

令和 2 年 7 月 3 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01513

研究課題名(和文) 随意運動と関連した人工的な刺激は皮質間の機能連絡に影響を与えるか

研究課題名(英文) Effect of cortical interactions and excitability related to artificial stimulation triggered by voluntary movement

研究代表者

吉田 晋 (YOSHIDA, Susumu)

北海道医療大学・リハビリテーション科学部・教授

研究者番号：30555909

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：一側の手筋活動を合図に、電気刺激や磁気刺激を用いて反対側の手を人工的に動かし、鏡像運動を生じさせる方法を考案した。今回は健常者を対象として、両手で同じ運動をする課題、右手の動きに合わせて反対側の末梢神経を刺激して左手を動かす課題、右手の動きに合わせて反対側の手を支配する脳の領域を磁気刺激する課題の3つの方法について比較した。いずれの方法も左手を支配する脳の領域の活動性が向上し、数十分間持続した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、一側の手だけを使用すると、反対側の手を支配する脳の領域の活動性は低下するが、両手で同じ運動をすることで両側とも活動性が向上するという報告はあったが、それが電気刺激や経頭蓋磁気刺激といった人工的な刺激でも起こせることがわかった。今回は健常者を対象とした基礎研究であるが、この成果により、重度麻痺患者のリハビリテーションの新たな可能性を見いだせたと考えている。

研究成果の概要(英文)：We developed a method to artificially move the opposite hand by using electric stimulation or magnetic stimulation which triggered by the muscle activity of one hand. Healthy subjects participated and asked to perform three types of finger tasks, 1) symmetric bilateral finger movement, 2) right finger contraction triggered contralateral nerve stimulation, and 3) right finger contraction triggered transcranial magnetic stimulation (TMS) of the ipsilateral finger area of the motor cortex. We compared the cortical activity by using TMS. Our results suggest that in spite of voluntarily or artificially caused, symmetrical mirror movements enhance the excitability of the motor cortex. The effect of the intervention was last up to 40 to 60 minutes in each intervention. Present interventional protocols caused long-lasting and strong plastic changes in the motor cortex excitability.

研究分野：神経科学

キーワード：両側性運動 連合性対刺激 皮質可塑性

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳卒中後の運動麻痺は日常生活動作 (ADL) さらには生活の質 (QOL) に影響を与える重大な後遺症である。このため機能回復のためのリハビリテーションは大きな役割を果たしている。しかし、多くのリハビリテーション手法は、ある程度自らの意思で手足を動かすことができる程度の麻痺患者までにしかなら適用されておらず、重度の麻痺に対してはほとんど有効なリハビリテーション手法はないのが現状である。

重度の脳卒中患者の機能回復を遅らせている一要因として、非損傷側から損傷側への抑制が増強していることが挙げられている<sup>1)</sup>。つまり、非麻痺肢を使えば使うほど、麻痺肢を支配する皮質領域の活動は低下することになる。この抑制の増強を軽減させる方法として、両側肢を同時に動かす Bilateral arm training (BAT) がある<sup>2)</sup>。BAT では、両側半球の皮質内抑制 (intracortical inhibition: ICI) が減少し、皮質内促進 (intracortical facilitation: ICF) が増加することが健常者でも示されている<sup>3)</sup>。脳卒中患者に対する BAT についてもいくつか報告されているが、その効果は不明確であり、特に重度の麻痺に関してはその効果は限定的である<sup>2)</sup>。筆者らは重度の麻痺患者では随意的には十分な運動が得られないことが、効果が見られない原因ではないかと推測し、人工的に運動を生じさせる方法を考案した。

### 2. 研究の目的

運動自体が起こらなかつたり、あるいは小さかつたりすると運動の結果生じる感覚フィードバックも得られず、運動学習に必要な close-loop な神経回路が形成されない。筆者らは、BAT の効果のばらつき要因について意図と結果の相違が関係していると推測している。

そこで、随意的に麻痺肢の運動を生じさせること自体が困難な患者に対しても、同側路の代償的利用を可能にする方法として、非麻痺肢の筋活動と麻痺肢の同名筋の筋活動を経頭蓋磁気刺激 (TMS) や末梢神経への電気刺激 (MNS) によって人工的に関連付けることができれば同側路の賦活が可能ではないかと考えた。随意運動と TMS を組み合わせた paired-stimulation については Edwardson ら (2015) がトリガーした筋の支配領域に対する TMS 刺激を行い皮質脊髄路の興奮性が向上する結果を得ている<sup>4)</sup>。本研究では反対側の肢を刺激することで同側路、あるいは皮質間の連絡に変化を生じさせるかについて検証した。

### 3. 研究の方法

被験者は右利き手の健常成人 12 名とした。全体的な実験の流れはプレテスト コンディショニングセッション (30 分間) ポストテストで構成され、コンディショニングは 両手同時運動 (BAT) 随意運動をトリガーした末梢神経刺激 (APB-triggered c-MNS)、 随意運動をトリガーした TMS (APB-triggered i-TMS) の 3 課題とした。各課題間は 1 週間以上の間隔を空け、学習効果をできるだけ排除した。0.2Hz の周期で auditory cue を与え、右母指の外転運動を素早く行わせた。この際、右短母指外転筋 (APB) より EMG を導出し、パターンマッチングによって一定サイズの運動単位を抽出後、PC で処理しトリガー信号を生成した。APB-triggered c-MNS では、右 APB の EMG をトリガーに、左正中神経を手首部で刺激幅 1ms の矩形波で電気刺激した。刺激強度は十分な M 波が得られる強度とした。APB-triggered i-TMS では、右 APB の EMG をトリガーに、右一次運動野の APB 誘発領域に対して安静時運動閾値 (RMT) の 120% の強度で TMS を行った。コントロール課題として両側の母指の外転運動を同時に素早く行わせ随意的な両側同時運動 (BAT) を行わせた。

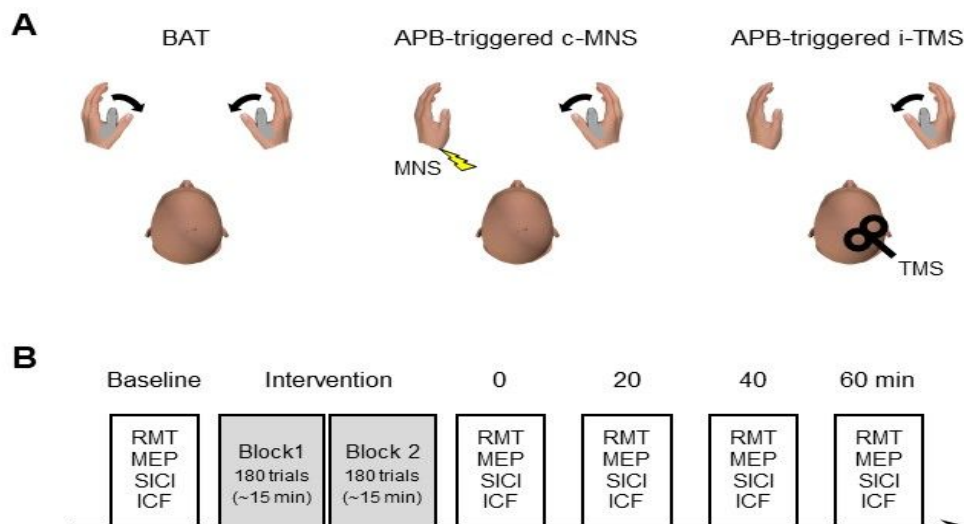


図 1 実験プロトコル

計測パラメータは、皮質興奮性の指標として運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) を計測した。強度は安静時閾値 (RMT) の 120% の強度とした。さらに皮質内連絡の変化の指標として、皮質内抑制 (intracortical inhibition: ICI) および皮質内促通 (intracortical facilitation: ICF) を計測した。ICI は右側の一次運動野 APB 誘発領域に AMT の 80% の強度のコンディショニング刺激の後、1ms の刺激間隔で AMT の 120% の強度のテスト刺激を与えた。ICF は右側の一次運動野 APB 誘発領域に AMT の 80% の強度のコンディショニング刺激の後、15ms の刺激間隔で AMT の 120% の強度のテスト刺激を与えた。ICI, ICF の計測順はランダムとした。これら 3 つのパラメータについて、コンディショニング前 (pre test) およびコンディショニング終了直後 (post0)、20 分後 (post20)、40 分後 (post40)、60 分後 (post60) に計測した。

#### 4. 研究成果

3 課題ともに安静時運動閾値 (RMT) は計測中一定であった (図 2A)。運動誘発電位 (MEP) はいずれの課題でも増加し、その効果は 40 から 60 分間持続した (図 2B)。皮質内抑制 (SICI) は BFT と APB-triggered i-TMS では有意に減少 (脱抑制) したが、APB-triggered c-MNS では有意な変化は認めなかった (図 3A)。皮質内促通 (ICF) は BFT と APB-triggered c-MNS では有意に増加したが、APB-triggered i-TMS では有意な変化は認めなかった (図 3B)。

本研究の結果から、両側指の対照的な鏡像運動は、両側の随意的運動に限らず、電気刺激や経頭蓋磁気刺激などの人工的的刺激により誘発された場合でも皮質 (随意運動とは反対側の) の活動を持続的に向上させることがわかった。一方で、SICI と ICF の変化パターンの違いから、興奮性を変化させるメカニズムについては異なる可能性が示唆された。

本研究では SICI と ICF しか評価していないが、脊髄レベルの評価など、詳細な検討が必要である。今回の成果は、脳卒中後の麻痺のリハビリテーション、特に随意運動が困難な重度の麻痺に対する新たな介入法の可能性を広げるものである。今後、実際の臨床への応用を進めていきたい。

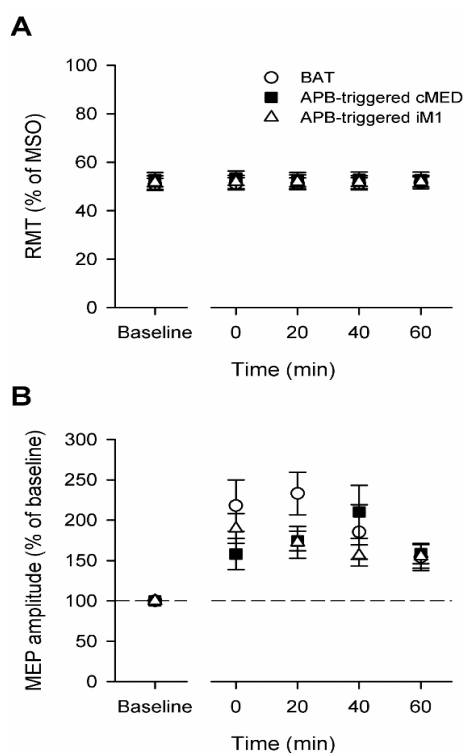


図 2 各課題の安静時運動閾値 (RMT) (A) と運動誘発電位 (MEP) (B) の推移

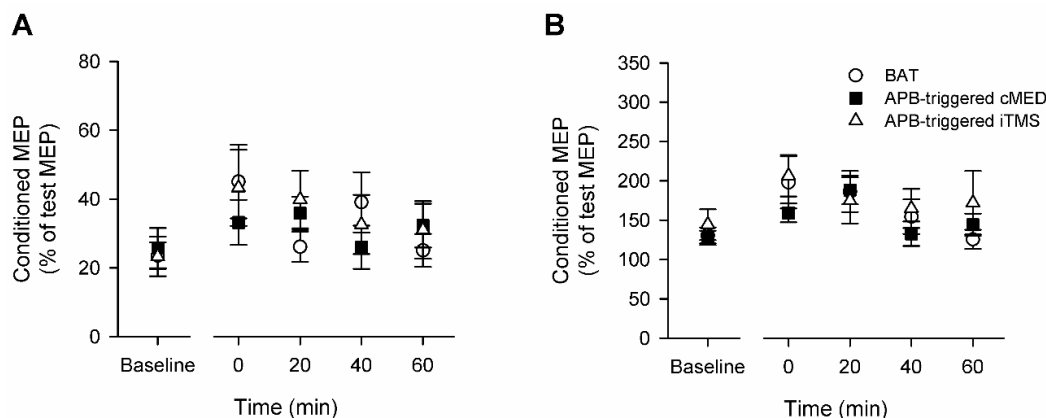


図 3 各課題の皮質内抑制 (SICI) (A) と皮質内促通 (ICF) (B) の推移

#### < 引用文献 >

- 1) Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society.* 2004 Mar;55(3):400-9.
- 2) Cauraugh JH, Summers JJ. Neural plasticity and bilateral movements: a

rehabilitation approach for chronic stroke. *Progress in neurobiology*. 2005 Apr 1;75(5):309-20.

- 3) Waller SM, Forrester L, Villagra F, Whitall J. Intracortical inhibition and facilitation with unilateral dominant, unilateral nondominant and bilateral movement tasks in left-and right-handed adults. *Journal of the neurological sciences*. 2008 Jun 15;269(1-2):96-104.
- 4) Edwardson MA, Avery DH, Fetz EE. Volitional muscle activity paired with transcranial magnetic stimulation increases corticospinal excitability. *Frontiers in neuroscience*. 2015 Jan 12;8:442.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Pramudika KG, Suzuki S, Yoshida S
2. 発表標題 Motor cortical plasticity induced by volitional muscle activity-triggered transcranial magnetic stimulation of the resting motor cortex
3. 学会等名 日本基礎理学療法学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	鈴木 伸弥  (SUZUKI Shinya)  (20803654)	北海道医療大学・リハビリテーション科学部・助教   (30110)	
研究協力者	カリヤワサム プラムディカ  (KARIYAWASAM Pramudika)	北海道医療大学・リハビリテーション科学研究科・大学院生   (30110)	