

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24300192

研究課題名(和文) 磁気刺激と反復運動のハイブリッドによるリハビリの脳内機構の非侵襲的手法による解明

研究課題名(英文) Understanding the brain mechanism of hybrid-rehabilitation combining TMS and training

研究代表者

美馬 達哉 (MIMA, Tatsuya)

立命館大学・先端総合学術研究科・教授

研究者番号：20324618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究代表者らは、脳卒中患者のADLを阻害する屈曲拘縮の改善に着目して、患側一次運動野(M1)への5Hz反復TMSと患側伸筋群の反復運動を組み合わせたハイブリッド・リハビリを考案し(Koganemaru, Mima et al., Brain 2010)、本研究では機能的MRIで運動機能改善に至る脳内機構を解明する研究を行った。その結果、たんに刺激部位である患側一次運動野だけで可塑性が生じているのではなく、脳全体の運動機能ネットワークでの可塑性が生じることで臨床的改善が生まれることを示しており、今後の神経科学に基づいた科学的リハビリを創出する上で有用である。

研究成果の概要(英文)：We developed a new hybrid-rehabilitation technique, which combined transcranial magnetic stimulation at 5 Hz and repetitive stretch trainings (Koganemaru, Mima et al., Brain 2010). Extending this previous study, we performed the functional MRI before and after this rehabilitation and found that not only the local stimulated motor cortex but also motor-related network of the brain is changed (Koganemaru, Mima et al., NSR 2015). Our observation is important to develop scientific and objective rehabilitation technique.

研究分野：神経科学

キーワード：リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

脳卒中は、世界で第二位の死亡原因であり、脳卒中後遺症による機能障害は、成人における機能障害の原因の上位を占める。とくに ADL への影響が大きい運動麻痺については、これまでも、運動機能回復のためにさまざまなリハビリが実践されてきた。近年、注目されているのが、経頭蓋的磁気刺激法 (Transcranial Magnetic Stimulation: TMS) や経頭蓋的直流刺激法を臨床応用したリハビリ手法である。これらは、リハビリによる運動機能回復が脳可塑性に基づいているという原理を利用して、シナプス長期増強/抑制 (LTP/LTD) を非侵襲的にヒト脳で生じさせ、患側の一次運動野 (M1) の活動を増強させることを目指すものである。

これまでの国内外の研究では、(1) 患側 M1 に 5Hz 以上の高頻度連発 TMS を加えて活動性を高める方法、(2) 健側 M1 に 1Hz 以下の低頻度連発 TMS を加えて活動性を低下させ、脳梁を介する半球間抑制を低下させることで、間接的に患側 M1 の活動性を高める方法、(3) 患側 M1 への(1)と健側 M1 への(2)を併用する方法、が提案されてきた。

本研究代表者らは、従来の脳刺激法併用リハビリから発想を転換し、脳卒中患者の患側上肢の ADL を障害する病態としての屈曲拘縮に着目し、患側 M1 のなかの特定の運動機能 (この場合は手首関節の伸展) を選択的に改善する手法を考案して、皮質下病変をもつ慢性期脳卒中患者 9 名に臨床応用し、その研究成果をすでに発表した (Koganemaru, Mima et al., Brain, 2010)。

その結果、患側 M1 への 5Hz 反復 TMS と患側伸展筋群の反復運動を組み合わせた場合 (ハイブリッド・リハビリ) は、TMS 単独もしくは運動訓練単独の介入よりも、手首伸展機能の回復に有効であり、週 2 回 6 週間行うことで患側上肢の屈曲拘縮の改善が少なくとも 2 週間以上持続することを証明した。また、上肢の運動誘発電位の検討によって、反復伸展運動と TMS による LTP 様作用の組み合わせが、手首伸展筋群を支配する患側 M1 領域での脳可塑性を生み出したことを解明した。

しかし、その研究では、効果判定が臨床評価と M1 機能の評価だけであったために、リハビリに有用な脳可塑性が、(1) 患側 M1 局所で生じているのか、(2) 患側 M1 を含む脳内ネットワークの変化としても生じているのか、は明らかでなかった。

2. 研究の目的

本研究計画では、非侵襲的脳機能イメージング手法を用いて、患側 M1 への 5Hz 反復 TMS と患側伸展筋群の反復運動を組み合わせたハイブリッド・リハビリ前後での脳機能の変化を詳細に検討し、運動機能改善に至る脳内機構の解明を目指している。全脳をスキャン

する脳機能イメージング法によって、脳可塑性が (1) 患側 M1 局所で生じているのか、(2) 患側 M1 を含む脳内ネットワークの変化としても生じているのか、という問題を解決できることを目的とした。

3. 研究の方法

脳機能イメージング手法としては、慢性期脳卒中患者と対照群としての健常被験者を対象として機能的 MRI 撮像を、ハイブリッド・リハビリ介入 (週 2 回、6 週間、8 週間) の前後で行って検討した。

脳卒中患者 11 名 (年齢は 21-80 歳、脳卒中患者は初回の皮質下の脳梗塞、脳出血患者で、発症後 6 ヶ月以上を経過したもの) を対象として、検査の開始前に、脳卒中後遺症の重症度については、リハビリテーション科医又は理学療法士又は神経内科医が評価した。介入には、Magstim Super Rapid (Magstim) を用い、すでに報告した方法にしたがって、患側 M1 に 5Hz 反復経皮的磁気刺激と手首の反復伸展運動を組み合わせたハイブリッド・リハビリを 15 分間行った。

介入前後で機能的 MRI を用いて、手指伸展・屈曲運動に関わる脳領域を記録し、神経可塑性と機能回復により、活性化する脳領域の変化を検討した。3T の MRI (現有設備) を用いた脳機能検査は、介入前、6 週間の介入直後、介入 2 週間後に行った。

4. 研究成果

その結果、すでに報告したとおり (Koganemaru, Mima et al., Neurosci Res, 2015) 介入を行った運動である手指伸展運動については、それに関連した脳賦活が、患側一次感覚運動野、健側の帯状回運動野、運動前野で減少しており、これは運動機能改善と関連すると考えられた。いっぽう、リハビリ介入を行わなかった屈曲運動の脳内表現については介入前後での違いは認められなかった。これは、一種の internal control 実験と解釈することができる。

本研究の結果は、たんに刺激部位である患側一次運動野だけで可塑性が生じているのではなく、脳全体の運動機能ネットワークでの可塑性が生じることで臨床的改善が生まれることを示しており、今後の神経科学に基づいた科学的リハビリを創出する上で有用な知見である。

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 30 件)

1. Maezawa, H., Mima, T., Yazawa, S., Matsuhashi, M., Shiraishi, H. and

- *Funahashi, M. Cortico-muscular synchronization by proprioceptive afferents from the tongue muscles during isometric tongue protrusion. *Neuroimage* 2016;128: 284-292. (査読有)
10.1016/j.neuroimage.2015.12.058
2. *Koganemaru, S., Fukuyama, H. and Mima, T. Two is More Than One: How to Combine Brain Stimulation Rehabilitative Training for Functional Recovery? *Front Syst Neurosci* 2015;9: 154. (査読有)
10.3389/fnsys.2015.00154
 3. Nojima, I., Koganemaru, S. Fukuyama, H. and *Mima, T. Static magnetic field can transiently alter the human intracortical inhibitory system. *Clin Neurophysiol* 2015;126(12): 2314-2319. (査読有)
10.1016/j.clinph.2015.01.030
 4. Nojima, I., Koganemaru, S., Kawamata, T., Fukuyama, H. and *Mima, T. Action observation with kinesthetic illusion can produce human motor plasticity." *Eur J Neurosci* 2015;41(12): 1614-1623. (査読有)
10.1111/ejn.12921
 5. Takeuchi, S., Mima, T., Murai, R., Shimazu, H., Isomura, Y., & *Tsujiimoto, T. Gamma Oscillations and Their Cross-frequency Coupling in the Primate Hippocampus During Sleep. *Sleep*. 2015; 38: 1085-91. (査読有)
10.5665/sleep.4818
 6. Tabu, H., Aso, T., Matsushashi, M., Ueki, Y., Takahashi, R., Fukuyama, H., Shibasaki, H., & *Mima, T. Parkinson's disease patients showed delayed awareness of motor intention. *Neurosci Res*. 2015; 95: 74-77. (査読有)
10.1016/j.neures.2015.01.012
 7. Ashizuka, A., *Mima, T., Sawamoto, N., Aso, T., Oishi, N., Sugihara, G., Kawada, R., Takahashi, H., Murai, T., & Fukuyama, H. Functional relevance of the precuneus in verbal politeness. *Neurosci Res*, 2015; 91: 48-56. (査読有)
10.1016/j.neures.2014.10.009
 8. *Koganemaru, S., Sawamoto, N., Aso, T., Sagara, A., Ikkaku, T., Shimada, K., Kanematsu, M., Takahashi, R., Domen, K., Fukuyama, H. and Mima, T., Task-specific brain reorganization in motor recovery induced by a hybrid-rehabilitation combining training with brain stimulation after stroke. *Neurosci Res*, 2015; 92: 29-38. (査読有)
10.1016/j.neures.2014.10.004
 9. *Ono, K., Altmann, C. F., Matsushashi, M., Mima, T., & Fukuyama, H. Neural correlates of perceptual grouping effects in the processing of sound omission by musicians and nonmusicians. *Hear Res*, 2015; 319: 25-31. (査読有)
10.1016/j.heares.2014.10.013
 10. *Takarada, Y., Mima, T., Abe, M., Nakatsuka, M., & Taira, M. (2014). Inhibition of the primary motor cortex can alter one's "sense of effort": Effects of low-frequency rTMS. *Neurosci Res*, 2014; 89: 54-60. (査読有)
10.1016/j.neures.2014.09.005
 11. *Abe, M., H. Fukuyama and T. Mima. "Water diffusion reveals networks that modulate multiregional morphological plasticity after repetitive brain stimulation." *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014; 111(12): 4608-4613. (査読有)
10.1073/pnas.1320223111
 12. *Altmann, C. F., Terada, S., Kashino, M., Goto, K., Mima, T., Fukuyama, H., & Furukawa, S. (2014). Independent or integrated processing of interaural time and level differences in human auditory cortex? *Hear Res*, 2014; 312, 121-127. (査読有)
10.1016/j.heares.2014.03.009
 13. *Altmann, C. F., Uesaki, M., Ono, K., Matsushashi, M., Mima, T., & Fukuyama, H. Categorical speech perception during active discrimination of consonants and vowels. *Neuropsychologia*, 2014; 64C, 13-23. (査読有)
10.1016/j.neuropsychologia.2014.09.006
 14. *Kanazawa, H., Kawai, M., Kinai, T., Iwanaga, K., Mima, T., & Heike, T. Cortical muscle control of spontaneous movements in human

- neonates. *Eur J Neurosci*, 2014; 40, 2548-2553. (査読有)
10.1111/ejn.12612
15. *Maezawa, H., Matsushashi, M., Yoshida, K., Mima, T., Nagamine, T., & Fukuyama, H. Evaluation of lip sensory disturbance using somatosensory evoked magnetic fields. *Clin Neurophysiol*, 2014; 125, 363-369. (査読有)
10.1016/j.clinph.2013.07.017
 16. *Maezawa, H., Mima, T., Yazawa, S., Matsushashi, M., Shiraishi, H., Hirai, Y., & Funahashi, M. Contralateral dominance of corticomuscular coherence for both sides of the tongue during human tongue protrusion: An MEG study. *NeuroImage*, 2014; 101, 245-255. (査読有)
10.1016/j.neuroimage.2014.07.018
 17. *Minamoto, T., Azuma, M., Yaoi, K., Ashizuka, A., Mima, T., Osaka, M., Fukuyama, H., & Osaka, N. (2014). The anodal tDCS over the left posterior parietal cortex enhances attention toward a focus word in a sentence. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 992. (査読有)
10.3389/fnhum.2014.00992
 18. *Altmann, C. F., K. Ono, A. Callan, M. Matsushashi, T. Mima and H. Fukuyama. "Environmental reverberation affects processing of sound intensity in right temporal cortex." *Eur J Neurosci*, 2013; 38(8): 3210-3220. (査読有)
10.1111/ejn.12318
 19. *Altmann, C. F., H. Hiraumi, S. Terada, T. Adachi, M. Votinov, K. Ono, T. Mima and H. Fukuyama. "Preattentive processing of horizontal motion, radial motion, and intensity changes of sounds." *Neuroreport*, 2013; 24(15): 861-865. (査読有)
10.1097/WNR.0000000000000006
 20. *Ono, K., M. Matsushashi, T. Mima, H. Fukuyama and C. F. Altmann. "Effects of regularity on the processing of sound omission in a tone sequence in musicians and non-musicians." *Eur J Neurosci*, 2013; 38(5): 2786-2792. (査読有)
10.1111/ejn.12254
 21. Votinov, M., Aso, T., Koganemaru, S., Fukuyama, H., *Mima, T. Transcranial direct current stimulation changes human endowment effect *Neurosci Res*, 2013; 76:251-6. (査読有)
10.1016/j.neures.2013.05.007
 22. Fumuro, T., Matsushashi, M., Mitsueda, T., Inouchi, M., Hitomi, T., Nakagawa, T., Matsumoto, R., Kawamata, J., Inoue, H., Mima, T., Takahashi, R., *Ikeda, A., Bereitschaftspotential augmentation by neuro-feedback training in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 2013; 124:1398-1405. (査読有)
10.1016/j.clinph.2013.01.026
 23. Kawashima, S., Y. Ueki, T. Mima, H. Fukuyama, K. Ojika and *N. Matsukawa. Differences in dopaminergic modulation to motor cortical plasticity between Parkinson's disease and multiple system atrophy. *PLoS One* 2013; 8(5): e62515. (査読有)
10.1371/journal.pone.0062515
 24. Nojima, I., Oga, T., Fukuyama, H., Kawamata, T., *Mima, T., Mirror visual feedback can induce motor learning in patients with callosal disconnection. *Exp Brain Res*. 2013; 227:79-83(査読有)
10.1007/s00221-013-3486-4
 25. Kawashima, S., Ueki, Y., Kato, T., Matsukawa, N., Mima, T., Hallett, M., Ito, K., *Ojika, K., 2012. Changes in striatal dopamine release associated with human motor-skill acquisition. *PLoS One*. 2012; 7, e31728. (査読有)
10.1371/journal.pone.0031728
 26. Inoue M, Kojima Y, Mima T, Sawamoto N, Matsushashi M, Fumuro T, Kinboshi M. Koganemaru S, Kanda M, *Shibasaki H. Pathophysiology of unilateral asterixis due to thalamic lesion. *Clin Neurophysiol*. 2012; 123(9):1858-64. (査読有)
10.1016/j.clinph.2012.01.021
 27. Altmann CF, Matsushashi M, Votinov M, Goto K, Mima T, Fukuyama H. Visual distance cues modulate neuromagnetic auditory N1m responses. *Clin Neurophysiol*. 2012; 123(11):2273-80. (査読有)
10.1016/j.clinph.2012.04.004

立命館大学・先端総合学術研究科・教授
研究者番号：20324618

28. Koganemaru S, Domen K, Fukuyama H, *Mima T. Negative emotion can enhance human motor cortical plasticity. Eur J Neurosci. 2012 May;35(10):1637-45. (査読有)
10.1111/j.1460-9568.2012.08098.x

(2)研究分担者 ()

研究者番号：

29. Tabu H, *Mima T, Aso T, Takahashi R, Fukuyama H. Common inhibitory prefrontal activation during inhibition of hand and foot responses. NeuroImage. 2012;59(4):3373-8. (査読有)
10.1016/j.neuroimage.2011.10.092

(3)連携研究者 ()

研究者番号：

30. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom GW, Rossini PM, Ziemann U, Valls-Sole J, Siebner HR. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. Clin Neurophysiol. 2012 May 123(5):858-82(査読有)
10.1016/j.clinph.2012.01.010

〔学会発表〕(計 0 件)

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<http://hbrc.kuhp.kyoto-u.ac.jp/AnnualBulletin.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

美馬 達哉 (MIMA, Tatsuya)