

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月6日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22700567

研究課題名（和文） 脊髄損傷者の運動機能回復を目的としたヒト脊髄神経機構の可塑性に関する基礎的研究

研究課題名（英文） Fundamental study on plasticity of the human spinal cord for motor recovery in patients with spinal cord injury

研究代表者

小幡 博基（OBATA HIROKI）

東京大学・大学院総合文化研究科・助教

研究者番号：70455377

研究成果の概要（和文）：

本研究では、生体外からの磁気刺激や電気刺激等の非侵襲刺激により、脳から脊髄への神経連絡および脊髄内の神経連絡が変化するか調べることを目的とした。運動野への経頭蓋磁気刺激と後脛骨神経への電気刺激をペア刺激として15分間与えたところ、両刺激の間隔に依存したヒラメ筋運動誘発電位の変化が観察された。本研究により、脊髄神経連絡の短期的な可塑的性質を実験的に確認することができた。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of this study was to investigate whether plasticity in the human spinal cord can be induced by non-invasive stimulation. Paired-associative stimulation (PAS) consisted of the electrical nerve stimulation to the posterior tibial nerve and the transcranial magnetic stimulation (TMS) over the primary motor cortex was applied with some interstimulus intervals (ISI) for fifteen minutes. It was shown that the size of motor evoked potentials by TMS in the soleus muscle changed depending on ISI. The present study showed possible existence of stimulation-induced short-term plasticity in the human spinal cord.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：総合領域

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：リハビリテーション医学

1. 研究開始当初の背景

近年、電気生理学的な非侵襲刺激により引き出される脳の可塑性誘発は、ヒトにおけるシナプスの運動学習モデルの実証としてだ

けでなく、運動機能系障害者への新しい神経学的治療法としても注目されている。例えば、大脳皮質運動野に対して経頭蓋磁気刺激を連続的に与える方法 (repetitive

transcranial magnetic stimulation: rTMS)があり、刺激頻度に応じて運動野の興奮性を変化させることが報告されている(Chen et al., 1997; Pascual-Leone et al. 1994)。一方、経頭蓋磁気刺激と末梢神経電気刺激を組み合わせる繰り返し刺激する方法(Paired-associative stimulation: PAS)が最近報告されており、これら2つの入力運動野で衝突するタイミング依存的に運動野の興奮性を増大および抑制の双方向性に変化させることがわかっている(Stefan et al. 2000; Wolters et al. 2003)。どちらの手法も運動機能の回復に有効であると考えられるが、高頻度の rTMS は癲癇の危険性があり、0.1Hz 程度の低頻度で安全に行える PAS は臨床応用の導入がしやすいという利点がある。

上述した電気生理学的な非侵襲刺激により誘発されるヒト運動神経系の可塑性は大脳皮質運動野を対象としており、可塑的変化の起こる部位も大脳皮質ニューロン内の神経連絡であることが示唆されている。一方、脊髄運動ニューロンに収束する神経経路のシナプスにおいてもヒト大脳皮質運動野と同様な手法と理論によって可塑的変化を誘発できるかは検討されていない。ラットの脊髄スライス標本における連続電気刺激が運動ニューロンの長期増強を誘発するという報告(Pokett & Figurov 1993)やヒトにおける高頻度の rTMS が脊髄運動ニューロンの興奮性にも影響を与えるという報告(Perez et al., 2005)があることから、ヒト脊髄の神経機構においてもシナプスの学習則に基づいて可塑性を引き出せる可能性は高いと考えられる。

このような電気生理学的な背景をもとに、申請者は脊髄損傷者のリハビリテーションと神経電気刺激法を組み合わせることで、脊髄神経回路の可塑性を誘導し、トレーニング効果を高めるという着想に至った。本研究ではそのような治療戦略の土台となる脊髄神経機構における神経連絡強化のメカニズムを解明する。

2. 研究の目的

本研究では、ヒラメ筋脊髄運動ニューロンに収束するヒラメ筋を支配する皮質脊髄路とヒラメ筋の Ia 求心性経路(Ia)を組み合わせる刺激し、それらの刺激強度と時間間隔を変化させることで、皮質脊髄路(corticospinal tract: CST)とヒラメ筋脊髄運動ニューロン(motoneuron: MN)間のシナプスにスパイクタイミング依存的な短期の可塑性を誘発できるか検討する。スパイクタイミング依存の可塑性が脊髄運動ニューロンにおいて成り立つのであれば、脊髄運動ニューロンの活動とそれぞれの神経経路か

らの入力のタイミングに依存して、繰り返し刺激後はシナプスの増強また減弱が起こるはずである。またシナプス伝達効率の変化に伴い、介入刺激後は後脛骨神経への単発刺激により得られるヒラメ筋 H-reflex および経頭蓋磁気刺激により得られるヒラメ筋からの運動誘発電位(MEP)が変化することが考えられる。

3. 研究の方法

被検者には、運動野への経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation: TMS)と後脛骨神経(PTN)への電気刺激による PAS 刺激(0.2Hz の周波数で 180 発、15 分間刺激)の刺激中およびその前後の測定において、安静座位姿勢を維持するよう指示した(図1)。

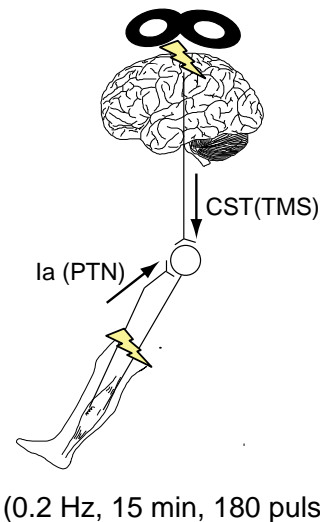


図1 実験条件

被検筋は右側のヒラメ筋、前脛骨筋とし表面電極法により筋電図を記録した。PAS 刺激の刺激前後において、TMS による運動誘発電位(MEP)と PTN 刺激による H 反射応答を一定の強度で各 10~15 発程度誘発した。TMS は Magstim200 のダブルコイルを使用し、ヒラメ筋の MEP が最もよく現れる場所にコイルの位置を定めた。PAS 刺激の強度は、TMS をヒラメ筋 MEP の安静閾値の 95%とし、PTN 刺激をヒラメ筋の最大M波が現れる強度とした。PAS 刺激の時間間隔(inter-stimulus interval: ISI)は予め予備実験を行い、安静閾値下の TMS に対して PTN 刺激により誘発される H 反射がもっとも促進される時間間隔 (ISI=約-1.5ms, MN への入力 TMS の方が PTN 刺激に先行)と PTN 刺激が TMS に先行して MN に到達する時間間隔 (ISI=約-5ms)を決定しておき、本実験の際に再度確認した(図2)。

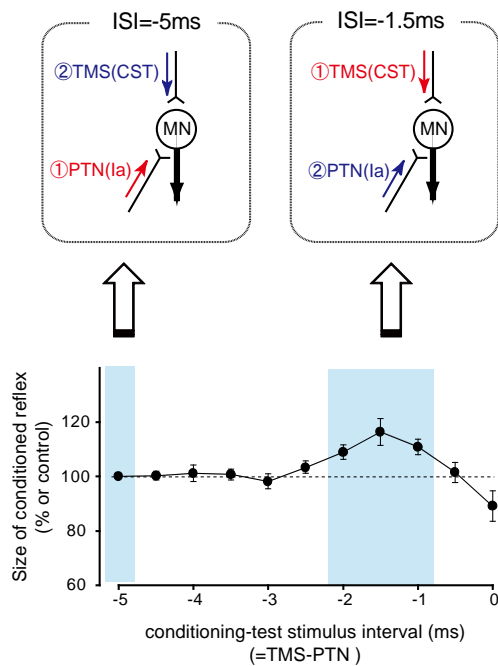


図2 PASの刺激間隔

4. 研究成果

PAS 刺激後、ヒラメ筋から記録された MEP は ISI=-1.5ms では平均で約 170%に増大し、ISI=-5ms では平均で約 78%に減少した (図3)。一方、PTN 刺激による H 反射応答には刺激前後で両実験とも変化は認められなかった。先行研究から、H 反射は脊髄運動ニューロンの興奮性を反映し、MEP は脊髄運動ニューロンの興奮性と皮質脊髄路の興奮性の両方を反映することがわかっている。したがって本研究の結果は、PAS 刺激が脊髄運動ニューロン自体の興奮性に影響を与えたのではなく、皮質脊髄路に可塑的な変化を起こしたことを示している。しかしながら、皮質脊髄路の興奮性には皮質運動野から脊髄運動ニューロンに投射する神経終末のシナプス伝達効率のほかに、皮質運動野のニューロンとその介在ニューロンの興奮性も含まれるため、変化がどのレベルで起こったかは不明であり、更なる検討が必要である。

本研究の結果で重要な点は、TMS と PTN 刺激の刺激間隔により、皮質脊髄路の興奮性が増大・減少の双方向に変化したということである。別の実験において、TMS または PTN 刺激のどちらか一つだけを本研究と同じ条件で与えたところ、本研究のような結果は得られなかった。このことは、皮質脊髄路の可塑性が他の経路からの入力と脊髄運動ニューロンで合わさることにより誘発され、さらに、どのように変化するかは双方の経路が運動ニューロンに到達するタイミングに依存することを示唆している。

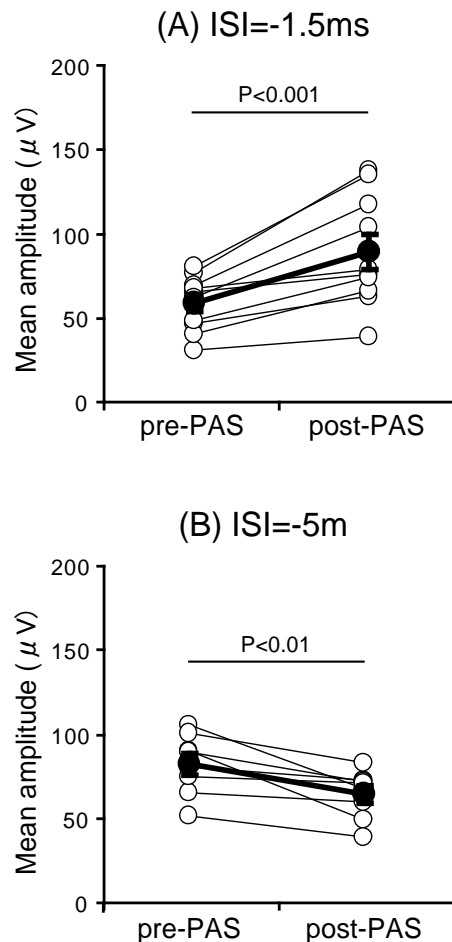


図3 PAS 刺激前後のヒラメ筋運動誘発電位の変化

本研究では、運動ニューロンへの単シナプス性の神経連絡に絞ることにより、動物実験に近い精度でヒト脊髄神経機構の可塑性を調べた。その結果、ヒト脊髄における脊髄神経機構の可塑性の背景に、脳で実証されているスパイクタイミング依存可塑性があることが示唆された。このことは、生体外から磁気刺激や電気刺激を加えることで、脊髄神経機構の神経連絡の強弱を操作できる可能性を示しており、今後さらに研究を進展させることで、運動機能障害者に対する新しい神経学的治療法につながることを期待される。

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2件)

① Obata H, Kawashima N, Ohtsuki T, Nakazawa K. Aging effects on

posture-related modulation of stretch reflex excitability in the ankle muscles in humans. Journal of Electromyography and Kinesiology, 2012, 32(3), 264-8, 査読有

- ②Uemats A, Obata H, Endoh T, Kitamura T, Hortobagyi T, Nakazwa K, Suzuki S. Asymmetrical modulation of corticospinal excitability in the contracting and resting contralateral wrist flexors during unilateral shortening, lengthening and isometric contractions. Experimental Brain Research, 2010, 206(1), 査読有

[学会発表] (計2件)

- ①小幡博基、中澤公孝、連合性ペア刺激による皮質脊髄路の興奮性変化～筋随意収縮の影響について～、日本体力医学会大会、2011.9.16、山口
- ②Obata H, Nozaki D, Kawashima N, Nakazawa K, Spike-timing dependent changes in the excitability of the spinal stretch reflex. International Congress of Clinical Neurophysiology, 2010.11.1, Kobe, Japan

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小幡 博基 (OBATA HIROKI)
東京大学・大学院総合文化研究科・助教
研究者番号：70455377