

○プロジェクト研究1962ー2

研究課題 「新規ニューロリハビリテーション戦略の構築と臨床応用」

○研究代表者	医科学センター	教授	河野 豊
○研究分担者	理学療法学科	教授	富田 和秀
	作業療法学科	教授	白石 英樹
	放射線技術科学科	教授	門間 正彦
	付属病院	講師	松下 明
	放射線技術科学科	助教	藤井 義大
	医科学センター	助教	石井 大典
	理学療法学科	助教	青山 敏之
	理学療法学科	助教	山本 哲
	付属病院	技師	石橋 清成
	作業療法学科	助教	唯根 弘

○研究年度 令和2年度

(研究期間) 令和元年度～令和3年度(3年間)

1. 研究目的

本プロジェクトの目的は、ニューロリハビリテーションの神経科学的基盤を明らかにし、先駆的なリハビリテーション手法の開発や臨床応用に向けた科学的なエビデンスを提供することである。本学が有する教育研究機関としての大学と国公立大学では唯一のリハビリテーション専門付属病院を有効に活用することで、茨城県立医療大学独自のニューロリハビリテーションの確立を目指しながら、上記目的を達成する。具体的には以下の3つの課題について研究を進めている。

「課題1」 脳・筋・動作解析を用いた個別評価法の確立

「課題2」 神経修飾作用を持つ適切な脳刺激法の確立

「課題3」 課題1および2を応用した新規治療法の効果を探る研究

2. 研究方法と研究結果

「課題1」 脳・筋・動作解析を用いた個別評価法の確立

① 随意運動時の神経活動パターンの解析（脳波）

本年度は、脳波のネットワーク解析を用いて運動企図時の情報伝達に左右半球差があることを見いだした(Ishibashi ... Kohno, *Exp Brain Res*, under 3rd revision). また、両手運動の種類(左右同期運動, 左右非同期運動)による脳活動の機能的結合の差異をグラフ理論により明らかにした(Noguchi ... Kohno, *J Mot Behav*, under 1st revision).

② 随意運動時の神経活動パターンの解析（機能的磁気共鳴画像法；fMRI）

本学付属病院が有する磁気共鳴断層撮影装置の静磁場強度は1.5Tであり、一般的に研究用として推奨される3T装置での計測パラメータを使用できない。そこで、本学の1.5T装置を用いて健常成人での神経ネットワークを機能的磁気共鳴画像法により捉えるため、1.5T装置での最適な計測パラメータを設計した(Yamamoto ..., Fujii, Monma, Kohno, *FENS Meeting 2020*) (図1)。

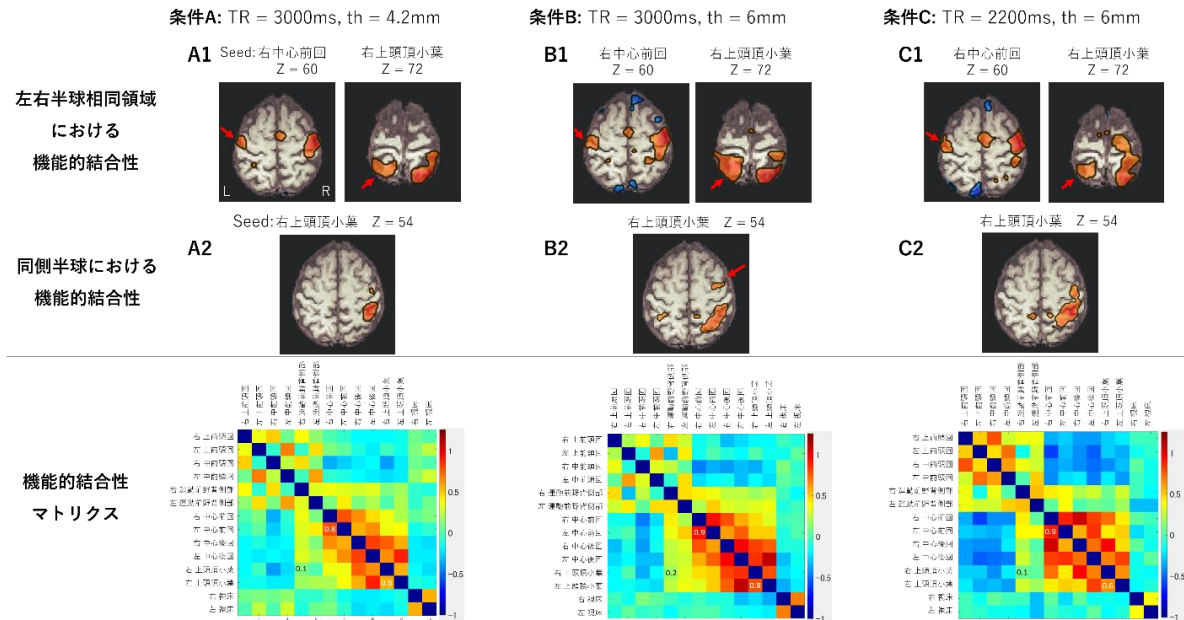


図1 撮影条件A, B, Cにおける代表的なSeed-to-voxel解析の結果および各関心領域間(ROI-to-ROI)解析の機能的結合性マトリクス

③ 筋電のシナジー解析による評価法の確立 (筋電)

脳卒中後の歩行再建にはロボットを用いたリハビリテーション(ロボットリハ)が試みられており、その改善効果が報告されている。一方で、ロボットリハによる歩行能力の改善の背景にあるメカニズムについては、十分に解明されていない。そこで、歩行機能の改善がプラトーに達した脳卒中片麻痺患者1例に対し、ロボットリハによる歩行練習を実施し、その前後での筋活動の変化を筋シナジー解析にて検討した。その結果、ロボットリハによる歩行練習は、通常リハビリテーションによって歩行機能がプラトーに達した脳卒中症例においても、筋活動パターンを変化させることによって、歩行能力を改善させる可能性が示唆された(石橋 ... 河野, 第60回日本運動障害研究会 2021)。

④ 動作解析による運動制御機構の評価 (動作解析)

現在多くの研究で用いられている動作解析法では、主要な体部位にマーカーを貼付し、それらを複数台のカメラで認識・記録する必要がある。こうした解析法は、場所や時間の制限により臨床場面では利用しづらい。そこで、AI技術を用いた動作解析ソフトウェアの開発を行った。

「課題2」 神経修飾作用を持つ適切な脳刺激法の確立

① 末梢神経電気刺激によるニューロモジュレーション効果の検証 (刺激パターンの検討)

末梢電気刺激(PES)は、皮質脊髄路(CST)の興奮性を増加させることが知られている。そこで、電気刺激のパルス振幅、各パルスの幅、総パルス数、および介入時間を等しく統制し、感覚運動系に対するPESのパターンの影響を調べた。その結果、間欠的PESは運動誘発電位の振幅を増加させたが、連続的PESは減少させた。体性感覚誘発電位は、楔状束核に由来すると考えられるP14成分の変化率が、両PES後の運動誘発電位の振幅と正の相関を示した。これらの結果より、間欠的および連続的PESは、CST興奮性に対して、反対的作用を有し、視床から運動皮質(感覚皮質を経由しないで)への経路が、刺激パターンによるCSTの興奮性変化に関与することを示した(Ishibashi ... Kohno, *Neurosci Lett*, in press)。

② 末梢神経電気刺激によるニューロモジュレーション効果の検証 (刺激部位の検討)

回旋腱板を構成する筋は、肩関節の安定性に関与し、他の上肢筋とは構造的および機能的に異なる。神経筋電気刺激(NMES)は、遠位筋の皮質脊髄路(CST)の興奮性の変化(増加または減少)を誘発するが、近位筋である棘下筋で同様の結果が得られるかは不明である。本研究では、棘下筋への15分間のNMESを行った結果、遠位筋とはその構造・働きが異なる近位筋においてもNMESにより、遠位筋と

同様に皮質脊髄路の興奮性が変化することを明らかにした (Endo ... [Kohno](#), *J Back Musculoskelet Rehabil*, In press).

③ 経頭蓋直流電気刺激法によるニューロモジュレーション効果の検証

経頭蓋直流電気刺激 (tDCS法) は、頭皮上より微弱な直流電流を通電し、刺激直下の神経細胞の活動を修飾する非侵襲的脳刺激法の1つである。本研究では、tDCSにより足部の体性感覚の知覚能が向上することを見いだした ([Yamamoto](#) ... [Kohno](#), *Neurosci Lett*, 2020)。

④ 連続経頭蓋磁気刺激法によるニューロモジュレーション効果の検証

低頻度反復性経頭蓋磁気刺激法 (rTMS法) は、刺激部位の神経活動を抑制する非侵襲的脳刺激法の1つである。本研究では、健常成人を対象に対側皮質脊髄路への抑制効果の検証を進めている。

「課題3」 課題1および2を応用した新規治療法の効果を探る研究

① 歩行能力の回復に伴い変化する脳活動の同定

本年度は、脳卒中患者に対する体重免荷トレッドミル訓練により神経の活動パターンが変化し、歩容が改善することを報告している ([Yamamoto](#) ... [Kohno](#), *Physi Ther Res*, in press)。

② fMRIにより同定した対側半球運動関連領域への低頻度rTMSによる麻痺改善効果の検討

これまでに我々が確立したfMRIの撮像法により、脳卒中片麻痺患者の上肢運動中の神経ネットワークを同定し、磁気刺激ナビゲーターを利用して異常な過活動部位に対して低頻度反復性経頭蓋磁気刺激法 (rTMS法) を加えた際の運動機能への影響の検証を計画している。プロトコルを策定し、倫理委員会の承認を得ることができ、現在、患者1名で実証中である。

③ 脳梗塞モデルマウスを用いた高次脳機能障害の回復メカニズムの探索

本研究は、高次脳機能障害の1つである半側空間無視モデルマウスを作製し、症状の回復に影響する因子を探索した (特に損傷部位の大きさと位置)。その結果、半側空間無視様症状の回復には、前部内側無顆粒皮質内の神経可塑性が必要であることを同定した ([Ishii](#) ... [Kohno](#), *Behav Brain Res*, in press)。

3. 結論

本年度は、臨床データの計測に向けて、健常者での計測プロトコルの検討や計測機器のセットアップおよびデータ収集を主として行った。「脳活動のネットワーク解析を用いた感覚・運動機能の評価法の確立」および「神経修飾作用を持つ適切な脳刺激法の確立」においては、健常者での検討を終え、今後、臨床応用へ向けた研究を進めていく。さらに、本研究の総合的テーマである神経科学を基盤としたリハビリテーションに関して講演会などを計画し、成果の公表に努め、また、3課題間、課題内における重点項目なども吟味しつつ研究を推進していく予定である。

4. 成果の発表 (学会・論文等、予定を含む)

論文

1. Tanamachi K, Izawa J, [Yamamoto S](#), [Ishii D](#), Yozu A and [Kohno Y](#). Experience of after-effect of memory update reduces sensitivity to errors during sensory-motor adaptation task. *Frontiers in human neuroscience*. in press.
2. Endo N, [Ishii D](#), [Ishibashi K](#), [Yamamoto S](#), Takeda K, [Kohno Y](#). The immediate effect of neuromuscular electrical stimulation on the corticospinal tract excitability of the infraspinatus muscle. *The Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. in press.
3. [Yamamoto S](#), [Ishii D](#), Kanae K, Endo Y, Yoshikawa K, Koseki K, Nakazawa R, Takano H, [Monma M](#), Yozu A, [Matsushita A](#), [Kohno Y](#). The progress of the gait impairment and brain activation in a patient with post-stroke hemidystonia. *Physical Therapy Research*. in press.

4. [Ishii D](#), Osaki H, Yozu A, [Ishibashi K](#), Kawamura K, [Yamamoto S](#), Miyata M, [Kohno Y](#). Ipsilesional spatial bias after a focal cerebral infarction in the medial agranular cortex: A mouse model of unilateral spatial neglect. *Behav Brain Res*. in press.
5. [Ishibashi K](#), [Ishii D](#), [Yamamoto S](#), Noguchi A, Tanamachi K, [Kohno Y](#). Opposite modulations of corticospinal excitability by intermittent and continuous peripheral electrical stimulation in healthy subjects. *Neurosci Lett*.
6. 山本 哲, 吉川 憲一, 古関 一則, 石井 大典, 仲澤 諒, 高野 華子, 遠藤 悠介, 四津 有人, 松下 明, 河野 豊. パーキンソン病患者における Honda 歩行アシストを用いた歩行訓練の即時的な効果. 運動障害. in press.
7. [Aoyama T](#), Kaneko F, [Kohno Y](#). Motor imagery combined with action observation training optimized for individual motor skills further improves motor skills close to a plateau. *Human movement science*. 73:102683. 2020
8. [Yamamoto S](#), [Ishii D](#), Ichiba N, Yozu A, [Kohno Y](#). Cathodal tDCS on the motor area decreases the tactile threshold of the distal pulp of the hallux. *Neurosci Lett*. 2020.
9. Yoshikawa K, Mutsuzaki H, Koseki K, Endo Y, Hashizume Y, Nakazawa R, [Aoyama T](#), Yozu A, [Kohno Y](#). Gait Training Using a Wearable Robotic Device for Non-Traumatic Spinal Cord Injury: A Case Report. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*. 11:2151459320956960. 2020
10. Koseki K, Mutsuzaki H, Yoshikawa K, Endo Y, Kanazawa A, Nakazawa R, Fukaya T, [Aoyama T](#), [Kohno Y](#). Gait Training Using a Hip-Wearable Robotic Exoskeleton After Total Knee Arthroplasty: A Case Report. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*. 11:2151459320966483. 2020
11. [Aoyama T](#), [Kohno Y](#). Temporal and quantitative variability in muscle electrical activity decreases as dexterous hand motor skills are learned. *PLoS One*. 15(7):e0236254. 2020
12. [Aoyama T](#), Kanazawa A, [Kohno Y](#), Watanabe S, Tomita K, Kimura T, Endo Y, Kaneko F. Feasibility Case Study for Treating a Patient with Sensory Ataxia Following a Stroke with Kinesthetic Illusion Induced by Visual Stimulation. *Progress in Rehabilitation Medicine*. 5: 20200025. 2020
13. Koseki K, Yozu A, Takano H, Abe A, Yoshikawa K, Maezawa T, [Kohno Y](#), Mutsuzaki H. Gait training using the Honda Walking Assist Device® for individuals with transfemoral amputation: A report of two cases. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 33(2): 339-344. 2020
14. [Yamamoto S](#), [Ishii D](#), Noguchi A, Tanamachi K, Okamoto Y, Takasaki Y, Miyata K, Fujita Y, Kishimoto H, Hotta K, Iwai K, [Kohno Y](#). A Short-Duration Combined Exercise and Education Program to Improve Physical Function and Social Engagement in Community-Dwelling Elderly Adults. *Int Q Community Health Educ*. 40(4): 281-287. 2019
15. [Aoyama T](#), Kaneko F, Ohashi Y, [Kohno Y](#). Neural mechanism of selective finger movement independent of synergistic movement. *Exp Brain Res*. 237(12):3485-3492. 2019
16. [Aoyama T](#), Kaneko F, Ohashi Y, [Kohno Y](#). Dissociation between cortical and spinal excitability of the antagonist muscle during combined motor imagery and action observation. *Sci Rep*. 9(1):13120. 2019
17. Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A, Mizuguchi T, Hamanaka K, Mori K, Koike H, Hashiguchi A, Takashima H, Sugiyama H, [Kohno Y](#), Takiyama Y, Maeda K, Doi H, Koyano S, Takeuchi H, Kawamoto M, Kohara N, Ando T, Ieda T, Kita Y, Kokubun N, Tsuboi Y, Katoh K, Kino Y, Katsuno M, Iwasaki Y, Yoshida M, Tanaka F, Suzuki IK, Frith MC, Matsumoto N, Sobue G. Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in NOTCH2NLC associated with neuronal intranuclear inclusion disease. *Nat Genet*. 51(8):1215-1221. 2019
18. Ishiura H, Shibata S, Yoshimura J, Suzuki Y, Qu W, Doi K, Almansour MA, Kikuchi JK, Taira M, Mitsui J, Takahashi Y, Ichikawa Y, Mano T, Iwata A, Harigaya Y, Matsukawa MK, Matsukawa T, Tanaka M, Shiota Y, Ohtomo R, Kowa H, Date H, Mitsue A, Hatsuta H, Morimoto S, Murayama S, Shiio Y, Saito Y, Mitsutake A, Kawai M, Sasaki T, Sugiyama Y, Hamada M, Ohtomo G, Terao Y, Nakazato Y, Takeda A, Sakiyama Y, Umeda-Kameyama Y, Shinmi J, Ogata K, [Kohno Y](#), Lim SY, Tan AH, Shimizu J, Goto J, Nishino I, Toda T, Morishita S, Tsuji S. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease. *Nat Genet*. 51(8):1222-1232. 2019
19. Koseki K, Mutsuzaki H, Yoshikawa K, Endo Y, Maezawa T, Takano H, Yozu A, [Kohno Y](#). Gait Training Using the Honda Walking Assistive Device® in a Patient Who Underwent Total Hip Arthroplasty: A Single-Subject Study. *Medicina (Kaunas)*. 55(3). pii: E69. 2019
20. [Ishii D](#), Takeda K, [Yamamoto S](#), Noguchi A, [Ishibashi K](#), Tanamachi K, Yozu A, [Kohno Y](#). Effect of visuospatial attention on the sensorimotor gating system. *Front. Behav. Neurosci*. 13(1). 2019
21. Sahara Y, Matsuzawa D, [Ishii D](#), Fuchida T, Goto T, Sutoh C, Shimizu E. Paternal methyl donor deficient diets during development affect male offspring behavior and memory-related gene expression in mice. *Dev Psychobiol*. 61(1):17-28. 201

学会発表

1. Yamamoto S, Ishii D, Kawaguchi H, Yamada T, Matsuda K, Iwano T, Fujii Y, Monma M, Kohno Y. Appropriate MRI acquisition parameters to analyze functional connectivity in resting state motor networks with a 1.5 T scanner. FENS 2020 Virtual Forum, 2020.