

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19393

研究課題名（和文）脳卒中後の上肢運動機能回復過程における脳内興奮-抑制性神経システムの関与

研究課題名（英文）Involvement of excitatory-inhibitory balance on upper limb motor recovery after stroke

研究代表者

上原 信太郎（Uehara, Shintaro）

藤田医科大学・保健学研究科・講師

研究者番号：30725130

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、脳卒中発症後に生じる上肢の運動機能障害とその回復過程に関する神経機序について、非侵襲的脳刺激法の一つである経頭蓋磁気刺激を用いて検証することである。まず、脳卒中後の上肢の運動機能回復を定量化するため、重力の影響を除いた水平面上での到達運動を解析した。軽度麻痺群では到達目標までの手先の軌跡に関する運動学的パラメータが、到達運動が困難な中等度～重度麻痺群では手先位置の総変位量が機能回復を反映する指標となることを示した。一方で、脳卒中後の上肢の運動機能には、一次運動野を含む脳の電気生理学的指標よりも末梢の神経・筋機能を反映する電気生理学的特性が関係している可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中発症後に見られる上肢の運動麻痺とそれに起因する運動機能障害は、多くの患者で後遺障害として残存し、日常生活活動や社会復帰を妨げる要因の一つになっている。しかしながら、上肢運動機能障害とその回復過程に関する機序は未だ十分には明らかにはされていない。本研究はまず、上肢の運動機能およびその回復を定量化するための指標を示した。さらに、運動機能と関係する電気生理学的指標を示した。これらの成果は、今後の統合的な縦断的分析を進めるための足掛かりとして位置付けることができる。

研究成果の概要（英文）：The present study aimed to investigate the neural mechanisms underlying upper limb motor dysfunction after stroke and its recovery using transcranial magnetic stimulation, one of the non-invasive brain stimulation techniques. We first analyzed the performance of goal-directed horizontal reaching in post-stroke patients to quantify motor function and its improvement. For patients with mild hemiparesis, some kinematic parameters derived from the trajectory of the hand were suggested to reflect motor function and its recovery. In addition, for patients with moderate-to-severe hemiparesis, the total amount of displacement of hand position during reaching attempts may be a proxy for them. Electrophysiological studies showed that a peripheral index, rather than those in the primary motor cortex, may be more associated with upper limb motor impairment and function.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：運動 脳卒中 上肢 到達運動 経頭蓋磁気刺激 機能回復

1. 研究開始当初の背景

脳卒中は脳血管の塞栓や出血によって脳組織が損傷を受ける中枢神経疾患の一つであり、運動・感覚・認知機能など病巣部位に応じて様々な後遺障害を引き起こす。一般的にこれら機能障害は発症直後に顕著に見られ、時間経過とともに数ヶ月に渡って緩やかに回復していく。ところが、上肢運動機能の回復は回復余地の70%程度に留まり (Prabhakaran et al, 2008) 実に50-80%もの患者において後遺障害として残存し、日常生活活動や社会復帰を妨げる要因の一つになっている (Parker et al, 1986 etc.)。このように、上肢運動機能障害が脳卒中後の生活を決定付ける重大因子であるにも関わらず、経過時期に応じた回復度合いの違い、最終的な回復の停滞、これらに個人差があることについて十分に説明しうる神経機序は未だ明らかではない。

疾患モデル動物を用いた研究では脳卒中後の上肢運動機能回復には神経興奮性の状態変化、特に神経の興奮-抑制バランスの変化がその鍵を握ることが示唆されている。例えば、発症後の数日間は興奮毒性(興奮性の過剰増大による神経細胞が損傷を受ける)を防ぐため、グルタミン酸由来の興奮性伝達の抑制、およびGABA由来の抑制性伝達の増強が生じる。ところが、その後はこの興奮-抑制バランスがホメオスタティックに逆転する。つまり、グルタミン酸由来の興奮性伝達の増強・GABA由来の抑制性伝達の抑制が生じ、それが数週間持続する (Murphy & Corbett, 2009)。このような神経生理学的な状態変化が脳由来神経成長因子や神経系の構造変化を調整し、脳卒中後の運動機能回復に関与することが示唆されている (Clarkson et al, 2011)。ところが、ヒト脳卒中患者において神経興奮性を調整する興奮性・抑制性伝達の強さはそれぞれどのような経過を辿るのか、その状態変化は上肢運動機能回復の経過特性(急峻・緩徐な回復、回復の停滞)と関係するのかなど、解明すべき点が多く残されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、脳卒中発症後の神経興奮性について発症後急性期から亜急性期、回復期、そして慢性期に至るまで継続的に評価し、上肢運動機能回復との関係性について検証することである。この目的を達成するため、非侵襲的脳刺激法の一つである経頭蓋磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation: TMS) を用いて、脳内運動関連領域における興奮性・抑制性経路それぞれの活動性と上肢運動機能を横断的並びに縦断的に評価する。

3. 研究の方法

脳卒中(梗塞・出血)発症にて入院加療が必要となった患者を対象に、全身状態が安定次第早期より開始する。基本的に1回/2週の頻度で上肢運動機能とTMSを用いた電気生理学的評価を実施する。

1) 上肢運動機能評価

運動制御・学習研究で利用される上肢運動用ロボット(KINARM)を用いて、運動制御機能の精緻な評価を実施する。KINARMを用いた運動評価の利点は、重力の影響を除いた環境下で、単純化した合目的運動(到達運動)中の運動の質に関するいくつかの変数(運動の軌跡や揺れ、速度変化など)を数値化できることにある。これは臨床的評価に潜む代償動作の影響や評価者の主観的バイアスという問題点を解決する。

2) TMSを用いた電気生理学的評価

第一次運動野に対してTMSを単発で与えた際に誘発される手指(第一背側骨間筋)および前腕筋(尺側手根屈筋・伸筋)からの筋電図誘発電位(運動誘発電位)の大きさを指標とする。この時、数ミリ〜数百ミリ秒前に条件刺激としてTMSを与えると、次に与える試験刺激によって誘発される電位が増強(皮質内促進)または低減(長・短潜時皮質内抑制)する。薬理学研究によって、それぞれグルタミン酸受容体の活動に由来する興奮性作用、GABA_BまたはGABA_A受容体の活動に由来する抑制性作用に基づくことが示されている。したがって、これらの増強・低減の程度を評価することで、神経システムにおける興奮-抑制性機能の状態について客観的評価が可能となる。状態変化が損傷側半球特異的に生じるか否かを検証するため、同様の評価を非損傷側半球でも実施し、これらを比較する。

4. 研究成果

これまでの計測データを基に、上肢運動機能評価、電気生理学的評価それぞれについて横断的分析を進めてきた。以下にその内容をまとめる。

1) 上肢運動機能評価

KINARMを使用して計測した到達運動を分析し、上肢運動制御の機能回復の特徴について検証した。脳卒中片麻痺患者に対して、ロボットアームに上肢をおいた状態で開始肢位(肩関節水平

内転 30 度、肘関節屈曲 90 度) から 0 度 : 45 度 : 315 度の 8 方向に現れる目標点に向けて水平面上での到達運動を繰り返し実施してもらった。運動制御機能の変化を定量化するため、手先位置の軌跡長などを運動指標として算出し、入院初期と退院時のパフォーマンスを比較した。なお、分析の際には麻痺側上肢の運動麻痺の重症度に基づいて参加者を軽度麻痺群、中等度-重度麻痺群の 2 群に分類した。

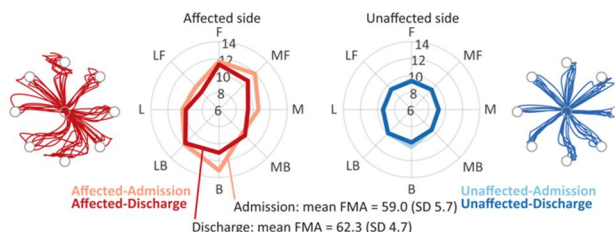


図 1.到達運動時の手先の軌跡とその軌跡長

軽度麻痺群 (n = 13、平均 65.2 歳、女性 2 名) は、麻痺側到達運動中の軌跡長が非麻痺側のそれに比較して顕著に延長していた一方で、平均 21 日の入院期間を経て退院する際には全体的に軌跡長が有意に減少していることが確認された。一方で、方向特異性について検証したところ、左右方向への運動に対して前後方向(身体から離れる、および身体に向かう方向)への到達運動時の軌跡長は延長すること、さらには退院時にもその傾向に差が無いことが示された(図 1)。したがって、制御機能は全般的に向上する一方で、パフォーマンスの方向特異性は大きな変化が生じないという特徴があることが示された。

中等度~重度麻痺群 (n = 15、平均 65.2 歳、女性 3 名) の多くは目標点までの到達運動を達成することが困難であることから、手先位置の総運動変位量を算出した。その結果、退院時には総運動変位量が大きく増加すること、またそのうち特に前後方向への運動の割合が増加することがわかった(図 2)。このように、脳卒中後の上肢運動制御の機能回復は重症度に応じて異なる運動指標を用いることの必要性が示唆された。

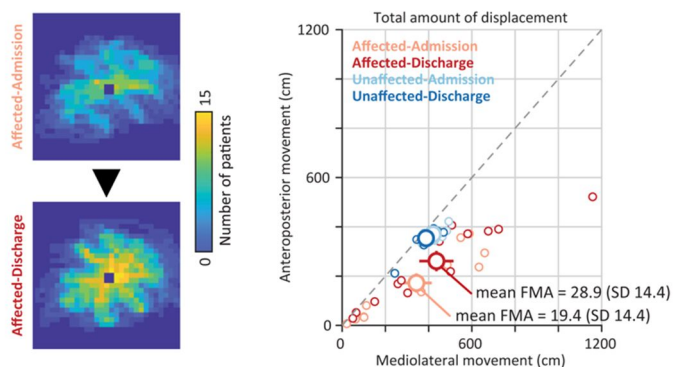


図 2.到達運動時の手先の軌跡と総運動変位量

2) 電気生理学的評価

これまでのデータを基に (n = 29、平均 61.8 歳、女性 8 名)、脳卒中後の上肢運動機能との関係性を横断的に分析した。29 名のうちおよそ半数にあたる 14 名 (53.6 歳、発症後 42.4 日) の患者においては、損傷半球の一次運動野を刺激した際に反対側上肢の末梢筋 (第一背側骨間筋) から誘発電位が確認できなかった。これは、一次運動野からの皮質脊髄路の健全性が著しく低下していることを示唆している。また、先行研究でも示されているように、運動誘発電位が記録できないこれら 14 名は、残りの 15 名 (69.4 歳、発症後 37.5 日、Fugl-Meyer Assessment (FMA): 50.8 点、Action Research Arm Test (ARAT): 35.9 点) に比較して、麻痺側上肢の運動機能 (FMA: 13.4 点) および、能力 (ARAT: 3.1 点) が低い傾向にあった。このことから、麻痺側上肢の運動機能には少なからず皮質脊髄路の健全性が大きく関係していることが明らかとなった。一方で、運動誘発電位が記録できた患者においては、損傷側一次運動野内 (Short-interval intracortical inhibition (SICI)) および小脳 (Cerebellar inhibition (CBI)) からの抑制性神経回路の興奮性が非損傷側に比して低下するという特徴を有することがわかった。ところが、麻痺側上肢の運動機能はこの皮質内回路に関する電気生理学的指標や誘発電位の大きさそのものとの関係性は低く、一方で、末梢の神経・筋機能を反映する電気生理学的指標 (Compound motor action potential (CMAP)) との関連を示唆する結果が得られた (図 3)。したがって、損傷半球に見られる皮質内抑制の変化や皮質脊髄路の障害度合いは、個々の患者の運動機能レベルを説明できるほどの感度を有さないことが示唆された。

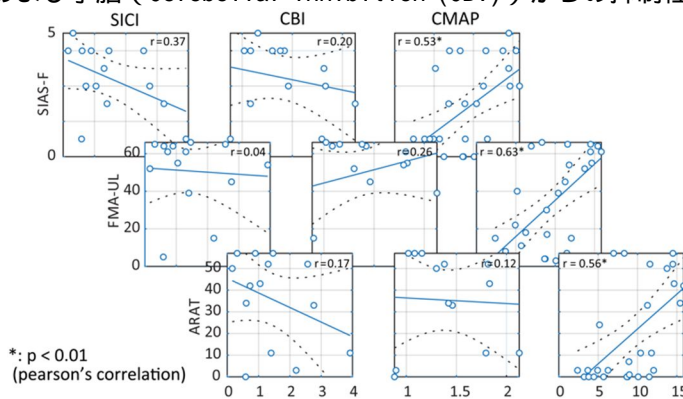


図 3.電気生理学的指標と上肢運動機能評価との関係性

今後は麻痺側上肢の運動機能を反映する運動学的評価指標に基づき、運動機能改善に付随して生じていると考えられる電気生理学的評価指標の変化など、縦断的分析を進めていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Tani Keisuke, Uehara Shintaro, Tanaka Satoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Psychophysical evidence for the involvement of head/body-centered reference frames in egocentric visuospatial memory: A whole-body roll tilt paradigm	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Vision	6. 最初と最後の頁 16 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/jov.23.1.16	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Uehara Shintaro, Mawase Firas, Cherry-Allen Kendra M., Runnalls Keith, Khan Maheen, Celnik Pablo	4. 巻 513
2. 論文標題 No Polarity-specific Modulation of Prefrontal-to-M1 Interhemispheric Inhibition by Transcranial Direct Current Stimulation Over the Lateral Prefrontal Cortex	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 54 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2023.01.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hamajima Hiroki, Gomez-Tames Jose, Uehara Shintaro, Otaka Yohei, Tanaka Satoshi, Hirata Akimasa	4. 巻 150
2. 論文標題 Computation of group-level electric field in lower limb motor area for different tDCS montages	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 69 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2023.03.009	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 Kumagai Masashi, Uehara Shintaro, Kurayama Taichi, Kitamura Shin, Sakata Sachiko, Kondo Kunitsugu, Shimizu Eiji, Yoshinaga Naoki, Otaka Yohei	4. 巻 54
2. 論文標題 Effects of Alternating Bilateral Training Between Non-Paretic and Paretic Upper Limbs in Patients with Hemiparetic Stroke: A Pilot Randomized Controlled Trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/jrm.v54.1970	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 Yuasa Akiko, Uehara Shintaro, Sawada Yusuke, Otaka Yohei	4. 巻 10
2. 論文標題 Systematic determination of muscle groups and optimal stimulation intensity for simultaneous <scp>TMS</scp> mapping of multiple muscles in the upper limb	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e15527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.15527	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yuasa Akiko, Uehara Shintaro, Ushizawa Kazuki, Toyama Takamichi, Gomez-Tames Jose, Hirata Akimasa, Otaka Yohei	4. 巻 8
2. 論文標題 Effects of cerebellar transcranial direct current stimulation on upper limb motor function after stroke: study protocol for the pilot of a randomized controlled trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pilot and Feasibility Studies	6. 最初と最後の頁 259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40814-022-01223-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito Kazuki, Uehara Shintaro, Yuasa Akiko, Kim Chang Man, Kitamura Shin, Ushizawa Kazuki, Tanabe Shigeo, Otaka Yohei	4. 巻 0
2. 論文標題 Electromyography-controlled gamified exercise system for the distal upper extremity: a usability assessment in subacute post-stroke patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Disability and Rehabilitation: Assistive Technology	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/17483107.2021.1936663	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Obayashi Yota, Uehara Shintaro, Kokuwa Ryu, Otaka Yohei	4. 巻 36
2. 論文標題 Quantitative Evaluation of Facial Expression in a Patient With Minimally Conscious State After Severe Traumatic Brain Injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Head Trauma Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 E337 ~ E344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HTR.0000000000000666	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 Nakazawa Kimitaka, Obata Hiroki, Nozaki Daichi, Uehara Shintaro, Celnik Pablo	4. 巻 8
2. 論文標題 "Paralympic Brain". Compensation and Reorganization of a Damaged Human Brain with Intensive Physical Training	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sports	6. 最初と最後の頁 46 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/sports8040046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mawase Firas, Cherry-Allen Kendra, Xu Jing, Anaya Manuel, Uehara Shintaro, Celnik Pablo	4. 巻 34
2. 論文標題 Pushing the Rehabilitation Boundaries: Hand Motor Impairment Can Be Reduced in Chronic Stroke	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurorehabilitation and Neural Repair	6. 最初と最後の頁 733 ~ 745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1545968320939563	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Murakawa Taiki, Diao Yinliang, Rashed Essam A., Kodera Sachiko, Tanaka Yoshihiro, Kamimura Yoshitsugu, Kitamura Shin, Uehara Shintaro, Otaka Yohei, Hirata Akimasa	4. 巻 8
2. 論文標題 Evaluation of SAR and Temperature Rise in Human Hand Due to Contact Current From 100 kHz to 100 MHz	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IEEE Access	6. 最初と最後の頁 200995 ~ 201004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/ACCESS.2020.3035815	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kokuwa R, Uehara S, Kajiura S, Onaka H, Yagihashi K, Katoh M, Tanikawa A, Sakuragi C, Inamoto Y, Morita I, Otaka Y	4. 巻 4
2. 論文標題 Recovery of cognitive and behavioural function during long-term inpatient rehabilitation in patients with moderate-to-severe traumatic brain injury: Evaluation of a retrospective case series	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Rehabilitation Medicine Clinical Communications	6. 最初と最後の頁 jrmcc00045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/20030711-1000047	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11件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 上原信太郎、湯浅明子、牛澤一樹、大高洋平
2. 発表標題 脳卒中片麻痺者の上肢水平到達運動の質と量における方向特異性
3. 学会等名 第16回Motor Control研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤一輝、上原信太郎、湯浅明子、北村新、牛澤一樹、田辺茂雄、大高洋平
2. 発表標題 上肢遠位に対する筋電操作型ゲームエクササイズシステムの実用性：一定期間の継続使用に伴う意欲の検証
3. 学会等名 第12回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤一輝、上原信太郎、湯浅明子、北村新、牛澤一樹、田辺茂雄、大高洋平
2. 発表標題 上肢遠位に対する筋電操作型ゲームエクササイズシステムの開発とその実用性の検証
3. 学会等名 第58回 日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Uehara S, Yuasa A, Ushizawa K, Kitamura S, Obayashi Y, Ito K, Otaka Y
2. 発表標題 Direction-dependent differences in the movement characteristics of horizontal reaching in patients after stroke
3. 学会等名 International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, Virtual ISPRM 2021 Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大林陽太、上原信太郎、大高洋平
2. 発表標題 会話中の他者の表情が自己の表情に及ぼす影響：笑顔強度に基づく検討
3. 学会等名 第58回 日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 湯浅明子、沢田悠介、上原信太郎、大高洋平
2. 発表標題 運動領域体部位再現地図の上肢複数筋同時評価
3. 学会等名 第26回基礎理学療法学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kokuwa R, Uehara S, Onaka H, Kajiura S, Yagihashi K, Katoh M, Morita I, Saitoh E, Otaka Y
2. 発表標題 Recovery processes in patients with prolonged consciousness disturbance after severe traumatic brain injury: a case series
3. 学会等名 7th Asia-Oceanian Conference of Physical & Rehabilitation Medicine (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Obayashi Y, Uehara S, Kokuwa R, Otaka Y
2. 発表標題 Quantitative evaluation for facial expression in a patient with minimally conscious state after severe traumatic brain injury -Single case report-
3. 学会等名 7th Asia-Oceanian Conference of Physical & Rehabilitation Medicine (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Uehara S, Watari T, Koyama S, Kitamura S, Obayashi Y, Ito K, Kondo H, Saitoh E, Otaka Y
2. 発表標題 A peripheral neurophysiological index is associated with upper-limb motor impairment and function in subacute stroke patients
3. 学会等名 11th World Congress of NeuroRehabilitation (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上原信太郎, 北村新, 渡哲郎, 小山総市朗, 大高洋平
2. 発表標題 軽度片麻痺患者における上肢到達運動制御の方向特異性
3. 学会等名 第25回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上原信太郎
2. 発表標題 脳卒中片麻痺者における 上肢到達運動の方向依存的特性
3. 学会等名 モーターコントロール研究会第二回オンライン講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020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
---------	---------