

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26560322

研究課題名(和文) 新型経頭蓋磁気刺激システムを用いた大脳皮質近接領域相互作用の研究

研究課題名(英文) Interaction between adjacent cortical areas examined by a novel TMS system

研究代表者

野崎 大地 (Nozaki, Daichi)

東京大学・教育学研究科(研究院)・教授

研究者番号：70360683

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：産業用ロボットによってTMSコイルを高速度で動かし、連発刺激を加えることで大脳皮質一次運動野の2部位間の相互作用の強さを調べるシステムを開発した。まず、TMSコイルが極めて再現性良く正確に動作していることを確認した。頭皮上でコイルを2cm動かすために要する時間は最短で150ms程度であった。ただし、コイルのロボットアームへの取り付け位置変更などの工夫により、この時間を50msまで短縮可能だと考えられた。また、TMSによってMEPを誘発するとともに、2cm前後左右に離れた4カ所への条件刺激を行ったところ、近接領域間の相互作用動態を反映した多様な抑制・促進パターンが観察された。

研究成果の概要(英文)：We have developed a novel system by which 2 adjacent sites within primary motor cortex can be stimulated successively. To this end, we tried to move the TMS coil rapidly using an industrial robot arm. First, we confirmed this system enabled to move the coil accurately. The time needed to move the coil by 2 cm along the scalp was approximately 150 ms, but this time could be shortened to 50 ms by changing the location to connect the coil with the robot arm. We also examined how the MEP induced by TMS could be modulated by the preceding TMS applied to 4 different sites that was apart from the position by 2 cm. We observed that a wide variety of inhibitory and facilitatory patterns could be induced by the conditioning TMS, which might reflect the interaction between the adjacent sites within primary motor cortex.

研究分野：身体教育科学

キーワード：非侵襲的脳刺激法 経頭蓋磁気刺激 大脳皮質 一次運動野

1. 研究開始当初の背景

我々が身体運動を行うとき、運動指令が出力される大脳皮質一次運動野は、他の様々な脳領域から多様な情報を受け取っている。他の大脳皮質領域からの影響を調べる方法として、近年、経頭蓋磁気刺激(TMS)のコイルを2つ配置し、一方に与えた条件刺激によって、一次運動野刺激によって導出される運動誘発電位(MEP)がどのように変調されるかが検討されるようになってきた。この方法により、例えば、左右両半球間の相互作用(Ferbert et al., J Physiol 1992)、運動前野(Mochizuki et al., J Physiol 2004)や頭頂葉(Koch et al., J Physiol 2009; J Neurosci 2011; Niet al., Cereb Cortex 2009)からの影響、などが明らかにされてきた(図1)。

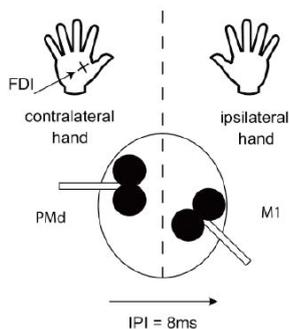


図1:離れた二カ所にTMSを与えることによって両領域の相互作用を調べることができる(0' Shea et al., Eur J Neurosci 2007より引用)。

しかし、TMS用コイルの大きさと形状がネックとなり、2つのコイルを同時に配置できるような比較的離れた領域間の相互作用しか検討できないという制限があった。やや逆説的ではあるが、一次運動野内の2領域のような近接領域間にどのような相互作用が存在するかを調べることは却って困難であったのである。

2. 研究の目的

本研究では、産業用ロボットアームを用いる

ことによって、TMSコイルを高速度で動かし、連発刺激を加えることで近接領域の相互作用の強さを調べるシステムを開発することを第一の目的とした。

また、実際に被験者を対象として、TMSを2連発で異なる位置に加えることにより、2発目のTMSで誘発される運動性誘発電位(MEP)が、その前に与えられた条件TMSによってどのように変調されるのかを調べることを第二の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 新型TMSシステムの動作確認

産業用ロボットアームにTMS用コイルを取り付け、高速度で動かすシステムを製作した(図2)。このシステムでは、LabView(National Instruments)によって作成したソフトウェア上で、コイルを動かす位置と動かす順序を登録するようになっている。このシステムを用いて、マネキン上の頭皮上の2箇所の間を最大出力速度で動かしたときの動作の再現性、移動に要する時間を検討した。動作の計測にはモーションキャプチャシステム(OQUS, Qualisys, Sweden)を用いた。



図2: 産業用ロボットアームを利用したTMSシステム。

ただし、実際の実験において、毎回モーションキャプチャシステムを用いることは実験のスムーズな進行を妨げる可能性がある。また、後述するように、本システムによって実現されるコイルの動きの再現性は極めて高いため、毎試行の動作確認の必要性は薄い。モーションキャプチャシステムを代替するものとして、簡易的に動作データを取得するため、レーザー変位計(LK2500, Keyence, Japan)を導入した。レーザーを動作中のコイルに照射することによりコイルの位置、再現性、動作タイミングなどを計測した。

(2) 一次運動野内の2領域間の相互作用
本システムを用いて、一次運動野(C3 から Cz に向かって 2cm 上方の位置)から誘発されたテスト MEP が、その刺激位置から 2cm 前後上下に離れた 4 箇所への条件刺激によって、どのように変化するのか調べる実験を行った。刺激時間間隔は 150ms、刺激強度は安静時閾値の 150%、被験筋は第一背側骨格筋、母指内転筋、腕橈骨筋など手、前腕、上腕の 8 つの筋とした。

4. 研究成果

(1) 新型 TMS システムの動作確認

TMS コイルを、2cm 離れたマネキン頭皮上の 2 点間最大出力で動かしたときの、コイル上に置いたマーカー位置の変化を図 3 に示す。この移動距離であれば 150ms 以内に動作が終了していることが分かる。また、50 試行分の動作軌跡がほぼ重なっていることから、再現性良く、正確にコイルを動かしていることが分かる。しかし、その一方で、ロボットアームへの動作開始指令後、約 6ms 開始が遅れる試行が一定数存在することも明らかになった。

(2) 一次運動野内の 2 領域間の相互作用
第一背側骨間筋を被験筋としたときのデータを図 4 に示す。左列のパネルには、コイル

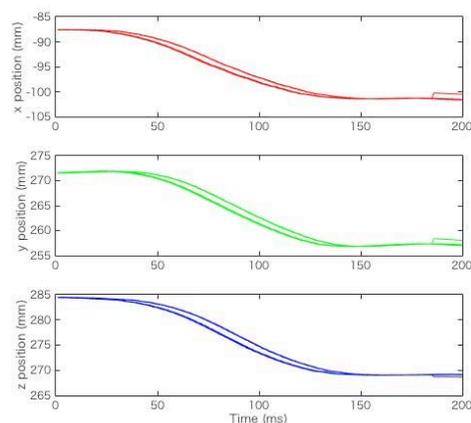


図 3: TMS コイル上に置いたマーカー位置の変化 (50 試行分の重ね書き)。上から x, y, z 位置。

は移動させているが条件刺激は与えていない条件(単発刺激)での MEP を示している。MEP を誘発している箇所は全て同一であり、また条件刺激は与えていないので、これらの試行で誘発される MEP は同じになるべきである。図 4 左パネルに示すとおり、得られた MEP に大きな差は観察されなかった。このことから、コイルの移動に伴って、テスト TMS を与える刺激位置がほとんどずれないことが確認された。

図 4 の 3 行目のパネルには、同じ部位に条件刺激を加えた場合の MEP を示す。1 回目の TMS によって MEP が誘発される一方、2 回目の TMS による MEP が消失している。刺激時間間隔 150ms 程度の連続 TMS で、このような抑制が起こることはよく知られている(Ni et al., J Physiol 2011)。同様な抑制は、下部に条件刺激を与えたときにも観察された(図 4、5 行目パネル)。

一方、前部、後部に条件刺激を加えた場合には(それぞれ図 4 の 1、4 行目パネル)、1 回目の TMS で同程度のサイズの MEP が生じているにもかかわらず、2 回目の TMS による MEP が観察された。また上部への条件刺激では(図 4、2 行目パネル)、1 回目の TMS による MEP は生じないものの、2 回目の TMS による MEP は増加傾向にあった。条件刺激位置に応

じたこのような多様な抑制、促進のパターンは過去に報告例がないものであり、今後、さらに検討していく必要がある。

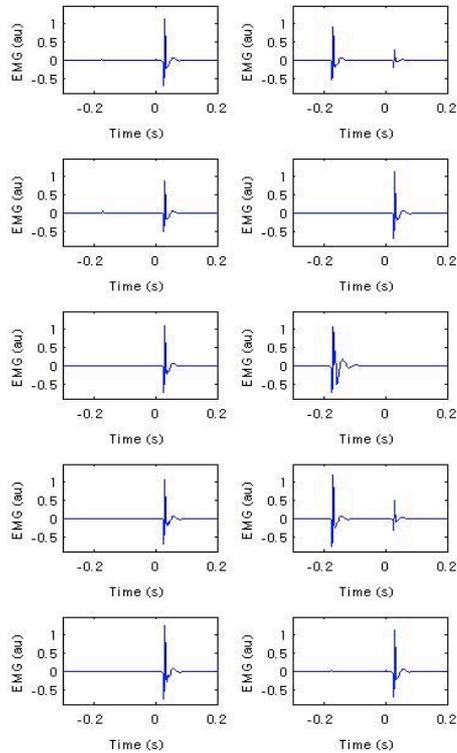


図 4: 一次運動野の異なる二つの部位に連発刺激を加えたときの MEP (被験筋は第一背側骨間筋)。三行目が同じ位置 (コイル移動無し) への連発刺激時のデータ。条件刺激の位置は、前部 (1 行目)、上部 (2 行目)、後部 (4 行目)、下部 (5 行目)。左列は条件刺激無し (単発刺激) 条件での MEP。

(3) まとめ

本システムを用いることにより、近接領域であっても連続 TMS を正確に与えることが可能になった。またこの連続 TMS により、近接領域間の相互作用が検討できる可能性が示された。

しかし、2cm の距離に連発で刺激を与える場合、これまでのシステムでは 150ms の刺激時間間隔が最短であった。現在の仕様では、図 2 に示す通りコイルの先端からロボットアームの接合部を離して装着しているため、コイルは 2cm しか動かしていないにもかかわらず、

ロボットアームの先端部は 10cm 以上動くようになってきている。コイル装着部をより先端部に移動させることにより必要な時間を半分程度に短縮できること見込みがついている。

また現在の仕様では、コイルが開始点、終着点で静止したときに TMS を与えるようになっている。この場合、加減速に要する時間が刺激時間短縮の制限要因となる。動いている途中に 2 連発の刺激を入れることができれば、劇的な時間短縮につながると考えられる。問題となるのは、ロボットアームの制御上、動作開始の指令を与えても稀に 6ms 程度の遅れが生じてしまうことである (図 3)。

この問題を解決するため、現在はコイルの動きを簡易的にレーザー変位計で取得し、あらかじめコイルの動きとレーザー変位計のデータとの関連を取得した上で、レーザー変位計からのデータをトリガとして連発刺激を行うように改変した。この方法を使用すると、図 5 に示す通り、正確なデータがレーザー変位計から取得できるため、コイルが動いている最中に正確なトリガ信号を TMS 装置に送ることが可能となる。これによる時間短縮を考慮すると、最終的には最低でも 2cm の距離の 2 部位を 50ms 以内に、1cm の距離なら 30ms 以内に刺激できるようになると考えられる。30ms 以内であれば、皮質間促進の範囲に入ってくるため、ヒト大脳皮質内の促進回路、抑制回路の相互作用の両方を調べることが可能になると期待される。

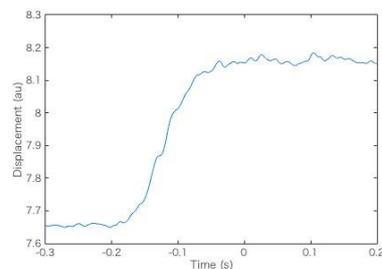


図 5: レーザー変位計からの出力。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計3件)

Kadota H, Hirashima M, Nozaki D. Functional modulation of corticospinal excitability with adaptation of wrist movements to novel dynamical environments *Journal of Neuroscience* 34:12415-12424, 2014.
doi: 10.1523/JNEUROSCI.2565-13.2014

Takarada Y, Nozaki D. Hypnotic suggestion alters the state of the motor cortex. *Neuroscience Research* 85:28-32, 2014.
doi:10.1016/j.neures.2014.05.009

Takarada Y, Nozaki D. Maximal voluntary force strengthened by the enhancement of motor system state through barely visible priming words with reward. *PLoS One* 9:e109422, 2014.
doi:10.1371/journal.pone.0109422

[学会発表] (計3件)

木村岳裕、進矢正宏、野崎大地 「右腕は語り役、左腕は聞き役:両腕運動中の皮質脊髄路興奮性の左右差」, 第8回 Motor Control 研究会, 2014. 8. 7-9, つくば市

木村岳裕、日高一郎、門田宏、平島雅也、野崎大地 「最新鋭ロボットアーム TMS システムの開発:近接した皮質領域間の連携機能調査を目指して」, 第44回日本臨床神経生理学会学術大会, 2014. 11. 19-21, 福岡市

木村岳裕、日高一郎、野崎大地 「Self-triggered TMSによる上腕筋-手内在筋間の運動野内側方抑制の調査」, 第44回日本臨床神経生理学会学術大会, 2014. 11. 19-21, 福岡市

[図書] (計12件)

野崎大地 「連載 身体運動の制御と学習—無意識のうちに実行される私たちの行動」, 安林書院『*体育の科学*』, 2014-2015, Vol. 64 No. 4 pp.280-284, Vol. 64 No. 5 pp.1-4, Vol. 64 No. 6 pp.425-430, Vol. 64 No. 7 pp.495-499, Vol. 64 No. 8 pp.575-580, Vol. 64 No. 9 pp.645-649, Vol. 64 No. 10 pp.715-720, Vol. 64 No. 11 pp.793-797, Vol. 64 No. 12 pp.873-878, Vol. 65 No. 1 pp.51-56, Vol. 65 No. 2 pp.125-128, Vol. 65 No. 3 pp.209-212.

6. 研究組織

(1)研究代表者

野崎 大地 (NOZAKI, Daichi)
東京大学・大学院教育学研究科・教授
研究者番号: 70360683

(2)研究協力者

門田 宏 (KADOTA, Hiroshi)
高知工科大学・総合研究所・准教授
研究者番号: 00415366

平島 雅也 (HIRASHIMA, Masaya)
国立研究開発法人情報通信研究機構・脳情報通信融合研究センター・主任研究員
研究者番号: 20541949

木村 岳裕 (KIMURA, Takahiro)
高知工科大学・総合研究所・助教
研究者番号: 50632254