

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：34444

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K16422

研究課題名(和文)小脳遠心路機能の評価と可塑性に関する研究

研究課題名(英文)Plasticity and evaluation about cerebellar output

研究代表者

松木 明好(Matsugi, Akiyoshi)

四條畷学園大学・リハビリテーション学部・教授

研究者番号：20624026

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：小脳への経頭蓋磁気刺激直後、下肢筋の運動を調節する脊髄反射が大きく促通される。小脳と対側運動野の機能的連結に障害のある脊髄小脳変性症症例においてもこの促通現象が確認された。また対側小脳半球刺激でも本促通現象が確認された。これらより、この促通現象の起源は小脳皮質刺激ではなく、脊髄運動神経と両側に機能的連結を持つ小脳深部核刺激、もしくは脳幹部刺激が起源である可能性を示唆する。他方、この反射促通量は、下肢の運動練習後に変調すること、また小脳への非侵襲的脳刺激法適用後に変調することが分かった。このことは、この促通現象は下肢運動関連領域の神経可塑性を反映して変調する可能性を示唆する。

研究成果の概要(英文)：Spinal reflex associated with control for lower limb muscle is facilitated by cerebellar transcranial magnetic stimulation. This cerebellar spinal facilitation appeared in patient with spinocerebellar ataxia that cerebellar brain inhibition was absent. this facilitation was induced by contralateral cerebellar stimulation. These findings indicate that the origin of this facilitation is not cerebellar cortex associated with cerebellar brain inhibition and the origin can be cerebellar deep nuclei have the functional connectivity to bilateral spinal motoneurons, or brainstem stimulation. On the other hand, the amount of this facilitation was modulated after training for motor learning for control of lower limb, and non-invasive brain stimulation over the cerebellum. This finding indicates that this cerebellar spinal facilitation reflects the plastic change of neural excitability associated with control for lower limb.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：小脳 脊髄反射 H反射 経頭蓋磁気刺激 経頭蓋直流電気刺激 脊髄小脳変性症

1. 研究開始当初の背景

小脳と大脳運動野の機能的連結を評価する神経生理学的評価方法として、小脳抑制 (Cerebellar brain inhibition: CBI)法がある。これは、片側運動野への経頭蓋磁気刺激 (Transcranial magnetic stimulation: TMS) によって誘発される運動誘発電位 (Motor evoked potential: MEP)が、対側小脳への TMS によって抑制される現象の有無と程度を観察する方法である。他方、小脳と脊髄の機能的連結を評価する方法は未だ確立していなかった。そこで我々は、CBI 法に倣い、脊髄反射の興奮性を反映するヒラメ筋 H 反射が小脳への条件 TMS によって変調するかを検討した。その結果、Interstimulus interval (ISI) が 110-130ms で H 反射が促進される現象 (Cerebellar spinal facilitation: CSpF) を発見した (Matsugi ら 2014)。さらに小脳興奮性が変調するとされる運動課題中は CSpF が変調すること、また小脳 TMS がヒラメ筋 H 反射に参与する相反抑制ではなく、Gla の presynaptic inhibition (PSI) を脱抑制することによって H 反射を促進していることを明らかにした。このことは、CSpF が運動に関連する神経基盤の可塑的变化の影響を受けて変調する可能性と、ヒラメ筋 H 反射の PSI に関連する介在神経に投射する下降路 (前庭脊髄路、毛様体脊髄路など) を介した現象である可能性を示している。

その一方で、この CSpF が小脳皮質刺激を起源とした現象か、主に同側下降路を經由した反応かは明らかではなかった。また、運動課題中に CSpF は変調するが、小脳興奮性を可塑的に変化させる運動学習後や非侵襲的脳刺激法 (Non-invasive brain stimulation: NIBS) 適用後も同様に変調するかは明らかではなかった。

2. 研究の目的

片側小脳半球への経頭蓋磁気刺激による同側下肢筋に関連する脊髄反射促進現象 (cerebellar spinal facilitation: CSpF) が、1) 同側小脳皮質刺激を起源としているのか、2) 対側小脳半球刺激でも生じるのか、3) 運動学習や 4) 非侵襲的脳刺激 (Non-invasive brain stimulation: NIBS) の影響を受けて変調するのかが検討した。

実験開始時、CSpF には前庭脊髄路が関与している可能性があることから、3)- 小脳が関与して前庭脊髄反射を可塑的に変調させる運動課題として Gaze stabilization exercise (GSE) を検討した。また、もう一つの課題として 3)- 視覚標的追従課題を使った誤差修正学習を検討した。

また、実験開始時、4)- NIBS として広く活用されている方法である経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation: tDCS) を用いて検討した。他方、小脳への tDCS は対側運動野興奮性も変調させることから、4)- 対側運動野には影響を

及ぼさない NIBS 手法を探索するために、経頭蓋静磁場刺激 (transcranial static magnetic field stimulation: tSMS) を検討した。

3. 研究の方法

(1) Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) もしくは SCA31 の遺伝子診断を受け、MRI にて小脳皮質に萎縮、四肢体幹に運動失調 (Scale for ataxia and rating scale: SARA が 5 点以上) を認め、ヒラメ筋から H 反射は導出可能だが CBI は認められない 2 症例を対象とした。対象者をリクライニングチェアに座らせ、右脛骨神経を電気刺激し、右ヒラメ筋から M 波、および H 反射の recruitment curve (RC) を記録した。H 反射 RC の Ascending limb 中央を刺激強度とした。脛骨神経電気刺激の 100、110、120、130ms 前に Cerebellar TMS (C-TMS) を負荷した。C-TMS は後頭隆起下 1cm、右 3 cm の位置にダブルコイルの中央を設置し、Magnetic stimulator の最大出力の 90% の強度で刺激した。

(2) 健常成人を対象とした。被験者をベッドに寝かせ、右脛骨神経を電気刺激し、右ヒラメ筋から H 反射を導出した。電気刺激の直前 110ms に後頭隆起から下 1 cm 右 3 cm (右小脳 TMS 条件)、下 1 cm (中央小脳 TMS 条件)、下 1 cm 左 3 cm (左小脳 TMS 条件) にダブルコイルの中央を設置して TMS を行った。対照刺激部位として Pz、対照刺激として Sham 刺激を行った。

(3)- 健常成人を対象とした。立位を取らせた被験者に、眼前 1m 先の固視点を凝視させながら 60Hz のピープ音に合わせて頭部水平回旋を 1 分間×5 セット行わせた。その前後で、開閉眼およびラバーフォームの有無条件下で直立姿勢保持中の足圧中心総移動距離 (total length of trajectory of center of presser: CoP-L)、さらに Galvanic vestibular stimulation (GVS) (2mA、200ms 矩形波) 中のヒラメ筋 H 反射変調量を前庭脊髄反射変調量の指標として計測した。

(3)- 健常成人を対象にした。対象者をベッドに寝かせ、眼前に設置したモニターに自己の足関節底背屈運動に連動するバーを表示して操作させ、同画面上の動く標的を追従させ運動を学習させた。対象課題としてバー及び標的を表示せず、自由に底背屈運動を追従課題と同じ回数だけ行わせる課題、同じ時間運動を行わない課題を実施させた。各課題をランダムに提示し、各課題前後で CSpF を計測した。

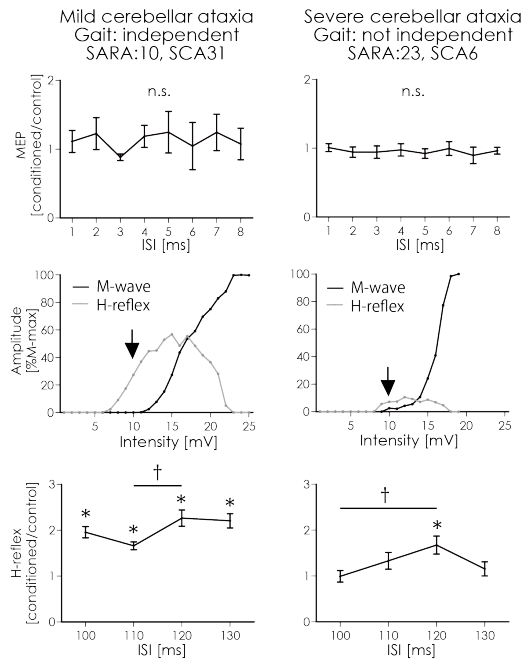
(4)- 健常成人を対象とした。被験者をベッドに寝かせ、右小脳への 2mA、15 分の陽極、陰極及び偽 tDCS を適用し、前後で CSpF を計測した。

(4)- 健康成人を対象とした。被験者を椅子座位にし、後頭隆起から下 1cm、右 3cm の位置に円柱型ネオジム磁石(NeoMag 製、直径 50mm、厚さ 30mm、表面磁束密度 5340G)の中心を 15 分間設置した(tSMS 条件)。Sham 刺激として、磁性をもたない同寸法の鉄柱を同位置に 15 分間設置した(Sham 条件)。各刺激直後、5 分後、10 分後の第一背側骨間筋の MEP 運動閾値と CBI を刺激直前と比較した。

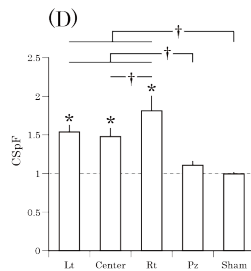
4. 研究成果

(1) CBF および CBI は認められなかった(下図、上段)。両者とも H 反射は誘発され、刺激強度は 10mV に設定された。CSpF は、SCA31 で ISI100、110、120、130 で認められたが、SCA6 では ISI120 でのみ認められた。

小脳皮質に萎縮、CBI が認められない失調重症度の異なる 2 症例において、CSpF が認められた。



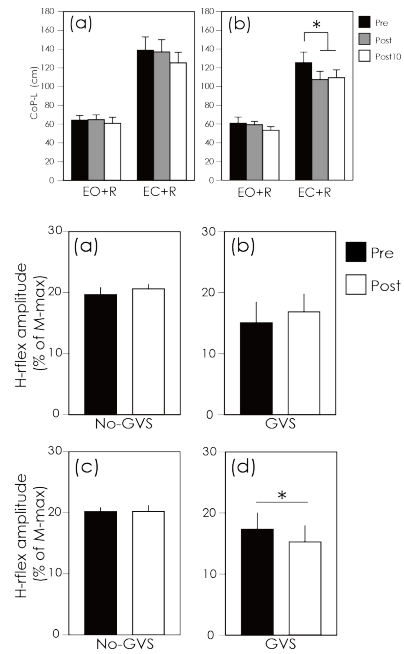
(2) 対側小脳半球、小脳中央部刺激でも CSpF が認められたが、同側小脳半球刺激で最も強い促通が認められた。



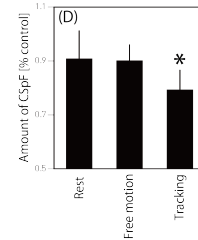
(1)、(2)の結果より、CSpF は小脳皮質刺激を介さず、脊髄運動神経に両側性に投射経路を持つ室頂核や中位核の小脳深部核、前庭神経核や赤核の脳幹部神経核、もしくはそれらを起源にもつ前庭脊髄路、赤核脊髄路、毛様

体脊髄路を刺激することによって生じている可能性が考えられた。

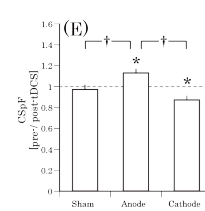
(3)- GSE 後の CoP-L は有意に短縮し、GVS による H 反射抑制効果は有意に増大した。これらのことは、GSE は前庭機能を有意に変調させることを示唆する。この結果を踏まえ、GSE 前後で CSpF を比較する必要がある。



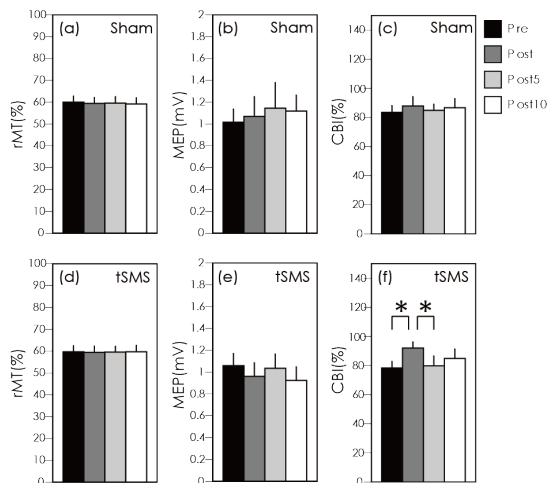
(3)- 足関節運動による視覚標的追従運動を用いた運動学習の後、CSpF 量は変調した。対照課題においては有意な変調は認められなかった。



(4)- 小脳への tDCS によって、極性依存的に CSpF 量は変調した。Sham 刺激では有意な変化は認められなかった。



(4)- いずれの刺激においても運動閾値は群間に差異は認められなかった。tSMS 直前に比べて直後でのみ CBI の有意な減少を認めた。つまり、片側小脳半球への tSMS は対側運動野興奮性には影響せず、刺激側の小脳興奮性に作用する可能性が示唆された。



(3)、(4)の結果より、運動学習や小脳へのNIBSは小脳皮質興奮性を変調させることから、CSpFは小脳皮質興奮性変調を反映して変調することが考えられた。その一方で、運動学習や小脳へのNIBSは小脳皮質だけではなく、運動野興奮性に可塑的变化をもたらすことから、CSpFの可塑的变化には小脳皮質興奮性変調だけではなく、運動野など、他の脳部位の興奮性変化も反映される可能性があると考えられた。対側運動野興奮性に影響を及ぼさないtSMSの適用後のCSpFの変化を検討する必要がある。

6) 結論

CSpFは小脳皮質刺激を起源としない。小脳深部核のうち、両側の脊髄下降路に投射を持つ室頂核、中位核の刺激、もしくは脳幹の神経核、前庭脊髄路、毛様体脊髄路の刺激による可能性が考えられた。運動学習、NIBSによる小脳興奮性変化がCSpFを可塑的に変調させる可能性はあるが、さらなる追加検証が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

Matsugi A, Ueta U, Oku K, Okuno K, Tamaru Y, Nomura S, Tanaka H, Mori N, Effect of gaze stabilization exercises on vestibular function during postural control, Neuroreport, 査読有, 24(28), 439-443, 2017
DOI: 10.1097/WNR.0000000000000776

Matsugi A, Okada Y, Cerebellar transcranial static magnetic field stimulation transiently reduces cerebellar brain inhibition, Functional Neurology, 査読有, 2017 (in press)

松木明好, 経頭蓋磁気刺激による小脳遠心路機能評価, Bio clinica, 査読無, 32(1), 83-87, 2017

〔学会発表〕(計3件)

Matsugi A, Cerebellum and sensorimotor control, The 93rd Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2016年3月21日、北海道

松木明好, 小脳とニューロリハビリテーション, 日本生理学会プレシンポジウム, 2016年3月24日、北海道

Matsugi A, Vestibular adaptation and the cerebellum, Japan Society for Motor Control & Neuro-Rehabilitation, 2016年8月1日、兵庫県

〔図書〕(計1件)

Matsugi A, Physical therapy for cerebellar ataxia, Neurological physical therapy, In Tech, 157-173, 2017, DOI: 10.5772/intechopen.68857

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松木明好 (MATSUGI, Akiyoshi)

四條畷学園大学・リハビリテーション学部・教授

研究者番号: 20624026