

平成 21 年 5 月 25 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2006-2008  
 課題番号：18500239  
 研究課題名（和文）ヒトにおける運動抑制の脳内機構の研究 -  
 脳磁図計測と磁気刺激法の統合  
 研究課題名（英文）Human brain mechanism of motor inhibition studied by MEG and TMS

研究代表者  
 美馬 達哉 (Mima Tatsuya)  
 京都大学・医学研究科・准教授  
 研究者番号：20324618

## 研究成果の概要：

stop signal 課題を遂行中の脳活動を、事象関連機能的磁気共鳴画像法の計測によって評価し、運動抑制に関わる脳部位を明らかにした。脳磁図による検討は、実験継続中である。次に、解明された脳部位をターゲットとして、事象関連 TMS を与えた。その結果、ターゲット筋にかかわらず四肢の運動抑制が認められることを発見した。これらの結果は、運動抑制の脳内局在には、体部位局在がはっきりしないことを示唆する所見である。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2007 年度	800,000	240,000	1,040,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学一般

キーワード：経頭蓋的磁気刺激、運動抑制、機能的磁気共鳴画像、脳磁図

## 1. 研究開始当初の背景

特定の行為を実行して目的を達成するためには、運動のタイミングや大きさを正確に統御することが必要である。とくに、遂行中あるいは準備中の運動を、途中で変更したり、中止したりするという咄嗟の判断が必要とされるような場面も日常生活には多い。状況の変化に対応して素早く運動抑制するという能力は、生体の運動統御の基本的機能と考

えられる。

運動抑制の研究として、これまで多く用いられてきたのは Go/No-Go 課題である。これは反応時間課題で、被験者は、Go 刺激に対してはできる限り素早くボタン押しなどの反応を行い、No-Go 刺激に対しては反応しない（反応を抑制する）ことが求められる。この No-Go 課題に特異的な脳活動が前頭前野から記録されることはよく知られている

(Sasaki and Gemba, 1986)。ただ、課題が比較的単純であるため、ヒトを対象とした研究を行うと慣れを生じやすく、覚醒レベルを保つことが困難という欠点がある。

運動抑制を評価する類似の手法として Logan ら (1984) が導入した stop signal 課題 (研究計画・方法の模式図参照) では、被験者は、Go 刺激の直後 (50 - 300 ミリ秒) に stop 刺激が与えられた際に、準備中の運動を抑制して反応しないことが求められる。この実験課題では、個人の反応時間にあわせて Go 刺激と stop 刺激の時間間隔を調節することで、課題の難易度を変化させ、正答反応を 50 %程度にすることで、慣れが生じにくくさせることも容易である。

本研究代表者らは、運動抑制機構の研究として、随意的筋弛緩課題を用いて、脳磁図や機能的 MRI などの非侵襲的脳機能計測法による研究を継続的に行ってきた (Toma et al, 2000, Oga et al, 2002)。また、最近、Go/No-Go 課題と筋弛緩課題を組み合わせた実験パラダイムで TMS を用いた研究成果も報告した (Begum et al., in press)。本研究課題での stop signal 課題の脳内機構の研究は、これまでの運動抑制に関する研究を発展させたものである。

Stop signal 課題での運動抑制機構の解明という研究テーマは、神経科学領域において、前頭前野の機能と関連してもっとも注目されている分野の一つである (Aron et al., Inhibition and the right inferior frontal cortex, TRENDS in Cog Neurosci, 8; 170-7, 2004)。この実験課題に関して、脳磁図や機能的 MRI を用いて局所脳活動の時間的変化を検討するとともに、TMS と stop signal 課題を組み合わせた研究も行うという点は、これまでにない独創的な点である。

## 2. 研究の目的

本研究計画は、ヒトを対象として、stop signal 課題を用い、非侵襲的脳機能計測法である脳磁図や機能的 MRI と経頭蓋的磁気刺激法 (Transcranial magnetic stimulation: TMS) の併用によって、運動抑制機構の脳内機構を解明するものである。

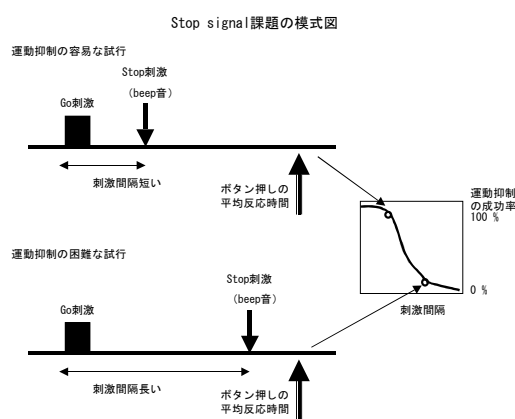
研究の第一段階では、stop signal 課題を遂行中の脳活動を、事象関連脳磁場および次章関連機能的 MRI の計測によって評価し、その発生源推定解析を行うことで、運動抑制に関わる脳部位が前頭前野のなかのどの部位であるかを明らかにする。第二段階では、その部位の機能的意義を確認するために、脳磁図で解明された脳部位をターゲットとして、脳磁場活動が生じているタイミングで事象関連 TMS を与える。その脳部位が運動抑制に機能的に重要であれば、TMS を行うこと

によって (1) Go 課題中に刺激することで運動抑制が生じる、(2) stop 課題中に刺激すると情報処理がかく乱されて運動抑制がブロックされる、ことが予測される。また、運動抑制の時間経過および空間分布を明らかにするために、一次運動野の興奮性の変化についても TMS によって検討する。

## 3. 研究の方法

Stop signal 課題としては、画像刺激コントロール用のソフトウェア (消耗品費) によって作成した視覚性反応課題を用いる。被験者はモニターに提示された 2 種類の Go 刺激に従って、右手または左手でのボタン押しをできるだけ素早く行うように指示される。ただし、Go 刺激のうちの 20 %の試行では、Go 刺激から 50 - 300 ミリ秒後に、beep 音での stop 刺激が提示される。被験者は、beep 音があった試行ではボタン押しを行わない (運動抑制) ように求められる。Go 刺激の直後に beep 音が提示された場合には、運動抑制することは容易であるが、Go 刺激から数百ミリ秒後でボタン押し反応時間の直前に beep 音が提示された場合には運動抑制することはできない (模式図参照)。

この課題を用いて、各種の非侵襲的脳機能イメージング法を用いて、脳活動の時空間的分布や変動を検討した。つぎに、その部位や一次運動野をターゲットとして TMS を行い、それによって行動学的パラメータの変化や運動野興奮性の変化を検討した。



## 4. 研究成果

第一に、本課題遂行中の前頭前野機能の側方性を fMRI で検討した。健常者 13 名を対象とし、stop signal 課題中の脳活動を fMRI で評価した。Go 課題 (全体の 75%) ではスクリーン上の go 刺激に反応して、左か右の手でボタンを押す。Stop 課題 (全体の 25%) では go 刺激後に提示される stop 刺激に反応し

て、ボタンを押す動作を止めるよう教示した。解析には SPM5 を使い、stop 課題のときと go 課題を比較した。前頭前野の賦活部は左右上肢ともに右前頭前野が優位であった。また左右前頭前野の賦活部位を個々人で検討したところ、stop 課題に成功したときと go 課題を比較すると、% signal change は右前頭前野のほうが大きかった。これは、運動抑制に関わる前頭前野機能が右優位であることを示唆する。研究計画当初は脳磁図によって検討する予定であったが、空間分解能の良い fMRI での検討を行い良好な研究結果を得ている。脳磁図でも、まったく同じ課題を用いて、脳活動の時空間特性を検討中である。研究期間内には、脳磁図を用いた研究は予備実験にとどまっているが、今後は検討症例数を増やして、研究成果をあげることが期待される。

TMS 実験としては、画像刺激コントロール用のソフトウェアによって作成した視覚性反応課題を用いた。被験者はモニターに提示された 2 種類の Go 刺激に従って、右手または左手でのボタン押しをできるだけ素早く行うように指示される。ただし、Go 刺激のうちの 20 %の試行では、Go 刺激から 50 - 300 ミリ秒後に、beep 音での stop 刺激が提示される。被験者は、beep 音があった試行ではボタン押しを行わない（運動抑制）ように求められる。Go 刺激の直後に beep 音が提示された場合には、運動抑制することは容易であるが、Go 刺激から数百ミリ秒後でボタン押し反応時間の直前に beep 音が提示された場合には運動抑制することはできない。

個人の脳の解剖学的構造に合わせて定位的に TMS を与えるシステム(ブレインサイト)を利用して、一次運動野に対して、その脳活動が最大になると考えられる時点で、stop signal 課題の遂行中の事象関連 TMS を行った。刺激部位を可能な限り小さくして、TMS での空間分解能を高めるために、超小型の局所刺激用 8 の字コイルを用いる。

10 名の正常被験者に対する実験の結果、右手の運動抑制中には、手の運動野だけではなく、足の運動野の抑制も認めた。これは、運動抑制機構では体部位局在が厳密ではなく、むしろ、全運動野を抑制しているという可能性を示唆している

注意欠陥/多動性障害の児童では、本研究課題で用いる実験パラダイムである stop signal 課題での異常がみられるという報告がある。注意欠陥/多動性障害は、児童の 3-5% に見られ、衝動性や抑制欠如などの行動を示すため、学校教育上の問題となっている。また、その行動パターンが前頭前野の脳損傷患者の症状と類似していることから、前頭前野の機能障害が注意欠陥/多動性障害の発生に関わると推定されている。本研究課題を発展

させて、TMS によって前頭前野の運動抑制機能を非侵襲的に増強させる手法を開発することにつながれば、注意欠陥/多動性障害の治療や訓練に応用可能であり、その社会的意義は大きい。

#### 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 10 件)

① Oishi, N., \*Mima, T., Ishii, K., Bushara, K.O., Hiraoka, T., Ueki, Y., Fukuyama, H., Hallett, M.

Neural correlates of regional EEG power change.

Neuroimage 36, 1301-12 (2007).

② Tamura, Y., Ueki, Y., Lin, P., Vorbach, S., Mima, T., Kakigi, R., \*Hallett, M.

Disordered plasticity in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia.

Brain 132, 749-55 (2009).

③ \*Mima, T.

Social impact of recent advances in neuroscience.

Brain Nerve 61, 18-26 (2009).

④ \*Hanakawa, T., Mima, T., Matsumoto, R., Abe, M., Inouchi, M., Urayama, S. I., Anami, K., Honda, M., Fukuyama, H.

Stimulus-Response Profile during Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation to the Primary Motor Cortex. Cereb Cortex (2009). in press.

⑤ \*Kihara, K., Hirose, N., Mima, T., Abe, M., Fukuyama, H., , Osaka, N.

The role of left and right intraparietal sulcus in the attentional blink: a transcranial magnetic stimulation study. Exp. Brain. Res. 178, 135-40 (2007).

⑥ \*Hirose, N., Kihara, K., Mima, T., Ueki, Y., Fukuyama, H., , Osaka, N.

Recovery from object substitution masking induced by transient suppression of visual motion processing: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. J Exp Psychol Hum Percept Perform 33, 1495-503 (2007).

⑦ \*Matsuyoshi, D., Hirose, N., Mima, T., Fukuyama, H., , Osaka, N.

Repetitive transcranial magnetic stimulation of human MT+ reduces apparent motion perception.

Neurosci Lett 429, 131-5 (2007).

⑧ \*Osaka, N., Otsuka, Y., Hirose, N., Ikeda, T., Mima, T., Fukuyama, H., , Osaka,

M.  
Transcranial magnetic stimulation (TMS) applied to left dorsolateral prefrontal cortex disrupts verbal working memory performance in humans.

Neurosci Lett 418, 232-5 (2007).

⑨ Ueki, Y., Mima, T., Kotb, M. A., Sawada, H., Saiki, H., Ikeda, A., Begum, T., Reza, F., Nagamine, T., \*Fukuyama, H.

Altered plasticity of the human motor cortex in Parkinson's disease.

Ann Neurol 59, 60-71 (2006).

⑩ Ueki, Y., Mima, T., Nakamura, K., Oga, T., Shibasaki, H., Nagamine, T., \*Fukuyama, H.

Transient functional suppression and facilitation of Japanese ideogram writing induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of posterior inferior temporal cortex.

J. Neurosci. 26, 8523-30 (2006).

[学会発表] (計 15 件)

① Abe M, Mima T., Sawamoto N, Urayama S, Aso T, LeBihan D, Fukuyama H

Increased change in water diffusion MRI following low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation

The 16th Scientific Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Toronto, Canada, 24 May, 2008

② Koganemaru S, Mima T., Nakatsuka M, Ueki Y, Fukuyama H, Domen K

The human motor associative plasticity induced through transcallosal connection

The 3rd TMS and tDCS Meeting, Goettingen, Germany, 10 October, 2008

③ Koganemaru S, Mima T., Nakatsuka M, Ueki Y, Fukuyama H, Domen K

Induction of plasticity in the human motor cortex by modified paired associative stimulation through transcallosal tract

The 38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 25 November, 2008

④ Ueki Y, Mima T., Fukuyama H

Differential effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the timing of intention and action

The 38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 25 November, 2008

⑤ Mima T., Tsujimoto T

Directional structure of sensorimotor beta rhythm in monkeys

The 16th International Conference on

Biomagnetism, Sapporo, Japan, 11 August, 2008

⑥ Tabu H, Mima T., Aso T, Fukuyama H. Laterality of human prefrontal cortex function during motor inhibition

The 37th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, California, USA, 13

November, 2007

⑦ Mima, T., Kotb, M., Begum, T., Ueki, Y., Nagamine, T., Fukuyama, H.

Effect of tonic and phasic movements on afferent inhibition of the motor cortex excitability studied by TMS

The 28th International Congress of Clinical Neurophysiology, Edinburgh, Scotland, 21

September, 2006

⑧ Murase, N., Urushihara, H., Shimazu, H., Matsuzaki, K., Nagahiro, S., Yamada, K., Goto, S., Mima, T., Nagamine, T., Fukuyama, H., Kaji, R.

Movement-related field potentials of dystonia recorded in the human pallidum

The 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto, 11

October, 2006

⑨ 井内 盛遠、松本 理器、澤本 伸克、中川 朋一、浦山 慎一、美馬 達哉、三國信啓、穴見 公隆、栗屋 智就、加藤 武雄、福山 秀直、高橋 良輔、池田 昭夫

脳波と機能的 MRI の同時計測 (EEG-fMRI) によるてんかん焦点の同定と関連するネットワークの評価：皮質脳波との比較

第 38 回日本臨床神経生理学会学術大会、神戸、2008 年 11 月 21 日

⑩ 美馬 達哉、Badry R、麻生 俊彦、長峯 隆、福山 秀直

Effects of human hand motor inhibition on the excitability of foot motor area studied by stop signal task

第 31 回日本神経科学会、東京、2008 年 7 月 10 日

⑪ Votinov M、美馬 達哉、阿部 十也、麻生 俊彦、澤本 伸克、篠崎 淳、福山 秀直

Brain representation of human price bidding

第 31 回日本神経科学会、東京、2008 年 7 月 10 日

⑫ 植木 美乃、美馬 達哉、小金丸 聡子、ディナ・ファティファリ、長峯 隆、福山 秀直

大脳一次運動野の脳可逆性における加齢の

影響—連合性対刺激法による検討—

第 49 回日本神経学会総会、横浜、2008 年 5 月 24 日

⑬ 梶 勇人、美馬 達哉、麻生 俊彦、澤本 伸克、福山 秀直

運動抑制における前頭前野機能の側方性

第 30 回日本神経科学大会、横浜、2007 年 9 月 10 日

⑭ 阿部 十也、美馬 達哉、浦山 慎一、麻生 俊彦、澤本 伸克、福山 秀直

拡散強調画像法を用いた反復経頭蓋磁気刺激後の脳皮質水拡散能の変化

第 29 回日本神経科学大会、京都、2006 年 7 月 13 日

⑮ 花川 隆、美馬 達哉、松本 理器、Faruque Reza、井内 盛遠、本田 学、福山 秀直

経頭蓋磁気刺激による運動野神経活動強度依存性変化の磁気共鳴機能画像的研究

第 29 回日本神経科学大会、京都、2006 年 7 月 12 日

[その他]

ホームページ等

<http://hbrc.kuhp.kyoto-u.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

美馬 達哉 (Mima Tatsuya)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：20324618

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

長峯 隆 (Nagamine Takashi)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：10231490