

平成 21 年 5 月 15 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
研究期間：2007 年度～2008 年度
課題番号：19500434
研究課題名 (和文) 機能的 MRI を用いた脊髄損傷者の運動野に関する機能的研究
研究課題名 (英文) An f-MRI study of the primary motor cortex after chronic spinal cord injury
研究代表者 生駒 一憲 (Katsunori Ikoma) 北海道大学・北海道大学病院・教授 研究者番号：70202918

## 研究成果の概要：

機能的 MRI (fMRI) を用いて、脊髄損傷者群と健常対照者群の脳運動関連領域を比較した。脊損群では、足趾に運動指令を送る部分や足趾が動いていると理解する部分、一時的に記憶を維持する部分の活動が低下する傾向にあった。しかし、タイミング課題では、脊損群に積極的に運動遂行させる領域と足趾を屈曲するタイミング記憶する部分に活動増加が見られた。脊損群にとって、これらの運動を組み合わせ足趾の身体イメージと運動関連領域を温存することが必要である。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：リハビリテーション医学

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：脊髄損傷、脊髄再生医療、リハビリテーション、fMRI、ワーキングメモリ、ミラーニューロン、前頭眼野、帯状回運動野

## 1. 研究開始当初の背景

最近の研究では、麻痺した手足に対する運動野の脳の可塑性が話題となっている。脊損者の運動野に関しても何らかの変化が生ずることが予想される。

## 2. 研究の目的

今回、我々は、前頭葉と運動野の係わり合いにおいて脊損者と健常者の脳活動の比較を行い、脊髄再生医療の開始後のリハビリテーションの指針を得ることを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1)対象は、脊髄損傷患者（以下脊損群）は、男性 8 名女性 2 名の計 10 名、障害部位は、

全例 Frankle A の完全麻痺で、第 4 胸髄から第 1 腰髄である。測定日年齢は  $33.0 \pm 5.0$  才、受傷日年齢は  $25.6 \pm 4.3$  才で、受傷後  $7.4 \pm 2.3$  年を経過していた。健常者群は、男性 9 名女性 1 名の 10 名で、測定日年齢は  $31.2 \pm 5.6$  才である。すべての被験者は、北海道大学医学研究科・医学部医の倫理委員会の審査に基づくアンケート調査と十分な説明の後、同意書に署名の上、ボランティアとして今回の測定に参加した。(2)測定は、症例を fMRI 装置に背臥位姿勢にてプリズムめがねをかけ装置外のスクリーンに映し出された映像指示に従い課

題を行った。fMRI 装置は、GE 製 MRI スキャナ Signa Lightning を用い、この課題遂行時の脳の活動を、MATLAB にて解析を行った。(3)MRI 設定は、TE40、TR3000、フリップ角度 90、ウィンドウスライス 4.0、スペーシング 1.0、全脳を 22 スライスとし、1 セッション 4 分間に 80 回の撮像を行う設定とした。

#### 4. 研究成果

##### (1)実験 1

##### 手指、足趾の単純繰り返し運動における運動野賦活の相違について

- ① 目的 視覚刺激を用いて、手指・足趾に関わる 1 次運動野の活動域を求めること。
  - ② 方法 課題は、脳を休める「点を見つめる。」課題（以下固視課題）を含め行った。
    1. 固視課題を 30 秒間
    2. 手指を握る動作の映像が映し出されるのに合わせて手指を握る動作 30 秒間
    3. 固視課題を 30 秒間
    4. 足趾を握る動作の映像が映し出されるのに合わせて足趾を握る動作 30 秒間
    5. 固視課題を 30 秒間
    6. 手指を握る動作の映像が映し出されるのに合わせて手指を握る動作 30 秒間
    7. 固視課題を 30 秒間
    8. 足趾を握る動作の映像が映し出されるのに合わせて足趾を握る動作 30 秒間
- 計 4 分間の課題を行った。



図 1 2.6. の課題

映像指示とともに手指の屈伸を繰り返す。



図 2 4.8. の課題

映像指示とともに足趾の屈伸を繰り返す。

課題中、健常者群は実際に手指と足趾を屈伸する動作を、脊損群は実際に手指を屈伸する動作を行うことと足趾を屈伸するよう努力することを指示された。

すべての課題は、「手指運動時の脳活動」と「固視課題」、「足趾運動時の脳活動」と「固視課題」の差分にて表した。

用いたデータは、MATLAB 上において有意差 ( $p < 0.0001$ ) があるデータのみ使用した。

③結果 最初に、「足趾運動時の脳活動」と「固視課題」の差分は、図 3 のような結果を得た。健常者では、足趾に相当する運動野の著しい活動の増加を認めたが、脊損群では脳活動が低下した。また、健常群と比較し補足運動野の活動が増加し、足趾に相当する感覚野の活動が著しく増加した。

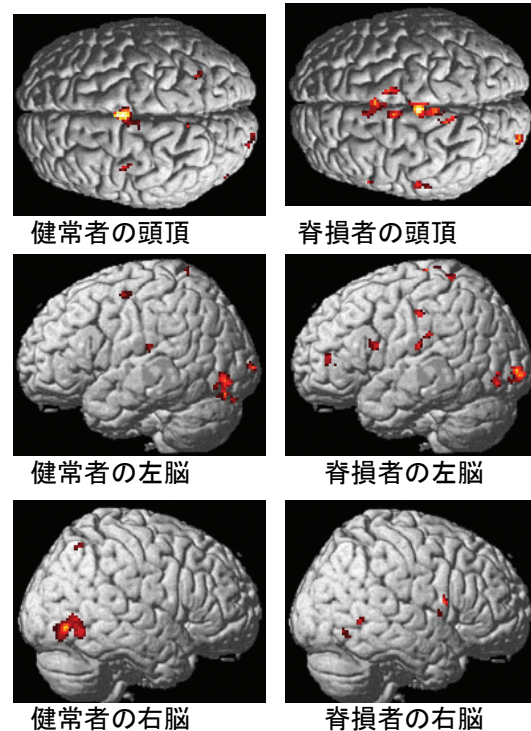


図 3 足趾の運動時の脳活動

左が健常者、右が脊損者。頭頂は、左が前方、右が後方となる。

「手指運動時の脳活動」と「固視課題」の差分に関しては、図 4 のような結果を得た。手指運動時の脳活動では、健常群・脊損群ともに手指に相当する運動野の部分に著しい脳活動の賦活が認められた。

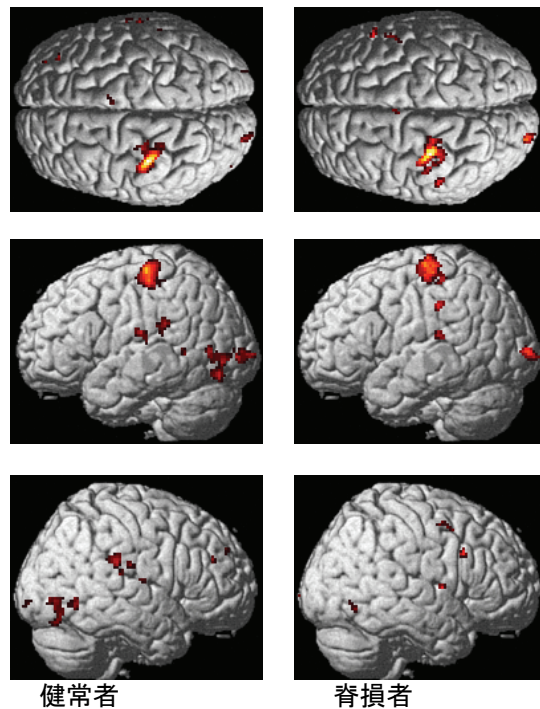


図 4 手指の運動時の脳活動

頭頂は、左が前方、右が後方となる。

(2)実験 2

手指、足趾の一人称イメージによる模倣運動における運動野賦活の相違について

① 目的 手指・足趾に関わるワーキングメモリとミラーニューロン等の前頭葉の運動による賦活状態を見る。

② 方法 スクリーン上の一人称イメージの手指・足趾の動きを模倣する。

模倣動作の基本は、手指・足趾を軽く伸展した状態から第1指・趾を屈曲した後、残りの4指・趾を屈曲し、引き続き全指・趾を軽く伸展に戻す一連の動作とした(図5)。

スクリーン上に投影される動作は、動作を予測させないように不定のリズムで行った。一つの模倣動作は、30秒間行い、一回当たりの握る動作は、30秒間に14回行った。

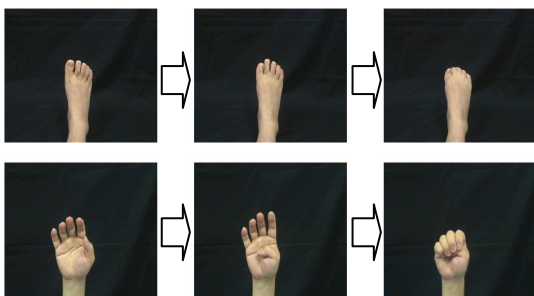


図5 模倣動作の基本パターン  
上図が足趾、下図が手指の基本動作パターン



図6 固視課題



図7 足(動)



図8 足(見)



図9 手(動)



図10 手(見)



図11 手(想)



第1セッション



第2セッション



第3セッション

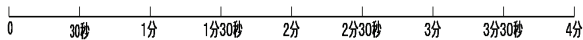


図12 模倣による賦活変化 視覚課題  
それぞれ4分間の撮像を計3回行った。

投影像の基本パターンは、

1. 「・」～中心に現れた「点」を「固視」する固視課題。この撮像を脳の活動を抑えるすべての比較の基本とした(図6)。
2. 足の映像に「動」～投影像に従って実際に足趾を握る動作課題(図7)。
3. 足の映像に「見」～動いている投影像を見つめる課題(図8)。
4. 手の映像に「動」～投影像に従って実際に手指を握る動作課題(図9)。
5. 手の映像に「見」～動いている投影像を見つめる課題(図10)。
6. 手の映像に「想」～動いている手指の投影像を見ながら自分の手を動かすことをイメージするイメージ課題(図11)、とした。

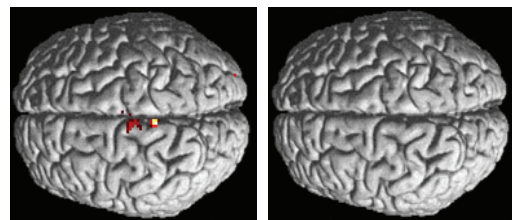
この1.から6.までの6種類の動作が、それぞれ4回含まれるよう工夫し、3つのセッションを組み立てた(図12)。この時、「動」「見」「想」は、各々お互いに脳賦活に影響を与えないよう、連続した動作として投影されないよう工夫を行った。

動作模倣において、健常者群は実際に手指と足趾を屈伸する動作を、脊損群は実際に手指を屈伸する動作を行うことと足趾を屈伸するよう努力することを指示した。

すべての課題は、「足趾を実際に動かす、または動かそうと努力する運動時の脳活動」と「固視課題」、「手指を実際に動かす運動時の脳活動」と「固視課題」、および「手指を動かそうとイメージする運動時の脳活動」と「固視課題」、そして「投影された手指運動を見つめる時の脳活動」と「固視課題」、「投影された足趾運動を見つめる時の脳活動」と「固視課題」の差分にて表した。

用いたデータは、MATLAB上において有意差( $p < 0.0001$ )があるデータのみ使用した。③結果 図13は、足趾を実際に動かす、または動かそうと努力する運動時の脳活動と固視課題の差分を表したものである。

左の健常者群では、足趾に相当する運動野と感覚野の活動亢進を認める。しかし、右の脊損者群では、活動が見られなかった。



健常者群

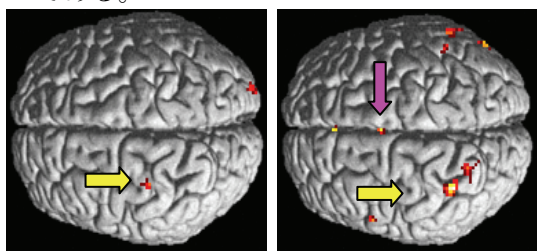
脊損群

図13 足趾の運動における脳活動の比較  
左側が前方、右側が後方に当たる。

図14は、手指を実際に動かす運動時の脳活動と固視課題の差分を表したものである。図左の健常者群は、手指に相当する運動野に活動の亢進がある。しかし、図右の脊損群の図では、健常群と同じ部位に活動を認めず、その後方の手指の感覚野と補足運動野に相当する部分の活動亢進があった。

図15は、手指を動かそうとイメージする運動時の脳活動と固視課題の差分を表した図である。図左、健常者群では、前頭前野背外側部いわゆるワーキングメモリの活動が亢進した。また、健常者群、脊損者群ともに補足運動野の活動亢進があり、特に脊損者群で活動が著しかった。

図16は、投影された足趾運動を見つめる時の脳活動と固視課題の差分を表したものである。

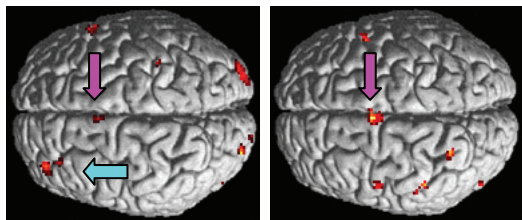


健常群

脊損群

図14 手指の運動における脳活動の比較

左側が前方、右側が後方に当たる。健常群は手指の運動野が活動（図左の黄矢印）するが、脊損群では手指に相当する感覚野（図右の黄矢印）と補足運動野（図右の紫矢印）に活動の亢進があった。

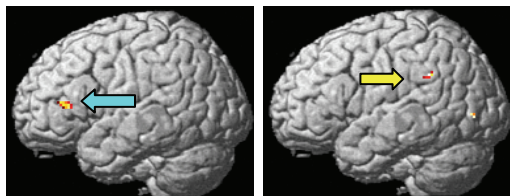


健常群

脊損群

図15 手指の運動イメージの比較

左側が前方、右側が後方に当たる。健常群は前頭前野背外側部の活動亢進（図左の水色矢印）し、脊損群では補足運動野の活動亢進（右図の紫矢印）が著しい。



健常群

脊損群

図16 足趾運動を見つめる時の比較

健常群では、下頭前回（図左の水色矢印）、脊損群では、下頭頂小葉（図左の黄色矢印）の活動が亢進した。

### (3)実験3 手指、足趾のタイミングを推論する運動における運動野賦活の相違について

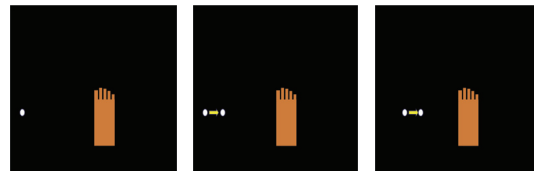
①目的 視覚刺激を用い手指、足趾の運動タイミングに関わる前頭葉の活動に焦点を絞って運動による賦活状態を見た。

②方法 課題は、脳を休める「点を見つめる。」課題を含めながら行った。この課題を固視課題とする。この点は、これから説明する、足または手の内側縁の部分に当たり、飛んできたボールが当たる部分となる。

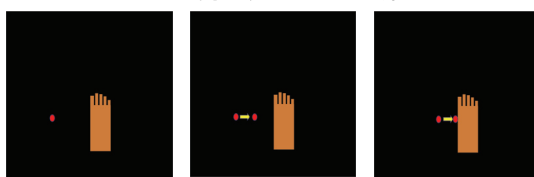
まず、12秒間の装置準備時間を兼ねた固視課題の後、スクリーン上に投影された背景に現れた白いボールがスクリーン中央右手にある手または足の画像に向かって等速度で跳んで来るプログラムを作成した。

被験者は、左から向かって来るボールを注意するも、固視点があった部位を4分間の測定中終始固視するよう指示された。

スクリーン上、左に現れたボールは、図中央に内側の縁を合わせた足または手に向かって飛んでくる。ボールは、ボールが出現した点と足または手の内側縁の midpoint まで飛んできた時に消える（図17赤い点）。しかし、被験者は、消えたボールが足または手の内側縁に接触する瞬間を予測し、手の場合はボタン押し、足の場合は、握る努力をするよう指示される。ボールは、30秒間に15回程度現れるようプログラムし、被験者に予測されないよう現れる時間と飛ぶ速度はランダムに変化するようプログラムを行った。



左にボール出現 足に向いて飛んでくる



midpointでボールが消える（左図赤点）

縁に接触した瞬間にボタン押し

または、握る。

図17 向かって来るボールのパターン

被験者は、最初の準備時間の固視点のあった部位を固視するよう指示される。左に現れたボールは、足に向かって飛び、midpointで消える。被験者は、消えたボールが足の縁に衝突する瞬間に足趾を握るように、または、手の場合は、あらかじめ手元にセットされたボタンを押すよう指示される。

投影像の基本パターンは、

1. 「・」～中心に現れた「点」を「固視」する固視課題。この撮像を脳の活動を抑えるすべての比較の基本とした。
2. 足の映像に「動」～向かってくるボールに合わせ実際に足趾を握る動作課題 30秒間。
3. 足の映像に「見」～動いている投影像を見つめる課題 30秒間。
4. 手の映像に「動」～向かってくるボールに合わせ実際に手指でボタンを押す動作課題 30秒間。
5. 手の映像に「見」～動いている投影像を見つめる課題 30秒間、とした。

各々の基本パターンを組み合わせ、お互いの脳の賦活を妨害しないよう工夫を行った(図18の1.2.)。

### パターン設計

fMRI装置にて背臥位姿勢より視野角度にて、中心点を足または手の映像の内側辺に設定した。ボールの直径は0.3度、出現場所は中心点である足または手の映像の内側辺から4.0左方向、消失点は同じく2.0左方向、手の高さは2.3度、手の幅は1.0度、足の高さは2.3度、足の幅は1.0度に設計した。

#### 第1セッション

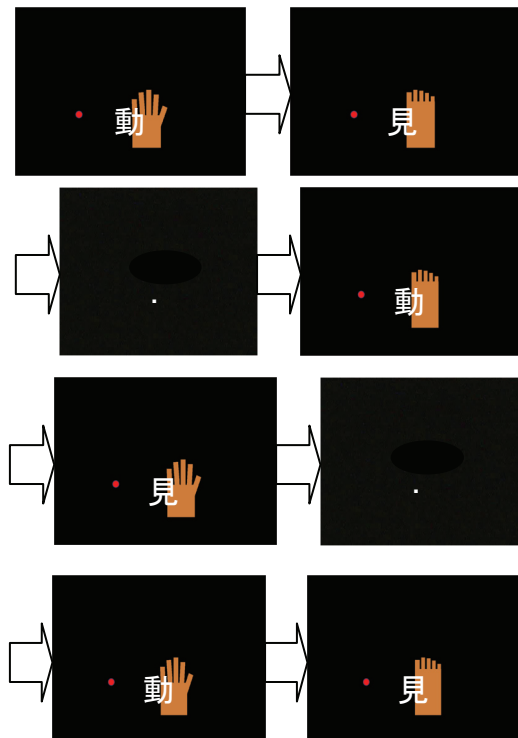


図18.1 第1セッション

第1セッション、第2セッションの2セッションの測定を行った。被験者は、固視点を測定中終始見るよう指示された。

#### 第2セッション

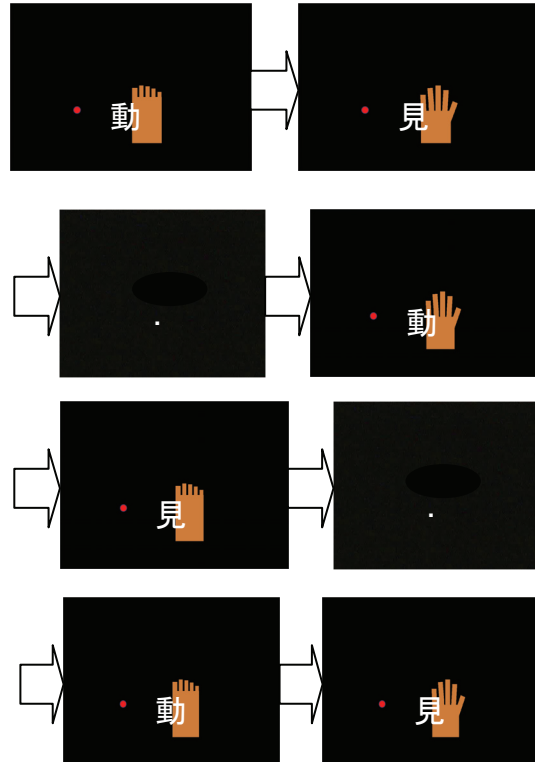


図18.2 第2セッション

今回の設定は、1セッション4分間に80回の撮像を行う設定とし、計2セッションの撮像を行った。

#### ③結果

図19は、足趾の運動における脳活動の比較を示す。頭頂では、健常群に足趾に相当する運動野の賦活が認められる。しかし、脊損者群では足趾に相当する部位の賦活が少なかった。また、脊損者群では、右脳の前頭眼野に著しい活動性の亢進が認められたが、健常群では認められなかった(図20)。

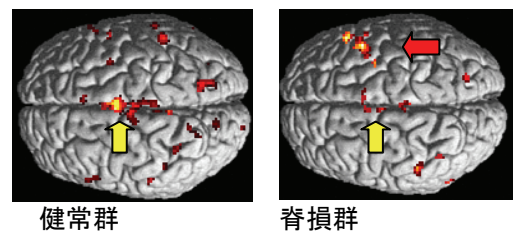
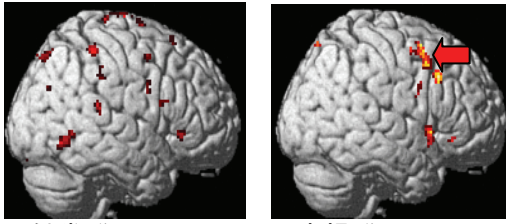
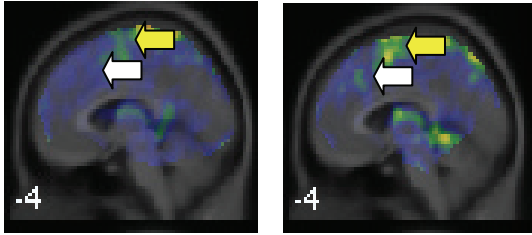


図19 頭頂部の足趾運動の脳活動の比較  
左が健常者、右が脊損者。頭頂は、左が前方、右が後方となる。頭頂では、健常群に足趾に関する運動野(図左の黄色矢印)の賦活が認められる。しかし、脊損者群では足趾に相当する運動野(図右の黄色矢印)の賦活が少ない。



健常群 脊損群  
 図 20 右脳の足趾運動の脳活動の比較  
 脊損者群では、右脳の前頭眼野の著しい亢進が認められた（右図の赤矢印）。



健常群 脊損群  
 図 21 下肢運動時の脳活動の比較  
 白矢印部分が帯状回運動野。健常群の活動は低下しているが脊損群は増加している。また、補足運動野も健常群と比較して脊損群では活動が増加している。

図 21 は、矢状面での比較である。脊損群では、帯状回運動野の活動が増加し、補足運動野の活動も増加していた。

#### (4) 機能的MRIを用いた脊髄損傷者の運動野に関する研究の考察

今回、健常者群と脊損者群に対し3種類の運動を行い、fMRIを用いて運動野の活動に関して研究を行った。

足趾の第一次運動野に関しては、脊損者群は、実験1、実験2、実験3ともに著しい活動の低下が生じていたと考える。特に、実験2の模倣による測定では、脊損者群の足趾の運動野に相当する部位は、マップ上活動を生じなかった。また、足趾を認識するミラーニューロンの活動低下も見られた。しかし、実験1では、足趾に相当する運動野の賦活は減少していたものの、補足運動野の活動増加が見られた。また、実験3では、下肢運動のタイミングを図る右脳前頭眼野の著しい活動が認められ、また帯状回運動野、補足運動野の活動増加も認めた。

これらの結果より、実際に足趾に筋肉に指令を出力する第一次運動野の活動は非常に低下しているものの、その上位中枢と考えられる補足運動野および運動前野・前頭眼野の活動は残存しているものと考えられる。

しかし、実験2でみられたように障害の無い筈である、手の運動においても身体イメージにおいてもワーキングメモリの活動低下が見られ、全身的な身体イメージの形成低下

が考えられる。したがって、脊損群にとって、これら運動を組み合わせ足趾の身体イメージと運動関連領域を温存することが必要である。

本邦において、脊損群を対象とした測定は皆無であり、これは貴重な知見であると考えられる。

今後、脊髄再生医療開始後の治療プログラム作成の重要な指針と成り得ると考える。

#### 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 2 件)

- ① Hiroshi Yokoi, Kaori Kita, Tatuhiro Nakamura, Ryu Kato, Alejandro Hernandez, Tamio Arai, Katsunori Ikoma, Tamaki Miyamoto, Hitoshi Makino, Takeya Ito: Mutually Adaptable EMG Devices for Prosthetic Hand, International Journal of Factory Automation, Robotics and Soft Computing, Issue 1, pp.74-83, 2009
- ② 横井浩史, 加藤龍, アレハンドロ・ヘルナンデス・アリエタ, 新井民夫, 生駒一憲, 宮本環, 牧野均, 伊藤武哉, 大西隆, 兪文偉: 個性適応機能を有する筋電義手に関する研究. PO アカデミージャーナル 15(2): 83-92, 2007

[学会発表] (計 1 件)

牧野均, 生駒一憲: fMRI を用いた慢性期対麻痺患者の運動野に関する研究. 第 43 回脊髄障害医学会, 2008 年 11 月 7 日, 札幌市

[図書] (計 1 件)

Hiroshi Yokoi, Kaori Kita, Tatuhiro Nakamura, Ryu Kato, Alejandro Hernandez, Tamio Arai, Katsunori Ikoma, Tamaki Miyamoto, Hitoshi Makino, Takeya Ito: Mutually Adaptable EMG Devices for Prosthetic Hand, INTERNATIONALSAR, Resent advances in Control Systems, Robotics and Automation Third edition Volume 2, pp.27-38, 2009

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

生駒一憲 (Katsunori Ikoma)  
 北海道大学・北海道大学病院・教授  
 研究者番号: 70202918

##### (2) 研究分担者 なし

##### (3) 連携研究者 なし

##### (4) 研究協力者

牧野均 (Hitoshi Makino)  
 北海道大学・大学院医学研究科・院生