

平成 21 年 6 月 5 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19700454

研究課題名 (和文) 小脳損傷後の運動機能低下に対する改善方法の探索

研究課題名 (英文) Rehabilitation for dyskinesia in the hemocerebellectomized monkey

研究代表者

中尾 和子 (NAKAO KAZUKO)

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号：60351540

研究成果の概要：

大脳皮質の一部である頭頂葉後部は運動野と同様に、純粋な運動機能に関わっていることがすでにわかっている。今回の研究では、運動野の障害による運動機能低下の場合、頭頂葉後部を活性化させること、特に正中神経と同時に活性化させることが運動機能の回復に有用であることが示唆された。その際、正中神経刺激によるインパルスが頭頂葉後部に伝わるまでの 10-11 ms の遅延時間を持って正中神経と頭頂葉後部を同時刺激することが重要であることが示された。

交付額

(金額単位：円)

|         | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2007 年度 | 700,000   | 0       | 700,000   |
| 2008 年度 | 600,000   | 180,000 | 780,000   |
| 年度      |           |         |           |
| 年度      |           |         |           |
| 年度      |           |         |           |
| 総計      | 1,300,000 | 180,000 | 1,480,000 |

研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：人間医工学 ・ リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：頭頂葉後部、リハビリテーション、サル、電気刺激、正中神経、小脳核破壊

## 1. 研究開始当初の背景

頭頂葉後部 (posterior parietal cortex: PPC) の一部である 7 野は純粋な感覚機能や運動機能というよりもむしろ、視覚刺激を用いた眼球運動や手を使った視覚的到達運動のような感覚運動統御機能に関連していると従来考えられてきた。一方、5 野については、これもまた PPC の一部であるが、サルを用い

た研究でこの部位を電気刺激すると、刺激と対側の四肢、躯幹、頭の運動が一次運動野を刺激した場合と同様に体部位局在的に生じたが、かなり高い刺激強度が必要であったという報告がある。我々は先行研究 1 において、サルに様々な体部位を用いた自発的な運動をさせると、運動前野、運動野、体性感覚野および補足運動野だけでなく PPC の表面と 2.0-3.0 mm 深部に慢性的に埋め込んだ電極か

らも表面一陰性、深部一陽性の脳皮質電場電位が運動開始前に記録でき、この表面一陰性、深部一陽性の電場電位がヒトの運動準備電位に相当するように考えられることを報告した。そして先行研究2において、運動前電場電位の出現した部位を電気刺激し、様々な体部位から筋電図を記録する研究を行った。先行研究1の研究結果から明らかになったところの、PPCの運動前電場電位の出現する部位を電気刺激すると、運動野と同様の体部位局在性の筋活動を記録することができた。これらはPPCが運動野と同様に純粋な運動機能に関わっており、さらにPPCの運動前電場電位は、確かに顔や手首、躯幹の筋を活性化して運動を開始させるのに関わることを示唆している。さらに我々は先行研究3において、運動前野、運動野、PPCの領域である5野および7野からそれぞれ平行に脳幹そして脊髄へと向かう神経インパルスの直接投射があり、7野に生じた神経インパルスは、従来考えられているように運動前野腹側部を通して運動野に伝わる、或いは運動野に直接伝わった後に筋活動を誘発するのではなく、7野から運動前野腹側部も運動野も経路しないで筋活動を誘発することを報告した。以上、先行研究1と2でPPCが純粋な運動機能に関与することを明らかにし、先行研究3でPPCに生じた神経インパルスは筋活動を誘発するのにPPCから他の脳皮質を経由せず、直接脊髄へと伝達していることが示唆された。

これらの先行研究の結果より、運動野の障害による運動機能低下の場合、PPCを積極的に活性化することが、運動機能の回復に有用であると期待される。

## 2. 研究の目的

運動野の機能低下を体性感覚野が代償して運動機能のある程度回復させるという研究結果は、既に報告されている事実である。また最近我々は、先行研究4において、サルの中脳神経を電気刺激し、様々な脳皮質部位に埋め込んだ電極を用いて体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential: SEP)を記録する研究を行った結果、体性感覚野だけでなくPPCからも潜時の短いSEPが記録できた。これは受動的もしくは能動的な手の運動によって生じる興奮性の体性感覚神経インパルスは体性感覚野とPPCを活性化するのに有用なことを示唆する。以上、PPCが運動野を経由せず様々な体部位の運動を開始させること、体性感覚刺激は短潜時でPPCにも伝わることから考えると、例えば、運動野の障害による運動機能低下の場合、体性感覚野だけでなくPPCを積極的に活性化することが

運動機能の回復に有用であると期待される。そしてそれら頭頂葉を活性化するのに、皮膚のマッサージや運動トレーニングなど末梢の体性感覚神経を興奮させる治療法は有効であると考えられる。したがって、実際に運動機能が低下したモデルを用いてこの仮説を検証してみることが必要である。

運動機能低下モデルとしてサルの片側の小脳を破壊する。その後、破壊した小脳と同側の正中神経に電気刺激を与える、もしくは純粋な運動機能に関わっていると考えられる頭頂葉を直接電気刺激する等の処置をすることによって、運動機能が小脳破壊前まで回復できるかどうかを検討する。

## 3. 研究の方法

サルを視覚刺激に応じて手を使ってレバー上げ運動を多数回出来るように訓練し(視覚始動性反応時間運動)、反応時間(視覚刺激が提示されてからサルが手を動かすまでの時間:RT)がそれ以上短縮せず一定になったところで、小脳破壊前のRTを測定した。そのように訓練したサルのPPCを電気刺激するため、PPCの脳皮質表面と2.0-3.0mm深部に電極を慢性的に埋め込む手術を施した。その後、運動機能低下モデルを作成するため小脳破壊(片側小脳の外側核および中位核破壊)手術を施した。小脳核の破壊によって運動する前に運動野に生じる表面一陰性、深部一陽性の脳皮質電場電位が小さくなり、視覚始動性反応時間運動のRTが長くなることは既に知られている。したがって、小脳核破壊により間接的に運動野による運動障害を引き起こすことができる。

手術から回復したサルに視覚始動性反応時間運動を行わせ、小脳破壊後のRTを測定した。その後、まず、正中神経に電気刺激を与えて視覚刺激始動性反応時間運動のRTが小脳破壊前まで回復するかを検討した。次にPPCに埋め込んだ電極を用いて頭頂葉を電気刺激し、その効果を視覚刺激始動性反応時間運動のRTで検討した。両方の運動機能改善方法について、電気刺激の強度や刺激期間を変えて効果の得られる条件を探索した。最後に、患側の手首において、正中神経を電気刺激する代わりに鍼灸治療を用いて刺激し、視覚刺激始動性反応時間運動のRTが小脳破壊前まで回復するかを検討した。治療期間を変えて、効果の得られる条件を探索した。鍼灸治療で効果が得られた場合、電気刺激よりも簡単に正中神経が刺激できるので、患者にとっても、より有用なりハビリテーションを行うことができるかもしれない。

#### 4. 研究成果

サルに視覚刺激始動性反応時間運動を訓練してRTがそれ以上速くならず一定になったところで小脳破壊前のRTを測定すると、左手による運動では $335 \pm 25$  ms (平均 $\pm$ 標準偏差)であった。右手の運動によるRTは $342 \pm 30$  msであった。術後回復したサルに視覚刺激始動性反応時間運動を行わせ、小脳破壊後のRTを測定すると、片側小脳破壊と同側の手(左手)を使った視覚始動性反応時間運動のRTは $470 \pm 38$  msと手術前より有意に約140 ms遅くなっていた( $p < 0.001$  (t-test))。左手を使った術後最速のRTは393 msであった。小脳破壊と対側の手(右手)を使った視覚始動性反応時間運動のRTは手術前後で有意な変化は見られなかった( $362 \pm 13$  ms,  $p > 0.1$  (t-test))。

その後、小脳破壊と同側の手首あたりに一対の表面皿電極を設置し、正中神経に電気刺激を与えて視覚刺激始動性反応時間運動のRTが小脳破壊前まで回復するかを検討した。まず、(1)単発パルス、刺激時間0.1 ms、刺激間隔0.8 s、母指が攣縮する刺激強度、1日1回30分間刺激した。術後最速のRTよりも速いRTを示したのは9日目の刺激後であり(387 ms)、その程度はわずかであった。その効果は次の日まで続かなかった。次に、(2)単発パルス、刺激時間0.1 ms、刺激間隔5 s、母指が攣縮する刺激強度、1日1回60分刺激した。術後最速のRTよりも速いRTを示したのは4日目の刺激後であり(384 ms)、その程度は9 msであった。その効果は次の日まで続かなかったが、刺激を続けると7日目、8日目の刺激後にも10 ms程度速くなった。正中神経の電気刺激は間接的にPPCを活性化させているため、わずかな改善効果が見られた程度であった。

次に、小脳破壊と対側のPPCに埋め込んだ電極に電気刺激を与えて視覚刺激始動性反応時間運動のRTが小脳破壊前まで回復するかを検討した。小脳破壊と対側のPPCの中でも7野の腹側から背側にかけて広範囲を刺激し、そのパラメーターは(3)単発パルス、刺激時間1 ms、刺激間隔6 s、刺激強度20 V、1日1回10分を3日間続けた。この条件において、術後最速のRTよりも速いRTを示すことは無かった。PPCを刺激する日数が少なかったことや刺激間隔等が、効果の見られなかった原因かもしれない。

さらに我々は、小脳破壊と対側のPPCと同側の正中神経を同時に刺激することによる効果を確かめた。PPCについて、様々な刺激部位や刺激強度、刺激期間等を検討した。正中神経刺激のパラメーターはより効果が高かった(2)の条件、単発パルス、刺激時間0.1 ms、刺激間隔5 s、母指が攣縮する刺激強度、

1日1回60分を用いることとした。(4)正中神経刺激と同時に最後の10分は7野をも刺激(単発パルス、刺激時間1 ms、刺激間隔5 s、刺激強度20 V、1日1回10分)を3日間、(5)正中神経刺激と同時に最後の20分は7野をも刺激(単発パルス、刺激時間1 ms、刺激間隔5 s、刺激強度20 V、1日1回20分)を7日間、(6)正中神経刺激と同時に最後の20分は7野をも刺激(単発パルス、刺激時間1 ms、刺激間隔5 s、刺激強度30 V、1日1回20分)を5日間、(7)正中神経刺激と同時に最後の20分は7野をも刺激(単発パルス、刺激時間1 ms、刺激間隔5 s、刺激強度40 V、1日1回20分)を4日間、以上4つのいずれの条件においても、RTに関して有意な改善効果は見られなかった。

したがって、我々はSEP記録の先行研究より明らかとなった、正中神経を電気刺激してからそのインパルスがPPCに伝わるまでの潜伏時間が5野では10 ms、7野では11 msという結果を利用することとした。正中神経を刺激してから10 msもしくは11 msの遅延時間を空けてPPCを刺激するという手法を用いた。まず、(8)正中神経刺激と同時に最後の20分は7野と5野(頭頂間溝の前壁及び後壁)をも刺激(単発パルス、刺激時間1 ms、刺激間隔5 s、刺激強度7 V、1日1回20分、正中神経刺激からの遅延時間10 ms)を7日間行う条件においては、術後最速のRTよりも速いRTを示したのは4日目の刺激後であり(373 ms)、20 ms程度速くなっていた。この効果は次の日もわずかであるが残っていた。

次に、(9)正中神経刺激と同時に最後の20分は7野をも刺激(単発パルス、刺激時間1 ms、刺激間隔5 s、刺激強度7 V、1日1回20分、正中神経刺激からの遅延時間11 ms)を5日間行うと、術後最速のRTよりも速いRTを示したのは2日目の刺激後であり(372 ms)、20 ms程度速くなっていた。この効果は次の日まで残っていなかった。これら2つの結果より、遅延時間を持って正中神経とPPCを同時刺激することで、小さい刺激強度(7V)で運動障害の改善効果を示すことができた。以上(1)-(9)の結果を表1にまとめた。

正中神経を鍼灸治療で刺激する研究については、正中神経刺激による運動改善効果を検討する実験およびPPCと正中神経の同時刺激による運動改善効果を検討する実験にかなりの時間がかかってしまったため、2年の間に行うことができなかった。

以上より、運動野の障害による運動機能低下の場合、PPCを活性化させること、特に正中神経と同時に活性化させることが運動機能の回復に有用であることが示唆された。その際、我々の先行研究より明らかとなったところの正中神経刺激によるインパルスがPPCに伝わるまでの10-11 msの遅延時間を持つ

て PPC を刺激することが重要であることが示された。

表 1 刺激部位および刺激パラメーターとその効果

|      | 刺激部位         | パルスの種類 | 刺激時間<br>(ms) | 刺激間隔<br>(s) | 刺激強度         | 刺激期間<br>(min) | 遅延時間<br>(ms) | 運動改善を<br>示した日 |
|------|--------------|--------|--------------|-------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| (1)  | 正中神経         | 単発     | 0.1          | 0.8         | 拇指痙縮<br>(mA) | 30            | —            | 9日目           |
| (2)  | 正中神経         | 単発     | 0.1          | 5           | 拇指痙縮<br>(mA) | 60            | —            | 4日目           |
| (3)  | PPC          | 単発     | 1            | 6           | 20(V)        | 10            | —            | —             |
| (4)* | 正中神経<br>+PPC | 単発     | 1            | 5           | 20(V)        | 10            | —            | —             |
| (5)* | 正中神経<br>+PPC | 単発     | 1            | 5           | 20(V)        | 20            | —            | —             |
| (6)* | 正中神経<br>+PPC | 単発     | 1            | 5           | 30(V)        | 20            | —            | —             |
| (7)* | 正中神経<br>+PPC | 単発     | 1            | 5           | 40(V)        | 20            | —            | —             |
| (8)* | 正中神経<br>+PPC | 単発     | 1            | 5           | 7(V)         | 20            | 10           | 4日目           |
| (9)* | 正中神経<br>+PPC | 単発     | 1            | 5           | 7(V)         | 20            | 11           | 2日目           |

\* ; 正中神経刺激については(2)の条件を使用した。表中は PPC 刺激のパラメーターを示す。

## 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 5 件)

- ① Kyuhou S, Amaya Y, Matsuzaki R, Nakao K, Molecular alternations in the motor cortex and behavioral recoveries after hemispherectomy in mice. *Neurosci. Res.* (Suppl.1) 61: s237 2008 査読無
- ② Nakao K, Matsuzaki R, Amaya Y, Kyuhou S, Gemba H, Motor functions of the posterior parietal cortex in monkeys. *J. Kansai Med. Univ.*, 58(2,3,4): 152-162 2007 査読有
- ③ 玄番央恵、中尾和子、松崎竜一、雨夜勇作、長期間運動は高次脳機能の向上に役立つ。日本予防医学会雑誌、2(1): 19-26

2007 査読有

- ④ 雨夜勇作、玄番央恵、中尾和子、松崎竜一、頸部水平回転運動における頭頂連合野の予測制御。四條畷学園大学 リハビリテーション学部紀要 3: 51-53 2007 査読無
- ⑤ 雨夜勇作、玄番央恵、中尾和子、松崎竜一、頸部水平回転運動における頭頂連合野の予測制御。理学療法学 (Suppl 2) 34: 232 2007 査読無

[学会発表] (計 3 件)

- ① Nakamura K, Effects of differently sized or delayed rewards on dorsal raphe neuronal activity in monkeys. 平成 20 年度 特定領域研究「統合脳」5 領域 冬の公開シンポジウム、合同領域班会議、平成 20 年 12 月 12-14 日、一ツ橋学術総合センター
- ② 久宝真一、マウス小脳半側切除後の大脳皮質運動野における分子変化と運動機能回復について。第 31 回日本神経科学学会大会、平成 20 年 7 月 9-11 日、東京国際フォーラム
- ③ 雨夜勇作、頸部水平回転運動における頭頂連合野の予測制御。第 42 回日本理学療法学術大会、平成 19 年 5 月 24-26 日、新潟

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

中尾 和子 (NAKAO KAZUKO)  
 関西医科大学・医学部・助教  
 研究者番号: 60351540

(2) 研究協力者

久寶 真一 (KYUHOU SHIN-ICHI)  
 関西医科大学・医学部・准教授  
 研究者番号: 60195394

松崎 竜一 (MATSUZAKI RYUICHI)  
 関西医科大学・医学部・助教  
 研究者番号: 70239002