

平成22年5月15日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19500458

研究課題名（和文） fMRI とトラクトグラフィーを用いた脳卒中後の大脳運動ネットワーク再構築の研究

研究課題名（英文） Reorganization of brain motor network after stroke visualized with fMRI and tractography

研究代表者

加藤 宏之 (KATO HIROYUKI)

国際医療福祉大学・大学病院・教授

研究者番号：60224531

研究成果の概要（和文）：脳卒中後の運動機能回復の機序を解明するために、fMRI と拡散テンソル・トラクトグラフィーによる錐体路の描出の同時計測を行った。脳卒中後の脳機能の再構築は動的であり、片麻痺の回復は運動ネットワークの損傷の程度に応じて、可逆性障害からの回復と、ネットワークの代償、動員、再構築を駆使して最良の運動機能の回復を得るための機構が存在する。この変化は脳卒中発症後の1、2か月以内に見られ、機能回復の臨界期の存在を示唆する。

研究成果の概要（英文）：We performed both fMRI and diffusion tensor tractography in stroke patients in an attempt to elucidate the mechanism of motor recovery after stroke. The observed change in the brain motor network after stroke was a dynamic process including (1) functional recovery from reversible damage and (2) compensation, recruitment, and reorganization of brain motor network, depending on the damage to the pyramidal tract. This change was observed within the first 2 months after stroke, suggesting the existence of a critical period.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：神経内科学

科研費の分科・細目：人間医工学、リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：脳神経疾患、リハビリテーション、脳卒中、脳機能画像診断

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 脳血管障害（脳卒中）は本邦の3大死亡原因疾患のひとつである。脳卒中は、また、片麻痺、失語症、痴呆などの重大な機能障害の最大の原因疾患である。特に、片

麻痺は脳卒中後に最も高頻度に見られる神経機能障害であり、肢体不自由や寝たきりの最大の原因となっている。片麻痺の回復は、急性期から回復期にかけて見られるが、個人差が大きい。全く回復が見られないこ

ともあるが、時には、病巣の大きさや部位から考えると驚くほど回復が良好であることも稀ではない。現在、脳卒中による片麻痺の回復の機序は十分には解明されていない。これが解明されれば、脳卒中後の機能障害の回復を促進する方法の開発につながる事ができるので、機能回復神経学上の重要な研究テーマである。

(2) 近年、positron emission tomography (PET)、functional MRI (fMRI)、光トポグラフィなどの脳機能画像診断法の進歩により、回復期の脳卒中患者の脳機能の変化を非侵襲的に画像化することができるようになった。これによって、片麻痺の回復がどのような脳活動の変化によってもたらされたのかを検討することができるようになった。本研究においては、脳卒中後の神経機能障害(片麻痺)が回復する際の脳機能の変化を非侵襲的脳機能画像診断法であるfMRIによって評価する。そして、脳卒中後の機能回復の臨界期を同定し、脳機能の再生の機序を解明し、回復過程を促進させる方法の開発に結び付けることを目標とする。

## 2. 研究の目的

(1) われわれは、脳卒中後の機能回復は、損傷脳において神経回路が再構築され、学習機構が誘導され、可塑性が発揮されることによると考えている。そこで、脳機能の変化をfMRIを用いて解析し、脳機能再生の機序を解明することが、本研究の最大の目的である。われわれは、これまで行なってきた実験的脳梗塞の研究から、脳梗塞病巣には発生・発達段階で誘導される遺伝子発現が一過性に再出現することを認めている(脳の胎児期化現象)。すなわち、脳卒中後の一定の期間には、脳の可塑性が一過性に増加する臨界期が出現すると考えている。われわれは、本研究において、脳卒中後の機能回復や神経ネットワークの再構築をfMRIを用いて解剖学的、生理学的に解析し、その結果を基礎実験における分子機序理論に基づいて解明したいと考えている。このような、生涯を通した脳の可塑性をその分子機序の観点から統一的に論ずることにより、新しい脳科学の領域を開拓することができると考えている。さらに、個人に合った最も効果的なリハビリテーション・プログラムや薬物療法の開発につながることで、高齢者の自立やクオリティ・オブ・ライフの向上を実現することができると考えている。

(2) 機能回復神経学の観点から、脳卒中後の機能回復と脳機能画像診断学を組み合わせ

た研究は、国際的に見ても独創的な研究である。さらに、基礎研究の結果に立脚した、脳傷害後の新規可塑性の発現の分子機序に基づいて解明しようとする研究はわれわれのグループが持つ最大の特徴である。

## 3. 研究の方法

### (1) 脳卒中患者の片麻痺の回復と脳機能再構築の評価

脳卒中後の片麻痺の回復に伴う脳活動の変化を手運動を課題としたfMRIを用いて解析し、経時的に追跡する。脳卒中急性期に片麻痺が軽度、ないし、中等度で、片麻痺の回復が見込める患者を選択して登録し、急性期(リハビリテーション開始前)、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月後(リハビリテーション終了後)、および、1年後に経時的に、fMRIを用いて、麻痺手、および、健常手の運動時に活性化される脳領域を同定する。同時に拡散テンソル・イメージング法による錐体路のトラクトグラフィを行ない、錐体路の損傷の程度を評価する。

脳卒中患者は、脳梗塞(皮質障害と皮質下障害)と脳出血の3群に分類する。各群10例以上の患者を確保する。各群において神経回路の再構築に違いがあるかどうかを検討する。

以上の結果を解析して、脳卒中の部位、程度により、臨界期がいつ出現するか、どのような神経回路の再構築が選択されるのか、その法則性と原理を解明する。

### (2) 正常対照者の脳機能評価

年齢をマッチさせた正常対象者の手運動時に活性化される脳領域を上記と同様にfMRIを用いて評価する。また、同時に正常者の錐体路のトラクトグラフィを行い、評価する。

### (3) fMRIによる脳機能診断

fMRIはすでにわれわれのグループで確立された方法を踏襲して行なう。患者は1.5 TのMRI機器内で、手運動課題を30秒-安静を30秒を1サイクルとして5回繰り返す。Gradient-echo, single shot EPI法によるMRI画像は3秒毎に各スライス100枚撮像する。全脳をスキャンする。

画像統計処理ソフトであるSPM99(statistic parametric mapping)を用いて統計処理を行なう。活性化脳領域を同定し、T1解剖画像に重畳して表示する。

(4) 拡散テンソル・トラクトグラフィは東京大学放射線学教室で開発された方法に基づいて行なう。すなわち、fMRIと同時に、拡散強調MRIを6軸方向以上で撮像し、上記、Masutaniらが開発したソフトウェアによる

拡散テンソル・イメージングを行い、錐体路のシーズとターゲットを大脳脚と一次運動野に設定することにより、錐体路を画像化する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 正常人の手運動時の fMRI 所見

正常人が一側の手の開閉運動を行う時に活動する脳領域は、対側一次感覚運動野、補足運動野、同側小脳前葉などである。対側一次感覚運動野と同側小脳は全例で活性化されるが、補足運動野は活性化されない例も存在する。一部の例では同側の一次運動野にも軽度の活動がみられることがある。通常、左右の手の運動による脳活動の左右差はほとんど見られない。

##### (2) 脳卒中後の脳機能再構築

脳卒中後の患者が麻痺手を運動する際に活動する脳の領域は、正常人が手を運動する時に活動する脳領域とパターンが大きく異なる。脳卒中により、最も重要な運動経路である一次運動野あるいは錐体路の機能が障害されると、それを補うために、神経連絡を持った両側の運動ネットワークが代償的に動員されて、両側の運動野や運動前野、補足運動野などの二次運動野が広範に活動するのが観察される。すなわち、脳卒中後に運動ネットワークが再構築されることが機能回復に寄与することが示唆されている。脳卒中後に見られる運動ネットワークの再構築には以下に紹介するようなパターンがある。

##### ① 錐体路の障害の回復

対側の一次運動野からの交叉性錐体路は手の巧緻性を司る重要な神経回路であり、錐体路が損傷されると手の巧緻運動が強く障害される。したがって、錐体路の障害の回復は脳卒中後の運動機能の回復の重要な担い手であり、最良の運動機能回復は錐体路の障害の回復によってもたらされる。

##### ② 片麻痺と同側性（非損傷側大脳半球）の運動野の活性化

脳卒中後の片麻痺の回復に非損傷側大脳半球からの同側性の運動経路が重要な役割を果たすことがこれまで繰り返し強調されてきた。通常、錐体路は延髄で 85-90% の線維が交叉するといわれている。正常人では一次運動野は脳梁を介した対側からの線維連絡により抑制され半球間のバランスをとっていると考えられている。脳卒中により一側の運動野の機能が障害されると、障害側から非障害側への抑制が減少し、非損傷側の同側性運動線維の活動が動員されて運動機能の回復に寄与すると考えられる。錐体路の非交叉成分の割合は個人差が大きく、同側性運動神

経支配による片麻痺の回復にも個人差があることが想像される。正常人においても複雑な手の運動課題では対側の運動野だけでなく、同側の運動野の活動が必要になる。麻痺手の運動は健常手の運動に比べてより複雑な運動となるのは間違いないので、同側性運動神経の活動がより必要になることも考えられる。

一方で、正常人の手の運動時にも同側の運動野の活動が軽度見られる人が存在するので、麻痺手の運動時に見られた同側性運動野の活動が、実は正常時から存在したのか、脳卒中後に出現したのかは想像の域をでない。ただし、慢性期にも同側性の脳活動が残存する例では必ずしも運動機能の回復が良好ではないことが指摘されており、最良の運動機能回復が見られるのは運動ネットワークが正常化される場合であることはいうまでもない。

##### ③ 対側運動野の活動領域の拡大

錐体路の線維の大部分は一次運動野に由来するものであるが、その一部は一次運動野の前方に位置する運動前野や後方に位置する一次感覚野からの神経線維も含まれている。脳卒中による片麻痺の回復の過程で、一次運動野の活動領域が拡大したり、一次運動野の前方や後方への活動の拡大（運動前野や感覚野へ拡大）がみられることがある。これらの例では一次運動野内あるいは近接し関連しあう領域の神経細胞を動員することにより運動機能を強化し改善して運動機能の回復を促進していると推察される。これは錐体路の再構築ともいえるが、錐体路を利用しているという点では、比較的良好な運動機能の回復が認められる例で観察される。

##### ④ 二次運動野の活動の拡大

さらに、運動前野や補足運動野、あるいは、小脳の活動が正常よりも拡大する例が見られる。これらの一次運動野以外の運動ネットワークの機能代償がどの程度まで運動機能の回復を誘導することができるのかは意見の分かれるところであるが、小脳の活動が麻痺の回復に関連するという報告や、サル動物実験では二次運動野の活性化が麻痺の回復に実際に関与していることが示されている。

##### (3) 脳卒中後の脳の動的な再構築

以上の記載では、時間的な要素にあまり触れずに、脳卒中後の脳に見られる運動ネットワークの再構築のパターンについて概説したが、脳卒中後の脳機能の再構築は動的な変化である。脳卒中後の片麻痺の回復は、既存の運動ネットワークの損傷の程度に応じて、可逆性障害からの回復に加えて、大脳運動ネ

ネットワークの代償、動員、さらに、その再構築を駆使して最良の運動機能の回復を得るために最大限に可塑性を引き出す機構が存在すると考えられる。錐体路の損傷が部分的であれば、既存のシステムを修復するか、近隣の運動ネットワークを動員して機能回復することができるが、錐体路の実質的破壊があれば、関連の運動ネットワークの機能で代償的に置換して機能回復を図ることになると推察される。したがって、大脳の運動ネットワークの活動の拡大は必ずしも最良の到達点ではなく、非障害側脳の活動の持続は不十分な脳機能の回復や、未完の可塑性を表している可能性も高い。早期に見られる両側性の脳の広範な活動増加は運動ネットワークの回復や再構築の出発点としての重要性も示唆される。このような脳活動の変化は、脳卒中発症後の1ないし2か月以内に最も強く認められ、脳卒中後の機能回復の臨界期が存在することを示唆している。

#### (4) 結語

脳卒中後の脳の機能はダイナミックに変化しており、運動機能の回復は急性期から回復期にかけての運動ネットワークの修復と再構築に依存していると考えられる。運動機能の回復をできる限り促進するために、われわれは脳卒中急性期治療とリハビリテーションを行なうが、脳卒中後の脳活動の変化を非侵襲的に画像化することができるようになった今、運動ネットワークの再構築と運動機能の回復の関連についての研究は、脳卒中リハビリテーションの脳科学的基盤を提供する重要な研究課題であると考えられる。

#### 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17件)

- ① Takeda K, Shimoda N, Sato Y, Ogano M, Kato H, Reaction time differences between left- and right handers during mental rotation of hand pictures, 査読有, *Laterality*, 2009, in press
- ② 加藤宏之、武田湖太郎、画像で見る脳の再構築、査読無、総合リハ 37(8)、2009、699-704
- ③ 武田湖太郎、加藤宏之、NIRSを用いた脳機能評価、査読無、*Clinical Neuroscience*, 27, 2009、1055-1057
- ④ 加藤宏之、随意運動の機能回復：機能的MRIの知見、査読無、*Jpn J Rehabil Med*, 46(1)、2009、17-21
- ⑤ Imai I, Takeda K, Shiomi T, Tanuguchi T, Kato H, Sensorimotor cortex

activation during mirror therapy in healthy right-handed subjects: a study with near-infrared spectroscopy, 査読有, *J Phys Ther Sci*, 20, 2008, 141-145

- ⑥ Shimoda N, Takeda K, Imai I, Kaneko J, Kato H, Cerebral laterality differences in handedness: a mental rotation study with NIRS, 査読有, *Neurosci Lett*, 430(1), 2008, 43-7
- ⑦ 武田湖太郎、加藤宏之、渡辺英寿、近赤外光トポグラフィによる運動機能の評価、査読無、*臨床脳波*, 50, 2008, 397-404
- ⑧ Takeda K, Gomi Y, Imai I, Shimoda N, Hiwatari M, Kato H, Shift of motor activation areas during recovery from hemiparesis after cerebral infarction: a longitudinal study with near-infrared spectroscopy, *Neurosci Res*, 査読有, 59(2), 2007, 136-44
- ⑨ 加藤宏之、脳機能再構築に関する脳機能画像診断の実際、査読無、*理学療法科学*, 22, 2007, 7-12
- ⑩ 武田湖太郎、五味幸寛、今井樹、下田信明、加藤宏之、慢性期脳卒中患者の麻痺手運動時における同側大脳半球の活性化—近赤外分光法による検討—、査読有、*脳科学とリハ*, 7, 2007, 15-20

[学会発表] (計31件)

- ① Takeda K, Osu R, Otaka Y, Kato H, False positive / negative hemoglobin signal of near-infrared specteoscopy, *Neuroscience 2009*, Oct 21, 2009, Chicago, USA
- ② Shimoda N, Takeda K, Kato H, Motor imagery in mental rotation of hands in left- and right-handers: A behavioral and near-infrared spectroscopy study, *Neuroscience 2009*, Oct 19, 2009, Chicago, USA
- ③ 加藤宏之、武田湖太郎、橋本律夫、下田信明、今井樹：NIRSを用いた脳卒中後の片麻痺の回復と脳機能再構築の検討。第50回日本神経学会総会、2009年5月20日、仙台
- ④ Takeda K, Imai I, Shimoda N, Kato H, Longitudinal NIRS study on motor-functional recovery after hemiparetic stroke, *Neuroscience 2008*, Nov. 17, 2008, Washington DC, USA
- ⑤ 加藤宏之：シンポジウム：ニューロリハビリテーションへの臨床神経生理学の応用—脳卒中などへの応用を中心に—、「脳機能再構築に関する脳機能画像診断」、第38回日本臨床神経生理学会学術大会、2008年11月12日、神戸
- ⑥ 武田湖太郎、郡司幸也、渡邊観世子、加

藤宏之、頭部傾斜がNIRSデータへ与える影響：擬陽性の評価、第31回日本神経科学大会、2008年7月9日、東京

- ⑦ 加藤宏之：シンポジウム. 脳の機能再編成：機能画像の知見から. 「随意運動の機能回復：機能的MRIの知見」. 第45回日本リハビリテーション医学会学術集会、2008年6月4日、横浜
- ⑧ Takeda K, Gomi Y, Imai I, Shimoda N, Hiwatari M, Kato H, Comparative study of motor related activation areas after hemiparetic stroke between well- and poorly recovered patients using near-infrared spectroscopy, Neuroscience 2007, Nov. 3-7, 2007, San Diego, USA
- ⑨ Shimoda N, Takeda K, Imai I, Kaneko J, Taniguchi T, Kato H, Local cerebral hemodynamic response in frontal and parietal cortices during mental rotation of hand: a near-infrared spectroscopy study, Neuroscience 2007, Nov. 3-7, 2007, San Diego, USA
- ⑩ Takeda T, Imai I, Maruyama K, Gomi Y, Shimoda N, Hiwatari M, Kato H, Transient hyperactivation in bilateral motor related areas during recovery from poststroke mild hemiparesis - a study with NIRS -, 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function, May 20-24, 2007, Osaka, Japan

[図書] (計1件)

- ① 加藤宏之：脳卒中になったら、まず何が  
行われるの？. 脳卒中の標準治療. 潮見  
泰蔵、編、脳卒中に対する標準的理学療  
法介入、文光堂、東京、2007, pp11-23

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)  
○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等：なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

加藤 宏之 (KATO HIROYUKI)  
国際医療福祉大学・大学病院・教授  
研究者番号：60224531

### (2) 研究分担者

橋本 律夫 (HASHIMOTO RITSUO)  
国際医療福祉大学・大学病院・教授  
研究者番号：50254917  
(H19→H20:連携研究者)

樋渡 正夫 (HIWATARI MASAO)

国際医療福祉大学・大学院・教授

研究者番号：20189898

(H19→H20.3.31退職)