

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：33111
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23700633
 研究課題名（和文） 関節運動を円滑化する感覚運動ペア刺激法：相反性抑制の合目的な機能変化
 研究課題名（英文） Paired associative stimulation for smooth movement: change in reciprocal inhibition
 研究代表者
 鈴木 誠（SUZUKI MAKOTO）
 新潟医療福祉大学・医療技術学部・准教授
 研究者番号：80554302

研究成果の概要（和文）：主動筋が収縮すると同時に拮抗筋が抑制される相反性抑制の神経機能は、円滑な関節運動を行うための重要な役割を果たしている。近年、末梢神経に対する経皮的電気刺激と一次運動野への経頭蓋磁気刺激を組み合わせる感覚運動ペア刺激によって非侵襲的に脳機能を変化させることが可能になってきており、円滑な運動を促す新たなツールとして期待されている。本研究では、反復関節運動と感覚運動ペア刺激が相反性抑制に及ぼす影響を明らかにすることに成功した。

研究成果の概要（英文）： Paired associative stimulation (PAS) is used to induce plasticity in the human motor cortex. Although reciprocal inhibition of antagonist muscles plays a fundamental role in human movements, (a) change in reciprocal inhibition function during the motor learning process and (b) change in cortical circuits for reciprocal muscles by PAS are unknown. The results of this study implied that (a) motor skill training could induce reciprocal change in corticospinal excitability and (b) the intracortical excitability for reciprocal muscles including GABAergic inhibitory systems within primary motor cortex could be differently altered by PAS.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	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：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：作業療法学

1. 研究開始当初の背景

ヒトが円滑な関節運動を行うためには、主動筋と拮抗筋を協調して活動させる必要がある。なかでも、主動筋が収縮すると同時に拮抗筋が抑制される相反性抑制の神経機能は、関節運動を円滑化するための重要な役割を果たしている。従来、相反性抑制は主動筋の固有受容器における Ia 求心性線維からの入力によって、拮抗筋を支配する α 運動ニューロンとシナプスを形成している Ia 抑制性介在ニューロンが興奮することによって生ずると考えられてきた（経路 I）。しかし、

随意運動開始前の安静時においても、運動開始に近づくに従って主動筋の興奮性が増大するとともに拮抗筋の興奮性が抑制される相反的な抑制が観察されて以来（Hoshiyama ら, Muscle Nerve 1996）、一次運動野からの下行性信号が Ia 抑制性介在ニューロンを促進する可能性（経路 II）や一次運動野からの下行性信号が直接的に拮抗筋を抑制する可能性（経路 III）が示唆されている。

脳血管障害やパーキンソン病などの脳機能障害を有した患者では、相反性抑制の障害によって円滑な関節運動が阻害されること

が指摘されており、これまで様々なリハビリテーションが実施されてきた (McEwen ら, *Brain Inj* 2009; Morris ら, *Phys Ther* 2010). しかし、従来の介入では必ずしも期待通りに良好な成果が挙げられているとは言えないのが現状である. 近年、反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) や感覚運動ペア刺激 (paired associative stimulation: PAS) などが開発されたことによって、疼痛なく非侵襲的に脳機能を変化させることが可能になってきており、運動前のコンディショニング刺激を提供する新たなリハビリテーション・ツールとして期待されている. 中でも、PAS は末梢神経に対する経皮的電気刺激と一次運動野への TMS を 25 ms の刺激間隔で反復することによって、感覚-運動の連関機能に可塑的变化を誘発するとされていることから、経路 II あるいは経路 III を介した相反性抑制機能に影響を及ぼすことが予想され、相反性抑制の障害を有する患者の関節運動を円滑化することに寄与できる可能性がある.

しかし、従来の研究の多くは被験者のパフォーマンスあるいは運動の主動筋に投射している皮質脊髄の興奮性変化に焦点が当てられており、反復関節運動や PAS によって相反性抑制機能がどのように変化するかについては明らかではない. 相反性抑制の障害を有した患者に対するより効果的な介入方法を生み出すためには、反復関節運動や PAS が相反性抑制機能に及ぼす影響を明らかにする必要がある.

2. 研究の目的

本研究の実験 1 では、相反的な筋に投射する皮質脊髄興奮性を評価するための方法を探索することを目的とした. 実験 2 では、反復関節運動が相反性抑制機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした. 実験 3 では、PAS が相反性抑制機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした.

3. 研究の方法

(1) 実験 1

健常被験者 10 名を対象とした (男性 5 名, 女性 5 名, 平均年齢 20.8 歳). 誘発筋電図の記録は、表面電極導出法により橈側手根伸筋 (ECR) および橈側手根屈筋 (FCR) の筋電図を記録した. 経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation : TMS) のための刺激装置には MagStim200 と直径 70 mm の 8 の字コイルを用いた (MagStim200, MagStim, UK).

相反的な筋を同時に刺激し得る最適部位を探索するために、ECR および FCR の hot spot を中心とした頭皮上の 49 刺激ポイントを安静時運動閾値の 120% の強度で 5 回ずつ

刺激して誘発された各筋の運動誘発電位 (motor evoked potential : MEP) を基に運動野マップを作成し、その center of gravity (CoG) を算出した (図 1A). 次に、ECR の CoG, FCR の CoG, ECR と FCR の CoG における中点においてそれぞれ、安静時運動閾値の 80-170% の刺激強度をランダムに 5 秒間隔で 50 回呈示し、MEP の input-output (IO) curve を求めた (図 1B). 各筋の CoG において誘発された IO curve と両筋の CoG の中点において誘発された IO curve の相違を、2 元配置分散分析を用いて比較した.

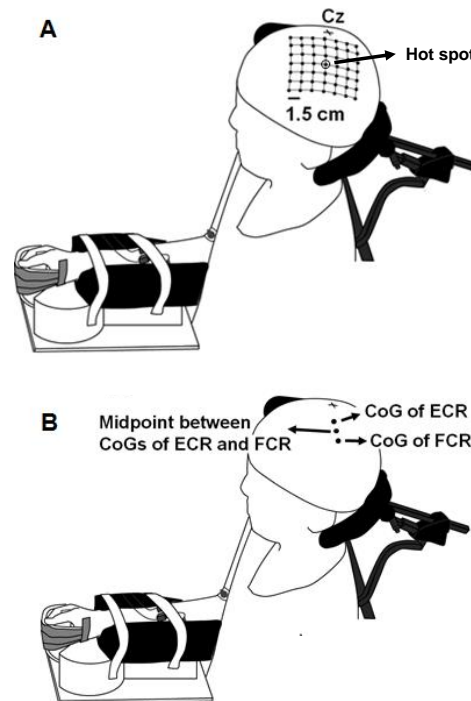


図 1 実験 1 のスキーム

(2) 実験 2

健常被験者 10 名を対象とした (男性 5 名, 女性 5 名, 平均年齢 20.8 歳).

誘発筋電図の記録は、表面電極導出法により ECR および FCR の筋電図を記録した. TMS のための刺激装置には MagStim200 と直径 70 mm の 8 の字コイルを用いた

(MagStim200, MagStim, UK).

反復関節運動には、LED 信号を合図に素早く手関節を伸展する運動を用いた. LED 信号を 7-10 秒の間隔でランダムに呈示し、10 回の手関節伸展運動を 10 セット反復した. 反復関節運動の前後で、ECR (主動筋) と FCR (拮抗筋) の CoG の中点における MEP の IO curve を求めた (図 2). 反復関節運動前後における IO curve の相違を、2 元配置分散分析を用いて比較した.

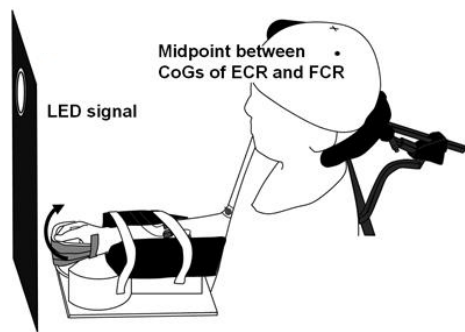


図2 実験2のスキーム

(3) 実験3

健常被験者16名を対象とした。(男性8名, 女性8名, 平均年齢20.7歳). 誘発筋電図の記録は, 表面電極導出法により FCR および ECR の筋電図を記録した. TMS のための刺激装置には Magstim200 と直径 70 mm の 8 の字コイルを用いた (Magstim 200, Magstim, Dyfed, UK).

PAS は, 手関節部の正中神経への経皮的電気刺激 (安静時運動閾値の 300% の強度) と一次運動野への TMS (安静時運動閾値の 130% の強度) を 25 ms の刺激間隔, 0.25 Hz の刺激頻度で 200 回呈示した. TMS コイルは, FCR と ECR の CoG の中点に固定した (図3). FCR (主動筋) および ECR (拮抗筋) に投射する一次運動野興奮性の指標として, PAS 中の単発 MEP 振幅および PAS 前後の short-interval intracortical inhibition (SICI), long-interval intracortical inhibition (LICI) の変化を観察した. PAS 中の MEP 振幅の時系列的変化を直線回帰分析を用いて評価した. また, PAS 前後における SICI および LICI の相違を, 対応のある t 検定を用いて比較した.



図3 実験3のスキーム

4. 研究成果

(1) 実験1

TMS によって誘発された相反的な 2 筋における運動野マップは異なる領域を構成しつつもオーバーラップしており, ECR の CoG 座標は, $x = 12.4 \pm 1.2$ mm, $y = 51.3 \pm 1.6$

mm だった. FCR の CoG 座標は, $x = 13.0 \pm 2.6$ mm, $y = 53.2 \pm 2.5$ mm だった (図4).

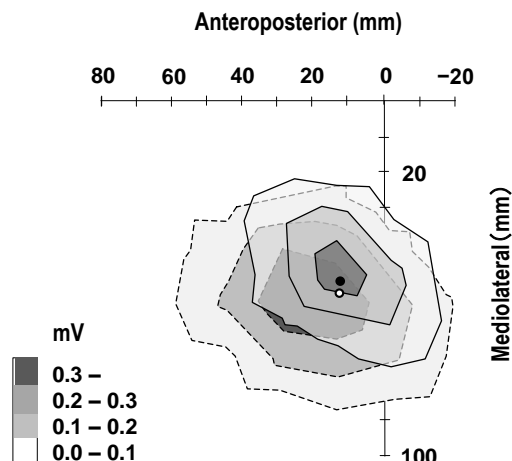


図4 運動野マップ
原点: 頭頂, 実線: ECR, 破線: FCR

ECR および FCR の CoG において誘発された各 IO curve と両筋の CoG の中点において誘発された IO curve に有意な相違を認めなかった (図5).

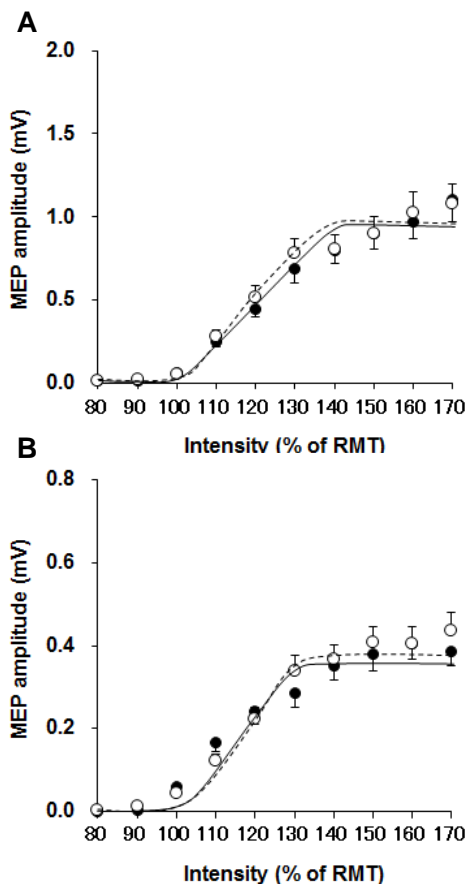


図5 安静時の IO curve
A: ECR, B: FCR, 黒丸: 各筋の CoG における MEP, 白丸: 両筋の CoG の中点における MEP

実験 1 の結果から、TMS よって誘発された相反的な 2 筋における運動野マップは、異なる領域を構成しつつもオーバーラップしており、両筋の CoG の中点を刺激することによって、相反的な筋に投射する皮質脊髄興奮性を同時に評価することが可能であることが示唆された。

(2) 実験 2

ECR (主動筋) の IO curve は、反復関節運動前に比べて運動後に有意に増加した ($p < 0.05$, 図 6A). 一方, FCR (拮抗筋) の IO curve は、反復関節運動前に比べて運動後に有意に減少した ($p < 0.05$, 図 6B).

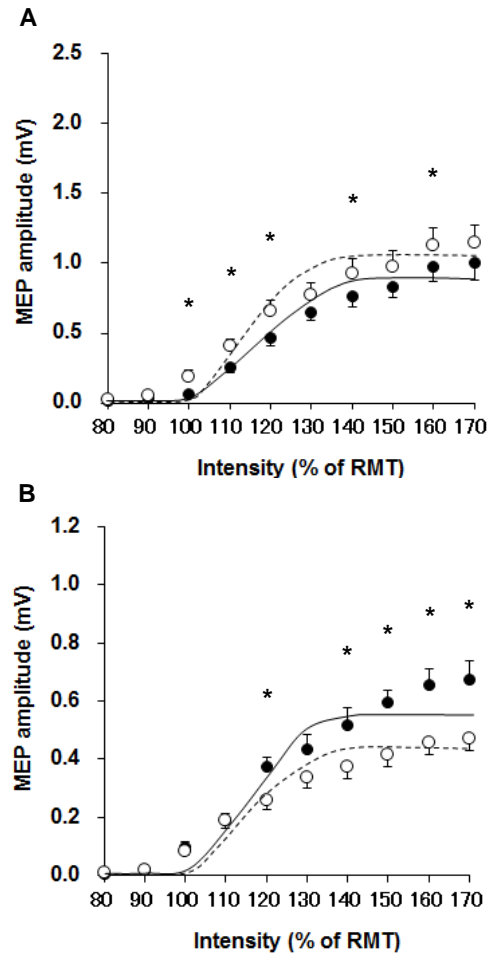


図 6 反復関節運動後の IO curve
A : ECR, B : FCR, 黒丸 : 運動前, 白丸 : 運動後,
* $p < 0.05$

実験 2 の結果から、反復関節運動によって主動筋に投射する皮質脊髄の興奮性が増加すると共に拮抗筋の興奮性が減少することが示唆された。このことから、反復関節運動によって相反性抑制機能が向上する可能性が推測された。

(3) 実験 3

PAS 中の単発 MEP 振幅は、FCR および ECR とともに時系列的に増加した (FCR, $R^2 = 0.73$, $p < 0.0001$; ECR, $R^2 = 0.51$, $p < 0.0001$, 図 7).

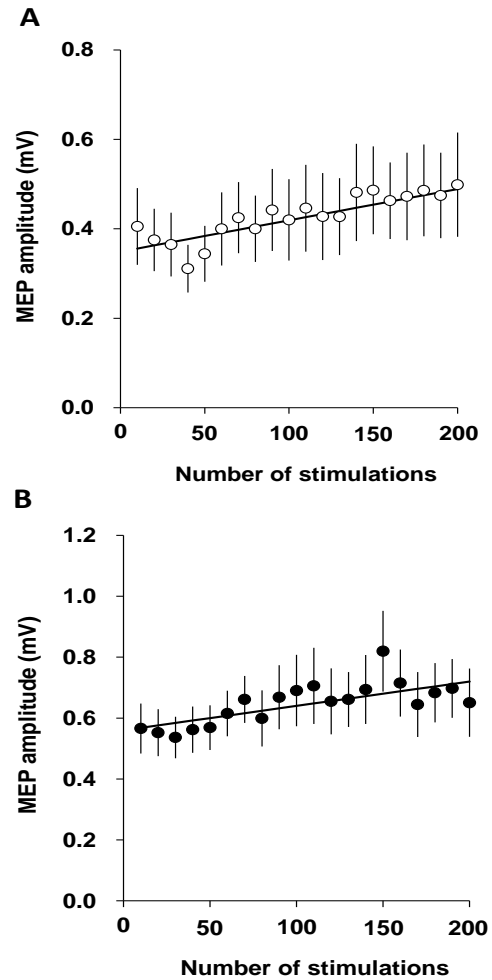
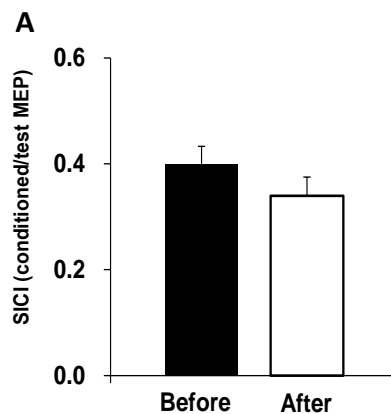


図 7 PAS 中の MEP 振幅
A : FCR, B : ECR

また、PAS 後に FCR の LICI が有意に増加した ($p < 0.0001$). 両筋の SICI および ECR の LICI には変化を認めなかった (図 8).



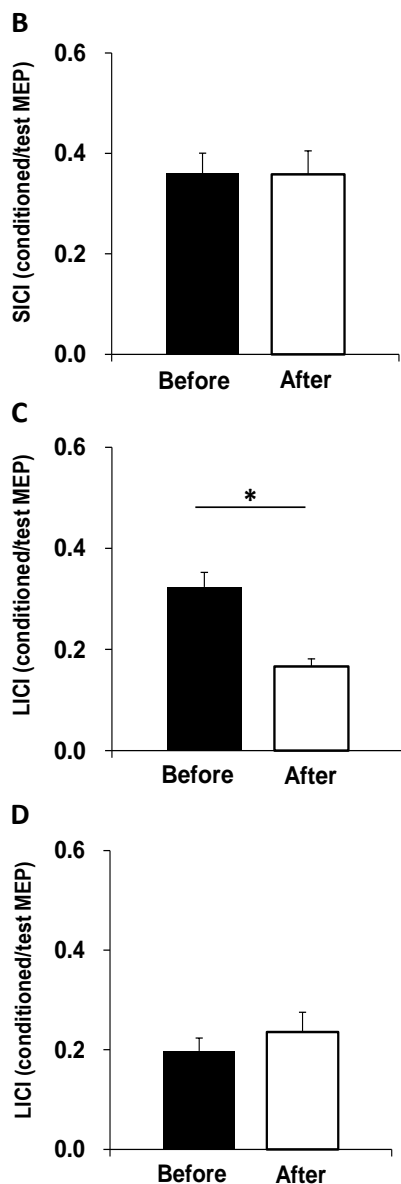


図8 PAS 前後の一次運動野興奮性
A: FCR の SICI, B: ECR の SICI,
C: FCR の LICI, D: ECR の LICI

実験 3 の結果から、PAS によって FCR と ECR に投射する一次運動野興奮性が影響を受けることが示唆された。また、MEP の増加が両筋で認められ、LICI の増加が FCR のみで認められたことから、これらは異なる機序によって生じていると考えられた。

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□ Makoto Suzuki, Yuko Sugimura, Sumio Yamada, Yoshitsugu Omori,

Masaaki Miyamoto, Jun-ichi Yamamoto. Predicting Recovery of Cognitive Function Soon after Ischemic Stroke: Differential modeling with Logarithmic and Linear Regression. PLoS One 2013; 8(1): e53488. doi: 10.1371/journal.pone.0053488. 査読有.

②□ Hideaki Onishi, Kazuhiro Sugawara, Koya Yamashiro, Daisuke Sato, Makoto Suzuki, Hikari Kirimoto, Hiroyuki Tamaki, Hiroatsu Murakami, Shigeki Kameyama. Neuromagnetic activation following active and passive finger movements. Brain and Behavior 2013; 3(2): 178-192. doi: 10.1002/brb3.126. 査読有.

③□ Sho Kojima, Hideaki Onishi, Kazuhiro Sugawara, Hikari Kirimoto, Makoto Suzuki, Hiroyuki Tamaki. Modulation of the cortical silent period elicited by single- and paired-pulse transcranial magnetic stimulation. BMC Neuroscience 2; 14: 43. doi: 10.1186/1471-2202-14-43. 査読有.

④□ Makoto Suzuki, Hikari Kirimoto, Hideaki Onishi, Sumio Yamada, Hiroyuki Tamaki, Atsuo Maruyama, Jun-ichi Yamamoto. Reciprocal changes in input-output curves of motor evoked potentials while learning the motor skill. Brain Research 2012; 1473: 114-123. doi: 10.1016/j.brainres.2012.07.043. 査読有.

⑤□ Makoto Suzuki, Sumio Yamada, Yuko Shimizu, Yuji Kono, Akihiro Hirashiki, Hideo Izawa, Toyoaki Murohara. Development of the Participation Scale for Patients with Congestive Heart Failure (PS-CHF). American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation 2012; 91(6): 501-510. doi: 10.1097/PHM.0b013e31824ad653. 査読有.

⑥□ Makoto Suzuki, Hikari Kirimoto, Atsushi Inamura, Maiko Yagi, Yoshitsugu Omori, Sumio Yamada. The relationship between knee extension strength and lower extremity functions in nursing home residents with dementia. Disability and Rehabilitation 2012; 34(3): 202-209. doi: 10.3109/09638288.2011.593678. 査読有.

- ⑦□ Sumio Yamada, Yuko Shimizu, Makoto Suzuki, Tohru Izumi, Writing group on behalf of the PTMaTCH collaborators. Functional Limitations Predict the Risk of Rehospitalization Among Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation Journal* 2012; 76: 1654-1661. doi: 10.1253/circj.CJ-11-1178. 査読有.
- ⑧□ Makoto Suzuki, Yoshitsugu Omori, Hikari Kirimoto, Seiichiro Sugimura, Masaaki Miyamoto, Yuko Sugimura, Sumio Yamada. Predicting Recovery of Bilateral Upper Extremity Muscle Strength after Stroke. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2011; 43: 935-943. doi: 10.2340/16501977-0877. 査読有.

[学会発表] (計 3 件)

- ①□ Hikari Kirimoto, Hiroyuki Tamaki, Mineo Oyama, Hideaki Onishi, Makoto Suzuki, Shota Yoshida, Katsuya Ogata, Shozo Tobimatsu. Gaiting of somatosensory evoked potentials differs with the load compliance during maintaining constant finger force or position. *Neuroscience* 2011, November, 2011 (USA).
- ②□ Hikari Kirimoto, Hiroyuki Tamaki, Mineo Oyama, Hideaki Onishi, Makoto Suzuki, Shota Yoshida, Katsuya Ogata, Shozo Tobimatsu. Gating of SEPs depends on the load types of isometric contractions: Force vs. Position tasks. 14th European congress on Clinical Neurophysiology, June, 2011 (Italy).
- ③□ Makoto Suzuki, Hikari Kirimoto, Kazuhiro Sugawara, Hideaki Onishi. Changes in movement kinematics during learning of fast and accurate pointing movement. The 29 th International Congress of Clinical Neurophysiology, October, 2011 (Hyogo).

[図書] (計 3 件)

- ①□ 鈴木誠. 頭部外傷, くも膜下出血など (回復期). 能登真一(編). 標準作業療法学 専門分野 高次脳機能作業療法学. 医学書院, 東京, 2012, 206-214.
- ②□ Makoto Suzuki. The relationship between knee extension strength and activities of daily living in patients with dementia. Jinglong Wu (ed.).

Early Detection and Rehabilitation Technologies for Dementia: Neuroscience and Biomedical Applications. IGI Global, Hershey, USA, 2011, 244-256.

- ③□ 鈴木誠. 行動療法的アプローチを用いたケース: 箸操作に対する指導を中心に. 市川和子, 三沢幸史(編). 標準作業療法学 専門分野 臨床実習とケーススタディ. 医学書院, 東京, 2012, 301-307.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 誠 (SUZUKI MAKOTO)
新潟医療福祉大学・医療技術学部・講師
研究者番号: 80554302

(2) 研究協力者

桐本 光 (KIRIMOTO HIKARI)
新潟医療福祉大学・医療技術学部・准教授
研究者番号: 40406260

山田 純生 (YAMADA SUMIO)
名古屋大学・医学部・教授
研究者番号: 80359752