

令和元年6月6日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K12935

研究課題名(和文) あるがままの無拘束歩行運動時にみられる大脳皮質脳活動を可視化する

研究課題名(英文) Cerebral brain activity during walking in freely moving subjects

研究代表者

松川 寛二 (Matsukawa, Kanji)

広島大学・医系科学研究科(保)・教授

研究者番号：90165788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：床歩行運動時にみられる皮質脳活動を可視化するために、携帯型近赤外分光計を用いて脳酸素化ヘモグロビン濃度(Oxy-Hb)を無線記録した。前頭前野Oxy-Hbは運動開始前5-10秒から増加し開始直後に最大となり、その後減少した。運動開始に先行する脳活動は前頭前野の特徴であり、前頭極および背外側前頭前野がその中心であった。一方、皮質運動野では、歩行開始に先行する活動は観察されなかった。随意的な歩行運動と関連して、前頭前野は循環調節を担う中枢コマンドの発現と関わることを示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は日常時の歩行運動中にみられるヒト皮質前頭前野や運動野の脳活動を計測できる方法を新たに開発した。この脳活動計測系を健常者のみならず高齢者や運動失調者に応用することは可能である。新たな研究成果として前頭前野の活動は歩行開始に5秒以上先行して増加することを発見した。この成果は前頭前野が運動時の循環調節を担う中枢コマンドの発現と関わることを示唆するという学術的な意義を持つ。このような新しい計測系や学術的な成果をリハビリテーションの臨床現場につなげ、高齢者や運動失調者の運動機能や循環調節能の変容を科学的に把握することでEvidence-basedなリハビリテーション医療に貢献できると思われる。

研究成果の概要(英文)：To directly visualize cerebral activity during overground walking in daily life, we have developed a new wireless recording system of brain activity using wearable near-infrared spectroscopy (NIRS) in freely moving human subjects. Concentration of oxygenated hemoglobin (Oxy-Hb) was measured as an index of regional cerebral blood flow. The Oxy-Hb of the prefrontal cortex (especially the frontopolar and dorsolateral prefrontal areas) increased by 5-10 sec prior to the onset of walking, whereas the Oxy-Hb of the motor cortex did not change preceding walking. It is suggested that the prefrontal cortex has relation to generation of central command responsible for circulatory adjustment at the onset of exercise in daily life.

研究分野：自律神経生理学、運動生理学、循環生理学

キーワード：大脳皮質脳活動 無拘束歩行運動 携帯型近赤外分光計 中枢コマンド リハビリテーション 大脳皮質前頭前野 大脳皮質運動野

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

1. 研究開始当初の背景

近赤外分光法 (NIRS) を用いて、我々は実験室内の下肢エルゴメータ運動に対する大脳皮質脳活動を解析した。その結果、前頭前野活動は運動開始に 5 秒先行して増加することを明らかにした(参考文献 1)。骨格筋血管など血管系の反応時間は 5-10 秒と遅く、運動開始と同時に血管運動を調節するには、前もって脳から feedforward 的な直接的な制御(これを中枢コマンドと呼ぶ)を行わなければならない(図 1: 参考文献 2)。前頭前野活動は中枢コマンドと時間的によく対応するが、『あるがままの状態における無拘束歩行運動時においても同様な脳活動が観察されるか否か』は不明であった。

ヒト脳活動に関する従来の研究は、fMRI・PET・SPECT を用いた脳組織血流量の計測に基づき、身体拘束を受けた状態で実施される小筋群の低強度運動に限定される。そのため、それらの研究結果は、無拘束状態で日常生活時に行うような随意運動時にみられる脳反応とは全く異なる可能性があり『あるがままの無拘束歩行時にみられる脳活動』の解析は極めて重要である。

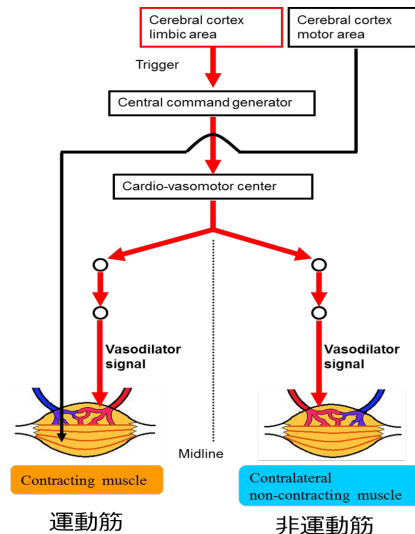


図 1 中枢コマンドによる筋血管調節
(参考文献 2: Matsukawa et al. 2013)

2. 研究の目的

- (1) 『あるがままの状態における無拘束歩行運動時のヒト大脳皮質活動』を可視化するため、携帯型 NIRS を用いた新しい遠隔計測系を開発する。
- (2) 1 分間歩行運動時に前頭前野の脳活動を記録し歩行開始モード(自発・Countdown・声かけスタート)による違いを調べる。
- (3) 前頭前野内の反応分布や運動野領域反応との違いを調べる。
- (4) 歩行速度や視覚情報の有無による脳活動反応の違いを調べる。

3. 研究の方法

(1) 携帯型 NIRS を用いた新しい遠隔計測系

NIRS は光路に存在する組織内の酸素化ヘモグロビン (Oxy-Hb) および脱酸素化ヘモグロビン(Deoxy-Hb)濃度を計測した(図 2)。Oxy-Hb は脳組織血流量に比例し、脳組織血流量は神経細胞活動を反映すると思われる、Oxy-Hb 変化から脳神経活動の変化を推測した。

(2) 歩行開始モード・歩行速度・視覚情報の影響

歩行開始モード(自発・Countdown・声かけスタート)が前頭前野の脳活動に及ぼす影響を解析した。自発モードでは、被験者は任意のタイミングで歩行を開始した。Countdown モードでは、10 秒前からカウントダウンして時刻 0 で歩行を開始した。声かけモードでは、声かけ直後に歩行を開始した。歩行開始モードによる違いを調べることで、前頭前野活動と中枢コマンドとの関連を明らかにした。また、歩行速度を変えることで運動強度を変え、運動強度と脳活動の関係を調べた。さらに被験者は閉眼歩行を行うことで、視覚情報が脳活動に与える影響を明らかにした。

(3) 歩行運動の精神イメージ

もし皮質脳活動が中枢コマンドに関係するのであれば、歩行運動の精神イメージにおいても前頭前野あるいは運動野は賦活される可能性がある。この可能性を調べるために、歩行直後にその運動イメージを立位安静状態で行った。またこの運動イメージを開眼で行い、想起した歩行距離を記録した。

(4) 計測項目

両側の前頭前野あるいは運動野の Oxy-Hb および Deoxy-Hb 濃度を計測した。また、歩行運動をモニターするために foot-contact 信号を、そして心電図から心拍数 (HR) を同時記録した。これらの信号も遠隔送信した。

(5) 被験者数と総計解析

18 名の被験者を用いて、上記の研究計画を実施した。実験条件毎に、全ての変数を歩行開始のタイミングでそろえて平均処理を行った。1 元配置分散分析 (ANOVA) を用いて安静値からの変化を、2 元配置 ANOVA を用いて実験条件間の相違を解析した。何れの場合にも有意水準を $P < 0.05$ とした。

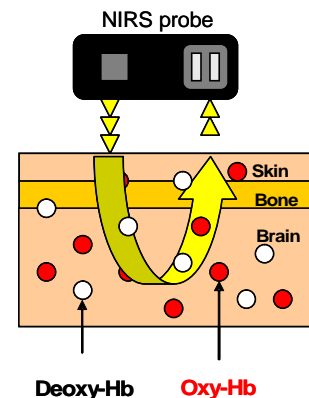


図 2 組織 Oxy-Hb および Deoxy-Hb 計測

4. 研究成果

(1) 新しい携帯型 NIRS 記録系の開発

携帯型 NIRS 装置を用いて大脳皮質表層部 Oxy-Hb および Deoxy-Hb を記録し、30m の距離にわたり host-computer へ無線送信できるシステムを開発した。この記録システムを床歩行運動中にみられる大脳皮質前頭前野ならびに運動野に応用した。NIRS 装置として Pocket-NIRS (フラット型プローブ: 2 チャンネル用) と Light-NIRS (ペンシル型プローブ: 22 チャンネル用) を使用した。Pocket-NIRS を用いて、NIRS プローブを前額部に貼り付け前頭前野 Oxy-Hb を記録した。Light-NIRS を用いて、前頭前野および運動野領域の Oxy-Hb 応答の分布を記録した。NIRS プローブの位置を三次元デジタイザによる座標解析および経頭蓋磁気刺激により機能的に同定した。

(2) 前頭前野の反応: 歩行開始モードの影響

図 3 は歩行時にみられた前頭前野 Oxy-Hb および Deoxy-Hb の変化を示す。自発および Countdown スタートでは、Oxy-Hb は歩行開始に 5-10 秒先行して増加した。しかし、このような Oxy-Hb 増加は声かけスタートでは観察されなかった。また心拍数の初期増加も声かけスタートの場合に小さかった。Deoxy-Hb はいずれの場合にも殆ど変化しなかった。Oxy-Hb 反応の前頭前野皮質内の分布を調べると、前頭極および背外側前頭前野と呼ばれる前頭前野の領域においてのみ運動開始に先行する脳活動を観察できた。

前頭前野 Oxy-Hb は歩行開始直後に最大となり、その後減少した。この減少は歩行終了まで続き、歩行開始モードの影響を受けなかった。興味深いことに、腹外側前頭前野と呼ばれる前頭前野の領域では運動開始に先行する脳活動を発現しなかったが、歩行運動中に大きな活動増加を示した。

(3) 運動野の反応

運動野 Oxy-Hb は、前頭前野とは全く異なる反応を示した。その Oxy-Hb 変化は、歩行運動に先行する活動を示さず、運動開始直後から増加した。その後に減少に転じた。この減少は前頭前野の反応と一致した。

(4) 歩行速度の影響

歩行速度の増加は運動開始に先行する前頭前野 Oxy-Hb に影響しなかったが、運動初期の Oxy-Hb 増加を亢進させた。対照的に、運動野 Oxy-Hb の初期増加は歩行速度に比例して減弱した。

(5) 視覚性情報の影響

閉眼は前頭前野反応に強く影響した (図 4)。閉眼には、歩行速度が低下したにも関わらず、前頭前野 Oxy-Hb は著明に増加した。この増加は歩行中持続した。一方、Deoxy-Hb や心拍数変化には大きな違いは観察されなかった。

(6) 歩行運動の精神イメージ

歩行直後にその運動イメージを立位状態のまま実施した。運動イメージにより前頭前野 Oxy-Hb は有意に増加した。一方、Deoxy-Hb や心拍数は変化しなかった。また運動野 Oxy-Hb も変化しなかった。

(7) 要約と結語

前頭前野 Oxy-Hb は運動開始前 5-10 秒から増加し開始直後に最大となり、その後に減少した。運動開始に先行する脳活動は前頭前野の大きな特徴であり、特に前頭極ならびに背外側前頭前野と呼ばれる前頭前野領域においてのみ歩行開始に先行する脳活動を観察した。対照的に、運動野 Oxy-Hb は歩行開始に先行する変化を示さず歩行開始直後から増加した。これらの結果から、随意的な歩行運動と関連して、前頭前野は循環調節を担う中枢コマンドの発現と関わることが示唆される。

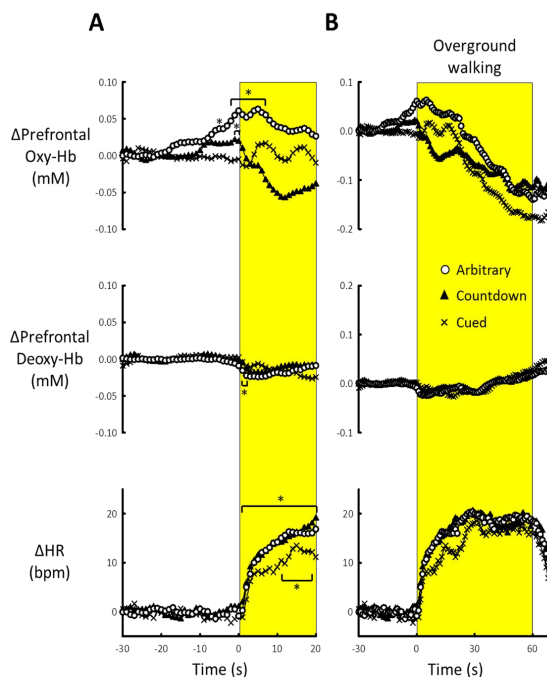


図 3 前頭前野 Oxy-Hb・Deoxy-Hb および心拍数 (HR) 変化

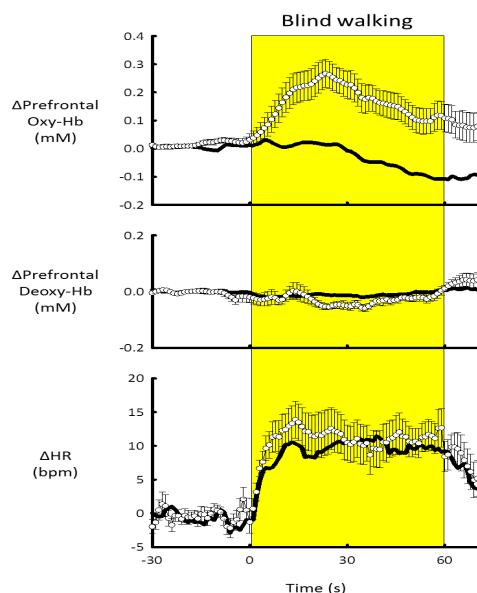


図 4 閉眼歩行と前頭前野 Oxy-Hb・Deoxy-Hb および心拍数 (HR) 変化 (併願、開眼)

〔参考文献〕

- 1) **Matsukawa K, Ishii K, Liang N, Endo K, Ohtani R, Nakamoto T, Wakasugi R, Kadowaki A, Komine H.** Increased oxygenation of the cerebral prefrontal cortex prior to the onset of voluntary exercise in humans. *J Appl Physiol*, Vol. 119, No. 5, 2015, 452-462. DOI: 10.1152/jappphysiol.00406.2015.
- 2) **Matsukawa K, Ishii K, Liang N, Endo K.** Have we missed that neural vasodilator mechanisms may contribute to exercise hyperemia at onset of voluntary exercise? *Front Physiol*, Vol. 4, 2013, 23. DOI: 10.3389/fphys.2013.00023.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計12件)

- 1) **Matsukawa K, Asahara R, Yoshikawa M, Endo K.** Deactivation of the prefrontal cortex during exposure to pleasantly-charged emotional challenge. *Sci Rep*, 査読有, Vol. 8, No. 1, 2018, 14540. DOI: 10.1038/s41598-018-32752-0.
- 2) **松川寛二, 浅原亮太, 石井圭.** セントラルコマンドによる見込み制御. *体育の科学*, 査読なし, 68巻, 9号, 2018, 636-643.
- 3) **Ishii K, Liang N, Asahara R, Takahashi M, Matsukawa K.** Feedforward- and motor effort-dependent increase in prefrontal oxygenation during voluntary one-armed cranking. *J Physiol*, 査読有, Vol. 596, No. 21, 2018, 5099-5118. DOI: 10.1113/JP276956.
- 4) **Matsukawa K, Endo K, Ishii K, Ito M, Liang N.** Facial skin blood flow responses during exposures to emotionally charged movies. *J Physiol Sci*, 査読有, Vol. 68, No. 2, 2018, 175-190. DOI: 10.1007/s12576-017-0522-3.
- 5) **Endo K, Liang N, Idesako M, Ishii K, Matsukawa K.** Incremental rate of prefrontal oxygenation determines performance speed during cognitive Stroop test: the effect of ageing. *J Physiol Sci*, 査読有, Vol. 68, No. 6, 2018, 807-824. DOI: 10.1007/s12576-018-0599-3.
- 6) **Asahara R, Matsukawa K.** Decreased prefrontal oxygenation elicited by stimulation of limb mechanosensitive afferents during cycling exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 査読有, Vol. 315, No. 2, 2018, R230-R240. DOI: 10.1152/ajpregu.00454.2017.
- 7) **Asahara R, Endo K, Liang N, Matsukawa K.** An increase in prefrontal oxygenation at the start of voluntary cycling exercise was observed independently of exercise effort and muscle mass. *Eur J Appl Physiol*, 査読有, Vol. 118, No. 8, 2018, 1689-1702. DOI: 10.1007/s00421-018-3901-4.
- 8) **Ishii K, Matsukawa K, Asahara R, Liang N, Endo K, Idesako M, Michioka K, Sasaki Y, Hamada H, Yamashita K, Watanabe T, Kataoka T, Takahashi M.** Central command increases muscular oxygenation of the non-exercising arm at the early period of voluntary one-armed cranking. *Physiol Rep*, 査読有, Vol. 5, No. 7, 2017, e13237. DOI: 10.14814/phy2.13237.
- 9) **Matsukawa K, Endo K, Asahara R, Yoshikawa M, Kusunoki S, Ishida T.** Prefrontal oxygenation correlates to the responses in facial skin blood flows during exposure to pleasantly charged movie. *Physiol Rep*, 査読有, Vol. 5, No. 21, 2017, e13488. DOI: 10.14814/phy2.13488.
- 10) **Ishii K, Matsukawa K, Liang N, Endo K, Idesako M, Asahara R, Kadowaki A, Wakasugi R, Takahashi M.** Central command generated prior to arbitrary motor execution induces muscle vasodilatation at the beginning of dynamic exercise. *J Appl Physiol*, 査読有, Vol. 120, No. 12, 2016, 1424-1433. DOI: 10.1152/jappphysiol.00103.2016.
- 11) **Asahara R, Matsukawa K, Ishii K, Liang N, Endo K.** The prefrontal oxygenation and ventilatory responses at start of one-legged cycling exercise have relation to central command. *J Appl Physiol*, 査読有, Vol. 121, No. 5, 2016, 1115-1126. DOI: 10.1152/jappphysiol.00401.2016.
- 12) **Matsukawa K, Ishii K, Asahara R, Idesako M.** Central command does not suppress baroreflex control of cardiac sympathetic nerve activity at the onset of spontaneous motor activity in the decerebrate cat. *J Appl Physiol*, 査読有, Vol. 121, No. 4, 2016, 932-943. DOI: 10.1152/jappphysiol.00299.2016.

〔学会発表〕(計25件)

- 1) **Matsukawa K, Ishii K, Asahara R.** S12: new insights into baroreflex function for cerebral and cardiovascular regulation: Implications for human health and disease. S12-5: modulation of cardiac baroreflex by central command in daily life. The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies, Kobe, Japan, 28-31 March 2019. (招待講演)(国際学会)
- 2) **Ishii K, Asahara R, Liang N, Komine H, Matsukawa K.** Contribution of the rostroventral midbrain to movement-related cardiovascular activation. The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies, Kobe, Japan, 28-31 March 2019. (国際学会)
- 3) **Liang N, Tsubota A, Mukai M, Takezawa A, Masuhara T, Matsukawa K.** Differential

- improvement of performance by motor imagery of human ankle dorsal and plantar flexion. The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies, Kobe, Japan, 28-31 March 2019. (国際学会)
- 4) **Asahara R, Matsukawa K, Ishii K, Okamoto I, Sunami Y, Hamada H, Kataoka T, Ohshita W, Watanabe T.** Central command increases oxygenation of the non-contracting arm muscles during fine hand movement. The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies, Kobe, Japan, 28-31 March 2019. (国際学会)
 - 5) **Takahashi M, Nakamoto T, Niihata S, Matsukawa K.** Atrioventricular nodal function during dynamic exercise in elite endurance athletes. The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies, Kobe, Japan, 28-31 March 2019. (国際学会)
 - 6) **Asahara R, Hashiguchi Y, Matsukawa K.** A limb mechanoreflex decreases the prefrontal oxygenation during motor-driven passive cycling in humans. 第95回日本生理学会大会、高松市、2018年3月28-30日。
 - 7) **Asahara R, Matsukawa K.** Feedforward control of the cardiovascular system during exercise: insight from animal and human studies. 第95回日本生理学会大会、高松市、2018年3月28-30日。(招待講演)
 - 8) **Endo K, Yoshikawa M, Matsukawa K, Nakamura A, Nakamura T.** Responses in facial skin blood flow and prefrontal oxygenation during exposure to emotionally charged negative and positive odors. 第95回日本生理学会大会、高松市、2018年3月28-30日。
 - 9) **Matsukawa K, Endo K, Yoshikawa M, Asahara R.** Prefrontal oxygenation correlates to the responses in facial skin blood flows during exposure to pleasantly-charged movie. 第95回日本生理学会大会、高松市、2018年3月28-30日。
 - 10) **Liang N, Harada T, Sasaoka T, Yamawaki S, Matsukawa K.** Changes in human prefrontal activity during exposure to emotionally-charged movies: a preliminary study by simultaneous recordings of NIRS and fMRI. 第95回日本生理学会大会、高松市、2018年3月28-30日。
 - 11) 浅原亮太、松川寛二。ラット皮質前頭前野の電気刺激は副交感神経を介する口唇領域の血管拡張を引き起こす。第69回日本生理学会中国四国地方会、徳島市、2017年10月28-29日。
 - 12) 松川寛二、遠藤加菜、吉川美穂、浅原亮太、楠信哉。快感情の映像刺激は皮質前頭前野の酸素化ヘモグロビン濃度を減少させる。第69回日本生理学会中国四国地方会、徳島市、2017年10月28-29日。
 - 13) 浅原亮太、松川寛二、梁楠、遠藤加菜。自発運動開始時における前頭前野の酸素化ヘモグロビン濃度の増加は運動強度と比例しない。第72回日本体力医学会大会、松山市、2017年9月16-18日。
 - 14) 遠藤加菜、吉川美穂、松川寛二、中村明郎、中村哲也。嗅覚刺激による快・不快の情動変化が顔面皮膚血流量および前頭葉ヘモグロビン動態に与える影響。第51回日本味と匂学会、神戸市、2017年9月25-27日。
 - 15) **Asahara R, Endo K, Yoshikawa M, Kusunoki S, Matsukawa K.** Facial skin blood flow decreases during exposure to pleasantly charged movie in humans. The International Society for Autonomic Neuroscience 2017, Nagoya, Japan, 30 August – 2 September, 2017. (国際学会)
 - 16) **Endo K, Yoshikawa M, Kusunoki S, Asahara R, Matsukawa K.** Reduction in prefrontal oxygenation during exposure to positively-charged movie in humans. The International Society for Autonomic Neuroscience 2017, Nagoya, Japan, 30 August – 2 September, 2017. (国際学会)
 - 17) **Asahara R, Matsukawa K, Shintaku T.** Effect of endurance training on the centrally-induced muscle vasodilatation during one-legged cycling. Experimental Biology 2017, Chicago, USA, 22-26 April, 2017. (国際学会)
 - 18) **Matsukawa K, Ishii K, Asahara R, Endo K, Liang N.** Symposium 9: Increased oxygenation of the prefrontal cortex prior to the onset of exercise has relation to central command. 第94回日本生理学会大会、浜松市、2017年3月28-30日。
 - 19) **Liang N, Arikawa M, Satake Y, Endo K, Asahara R, Matsukawa K.** The cerebral prefrontal oxygenation during first and third person imagery of cycling exercise. 第94回日本生理学会大会、浜松市、2017年3月28-30日。
 - 20) **Endo K, Ishii K, Asahara R, Doi S, Liang N, Matsukawa K.** Effect of motor imagery on blood flow in leg skeletal muscle in elderly subjects. 第94回日本生理学会大会、浜松市、2017年3月28-30日。
 - 21) **Ishii K, Matsukawa K, Liang N.** Increased oxygenation of the dorsolateral prefrontal cortex prior to the onset of voluntary one-armed cranking. 第94回日本生理学会大会、浜松市、2017年3月28-30日。
 - 22) **Asahara R, Matsukawa K, Shintaku T.** Effect of endurance training on the centrally-induced muscle vasodilatation during one-legged cycling. 第94回日本生理学会大会、浜松市、2017年3月28-30日。
 - 23) **Matsukawa K.** Central command hypothesis: from cerebral prefrontal cortex to blood vessels of skeletal muscle. The 6th International Sports Science Network Forum in Nagano 2016,

松本市、2016年11月9-11日。(招待講演)(国際学会)

- 24) **Asahara R, Matsukawa K, Liang N, Endo K, Ishii K.** The prefrontal oxygenation at the onset of unrestrained overground walking in humans. The 6th International Sports Science Network Forum in Nagano 2016、松本市、2016年11月9-11日。
- 25) 浅原亮太、松川寛二、石井圭、梁楠、遠藤加菜。運動開始時における前頭前野酸素化ヘモグロビン濃度の増加と換気応答の関連。第71回日本体力医学会大会、盛岡市、2016年9月23-25日。

〔図書〕(計2件)

- 1) **松川寛二**。第1章 リハビリテーション医療の基礎知識。2. 生理学(身体の作用・機能)の概要。In:解剖学・生理学・運動学に基づく動作分析(奈良勲編)2018年, 医歯薬出版, pp38-84.
- 2) **松川寛二**。第5章 筋肉・運動の生理。In:コメディカル専門基礎科目シリーズ・生理学(桑名俊一, 荒田晶子編)2016年, 理工図書, pp101-126.

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 遠藤 加菜
ローマ字氏名: Endo Kana
所属研究機関名: 広島大学
部局名: 医歯薬保健学研究科(保)
職名: 助教
研究者番号(8桁): 60584696

研究分担者氏名: 梁 楠
ローマ字氏名: Liang Nan
所属研究機関名: 京都大学
部局名: 医学研究科
職名: 准教授
研究者番号(8桁): 70512515

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 浅原亮太
ローマ字氏名: Asahara Ryota

研究協力者氏名: 石井圭
ローマ字氏名: Ishii Kei

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。