

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24700520

研究課題名(和文)非侵襲刺激により誘導される脊髄の可塑性～脊髄損傷者の運動機能回復を目指して～

研究課題名(英文)Short-term spinal plasticity induced by noninvasive afferent stimulation

研究代表者

小幡 博基 (Obata, Hiroki)

東京大学・総合文化研究科・助教

研究者番号：70455377

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、受動ステップングおよび末梢神経電気刺激に伴う中枢神経系への感覚入力、その後の脊髄神経回路の入出力特性に与える影響を調べることを目的とした。受動ステップングは、動力型歩行ロボットを用いて行った。末梢神経電気刺激は、電気刺激装置を用いて総腓骨神経へ与えた。受動ステップングのみ、末梢電気刺激のみ、両者の組み合わせの3条件を設定し、それぞれ30分間の介入を行った。その結果、受動ステップングと総腓骨神経電気刺激を組み合わせた条件では、総腓骨神経-ヒラメ筋間の脊髄相反性抑制の抑制量が変化した。このように、複数の経路からの感覚入力により脊髄神経回路に可塑的な変化が起こることが示された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this research was to investigate changes of input-out properties on human spinal circuits after passive ground stepping (PGS) and electrical nerve stimulation (ENS). PGS on the treadmill was assisted by a robotic driven-gait orthosis. ENS was applied to the common peroneal nerve (CPN) in the right leg. The following three interventions were randomly applied for 30 minutes: PGS alone, ENS alone and the combination of these two types of interventions (PGS+ENS). Before and after these interventions, the soleus H-reflex and disynaptic reciprocal inhibition from the common peroneal nerve to the soleus motoneuron were assessed. The results showed that the amounts of reciprocal inhibition were changed after PGS+ENS. Thus, it was shown that short-term plasticity on spinal circuits can be induced by the combination of afferent inputs from multiple pathways.

研究分野：複合領域

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：可塑性 脊髄

### 1. 研究開始当初の背景

従来、脊髄は可塑性を持たないと考えられてきた。しかしながら、近年の神経科学領域の成果により、脊髄が他の中枢神経系と同様にかなりの柔軟性を持ち、損傷後も機能的な回復が起こることが明らかになってきた。また、再生医学の進歩により脊髄損傷の組織解剖学的な再建が現実味を帯びてきた今日、再生後の脊髄神経回路をいかに機能的に再構築していくかは、脊髄損傷者の運動機能回復のために重要な課題である。

脊髄神経回路の機能的な再構築に重要な役割を果たすと考えられる脊髄の変化には、神経軸索の伸長や神経発芽等に代表される解剖学的可塑性と、既存神経回路内のシナプス伝達効率が修飾されるシナプス可塑性に分けられる(Muir et al., 1997, Trends Neurosci)。ニューロリハビリテーションと呼ばれる脊髄損傷者や脳卒中患者の運動機能回復を目指した介入療法は、後者の可塑性が理論的基盤となっている。これまでの研究により、シナプス可塑性を引き出すためには、感覚入力や出力を単に繰り返し与えるだけでなく、神経回路への入力のタイミングが重要であることが報告されている(Fetz, 2007, J Physiol)。

### 2. 研究の目的

近年の神経科学の発達により、中枢神経系には可塑性があることがわかってきた。このことは、運動機能障害者のリハビリテーションの理論的基盤となっている。しかしながら、これまでの研究の中心は脳であり、脊髄において可塑性が生じる神経機序や効果的に可塑性を誘導する方法などは不明な点が多い。そこで本研究では脊髄の可塑性に注目し、末梢からの感覚入力により脊髄神経回路にどのような変化がおこるのか、電気生理学的手法を用いて調べることを目的とした。中枢神経系へ感覚入力を与える方法として、本研究ではロボット型歩行補助装置による受動ステップングと末梢神経電気刺激の2つを用いた。これらの介入前後における脊髄神経回路の変化を調べるために、ヒラメ筋のH反射およびヒラメ筋運動ニューロンへの脊髄相反性抑制を測定した。

### 3. 研究の方法

被検者は、神経学的既往歴のない健常成人男性10名(29.3±4.3歳、平均±標準偏差)であった。

受動ステップング(Passive ground stepping: PGS)は、免荷式動力型歩行補助装置(Lokomat®, Hocoma, Switzerland)を用いて行った(歩行速度: 2 km/h)。装置の動作が阻害されない程度にハーネスの免荷を軽減し(体重免荷がおよそ0%)、足底部が床に接地する条件で行った(図1)。

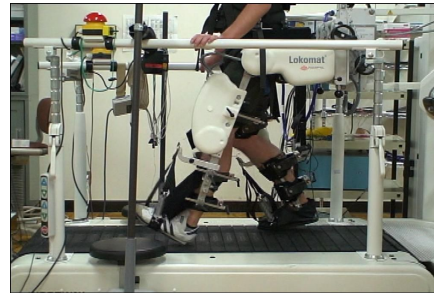


図1 免荷式動力型歩行補助装置

末梢神経電気刺激は、電気刺激装置(IVES+, GD-611, OG giken, Japan)を用いて、右側の総腓骨神経を刺激した(出力周波数25Hz、パルス幅50μsの双方向性方形波の3回繰り返し)。刺激強度は、背屈を伴う強度(Functional Electrical Stimulation: FES, 前脛骨筋において最大M波の約半分の振幅が観察される強度)、背屈を伴わない強度(Therapeutic Electrical Stimulation: TES, 前脛骨筋の運動閾値)の2種類の強度を用いて実験を行った。また、PGS中のFES(=PGS+FES)およびPGS中のTES(=PGS+TES)の刺激タイミングは右足遊脚期とした。FES, TESのみ行う場合は1秒on1秒offのサイクルで与えた。

本研究では、PGS, FES, TES, PGS+FES, PGS+TESの5つの介入方法を設定し、介入前後において座位安静時のヒラメ筋H反射および総腓骨神経に条件刺激を加えた際のヒラメ筋H反射(Ia相反性抑制)を測定した。記録は、介入の直前(baseline)、介入が終了した5分後、15分後、30分後に行った。介入の時間はすべての条件で30分間とした。

被検筋は右の前脛骨筋(Tibialis Anterior: TA)、ヒラメ筋(Soleus: Sol)であった。表面筋電位信号を生体アンプ(MEG-6108, Nihon Kohden, Japan)により1000倍に増幅し、バンドパスフィルタ(周波数帯域15-3kHz)を通した後、サンプリング周波数5kHzにてA/D変換(Micro1401, Cambridge Electronic Design, UK)し、パーソナルコンピュータに取り込んだ。

右側ヒラメ筋のH反射は、電気刺激装置(SEN-7023, Nihon Kohden, Japan)により後脛骨神経を1msecの矩形波で経皮的に電気刺激することで誘発した。介入前後の測定において、H反射を最低10試行ずつ記録した。刺激強度は、介入前に測定した最大M波(Mmax)の5%程度のM波が誘発できる強度とした。

前脛骨筋とヒラメ筋間のIa相反性抑制を測定するため、前脛骨筋支配の総腓骨神経に条件刺激を加えた際の、後脛骨筋への試験刺激によって誘発されるヒラメ筋H反射を記録した。総腓骨神経は、電気刺激装置を用いて刺激した(1msecの矩形波)。条件刺激の強度は前脛骨筋の運動閾値とし、試験刺激の強度はヒラメ筋においてH反射の振幅がMmaxの20%程度得られる強度とした。条件刺激と

試験刺激の間隔は2~3msとした。条件刺激なしと条件刺激ありの試行を交互に繰り返し、介入前後の測定において、各最低10試行ずつ行った。

ヒラメ筋H反射、M波の大きさは振幅値を算出し、条件毎に測定したMmax値で正規化した。また、Ia相反性抑制における条件刺激を与えないときのヒラメ筋H反射振幅値(Control)は、条件毎に測定したMmax値で正規化した。Ia相反性抑制量は、条件刺激を与えないときのヒラメ筋H反射振幅値に対する条件刺激を与えたときのヒラメ筋H反射振幅値の割合(%Control)として表した。

介入前後のヒラメ筋H反射、M波の振幅値、Controlの値、Ia相反性抑制量における介入方法(PGS, FES, TES, PGS+FES, PGS+TES)と時間(baseline, 介入5分後, 15分後, 30分後)の効果は、2元配置分散分析を用いて検定した。交互作用が認められた場合は、Dunnettの多重比較を用いて、baselineに対する介入後の各値の統計的有意差を検定した。有意水準は $P < 0.05$ とした。

#### 4. 研究成果

図2は、各介入前後のヒラメ筋H反射応答振幅の平均値を求めたものである。2元配置の分散分析の結果、介入条件( $F_{(4,35)} = 0.428, P = 0.79$ )や時間( $F_{(3,105)} = 0.500, P = 0.68$ )の主効果、相互作用( $F_{(12,105)} = 0.719, P = 0.73$ )は認められなかった。これらの条件において、ヒラメ筋H反射誘発時のM波振幅に統計的な有意差は認められなかった(介入条件,  $F_{(4,35)} = 0.589, P = 0.67$ ; 時間,  $F_{(3,105)} = 0.616, P = 0.61$ ; 相互作用,  $F_{(12,105)} = 0.762, P = 0.69$ )。

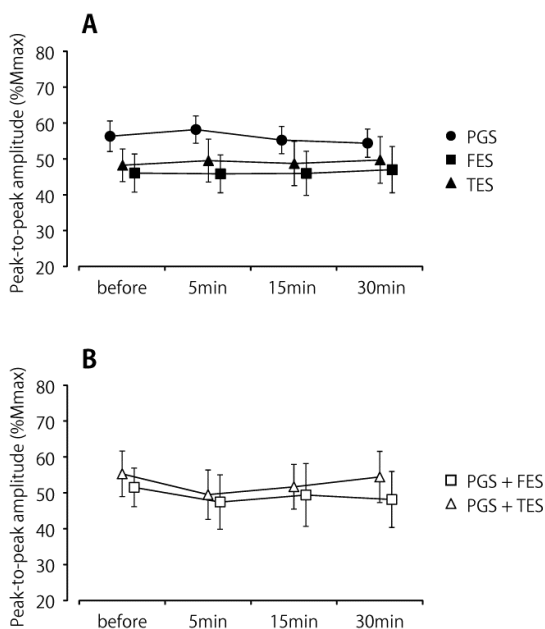


図2 介入前後のヒラメ筋H反射応答の変化

図3は、各介入前後の脊髄相反性抑制量の平均値を求めたものである。2元配置の分散分析の結果、介入条件と時間の間に相互作用が認められた( $F_{(12,105)} = 4.132, P < 0.01$ )。Dunnettの多重比較を用いて、baselineに対する介入後の抑制量を比較したところ、PGS+FESおよびPGS+TES条件において統計的有意差が認められた。PGS+FESでは、抑制量がbaselineに比べて介入5分後に減少した( $P < 0.01$ )。PGS+TESでは、抑制量がbaselineに比べて介入5分後および15分後に増大した(いずれも $P < 0.01$ )。これらの条件において、ヒラメ筋H反射のControlの値に統計的な有意差は認められなかった(介入条件,  $F_{(4,35)} = 0.829, P = 0.52$ ; 時間,  $F_{(3,105)} = 0.306, P = 0.82$ ; 相互作用,  $F_{(12,105)} = 0.637, P = 0.81$ )。

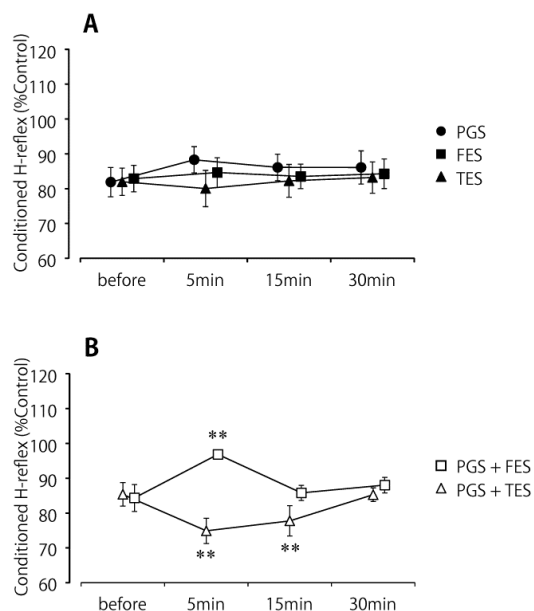


図3 介入前後の脊髄相反性抑制量の変化

本研究の結果、受動歩行ステップ中の総腓骨神経電気刺激は短期的にIa相反性抑制の抑制量を変化させることが分かった。このことは、上位中枢からの随意的な下行性指令がなくても、受動ステップと末梢神経電気刺激による末梢感覚入力を組み合わせることで、Ia相反性抑制回路の可塑性を引き出せることを示唆する。

また、受動歩行中の末梢神経電気刺激の刺激強度により、Ia相反性抑制回路に与える効果は異なるものとなった。ヒラメ筋H反射の振幅が介入前後で変化しないことから、脊髄相反性抑制の経路うち、ヒラメ筋運動ニューロンの興奮性の変化が原因ではないことが推察される。一方、Ia抑制性介入ニューロンの興奮性の変化、総腓骨神経-Ia抑制性介入ニューロン間とIa抑制性介入ニューロン-ヒラメ筋運動ニューロン間のシナプス伝達効率が本研究の結果に関係していると考えられる。

本研究の結果は、脊髄損傷や脳卒中の患者にみられる痙性の症状を緩和する方法として応用できる可能性がある。脊髄損傷や脳卒中の患者にみられる相反性抑制の減少と伸張反射の亢進は、痙性に関与するとされる。本研究により、受動ステップ中の TES は、Ia 相反性抑制を増強させることが明らかになった。痙性を伴う中枢神経疾患において同様のリハビリテーションを行うことで、痙性の症状を改善し、運動機能を回復する可能性がある。今後、最も効果のある電気刺激の刺激強度、刺激周波数等を精査することで、効果的なプロトコルを開発することが求められる。

## 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)

[学会発表](計1件)

The effect of electrical stimulation on spinal reciprocal inhibition during robotic passive stepping in humans.

Hiroki OBATA, Noritaka KAWASHIMA,  
Kimitaka NAKAZAWA

Society for Neuroscience Annual Meeting, 43,  
645.25 (2013)

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

小幡 博基 (OBATA HIROKI)

東京大学・総合文化研究科・助教

研究者番号：70455377