

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791625

研究課題名(和文) ヒト脊髄障害における中枢神経代償メカニズムの包括的理解

研究課題名(英文) Comprehensive understanding of the central nerve compensation mechanism in the human myelopathy

研究代表者

設楽 仁 (Hitoshi, Shitara)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20588652

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：経頭蓋磁気刺激(TMS)/正中神経電気刺激(MNS)-機能的MRI(fMRI)-筋電図同時計測系を用い、TMS、固有・表在感覚入力誘発ヒト一次運動野(M1)の脳活動を詳細に検討した。固有感覚入力は背側吻側部(M1a)内、表在感覚入力はM1a、腹尾側部(M1p)両方に認め、サルの先行研究とほぼ一致していた。運動制御における体性感覚と運動の統合の理解に資する非常に重要な知見が得られた。次に、健常者を対象に、右母指・小指の対立運動課題を行い、課題施行中に大脳・頸髄fMRI同時計測を行った。頸髄、左M1、一次体性感覚野、運動前野、補足運動野、右小脳を関心領域とした。各領域間で機能相関を認めた。

研究成果の概要(英文)：We delivered suprathreshold TMS to left M1 or gave electrical right median nerve stimulation in healthy volunteers while simultaneously conducting fMRI and monitoring with EMG. We examined in detail the localization of TMS-, muscle afferent- and superficial afferent-induced activity in M1 subdivisions. Muscle afferent- and TMS-evoked activity occurred mainly in rostral M1, while superficial afferents generated a slightly different activation distribution. This result was almost consistent with the previous study in squirrel monkeys (Strick & Preston, 1982). The present study appears to justify the use of fMRI combined with suprathreshold TMS to M1 for evoked motor network imaging. Next, we developed a novel MRI scanning technique which enables us to measure neuronal activity in the brain and the spinal cord simultaneously. Using this technique, to our knowledge, we first demonstrated a cerebrospinal functional coupling during motor tasks in human, noninvasively.

研究分野：若手研究(B)

科研費の分科・細目：整形外科

キーワード：fMRI 経頭蓋磁気刺激 末梢神経電気刺激 筋電図 脊髄 体性感覚入力

1. 研究開始当初の背景

(1)体性感覚入力的一次運動野に対する影響

脊髄障害の中枢神経代償メカニズムを理解する上で、運動計画に非常に重要な情報をもたらす体性感覚入力の影響の考慮は不可欠である。体性感覚入力のコントロールが困難なため、過去の神経画像研究では体性感覚入力に伴う運動野(M1)の活動に関する問題に対処してこなかった。

(2)脳・脊髄の機能的 MRI 同時計測システムの開発

これまで整形外科領域の画像診断は解剖学的診断に主眼がおかれ、機能的画像診断の有用性は検討されてこなかった。しかし近年になって、脊髄損傷や側弯症において脳皮質内運動ネットワークの再構成が生じていることなどが判明し、脊椎脊髄疾患における中枢神経系評価の重要性が認識されるようになってきた。中枢神経系の機能的評価は、脊椎脊髄疾患の病期診断だけでなく、病態推移や治療効果の判定にも有効であると期待されている。そこで我々は、非侵襲的な中枢神経系機能評価法である機能的 MRI (fMRI) に着目し、これまでの研究対象である大脳に加え、さらに脊髄までを包括的对象とした脳頸髄神経活動同時計測評価法を構築した。

2. 研究の目的

(1)体性感覚入力的一次運動野に対する影響

経頭蓋磁気刺激(TMS)/正中神経電気刺激-fMRI-筋電図同時計測を用い、運動閾値上TMSによって生じる筋収縮の体性感覚入力のコントロールとして正中神経電気刺激を施行した。運動閾値上正中神経電気刺激(motor-MNS)と運動閾値下で感覚閾値上の強度の正中神経電気刺激(sensory-MNS)を行った。Pure TMS = TMS -筋固有感覚入力、筋固有感覚入力= motor MNS - sensory MNS、表在感覚入力= motor MNS と sensory MNS の共

通領域と定義した。一次運動野(M1)に対する単発TMSによって生じるM1および遠隔領域の脳活動を感覚入力条件と比較し固有・表在感覚入力がこれらの領域にあたえる影響を定量的に調べ、TMSによる誘発活動分を正確に定量することを目的とした。また、固有・表在感覚入力およびpure TMSのM1内での詳細なマッピングを行った。

(2)脳・脊髄の機能的 MRI 同時計測システムの開発

構築した本システムを用いて、頸髄と各運動関連脳領域における神経活動とそれら相互の機能連関を非侵襲的に検証し、ヒト中枢神経系回路基盤の理解を深めることである。

3. 研究の方法

(1)体性感覚入力的一次運動野に対する影響

健常者(右利き)を対象に経頭蓋磁気刺激(TMS)/正中神経電気刺激(MNS)-fMRI-筋電図同時計測を行った。標的筋として右短母指外転筋を選択し、TMSは左一次運動野、MNSは右手関節レベルで刺激を行い、両短母指外転筋、両小指外転筋から筋電図データをモニタリングした。TMSおよびMNSによって誘発された運動誘発電位(motor evoked potentials)はそれぞれ、運動強度のパラメータとして脳画像解析に用いた。画像解析にはSPM8(Statistical Parametric Mapping)、FSL(FMRIB Software Library)を用いた。

(2)脳・脊髄の機能的 MRI 同時計測システムの開発

健常被験者(右利き)を対象とし、右母指・小指の対立運動課題を行い、運動課題施行中のMRIを撮像した。3テスラMRI装置を用い、撮像条件はecho-planner画像(EPI)、TR = 2600 ms、TE = 20 ms、voxel size 2.5 × 2.5 × 4 mm³とし、撮像範囲は大脳から頸髄レベルまでに拡張し、矢状断面で撮像した。運動

課題中の頸髄・各脳領域の神経活動を計測・評価するため、関心領域 (ROI) として、頸髄、左側の一次運動野 (M1)、一次体性感覚野 (S1)、運動前野 (PM)、補足運動野 (SMA) から ROI データを抽出し、それら相互の機能連関を検証した。SPM8(Statistical Parametric Mapping)、FSL(FMRIB Software Library)を用いた。

4. 研究成果

(1)体性感覚入力的一次運動野に対する影響

TMS、固有・表在感覚入力誘発ヒト M1 の脳活動を詳細に検討した初めての研究であり、TMS 誘発脳活動の神経生理学的メカニズムを理解する上で、重要な基礎的研究である。固有感覚入力による脳活動は、ほぼ全てが背側吻側部分内に認め、表在感覚入力による脳活動は背側吻側部分、腹尾側部分両方に認め、この結果はサルの先行研究 (Strick & Preston, 1982) とほぼ一致した。Pure TMS による脳活動は背側吻側部分中心に認めた。運動強度補正により、TMS 誘発 M1・運動前野・補足運動野の脳活動のうち、10-20% が固有感覚入力で説明できた。TMS 誘発脳活動における固有感覚入力の影響を初めて定量的に明らかにした研究で、運動制御における体性感覚と運動の統合の理解に資する非常に重要な知見が得られた。

(2)脳・脊髄の機能的 MRI 同時計測システムの開発

本システムにより、頸髄と各運動関連脳領域 (左 M1、左 S1、左 PM、左 SMA) に一致した有意な神経活動を可視化できた。ROI 解析の結果から、異なるレベルの頸髄髄節間、また手指運動に関わる C7-T1 髄節相当の頸髄と各運動関連脳領域との間にそれぞれ有意な機能相関を認め、頸髄髄節間、また頸髄と各脳領域間の機能連関を非侵襲的に証明した。本システムは新たな客観的中枢神経系評価

法として有用だと思われる。今後は頸椎頸髄疾患への臨床応用を進めていく。

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)

Shitara H, Shinozaki T, Takagishi K, Honda M, Hanakawa T. Movement and afferent representations in human motor areas: a simultaneous neuroimaging and transcranial magnetic/peripheral nerve-stimulation study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 査読有, 2013, 17; 7: 554. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00554

[学会発表](計 4 件)

高澤英嗣, 花川隆, 設楽仁, 角田大介, 三枝徳江, 飯塚陽一, 飯塚伯, 高岸憲二. 機能的 MRI による非侵襲的な脳・頸髄神経活動の同時計測・評価法を用いた脳頸髄間の機能連関の検証 - 新たな中枢神経系評価法の確立に向けて - . 第 43 回日本脊椎脊髄病学会, 京都, 2014 年 4 月

Takasawa E., Hanakawa T., Shitara H., Iizuka Y., Iizuka H., Takagishi K. Functional correlations between the primary motor cortex and spinal motor neurons during motor tasks using a developed simultaneous recording technique of the functional magnetic resonance imaging data in the two regions. *Eurospine* 2013, Liverpool, UK, October 2, 2013

高澤英嗣, 花川隆, 設楽仁, 反町泰紀, 中島飛志, 西野昌宏, 荒毅, 小林亮一, 飯塚陽一, 飯塚伯, 高岸憲二. 非侵襲的ヒト大脳頸髄同時評価システムの構築 機能的 MRI を用いた研究 . 第 42 回日本脊椎脊髄病学会, 沖縄, 2013 年 4 月

設楽仁, 篠崎哲也, 高岸憲二, 花川隆,

本田学. fMRI, 筋電図, 経頭蓋磁気刺激(TMS),
正中神経電気刺激の同時計測による運動
野・体性感覚野のマッピング. 第 27 回日本
整形外科基礎学術集会, 名古屋, 2012 年 10
月

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

設楽 仁 (SHITARA HITOSHI)
群馬大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：20588652