

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：34310

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24650365

研究課題名(和文) 脊髄反射を促通または抑制する条件付け課題での脳活動に関する研究

研究課題名(英文) Effects of brain activity on the reflex excitability during conditioning tasks in which the spinal reflex would be facilitated or inhibited voluntarily

研究代表者

上林 清孝 (Kamibayashi, Kiyotaka)

同志社大学・スポーツ健康科学部・准教授

研究者番号：70415363

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ヒラメ筋や前脛骨筋において、被験者にH反射の大きさを促通もしくは抑制させる条件づけ課題にて、反射興奮性の変化を明らかにすることを目的とした。さらに、経頭蓋直流電気刺激(tDCS)を用いて、反射興奮性の変化に対する皮質興奮性の影響を調べることにした。ヒラメ筋におけるH反射は与えられた条件に応じて、興奮性の変化がみられた。tDCSでは皮質脊髄路の興奮性は増加したが、反射興奮性に与える効果は大きくなかった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate changes of the Hoffmann reflex (H-reflex) excitability in the soleus and tibialis anterior muscles during a task in which subjects tried to facilitate or inhibit the H-reflex excitability voluntarily. In addition, the effect of cortical excitability on the changes of H-reflex excitability was investigated by using transcranial direct current stimulation (tDCS). The changes of the H-reflex excitability in the soleus muscle were observed in response to the given instruction of facilitation or inhibition. Although the excitability of the corticospinal tract increased by anodal stimulation of tDCS on the motor cortex, the cortical stimulation on voluntary control of the H-reflex excitability was less effective.

研究分野：神経生理学

キーワード：脊髄反射 H反射 tDCS

1. 研究開始当初の背景

我々の身体運動時には、上位中枢からの下行性指令と末梢器官から生じる反射の相互作用によって運動ニューロンの興奮性が変化し、筋収縮を調節している。反射による運動ニューロンへの影響は興奮性だけでなく、抑制性の入力も生じえる。脊髄反射のなかで、筋の伸長によって誘発される伸張反射は、筋紡錘からの信号が運動ニューロンへと直接伝えられる単シナプス性の脊髄反射で、最も単純な神経回路とされる。この反射経路の興奮性は Ia 群感覚線維への電気刺激によって誘発される Hoffmann 反射 (H 反射) を用い、ヒト被験者においても広く研究されている。これまでの研究成果から、運動課題や動作局面に応じた反射興奮性の修飾が明らかにされている (Zehr 2002)。

興味深いことに、サルやラットなどの動物実験から、報酬訓練による学習を用いることで、筋伸長による伸張反射や電気刺激による H 反射のサイズをコントロール条件よりも大きくさせること (促進) や小さくさせること (抑制) が随意的に可能であるとの報告がなされている (Wolpaw and Tennissen 2001)。したがって、無意識下で生じる反射であっても、オペラント条件づけによって上位中枢からコントロールできるものと示唆される。また、ヒトにおいても、立位姿勢にて、8 週間、計 24 回の実験セッションを通じ、ヒラメ筋の反射サイズが段階的に増加もしくは減少することが報告されている (Thompson et al. 2009)。しかしながら、反射の調節に関して上位中枢との掛かり合いについては不明な点が多く、ヒトでの詳細な検証が必要と考えられる。

脊髄損傷や脳卒中などの神経疾患によって上位中枢からの下行性入力が増弱した場合には反射の亢進が生じることから、この点からも反射興奮性に対する上位中枢からの関与が推察される。反射を抑制するメカニズムを解明することは、運動調節における上位中枢からの制御機構に迫るだけでなく、臨床的にも波及効果があるものと考えられる。近年、脊髄損傷ラットによる研究では反射を大きくする条件づけによって、歩行時に歩行関連した筋活動の増加が観察されている (Chen et al. 2010)。この結果は脊髄損傷後の機能回復のため、反射興奮性への条件づけが新たな運動療法となる可能性を示唆しており、ヒト被験者で随意的な反射の調節や脳活動との関連性を調べる研究の意義は大きいものと思われる。

2. 研究の目的

これまでに、経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) と H 反射を組み合わせることで、反射に対する皮質脊髄路の関与が調べられているが、反射調節に対する上位中枢の関与については明らかにされていない。そこで、本研究では、まず、ヒラ

メ筋を対象として、座位姿勢にて被験者に意識的に H 反射の大きさを促進もしくは抑制させる条件づけ課題を与え、その際の反射興奮性の変化を調べることを目的とした。続いて、皮質との連結が強いとされる前脛骨筋でも同様に、随意的に反射を制御しようとする際の反射興奮性の変化を評価することとした。さらに、経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation: tDCS) を用いて、非侵襲的に皮質の興奮性をあらかじめ変化させることで、随意的な調節のしやすさに及ぼす影響について調べることにした。tDCS によって大脳皮質に直流を流すとその極性に依りてニューロンの静止膜電位が変化し、活動電位の生じやすさが変わるとされる。陽極電極の直下においては皮質の興奮性が高まり、陰極刺激では興奮性が低下するとされる。その刺激効果は刺激中だけでなく、刺激後にも持続することが報告されている。研究課題申請時には fMRI を用いた実験で、条件づけ課題実施時の脳賦活領域の調査を目的のひとつとして検討していたが、所属の異動などあり、tDCS による実験プロトコルへと変更し、脳活動と反射調節の関連性を調べることにした。

3. 研究の方法

(1) 健常成人 10 名を対象に、ヒラメ筋 H 反射を大きく、もしくは小さくするよう条件づけ課題を与え、その際のヒラメ筋 H 反射の興奮性変化を調べた。座位姿勢にて 1 ms 矩形波による経皮的電気刺激を膝窩部で後脛骨神経に与え、H 反射を誘発した。運動神経の興奮度合いを示す M 波の大きさが刺激強度の指標となるため、最大 M 波 (Mmax) の 10% に相当する M 波が誘発される刺激強度にて H 反射を誘発した。その H 反射の peak-to-peak 振幅から反射興奮性を評価した。促進もしくは抑制の条件づけ課題を与える前に、Pre 条件として、反射の大きさを意識しない状態にて H 反射を 20 回誘発し、その振幅をコントロールサイズとした。H 反射の刺激間隔は 8 から 10 秒とした。促進もしくは抑制の条件づけ課題時には刺激の 2 秒前にビーブ音を与え、被験者に刺激に対する準備をさせた。被験者は 2 グループに分けられ、促進もしくは抑制のどちらの条件づけ課題のみに参加した。促進課題ではコントロールサイズよりも振幅が増大した場合を、抑制課題では反対に反射の減少を成功とし、被験者に反射の結果をフィードバックした。条件づけ課題は 20 回の刺激を 1 セッションとし、休憩をはさみながら計 5 セッション実施した。運動ニューロン自体の興奮性や拮抗筋活動による相反抑制がヒラメ筋 H 反射の興奮性変化に影響しないよう、ヒラメ筋や前脛骨筋に筋活動が生じないよう被験者には指示を与えた。H 反射の振幅とともに、ヒラメ筋や前脛骨筋の筋活動波形も被験者の目の前に設置したモニターに表示した。

続いて、前脛骨筋のH反射を対象とし、随意的に反射を調節しようとする努力した際のH反射興奮性の変化に関して実験を行った。前脛骨筋にH反射を誘発するため、1 msの矩形波による経皮的電気刺激を腓骨頭下部で総腓骨神経に与えた。その他のプロトコルについては、ヒラメ筋H反射の場合と同様であった。

(2) 随意的なH反射の調節度合いと皮質の興奮性との関係性を調べるため、tDCSによる陽極刺激を運動野に与え、皮質の興奮性を高めておいた条件にて、条件づけ課題によるH反射変化を計測した。被験者は健常成人6名であった。ヒラメ筋H反射を対象とし、条件づけ課題前のPre条件にてH反射を20回記録した後、tDCSを与えた。tDCSの刺激時間は30分間とし、運動野の興奮性を高めた。tDCSによる皮質興奮性での効果を確認するため、ダブルコイルでTMSを運動野の下肢領域に与え、tDCSの前後で運動誘発電位を計測し、運動誘発電位の振幅から皮質脊髄路の興奮性を評価した。

4. 研究成果

(1) 図1は、座位姿勢でヒラメ筋H反射を大きくしようとする促通課題を行った被験者の筋電図波形を示す。最大M波は5回の平均値で、Pre条件と促通課題(5セッション目)はそれぞれ20回の電気刺激で誘発された反射応答の平均波形である。この被験者のMmax振幅は平均で9.19 mVで、その10%に相当するM波が誘発される強度にてH反射を誘発した。Pre条件におけるH反射の平均振幅は2.61 mV (28.4 %Mmax)であったが、促通課題での平均振幅は3.13 mV (34.1 %Mmax)へ増加した。

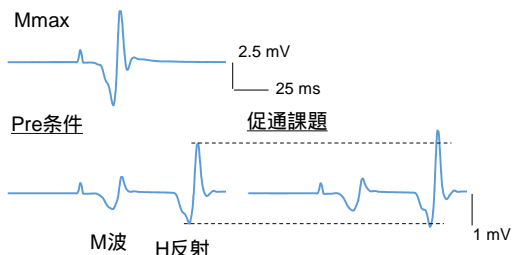


図1 1名の被験者から記録された最大M波の平均波形とPre条件および促通課題時におけるH反射の平均波形

Pre条件で、促通課題に参加した被験者群の平均H反射振幅は 60.0 ± 16.8 %Mmax、抑制課題を行った被験者群では 47.4 ± 19.6 %Mmaxであった。Pre条件での平均H反射振幅を100%として、5回のセッションごとに促通群と抑制群の平均H反射振幅を示したものが図2である。両条件づけ課題ともに3回目のセッションあたりから興奮性の変化が増大する傾向であった。

促通もしくは抑制の条件づけ課題ごとに5

回のセッションで得られた結果をまとめてみると、Pre条件に対してのH反射は促通群では 104.0 ± 6.8 %へ、抑制群では 92.2 ± 17.2 %へと変化し、与えられた条件づけ課題に応じた脊髄反射興奮性の変化が観察された。

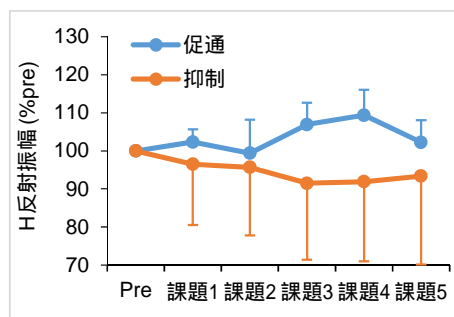


図2 Pre条件と促通または抑制の課題実施時のH反射振幅の変化

続いて、随意的な反射制御に対する上位中枢との関連性について、皮質からの制御がヒラメ筋よりも強いとされる前脛骨筋を対象にした実験課題にて研究を進めた。7名の健常被験者で前脛骨筋からH反射の計測を試みたが、前脛骨筋が収縮していない安静状態でH反射を誘発できたのは3名であった。前脛骨筋ではH反射を誘発しにくいことはこれまででも報告されており、誘発できた確率は先行研究と同様であった。安静座位で誘発されたH反射振幅は小さく、3名の平均で 3.83 ± 1.93 %Mmaxであった。3名全員が反射を促通しようとする課題を5セッション行い、その平均H反射振幅は 4.03 ± 1.93 %Mmaxへと増加した。Pre条件を100%として反射振幅を相対化すると、課題実施時には 107.5 ± 11.5 %となった。増加率でみるとヒラメ筋よりもわずかに大きいものの、有意な差はみられなかった。ヒラメ筋と前脛骨筋では安静時のH反射振幅が大きく異なることから、筋間での結果の比較には注意が必要と思われる。今回、前脛骨筋では反射振幅が小さいことから、抑制の条件づけ課題は実施しなかった。

(2) この実験では、tDCSによって運動野の興奮性を高めることで、H反射興奮性の随意的な調節に及ぼす影響を調べた。tDCSの前後で記録したTMSによる運動誘発電位は、tDCS前に比べてtDCS後に 20.4 ± 7.6 %増加し、皮質脊髄路の興奮性はtDCSによって高まっていた。ヒラメ筋H反射の振幅に関しては、Pre条件を100%として相対化すると、tDCS後の促通課題実施時には 105.6 ± 2.0 %となった。促通課題時にはH反射振幅の増加がみられ、反射興奮性は高まっていたが、その程度はtDCSを与えなかった場合と異ならなかった。したがって、今回の実験条件では、運動野の興奮性増大による反射の調節への効果は大きくないものと思われる。今回は座位姿勢での計測で、運動感覚野の寄与は立位

姿勢などに比べて強くなく、反射の調節に対する影響も弱かった可能性が考えられる。今後は同様の研究を立位状態で調べることで、反射と上位中枢の関係についてさらなる理解を得られるかもしれない。

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 4 件)

Masugi Y, Kitamura T, Kamibayashi K, Ogawa T, Ogata T, Kawashima N, Nakazawa K. Velocity-dependent suppression of the soleus H-reflex during robot-assisted passive stepping. *Neuroscience Letters*, 査読有, 2015, 584, 337-341

Kamibayashi K. Locomotor training using a wearable robot in patients with neurological disorders. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 査読無, 2014, 3(2), 249-253

Nakajima T, Kamibayashi K, Nakazawa K. Somatosensory control of spinal reflex circuitry during robotic-assisted stepping. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 査読無, 2012, 1(4), 665-670

Kamibayashi K, Kawamoto H, Sankai Y. Aftereffects of robotic-assisted treadmill walking on the locomotor pattern in humans. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 査読有, 2012, 3560-3563

〔学会発表〕(計 10 件)

松下 明, 五月女康作, 中井 啓, 江口 清, 山海嘉之, 松村 明, リハビリによる歩行機能改善と関連する resting state functional MRI 所見. 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会, 2014.10.9, グランドプリンスホテル大阪(東京都)

松下 明, 五月女康作, 中井 啓, 河本浩明, 江口 清, 山海嘉之, 松村 明, 慢性期運動器不安定症患者に対する歩行訓練における resting state functional MRI の変化. 第 42 回日本磁気共鳴医学会大会, 2014.9.19, ホテルグランヴィア京都(京都府)

Matsushita A, Saotome K, Nakai K, Eguchi K, Sankai Y, Matsumura A. Functional connectivity related to recovery in gait performance through robot-assistive rehabilitation of chronic gait impairment. *Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2014*, 2014.5.13, Milano, Italy

Masugi Y, Kitamura T, Kamibayashi K, Ogawa T, Kawashima N, Ogata T,

Nakazawa K. Effect of stepping velocity on the soleus H-reflex during robotically guided passive stepping in human. 8th World Congress for NeuroRehabilitation, 2014.4.11, Istanbul, Turkey

上林清孝, 歩行アシストロボットを用いた基礎研究とリハビリテーション, 第 160 回日本体力医学会関東地方会, 2014.3.8, 東京慈恵会医科大学(東京都)
Irie S, Kamibayashi K, Eguchi K, Kubota S, Ariyasu R, Ueno Y, Kawamoto H, Matsuhista A, Kadone H, Nakata Y, Sankai Y, Sakane M. Muscle activity in the lower limb during robot-assistive walking training using the Hybrid Assistive Limb. *Neuroscience 2013*, 2013.11.11, San Diego, USA.

上林清孝, ヒト歩行時の体性感覚入力による皮質脊髄路および脊髄反射の興奮性変化, 第 198 回つくばブレインサイエンスセミナー, 2012.12.11, 筑波大学(茨城県)

上林清孝, 歩行支援ロボットを用いた脊髄損傷患者のニューロリハビリテーション, 第 75 回ロボット工学セミナー, 2012.12.7, 中央大学(東京都)

上林清孝, 歩行時の体性感覚が皮質脊髄路興奮性に与える影響, 日本健康行動科学会第 11 回学術大会, モーニング・セミナー【歩行の神経機構 - 基礎から臨床へ -】, 2012.10.7, 東京工科大学(東京都)

Kamibayashi K, Kawamoto H, Sankai Y. Aftereffects of robotic-assisted treadmill walking on the locomotor pattern in humans. 34th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2012), 2012.8.30, San Diego, USA.

〔図書〕(計 1 件)

Kamibayashi K. Motor control and learning. *Cybernetics: Fusion of human, machine and information systems*. Eds. Sankai Y, Suzuki K, Hasegawa Y, Springer, 2013, pp 65-88

〔その他〕

記載事項なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上林 清孝 (KAMIBAYASHI, Kiyotaka)
同志社大学・スポーツ健康科学部・准教授
研究者番号: 70415363

(2) 研究分担者

松下 明 (MATSUSHITA, Akira)

筑波大学・サイバニクス研究コア・助教
研究者番号： 50832481