

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K10759

研究課題名(和文) ヒト脊髄内の代替神経システムを強化する新しい運動機能回復法の開発

研究課題名(英文) Plasticity of cervical interneurons and recovery of motor function

研究代表者

中島 剛 (NAKAJIMA, TSUYOSHI)

杏林大学・医学部・講師

研究者番号：60435691

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、運動系下行路の再構築の基盤となるヒト介在ニューロンの活動励起と、その可塑性を促す神経リハビリテーション法を開発することにある。特に、随意運動の困難な場合でも、錐体路長期増強を誘導できる介入方法について検討した。その結果、当該脊髄可塑性誘導法は、運動麻痺患者においても遂行可能な運動の脳内想起(運動イメージ)と組み合わせることにより、錐体路間接経路に長期増強効果を生み出し、運動機能を改善させる可能性があることと示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、外部刺激による脊髄神経回路網への可塑性誘導法の開発し、運動機能再建のための新たな神経リハビリテーション法を検討するものである。当該脊髄可塑性誘導法は、当初、筋の活動を多少起こせる方のみが対象であった。しかしながら、今回、随意運動が極度に困難な方でも、運動を脳内に想起することさえできれば、脊髄に可塑性誘導できることがわかり、当該症例でも運動機能を改善させる可能性があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：It remains unclear whether motor imagery influences corticospinal (CST) excitation mediated via cervical interneurons, which may be important for functional motor recovery in animals. To investigate this, we examined the spatial facilitation of motor-evoked potentials (MEPs) induced by combined stimulation (CS) of CST and peripheral nerves. Transcranial magnetic stimulation (TMS) to motor cortex and electrical stimulation of ulnar nerve at wrist (NERVE) were delivered separately or in combination with 10 ms of inter-stimulus intervals. During motor imagery of elbow flexion, CS facilitated MEPs, compared to the summation of responses obtained with either only TMS or NERVE. The enhancement was larger than control task. The findings suggest that motor imagery facilitates CST excitation, mediated by cervical interneurons. Thus, motor imagery may be a useful tool for contributing motor reacquisition.

研究分野：神経生理学

キーワード：神経リハビリテーション 脊髄可塑性 運動イメージ 皮質脊髄路 介在ニューロン

1. 研究開始当初の背景

疾病や外傷で脊髄に障害が生じると、それに付随して運動機能は低下し、四肢に重篤な運動麻痺を呈する場合がある。この機能回復には、適切で効果的なリハビリテーションを行うことが重要である。脊髄には運動および感覚経路が存在するが、一部、脳から脊髄へ下行路が残された不全損傷者において、リハビリテーション効果が高いことが知られている。これらの事実は、脊髄をはじめとする神経回路網の残存機能や、代償機構を積極的に利用することにより、運動機能の回復を飛躍的に高められることを示している。

従来、脊髄は脳との連絡のための単なる中継装置と考えられ、そこでの情報処理については注目されてこなかった。例えば、運動皮質から脊髄への運動経路を考えた場合、上部頸髄(第3-4頸髄)に存在する脊髄固有ニューロン(PN)系は、サルにおいて、腕の近位筋運動(肩、肘運動)に関与している。しかし、錐体路障害後、手指の巧緻運動回復にも関わる。一方、ヒトでは、系統発生的に直接路が発達し、PN系の活動性は弱いと考えられている。よって、この系を脊髄障害患者に応用する際、1. PNシステムを強く賦活化し、2. 可塑性誘導を引き起こすことが上肢運動回復の鍵となる。近年、我々は、健常者を対象に、非侵襲的脊髄刺激法を開発し[経頭蓋磁気刺激と末梢神経刺激の組み合わせ刺激法: RCS]、PNシステムが可塑的性質(シナプス強化など)を持つのか、という新たな試みを始めている。例えば、上述のRCSを10分間程度与えると、錐体路を神経バイパスする間接路に可塑性誘導を引き起こすことができる。しかしながら、いまだ、脊髄障害患者への応用とその適応可能性については、まったくわかっておらず、患者の上肢運動機能回復にどの程度貢献するのかは不明である。

2. 研究の目的

本研究は、運動系下行路の再構築の基盤となるヒトPNシステムの活動励起と、その可塑性を促す神経リハビリテーション法を開発する。特に、脊髄障害患者に対する適応可能性について重点的に検討する。

3. 研究の方法

被験者は、健常成人、頸椎性頸髄症および不全脊髄損傷患者であった。研究への参加については、Helsinki条約を遵守し、実験内容等を説明したのち、同意を得た。

健常者における可塑性研究では、その刺激訓練中(前述のRCS)被験者はわずかな筋収縮を行い、介在ニューロン系を含む中枢神経系の背景活動を高めておく必要があった。しかしながら、脊髄障害患者では、そもそも筋収縮自身、困難であり、方法論を改良する必要がある。そこで、本研究課題では、運動麻痺患者においても遂行可能である随意運動の脳内想起(運動イメージ)に着目し、運動イメージが頸髄介在ニューロンの活動を励起し、RCSと組み合わせることにより、PNシステムに可塑性を誘導できるのかについて検討を加えた。具体的には、被験者には肘の屈曲運動の運動イメージを行ってもらい、その間に末梢神経(尺骨神経を手首レベルで刺激)と錐体路刺激(頭皮上から運動野の上肢領域へ経頭蓋的磁気刺激(TMS)を行う)のRCSの介入を行った。末梢神経-TMSの刺激間隔は10ミリ秒であり(神経刺激先行)、その刺激を0.2 Hzで10分間

続けた。この効果を記録するため、上腕二頭筋(BB)、浅指屈筋(FDS)、総指伸筋(EDC)および第一背側骨間筋の表面筋電図記録をおこなった。そして、介入前後で、1. 単発錐体路刺激(TMS)を行い、運動誘発電位(MEP)振幅による評価、2. 末梢神経-TMS刺激(10ミリ秒間隔)によって得られるMEPの空間的促通試験による評価、によって、錐体路および間接経路の長期増強効果を判定した。

4. 研究成果

(1)運動イメージがPNシステムに及ぼす影響：最適刺激パラメータを定義する基礎研究

本研究課題では、随意運動の困難な場合でも、錐体路長期増強を誘導できる介入方法について検討した。まずその基礎研究として、運動麻痺患者においても遂行可能な運動イメージに着目して、PN系の興奮性を高めるのかについて、ヒト電気生理学的手法を用いて、健常者を対象に検討した。

この電気生理学的手法(空間的促通法)は、上部頸髄に位置する介在ニューロンが1. 運動野上肢領域から入力を受けること、さらには同じニューロンが、2. 末梢性感覚入力を強く受けること、を利用する。この特性により、組み合わせ刺激(1+2)で誘発筋電図の増強が起これ、これが介在ニューロンの活動を反映すると考えられている。本実験では、運動イメージ課題とコントロール課題(運動イメージなし)を行っている最中に、運動野経頭蓋的磁気刺激/末梢神経刺激(尺骨神経)の刺激間隔をシステムティックに変更し(6-15ミリ秒間隔)、BBに対する間接路の活動が最も顕著に観察できる条件を検討した。

その結果、刺激間隔が7.5ミリ秒付近から、BB誘発筋電図の空間的促通効果が観察されはじめ、10ミリ秒付近で最大促通量となった。その後、12および15ミリ秒間隔では、徐々にその促通効果は減弱していった。最も短い刺激間隔(7.5ミリ秒)で生じる空間的促通効果は、BBの運動ニューロンが存在する髄節(第5-6頸髄)付近の髄節内介在ニューロンの活動を反映したものと推察できる。よって、最大促通量が得られた10ミリ秒付近の髄節レベルは、第5-6頸髄のそれよりも上部の頸髄介在ニューロン(おそらく第3-4頸髄)の活動を反映していると考えられた。これらの結果から、運動イメージの際、介在ニューロンの活動を引き出す最適刺激パラメータが定義された。

(2)運動イメージがPNシステムに及ぼす影響：脊髄障害患者における検討

本研究課題は、上述の最適刺激パラメータをもとに、脊髄障害患者を対象に、運動イメージがPN系の興奮性を高めるのかについて検討を加えた。被験者は頸髄症患者と不全脊髄損傷者であった。上述のように錐体路刺激(TMS)と末梢神経刺激(尺骨神経の電気刺激: NERVE, 運動閾値の0.75倍の強度)を組み合わせ与える(CS、NERVEが10ミリ秒先行)と、2つの単独刺激による誘発筋電図の単純和より大きくなることが知られている(空間的促通効果)。これは、両刺激による入力収束することにより、頸髄PNの発火確率が上昇するため、PNが賦活化していると促通効果は更に大きくなる。被験者は、この刺激中に肘屈曲運動をイメージし、これによる促通量の変化を観察した。その結果、頸髄障害患者が運動をイメージすると、イメージを行わないコントロールに比して空間的促通効果は増大した。上述のように、10ミリ秒というCSの刺激間隔を考えれば、おそらく頸髄INの賦活化によるものと考えられた。今回の結果は、脊髄に障害があつた場合でも、運動イメージにより頸髄IN系の興奮性を増大させることがわ

かった。

(3) 運動イメージと RCS を組み合わせた PN システムの長期増強効果

本研究課題は、上述の結果をもとに、10 分間の RCS が、PN 系の伝達効率が長期的に増強するのか、について検討を加えた。我々の先行研究では、RCS 中、標的とする筋が活動していない場合（安静状態）この増強効果は減弱する（長期的抑圧効果）。よって、随意運動の困難な麻痺筋への応用は難しかった。そこで標的筋が安静状態でも、錐体路の長期増強を誘導できる介入方法を模索する必要があった。そこで運動イメージに着目し、その間に RCS を行うこととした。

その結果、運動イメージ中、運動野と末梢神経の刺激効果が PN 上で加重する刺激間隔（10 ミリ秒）を用い、両者の組み合わせ刺激を 5 秒に 1 回、10 分間（トータル 120 回）を繰り返すと、RCS 終了後も、運動野単独刺激の効果（MEP によって評価）が 60 分程度、増強することが観察された。また、各種コントロール実験の結果、この効果は、錐体路間接経路の伝達効率の変化によって生じたと考えられた。

これらの結果より、当該脊髄可塑性誘導法は、運動イメージの利用により、錐体路興奮を増大させ、運動機能を改善させる可能性があることも示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Irie S, Nakajima T, Suzuki S, Ariyasu R, Komiyama T, Ohki Y	4. 巻 124
2. 論文標題 Motor imagery enhances corticospinal transmission mediated by cervical premotoneurons in humans.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 86-101
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/jn.00574.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakajima T, Suzuki S, Zehr EP, Komiyama T	4. 巻 125
2. 論文標題 Long-lasting changes in muscle activation and step cycle variables induced by repetitive sensory stimulation to discrete areas of the foot sole during walking.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 331-343
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/jn.00376.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Nakajima T, Ohtsuka H, Irie S, Suzuki S, Ariyasu R, Komiyama T, Ohki Y	4. 巻 125
2. 論文標題 Visual information increases the indirect corticospinal excitation via cervical interneurons in humans.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 828-842
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/jn.00425.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sasada S, Tazoe T, Nakajima T, Omori S, Futatsubashi G, Komiyama T	4. 巻 125
2. 論文標題 Arm cycling increases the short-latency reflex from ankle dorsiflexor afferents to knee extensor muscles.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 110-119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/jn.00299.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Dai W, Nakagawa K, Nakajima T, Kanosue K	4. 巻 15
2. 論文標題 Determinants of Neural Plastic Changes Induced by Motor Practice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 613867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中島 剛、小宮山伴与志	4. 巻 26
2. 論文標題 歩行のヒト脊髄神経機構：皮膚感覚による反射制御とその機能	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本運動生理学雑誌	6. 最初と最後の頁 19-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki S, Nakajima T, Irie S, Ariyasu R, Ohtsuka H, Komiyama T, Ohki Y	4. 巻 32
2. 論文標題 Subcortical contribution of corticospinal transmission during visual guided switching movement of arm	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 380-396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhab214	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohtsuka H, Nakajima T, Komiyama T, Suzuki S, Irie S, Ariyasu R	4. 巻 127
2. 論文標題 Execution of natural manipulation in the air enhances the beta-rhythm intermuscular coherences of the human arm depending on muscle pairs.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 946-957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jn.00421.2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Ito S, Nakagawa K, Nakajima T, Itera M, Kanosue K
2. 発表標題 Characteristics of upper limb stretch reflex in wrestlers.
3. 学会等名 Society for Electromyography and Kinesiology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suzuki S, Nakajima T, Irie S, Ariyasu R, Ohtsuka H, Komiyama T, Ohki Y
2. 発表標題 Assessing indirect corticospinal excitation during visually guided switching movements of the arm
3. 学会等名 第43回日本神経科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakajima T, Ohtsuka H, Irie S, Ariyasu R, Komiyama T, Ohki Y
2. 発表標題 Visual stimulation-induced facilitation of indirect cortico-motoneuronal excitation in human.
3. 学会等名 第42回日本神経科学会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Irie S, Nakajima T, Suzuki S, Ariyasu R, Komiyama T, Ohki Y
2. 発表標題 Imagination of movement enhances the indirect cortico-motoneuronal excitation mediated via cervical interneurons in human.
3. 学会等名 第42回日本神経科学会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Irie S, Nakajima T, Suzuki S, Ariyasu R, Komiyama T, Ohki Y
2. 発表標題 Motor imagery increments the cortico-motoneuronal excitation mediated via presumed cervical interneurons in humans.
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suzuki S, Nakajima T, Irie S, Ariyasu R, Ohtsuka H, Komiyama T, Ohki Y
2. 発表標題 Modulation of indirect corticospinal excitation prior to visually-guided online adjustment of target reaching movement
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ariyasu R, Nakajima T, Irie S, Suzuki S and Ohki Y
2. 発表標題 Color-specific plasticity of visual pathway to early visual cortices after the repetitive combined color vision and transcranial magnetic stimulation
3. 学会等名 The 41 th Annual meeting of Japan Neuroscience society
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohtsuka H, Suzuki S, Irie S, Ariyasu R, Komiyama T, Nakajima T
2. 発表標題 Modulation of intermuscular electromyogram coherences in human upper limb during natural manipulation task
3. 学会等名 The 41 th Annual meeting of Japan Neuroscience society
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakajima T, Ohtsuka H, Irie S, Ariyasu R, Komiyama T, Ohki Y
2. 発表標題 Visual stimulation facilitates cervical interneuron systems mediating corticospinal excitation to motoneurons in arm muscles
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohtsuka H, Suzuki S, Irie S, Ariyasu R, Komiyama T, Nakajima T
2. 発表標題 Enhancement of intermuscular electromyogram coherences in human upper limb during natural manipulation task
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sasada S, Yamaguchi T, Ishi T, Nakajima T, Endoh T, Komiyama T
2. 発表標題 Involuntary changes in leg cycling cadence following transcutaneous spinal direct current stimulation
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笹田周作, 遠藤隆志, 中島剛, 小宮山伴与志, 石井智也
2. 発表標題 脊髓直流電流刺激によるサイクリング位相依存的な皮膚反射の修飾
3. 学会等名 第73回日本体力医学会
4. 発表年 2018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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------