

令和 元年 9 月 9 日現在

機関番号：13901

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2016～2018

課題番号：15KK0117

研究課題名（和文）視覚刺激による脳可塑的变化を誘発するリハビリテーション戦略の開発（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Development of novel rehabilitation approach based on cortical plasticity induced by visual stimulus(Fostering Joint International Research)

研究代表者

野島 一平 (NOJIMA, IPPEI)

名古屋大学・医学系研究科（保健）・助教

研究者番号：20646286

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,000,000円

渡航期間： 10ヶ月

研究成果の概要（和文）：運動学習に関わる脳ネットワークを検討するために、安静時の脳活動を脳磁図（MEG）を使って計測し、7日後の運動機能変化との関係を検討した。結果、運動練習した手と対側の一次運動野と運動前野における連結性が高いほど、7日後の運動技能向上の程度が高いことが明らかとなった。特に、帯域という比較的高い周波数帯域での脳活動でのみ関連していたという所見は、今後のリハビリテーションの発展に寄与する所見であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動技能を測定する際に問題となるのは、運動速度と正確性がトレードオフの関係にあり、一方を重視することで他方が低下するという点であり、運動技能を測定する際に常に問題となっていた。本研究では研究室で開発されたSVIPTという運動速度と正確性から技能を算出できる課題を使い、真の運動技能と脳活動との関係を検討している。また、脳波では測定が難しい帯域という高周波数帯域と運動技能との関係を明らかにしており、運動を学習する際の脳活動における生理学的根拠となりうる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In order to investigate the cortical network associated with motor learning, we measured brain activity at resting-state using magnetoencephalography (MEG) and examined the relationship with the change of motor performance. As a result, it revealed that the behavioral improvement in motor skills after one week was significantly better connectivity between the primary motor area and the pre-motor area on the opposite side of the target hand measured before training. Especially, a relatively high frequency band (the gamma band) of cortical oscillation was associated to the behavioral improvement. This finding was considered to be a finding contributing to the development of novel rehabilitation approach for neurological disorder patients.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：運動学習 脳内ネットワーク MEG

## 1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、先行研究において鏡像により運動錯覚を誘発することで運動技能の向上を目指すミラーセラピーを実施し、対象とする四肢の同側一次運動野で活動性が向上すること、その活動性の向上の程度と運動技能改善の程度に関連があることを報告してきた。一方、一連の研究の問題点として、脳活動測定として一次運動野に局限していたため、全脳レベルでのネットワークの関与が不明であった点が挙げられた。特に近年では、運動や認知機能に関与する脳内ネットワークの重要性が指摘されている。そこで、運動錯覚を伴う視覚刺激による運動学習課題時の脳活動について、核磁気共鳴画像法 (MRI) および脳波により検討することとした。運動課題としては、研究代表者がこれまでにやってきた随意的ボール回転課題とし、運動学習の程度を事前の脳機能測定から予測するアルゴリズムの開発を計画していた。

一方、留学先の NINDS (米国) Dr. Cohen 研究室では、独自の運動技能評価システムを有しており、留学前の打ち合わせでも脳機能計測との適合を見ながら運動課題については判断していくということになった。渡米前の準備としては、MRI 内でも使用可能な運動錯覚誘発システムの開発を行った。

渡米後、研究所内での人を対象とした脳機能測定を行うための研修 (倫理申請を含む) が長期間に及ぶこと、MRI 内での自作機器の使用が制限されることなどから当初の予定の変更を余儀なくされた。そこで、Dr. Cohen 研究室で確立された前述の運動学習課題を採用し、その際の運動学習における脳内ネットワークについて脳磁図 (MEG) を使用して評価することとなった。計画変更に至った大きな要因としては、MEG について当該研究室が研究所内でも主導的な立場にあった、そのため測定・解析のノウハウが豊富であった、運動課題の基礎的なプログラムがすでに完成していたという 3 点が挙げられる。

さらに、運動の学習過程によって変化する脳活動についても検討を行った。特に、脳内ネットワークの検討で運動学習の程度との関係が明らかとなった脳領域について、その後の経時的な変化を確かめる必要があるものと考えた。

## 2. 研究の目的

リハビリテーション医療における重要なターゲットである、運動学習の神経基盤を明らかにするために、以下の目的で本研究を実施した。

### 1) 運動の学習に関連する安静時脳内ネットワークの同定

反復練習による運動学習過程には個人差があるが、その差を生み出している安静時のネットワークを明らかにする。

### 2) 運動学習に関連する脳領域の経時的変化

1) で同定した運動学習に係る脳領域を対象に、運動学習による経時的な変化を検討する。

## 3. 研究の方法

### 1) 安静時脳内ネットワークと運動学習の関係

被験者は、研究室が管理する掲示板に応募要項を掲載し、募集があった健常成人 22 名 (男性 11 名、27.5±7.3 歳) とした。全例右利きで、本研究実施に影響を与える整形外科的および神経学的な障害を有していないものとした。人種および性別については考慮しないこととした。

運動課題としては、系列的等尺性ピンチ課題 (Sequential visual isometric pinch task: SVIPT) とした。本課題は、運動を学習する際に問題となる運動の速度と正確性のトレードオフの関係性を考慮したアルゴリズムで評価され、運動技能を包括的に評価できる課題となっている。本課題は、研究室で評価方法とともに開発され、その後多くの先行研究で使用されている。本研究では、SVIPT を 1 日目および 2 日目に 30 回を 5 セット実施し、練習の効果を 1 週間後に再評価した。運動技能 (Skill) に関しては、先行研究よりセット毎の失敗の割合 (Error rate) と平均試行時間 (Duration) から以下の計算式で算出した。

$$\text{Skill} = (1 - \text{Error rate}) / (\text{Error rate} \ln (\text{Duration})^{5.424})$$

脳活動については、研究に先立ち MRI (Siemens Skyra 3T) で脳構造画像を撮像し、MEG による脳活動測定における位置情報とのマッチングを行った。MEG (275 チャンネル CTF: サンプリング周波数 1200Hz) による脳活動測定の手順としては、第一にシールド室内で MEG 測定中に単純な指タップ課題を実施した。そして、運動実施前後に出現する事象関連脱同期 (ERD) を測定し、ERD が最大となる脳領域を機能的な一次運動野と定義、脳機能局在を決定した。脳内ネットワークの解析は、初日の運動練習開始前の安静時脳活動データを用いた。MEG 脳活動解析に関しては、MatLab2018b (Mathworks) の toolbox である Brainstorm を使用した。MEG の前処理としては、MEG と同時計測を行っていた Eye-tracker を指標に眼球成分を抽出、除去を行った。また頸部筋の顕著な活動など視覚的にノイズの混入が確認された場合には、当該区間を解析から除外した。安静時脳活動は 5 分間測定し、10 秒間のエポックに切り分け分析を行った。脳内ネットワークの解析では、機能的な一次運動野を関心領域とした

全脳レベルの関係性を **Amplitude Envelope Correlation (AEC)** により評価した。対象とする周波数帯は、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\text{low}\gamma$  帯域とし、それぞれの帯域における運動学習との関係性を検討した。統計学的な検討では、それぞれの脳領域との連結性の程度について各周波数帯域で分散分析を実施、事後検定として **False Discovery Rate** による補正を実施、運動技能向上の程度と有意に関連する脳領域を同定した。

## 2) 運動学習に関連する脳領域の経時的変化

健康成人 **18** 名 (男性 **10** 名、 $21.5 \pm 1.5$  歳) を対象とした。全例右利きであり、運動の学習に影響する整形外科的および神経学的な障害は有していなかった。

運動課題は 1) と同じ **SVIPT** とし、利き手である右手における運動学習効果を検討した。練習は 1 日目に実施、**24** 時間後 (2 日目) の運動機能の変化を評価した。練習方法については、運動技能の効果の評価する側で練習する (右手練習) 群と反対側の手で練習する (左手で練習する) コントロール群の 2 群を設定し、被験者を任意に振り分けた。練習は **30** 回を **4** セットとした。運動時の脳活動に関しては、**8** チャンネル脳波計 (ポリメイトミニ **AP108**) を用いて脳波 (**EEG**) 計測を行った。サンプリング周波数は **500Hz** とし、電極は国際 **10-20** 法に基づき **F3**、**F4**、**C3**、**C4**、**P3**、**P4** に設置した。

**EEG** 解析では、練習中の脳活動として **ERD** を各チャンネルより算出した。先行研究より、**C3** を左一次運動野、**C4** を右一次運動野とし、**F** を運動前野、**P** を頭頂皮質と定義した。解析は **Matlab2018b** の toolbox である **Brainstorm** に **EEG** データを読み込んだ後、バンドパスフィルタ **1~30Hz** を実施した。その後主成分分析により眼球成分の抽出および除去を行った。更に、**Hilbert** 変換を行い、 $\beta$  帯域におけるパワー値の時間経過の推移を算出した。**ERD** では、運動開始時点を基準に、前後 **800ms** をエポックとして切り出して評価を実施した。また運動開始 **2** 秒前の安定した脳活動をベースラインとして補正を行った。

運動技能 (**Skill**) および脳活動 (**ERD**) の変化については、初日の練習前と **24** 時間後における変化率を算出し、運動技能変化に関連する脳活動変化の関係を検討した。統計解析では **Pearson** 相関分析を実施し、事後検定として **Bonferroni** 検定を行った。

## 4. 研究成果

### 1) 安静時脳内ネットワークと運動技能向上の関係について

運動技能の変化について、初日練習開始前の **Skill** を基準として、**24** 時間後 (2 日目練習日) **2** 日目の練習終了後、**1** 週間後の時点における変化量を算出した。そして、各時点での変化量と脳領域の関係を全脳レベルで相関を解析した結果、一次運動野と運動前野領域間の低  $\gamma$  帯域 (**30-60Hz**) で **7** 日後の運動機能変化との間に有意な関係が確認した (図 1)。更に、一次運動野と有意な連結を示した運動前野領域の活動をクラスタリングし、運動機能変化との関係性を検討した結果においても、 $\gamma$  帯域での有意な相関が見られた。一方、 $\alpha$  や  $\beta$  などの周波数帯域での脳律動との間には有意な運動学習との関係性を認めなかった (図 2)。

脳律動における  $\gamma$  周波数は大脳皮質の機能連関に関係していることが示唆されている。特に脳の局所間の **Local Network** において、一次運動野に連動して増強する  $\gamma$  律動が報告され、運動との関係が示唆されている。また  $\gamma$  帯域の律動は大脳皮質間の知覚情報の統合に機能的意義を有していることも報告されている。さらに、ヒトの注意や集中と  $\gamma$  帯域の反応性が関係することも報告されている。これらのことから、 $\gamma$  帯域の脳律動は運動の遂行に関連すること、皮質レベルにおける空間的に離れた脳部位間を連結するネットワークに関わっている可能性が考えられ、将来的な運動学習効果を予測する重要なバイオマーカーとなり得る可能性が示された。

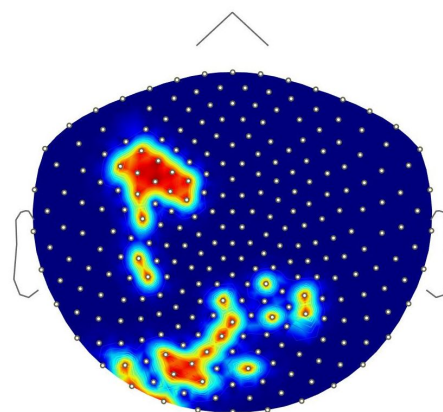


図 1  
7 日後の運動機能変化と関連のある一次運動野との連結部位 (脳内ネットワーク)

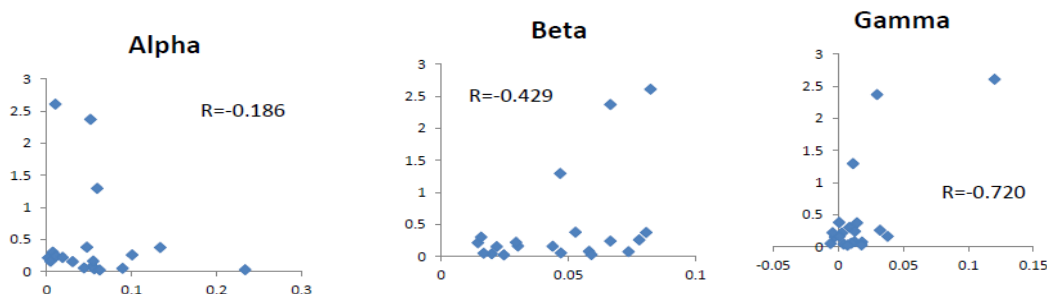


図 2  
運動前野領域を一つの領域と見なし一次運動野との連結を算出、運動機能変化との関係を示す

## 2) 一次運動野の活動性変化と運動機能変化の関係

EEG 計測による運動時の脳活動分析において、 $\alpha$  および  $\beta$  周波数帯域における ERD 変化と運動機能変化の関係を検討した結果、右手での練習群において対側一次運動野領域 (C3) において  $\beta$  帯域で有意な負の相関を認めた。一方、コントロール群では有意な関係はどの脳領域においても認めなかった。

本研究で検討した  $\beta$  帯域の ERD に関しては、運動実行や運動イメージ、運動の観察に伴い出現することが報告されており、運動に関連する皮質活動を反映している可能性が示唆されている。また  $\beta$  帯域の ERD は運動学習に関与すること、そして学習の初期により顕著な ERD が観察されることが報告されている。一方で、練習側と対側の一次運動野から算出される  $\beta$  帯域の ERD は、運動技能の習熟に伴い減少することも知られている。本研究の結果は、対側上肢による練習を行うことで運動技能の変化と一次運動野の  $\beta$  帯域 ERD 変化に見られており、先行研究と一致する結果であった。一方、反対側である左手で練習を行ったコントロール群においては、運動技能の変化率に関して、右手で行った群と差はなかった。これは、上肢における学習の両側性転位効果によるものと考えられる。しかし、脳活動変化に関しては、有意な関連を見いだせなかった。これは、両側性転位効果により対象側の反対肢で練習することにより、対象側での練習と同等の運動技能変化が出現したとしても、脳内の可塑的な変化のパターンは異なっている可能性が示唆された。

## 3) まとめ

本研究では、運動学習に関連する脳内ネットワークの同定、および運動機能変化に関連する脳活動変化について、MEG と EEG を用いて検討を行った。その結果、安静時と運動時において、特定の周波数帯域の連結 (低  $\gamma$  帯域) や活動が運動の学習に関与している可能性を示した。リハビリテーションにおける介入で、今後神経生理学的側面からのアプローチが更に重要となってくるものと考えられ、益々の科学的根拠の蓄積から、新しい介入戦略の構築を図っていく必要がある。本研究で得られた知見を臨床につなげていくためにも、疾患ベースでの臨床研究を行っていくことは非常に重要であると考えている。また今回、共同研究を行った NIH の研究室とは、現在も連絡を取り情報交換およびデータ解析を進めており、今後も有機的な繋がりを維持しながら人的交流も行っていきたいと考えている。

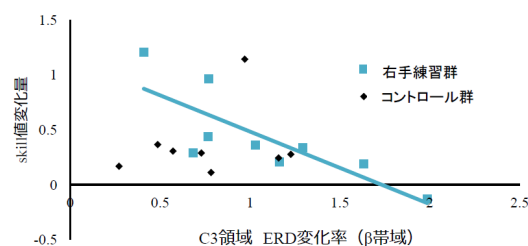


図 3 Skill 値変化量と C3 領域での ERD 変化率において、右手での練習群でのみ左一次運動野 (C3) 領域の活動変化と有意な相関関係が示された

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者は下線)

[雑誌論文](計 6 件)

1. Nojima I, Watanabe T, Gyoda T, Sugata H, Ikeda T, Mima T. Transcranial static magnetic stimulation over the primary motor cortex alters sequential implicit motor learning. *Neurosci Letters* 696, 33-37, 2019 . 査読有  
10.1016/j.neulet.2018.12.010.
2. Watanabe T, Nojima I, Sugiura H, Yacoubi B, Christou EA. Voluntary control of forward leaning posture relates to low-frequency neural inputs to the medial gastrocnemius muscle. *Gait Posture* 68, 187-192, 2019 . 査読有  
10.1016/j.gaitpost.2018.11.026.
3. Watanabe T, Saito K, Ishida K, Tanabe S, Nojima I. Fatigue-induced decline in low-frequency common input to bilateral and unilateral plantar flexors during quiet standing. *Neurosci Letters* 686, 193-197, 2018 . 査読有  
10.1016/j.neulet.2018.09.019.
4. Watanabe T, Saito K, Ishida K, Tanabe S, Nojima I. Age-related declines in the ability to modulate common input to bilateral and unilateral plantar flexors during forward postural lean. *Front Hum Neurosci* 2018 . 査読有  
10.3389/fnhum.2018.00254.
5. Watanabe T, Saito K, Ishida K, Tanabe S, Horiba M, Itamoto S, Ueki Y, Wada I, Nojima I. Effect of auditory stimulus on executive function and execution time during cognitively demanding stepping task in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Letters* 674, 101-105, 2018 . 査読有  
10.1016/j.neulet.2018.03.032.
6. Nojima I, Watanabe T, Saito K, Tanabe S, Kanazawa H. Modulation of EMG-EMG

**coherence in a choice stepping task. Front Hum Neurosci, 2018 . 査読有  
10.3389/fnhum.2018.00050**

〔学会発表〕(計 4 件)

1. **Nojima I, Watanabe T, Hirayama M, Sugata H, Ikeda T, Mima T. Transcranial static magnetic stimulation over human primary motor cortex can modulate implicit motor learning. Society for Neurosci, 2018**
2. **Gyoda T, Ishida K, Watanabe T, Nojima I. Reconsolidation task performed with untrained limb enhances motor skill acquisition. Society for Neurosci, 2018**
3. 行田智哉、石田和人、渡邊龍憲、野嵜一平。運動技能再取得に対する両側性転位効果の検討。Motor control 研究会, 2018
4. 野嵜一平、野口泰司、松下光次朗、齊藤浩太郎、菅田陽怜、杉浦英志。認知機能低下高齢者における歩行パラメータ変化。日本予防理学療法学会学術大会, 2018

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

研究協力者

〔主たる渡航先の主たる海外共同研究者〕

研究協力者氏名：**Leonard G Cohen**

ローマ字氏名：**Leonard G Cohen**

所属研究機関名：**National Institute of Health (NIH)**

部局名：**Human Cortical Physiology and Neurorehabilitation**

職名：**Senior Investigator**

〔その他の研究協力者〕

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。