

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：32621

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05358

研究課題名(和文) 過剰訓練が引き起こす脳神経疾患の神経リハビリテーション法の開発

研究課題名(英文) Neuro-rehabilitation for neurological disorders caused by overuse

研究代表者

古屋 晋一 (FURUYA, Shinichi)

上智大学・音楽医科学研究センター・特任准教授

研究者番号：20509690

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、経頭蓋直流電気刺激(tDCS)を両側の脳皮質運動野に印可しながら両手指鏡像動作を行う介入(ニューロリハビリテーション)を実施し、その前後に神経生理学評価(経頭蓋磁気刺激：TMS)と巧緻運動機能評価(データグローブ、MIDI)を行うことで、当該介入効果の神経生理学的機序を明らかにした。さらにTMSと動作分析により、脳皮質運動野の興奮性異常と巧緻運動機能低下の間にある詳細な関連を、機械学習手法を用いて明らかにした。加えて、経日介入を行うことで、当該介入効果の漸増が認められた。

研究成果の概要(英文)：The present study assessed both fine motor control and excitability of the primary motor cortex before and after the intervention that combined the bi-hemispheric transcranial direct current stimulation (tDCS) and bimanual mirrored finger movements. We also found a relationship between the abnormality of excitability of the motor cortex and degradation of motor dexterity by combining neurophysiological and behavioral experiments with machine learning. Finally, the intervention over successive days showed progressive restoration of the motor abnormality.

研究分野：身体運動学

キーワード：経頭蓋直流電気刺激 ニューロリハビリテーション ジストニア 巧緻運動機能

1. 研究開始当初の背景

局所性ジストニアは巧緻運動機能の低下を引き起こす運動機能疾患であり、特に精緻な動作を反復して行うことにより発症するケースは、課題特異性局所性ジストニアとして文筆家や外科医、音楽家の職業生命を脅かす。非侵襲脳刺激や脳機能イメージングを用いた先行研究の結果、広範な脳機能異常が報告されているが、特に大脳皮質運動野の機能異常が当該疾患と関連することが知られている。しかし、その機序や、その正常化による巧緻運動機能の改善効果については、未だ明らかにされていない。そのため、完治に至る介入法や治療法は未だに確立されていない状況である。

2. 研究の目的

本研究は、非侵襲脳刺激法である経頭蓋直流電気刺激を両側の大脳皮質運動野に印可しながら、両手指鏡像動作を行うことにより、巧緻運動機能および大脳皮質運動野の機能異常が改善するか明らかにすることを目指す。特に、罹患手指と対側の運動野に負極、同側の運動野に正極の電極を置いた直流電気刺激は、局所性ジストニアを罹患したピアニストの巧緻運動機能を向上することが我々の先行研究により明らかになっているため (Furuya et al. 2014 Ann Neurol), 当該介入を複数日に渡って行うことにより、介入効果が増強するかを検証することで、局所性ジストニアの症状改善に関わる要因の同定を目指す。

3. 研究の方法

実験 1

大脳皮質運動野の機能異常と、巧緻運動機能の低下の関連を明らかにするため、局所性ジストニアを罹患したピアニスト 20 名、健常ピアニスト 20 名、非音楽訓練経験者 20 名を対象として、経頭蓋磁気刺激 (TMS) を用いた大脳皮質運動野の機能評価と、行動実験による手指の巧緻運動機能の評価を行った。TMS 実験では、1 ミリ秒から 12 ミリ秒までの異なる刺激間隔 (Inter-stimulus Interval) で閾値下と閾値上を組み合わせた連発刺激を印可し、その結果生じる運動誘発電位 (MEP) を前腕の浅指屈筋 (FDS) より表面筋電図を用いて計測した。閾値上刺激の強度は、FDS の MEP が単発刺激により 0.2mV 程度となる強度とし、閾値下刺激の強度は、実験に先立って同定した Active motor threshold の 0.9 倍とした。

実験 2

局所性ジストニアを罹患したピアニスト 10 名および健常ピアニスト 10 名に対して、経頭蓋直流電気刺激を両側の大脳皮質運動野に印可し、同時に手指の鏡像動作を行う介入を 3 日間連続して実施した。その前後で手指の巧緻運動機能を、位置センサーを鍵盤内に

有する電子ピアノを用いて計測・評価した。

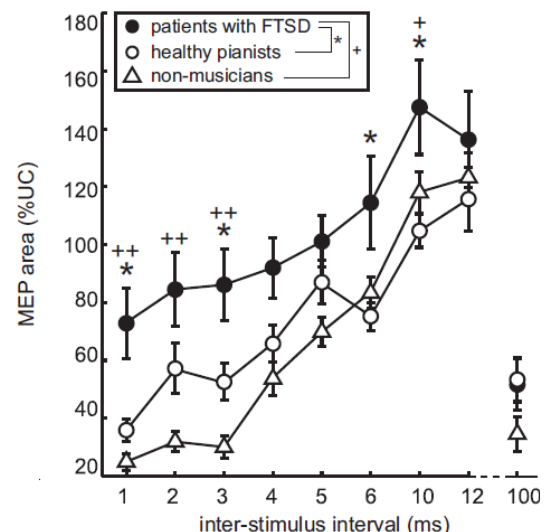
4. 研究成果

実験 1 .

【経頭蓋磁気刺激実験】

Short-latency intracortical inhibition (SICI) および Intracortical Facilitation(ICF)の指標である、単発刺激時と連発刺激時の運動誘発電位の比 (MEP ratio) のグループ内平均の値を図 1 に示す。SICI 指標 (刺激間隔 1ms, 3ms) において抑制機能の低下が、ICF 指標 (刺激間隔 10ms) において興奮機能の亢進が、局所性ジストニア患者において、健常ピアニストおよび非音楽家に比べて認められた (分散分析および多重比較による有意差検定を実施)。

図 1 . 異なる刺激間隔 (横軸: Inter-stimulus Interval) による 2 連発の経頭蓋磁気刺激が引き起こす運動誘発電位と、単発刺激による運動誘発電位の積分値の比 (MEP ratio: 縦軸). 黒丸: 局所性ジストニアを罹患したピアニスト, 白丸: 健常ピアニスト, 三角: 健常な非音楽訓練経験者. エラーバーは SEM を示す. 刺激間隔が 1ms, 2ms, 3ms, 6ms, 10ms において, 患者群と健常ピアニストおよび健常非音楽家の間に, 有意な群間差が認められた. なお, 刺激間隔 100ms は閾値上の同じ強度の刺激を 2 連発行う Long-latency intracortical inhibition (LICI) の評価結果を示す. LICI は全群間で有意な差は認められなかった.



### 【行動実験】

5 指により音列を演奏する際の打鍵と離鍵のタイミングを計測した結果、指の持ち上げ動作の遅延および打鍵動作のバラつきが、局所性ジストニアを罹患したピアニストは健常ピアニストより大きいことが認められた。

### 【機械学習分析】

LASSO 回帰による重回帰分析を行った結果、局所性ジストニアによる ICF の亢進は、指の持ち上げ動作の遅延と関連し、SICI の減弱は打鍵動作のバラつきの増大と関連することが明らかとなった。

以上の結果から、大脳皮質運動野の局所神経回路のうち、抑制機能の低下と興奮機能の亢進という異なる神経生理機能異常は、手指の正確性の低下と俊敏性の低下という異なった症状と関連していることが示唆された。本研究成果をまとめた論文は、生理学分野の国際誌に掲載された (Furuya et al. 2018 The Journal of Physiology)

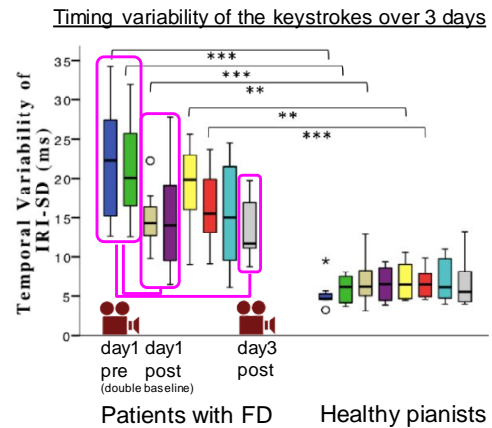
### 実験 2

経頭蓋直流電気刺激を 1 日 30 分間、計 3 日間連続して行った神経生理介入によるピアノ演奏打鍵動作の離鍵タイミングのバラつきの変化を、図 2 に示す。

介入初日は、手指の離鍵動作のタイミングのバラつきの低下が、局所性ジストニアを罹患したピアニストにのみ認められた。しかし、2 日目、3 日目には動作のバラつきの変化は認められなかった。一方、健常ピアニストに関しては、当該介入による手指の巧緻運動機能の変化は、一切認められなかった。

以上の結果から、両側経頭蓋直流電気刺激と手指鏡像動作を組み合わせた神経生理介入が局所性ジストニアの手指の巧緻運動機能に及ぼす影響（症状の変化）は、経日連続して実施しても増強されるとは限らないことが示唆された。

図 2 . 3 日間の両側大脳皮質への tDCS と手指鏡像動作による離鍵動作のタイミングのバラつきの変化。左：局所性ジストニアを罹患したピアニスト，右：健常ピアニスト。



### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Shinichi Furuya, Kazumasa Uehara, Takashi Sakamoto, Takashi Hanakawa (2018) Aberrant cortical excitability explains the loss of hand dexterity in musician's dystonia. The Journal of Physiology (印刷中) DOI: 10.1113/JP275813 (査読有り)

古屋晋一 (2017) ジストニアの脳内機序機能画像. Modern Physician 巻 37(6) pp. 580-582 (査読無し)

〔学会発表〕(計 3 件)

Shinichi Furuya (2017) Metaplasticity of sensory-motor integration in musicians. Neurosciences and Music VI.

古屋晋一 (2017) 音楽家のための科学技術の未来：医工芸の相乗効果を生み出す音楽医科学の確立を目指して. 日本電子キーボード音楽学会

古屋晋一 (2017) 音楽医科学：医工芸連携による音楽家の QOL 向上を目指して. 計測自動制御学会 (SICE) 自動制御連合講演会

〔図書〕(計 1 件)

Eckart Altenmüller, Shinichi Furuya (2018) Treatment of Dystonia. Cambridge

University Press (in press)pp.210-214  
ISBN: 9781316459324

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://neuropiano.wix.com/music>

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

古屋 晋一 (FURUYA, Shinichi)  
上智大学・音楽医科学研究センター・特任准  
教授

研究者番号：20509690