

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：33111

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282162

研究課題名(和文) 運動遂行に伴う感覚情報処理に関する神経基盤の解明 - MEGとTMSを併用した研究 -

研究課題名(英文) Cortical activities accompanying somatosensory input and transcranial direct current stimulation- MEG and TMS study-

研究代表者

大西 秀明 (Onishi, Hideaki)

新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授

研究者番号：90339953

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：運動にかかわる体性感覚情報処理に関する神経基盤を明らかにするために、本研究では様々な体性感覚刺激が一次運動野に与える影響を解明することを目的とした。他動運動刺激や末梢神経電気刺激による誘発磁界や経頭蓋直流電気刺激による一次感覚運動領野の興奮性変動を解析した結果、1) 他動運動後に誘発される誘発磁場の第三成分は皮膚感覚を反映している可能性が高いこと、2) 末梢神経刺激による求心性促進と体性感覚誘発磁界や皮膚筋反射とは関連性がないこと、3) 体性感覚誘発磁界のP35m成分は一次運動野の興奮性に影響されることと、4) 一次運動野および一次体性感覚野ともに求心性抑制に関与している可能性があることが示された。

研究成果の概要(英文)：We analyzed cortical activities following passive movements (PM), peripheral nerve stimulation and transcranial direct current stimulation to investigate the somatosensory cortical processing following voluntary movement. 1) 3rd component of somatosensory evoked magnetic fields (SEF) following PM reflect cutaneous input. 2) There is no relation between afferent facilitation and the latency of cutaneomuscular reflexes or SEF after digital nerve stimulation. 3) The source strengths for the P35m and the P60m of SEF following median nerve stimulation increased after tDCS was applied over the primary motor cortex (M1) and increased for the P60m after tDCS was applied over the primary somatosensory cortex (S1). 4) Cathodal tDCS over the M1 decreases not only the M1 excitability but also the cortical inhibitory circuits related to short latency afferent inhibition (SAI). In addition, cathodal tDCS applied over the S1 decreased the inhibitory effects of SAI.

研究分野：複合領域

キーワード：脳磁図 MEG 他動運動 経頭蓋直流電流刺激 tDCS 経頭蓋磁気刺激 求心性抑制 求心性促進

1. 研究開始当初の背景

ヒトが滑らかな動作を行う際には、自身の身体位置情報などを含めた体性感覚情報を適確に処理する必要がある。随意運動遂行時の脳活動を脳磁界計測装置で測定すると運動開始より1秒以上前から徐々に脳活動が強まり(運動準備磁場)、運動開始直前に明確な振幅を示し(運動磁場)、運動開始直後には三つの大きな振幅(運動誘発脳磁場第一・第二・第三成分)が観察される。これら運動関連脳磁界反応を詳細に解析することにより、運動遂行時における体性感覚情報処理に関する神経基盤を明らかにすることができると考えられるが、その詳細については未だ議論の最中である。未だ結論がでない理由として、脳活動時に発生する磁界反応が地磁気の一億分の一程度と非常に微弱であり、計測時には様々な制限があることや、大脳皮質内の近接した複数領域が同時に活動した場合には、活動部位を詳細に分離することが困難なことなどがあげられる。

このような背景の中、我々は運動に関連した脳磁界反応や体性感覚刺激時の脳磁界反応に関する系統的な研究を行い、運動開始直前の「運動磁場」は一次運動野の活動であることや(Onishi et al. Brain Res 2006)、運動直後にみられる「運動誘発脳磁場第一成分」は筋紡錘由来の固有感覚を反映しており、電流発生源は一次体性感覚野ではなく一次運動野の可能性が高いことを明らかにしてきた(Onishi et al. Clin Neurophysiol 2011)。また、点字に類似した軽度の触覚刺激(A神経刺激)を与えることにより、刺激後約60ミリ秒後に一次体性感覚野が活動し、約150ミリ秒後に二次体性感覚野が活動することを明らかにしてきた(Onishi et al. Clin Neurophysiol 2010)。この触覚刺激時の脳活動が運動誘発脳磁場第二成分と潜時および電流発生源が似通っていることから、運動誘発脳磁場第二成分は皮膚表在感覚由来の反応ではないかと仮説を立てている。

このように、運動直前および運動直後の著明な脳磁界反応を解析するための実験手法を既に確立しているが、脳磁図のみを利用した研究手法では緩徐な波形を示す運動準備期間の脳活動や運動中または運動後の著明な振幅を示さない潜時の脳活動を解析するのが困難である。また、脳磁図で検出することができる神経活動は興奮性シナプス後電位が主であるため、抑制性の神経活動を検出することが困難である。そのため、運動開始前から運動直後に至るまでの体性感覚情報処理に関する神経基盤を詳細に研究するためには異なった視点から実験手法を確立する必要があり、本研究を計画するに至った。

2. 研究の目的

運動にかかわる体性感覚情報処理に関する神経基盤を明らかにすることを最終的な目標にして、本研究課題では様々な体性感覚刺激が一次運動野に与える影響を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(実験1)他動運動時の誘発脳磁界(運動範囲および運動速度の影響)

対象は健常成人12名であり、他動運動によって誘発される誘発脳活動を脳磁図を用いて計測した。運動課題は3種類であり、(a)速度が速くて運動範囲が大きい条件(速度240°/秒; 運動範囲40°)、(b)速度が速くて運動範囲が小さい条件(速度240°/秒; 運動範囲20°)、(c)速度が遅くて運動範囲が小さい条件(速度120°/秒; 運動範囲20°)の3種類を設定し、**図1**に示す他動運動装置を利用して他動運動を行った。

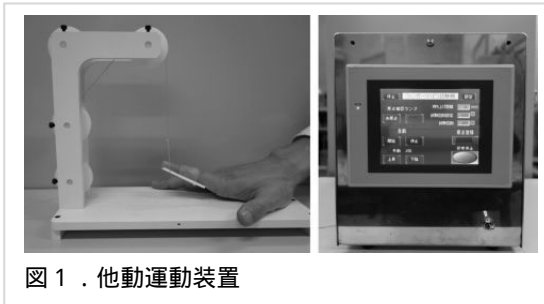


図1. 他動運動装置

(実験2)他動運動の繰り返しによる皮質血液量の変化(運動頻度の影響)

対象は健常成人13名であり、他動運動の繰り返しによる皮質活動を近赤外線分光イメージング装置(fNIRS)を利用して計測した。40度の運動範囲を240°/秒で動かす反復的示指伸展運動を課題とした。**図1**の他動運動装置を利用し、1秒間に1.5回の頻度で反復する課題と、1秒間に1回の頻度で反復する課題を設定し、20秒休憩+300秒運動+20秒休憩の課題を3セット連続して行い、その際の皮質血液量の変動をfNIRSを用いて計測した。皮質血液量は、両側一次運動野および補足運動野を関心領域として計測した。

(実験3)求心性促進(AF)と体性感覚誘発磁界(SEF)および皮膚筋反射(CMR)との関係

対象は健常成人13名であった。AF計測時の示指電気刺激と経頭蓋磁気刺激の刺激間隔は、12条件(20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 100, 140, 180, 200, 220ms)を設定した(**図2**)。SEFは306ch脳磁界計測装置を用い、示指電気刺激時のSEF波形よりP60mのピーク潜時を算出した。CMRは軽度筋収縮中の示指電気刺激により計測し、刺激後から第二成分最大値までの潜時を算出した。

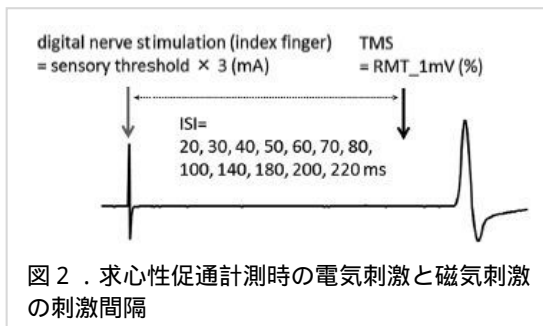


図2. 求心性促通計測時の電気刺激と磁気刺激の刺激間隔

(実験4) 陽極経頭蓋直流電流刺激 (tDCS) が体性感覚誘発磁界に及ぼす影響

対象は健常成人 19 名であった。SEF の第 2 成分 (P35m) および第 3 成分 (P60m) の意義を明らかにすることを目的とした実験である。一次運動野または一次体性感覚野上に陽極電極を設置して 1mA の電流強度で 15 分間通電した。陽極 tDCS 介入前後に正中神経刺激による SEF を計測して、各波形成分 (N20m, P35m, P60m) の電流強度と電流発生源の変化を解析した。

(実験5) 陰極 tDCS による短潜時求心性抑制 (SAI) の変化

課題 a) 一次体性感覚野への陰極 tDCS が SAI に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした実験である。対象は健常成人 13 名であった。陰極 tDCS は 3 × 3cm の電極を利用して一次体性感覚野を対象に 1mA の強度 (電流密度: 0.11mA/cm²) で 15 分間実施した。SAI 記録時に用いた電気刺激は、右示指先端を対象とし ring 電極を用いて行った。なお、刺激強度は感覚閾値の 3 倍とした。運動誘発電位 (MEP) は左一次運動野を対象とした経頭蓋磁気刺激 (TMS) による反応を右第一背側骨間筋より記録した。TMS の刺激強度は安静時に 1mV の MEP が誘発される最小強度とした。MEP の記録条件は、TMS のみ条件 (single) および電気刺激の 40ms 後に TMS を実施する条件 (SAI) とし、tDCS 前 (pre), tDCS 直後 (immediately), tDCS 終了 15 分後 (post-15 min) に記録を行った。

課題 b) 一次運動野および一次体性感覚野に対する陰極 tDCS が皮質内抑制回路に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした実験である。対象は健常成人 16 名であった。tDCS の介入として、陰極 (Cathodal) 電極を左一次運動野 (M1 cathodal) または左一次体性感覚野 (S1 cathodal) に設置し (図3), 6 × 7cm の電極を利用して 1mA の刺激強度 (電流密度: 0.029 mA/cm²) で 10 分間刺激した。また、sham 刺激として 10 分間の疑似刺激を行った (sham)。各条件の介入前後に TMS による MEP を右短母指外転筋から記録した。また皮質内抑制回路の評価には、短間隔皮質内抑制 (SICI) および短潜時求心性抑制 (SAI) を用いた。

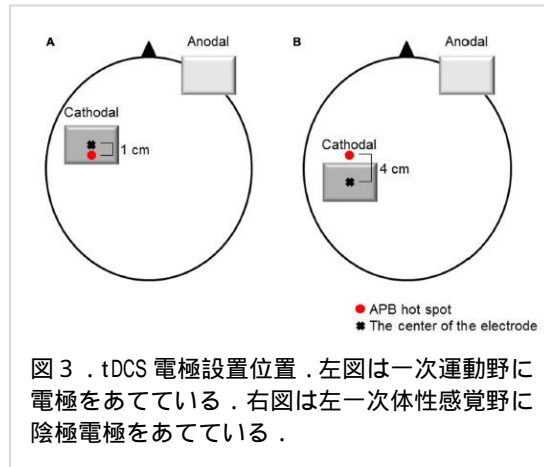


図3. tDCS 電極設置位置。左図は一次運動野に電極をあてている。右図は左一次体性感覚野に陰極電極をあてている。

4. 研究成果

(実験1) 他動運動時の誘発脳磁界 (運動範囲および運動速度の影響)

他動運動開始から示指伸展最高位までの時間は、(a) 条件において約 166 ms, (b) 条件において約 83 ms, (c) 条件においては 166 ms であった。すべての他動運動条件において、他動運動と対側半球頭頂周辺に著明な 3 つの成分 (PM1, PM2, PM3) が観察された (図4)。

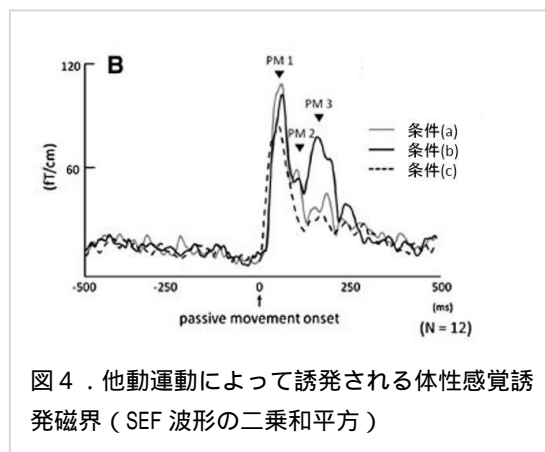


図4. 他動運動によって誘発される体性感覚誘発磁界 (SEF 波形の二乗和平方)

すべての他動運動条件における PM 1, PM 2, PM 3 のピーク潜時に有意な差は認められなかったが、PM1 の振幅値は、(c) 条件において (a) 条件および (b) 条件に比べて有意に小さい値を示した。また、PM 3 の振幅値は (b) 条件において (a) 条件および (c) 条件に比べて有意に大きな値を示した (図5)。

電流発生源をみると、PM 1 の等価電流双極子 (ECD) は対側中心溝周辺に位置した。PM 2 が観察された 6 名中 2 名において後頭頂小葉に ECD が推定された。PM 3 は (c) 条件でのみ ECD を推定することが可能であり、PM 3 の ECD は PM 1 の ECD より有意に外側に位置した。これらの結果は、PM3 は皮膚表在感覚を反映していることを示唆していると考えられた。

(実験2) 他動運動の繰り返しによる皮質血流量の変化 (運動頻度の影響)

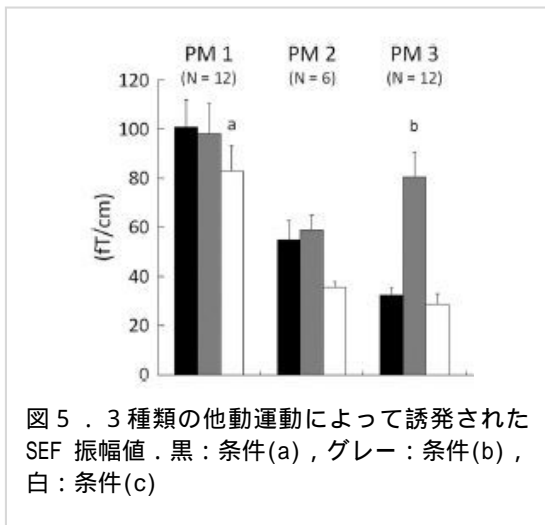


図5. 3種類の他動運動によって誘発されたSEF振幅値. 黒: 条件(a), グレー: 条件(b), 白: 条件(c)

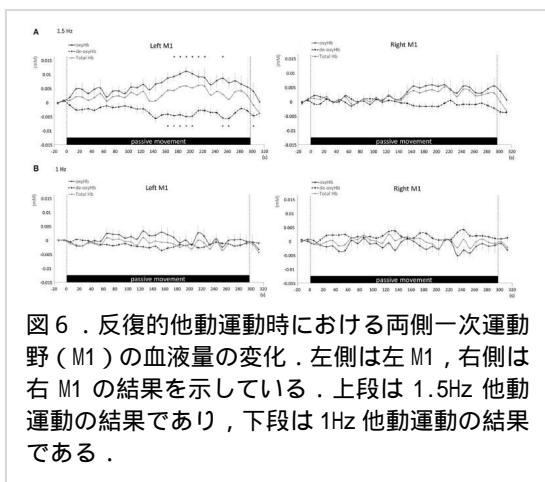


図6. 反復的他動運動時における両側一次運動野(M1)の血流量の変化. 左側は左M1, 右側は右M1の結果を示している. 上段は1.5Hz他動運動の結果であり, 下段は1Hz他動運動の結果である.

1.5 Hzの頻度で右食指他動運動を行うことにより, 左の一次運動野と一次体性感覚野, 頭頂連合野にOxyHbの増加が認められた. また, その変化は他動運動開始後約160秒で観察されることが明らかになった. 一方, 1 Hzの運動頻度で行った他動運動では大脳皮質血流量の変化は認められなかった(図6). 本研究により, 他動運動時の大脳皮質血流量は皮質領域において変化が認められ, その変化が生じるためには一定頻度以上の反復刺激とその刺激を継続して行う必要があることが明らかとなった.

(実験3) 求心性促通(AF)と体性感覚誘発磁界(SEF)および皮膚筋反射(CMR)との関係

皮膚電気刺激により複合神経電気刺激時と同様にAFが認められたが(図7), その刺激間隔とSEF(P60m)およびCMR(第二成分)のピーク潜時との間に関連性は認められなかった(図8, 9). すなわち, AFが誘発される刺激間隔は, SEFやCMR潜時と関連性が認められないことが明らかになった.

(実験4) 陽極経頭蓋直流電流刺激(tDCS)が体性感覚誘発磁界に及ぼす影響

一次運動野へ陽極tDCSを行った際にはP35mおよびP60m振幅値が大きな値を示し(図

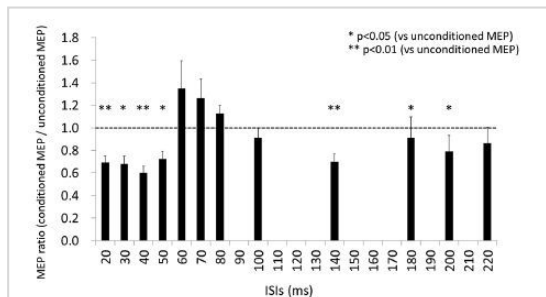


図7. 電気刺激と磁気刺激の刺激間隔と運動誘発電位との関係.

10左), 一次体性感覚野へ陽極tDCSを行った

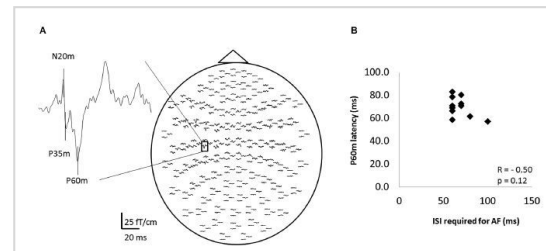


図8. 示指電気刺激時のSEF波形(左図). SEFのP60m成分潜時とAFが認められた電気刺激との関係(右図).

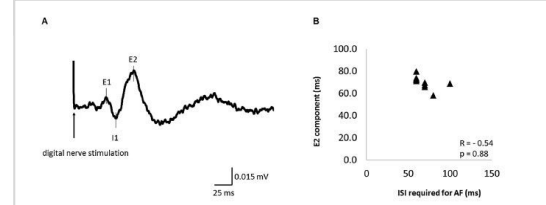


図9. 皮膚筋反射の波形(左図). 皮膚筋反射の第二成分(E2)潜時とAFが認められた電気刺激と磁気刺激の刺激間隔との関係(右図).

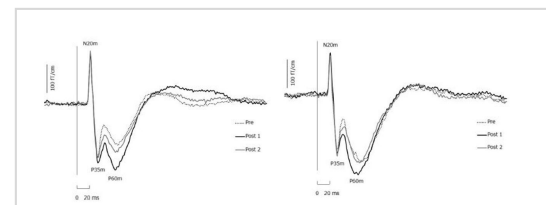


図10. 一次運動野に陽極tDCSをあてた際のSEF波形の変化(左図)と一次体性感覚野に陽極tDCSをあてた際のSEF波形の変化(右図).

際にはP60m振幅値のみが大きな値を示した(図10右). Sham刺激をおこなった際にはSEF波形に著明な変化は認められなかった.

(実験5) 陰極tDCSによる短潜時求心性抑制(SAI)の変化

課題a) 全ての記録条件(pre, immediately, post-15 min)においてsingleに比べSAI条件時でMEP振幅値が有意に減弱した. さらにpost-15 minではSAIによるMEP減少率が小さくなった(脱抑制)(図11). この結果は, 一次体性感覚野の興奮性減弱がSAIによる抑制作用を減弱させることを示唆している.

課題b) 電流密度0.029 mA/cm²で10分間の陰極tDCSを利用した場合, 一次運動野へ

の陰極 tDCS 後のみで介入後に MEP の減弱と SAI の減少が認められた。この結果は、一次運動野への陰極 tDCS は一次運動野の興奮性を減弱させるだけでなく、SAI と関連する皮質内抑制回路にも影響を及ぼすことを示唆している。

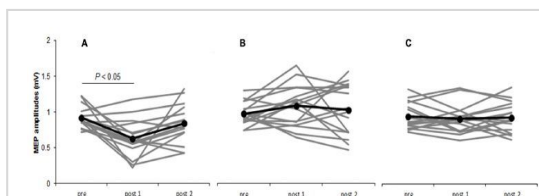


図 11 . 一次運動野への陰極 tDCS 貼付後の MEP の変化 (左図), 一次体性感覚野への陰極 tDCS 貼付後の MEP の変化(中央), Sham 刺激時の MEP

課題 a では、一次体性感覚野への陰極 tDCS ($0.11 \text{ mA/cm}^2 \times 15 \text{ 分}$) により SAI が減弱したが、課題 b では一次体性感覚野への陰極 tDCS ($0.029 \text{ mA/cm}^2 \times 10 \text{ 分}$) によって SAI の減弱が認められなかった。これは両課題で用いた tDCS 電流密度が影響したものと考えられる。すなわち、一次体性感覚野の抑制度合いが SAI の減弱度合いに影響を与えたと考えられた。これらの結果から、一次体性感覚および一次運動野ともに SAI 生成に関与していると考えられた。

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 17 件)

- Sugawara K, Onishi H, Yamashiro K, Kojima S, Miyaguchi S, Kotan S, Tsubaki A, Kirimoto H, Tamaki H, Shirozu H, Kameyama S. Effect of range and angular velocity of passive movement on somatosensory evoked magnetic fields. *Brain Topography* 2016. (in press)
- Miyaguchi S, Kojima S, Kirimoto H, Tamaki H, Onishi H. Do differences in levels, types, and duration of muscle contraction have an effect on the degree of post-exercise depression? *Frontiers in Human Neuroscience*. 2016. (in press)
- Sasaki R, Miyaguchi S, Kotan S, Kojima S, Kirimoto H, Onishi H. Modulation of cortical inhibitory circuits after cathodal transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2016;4;10:30. doi: 10.3389/fnhum.2016. 00030.
- Saito K, Onishi H, Miyaguchi S, Kotan S, Fujimoto S. Effect of paired-pulse electrical stimulation on the activity of cortical circuits. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2015; 22;9:671. doi: 10.3389/fnhum.2015.00671.
- Sugawara K, Onishi H, Tsubaki A, Takai H, Tokunaga Y, Tamaki H. Regional changes in cerebral oxygenation during repeated passive movement measured by functional near-infrared spectroscopy. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2015;25;9:641. doi: 10.3389/fnhum.2015.00641.
- Yamashiro K, Sato D, Onishi H, Sugawara K, Nakazawa S, Shimojo H, Akatsuka K, Nakata H, Maruyama A. Skill-specific changes in somatosensory Nogo potentials in baseball players. *Plos One*. 2015;23;10(11):e0142581.
- Kotan S, Kojima S, Miyaguchi S, Sugawara K, Onishi H. Depression of corticomotor excitability after muscle fatigue induced by electrical stimulation and voluntary contraction. *Frontiers in Human Neuroscience* 2015;19;9:363. doi:10.3389/fnhum. 2015.00363.
- Kojima S, Onishi H, Miyaguchi S, Kotan S, Sugawara K, Kirimoto H, Tamaki H. Effects of cathodal transcranial direct current stimulation to primary somatosensory cortex on short-latency afferent inhibition. *Neuroreport*. 2015;5;26:634-7. doi: 10.1097/WNR.
- Yamashiro K, Sato D, Onishi H, Sugawara K, Nakazawa S, Kameyama S, Maruyama A. Effect of changes in stimulus site on activation of the posterior parietal cortex. *Brain Topog* 2015;28:261-8 (doi: 10.1007/s10548-014-0378-2)
- Sugawara K, Onishi H, Yamashiro K, Kojima S, Miyaguchi S, Kirimoto H, Tsubaki A, Tamaki H, Shirozu H, Kameyama S. The effect of anodal transcranial direct current stimulation over the primary motor or somatosensory cortices on somatosensory evoked magnetic fields. *Clinical Neurophysiology* 2015;126:60-67.
- Kirimoto H, Miyaguchi S, Onishi H, Suzuki M, Sugawara K, Matsumoto T, Tamaki H. Plasticity of human motor associate and primary sensorimotor cortices induced by tDCS. *Adv. Exerc. Sports physiol.* 2015, 21;47-52.

12. Sato D, Yamashiro K, Onishi H, Baba Y, Shimoyama Y, Maruyama A. Whole-hand water flow stimulation increases motor cortical excitability: A study of transcranial magnetic stimulation and movement-related cortical potentials. *J Neurophysiology* 2014,113:822-33 (doi: 10.1152/jn.00161)
13. Kirimoto H, Tamaki H, Suzuki M, Matsumoto T, Sugawara K, Kojima S, Onishi H. Effect of transcranial static magnetic field stimulation over the sensorimotor cortex on somatosensory evoked potentials in humans. *Brain Stimulation* 2014;7:836-40.
14. Kojima S, Onishi H, Sugawara K, Miyaguchi S, Kirimoto H, Tamaki H, Shirozu H, Kameyama S. No relation between afferent facilitation induced by digital nerve stimulation and the latency of cutaneomuscular reflexes and somatosensory evoked magnetic fields. *Frontiers in Human Neuroscience* 2014,23;8:1023 (doi: 10.3389/fnhum.2014.01023)
15. Saito K, Sugawara K, Miyaguchi S, Matsumoto T, Kirimoto H, Tamaki H, Onishi H. The modulatory effect of electrical stimulation on the excitability of the corticospinal tract varies according to the type of muscle contraction being performed. *Frontiers in Human Neuroscience* 2014,16;8:835. (doi: 10.3389/fnhum.2014.00835)
16. Kirimoto H, Tamaki H, Suzuki M, Matsumoto T, Sugawara K, Kojima S, Onishi H. Sensorimotor Modulation Differs with Load Type during Constant Finger Force or Position. *Plos ONE* 2014, 18;9:e108058 (doi: 10.1371/journal.pone.0108058)
17. Suzuki M, Kirimoto H, Sugawara K, Watanabe M, Shimizu S, Ishizaka I, Yamada S, Matsunaga A, Fukuda M, Onishi H. Induction of cortical plasticity for reciprocal muscles by paired associative stimulation. *Brain and Behavior* 2014,4:822-32. (doi: 10.1002/brb3.280)

〔学会発表〕(計 84 件)

1. Onishi H, Miyaguchi S, Kirimoto H, Suzuki M. Effect of transcranial direct current stimulation on corticomotor excitability during active and passive finger movement. *International Conference on Complex Medical Engineering*. 2015.6.18-21.

〔図書〕(計 2 件)

1. 大西秀明;「感覚入力と脳の可塑性」. 齋藤秀之, 金子文成編「感覚入力に挑む」 pp170-179. 文光堂, 2016.
2. Onishi H and Kameyama S, Clinical Application, Tobimatsu S and Kakigi R (Eds): Clinical Applications of Magnetoencephalography, pp73-93, Springer, 2016.

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ihmms.jp/>

(新潟医療福祉大学運動機能医科学研究所)

6. 研究組織

(1)研究代表者

大西秀明 (Onishi Hideaki)

新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授

研究者番号：90339953

(2)研究分担者

田巻弘之 (Tamaki Hiroyuki)

新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授

研究者番号：40253926

桐本光 (Kirimoto Hikari)

新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授

研究者番号：40406260

佐藤大輔 (Sato Daisuke)

新潟医療福祉大学・健康科学部・准教授

研究者番号：60544393

山代幸哉 (Yamashiro Koya)

新潟医療福祉大学・健康科学部・講師

研究者番号：2057082

(3)連携研究者

()

研究者番号：