

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K12926

研究課題名(和文)やる気に関連する脳領域への非侵襲刺激が脊髄の可塑性に与える影響

研究課題名(英文) Effects of non-invasive stimulation to brain area relating to motivation on spinal plasticity

研究代表者

中澤 公孝 (Nakazawa, Kimitaka)

東京大学・大学院総合文化研究科・教授

研究者番号：90360677

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の最終的な目的は、患者のやる気を高めリハビリの効果を最大化する新たな方法を開発することにある。そのために、本応募研究ではやる気に関連する脳領域への微弱な直流電気刺激(tDCS)が脊髄神経回路の可塑性を高めるか否かを明らかにすることを目的とする。神経科学領域で既に確立された脊髄反射のオペラント条件付け学習を試験課題とし、その成績がtDCSを与えた群において促進するのかを検証した。その結果、三週間のオペラント条件付け課題の効果はtDCS群で高い傾向があった。さらに日内の短期学習に関してもtDCS群の学習効率が低い傾向が認められたが、いずれも被検者数を増やしさらに詳細を検証する必要がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to explore rehabilitation strategy that can facilitate rehabilitation outcome with enhancing patient's motivation level. To this end the transcranial direct current electrical stimulation (tDCS) was utilized to stimulate the brain area related to motivation. The operant conditioning to the spinal stretch reflex (H-reflex) was compared between two subject groups, tDCS and sham groups. The results showed that in tDCS group the H-reflex conditioning effect seemed to be higher than the Sham group. It was suggested that the higher motivation level that was augmented with tDCS can enhance spinal plasticity and as the result increase rehabilitation outcome.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：やる気 リハビリテーション 経頭蓋直流電気刺激

1. 研究開始当初の背景

脊髄損傷後の歩行ニューロリハビリテーションは、脊髄が有する再組織化能力を最大限に引き出し、最終的に自立歩行再獲得につなげることを企図している。1990年代以降、脊損動物の神経生理学実験成績に基づきヒトに応用されたトレッドミルトレーニングは、脊髄神経回路の再組織化を引き出す最も効果的な方法とされ、事実、不全損傷の自立歩行再獲得には一定の効果があることが確認された。このトレーニングの核をなす理論は、不完全なステップングを補助することで理想的なステップングパターンを患者に与え、それに伴う末梢感覚情報を繰り返し脊髄に供給して脊髄の歩行中枢神経回路を再編しようとする点にある。それによって、不全損傷において一部残存する下行路を經由する指令が脊髄歩行中枢を効率的に作動させることにつながり、脊髄と脳の歩行関連領域の再編が生じることで自立歩行の回復につながるとされる。現在、世界中で500機以上導入された歩行トレーニングロボット(Lokomat)は、まさにトレッドミル歩行トレーニングを機械的に実現するものであり、理想的なステップングを繰り返し長時間でも患者に与えることができることから、理論的には理学療法士(PT)によるトレーニングより効果があると考えられた。しかし、この予想を実証しようとしたHidlerらの無作為比較試験は、全く逆の結果を証明することになった。すなわち、Lokomatより、PTによる歩行トレーニングの方が歩行回復の効果が有意に大きかったのである。トレーニング量などが厳密に統制されたこの比較試験の結果は、ロボットによるトレーニングに欠如している要素がトレーニング効果に当初の予想以上に影響することを示唆している。その要素とは、PTと患者の精神的相互作用の中で生じる要素であり、具体的にはトレーニングに対する患者の動機づけに他ならない。患者のやる気がリハビリテーションの帰結に大きく影響することは臨床現場において語られてきた経験則である。しかし、Hidlerらの結果は、やる気の影響が最先端の歩行ニューロリハビリテーション理論を具現するロボット型のリハビリテーションの効果よりも大きいことを間接的に示した点で衝撃的であった。近年、やる気の効果に対する神経科学的アプローチの結果が相次いで報告されるようになり、それらはいずれもやる気がリハビリテーションの帰結に正の影響を与えることを示している。しかし、脊髄損傷の歩行回復にとって中心的な役割を有する脊髄神経回路の再組織化にやる気を与える効果に関しては未だ神経学的検証がなされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、脊髄神経回路の可塑性に対して、やる気が正の効果を与えるのか否かを明らかにすることにある。

3. 研究の方法

実験

経頭蓋直流刺激(tDCs)による脳の報酬系の賦活が、伸張反射学習を促進するのかを調べた。トレーニング課題はヒラメ筋に誘発される脊髄反射(H-反射)を減少あるいは増大させるトレーニングである。被験者を二つのグループ、tDCS群(6名)と議事刺激(Sham)群(5名)に分け、両群ともに脊髄反射を目標方向(増大または減少)に変調できた時に金銭報酬を与えた。トレーニングは2週間で1週間に3日、計6回のトレーニングセッションを実施した。

実験

実験では、脊髄反射(H反射)振幅の増大学習課題の日内のトレーニング効果を、tDCS群とSham群で比較し、tDCS群でトレーニング効果が促進されるか否かを明らかにすることを目標とした。

健康な被験者を対象とした。実験は二日間で行き、一日をtDCS、もう一日を疑似刺激とするクロスオーバーデザインを採用した。両群間の結果を比較することで、tDCSの効果を検討した。H反射は右脚の後脛骨神経への電気刺激(刺激時間1ミリ秒,単発)によって誘発し、右脚ヒラメ筋の表面筋電図から記録した。初めに20発H反射を誘発し、この平均振幅をベースラインとして設定した。その後75発×4セットの条件付けセッションを設けた。条件付けセッションでは、被験者はベースラインの振幅値よりも反射振幅が増大するように努力した。振幅値はセット毎に平均化し、ベースラインからの変化率を算出した。この変化率を日内の学習効果の指標とし、両刺激群間で比較した。

4. 研究成果

実験

図1に実験の結果を示した。

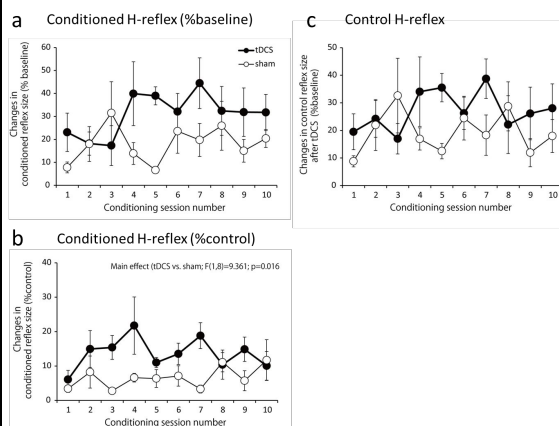


図1 H反射条件付けに対するtDCs(●)およびSham刺激(○)の効果の比較

図中、conditioned reflex sizeとは条件付け中のH反射サイズであり、control reflex sizeとは、条件付け後のH反射サイズであって、学習が定着した後の反射サイズとみなす

ことができる。この図では、ダウン条件付け、アップ条件付けの変化量をまとめて示している。その結果、tDCs 群の変化量が疑似刺激群に比べて有意に大きく、tDCs の効果が検出された。すなわち、この結果は、報酬系への刺激が脊髄の可塑性を高めることを示唆している。

実験

7名の被験者を対象として実験を行った。被験者はどちらの日が tDCs、疑似刺激であるかを知ることはなかった。この実験の結果を図2に示した。

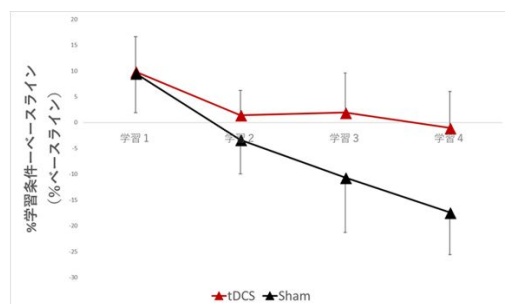


図2 H反射増大学習の結果 (n=7)

縦軸：学習条件時の反射振幅よりベースラインの振幅を引いた値 (%ベースライン)。横軸：学習条件のセッション。赤は tDCs 条件、黒は疑似 (Sham) 刺激条件

疑似刺激群に比べて、tDCs 群で H 反射振幅の増大学習課題の学習効果が促進される傾向が確認されている。両刺激群ともに、条件付け1セット目には、ベースラインに比べて振幅値が増大するが、疑似刺激群は条件付け2セット目以降、ベースラインに比べて振幅値が大きく低下する。一方、tDCs 群は振幅値がベースラインに比べて増加、または維持されていた。この結果は、「やる気」に関連する脳領域への tDCs が H 反射学習の学習効果を促進したことを示唆している。現状では被験者が少ないため統計検定はしていないが、今後さらに被験者を増やし、同様の傾向が確認されるかを検討する予定である。もし、この傾向がさらに多数の被験者でも確認されたならば、「やる気」に関わる脳領域の活性化が、脊髄運動神経の可塑性をも高めることを神経科学的に初めて示す結果になると考えている。この結果は、患者のやる気を高めリハビリの効果を最大化する新たな方法の開発につながる事が予想される。

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 13件)

Yokoyama H, Sato K, Ogawa T, Yamamoto S-I, Nakazawa K, Kawashima N. Characteristics of the gait adaptation

process due to split-belt treadmill walking under a wide range of right-left speed ratios in humans. PLoS One (in press) 査読有

Masugi Y, Obata H, Nakazawa K. Effects of anode position on the responses elicited by transcutaneous spinal cord stimulation. Conference Proceedings of the IEEE Engineering, 2018 査読有

Ogawa T, Obata H, Yokoyama H, Kawashima N, Nakazawa K. Velocity-dependent transfer of adaptation in human running as revealed by split-belt treadmill adaptation. Exp Brain Res. 2018 Apr;236(4):1019-1029. doi: 10.1007/s00221-018-5195-5. Epub 2018 Feb 6. 査読有

Sasaki A, Milosevic M, Sekiguchi H, Nakazawa K. Evidence for existence of trunk-limb neural interaction in the corticospinal pathway. Neurosci Lett. 2018 Mar 6;668:31-36. doi: 10.1016. 査読有

Obata H, Ogawa T, Milosevic M, Kawashima N, Nakazawa K. Short-term effects of electrical nerve stimulation on spinal reciprocal inhibition depend on gait phase during passive stepping. Journal of Electromyography and Kinesiology. 38: 151-154, 2018. 査読有

Yokoyama H, Ogawa T, Shinya M, Kawashima N, Nakazawa K. Speed dependency in α -motoneuron activity and locomotor modules in human locomotion: indirect evidence for phylogenetically conserved spinal circuits. Proc Biol Sci. 284: 1851, 2017 査読有

Masugi Y, Obata H, Inoue D, Kawashima N, Nakazawa K. Neural effects of muscle stretching on the spinal reflexes in multiple lower-limb muscles. PLoS One. 12(6):e0180275, 2017 査読有

Obata H, Ogawa T, Milosevic M, Kawashima N, Nakazawa K. Short-term effects of electrical nerve stimulation on spinal reciprocal inhibition depend on gait phase during passive stepping. J Electromyogr Kinesiol. 38:151-154, 2017 査読有

Milosevic M, Yokoyama H, Grangeon M, Masani K, Popovic MR, Nakazawa K, Gagnon DH. Muscle synergies reveal impaired trunk muscle coordination strategies in individuals with thoracic spinal cord injury. J Electromyogr Kinesiol. 2017 Oct;36:40-48. doi: 10.1016/j.jelekin.2017.06.007. Epub 2017 Jul 1. 査読有

Obata H, Ogawa T, Hoshino M,

Fukusaki C, Masugi Y, Yano H, Nakazawa K. (2017) Effects of Aquatic Pole Walking on the Reduction of Spastic Hypertonia in a Patient with Hemiplegia: A Case Study. *Int J Phys Med Rehabil* 5:401. doi: 10.4172/2329-9096.1000401, 2017 査読有

Yokoyama H, Hagio K, Ogawa T, Nakazawa K. Motor module activation sequence and topography in the spinal cord during air-stepping in human: Insights into the traveling wave in spinal locomotor circuits. *Physiol Rep*. 2017 Nov;5(22). pii: e13504. doi: 10.14814. 査読有

Masugi Y., Kawashima N, Nakazawa K. Effects of locomotor-related afferent inputs on the spinal reflexes evoked by transcutaneous spinal stimulation during robot-assisted passive stepping. *Neurosci Lett*. 627:100-106, 2016 査読有

Shinya M, Kawashima N, Nakazawa K. Shortened reflex latency when one knows timing of upcoming perturbation during walking. *Front Hum Neurosci*. 10:29, 2016 査読有

学会発表

〔学会発表〕(計 8 件)

中澤公孝、歩行のニューロリハビリテーション最先端、日本作業療法研究学会、2016 年 5 月 21-22 日、新潟

中澤公孝、野球試合中の生体信号計測とその応用—ここまでの取り組み—、第 4 回日本野球科学研究会、2016 年 12 月 3 - 4 日、東京

中澤公孝、パラリンピックアスリートの脳にみる再編能力、第 10 回モータコントロール研究会、2016 年 9 月 1 - 3 日、東京

Yokoyama H, Ogawa T, Nakazawa K, Kawashima N (2017) Cortical processing underlying split-belt treadmill gait adaptation: an EEG study. *International Society for Posture and Gait Research 2017 World Congress*, Lauderdale, FL, United States

Yokoyama H, Ogawa T, Kawashima N, Nakazawa K (2017) Decoding of muscle synergy activations from EEG signals in human walking. *22nd Annual Congress of the European College of Sport Science*, MetropolisRuhr, Germany

中澤公孝、- パラアスリートにみる脳の再編能力 -、スポーツ工学・ヒューマンダイナミクス部門講演会、2017 年 11 月 10 日、金沢

中澤公孝、パラリンピックアスリートにみる脳の再編、第 29 回日本運動器科学会、シンポジウム 2、「運動器疾患のエビデンス」、2017 年 7 月 1 日、東京

中澤公孝、パラリンピックブレイン パラアスリートに見る脳の再編能力、第 4 回日本スポーツ栄養学会、2017 年 8 月 18 日 ~ 20 日、東京

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

中澤 公孝 (NAKAZAWA Kimitaka)
東京大学・大学院総合文化研究科・教授
研究者番号：90360677

(2) 研究分担者

関口 浩文 (SEKIGUCHI Hirofumi)
上武大学・ビジネス情報学部・教授
研究者番号：20392201

小幡 博基 (OBATA Hiroki)
九州工業大学・教養教育院・准教授
研究者番号：70455377