

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 11 日現在

機関番号：32610

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2015

課題番号：25702033

研究課題名(和文) 脊髄障害後の代償神経システム構築に着目する新たな運動機能回復戦略

研究課題名(英文) Plasticity of indirect cortico-motoneuronal pathway in humans

研究代表者

中島 剛(Nakajima, Tsuyoshi)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：60435691

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、運動系下行路システム再構築の基盤となる脊髄介在ニューロン系の活動励起と、その可塑性を促す神経リハビリテーション法の開発を念頭に、主に健常者での研究を行った。その結果、介在ニューロンを介する間接的皮質脊髄路の伝達効率は、運動野と末梢神経の連続組み合わせ刺激(10分間)で、1時間程度増強された。この効果は、最大随意収縮力の増大や手指筋の運動パフォーマンステストの成績向上を促し、頸髄に圧迫のある1名の頸髄症患者においても、同様の効果が観察された。今後、これらの効果をさらに持続させ、脊髄障害患者への応用可能性を探る予定である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study was to examine if long-term potentiation (LTP) of indirect cortico-motoneuronal (C-M) pathway could be induced after repetitive combined stimulation (RCS) of pyramidal tract and peripheral nerve in humans. As the results of electrophysiological assessment, we found that after ten minutes of RCS was applied, C-M excitation in proximal and forearm hand muscles was significantly enhanced, and the potentiation lasted for 60 min. In addition, enhancement of maximal voluntary contraction in target muscle and improvement of 10 sec test for hand function could be observed during LTP of C-M excitation. These results suggest that RCS can induce plastic changes in the indirect C-M pathways, which could include putative interneuron system in the cervical cord, and modulate motor performance.

研究分野：神経生理学

キーワード：神経システム再構築 錐体路 可塑性 ヒト脊髄介在ニューロン 上肢運動機能 神経リハビリテーション

## 1. 研究開始当初の背景

疾病や外傷で脊髄に障害が生じると、損傷節以下に運動および感覚機能障害を呈し、四肢に重篤な運動麻痺が生じる。この運動機能回復には、適切かつ効果的なリハビリテーションを行うことが重要である。脊髄には運動および感覚経路が存在するが、脳から脊髄への下行路が一部残存した不全脊髄損傷者において、リハビリテーション効果が高いことが知られている。これらの事実は、脊髄をはじめとする神経回路網の残存機能や、代償機構を積極的に利用することにより、運動機能回復を飛躍的に高められる良い例である。

そこで本研究では、脊髄障害後の脳から脊髄への運動系下行路システムの再構築を見据えた神経リハビリテーション法の開発を目指す。特に、そのシステムの一部を構成し、脊髄障害後の代償機構の主役となる可能性を秘める「脊髄介在ニューロン」を含む神経ネットワークに焦点を絞り、当該回路網の活動励起とその可塑性を生じさせる方法

論についてヒトを対象に検討をおこなう。

従来、脊髄は脳との連絡のための単なる中継装置と考えられ、そこでの情報処理については注目されてこなかった。例えば、運動皮質から上肢筋運動ニューロンへの運動経路を考えた場合、ヒトでは錐体路から運動ニューロンへ直接結合する経路のみが注目されている。しかし、近年の動物実験の結果では、錐体路及び錐体外路からの介在ニューロンを介した運動ニューロンへの入力が存在し、間接的な運動経路を構成している (Isa et al. 2007)。従って脊髄で錐体路が傷害されても、これらの経路が一部残存していれば、運動機能の回復は可能である。脊髄固有ニューロン (PN) や網様体脊髄路ニューロンの軸索は錐体路より腹側にあり、傷害を免れる可能性も高い。いわば脊髄介在ニューロンで障害されている錐体路を代替させるため、バイパスする神経システムを構築・強化しようと考えたわけである。

通常、直接経路と間接経路で担う運動機能は異なる。サル頸髄 PN は、腕の近位筋運動に関与していると考えられている。しかし錐体路傷害時には、手指の巧緻運動回復にも間接経路が関わる (Sasaki et al. 2004)。ゆえに、脊髄介在ニューロン系の可塑性は、本来ターゲットではない筋の運動回復にも関与できる可能性がある。

間接経路の存在については、ヒトでも示唆されており、我々はこれまで電気生理学的手法によって当該介在ニューロン系の活動を観察している。しかしながら、最終目標は日常生活に耐えうる運動機能回復である。ゆえに、運動機能の効果的な回復には、代替経路のさらなる活動励起とその可塑性誘導 (可塑性を引き出すこと) が鍵となる。

## 2. 研究の目的

本研究は、脊髄障害後の運動系下行路システム再構築の基盤となるヒト脊髄介在ニューロン系の活動励起と、その可塑性を促す神経リハビリテーション法を開発することを目的とする。また、このシステムの可塑性誘導が上肢運動機能向上 (回復) にどのような影響を及ぼすのかについても、健常者および脊髄障害患者 (頸椎性頸髄症) を対象とし、詳細な検討をおこなう。

## 3. 研究の方法

被験者は、健常成人と頸椎性頸髄症患者であった。研究への参加については、Helsinki 条約を遵守し、実験内容等を説明したのち、同意を得た。脊髄介在ニューロン系にシナプス増強を引きおこすため、末梢神経 (尺骨神経を手首レベルで刺激) と錐体路刺激 (頭皮上から運動野の上肢領域へ経頭蓋的磁気刺激 (TMS) を行う) の連続組み合わせ刺激 (RCS) の介入を行った。末梢神経-TMS の刺激間隔は 10 ミリ秒であり (神経刺激先行) その刺激を 0.2 Hz で 10 分間続けた。この効果を記録するため、上腕二頭筋 (BB)、浅指屈筋 (FDS)、総指伸筋 (EDC) および第一背側骨間筋の表面筋電図記録をおこなった。そして、介入前後で、1. 単発錐体路刺激 (TMS および経頭蓋的電気刺激) を行い、運動誘発電位 (MEP) 振幅による評価、2. 末梢神経-TMS 刺激 (10 ミリ秒間隔) によって得られる MEP の空間的促進試験による評価によって、錐体路および間接経路の長期増強効果を判定した。

運動パフォーマンスの評価として、肘最大屈曲運動と急速運動時の肘関節発揮張力を記録した。また、手指の機能検査として、10 秒間テスト (被験者は、10 秒間で、手指の握る/開く運動をできる限り、素早く繰り返す) を測定した。

## 4. 研究成果

(1) ヒト脊髄介在ニューロンの活動を可視化する最適パラメータの検討

ヒト脊髄介在ニューロンの活動は、誘発筋電図法によって観察可能である。この方法は、上部頸髄に位置する介在ニューロンが 1. 運動野上肢領域から入力を受けること、さらには同じニューロンが、2. 末梢性感覚入力を強く受けること、を利用する。この特性により、組み合わせ刺激 (1+2) で誘発筋電図の増強が起こり、これが介在ニューロンの活動を反映すると考えられている (空間的促進効果)。そこで、本課題では、TMS-末梢神経刺激 (尺骨神経) の刺激間隔を系統的に変化させ (6-15 ミリ秒間隔)、BB に対する間接経路の活動性が、最も顕著に観察できる条件を健常成人で検討した。

その結果、刺激間隔 7.5 ミリ秒付近から、

BB MEP の空間的促通効果が観察されはじめ、10 ミリ秒付近で最大促通量となった。その後、12 および 15 ミリ秒間隔では、徐々にその促通効果は減弱していった。これらの結果から、介在ニューロンの活動を引き出す最適刺激パラメータが同定され、以後本研究では、末梢神経と錐体路の刺激間隔を 10 ミリ秒に設定し、脊髄介在ニューロン系の可塑性誘導の実験を行った。

#### (2) ヒト脊髄介在ニューロン系に長期増強を引き起こす訓練法

本課題では、RCS が、脊髄介在ニューロン系の興奮動態を変化させ、長期的増強効果を誘導するのか、について検討を加えた(被験者: 健常成人)。特に、大脳皮質や海馬で知られている Hebb 則(ニューロンが活動している時に働いたシナプスは強化される)に基づいたシナプス増強法を脊髄介在ニューロン系に応用するものである。

その結果、RCS(刺激間隔 0.2 Hz, 10 分間)後、運動野単独刺激による MEP は、有意に増強し、1 時間にわたり継続した。また、この効果は、それぞれの単独刺激(TMS 刺激のみ、末梢神経刺激のみ)を繰り返しても、MEP の増強効果を誘導しなかった。よって、末梢神経と TMS の“適合性”刺激を繰り返すことが、この長期増強の誘導に重要であったと考えられた。また、各種コントロール実験の結果、この効果は、間接路のシナプス伝達効率の変化によって生じたと推察された。

ただし、RCS 中、標的とする筋が活動していない場合(安静状態)、この増強効果は減弱した(活動依存性)。よって、随意運動の困難な麻痺筋への応用は難しかった。

そこで、次の課題では、標的筋が安静状態でも、錐体路の長期増強を誘導できる介入方法について、検討を行った。

#### (3) 麻痺筋へ応用可能な脊髄介在ニューロン系の可塑性誘導法

本課題は、随意運動の困難な場合でも、錐体路の長期増強を誘導できる介入法について検討した。動物実験の結果では、上部頸髄(C3-C4)に存在する PN システムは、近位筋ばかりでなく、手指筋の運動ニューロンに対しても、その神経結合を持つとされている。よって、報告者は、これらの神経結合を利用し、まず、1. RCS 中、機能が残存している筋を収縮させ、PN 系に長期増強を引き起こし、2. その結果、麻痺筋(安静筋)への錐体路の伝達効率を上げることができないかと、考えた。

その結果、BB 収縮中に 10 分間の RCS を行った場合、安静状態にあった手指筋群(FDS および EDC)の錐体路興奮も、近位筋と同様に長期増強を引き起こした(被験者: 健常成人)。この結果は、機能が残存し

ている筋さえ収縮可能であれば、手指筋への錐体路、特に、間接路の伝達効率を増強させる可能性がある。また、筋収縮そのものが困難な場合でも、被験者に前庭刺激(ガルバニック前庭刺激)を与えている間、上述の RCS を行うと、たとえ標的筋が安静状態にあっても、その錐体路興奮は有意に増大した。よって、RCS に前庭刺激を加えることにより、随意運動の困難な麻痺筋でも、脳からの運動経路を強化できると考えられた。

#### (4) 上肢運動機能向上について

上肢運動機能への効果については、まず、健常成人を用いて検討した。その結果、RCS による可塑性誘導後、最大肘屈曲力は、約 20% 程度、有意に増強した。さらに、肘急速運動では、最大発揮張力および力成分の微分値ともに、有意に増大した。この効果は、一時間後、長期増強が消失した後では、RCS 前と類似した値まで戻った。また、手指機能の評価として、10 秒間テストも行った(研究の方法を参照)。その結果、10 分間の RCS 後、その回数は有意に増大した。よって我々の開発した脊髄への可塑性誘導法は、実際の運動機能の向上にも貢献すると考えられた。

#### (5) 頸髄症患者における検討

頸髄症患者(1 名、第 5-6 頸髄付近に圧迫)において、当該可塑性誘導法が、1. 間接経路の長期増強効果を引き出せるのか、さらに、2. 運動機能を向上させるのか、について検討を行った。その結果、10 分間の RCS 介入後、1 時間程度の錐体路興奮の長期増強(BB)が確認された。さらに、この効果は、手指筋(FDS)にも波及し、麻痺筋(手指筋群)への錐体路興奮も増大した。コントロール実験の結果、これらの変化は、間接経路の長期増強効果によるものと推察された。

運動機能についても、前述の 10 秒間テストを行った結果、RCS 後、その成績が大きく向上した。しかしながら、これらのデータは 1 名の患者から得られたものであり、被験者数の増員等、更なる検討が必要である。

#### 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)

中島 剛, 小宮山伴与志, 大木 紫. ヒト脊髄固有ニューロンの機能とその可塑性について 運動生理学雑誌, 査読無, 23 巻 1 号 p 11-15, 2016. (招待総説)

[学会発表](計 7 件)

Nakajima T, Suzuki S, Futatsubashi G, Irie S, Komiyama T, Ohki Y. Plasticity of

inhibitory effect on indirect cortico-motoneuronal pathways in humans. Neuroscience 2015, 2015年10月21日 America, Chicago

Suzuki S, Nakajima T, Irie S, Masugi Y, Komiyama T, Ohki Y. Galvanic vestibular stimulation is available to induce long-term potentiation of indirect cortico-motoneuronal excitation in a relaxed arm muscle in humans. Neuroscience 2015, 2015年10月18日 America, Chicago

Nakajima T, Suzuki S, Ohtsuka H, Endoh T, Masugi Y, Irie S, Komiyama T, Ohki Y. Plasticity of indirect cortico-motoneuronal excitations in relaxed muscles in humans Neuroscience 2014, 2014年11月15日~2014年11月19日 America, Washington DC

Nakajima T, Suzuki S, Ohtsuka H, Endoh T, Masugi Y, Irie S, Komiyama T, Ohki Y. Long-term potentiation of indirect cortico-motoneuronal excitations in relaxed hand muscles in humans.

第37回日本神経科学大会, 2014年9月11日~2014年9月13日, パシフィコ横浜, 横浜, 神奈川県

中島 剛, 小宮山伴与志, 大木 紫. ヒト脊髄介在ニューロンシステムを利用した上肢の運動機能回復戦略. 第160回日本体力医学会関東地方会「中枢神経障害に対するニューロリハビリテーションの機序と応用(招待講演)」2014年3月8日, 東京慈恵医科大, 調布市, 東京

Nakajima T, Komiyama T, Ohtsuka H, Suzuki S, Futatsubashi G, Ohki Y. Timing and activity dependent plasticity of indirect cortico-motoneuronal pathways in humans. Neuroscience 2013, 2013年11月9日~2013年11月13日 America, San Diego

中島 剛, 小宮山伴与志, 大木 紫. ヒト脊髄固有ニューロンの機能とその可塑性について第21回日本運動生理学会, シンポジウム「電気生理学を基礎とした運動制御研究の伸展(招待講演)」2013年7月27日~2013年7月28日 東京国際大学, 川越市, 埼玉

〔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

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

中島 剛 (NAKAJIMA, Tsuyoshi)  
杏林大学・医学部・助教  
研究者番号：60435691

研究者番号：

### (2)研究分担者

( )

研究者番号：

### (3)連携研究者

( )

研究者番号：