

研究報告書

「脳卒中の機能回復の機序の解明とBMIの基礎的応用」

研究期間：平成20年10月～平成24年3月

研究者：服部 憲明

1, 研究のねらい

脳卒中によって生じる運動障害の機序とリハビリの脳活動に与える影響を詳しく調べ、さらに患者が持っている運動学習能力を利用し、望ましい脳の可塑性を誘導するという発想に基づき機能回復型の brain-machine interface (BMI) 実現のための基礎的知見を得ることが本研究のねらいである。

2, 研究成果

脳卒中後の機能回復の促進を、「望ましい脳可塑性」を誘導することで実現するという発想で、神経科学の知見に基づいた新しいリハビリ手法を提案するための基本的な知見を得ることが、本研究の目的であった。

そのために、まず、脳卒中後の機能回復と脳活動がどのような関係にあるのかを実際の臨床例で検討した。また、可塑的变化を促成させる可能性がある要因(neuromodulator)として、運動想起、運動観察が脳活動に与える影響を検討した。

これまでの機能的MRI (functional MRI: fMRI) などの知見から、麻痺が重症であれば、麻痺側の運動に際し、病巣側、病巣反対側の運動関連領域がより広範囲に動員され、運動麻痺が軽度であれば、正常に近い限局した賦活にとどまる傾向があることが知られている。我々も同様な実験結果を得ているが、特に補足運動野の賦活が、麻痺の重症度と関連し、病巣反対側(運動同側)の一次運動野の賦活と相関していることを明らかにした(2011 Annual Meeting, Society for Neuroscience)。他方、個々の臨床例の検討では、回復が良好な例であっても、治療経過で一時的に痙攣や痛みが増悪し、わずかに巧緻性が低下した例では、同じ運動課題であっても、賦活領域が広がり、まるで時間的に逆戻りしたような現象を認めることがあった。このように、脳内の賦活は、ダイナミックで多様で、決して安定したものではないということを強く感じた。このようなfMRI施行中の脳賦活のばらつきを少しでもコントロールするために、定量的にパフォーマンスや筋電活動をモニター、評価するシステムを構築した(図1)。



図1: MRI 対応の定量的運動モニター・評価システム

運動機能回復に関連した脳の可塑的变化は自然に生じるものではなく、運動学習、行動様式の変化と相互作用的に進んでいくものである。脳卒中後の運動学習の基本はリハビリであり、その効果を促進するものとして脳刺激法その他の neuromodulator が提案されている(図2)。

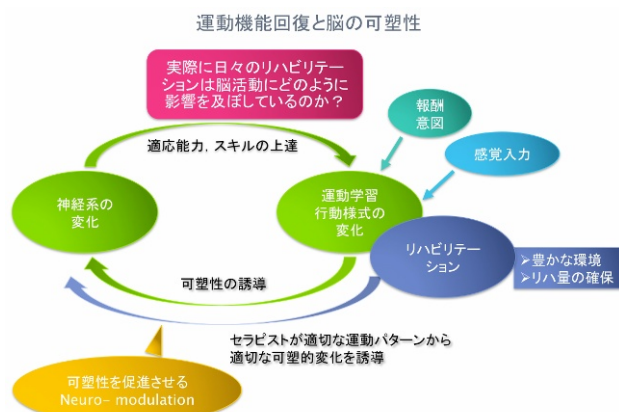


図 2: 脳卒中後の運動機能回復と脳の可塑性の関係

しかし、自然経過と時間をかけたリハビリの後、脳活動がどのように変化するかについては徐々に明らかになってきたが、そもそも、日々のリハビリが脳活動にどのような影響を与えているのかはよくわかっていない。種々の neuromodulator の作用を評価する前提として、リハビリそのものの影響を知ることは非常に重要である。そこで、単一のリハビリ介入がどのように脳活動、パフォーマンスに影響を与えるのかを検討した（日本神経科学大会 2011）。様々な重症度の片麻痺患者を対象とし、麻痺側上肢に対するリハビリ介入前後の主に肘関節を中心とした運動に伴う脳賦活を比較した。その結果は、麻痺が軽度～中等度の患者においては、脳活動が介入前は両側性で広範であったのが、運動反対側優位の、いわゆる正常パターンに向かって収束していく傾向が明らかになった（図 3）。

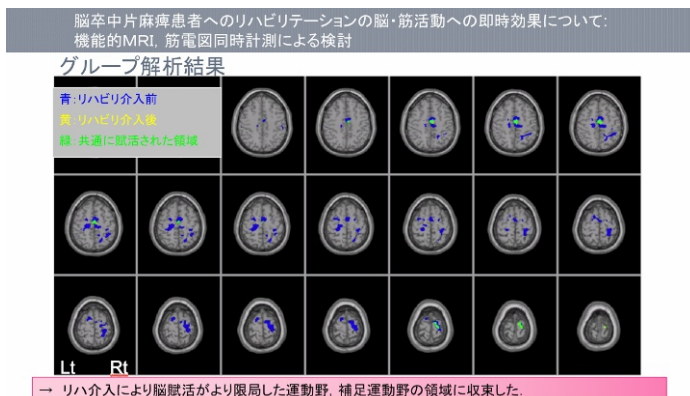


図 3: 麻痺側上肢に対するリハビリ介入前後の麻痺上肢運動に伴う脳活動

この結果が直ちに単一のリハビリ介入が脳の可塑性の変化を引き起こしうることを示唆しているとは考えにくく、むしろ適切な方略を指導したことで難易度が低下したことを反映しているのではないかと考えられた。そして、実際のリハビリの臨床では、このような介入の繰り返し、機能的再構成に結びついていくのではないかと想像された。

このようなリハビリの脳活動に与える効果を促進させる可能性のある手法として、運動想起が注目されている。今回、運動想起を繰り返す、いわゆる mental practice の効果を健常人を対象とした fMRI で検証した。その結果は、運動課題の難易度が上昇すると、運動前野の活動が上昇する傾向があるが、mental practice そのものは、運動想起の主観的な明瞭さを向上させ、基底核の賦活を上昇させていた（2010 annual meeting, Society for Neuroscience）。また、重症の脳卒中患者でも麻痺手の運動想起パターンは健常人と同じようなパターンを示すことが明ら

かになった。このような運動想起の臨床応用として、三原雅史先生を中心として、機能的 near-infrared spectroscopy (functional NIRS, fNIRS)を用いた neurofeedback BMI 実験システムを構築し、脳活動をフィードバックすることにより、大脳皮質の運動想起に伴う脳活動をコントロールしうることを示した(Plos One, 2012)。

また、近年、運動を観察することでも、運動関連領域、特に mirror neuron network とよばれる運動前野や頭頂葉などを含む領域が活動し、他者の運動の理解などに関連していることが明らかになってきた。リハビリで実際に取り組むような反復動作を観察する際に、どのような脳部位が賦活するかを検討したところ、mirror neuron network 以外にも、様々な脳部位が賦活されることがわかった。特に、背側よりの運動前野が共通して賦活され、動作の観察、さらには模倣にこの部位が重要である可能性が示唆された(2009 annual meeting, Society for Neuroscience)。

これまでの成果とリハビリのアプローチの関係をまとめると図のようになる。

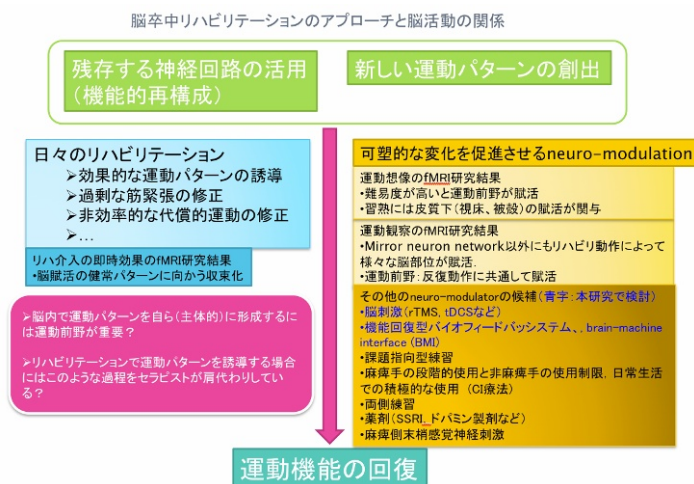


図4: 脳卒中リハビリテーションの
アプローチと脳活動の関係

機能改善には、残存する神経部位や回路を強化する機能的再構成と、新しい運動パターンを創出するという二つの側面がある。いずれも、広義の運動学習に含まれると考えられ、運動学習理論や基礎神経科学研究の成果を、今回の研究のようなアプローチで今後も幅広く応用していくことができる可能性がある。なお、本研究では、neuromodulator の一つの脳刺激に関して、経頭蓋直流刺激(transcranial direct current stimulation: tDCS)を用いた介入研究が進行中である。また、機能回復型バイオフィードバック実験システムは、筋電活動のフィードバックなどを検討したが、適切な運動パターンの誘発が困難であったため、realtime fMRI 環境での BMI システムの構築に取り組んでいる。

3, 今後の展開

今後も、臨床医として、日々患者と接しリハビリ診療を行い、臨床家の視点から、研究を継続していくつもりである。まずは、さきがけ研究で構築した定量的運動評価・モニターシステムを使用したデータ収集、機能回復の機序の解明の解析を継続していく予定である。また、fMRI 研

究で示すことができたリハビリの即時効果について、ランダム化比較試験のデザインでの検証を予定している。また、fMRI を用いた機能回復型 BMI の臨床応用を目指す。

4、自己評価

周囲の協力を得て、さきがけ研究期間に他に例の見ないユニークな fMRI 実験システムを構築することができた。これを利用して、臨床家の視点で、リハビリの効果を機能画像で示すことができたのは意義深いと考えられる。また、紆余曲折があったが、最終的に real-time fMRI による neurofeedback BMI が実施できる状況となった。できるだけ早期に予備的な臨床データを蓄積していきたく考えている。

5、研究総括の見解

脳卒中後遺症患者は年間約 40 万人に上り、比較的に若い年代層を含み、そのリハビリテーションは緊切の課題である。リハビリテーションの効果は 1) 患者の残存機能を高めること、および 2) 新しい機能を学習により獲得することにより果たされる。本研究は、前者としては、リハビリテーション計画に運動想起を巧妙に組み込むことにより、効果的な機能回復を果たすことを目的とし、その実現・検証を図った。後者としては、効果的なニューロフィードバックを創出する実証研究を行った。これまでの自らの経験・他の研究者の報告等により、「学習能力の高い患者ほど、機能回復が進む」という仮説をたてた。種々の型の脳卒中患者毎に脳イメージング手法により、運動想起による変化をカテゴリー別に評価すると共に、十分な機能回復に至らない患者への BMI 適用を念頭に置いたニューロフィードバック技術の臨床への応用を試みた。これにより、当初の仮説はほぼ検証されたと考えられる。これらの堅実な研究により、脳機能のモニターにより、効率的なリハビリテーション手法を選択できるという実証的な貢献とともに、さらに脳解読型 BMI、および、それに基づく適切なニューロフィードバック導入により患者機能回復をさらに進めることに寄与する道へと発展しつつある。高く評価したい。

6、主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Hatakenaka M, Miyai I, Mihara M, Yagura H, Hattori N, Impaired Motor Learning by a Pursuit Rotor Test Reduces Functional Outcomes During Rehabilitation of Poststroke Ataxia, Neurorehabilitation and Neural Repair. 2011 Sep 29. [Epub ahead of print]
2. Miyai I, Ito M, Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Yagura H, Sobue G, Nishizawa M, Cerebellar Ataxia Rehabilitation Trial in Degenerative Cerebellar Diseases. Neurorehabilitation and Neural Repair. 2011 Dec 2. [Epub ahead of print]
3. Mihara M, Miyai I, Hattori N., Hatakenaka M., Yagura H., Kawano T., Kubota K, Cortical control of postural balance in patients with hemiplegic stroke. NeuroReport 2012 in press
4. Mihara M, Miyai I, Hattori N., Hatakenaka M., Yagura H., Kawano T., Okibayashi M., Danjo N., Ishikawa A., Inoue Y., Kubota K. Neurofeedback Using Real-Time Near-Infrared Spectroscopy Enhances Motor Imagery Related Cortical Activation. PLoS ONE. 2012 in press
- 5.

(2)特許出願

該当無し

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物等)

Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Kawano T, Yagura H, Miyai I. 40th annual meeting of the Society for Neuroscience, USA Mental practice increases subcortical activation associated with motor imagery. 2010/11/17

Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Kawano T, Hino T, Yagura H, Miyai I. 41st annual meeting of the Society for Neuroscience, USA Different characteristics of activation in the motor areas associated with hemiparetic hand movement in stroke patients. 2011/11/15

服部憲明 第52回日本神経学会学術大会 シンポジウム:脳の可塑性の最前線:神経機能回復・リハビリテーションの近未来への展望「脳損傷後の機能回復と脳の可塑性」. 2011/5/17

服部憲明, 第5回 Motor Control 研究会 シンポジウム「運動機能の喪失と回復」脳血管障害による運動障害と回復過程における神経イメージング研究. 2011/6/17

服部憲明 宮井一郎, 臨床脳波 脳卒中患者へのニューロリハビリテーション最前線 2009/12 51(12),753-758, 2009

服部憲明 宮井一郎, 総合リハビリテーション 神経画像からみた脳の可塑性 2010/2 38(2):121-127,2010

服部憲明 Monthly Book Medical Rehabilitation 脳の可塑性とリハビリテーションへの応用 脳の可塑性の臨床評価:MRI 2010/5 118:5-11

服部憲明, 宮井一郎, Clinical Neuroscience 機能回復と可塑性, 2011/7, 2011; 29(7) :839-841,2011