

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04748

研究課題名(和文) 神経活動フィードバックと脳刺激法を融合した新しい歩行リハシステムの開発

研究課題名(英文) Development of novel real-time feedback system using electromyography

研究代表者

野島 一平 (Nojima, Ippei)

信州大学・医学部・准教授(特定雇用)

研究者番号：20646286

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,900,000円

研究成果の概要(和文)：下肢筋間コヒーレンス解析を基盤としたリアルタイムフィードバックシステムの開発および対象者の歩行パターンに合わせた非侵襲脳刺激を利用することで、パーキンソン病患者の歩行機能向上を目指す新しいリハビリテーション介入の開発を行った。コロナ禍により最終年度の臨床研究は実施できなかったため、これら2つの介入手法の組み合わせた効果の検証までは実施できなかったが、それぞれの介入手法の開発は完了し、効果検証を実施した。特に非侵襲脳刺激と歩行練習を組み合わせた介入をパーキンソン病患者を対象に外来リハで10回実施した結果、偽刺激を用いた対照群と比較して歩行時の非対称性が軽減するなど歩容の改善を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、歩行時の神経系の活動を調整する新しいリハビリテーション方法の開発を目指しました。具体的には、神経活動を非侵襲的に筋電図などで計測し、その情報を視覚的に表示することにより自身で自らの神経活動を調整するシステムを開発しました。また、歩行のリズムに合わせた脳への電気刺激を併用する方法の効果検証も行いました。そしてこれらのシステムをパーキンソン病患者を対象とした臨床研究で検証し、介入により歩行時の非対称性を改善できる可能性を示すことができました。今後は、より安全・簡便な方法で神経系の活動を調整する方法の開発を行うことで、効果的なリハビリテーションの開発を進めていきたいと考えています。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to develop a novel gait rehabilitation intervention system through real-time feedback of EMG coherence combined with non-invasive brain stimulation in patients with Parkinson's disease. Although the COVID-19 pandemic was expanded in Japan and we could not conduct a clinical research activity in 2020, each system has been developed and measured the effectiveness of these systems for motor function in PD patients. In the clinical study, we executed gait rehabilitation combined with non-invasive brain stimulation adjusted by gait patterns in total 10 times, and we compared with the control group with sham stimulation. This intervention showed that real stimulation synchronized gait patterns reduced asymmetric gait patterns and improving the stepping parameters.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：歩行 コヒーレンス 筋電図 経頭蓋直流電気刺激

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

歩行の生理学的な機序としては、脊髄レベルでの反射経路が安定した歩行のリズム生成に関与し、大脳皮質を含む脳活動が歩行の開始時や環境への適応に関与することが示されている。つまり、日常生活における歩行では、定常環境における歩行は脊髄介在ニューロンを介した効率的な骨格筋制御による安定した運動制御が主とし、随意的な調整が必要な場面で大脳皮質をはじめとした脊髄上の中枢神経系も広く含んだ広範なネットワークが活動すると考えられている。近年、脳波計などの測定デバイスおよび技術の向上により、歩行時の脳活動が徐々に明らかになり、定常歩行においても大脳皮質活動が関与している可能性が指摘されている (Artoni., Neuroimage 2017)。

一方、パーキンソン病などで出現するすくみ足や小刻み歩行といった異常歩行は臨床で大きな問題となっているが、その神経生理学的な機序は不明なままである。またパーキンソン病歩行の病態や動作特性に着目した研究は国際的に広く行われているが、全身運動やバランス運動などの一般的な運動介入が主流であり、新しいリハビリテーション介入の開発および効果検証はほとんど行われていない。

歩行をはじめとするダイナミックな動作を制御する中枢神経活動を調整できる方法としては、非侵襲的脳刺激法が挙げられ、臨床への応用について近年盛んに研究が行われている。特に経頭蓋直流電気刺激 (transcranial Direct Current Stimulation: tDCS) は比較的 safely に実施可能であり、臨床への応用が期待されている。しかしこれらの非侵襲的脳刺激の研究では、安静時または静的な課題実施中に介入することで、脳の興奮性を調整し介入効果を向上させるといった取り組みが主流となっている。一方で、歩行などのダイナミックな動作への介入方法は確立されていない。その他の中枢神経活動の調整方法として、Brain Computer Interface (BCI) の開発および利用も近年進められてきており、脳の活動をリアルタイムに表示することで自身の脳活動を自己調整し、機能回復を図る取り組みが行われている。この BCI を使った介入は、主に脳卒中患者の上肢機能や認知または注意機能障害を有する患者を対象に臨床応用が少しずつ進んでいる。しかし、歩行時の脳活動を視覚化し、それを自己調整することによる脳活動調整の効果については全く検討されていない。

### 2. 研究の目的

本研究は、中枢神経活動を定量的にフィードバックするために、皮質脊髄路活動を間接的に反映することが報告されている筋間コヒーレンス値をリアルタイムに表示するシステムを構築し、歩行中の神経活動の自律制御学習を促すことで、脊髄上位の中枢機能を調整し、疾患特異的に出現する歩行障害の改善を試みる。またフィードバック介入と並行し、tDCS を使った非侵襲的脳刺激を歩行リズムに合わせて刺激することで動作を強化する方法の開発も行う。そして、これらを組み合わせることで、異常歩行を呈する患者に対する新しい歩行練習システムを開発することを目指す。さらに、本システムの臨床における実用化と介入研究を通して、パーキンソン病歩行障害の生理学的な機序の解明を目指す。

### 3. 研究の方法

【2017 年度】歩行動作における筋活動測定およびリアルタイムに筋間コヒーレンスを計算し提示するシステムの構築を開始した。コヒーレンス値を使ったフィードバック介入研究としては、皮質筋間 (von Carlowitz-Chori., Neurosci 2015) の変動に着目した介入が行われ、一部効果が報告されている。本研究では、歩行時の中枢神経活動のリアルタイムフィードバックを行うことが目的であるが、介入による皮質筋間の連結性も評価することで効果の検証も実施できるよう評価バッテリーの開発も開始した。本年度は NIH (アメリカ) での共同研究留学から 11 月に帰国したため、予備実験の準備を主として行った。

【2018 年度】動作中の神経活動評価のため、筋電計と脳波計を購入し、リアルタイム制御に実績のあるソフトウェア Simulink とオープンソフトウェア OpenVibe によりプログラムの実装を行った。そして完成したプロトタイプを使った予備検討を、健常成人を対象に開始した。また脳刺激については、tDCS を対象者の歩行ステップリズムによって変調させることで歩行機能に影響を与えることが健常成人を対象とした研究で報告されており (Koganemaru., Neurosci Res 2019, Kitatani., Eur J Neurosci 2020) tDCS を利用した外部入力への引き込み現象を利用した歩行リズムおよび対称性向上を目指したシステムの開発を行い、パーキンソン病患者を対象とした臨床介入へと進めた。

【2019 年度】本年 4 月に、研究代表者が信州大学に異動したため、研究室環境のセットアップなどに少し時間を要した。実験においては、昨年度から引き続きリアルタイムフィードバックシステムを使用して健常人 10 名を対象とした介入実験を実施した。具体的には、下腿三頭筋とヒラメ筋間のコヒーレンスフィードバック介入により対象肢による片脚立位動作の安定性の向上が見られた。またパーキンソン病患者を対象とした非侵襲的脳刺激法による介入では、10 回ずつの介入を外来通院にて実施し、介入前後の歩行機能変化を検討した。

【2020 年度】コロナ感染症の拡大により実験実施病院への出入りが制限され、パーキンソン病

患者に対するリアルタイムフィードバック介入が制限され、臨床研究はストップした。その代わりに、パーキンソン病患者をはじめとする立位動作障害を呈する患者の評価を詳細に行えるよう、シナジー解析やネットワーク解析を含めた複合的な立位動作解析プログラムを作成した。

#### 4. 研究成果

実験計画に基づき、2017～2018 年度に筋間コヒーレンス値を指標としたリアルタイムフィードバックシステムを開発し、健常成人を対象とした予備検討を開始した。またフィードバック介入により調整される中枢神経活動を評価するため、64ch 脳波計 (ANT Neuro 製) と 16ch 筋電図計 (Delsys 製) を購入、リアルタイム制御に実績のある Simulink (Matlab) と OpenVibe を使用して開発したシステムを組み込んだ。フィードバックを行う値に関しては、収録から計算、提示までの時間遅れと結果の変動がトレードオフの関係で発生するため、許容できる遅れ時間と変動の幅をまずは評価し、解析窓 1000 エポック、1.0～1.5 秒までの時間遅れ設定で実施することを決定した。そして、立位制御に重要な役割を果たす足関節底屈筋をターゲットとし、座位での足関節運動における筋間コヒーレンスフィードバックトレーニングを、健常成人 10 名を対象に実施した。実験では連続する 3 日間の介入を行い、その前後で立位課題のパフォーマンス変化を検討し、フィードバックシステムによりコヒーレンス値を任意に調整できる被験者と全くできない被験者がいた。その中で、任意に調整できる被験者においては、立位動作課題の中でも特に片脚立位課題の安定性向上が見られた。BCI に関する先行研究でも、フィードバックされる脳活動を制御できない被験者が約 15～30% パーセントは存在することが報告 (Blankertz, 2010 Neuroimage; Kober, 2013 Frontier Hum Neurosci) されていることから、筋間コヒーレンスにおいても随意的制御が難しい被験者が一定数存在することが明らかとなった。

非侵襲脳刺激に関しては、健常成人を対象とした先行研究で歩行機能の調整の可能性が明らかにされており (図 1) 同様の手法を用いた介入を使い、パーキンソン病患者 18 名を対象に盲検試験を実施した。介入前後の歩行機能に関しては、歩行の歩行リズムや対称性を簡便に評価できるウォークウェイを使用した歩行評価を行った。そして 10 回の介入の結果、電気刺激 (real) 群において歩行周期の左右差の改善を認め、立脚時間および遊脚時間の左右差の有意な減少が見られた (図 2)。

一方で、2020 年度は新型コロナウイルスの蔓延により、病院への出入りが強く規制され、臨床介入試験の積極的な実施が困難となった。また健常人を対象とした研究においても、大学への学生の入校が規制されたこともあり、データ収集自体が難しい時期が続いた。そのため、開発したリアルタイムフィードバックシステムを電気刺激と組み合わせるハイブリッド介入は実施できていない。その代替りとして、介入前後の対象者の立位運動機能を詳細に評価できるバッテリーの開発を行い、臨床で手軽に評価できるようプログラムを作成した。具体的には、両下肢 16 筋から筋活動を計測し筋シナジー解析およびネットワーク解析を行うとともに、重心動揺評価と組み合わせた複合的な評価バッテリーを作成し、臨床でも簡便に使用できるシステムとなっている。コロナ感染症の収束が見えた段階で、歩行評価に加え、立位評価も組み込んだ総合的な動作評価を行っていく。



図 1. tDCS 刺激方法

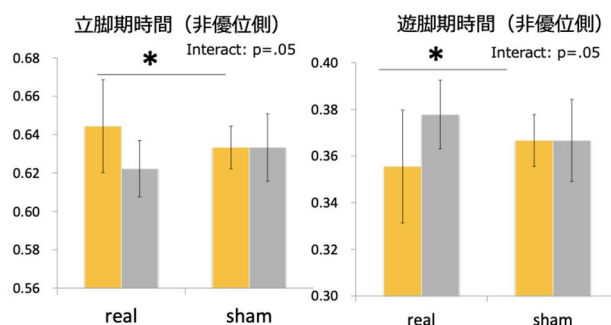


図 2. 対照 (Sham) 群に比べ介入 (real) 群で有意な非対称性の改善が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Nojima Ippei, Suwa Yuki, Sugiura Hideshi, Noguchi Taiji, Tanabe Shigeo, Mima Tatsuya, Watanabe Tatsunori	4. 巻 71
2. 論文標題 Smaller muscle mass is associated with increase in EMG?EMG coherence of the leg muscle during unipedal stance in elderly adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Movement Science	6. 最初と最後の頁 102614 ~ 102614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humov.2020.102614	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Watanabe Tatsunori, Nojima Ippei, Mima Tatsuya, Sugiura Hideshi, Kirimoto Hikari	4. 巻 220
2. 論文標題 Magnification of visual feedback modulates corticomuscular and intermuscular coherences differently in young and elderly adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 117089 ~ 117089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2020.117089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nojima Ippei, Watanabe Tatsunori, Gyoda Tomoya, Sugata Hisato, Ikeda Takashi, Mima Tatsuya	4. 巻 696
2. 論文標題 Transcranial static magnetic stimulation over the primary motor cortex alters sequential implicit motor learning	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 33 ~ 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2018.12.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 NOJIMA Ippei, OLIVIERO Antonio, MIMA Tatsuya	4. 巻 -
2. 論文標題 Transcranial static magnetic stimulation from bench to bedside and beyond	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2019.12.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Watanabe Tatsunori, Nojima Ippei, Sugiura Hideshi, Yacoubi Basma, Christou Evangelos A.	4. 巻 68
2. 論文標題 Voluntary control of forward leaning posture relates to low-frequency neural inputs to the medial gastrocnemius muscle	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gait & Posture	6. 最初と最後の頁 187 ~ 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gaitpost.2018.11.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Horiba Mitsuya, Ueki Yoshino, Nojima Ippei, Shimizu Yoko, Sahashi Kento, Itamoto Shogo, Suzuki Ayuko, Yamada Gohei, Matsukawa Noriyuki, Wada Ikuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Impaired Motor Skill Acquisition Using Mirror Visual Feedback Improved by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Patients With Parkinson's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2019.00602	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugata Hisato, Yagi Kazuhiro, Yazawa Shogo, Nagase Yasunori, Tsuruta Kazuhito, Ikeda Takashi, Nojima Ippei, Hara Masayuki, Matsushita Kojiro, Kawakami Kenji, Kawakami Keisuke	4. 巻 210
2. 論文標題 Role of beta-band resting-state functional connectivity as a predictor of motor learning ability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 116562 ~ 116562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2020.116562	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe T, Saito K, Ishida K, Tanabe S, Nojima I	4. 巻 686
2. 論文標題 Fatigue-induced decline in low-frequency common input to bilateral and unilateral plantar flexors during quiet standing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurosci Letters	6. 最初と最後の頁 193-197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2018.09.019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe T, Saito K, Ishida K, Tanabe S, Nojima I	4. 巻 254
2. 論文標題 Age-Related Declines in the Ability to Modulate Common Input to Bilateral and Unilateral Plantar Flexors During Forward Postural Lean	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Hum Neurosci	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2018.00254.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe T, Saito K, Ishida K, Tanabe S, Horiba M, Itamoto S, Ueki Y, Wada I, Nojima I	4. 巻 674
2. 論文標題 Effect of auditory stimulus on executive function and execution time during cognitively demanding stepping task in patients with Parkinson's disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurosci Letters	6. 最初と最後の頁 101-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2018.03.032.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nojima Ippei, Watanabe Tatsunori, Saito Kotaro, Tanabe Shigeo, Kanazawa Hoshinori	4. 巻 12
2. 論文標題 Modulation of EMG-EMG Coherence in a Choice Stepping Task	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2018.00050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kirimoto Hikari, Tamaki Hiroyuki, Otsuru Naufumi, Yamashiro Koya, Onishi Hideaki, Nojima Ippei, Oliviero Antonio	4. 巻 12
2. 論文標題 Transcranial Static Magnetic Field Stimulation over the Primary Motor Cortex Induces Plastic Changes in Cortical Nociceptive Processing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2018.00063	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Watanabe Tatsunori, Saito Kotaro, Ishida Kazuto, Tanabe Shigeo, Nojima Ippei	4. 巻 -
2. 論文標題 Coordination of plantar flexor muscles during bipedal and unipedal stances in young and elderly adults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Brain Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00221-018-5217-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Tatsunori, Saito Kotaro, Ishida Kazuto, Tanabe Shigeo, Nojima Ippei	4. 巻 117
2. 論文標題 Auditory stimulus has a larger effect on anticipatory postural adjustments in older than young adults during choice step reaction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 2409 ~ 2423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00421-017-3727-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 野鷹一平、大鶴直史、大西秀明、美馬達哉
2. 発表標題 経皮的脊髄直流電流刺激による歩行機能調整
3. 学会等名 第27回日本物理療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口泰司、野鷹一平、井上倫恵、水澤純、濱部優、杉浦英志
2. 発表標題 地域在住高齢者における社会的孤立、孤独感と認知機能との関連
3. 学会等名 第61回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野鳥一平
2. 発表標題 脳機能修飾技術のリハビリテーションへの応用
3. 学会等名 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会教育講演（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野鳥一平
2. 発表標題 非侵襲脳刺激法による新しいリハビリテーション介入
3. 学会等名 第21回日本看護医療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nojima I, Watanabe T, Hirayama M, Sugata H, Ikeda T, Mima T.
2. 発表標題 Transcranial static magnetic stimulation over human primary motor cortex can modulate implicit motor learning
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Gyoda T, Ishida K, Watanabe T, Nojima I
2. 発表標題 Reconsolidation task performed with untrained limb enhances motor skill acquisition
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 行田智哉、石田和人、渡邊龍憲、野鳥一平
2. 発表標題 運動技能再取得に対する両側性転移効果の検討
3. 学会等名 Motor control研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野鳥一平、野口泰司、松下光次郎、齊藤浩太郎、菅田陽怜、杉浦英志
2. 発表標題 認知機能低下高齢者における歩行パラメータの変化
3. 学会等名 日本予防理学療法学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野鳥一平、渡邊龍憲、齊藤浩太郎、田辺茂雄、金沢星慶
2. 発表標題 高齢者の立位ステップ課題における下肢筋電図コヒーレンス変化
3. 学会等名 第47回臨床神経生理学学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------