

令和元年6月10日現在

機関番号：22101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K16360

研究課題名(和文) 新規脳卒中リハビリ治療戦略の構築 連合性ペア刺激による大脳半球間抑制の調節

研究課題名(英文) Development of a new stroke rehabilitation strategy; regulation of interhemispheric inhibition by paired associative stimulation

研究代表者

山本 哲 (Yamamoto, Satoshi)

茨城県立医療大学・保健医療学部・助教

研究者番号：00735334

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：連合性ペア刺激(PAS25)は、末梢神経電気刺激に引き続くM1への経頭蓋磁気刺激を組み合わせた刺激系列である。PAS25が、刺激反対側のM1に及ぼす影響について着目した研究は少ない。[研究1] PAS25を健常成人11名に行った結果、磁気刺激反対側半球から刺激側半球への半球間抑制の有意な減少がみられた。[研究2] PAS25を健常成人17名に行った結果、刺激側半球である左M1から右M1および、右M1から左M1への機能的結合性の有意な変化が認められた。本研究で用いた新たな評価法は、PAS25による影響を安定して計測可能であり、ばらつきの大い単発MEPより優れた評価方法であると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって提案されたPAS25の評価方法は、今後のPAS25の臨床応用に有用な知見となると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Paired associative stimulation (PAS25) is a stimulation series that combines transcranial magnetic stimulation (TMS) to M1 following peripheral nerve electrical stimulation. There are a few studies focusing on the effect of PAS25 on opposite M1. 1) The significant change of interhemispheric inhibition was observed by PAS25. 2) The significant change of functional connectivity within each M1 were observed by PAS25.

研究分野：神経生理学

キーワード：連合性ペア刺激 脳卒中片麻痺 半球間抑制 経頭蓋磁気刺激 安静時fMRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

磁気刺激や電気刺激を用いた非侵襲的な脳刺激法は、脳卒中片麻痺治療において有用な介入となることが期待されている。非侵襲的な脳刺激法の1つに、末梢神経電気刺激とそれに引き続く一次運動野 (Primary motor cortex, 以下 M1) への経頭蓋磁気刺激 (Transcranial magnetic stimulation, 以下 TMS) を組み合わせた Paired associative stimulation (以下連合性ペア刺激) という刺激方法がある。連合性ペア刺激 (刺激間隔 25ms) は一般に、皮質脊髄路の興奮性を増大させると報告されており、その皮質脊髄路への影響は単発 TMS による運動誘発電位 (Motor evoked potentials, 以下 MEP) の振幅の変化によって評価が行なわれている。一方近年、連合性ペア刺激による MEP 振幅は、同条件の連合性ペア刺激において減少する対象も存在すると報告がなされた。この報告は、現在使用されている単発 TMS による MEP 振幅を用いた連合性ペア刺激の評価に、不安定さが存在することを示している。安定した連合性ペア刺激の評価方法が開発されることは、連合性ペア刺激の臨床応用に有用となる。

2. 研究の目的

連合性ペア刺激付与において、左右 M1 の変化を含む評価である 2 連続 TMS (研究 1: 左右一次運動野への磁気刺激による運動誘発電位の比を用いた電気-磁気連合性ペア刺激の新たな評価方法に関する研究) と、安静 fMRI (研究 2: 左右一次運動野の機能的結合性を用いた電気-磁気連合性ペア刺激の新たな評価方法に関する研究) を用いて、連合性ペア刺激が M1 間に及ぼす影響を調べることにより、連合性ペア刺激の安定した評価方法を検討することとした。

3. 研究の方法

(1) 研究

経頭蓋磁気刺激を 2 台使い、連合性ペア刺激前後の半球間抑制の変化について実験を行なった。健常成人 10 名を対象とし、右正中神経電気刺激に引き続く左 M1 の TMS (刺激間隔 25 ms) を 100 回行った (連合性ペア刺激)。連合性ペア刺激前後に、左右 M1 への単発および 2 連続 TMS による短母指外転筋 (Abductor pollicis brevis, 以下 APB) の MEP の計測を行い (図 1)、皮質脊髄路の興奮性を反映する単発 TMS により生じた MEP の振幅と、2 連続 TMS による MEP 振幅 (試験刺激比) の左右比 (以下、MEP 振幅比 (右/左 APB)) を求めた。

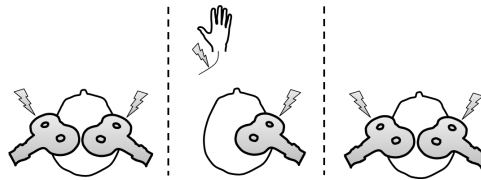


図 1 研究 概略図 介入前評価、連合性ペア刺激、介入後評価の順で行う。評価では、TMS コイルを 2 本使い、半球間抑制の評価を行う。

(2) 研究

経頭蓋磁気刺激を 2 台使い、連合性ペア刺激前後の刺激部だけではなく大脳皮質の広範囲の脳活動変化の計測が可能である resting state functional MRI (rs-fMRI) を用いて、連合性ペア刺激前後の脳活動変化について計測を行った。

健常成人 17 名を対象とし、研究 1 と同じプロトコルにて連合性ペア刺激を行った。連合性ペア刺激の前後に安静 fMRI (functional magnetic resonance imaging) を撮影し、左右 M1 間の機能的結合性の変化を検討した。また、連合性ペア刺激前後に左 M1 への単発 TMS を行い、右 APB の MEP の測定を行った。安静 fMRI 画像における M1 領域の同定は、連合性ペア刺激を行う前に fMRI を用い、手対立運動課題における賦活領域を運動感覚野と定義し、安静 fMRI による機能的結合性の解析を行った。

4. 研究成果

1) 研究

連合性ペア刺激による単発 TMS による MEP 振幅の変化は一定した傾向を認めなかった。一方、MEP 振幅比 (右/左 APB) は、連合性ペア刺激前と比較し連合性ペア刺激後に、全対象に値の増大が観察された (図 2)。このことより MEP 振幅比 (右/左 APB) は、安定した連合性ペア刺激評価方法であり、ばらつきの大きい単発 MEP より優れた評価方法であると考えられる。

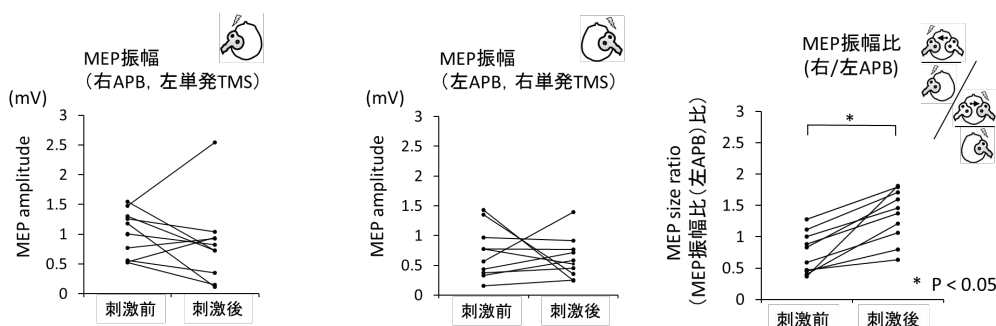


図2 MEP 振幅 (右 APB、左 APB) および MEP 振幅比 (右/左 APB), N=10

2) 研究

連合性ペア刺激前後で、単発 TMS による MEP の振幅は一定した変化を認めなかった。一方、連合性ペア刺激前と比較し連合性ペア刺激後では、連合性ペア刺激刺激側半球である左 M1 から右 M1 への機能的結合性の有意な変化が認められた。さらに、右 M1 から左 M1 への機能的結合性の有意な変化が認められた(図 3)。このことから、安静 fMRI によって計測される M1 間の機能的結合性は、連合性ペア刺激による影響を安定して計測可能な優れた評価であると考えられる。

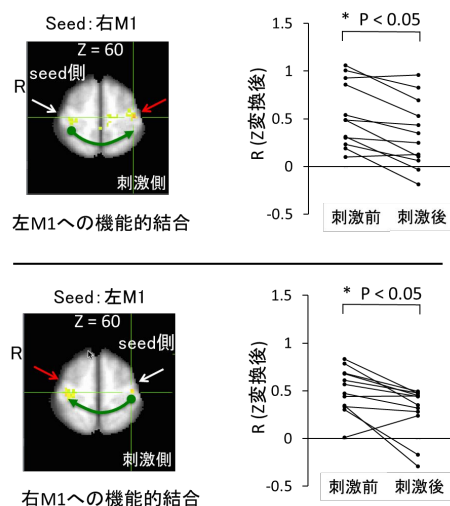


図3 左 M1 および右 M1 への機能的結合性。N=17

3) 結論

2 連続 TMS を用いた MEP 振幅比 (右/左 APB) および、安静 fMRI によって計測される M1 間の機能的結合性は、連合性ペア刺激による影響を安定して計測可能であり、ばらつきの大きい単発 MEP より優れた評価方法であると考えられる。本研究によって提案された連合性ペア刺激の評価方法は、今後の連合性ペア刺激の臨床応用に有用な知見となると考えられる。連合性ペア刺激には複数の刺激プロトコルの報告があり、刺激回数および刺激頻度が報告により異なる。本研究では、刺激回数 100 回、刺激頻度 0.2 Hz のプロトコルを用いたが、他の刺激条件においても、本研究の結果について検証を行う必要があると考える。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8 件)

石橋清成, 山本哲, 岡本善敬, 若旅正弘, 沼田憲治, 河野豊

脳卒中後の痙縮が末梢神経電気刺激(patterned electrical stimulation)の連日介入にて改善した症例

運動障害 2017;27(1):7-12.

岡本善敬, 山本哲, 武下直樹, 石橋清成, 門間正彦, 河野豊, 沼田憲治

拡散テンソル画像解析を用いた皮質下脳卒中片麻痺患者の運動機能予後予測. - 関心領域についての検討 -

脳科学とリハビリテーション 2017;17:9-16.

若旅正弘, 石橋清成, 岡本善敬, 山本哲, 沼田憲治

重篤な認知機能障害が小脳出血後 7 か月時点においても残存した症例. - 残存した認知機能障害は小脳の損傷に起因するのか? -

脳科学とリハビリテーション 2017;17:17-20

山本哲, 岡本善敬, 武下直樹, 石橋清成, 沼田憲治

末梢神経電気刺激と経頭蓋磁気刺激のペア刺激による左右の一次運動野の賦活変化の検討

脳科学とリハビリテーション 2017;17:39-44.

若旅 正弘, 大村 優慈, 石橋 清成, 岡本 善敬, 山本 哲

左被殻出血例の血腫の進展方向と FIM 認知項目の予後との関連性

脳科学とリハビリテーション 2018;18:1-8

Yamamoto S, Ishii D, Ichiba N, Yozu A, Kohno Y
Cathodal tDCS on the motor area decreases the tactile threshold of the distal pulp of the hallux
Neuroscience letters 2018, available online 16 October 2018
Daisuke Ishii, Kotaro Takeda, Satoshi Yamamoto, Akira Noguchi, Kiyoshige Ishibashi, Kenya Tanamachi, Arito Yozu, Yutaka Kohno
Effect of visuospatial attention on the sensorimotor gating system
Frontiers in Behavioral Neuroscience 2019;13(1) 1-5
高橋一史、山本 哲、久保田蒼、大黒春夏
小児ウイルス性急性脳症患者における臨床所見を用いた運動機能の予後予測に関する検討
ひろき：茨城県立医療大学附属病院研究誌 2018；21：1-8

〔学会発表〕(計9件)

山本哲, 岡本善敬, 梅原裕樹, 石橋清成, 河野豊, 門間正彦, 沼田憲治
拡散テンソル解析は脳卒中運動麻痺予後の予測に有用か
第22回脳機能とリハビリテーション研究会学術集会(千葉) 2015年4月
山本哲, 岡本善敬, 梅原裕樹, 石橋清成, 河野豊, 門間正彦, 沼田憲治
回復期脳卒中患者における拡散異方性(FA)と運動機能および移動能力の相関-拡散テンソル画像を用いた研究-
第50回日本理学療法学会学術大会(東京) 2015年6月
山本哲, 山口凌, 岡本善敬, 武下直樹, 沼田憲治
上肢他動運動中における運動認識が運動感覚野の賦活に及ぼす影響 - fMRI を用いた研究 -
第23回脳機能とリハビリテーション研究会学術集会(千葉) 2016年4月
山本哲, 岡本善敬, 石橋清成, 沼田憲治
末梢神経電気刺激と経頭蓋磁気刺激の連合性ペア刺激(連合性ペア刺激)は大脳半球間抑制を変化させる
経頭蓋磁気刺激および安静時 fMRI を用いた検討
ニューロリハビリシンポジウム キックオフ 2016 「脳と情報」(東京) 2016年6月
山本哲, 石橋清成
Paired associative stimulation が左右一次運動野に及ぼす影響 - resting state functional MRI を用いた検証 -
日本物理療法学会学術大会(奈良) 2017年10月
山本哲, 石橋清成, 河野豊
Paired associative stimulation による大脳皮質間の機能的結合性の変化 - 安静時 fMRI 解析を用いた検討 -
ニューロリハビリシンポジウム 2017(東京) 2017年10月
山本哲, 高橋一史, 石井大典, 棚町兼也, 石橋清成, 中島修一, 對間博之, 大黒春夏, 中山智博, 岩崎信明, 河野豊
急性脳症発症早期の脳画像所見は運動機能予後と相関する
第25回脳機能とリハビリテーション研究会学術集会(千葉) 2018年8月
山本哲, 石井 大典, 四津 有人, 河野 豊
足底触覚閾値の修飾方法の検討 - 経頭蓋直流電気刺激を用いて -
産総研 ニューロリハビリテーション シンポジウム 2018(東京) 2018年11月
山本哲, 石井大典, 川口拓之, 山田亨, 松田圭司, 岩野孝之, 河野豊
1.5T MRI 装置を用いた安静時機能的磁気共鳴映像法における撮像条件の検討
第21回日本ヒト脳機能マッピング学会(東京) 2019年3月

〔図書〕(計1件)

山本哲
記憶障害と情動障害 両側視床の脳梗塞により記憶障害および情動障害を呈した症例
視床性失立症 両側の視床梗塞により視床性失立症が遷延した症例
Pusher 現象 右放線冠の脳梗塞により Pusher 現象を呈した症例
沼田憲治(編)「脳機能の基礎知識と神経症候ケーススタディ 脳血管障害を中心に」
メジカルビュー社(東京) 2017年;177-187,241-244

〔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

<https://researchmap.jp/syjpn/>

<https://ipucnslab.wixsite.com/cnslab>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：石井 大典

ローマ字氏名：(DAISUKE, Ishii)

所属研究機関名：茨城県立医療大学

部局名：医科学センター

職名：助教

研究協力者氏名：石橋 清成

ローマ字氏名：(KIYOSHIGE, Ishibashi)

所属研究機関名：茨城県立医療大学大学院

部局名：保健医療科学研究科

職名：院生

研究協力者氏名：河野 豊

ローマ字氏名：(YUTAKA, Kohno)

所属研究機関名：茨城県立医療大学

部局名：医科学センター

職名：教授

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。