の発表者の進捗発表と議論を行った。また整形外科と共同で、実験動物における腱移植モデル作成について、投稿論文の洗練化を行った。具体的にはヒト患者の知見をもとにデータを解釈することによって、中枢神経系の適応過程、筋シナジー変化プロセスがより詳細に説明できるようになった。さらに、ヒトの患者を対象とした研究も進捗し、キネマティクスや筋電図と脊髄活動の変化との間に興味深い関連が観察できた。

### 今後の展望

IBIC との筋シナジーや感覚ゲーティングに関する共同研究を推進するとともに、整形外科との共同研究の論文化を行う。今年度の大きな共同研究の進捗の勢いを失うことなく、次年度の目標達成を目指す。さらに前年度は進捗のなかった脳外科との ECOG 電極を用いた共同研究を進めてゆく。

### 研究発表

1. Shinji Kubota, Chika Sasaki, Satomi Kikuta, Junichiro Yoshida, Sho Ito, Hiroaki Gomi, Tomomichi Oya, Kazuhiko Seki (2023). Modulation of somatosensory signal transmission in the primate cuneate nucleus during voluntary hand movement. *Cell Reports*, 7 March 2024, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113884>
2. Saeka Tomatsu, GeeHee Kim, Shinji Kubota & Kazuhiko Seki (2023). Presynaptic gating of monkey proprioceptive signals for proper motor action. *Nature Communications*, 14, Article number: 6537 (2023), 25 October 2023
3. Nanami Kohri, Mitsuo Ota, Hikaru Kousaku, Eiko N. Minakawa, Kazuhiko Seki, Ikuro Tomioka (2023). Optimization of piggyBac transposon-mediated gene transfer method in common marmoset embryos. *PLOS ONE*,

June 9, 2023,

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287065>

4. 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>脳波ブレイン・マシン・インターフェイス技術を用いた運動想起学習の神経基盤の同定

分担研究者 阿部 十也

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

### 緒言

本研究班の目的は、運動麻痺患者のブレイン・マシン・インターフェイス (Brain-Machine Interface, 以下 BMI) 治療法開発の前段階としてその神経基盤の解明を行う。

脳と機械を直接連結させ、脳神経活動情報を使用して、機械を操作する技術を BMI と呼ぶ。運動を想起させることで運動関連領域直上に出現する 7~13Hz の  $\mu$  波を用いる。この  $\mu$  波は随意に調整でき、この手法を利用した BMI 操作が主流である。

先行研究では  $\mu$  波を調整する大脳神経回路が調べられている。しかし、患者研究の知見から大脳だけでなく、脊髄神経活動が  $\mu$  波調整に関わっていると我々は仮説を立て研究を進めた。

また、BMI 技術の最大の問題は、 $\mu$  波の調整能力に上手い下手がある。脊髄損傷患者や脳卒中片麻痺患者は  $\mu$  波操作能力が低下している。また、健常者でも  $\mu$  波操作能力に上手い下手があることから健常者を対象に運動想起時の  $\mu$  波操作能力に着目し、操作能力の違いが脊髄神経活動だけで説明できることを検証した。

### 方法

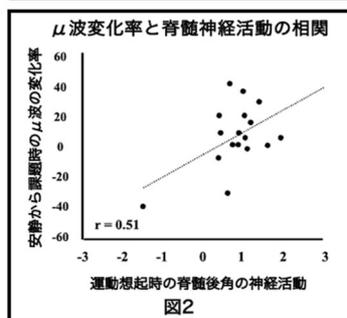
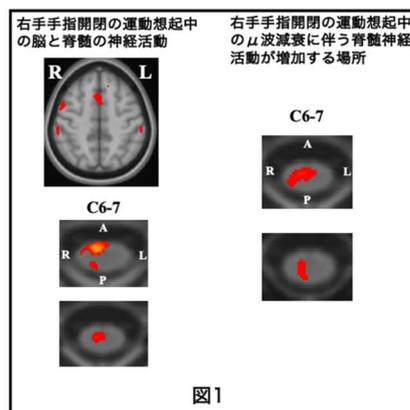
我々は脳脊髄神経活動を計測する技術と解析方法を有している (Takasawa and Abe et al.,

2022 Communications Biology)。

手指開閉運動の実行およびその想起実施中に脳脊髄 fMRI および脳波を同時測定した。現在 20 名のデータを収集している。脳波データは時系列脳波データから運動関連領域の電極である C3 と C4 (10-20 法) から  $\alpha$ 、 $\beta$  周波数帯域のパワー値を算出し、その変動と相関する脊髄神経活動の解析を行なった。

### 結果

右手運動想起中に運動前野および補足運動野、頭頂葉の活動が認められた。脊髄は手指運動の髄節レベルである C6-7 レベルの右側前角および後角に活動が認められた (図 1 左)。脳波との相関では、運動想起時の  $\mu$  波のパワー値減衰に伴って、C6-7 レベルの右側前角および後角の活動が認められた (図 1 右)。安静時から課題時に  $\mu$  波減衰の変化率は脊髄後角の神経活動と正相関が認められた (図 2)。



## 結論

- ・運動想起中に大脳皮質だけでなく、脊髄神経活動も認められた。
- ・運動想起中に  $\mu$  波のパワー値減衰に伴って脊髄神経活動が増加することが認められた。
- ・ $\mu$  波変化率が大きいほど ( $\mu$  波操作が上手い)、脊髄神経活動が大きく、小さいほど ( $\mu$  波操作が下手)、脊髄神経活動が小さいことが示唆された。

## 今後の展望

今後は  $\mu$  波操作が下手な人に対して抹消感覚刺激を実施することで  $\mu$  波操作能力向上を目指して研究を実施していく。

## 参考文献

Eiji Takasawa †, Mitsunari Abe †\*, Hirota 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について他機関の生命倫理研究者と情報交換を行い、検討した。また、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研究会を他機関の研究者らと共同開催し、課題について意見交換・検討した
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発展に伴う ELSI について、シンポジウム及び研究会を他機関と共同企画した。ニューロテクノロジーを臨床応用するための法整備について、「神経法学」という新しい学問分野の構築に取り組んでいることや、当該技術について、文化的、道徳的個人特性に基づく懸念の方向性等の調査結果が共有された。
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、個人情報の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研究や臨床応用について生命倫理の課題は未だ議論がされつくしてはいない。法整備に必要な法学的な学問の構築や、社会とのコミュニケーションも十分とは言えない状況であると言える。

研究の文脈においては、他の技術と同様に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ないと考える。研究と医療の混同という問題もある。

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。

また、ニューロテクノロジーの臨床応用について、文化が異なる地域・国によって懸念の傾向が異なることが報告されているが、日本国内においては明らかになっていない為、今後調査が必要であろう。

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。

5—3 Establish the foundation for the elucidation of neuromodulation mechanisms focusing on the Functional reconstruction of cognitive and physical functions, and towards clinical applications

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

For neurological and psychiatric disorders, a wide range of neuromodulation (NM) techniques are being clinically applied, including transcranial magnetic stimulation (TMS), transcranial direct current stimulation (tDCS), brain-machine interfaces (BMI), functional electrical stimulation (FES) of peripheral nerves, electroconvulsive therapy (ECT), deep brain stimulation (DBS) for neurological disorders, and spinal cord stimulation (SCS). Additionally, methods that induce brain plasticity from the bottom up, such as prism therapy and botulinum therapy, are widely used in the rehabilitation field. While these methods have specific indications and applications set for individual diseases, they are reported not only to improve specific disorders one-to-one but also to have spill-over effects improving other disabilities through the process of inducing brain plasticity. Therefore, this study focuses on the rehabilitation of cognitive and physical functions, investigating the mechanisms of improvement and the advancement of treatment techniques using these NM methods. Furthermore, by coordinating between hospitals and research institutions, we aim to develop a research foundation that allows for the seamless development and clinical application of new treatments.

1. Establishment of neuromodulation focusing on functional reconstruction for neurological diseases

For disorders related to physical function, it is hypothesized that a greater improvement in function can be expected by focusing on functional reconstruction of the upper limbs and gait reconstruction, and by combining top-down NM and bottom-up NM. However, its effectiveness has never been verified. We investigated the establishment of rehabilitation treatment combining NM for functional impairment in neurological diseases. In order to implement rTMS for higher brain dysfunction, we considered ethical aspects and building an implementation system based on past research data. We investigated the effects and tolerability of rTMS on apathy in neurological diseases, and conducted a systematic review of past reports. According to

this study, it was shown to be effective against AD, PPA, MCI, and stroke. In the future, it is thought that it will be necessary to demonstrate this in Japan as well, while simultaneously measuring changes in brain activity and elucidating the effect mechanism.

We developed an orthosis for children with a custom-made hydraulic damper to treat gait disorders that occur after surgery for intractable epilepsy. Regarding intractable epilepsy, rehabilitation methods for upper limb dysfunction and gait disorders due to postoperative paralysis have not been established. We are supposed to create an orthosis equipped with a hydraulic damper and consider its practical use depending on the case. It was also considered necessary to compile the progress of functional disorders after surgery for general intractable epilepsy.

In addition, in order to elucidate the mechanism of these NM techniques, we conducted an effort to image the activation using fMRI in the spinal cord during lower limb movement.

## 2. Clinical application of neuromodulation to neuropsychiatric disorders and development of new treatments

Psychiatric disorders present with a wide range of functional impairments and cause significant suffering to patients. Even with standard treatments such as drug therapy and psychotherapy, the symptoms persist and treatment becomes difficult. In this shared research project, we developed a new treatment method using neuromodulation for depression, bipolar disorder, obsessive-compulsive disorder, and schizophrenia. New neuromodulation developments such as magnetoconvulsive therapy (MST), accelerated intermittent theta burst stimulation (aiTBS), and deep TMS (dTMS) were exploratorily evaluated for efficacy and safety at iPNT-UB. Data collection continued for EASyS-BD and mTMS-D, and efficacy and safety were evaluated. We will conduct a meta-analysis on rTMS and TBS in collaboration with other institutions. Additionally, iPNT-UB, EASyS-BD, and mTMS-D were all approved by a certified clinical research review board. In iPNT-UB, a total of 22 cases of depression and 3 cases of obsessive-compulsive disorder were enrolled. We performed MST on two depressed patients in their 80s and reported its efficacy and safety. A total of 32 patients were enrolled in EASyS-BD. A total of 29 patients were enrolled in mTMS-D. He also submitted a protocol paper. We conducted a meta-analysis on rTMS and TBS, and 4 papers were accepted as papers.

### 3. Creation of evidence for neuromodulation in cranial nerve diseases

For cranial nerve diseases, neuromodulation is attracting attention as a treatment method that complements drug therapy. In this study, we verified the therapeutic effects and create evidence for the following issues. ① Effects of rTMS/iTBS on depression and anxiety symptoms of Parkinson's disease (PD) and their influence on motor symptoms ② Rhythm analysis of gait disorders in neurodegenerative diseases and intervention using music therapy. This year, in particular, we focused our research on item 2, analyzed the characteristics of gait rhythm disturbances in spinocerebellar degeneration (SCD), and began developing music therapy that utilizes the characteristics. We proceeded with gait rhythm analysis of SCD and clarified that the distribution of gait rhythm ratio is expressed by a linear combination of the Power-law law reflecting fractal nature and the log-normal distribution. Furthermore, we found that the fractal nature of the gait rhythm is disrupted by ataxic symptoms, and that the power-law parameter of the Power-law law was significantly lower in SCD patients than in normal controls. In this study, we revealed new characteristics of gait rhythm and found a decrease in gait fractality in SCD patients. It was suggested that the power value in the power-law term could be a useful clinical index for SCD. In the future, we will clarify the correlation with severity and other clinical indicators, and also examine disease specificity. Furthermore, we will continue to pursue fractal changes through music therapy intervention and continue studies aimed at optimizing treatment.

### 4. Creation of evidence for neurosurgical neuromodulation for intractable involuntary movement disorders

Deep brain stimulation (DBS) is indicated for involuntary movement disorders such as Parkinson's disease, dystonia, and tremor, and its effectiveness has been established. On the other hand, DBS is also known to be effective for severe tics that occur in refractory Tourette syndrome, but its long-term efficacy and safety have not yet been fully clarified. Tourette syndrome is classified as a neurodevelopmental disorder in the DSM-V, and is often accompanied by obsessive-compulsive disorder (tic-related). Due to the possibility of spontaneous remission and the impact on psychiatric symptoms, careful surgical adaptation is required, with sufficient consideration of surgical risks and effects. In this study, we clarified the effectiveness of DBS for refractory Tourette syndrome and considered standardization of its adaptation criteria.

From 2020 to 2023, 10 DBS for Tourette syndrome, 13 DBS for Parkinson's disease, 1 DBS for essential tremor, and 4 DBS for dystonia were performed. To date, DBS has been performed for 39 consecutive cases of Tourette syndrome at our hospital. With DBS, YGTSS decreased by an average of 50.6% after 1 year and by 58.7% at 3 years after surgery, which was a significant improvement compared to before surgery. On the other hand, device infections occurred in 10.2% of cases. We will use the results of this research to approach academic societies and aim to include them in guidelines in the future. When it comes to insurance inclusion and revision, new evidence and positioning in guidelines are becoming more important.

#### 5. Research on visualization of neuromodulation effects using hybrid assistive limbs

The robot suit HAL (Hybrid Assistive Limb) dual-limbed type (Cyberdyne Corporation) is a wearable robot that reads and analyzes the patient's bioelectrical potential signals and assists the movement of the lower limbs to achieve smooth walking movements. As of January 1, 2024, insurance coverage has been approved for a total of 10 diseases, and it can now be used in medical settings. Inclusion body myositis (IBM) is one of the diseases for which walking exercise treatment using HAL is covered by insurance, and it is expected to be effective in improving walking function. In this study, we performed walking exercise therapy using HAL on patients with IBM and observed improvements in walking function. Regarding gait parameters, walking distance increased from  $55.9 \pm 17.7$  m to  $65.6 \pm 22.7$  m in the 2-minute walk test ( $P < 0.05$ ). Furthermore, the number of steps in the 10-meter walk test decreased from  $32.3 \pm 6.9$  steps to  $28.0 \pm 7.3$  steps ( $P < 0.05$ ), and walking speed increased from  $1.5 \pm 0.4$  km/h to  $1.7 \pm 0.6$  km/h ( $P < 0.05$ ).

The results of this study are consistent with past reports, and in this study, we increased the number of cases while monitoring the appropriateness of exercise load using CPK values, and added visual evaluation such as analysis of walking videos. We will verify the safety, efficacy, and sustained effects of HAL on IBM.

#### 6. Research on the usefulness of transcranial direct current stimulation in the treatment of mental disorders

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a simple and minimally invasive electrical stimulation method that modifies neural activity in the brain by passing a weak current of about 1-2 mA through electrodes placed on the scalp. It has been

reported that positive stimulation, mainly to the left frontal region, can improve auditory hallucinations and negative symptoms of depression and schizophrenia. We have previously confirmed that tDCS to the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) improves positive symptoms, motor function, verbal memory, and verbal fluency for cognitive dysfunction in schizophrenia.

We also focused on the neural network in the brain consisting of the prefrontal cortex, superior temporal gyrus, and amygdala, which forms the neural basis of social cognition. And we reported that tDCS anodal stimulation targeting the left superior temporal gyrus/sulcus improved social cognitive function.

Based on the above findings, this time we examined how the improvement effects on cognitive and social functions differ depending on the location of the anode of tDCS.

Our results suggest that tDCS anodal stimulation of the left DLPFC is especially useful for improving daily living skills (functional abilities). The above results indicate that it may be effective to select brain regions for anodal stimulation with tDCS depending on the clinical symptoms of schizophrenia patients.

## 7. Establishment of an evaluation system for cross-disease neuromodulation effects

The purpose of this research team is to provide technical support for analyzing muscle synergy in patients with different types of sensorimotor abnormalities at NCNP Hospital. We will establish quantitative evaluation of movement abnormalities across diseases and further support the development of new treatment methods using muscle synergy feedback. We mainly use a method to extrapolate experimental results from macaque monkeys, a species closely related to humans, to humans. This research group has developed a technique for analyzing muscle synergy during various types of exercise in macaque monkeys, and has reported on its neural basis. We have also completed the development of technology and equipment to apply the above analysis to humans. Against this background, we have been preparing to introduce this analysis to NCNP Hospital in collaboration with physical rehabilitation, orthopedics, and neurosurgery departments. We determined an fMRI imaging protocol for the spinal cord and medulla oblongata in humans, and improved the imaging accuracy to a level comparable to monkey experiments. We refined the submitted paper regarding the creation of a tendon transplant model in experimental animals. Specifically, by interpreting data based on findings from human patients, it has become possible to explain in more detail the adaptation process of the central nervous system and the process of muscle synergy change. Furthermore, progress has been made in research on

human patients, and an interesting relationship has been observed between kinematics, electromyography, and changes in spinal cord activity. In the future, we will promote joint research with IBIC on muscle synergy and sensory gating, as well as publish joint research with orthopedics.

#### 8. Identification of the neural basis of motor recall learning using EEG brain-machine interface technology

As a preliminary step to developing a Brain-Machine Interface (BMI) treatment for patients with motor paralysis, we elucidated its neural basis. Previous research has investigated the cerebral neural circuits that regulate  $\mu$  waves. However, based on findings from patient studies, we hypothesized that not only the cerebrum cortex, but also spinal nerve activity is involved in  $\mu$ -wave regulation and proceeded with our research. The biggest problem with BMI technology is that it has both good and bad ability to adjust  $\mu$  waves. Spinal cord injury patients and stroke hemiplegia patients have a decreased ability to manipulate  $\mu$ -waves. In addition, since even healthy people have good and bad  $\mu$ -wave manipulation abilities, we focused on the  $\mu$ -wave manipulation ability of healthy people during motor recall and verified that differences in manipulation ability could be explained solely by spinal nerve activity. During motor recall, not only cerebral cortex but also spinal cord neural activity was observed. During motor recall, spinal nerve activity was observed to increase as the power value of the  $\mu$ -wave attenuated. It was suggested that the larger the  $\mu$ -wave change rate (better  $\mu$ -wave manipulation), the greater the spinal nerve activity, and the smaller the  $\mu$ -wave change rate (lower  $\mu$ -wave manipulation), the lower the spinal nerve activity.

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

To promote neuromodulation treatment and clinical research, it is essential to establish a clinical and research support system. However, the clarification of ethical issues in this field and the support system for research ethics have not been sufficiently examined. Therefore, in this shared research, we exchanged information with bioethics researchers from other institutions and discussed bioethical issues in neuromodulation treatment and research.

Additionally, a point of contact for clinical and research ethics support for specific treatments and research has been established, and a system has been established to

provide advice. It cannot be said that there is sufficient prior research on bioethics issues specific to neuromodulation, so while continuing to research the literature, we are working to collect information and share information with the community at related academic conferences and international conferences.

Additionally, it has been reported that concerns about the clinical application of neurotechnology vary depending on the region and country with different culture, but this is not clear in Japan, so future research will be necessary. Although support is provided from the ethical aspects of research through the Bioethics Office and the Clinical Research Consultation Desk, there is almost no consultation specific to neuromodulation research. Therefore, we should move forward as soon as possible to collaborate with other organizations and share information.