

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K16385

研究課題名(和文)末梢神経閼下刺激が脳皮質抑制系へ及ぼす影響の解明と臨床応用 - 脳磁図を用いた検討

研究課題名(英文) Exploring cortical inhibitory process following weak peripheral nerve stimuli and its clinical application : an MEG study

研究代表者

中川 慧 (Nakagawa, Kei)

広島大学・医歯薬保健学研究科(保)・助教

研究者番号：10711070

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、微弱な末梢神経連発刺激を用いて、脳皮質の抑制系の生理学的機序を探索し、評価法を確立することを目的とした。評価には、時間空間分解能に優れた脳磁図を用い、テスト刺激の直前に微弱な先行刺激を付加することにより、体性感覚領域の皮質内抑制や半球間抑制を評価できる可能性を見出した。また、これらの評価法を利用してリハビリテーションアプローチを検討し、運動付加が体性感覚野の半球間抑制を調整する可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we aimed to explore the neurophysiological mechanism of the cortical inhibitory process and to establish a new method for evaluation using weak peripheral nerve repetitive electrical stimuli. As a result, we were able to demonstrate a possibility to evaluate intra- and inter- cortical inhibition of the somatosensory area by using a magnetoencephalography with excellent temporal and spatial resolution. These results will be helpful in further evaluation for the central nervous system diseases. In addition, we found the possibility that voluntary movement could modulate the inter-hemispheric inhibition of the somatosensory area.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：脳磁図 感覚刺激 抑制系 リハビリテーション 半球間抑制

1. 研究開始当初の背景

一般に、体性感覚誘発電位 / 磁界 (somatosensory evoked potentials/fields: SEP/SEF) を脳波や脳磁図 (magnetoencephalography: 以下, MEG) を用いて記録する場合、運動閾値程度の比較的強い刺激に対する神経活動の興奮動態を記録する。一方、感覚閾値程度の微弱な神経刺激の付加は、興奮性ニューロンよりも発火閾値が低い抑制性介在ニューロンを活性化させる可能性があるが、その応答の小ささから直接的な評価は困難である。そこで研究代表者らは、強度の異なる2連発刺激を用いて、MEGにより評価する手法を検討し、抑制性介在ニューロンの働きを評価できる可能性を報告した (Nakagawa et al., NeuroImage, 2014)。本研究では、この手法を応用して、末梢神経刺激が脳皮質へ与える生理学的機序の解明、評価法の確立、そしてリハビリテーション臨床現場への応用を検討することを目的とした。

2. 研究の目的

本研究では、末梢神経連発刺激を用いて皮質内抑制、半球間抑制を評価できるかどうか、その生理学的機序の探索およびリハビリテーションへの応用の検討を目的とし、2つの研究を実施した。

< 研究 > 末梢神経連発刺激による皮質内抑制の評価と生理学的機序の探索

研究代表者らが2014年に報告した研究では、同一神経に対する2連発刺激を用いて大脳皮質内での積極的な抑制過程を評価できる可能性を報告した。しかし、同一神経を刺激していることから、記録される皮質応答の減衰が大脳皮質内ではなく、末梢神経での modulation を反映している可能性を否定できず、神経伝達のどの時点で抑制系の働きを捉えているのか明らかとはなっていない。そこで< 研究 > では、異なる神経からの先行刺激の呈示が大脳皮質抑制系へ及ぼす影響をMEGを用いて記録し、微弱な末梢神経刺激が大脳皮質へ与える生理学的機序を検討することを目的とした。

< 研究 > 体性感覚系半球間抑制の評価とリハビリテーションアプローチの検討

左右半球は脳梁を介して連絡しており、互いに抑制性介在ニューロンが働くことで調整している。この機構は、体性感覚野にも存在しており、一側肢刺激の直前に対側肢に興奮性の刺激を与えることで、体性感覚野の応答が減弱することが確認されている。< 研究 > では、末梢神経刺激を用いて、半球間抑制を評価すること、さらにはその評価方法を用いて、中枢神経疾患患者へのリハビリテーションアプローチを検討することを目的とした。

3. 研究の方法

< 研究 > 末梢神経連発刺激による皮質内抑制の評価と生理学的機序の探索

健常成人を対象とし、左手関節部で正中神経 (median nerve: 以下, MN) および尺骨神経 (ulnar nerve: 以下, UN) を刺激した際のMEG応答を記録した。MNに電気刺激 (パルス幅: 0.2 ms) を与えた際のMEG応答を評価対象とし、その直前に刺激間隔 (以下, C-T 間隔) 16ms, 33ms, 50ms, 100ms でMNまたはUNに先行刺激を与えた影響を評価した。テスト刺激は運動閾値の強度、先行刺激は感覚閾値+0.1 mA の注意を向けると辛うじて認知できる程度の強度に設定した。

計測は、「先行刺激のみ (2条件)」、「テスト刺激のみ (1条件)」、「先行刺激+テスト刺激 (8条件)」の計11条件とし、各条件100回程度ランダムに呈示した。計測中、対象者には前方のスクリーンに呈示される無声映画を注視し、刺激は無視するように声かけをした。MEGは、306ch全頭型脳磁計 (VectorView, ELEKTA Neuromag社) を使用した。

解析は、「先行刺激+テスト刺激」条件から、それぞれ位相を合わせた「先行刺激のみ」条件をひいた差分波形を基に、刺激対側一次体性感覚野の各成分での振幅の比較および解析ソフトBESA (NeuroScan社) を用いた多信号源解析を行った。

< 研究 > 体性感覚系半球間抑制の評価とリハビリテーションアプローチの検討

< 研究 > と同様に左MN刺激をテスト刺激とし、先行刺激としてC-T間隔16ms,

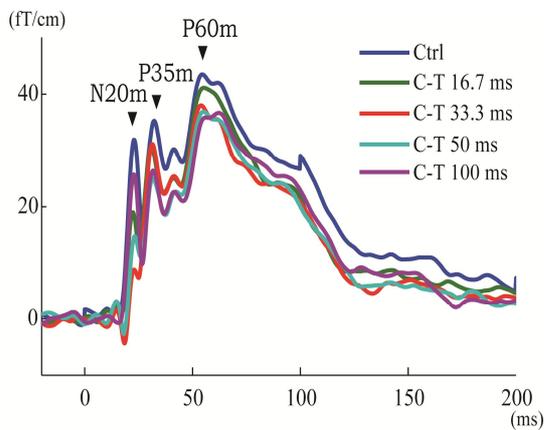


図 1 同一神経先行刺激付加による MEG 応答の抑制

33ms, 50ms, 67ms, 83ms, 100ms で反対側 (右) MN に先行刺激を提示することで、半球間抑制を評価した。先行刺激の強度は、テスト刺激と同様の強度とした。計測は、「先行刺激のみ」、「テスト刺激のみ」、「先行刺激 + テスト刺激 (6 条件)」の計 8 条件とし、各条件 100 回程度ランダムに呈示した。

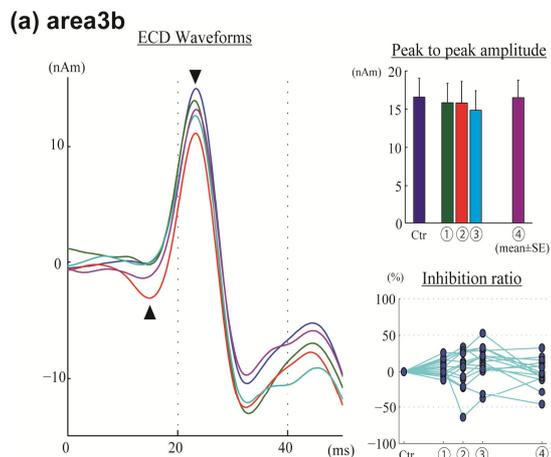
さらに、リハビリテーションアプローチ手法の検討の一つとして、半球間抑制に随意運動が及ぼす影響を評価した。半球間抑制評価で有意な抑制がみられた刺激条件を使用して、片側 (右) の運動が半球間抑制に及ぼす影響に関して検討した。運動は前腕回内装置を用いた等尺性運動とし、運動あり条件、運動なし条件で半球間抑制の程度を比較した。

4. 研究成果

< 研究 > 末梢神経連発刺激による生理学的機序の探索

テスト刺激により、刺激対側一次体性感覚野に、明瞭な MEG 応答 (N20m, P35m, P60m) が観察され、それぞれ先行刺激の呈示で減衰した (図 1)。条件間で比較すると、MN 先行刺激条件では、著明な振幅の減衰が観察され、特に 33 ms 前に先行刺激を呈示した条件で最も強い減衰がみられた。一方、UN 先行刺激条件では、N20m の減衰は認められなかったが、P35m および P60m では、33 ms 前に先行刺激を呈示した条件で同様に減衰がみられた。また多信号源解析の結果、UN 先行刺激条件での減衰は、第一成分 (area3b) よりも第二成分 (area1) で強く観察された (図 2)。

すなわち、同一神経 (MN) に先行刺激を



(b) area1

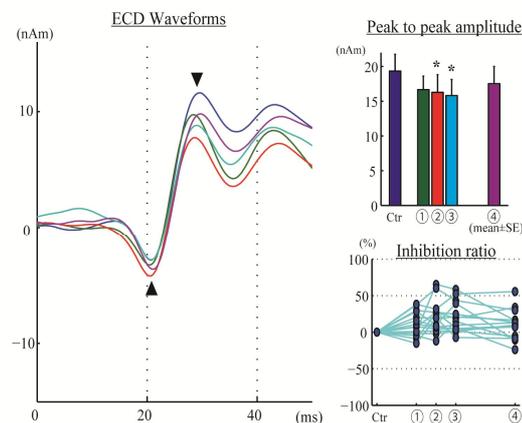


図 2 異なる神経 (UN) 先行刺激付加による MEG 応答の抑制 (多信号源解析結果)

Ctrl: 先行刺激のみ C-T 間隔 16ms
C-T 間隔 33ms C-T 間隔 50ms
C-T 間隔 100ms

与えた条件のみでなく、異なる神経 (UN) に刺激を先行させた際にも、MEG 応答が減衰することを確認した。この振幅の減衰は、わずかに認知できる程度の微弱な先行刺激を用いていること、さらには MN と UN の神経刺激による大脳皮質 (area3b) 応答は明瞭に区別されていることから、末梢神経における減衰過程を反映しているのではなく、大脳皮質レベルでの抑制過程を反映していることを強く示唆している。また、振幅の減衰は 33 ms と非常に短い刺激間隔の先行刺激の呈示によって最も強く生じていることから、局所抑制回路の働きを反映していると考えられる。これらの結果より、微弱な末梢神経刺激の付加による MEG 応答の減衰は、慣れや疲労、不応期などの受動的な減衰過程を反映しているのではなく、皮質内での能動的な抑制過程を反映している可能性が示された。

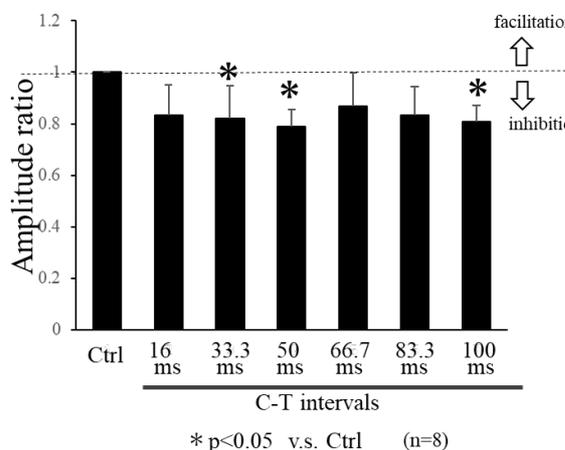


図3 半球間抑制の評価
(先行刺激：右，テスト刺激：左)

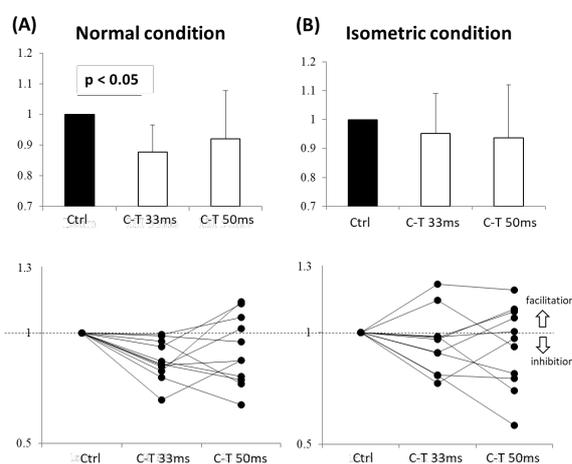


図4 半球間抑制への随意運動の影響

(A) 通常条件 (B) 右上肢等尺性運動条件での左 MN 刺激に対する一次体性感覚領域での MEG 応答 (上段：平均値，下段：各対象者データ)。Ctrl：左のみ刺激，C-T 33ms，50ms：左刺激直前に右刺激を付加。

< 研究 > 末梢神経連発刺激による生理学的機序の探索

単発刺激に比べ，反対側へ先行刺激 (C-T 間隔：33ms，50ms) を与えた場合，右一次体性感覚野の応答が有意に減弱した (図3)。本結果は，先行研究に一致しており，末梢神経連発刺激により，一次体性感覚野での半球間抑制が評価できる可能性が示された。

次に，右上肢等尺性運動 (右前腕回内運動) が半球間抑制に与える影響を検討した。等尺性運動を遂行した条件では，顕著な半球間抑制が生じない結果となった (図4)。この結果は，運動介入を行うことにより，体性感覚野の半球間抑制を調整できる可能性を示唆しており，リハビリテーションアプローチの考

案において重要な知見であると思われる。今後さらなる研究により，詳細なメカニズムの検討および脳血管障害患者等の患者への応用が求められる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

1. Nakagawa K., Nakaishi S., Imura T., Kawahara Y., Hashizume A., Kurisu K., Yuge L.: Neuromagnetic evaluation of communication support system for hearing-impaired subjects. *Neuroreport*, 28: 712-719, 2017. doi: 10.1097/WNR.0000000000000817. (査読有)

2. 中川 慧, 猪村剛史, 弓削 類. 脳機能マッピングからの感覚・運動機能の評価 —脳磁図を用いた報告—. *日本基礎理学療法学雑誌*. 20: 30-36, 2017. (査読無)

3. 弓削 類, 猪村剛史, 中川 慧. 再生医療とリハビリテーションの動向. *総合リハビリテーション*. 45: 5-11, 2017. (査読無)

4. Inui K., Nakagawa K., Nishihara M., Motomura E., Kakigi R.: Inhibition in the human auditory cortex. *PLoS One*, 11: e0155972, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0155972. eCollection 2016. (査読有)

[学会発表] (計 5 件)

1. 中川 慧, 弓削 類. 末梢神経連発刺激による脳内抑制過程の探索. 第 33 回日本生体磁気学会大会, 2018.

2. 中川 慧. 感覚・運動関連脳磁界を指標としたリハビリテーション介入効果の検証, 第 47 回日本臨床神経生理学会, 2017.

3. 中川 慧. 脳機能マッピングからの感覚・運動機能の評価 —脳磁図を用いた報告—, 第 51 回日本理学療法学会, 2016.

4. 中川 慧, 乾 幸二, 柿木隆介. 末梢神経刺激が大脳皮質抑制系へ及ぼす影響—異なる神経へ先行刺激を与えた際の脳磁場応答の検討—. 第 17 回日本ヒト脳機能マッピング学会, 2015.

5. 中川 慧, 乾 幸二, 柿木隆介. 微弱な末梢神経刺激が大脳皮質抑制機構へ及ぼす影響—異なる末梢神経先行刺激を与えた際の脳磁場応答の検討—. 第 50 回日本理学療法学会, 2015.

術大会，2015 .

〔図書〕(計 1 件)
川平和美,弓削 類,紀ノ岡正博,中川 慧 他,
三輪書店,再生医療とリハビリテーション,
2018, pp160-169 .

6 . 研究組織

(1)研究代表者

中川 慧 (KEI NAKAGAWA)
広島大学・医歯薬保健学研究科・助教
研究者番号：10711070