

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19700481
 研究課題名（和文） 小脳への経頭蓋磁気刺激を用いた錐体外路神経路の機能評価に関する研究
 研究課題名（英文） Late response evoked by cerebellar stimuli as an index to evaluate the extrapyramidal tracts
 研究代表者
 崎原 ことえ（SAKIHARA, Kotoe）
 早稲田大学・人間科学学術院・講師
 研究者番号：40423115

研究成果の概要：

本研究では小脳磁気刺激による誘発筋電位が、錐体外路神経路とくに前庭脊髄路を介していることを明らかにする。前庭脊髄路の起始核は外側前庭神経核である。そこで外側前庭神経核の賦活条件下で小脳誘発筋電位の変化を検討し前庭脊髄路の関与を検討した。賦活条件として、前庭一次ニューロンを刺激する前庭電気刺激法、および視覚刺激による視機性眼球運動課題を用いた。いずれの賦活条件においても小脳刺激による誘発筋電位のピーク潜時が有意に短縮し、誘発反応には前庭脊髄路が関与していることが示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	3,100,000	0	3,100,000
2008 年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	120,000	3,620,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学、身体教育学

キーワード：小脳、経頭蓋磁気刺激、錐体外路神経路、前庭脊髄路、外側前庭神経核、誘発筋電位、GVS、OKN

1. 研究開始当初の背景

近年、中枢運動神経路の中でも錐体路の電気生理学的機能評価法には、中枢および末梢

神経への非侵襲的な刺激法である経頭蓋磁気刺激法（TMS：transcranial magnetic stimulation）が広く用いられ、2004 年から

は保険適応の臨床検査として実施されている。経頭蓋磁気刺激では磁気刺激コイル内に電流を流しその周囲に変動磁場が発生するときに、生体内ではその磁場を打ち消す向きに流れる誘導電流を利用して神経を刺激する。誘導電流によって刺激を行うので痛みがなく非侵襲的であることが特徴である。頭皮上に刺激コイルを設置し、手や足の脳運動野領域を刺激すると、3層にある錐体細胞が刺激され、四肢の筋から錐体路を介して誘発された筋電位活動が記録できる。これを用いて錐体路の機能評価が行われている。

しかしながら一方で、錐体外路神経路に関しては電気生理学的な機能評価法が確立されていない。前庭脊髄路や網様体脊髄路などの錐体外路神経路はその起始核が脳幹内に存在しているので、運動野のように錐体細胞を直接刺激して誘発電位を得る手法は原理的に困難である。それが錐体外路神経路の機能評価法に関する研究が遅れている大きな要因の一つである。

錐体外路神経路の起始核は小脳皮質や小脳深部核と解剖学的に密接な神経連絡がある (Walberg et al 1961)。また経頭蓋磁気刺激によってヒト小脳皮質を刺激できることが報告されている (Ugawa et al 1995)。動物実験で小脳皮質を直接電気刺激すると、錐体外路神経路を介した誘発反応が腰髄レベルで導出されると報告されている (Kim et al 1991)。そこで、我々は健常被験者で小脳皮質を経頭蓋磁気刺激することで間接的に錐体外路神経路の起始核を刺激し、錐体外路神経路を介して伝達される電位活動を捉えられるのではないかとこの着眼に至った。誘発筋活動は下肢の抗重力筋の一つであるヒラメ筋から表面筋電位を導出した。ヒトの片側小脳へ経頭蓋磁気刺激を行うと、両側筋から非常に再現性の高い長潜時筋活動を記録した

(Sakihara et al 2003)。解剖学的に片側小脳の同側の前庭神経核を介して同側の下肢筋へ前庭脊髄路が下降し、対側の下肢筋へは網様体脊髄路が下降している。従って我々が小脳への経頭蓋磁気刺激によって導出した誘発電位は原理的に前庭脊髄路を介した筋活動であると推察され、これを指標にして本研究では錐体外路神経路の機能評価法を確立する。

2. 研究の目的

本研究では小脳経頭蓋磁気刺激による下肢筋からの誘発筋電位が、錐体外路神経路とくに前庭脊髄路を介していることを明らかにする。前庭脊髄路の起始核は外側前庭神経核 (ダイテルス核) である。ダイテルス核へは末梢前庭受容器からの一次ニューロンの興奮性シナプスが到達し、前庭電気刺激 (Galvanic Vestibular Stimulation : GVS) 法によってその一次ニューロンを刺激できる。そこで我々は、GVS法を用いてダイテルス核を賦活する。誘発筋電位の有意変化から前庭脊髄路機能を反映するエビデンスを得ることをまず第一の目的とした。

GVS法は前庭神経核の一次ニューロンへの直接刺激法のため、乳様突起部を電気刺激するさいに眩暈や痛みなどの不快感を伴う。動物実験によると、ダイテルス核は通常、頭部が水平方向へ動いたときに眼球が反対方向へ動く前庭動眼反射が起こると賦活されるが (Eric 1991)、視界が水平にゆっくり動くときにこれを追って眼球が動く視機性眼球運動時にも同様に、視蓋前さらに橋被蓋網様体を介して活動がみられる (Ito 1984, Balaban 1983)。そこで我々は視機性眼球運動 (OKN : Optokinetic Nystagmus) によってダイテルス核を非侵襲的に賦活する。視覚刺激へとモダリティーを変えた条件下で、誘発筋電位が前庭脊髄路機能を反映しているエ

ビデンスを得ることを第二の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 前庭電気刺激法 (GVS : Galvanic Vestibular Stimulation) を用いた小脳経頭蓋磁気刺激による誘発反応の前庭脊髄路の関与の検討

健常成人 14 人 (男性 4 人、女性 10 人、21 ~ 56 歳) を対象とした。被験者は立位の姿勢を維持した (図 1A)。

前庭電気刺激 : 左前庭核を賦活するために左乳様突起上に陰極、右乳様突起上に陽極を設置した (図 1B)。乳様突起上への電気刺激には、日本光電社製の Neuropack (MEB-5508) を用い、刺激頻度 100Hz・duration 1ms で実施した。適切な刺激では、陽極側に身体動揺 (body sway) がみられるため、body sway の有無を指標として被験者毎に適切な刺激強度を設定した。実施した平均刺激強度は $4.6 \pm 1.6\text{mA}$ (mean \pm 1SD) であった。被験者は閉眼で実験に臨んだ。

磁気刺激 : Magstim 社製のダブルコーンコイル (直径 110mm) を用いて小脳磁気刺激 (Ugawa et al 1995) を行った。ダブルコーンコイルは円の交叉部で脳内の渦電流が下から上方向に流れる向きに設置した。刺激強度は大脳皮質の足運動野を刺激し下肢筋より誘発電位が導出される刺激強度を運動閾値とし、5%弱い強度を小脳への刺激強度とした。刺激強度は刺激装置の最大出力に対する割合とした。平均刺激強度は $46.7 \pm 9.2\%$ (mean \pm 1SD) で実施した。実験時には被験者は磁気刺激発生時の音を減らすための耳栓を装着した。GVS による身体動揺を確認後、小脳刺激を 1 回行い、次の GVS まで約 10s の rest period を設け、計 30 回の磁気刺激を行った (図 1C)。GVS を行い小脳刺激する条件

を active 条件、GVS を行わず小脳刺激する条件を control 条件とした。

筋電図計測 : 下肢ヒラメ筋から導出される誘発電位を日本光電社製の Neuropack (MEB-5508) で記録した。20Hz のバンドパスフィルターを用い、記録時間は刺激前 60ms から刺激後 340ms の計 400ms とした。計 30 回の磁気刺激による誘発反応を加算平均し、control 条件、active 条件間での誘発反応を統計解析した。

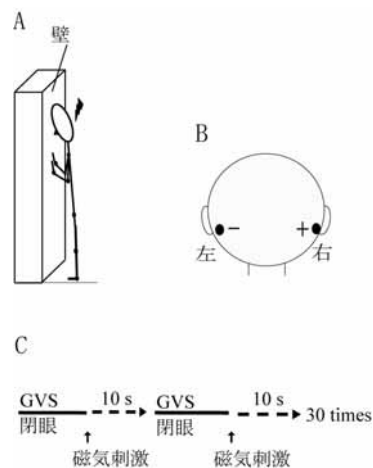


図 1 GVS 法

(2) 視機性眼球運動 (OKN : Optokinetic Nystagmus) を用いた小脳経頭蓋磁気刺激による誘発反応の前庭脊髄路の関与の検討

健常成人 10 人 (男性 3 人、女性 7 人、21 - 57 歳) を対象とした。被験者は立位の姿勢を保ちながら、頭と両手の掌をガラス窓につけ、視覚刺激が投影されるブラックスクリーンを注視した (図 2A)。視覚刺激は実験中常にスクリーンに投影し続けた。

視覚課題 : 視運動性眼振 (optokinetic nystagmus: OKN) を誘発する視覚刺激として、白地に黒のストライプ (4° 、全視野 5 - 6 本) (竹森節子 2003) が左から右方向へ移動する視運動刺激を用いた。角速度 $10^\circ/\text{s}$ 及び

30°/s で移動する視覚刺激(Garbutt 2003)を active 刺激(図 2D)とし、白地画面に黒の固視点(図 2B)と白地に黒のストライプの静止画(図 2C)をそれぞれ control 1, 2 刺激とした。視覚刺激は ViSaGe(Cambridge Research System 社製)で作製し、プロジェクターでリアスクリーン(61cm x 73cm)に投影した。被験者は active 刺激時に黒のストライプを目で追い、control 刺激へは正面を注視するよう指示した。被験者は 15cm 先に設置したスクリーンに映し出される視覚刺激が見えるように小窓の前に立ち、頭と両手を軽く小窓につけて、両側ヒラメ筋が均等に弱収縮するようにやや前傾した。被験者は閉眼で待ち、実験に開始後に開眼するよう指示した。

磁気刺激法は方法(1)と同様である。

動画視覚刺激を呈示中に、眼球運動を同時計測した(NEC 社製、SYNAFIT5800、バンドパスフィルター 20-30Hz、時定数 3 秒、サンプリング周波数 1000Hz)。active 条件下では視運動性眼振が誘発されていることを確認し磁気刺激を行った。視運動性眼振時に小脳へ磁気刺激を 1 回行った後、数十秒の reset period を設け(図 2D)、計 30 回の磁気刺激を実施した。Control 刺激では視運動性眼振は生じないので、実験者が数秒ごとに単発で磁気刺激を行った。

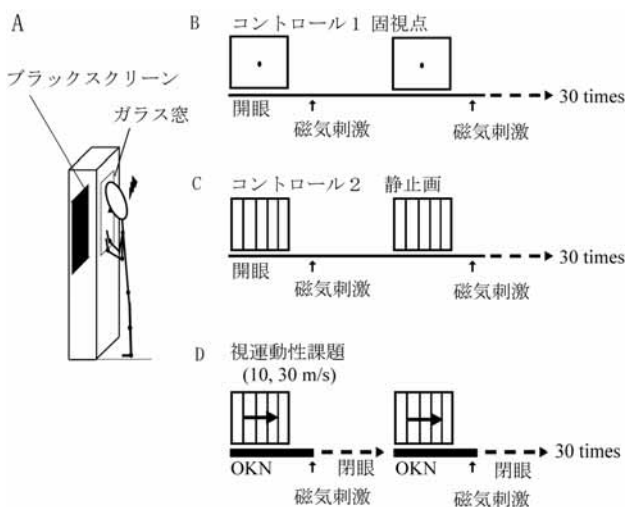


図 2 OKN 法

4. 研究成果

(1) 前庭電気刺激

左小脳刺激による左ヒラメ筋の誘発筋電位のピーク潜時を条件間で比較すると、active 条件 ($85.3 \pm 9.9\text{ms}$, mean \pm SD) が control 条件 ($89.9 \pm 11.3\text{ms}$, mean \pm SD) と比較して有意に潜時が短縮した ($p < 0.05$)。一方、GVS 刺激の左右の陰極と陽極を入れ替えると潜時に有意な差は生じなかった。さらに右小脳刺激による右ヒラメ筋の誘発筋電位のピーク潜時では左刺激と同様に active 条件 (84.3 ± 13.1 , mean \pm SD) が control 条件 (88.6 ± 13.3 , mean \pm SD) 比較して有意に潜時が短縮した ($p < 0.01$)。

以上、前庭核賦活下では小脳誘発筋電位のピーク潜時が有意に短縮し、この誘発反応には前庭脊髄路が関与していることが示唆され、非侵襲的かつ定量的な非錐体神経路の機能評価法の確立に向けて直接的なエビデンスが得られた。

(2) 視運動性眼振

左小脳刺激を行い左ヒラメ筋からの誘発筋電位のピーク潜時を視覚課題間で比較すると、固視点と $10^\circ/\text{s}$ および $30^\circ/\text{s}$ 、静止画と $30^\circ/\text{s}$ で、動画呈示時においてピーク潜時が有意に短縮した ($p < 0.05$)。刺激と対側(右ヒラメ筋)では課題間の違いは見られなかった。一方で、右小脳刺激を行い右ヒラメ筋から得られる誘発筋電位は、固視点と $10^\circ/\text{s}$ で動画呈示のピーク潜時が有意に短縮した ($p < 0.05$)。刺激と対側(左ヒラメ筋)では課題間の違いは見られなかった。コントロール刺激実験として運動野へ磁気刺激を行い、ヒラメ筋に誘発される錐体路由来の筋電位について上記と同様に課題間で比較したところ、視覚刺激間の差はみられなかった。

視運動性眼振を誘発する視覚刺激を用い

ること、小脳への磁気刺激により刺激と同側のヒラメ筋に誘発される筋電位のピーク潜時が有意に短縮した。また皮質脊髄路に由来する筋反応はOKNによって変化しなかった。OKNの経路は2ルートが考えられる。1つは網膜 視索核 橋被蓋網様体核（小脳片葉）前庭神経核、または網膜 視索核 橋被蓋網様体核 舌下神経周囲核 前庭神経核というルートでいずれの経路も最終的には前庭神経核を経由して、OKNが生じる際に前庭核が賦活される。また皮質脊髄由来の筋反応はOKN時に変化なかったことより、OKNは皮質脊髄路には影響ないことが示された。また固視点の視覚刺激が静止画の視覚刺激に比べて潜時の有意差を生じた。一点を注視することで眼振が抑制されることは知られている。固視点の視覚刺激では一点を注視することで眼球運動が抑制され前庭神経核が賦活されない条件となっていたのに対して、静止画の視覚刺激では被験者の視点が一点に定まりにくかったために適切なコントロール条件ではなかった可能性が考えられる。OKNにより前庭神経核を賦活する課題が小脳磁気刺激により誘発される筋電位の潜時を有意に短縮したため、この誘発筋反応には前庭脊髄路が関与していることが示唆された。

本研究は経頭蓋磁気刺激によって非侵襲的かつ定量的な錐体外路神経路の機能評価法の確立を目指す他に類を見ない画期的な試みである。錐体路と比べ錐体外路神経路は直接刺激することが困難であるという従来の問題点について、小脳皮質を経頭蓋磁気刺激することで小脳と強い線維連絡のある錐体外路神経路を間接的に刺激しようという発想は他に類を見ず極めて独創的であり、その斬新なアイデアに基づいて得られる成果は学術的な観点から非常に価値がある。本

研究では小脳経頭蓋磁気刺激による誘発筋活動には前庭脊髄路が関与していることを強く示唆する成果を得ることができた。今後錐体外路神経路の画期的な機能評価法として基礎医学のみならず、臨床医学分野への貢献へ展開していきたいと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

1. 崎原ことえ, 藤原暢子, 平田雅之, 依藤史郎. 小脳TMSによりヒラメ筋に誘発される長潜時筋電位に対する前庭系賦活の効果 - 視運動性眼振を用いて -, 臨床脳波、査読無し、50巻、2008年、pp669-673.
2. Kotoe Sakihara, Masayuki Hirata, Seiji Nakagawa, Nobuko Fujiwara, Masaki Sekino, Shogo Ueno, Aya Ihara, Shiro Yorifuji, Late response evoked by cerebellar stimuli: effect of optokinetic stimulation, Neuroreport、査読有り、18巻、2007年、pp891-894.

〔学会発表〕(計2件)

1. 藤原暢子、小脳TMSによりヒラメ筋に誘発される筋電位への前庭系賦活の効果～前庭電気刺激法を用いて～、第37回日本臨床神経生理学会、2007年、11月21-23日、宇都宮
2. 藤原暢子、小脳経頭蓋磁気刺激によりヒラメ筋に誘発される筋電位への前庭系賦活の効果～視運動性眼振を用いて～、第22回日本生体磁気学会、2007年、6月21-23日、岡崎

6 . 研究組織

(1)研究代表者

崎原 ことえ (SAKIHARA KOTOE)

早稲田大学・人間科学学術院・講師

研究者番号：40423115