

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 8 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2011

課題番号：22800038

研究課題名（和文）脳卒中片麻痺患者における使用依存的可塑性の誘導と運動機能の回復

研究課題名（英文）Functional recovery induced by use-dependent plasticity in stroke hemiparesis

研究代表者

小金丸 聡子（KOGANEMARU SATOKO）

京都大学・医学研究科・研究員

研究者番号：40579059

研究成果の概要（和文）：Use-dependent plasticity（使用依存的可塑性）は、訓練による機能回復の神経基盤の一つである。慢性期脳卒中患者においては、しばしば麻痺側上肢の屈筋群に痙縮を生じ、上肢機能を阻害している。これらの患者において、上肢屈筋群の拮抗筋である伸展筋群に特異的に Use-dependent plasticity を誘導することができれば、機能回復が可能であると考えられる。そこで我々は、末梢神経筋電気刺激の補助下で手関節と手指の伸展筋の運動訓練と患側一次運動野（M1）への高頻度（5Hz）経頭蓋磁気刺激を組み合わせたハイブリッドリハビリを行うことで（週 2 回×6 週間）、患側 M1 において伸展筋に特異的な Use-dependent plasticity を誘導し、麻痺側上肢機能を長期的に回復させた（Koganemaru et al., 2010）。さらに、我々は上記の介入による神経ネットワークの変化を検討するため、新たに慢性期脳卒中片麻痺患者 11 名において、介入前後および 2 週間後に、上肢伸展運動及び屈曲運動中の fMRI を撮像した。その結果、介入前に比較し介入後では、麻痺側上肢の伸展運動中、患側 SMC、患側及び健側の背側運動前野の活動の減少が認められた。その一方で、屈曲運動時にはそれらの変化を認めなかった。ハイブリッドリハビリにより、伸展運動に特異的な神経ネットワークの効率化が起り、上肢機能の回復をもたらしたと考えられた。

研究成果の概要（英文）：Use-dependent plasticity is a neurophysiological basis of functional recovery by neuro-rehabilitation. In chronic stroke patients, spasticity was often shown in flexors muscles of the paretic upper limbs. In these patients, if use-dependent plasticity can be specifically induced in the extensors muscles, which are antagonists of flexors muscles, functional recovery might be possible. We performed 'Hybrid Rehabilitation' consisting of extensors movement training of the paretic upper limbs, and high frequency (5 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation over the affected primary motor area (M1). As a result, use-dependent plasticity was induced in the affected M1 for extensors muscles of upper limbs, and the upper-limb function was recovered in the long term (Koganemaru et al., 2010). Furthermore, we performed fMRI evaluation before and after 'Hybrid rehabilitation' and two weeks afterward in 11 chronic stroke patients. As a result, as compared with the pre-intervention, the activation of the affected side SMC, and the bilateral premotor area was reduced during expansion movement of the paralysis side upper limbs in the post-intervention. It suggests that the efficiency of the specific neuronal networks improved, resulting in the recovery of a paretic upper-limbs function by 'Hybrid Rehabilitation'.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,260,000	378,000	1,638,000
2011年度	850,000	255,000	1,105,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,110,000	633,000	2,743,000

研究分野：人間医工学

科研費の分科・細目：リハビリテーション科学

キーワード：使用依存的可塑性、脳卒中、経頭蓋磁気刺激、一次運動野、リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

「使用」により、1次運動野を含めた運動系（中枢神経系・末梢神経系を含む）は、使用依存的可塑性が誘導され、再構成される事が知られている[1]。ラットの脳スライスでは、1次運動野のII/III層において活動依存性にLTPが誘導され[2]、ヒトでも、単純な拇指反復運動により1次運動野にて反復運動で使用する同名筋をエンコードする領域が拡大する[3]。また脊髄神経損傷後の回復過程においても1次運動野を含め運動関連野がダイナミックに変化することが知られている[6]。これらの使用依存的可塑性は、神経損傷後運動障害が回復する基盤と考えられている[4,5]。

しかし損傷後慢性期に入ると回復はプラトーに達し、障害は固定される。これまでの報告では、単純な反復運動訓練は慢性期脳卒中・脊髄損傷患者において、運動機能を改善させることはなかった[7]。これらの患者において使用依存的可塑性が誘導困難である事が示唆される。

また近年、非侵襲的脳刺激にて1次運動野にLTP/LTDを誘導する事で、慢性期患者において運動機能の回復を生じるという報告がなされたが、その効果は限定的である[8]。

そこで、我々は、慢性期脳卒中後片麻痺患者・脊髄損傷後対麻痺患者において使用依存的可塑性を効果的に誘導するために、非侵襲的刺激法と運動訓練を組み合わせることを考えた。すなわち、高頻度反復磁気刺激法を用いて損傷側一次運動野に長期増強様の可塑性を誘導するとともに、運動訓

練を同時に行う事により、その運動に使用される同名筋に関わる神経細胞にのみ選択的に可塑性を強化するものである。慢性期の脳・脊髄損傷患者の多くは、上位運動ニューロン障害により、下位の脊髄ニューロン興奮過剰による痙性増強にて機能を障害されている。上肢は屈曲痙性、下肢は伸展痙性を生じる。そこで我々は上肢では伸展筋群の運動訓練、下肢では屈曲筋群の運動訓練を行い、1次運動野に対し反復磁気刺激を組み合わせる事を考えた。

また回復のメカニズムを解明するため、介入前後で、①fMRIによる1次運動野及びその他の脳領域活性化の評価、②介入中の脳波律動の定量的測定を行うこととした。複数の非侵襲的神経イメージング手法を組み合わせる事で多面的な評価が可能となる。これまで非侵襲的刺激による1次運動野でのLTP/LTD誘導の際、運動関連野及び基底核を始め皮質下領域の活性化が知られている[9,10]。使用依存的可塑性は1次運動野のみの現象ではなく広範な領域の活性化を伴う可能性があり、使用依存的可塑性の神経基盤をより詳細に解明することが可能と考えられる

参考文献)

[1] Pascual-Leone A, Grafman J & Hallet M. (1994) *Science* 263, 1287–1289.
 [2] Hess G & Donoghue JP. (1994) *J. Neurophysiol.* 71, 2543–2547.
 [3] Butefisch CM, *et al.* (2000) *PNAS* 97, 3661–3665
 [4] Nudo JR, Wise BM, SiFuentes F & Milliken GW. (1996) *Science*

272,1791–1794.

[5] Butefisch CM, *et al.* (1995) *J. Neurol. Sci.* 130, 59–68.

[6] Nishimura Y, Onoe H, Morichika Y, Perfiliev S, Tsukada H, Isa T. (2007) *Science* 318, 1150-5

[7] Trombly CA, *et al.* (1986) *Am J Occup Ther.* 40, 612-7.

[8] Hummel FC & Cohen LG. (2005) *Curr Opin Neurol.* 18, 667-74.

[9] Lang, N., Siebner, H. R., *et al.* (2005). *European Journal of Neuroscience*, 22, 495–504.

[10] Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. (2001) *J. Neurophysiol.* 21, RC157

2. 研究の目的

脳卒中による中枢神経損傷による運動障害患者において、1次運動野に使用依存的可塑性を誘導する事により、運動機能の回復をはかる。その際、使用依存的可塑性の効率的な誘導・定着のため、1次運動野への非侵襲的磁気刺激を併用する。また、使用依存可塑性の誘導と回復のメカニズムを解明するため、介入前後で、fMRIによる1次運動野及びその他の脳領域活性化の評価を行う。

当研究により、これまで治療が困難であった運動障害を回復させる可能性がある。また、その回復の基盤を神経イメージング手法により解明することで、個々の障害に応じた治療法の開発にもつながると考えられる。

3. 研究の方法

慢性期脳卒中片麻痺患者 11 名を対象とした。病変部位は皮質下に限定した。麻痺上肢の伸展筋群の運動訓練と1次運動野の

各支配領域への反復経頭蓋磁気刺激の組み合わせの介入を行った。

具体的な介入方法として、麻痺側総指伸筋(EDC)筋への経皮的電気刺激の補助下で麻痺側手関節と手指の伸展方向への運動訓練を1Hz、50秒間と、患側M1への高頻度経頭蓋磁気刺激(5Hz)を8秒間を1セッションとし、これを15回繰り返した15分間のハイブリッドリハを、1日1回、週に2回、6週間(計12回)行った。

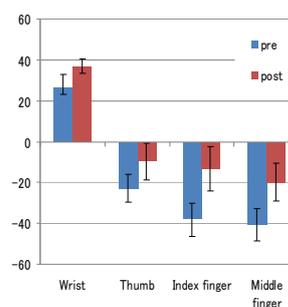
介入前後に運動機能評価(能動的・受動的可動域(手関節、第1–3指MP関節)、Modified Ashworth Scaleによる痙性の計測、握力、ピンチ力、9HPT、ADLの評価項目であるMotor Activity Log)、fMRIでの脳機能イメージングを行った。

fMRI記録は、視覚刺激に合わせた0.5Hz及び0.25Hzでの単純な手関節・手指の伸展運動の単純運動セッションと安静を保つ対照セッションを21秒毎にくり返すブロックデザインを用いた。運動課題により、運動関連の脳部位を活性化させ、その範囲や程度が介入前後で変化するかどうかを、脳機能画像統計処理ソフトウェアであるstatistical parametric mapping (SPM5)を用いて定量的に検討した。

4. 研究成果

介入後は、運動機能評価において、上肢の能動ROM、握力、modified Ashworth Scaleの有意な改善を認めた。

能動ROM(伸展方向)



fMRIによる検討では、介入後、麻痺側

上肢の伸展運動中に、患側 SMC、患側及び健側の背側運動前野の活動が減少した。



伸展筋運動時
介入前-介入後
(患側M1の賦活が減少
したことがわかる)

脳卒中片麻痺において、発症後より、患側運動感覚野 (SMC)、健側SMC、両側の二次運動野、基底核、小脳など多くの領域の過活動が認められ、回復が進むにつれ、それらの活動が減少し正常化していくことが、脳機能画像を用いた研究で報告されている。運動に関わる領域間の神経ネットワークがダイナミックに変化しており、機能回復の過程においては、損傷直後に見られるネットワークの冗長性が減少しネットワークの効率化が起これと考えられる。今回我々の研究により、運動障害患者における Use-dependent plasticity 誘導による機能回復の過程において、その運動に特異的な神経ネットワークの変化が生じていることが示唆された。

今後は、屈曲運動時の変化や健側上肢の変化も検討し、両者に有意な差が認められるか、検討する予定である。

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 1 件)

- ① Koganemaru S¹, Mima T⁴, Thabit NM¹⁰, Ikkaku T¹⁴, Shimada K¹⁴, Kanematsu M¹⁴, Takahashi K¹⁴, Takahashi R¹⁵, Fukuyama H³, Domen K². **Recovery of upper limb function induced by enhanced use-dependent plasticity in chronic stroke.** Brain133(11):3373-84. 2010 査読有

[学会発表] (計 6 件)

- ① 小金丸聡子, 美馬達哉, 一角朋子, 島田憲二, 兼松まどか, 相良亜木子, 高橋和子, 福山秀直, 道免和久. 脳卒中患者における磁気刺激と運動訓練の併用による上肢機能の回復(第 2 報). 第

48 回日本リハビリテーション医学会学術集会 2011.11 千葉 ポスター 査読有

- ② 小金丸聡子, 美馬達哉, 一角朋子, 島田憲二, 兼松まどか, 相良亜木子, 高橋和子, 福山秀直, 道免和久. 脳卒中患者における磁気刺激と運動訓練の併用による上肢機能の回復(第 3 報) 長期効果の検討. 第 48 回日本リハビリテーション医学会学術集会 2011.11 千葉 ポスター 査読有

- ③ 小金丸聡子, 美馬達哉, 澤本伸克, 高橋良輔, 道免和久, 福山秀直. 慢性期脳卒中患者での rTMS と上肢運動訓練によるハイブリッドリハビリ後における運動系の再構成. 第 13 回日本ヒト脳機能マッピング学会 2011.9 京都 ポスター 査読有

- ④ Satoko Koganemaru, Tatsuya Mima, Nobukatsu Sawamoto, Kazuhisa Domen, Ryosuke Takahashi, Hidenao Fukuyama. Neurorehabilitation combining repetitive transcranial magnetic stimulation and motor training can improve the motor function of hemiparetic patients by recruiting the ipsilesional motor areas. 63rd ANN Annual Meeting (第 63 回米国神経学会学術大会) 2011.4 Honolulu ポスター 査読有

- ⑤ Satoko Koganemaru, Tatsuya Mima, Mohamed Nasreldin Thabit, Tomoko Ikkaku, Kenji Shimada, Madoka Kanematsu, Kazuko Takahashi, Hidenao Fukuyama and Kazuhisa Domen. **Long lasting effects of repeated upper-limb extensor training combined with rTMS in**

chronic stroke patients. 29th
International Congress of Clinical
Neurophysiology: Kobe 2010. 10 ポス
ター 査読有

- ⑥ Satoko Koganemaru, Tatsuya Mima,
Mohamed Nasreldin Thabit, Tomoko
Ikkaku, Kenji Shimada, Madoka
Kanematsu, Kazuko Takahashi,
Hidenao Fukuyama and Kazuhisa
Domen. **Long-lasting improvements
of spastic hemiparesis using rTMS
combined with motor training.**
Neuroscience2010: San Diego 2010.
11 ポスター 査読有

[図書] (計 1 件)

- ① Koganemaru S, **Improvement of Spastic
Stroke Hemiparesis Using rTMS
Combined with Motor Training.** In:
Systems Neuroscience and Rehabilitation:
K. Kansaku and L. Cohen (eds.), pp50-68.
New York, Springer 2011

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小金丸 聡子 (KOGANEMARU SATOKO)

京都大学・医学研究科・研究員

研究者番号：40579059