

平成 21年 5月 21日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19700464
 研究課題名（和文）ヒト脊髄運動ニューロンに対する Hebb 則に基づく連合性ペア刺激の効果
 研究課題名（英文）Paired associative stimulation of human spinal motoneuron based on a Hebbian mechanism
 研究代表者
 高橋 真（TAKAHASHI MAKOTO）
 広島大学・大学院保健学研究科・助教
 研究者番号：50435690

研究成果の概要：本研究は脊髄運動ニューロンに対して、経頭蓋磁気刺激と末梢神経電気刺激の2つの刺激を Hebb 則に基づき一定の時間差、刺激強度で組み合わせた連合性ペア刺激 (Paired associative stimulation) を行うことで、皮質脊髄路と脊髄運動ニューロン間のシナプス伝達効率を可塑的に変化させることが明らかとなった。また、一側の運動野に対して PAS を行うことで非刺激側である対側運動野の興奮性を変化させることが明らかとなった。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2007年度 | 2,000,000 | 0 | 2,000,000 |
| 2008年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,200,000 | 360,000 | 3,560,000 |

研究分野：総合領域

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：経頭蓋磁気刺激，連合性ペア刺激，Hebb 則，可塑性，リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

(1) 「シナプス前細胞からの興奮性入力とシナプス後細胞が興奮する時間的前後関係に応じて、そのシナプスの伝達効率が増強もしくは減弱する」という Hebb 則に基づき、経頭蓋磁気刺激と末梢神経電気刺激の2つの刺激を一定の時間差で運動野に到達するように組み合わせた連合性ペア刺激 (Paired associative stimulation: PAS) によって、ヒト運動野の可塑的变化を引き起こしうることが報告されて以来、リハビリテーションの新たな手法として注目されている。しかしながら、現在までこのような連合性ペア刺激

が脊髄運動ニューロンのシナプス伝達効率に可塑的变化を生じさせるのか否かについては明らかでない。

(2) PAS によって非刺激側である対側運動野にどのような影響があるかは明らかではない。ヒトの両側運動野は脳梁を介して連絡しており、相互に影響しあうことから、一方の運動野に生じた変化は対側運動野に影響することが考えられる。例えば、脳卒中片麻痺者の場合、両側運動野の興奮性のバランスの不均衡が問題となる。したがって、一側に對する刺激が対側に及ぼす効果については実

際の運動麻痺治療に導入するにあたって、重要な問題である。

2. 研究の目的

(1) 脊髄運動ニューロンに対してPASを行うことで、皮質脊髄路およびIa群求心線維からそれぞれ脊髄運動ニューロンに直接結合するシナプスの伝達効率が可塑的に変化するか否かを明らかにする。

(2) 一侧の運動野に対して興奮性が増大する刺激間隔でPASを行い、非刺激側の運動野の興奮性が変化するか否かを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 対象は健常者10名であり、ヒラメ筋を被検筋とした。経頭蓋磁気刺激は安静時運動閾値の95%の強度で、後脛骨神経刺激は最大H反射が誘発される強度で、0.2Hzの頻度で180発刺激を繰り返した。2つの刺激間隔は後脛骨神経刺激が経頭蓋磁気刺激に1.5ms先行、5ms先行する2条件で実施した。PAS前後で経頭蓋磁気刺激によって誘発される運動誘発電位(Motor evoked potential:MEP)の振幅を皮質脊髄路と脊髄運動ニューロン間のシナプス伝達効率の指標とし、後脛骨神経刺激によって誘発されるH反射をIa群求心線維と脊髄運動ニューロン間のシナプス伝達効率の指標とした。

(2) 対象は健常者7名であり、左右の第一背側骨格筋を被検筋とした。被利き手側(右側)の運動野に対して安静時運動域値の1.3倍の強度で経頭蓋磁気刺激を行い、左手首で尺骨神経を感覚域値の3倍の強度で経皮的に電気刺激を行った。2つの刺激感覚は電気刺激から25ms後に経頭蓋磁気刺激を行い、0.2Hzの頻度で132発刺激を繰り返した。PASの前後で両側の運動野に対してそれぞれ経頭蓋磁気刺激を行い、第一背側骨格筋に誘発されるMEPを運動野の興奮性変化の指標とした。また、PASの前後で、音刺激の後に可能な限り速く示指を外転させ、第一背側骨格筋の筋電図から反応時間を計測した。

4. 研究成果

(1) 1.5msの刺激間隔でPASを行った結果、ヒラメ筋のMEP振幅値はPAS前と比較して、有意に増大したが、5.0msの刺激間隔のPAS後では逆にPAS前に比べMEPが有意に減少した(図1)。一方、後脛骨神経刺激によるヒラメ筋H反射の振幅値はどちらの刺激間隔でのPASであっても、PAS前後で有意な差は認められなかった。これらの結果は、1.5msの刺激間隔のPASによって皮質脊髄路-脊髄運動ニューロン間のシナプス伝達効率が増強し、5.0msの刺激間隔のPASでシナプス伝達効率

が減弱したことを示唆する。したがって、先行研究で報告されている運動野の場合と同様に、「シナプス前細胞からの興奮性入力とシナプス後細胞が興奮する時間的前後関係に応じて、そのシナプスの伝達効率が増強もしくは減弱する」というHebb則に基づき皮質脊髄路と脊髄運動ニューロン間のシナプス伝達効率を可塑的に変化させることが明らかとなった。

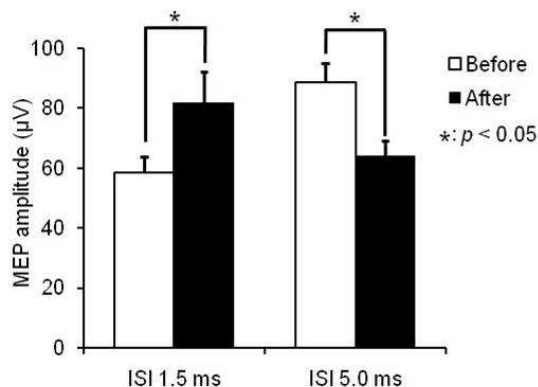


図1. PAS前後のMEP振幅値

(2) 25msの刺激間隔でのPASの前後で、先行研究と同様に刺激側の運動野の興奮性の増大が認められた。一方、非刺激側の運動野の興奮性は逆に減弱した(図2)。したがって、PASによって非刺激側である対側運動野に対してもPASの効果があり、その効果は刺激側の興奮性の増大と異なり、抑制効果をもたらすことが示唆された。脳卒中の運動麻痺治療では、障害側運動野に対して運動野の興奮性を増大させるような刺激を行い、運動機能回復を促すとともに、非障害側運動野に対して運動野の興奮性を低下させるような刺激を行い、非障害側運動野から障害側運動野への脳梁を介した抑制の減少を引き起こすことで麻痺肢の運動機能回復の改善が図られている。本研究の結果から、一侧の運動野に対するPASを行うことで、両側運動野の興奮性のバランスを調整でき、脳卒中の運動麻痺治療に応用できることが示唆された。

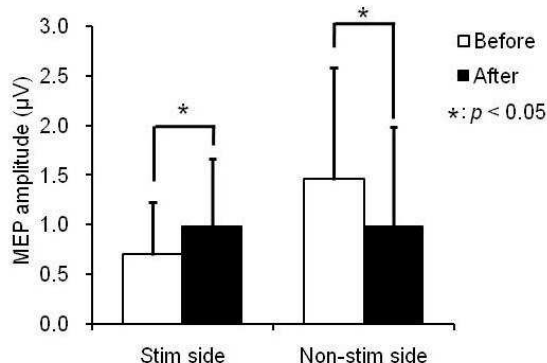


図2. PAS前後のMEP振幅値

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 8 件)

- ① 高橋 真 : 経頭蓋磁気刺激とニューロリハビリテーション. バイオメカニクス研究 12: 184-190, 2008, 査読無
- ② Makoto Takahashi, Tsuyoshi Nakajima, Kiyotaka Kamibayashi, Masami Akai, Kimitaka Nakazawa : Changes in corticospinal excitability during observation of walking in humans. NeuroReport 19: 727-731, 2008, 査読有
- ③ Tsuyoshi Nakajima, Kiyotaka Kamibayashi, Makoto Takahashi, Tomoyoshi Komiyama, Masami Akai, Kimitaka Nakazawa : Load-related modulation of cutaneous reflexes in the tibialis anterior muscle during passive walking in humans. European Journal of Neuroscience 27: 1566-1576, 2008, 査読有
- ④ Tsuyoshi Nakajima, Kiyotaka Kamibayashi, Makoto Takahashi, Tomoyoshi Komiyama, Kimitaka Nakazawa: Phase-dependent modulation of cutaneous reflexes in tibialis anterior muscle during passive stepping. Neurological Research 30: 46-51, 2008, 査読有
- ⑤ Nan Liang, Takamasa Yamashita, Zhen Ni, Makoto Takahashi, Tsuneji Murakami, Susumu Yahagi, Tatsuya Kasai : Temporal modulations of agonist and antagonist muscle activities accompanying improved performance of ballistic movements. Human Movement Science 27: 12-28, 2008, 査読有
- ⑥ Makoto Takahashi, Kanji Matsukawa, Tomoko Nakamoto, Hirotsugu Tsuchimochi, Akihiro Sakaguchi, Kotaro Kawaguchi, Kiyoshi Onari : Control of heart rate variability by cardiac parasympathetic nerve activity during voluntary static exercise in humans with tetraplegia. Journal of Applied Physiology 103: 1669-1677, 2007, 査読有
- ⑦ Nan Liang, Makoto Takahashi, Zhen Ni, Susumu Yahagi, Kozo Funase, Takashi Kato, Tatsuya Kasai : Effects of intermanual transfer induced by repetitive precision grip on input-output properties of untrained contralateral limb muscles.

Experimental Brain Research 182: 459-467, 2007, 査読有

- ⑧ Nan Liang, Zhen Ni, Makoto Takahashi, Tsuneji Murakami, Susumu Yahagi, Kozo Funase, Takashi Kato, Tatsuya Kasai : Effects of motor imagery are dependent on motor strategies. Neuroreport 18: 1241-1245, 2007, 査読有

[学会発表] (計 9 件)

- ① Kiyotaka Kamibayashi, Tsuyoshi Nakajima, Makoto Takahashi, Masami Akai, Yoshiyuki Sankai, Kimitaka Nakazawa : Depression of the H-reflex amplitude in the tibialis anterior muscle during robot-assisted passive stepping in humans. Society for Neuroscience 38th Annual Meeting, 2008/11/18, Washington, D.C., USA
- ② Tsuyoshi Nakajima, Kiyotaka Kamibayashi, Makoto Takahashi, Tomoyoshi Komiyama, Kimitaka Nakazawa : Differences in phase-dependent modulation of cutaneous reflexes between the ankle flexors and extensors during passive walking. Society for Neuroscience 38th Annual Meeting, 2008/11/18, Washington, D.C., USA
- ③ Hiroaki Obata, Makoto Takahashi, Daichi Nozaki, Kimitaka Nakazawa : Spike-timing dependent plasticity in the human spinal motoneuonal pool. Society for Neuroscience 38th Annual Meeting, 2008/11/15, Washington, D.C., USA
- ④ Makoto Takahashi, Kimitaka Kamibayashi, Tsuyoshi Nakajima, Kiyokazu Sekikawa, Tsutomu Inamizu, Masami Akai, Kimitaka Nakazawa : Motor facilitation during observation of walking. 10th International Congress of the Asian Confederation for Physical Therapy, 2008/8/30, Chiba
- ⑤ 高橋 真, 河江敏広, 松川寛二, 土持裕胤, 中本智子, 関川清一, 稲水 惇 : 心拍変動周波数解析から心臓交感神経活動を推定できるか? 第43回日本理学療法学会大会, 2007/5/15, 福岡
- ⑥ Makoto Takahashi, Kanji Matsukawa, Tomoko Nakamoto, Hirotsugu Tsuchimochi, Kiyokazu Sekikawa, Tsutomu Inamizu : Cardiac parasympathetic nerve activity during voluntary static exercise in humans with tetraplegia. The 3rd Asia-Pacific Conference on Exercise

and Sports Science, 2007/12/7 ,
Hiroshima

- ⑦ Kiyotaka Kamibayashi , Tsuyoshi Nakajima, Makoto Takahashi, Masami Akai, Kimitaka Nakazawa : Effect of load-related afferents on the corticospinal excitability in the lower limb muscles during robot assisted passive stepping in humans. Society for Neuroscience 37th Annual Meeting, 2007/11/7, San Diego, USA
- ⑧ Tsuyoshi Nakajima , Kiyotaka Kamibayashi , Makoto Takahashi , Tomoyoshi Komiyama , Masami Akai , Kimitaka Nakazawa : Load-related modulation of cutaneous reflexes in the tibialis anterior muscle during passive stepping. Society for Neuroscience 37th Annual Meeting, 2007/11/7, San Diego, USA
- ⑨ 高橋 真, 上林清孝, 中島 剛, 赤居正美, 中澤公孝 : 歩行観察中の皮質脊髄路の興奮性変化. 第 42 回日本理学療法学会大会, 2007/5/25, 新潟

[図書] (計 3 件)

- ① 高橋 真, 中澤公孝 : 運動学習, 運動器リハビリテーションクルーズ (岩谷 力, 他編集), 南江堂, 85-89, 2008
- ② 松川寛二, 中本智子, 高橋 真, 小峰秀彦, 土持裕胤 : 加齢と循環調節, 循環Ⅱ : 運動時の調節と適応 (斉藤満編著), ナップ, 205-224, 2007
- ③ Kanji Matsukawa, Hidehiko Komine, Tomoko Nakamoto , Hirotugu Tsuchimochi , Makoto Takahashi : Patterned autonomic responses to real life challenges: Insights into central autonomic control, Central mechanisms of cardiovascular regulation (Editors Takao Kubo, Tomoyuki Kuwaki), Transworld Research Network, 17-31, 2007

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 真 (TAKAHASHI MAKOTO)
広島大学・大学院保健学研究科・助教
研究者番号 : 50435690

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者