

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350632

研究課題名(和文) 報酬と連合性ペア刺激による新しい運動練習：相反性抑制機能の回復戦略

研究課題名(英文) Behavioral training based on the reward and paired associative stimulation: improvement of reciprocal inhibition dysfunction

研究代表者

鈴木 誠 (SUZUKI, Makoto)

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号：80554302

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

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、円滑な運動を行うための重要な役割を果たしている。近年、運動練習における報酬が脳皮質のシナプスを増強することや、電気刺激と磁気刺激を組み合わせた連合性ペア刺激が脳皮質の興奮性を高めることが明らかになってきており、円滑な運動を促す介入方法として期待されている。本研究では、運動練習における報酬と連合性ペア刺激が相反性抑制機能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)：Reciprocal inhibition of antagonist muscles is crucial for motor learning in humans. Reward probability differentially altered behavioral probability and corticospinal excitability for reciprocal muscles, including the reward-related circuit. In addition, 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 cortical circuits for reciprocal muscles by reward probability and (b) change in cortical circuits for reciprocal muscles by PAS are unknown. The results of this study implied that (a) reward probability differentially altered behavioral probability and corticospinal excitability for reciprocal muscles and (b) the cortical excitability for antagonist muscle within M1 decreased by PAS.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：運動学習 経頭蓋磁気刺激

1. 研究開始当初の背景

ヒトが円滑な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、運動を円滑化するための重要な役割を果たしている。相反性抑制には、脊髄反射による拮抗筋の抑制と、一次運動野 (M1) からの下行性信号による拮抗筋の抑制の双方が関与し、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、主として後者に関連する相反性抑制の障害によって円滑な運動が阻害されることが指摘されている。

近年、機能回復の情報や課題の成功に対する賞賛といった運動練習に関する社会的報酬を計画的に患者へ提示することによって、運動機能の改善が促進されることがランダム化比較対照試験によって示されている (Dobkin ら, Neurorehabil Neural Repair 2010)。また、報酬に応じて中脳ドーパミンニューロンが活性化し、線条体や大脳皮質のシナプスを増強すること (Schultz, Ann Rev Neurosci 2007) や、報酬に関連して M1 の興奮性が増加すること (Thabit ら, Clin Neurophysiol 2011) が明らかになり、報酬がリハビリテーション効果を促進する必須の条件として捉えられるようになってきた。

一方で、近年では末梢神経に対する経皮的電気刺激と M1 への経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) を組み合わせた連合性ペア刺激 (paired associative stimulation: PAS) によって疼痛なく非侵襲的に M1 の機能を変化させることが可能になってきている。しかし、運動練習における報酬や PAS が相反性抑制機能に及ぼす影響についてはいまだ明らかになっていない。そのため、臨床においては相反性抑制の障害を有した患者が円滑な運動を学習するための条件設定が経験主義的で曖昧なものになっており、運動練習の効果に関する検証も十分には実施されてこなかった。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、運動練習における報酬と PAS が相反性抑制機能に及ぼす複合的な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、報酬確率を統制した運動練習課題における主動筋および拮抗筋に投射する M1 興奮性の変化を観察することを目的とした。実験 2 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 8 名を対象とした (男性 4 名, 女性 4 名, 平均年齢 22.0 歳)。運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) の記録は、表面電極導出法により橈側手根屈筋 (flexor

carpi radialis muscle: FCR) および橈側手根伸筋 (extensor carpi radialis muscle: ECR) の筋電図を記録した。TMS のための刺激装置には MagStim200² と直径 70 mm の 8 の字コイルを用いた (MagStim, UK)。

まず、FCR と ECR を同時に刺激する最適部位を探索するため、各筋の hot spot を中心とした 25 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 MEP 振幅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 1)。実験中は、両筋の CoG の中点に TMS コイルを固定した。

行動練習課題では、10%、50%、90% の報酬確率が割り当てられた 3 色の円をランダムに各 30 回提示し (90 試行)、円提示の 2 秒以内に右手関節屈曲運動の有無によって “Go” または “No Go” を選択するよう被験者に教示した (図 2)。“Go” を選択した後、報酬シンボル (10 円硬貨の画像) が出現した場合には 10 円が付与され、報酬没収シンボル (アスタリスク画像) が出現した場合に報酬から 10 円が引かれることを事前に教示した。また、“No Go” を選択した場合は、シンボルに関わらず金額に変化は起こらないこととした。

また、円提示の 0.05 秒前および報酬シンボル提示の 1 秒後に安静時運動閾値の 120% の強度で TMS を行い、報酬に関連した MEP 振幅の相反的变化を観察した。

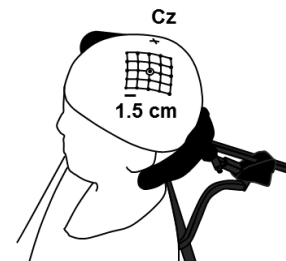


図 1 運動野マップ

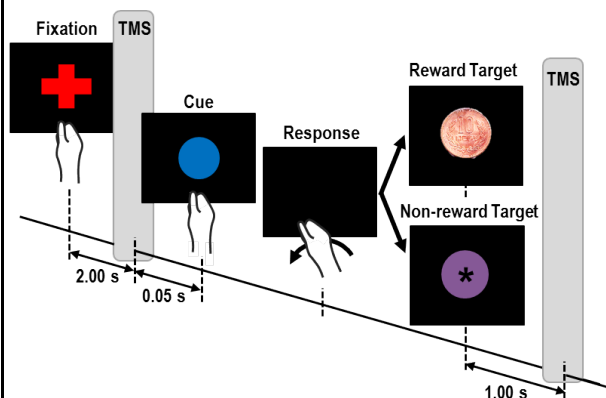


図 2 実験 1 のスキーム

(2) 実験 2

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, 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 回行った. 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 MEP 振幅の変化を観察した.

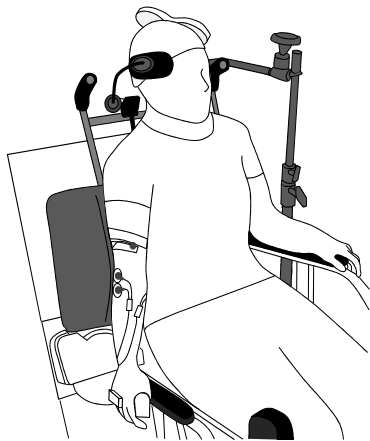


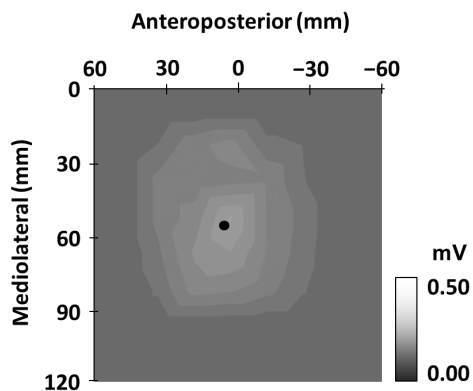
図 3 実験 2 のスキーム

4. 研究の成果

(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, FCR と ECR の CoG 座標は近接していた (FCR: $x = 7.4 \pm 2.3$ mm, $y = 56.6 \pm 1.9$ mm; ECR: $x = 4.1 \pm 3.1$ mm, $y = 57.8 \pm 2.1$ mm, 図 4).

A. FCR muscle



B. ECR muscle

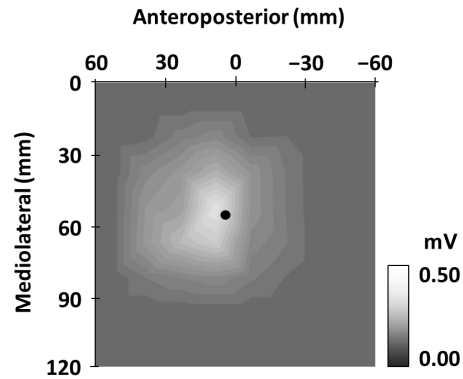


図 4 運動野マップ

そこで, 第 1 実験における行動練習課題では, 両筋の CoG の中点に TMS コイルを固定した.

手関節屈曲開始合図直前における主動筋と拮抗筋の MEP 振幅相対値 (FCR/ECR) は, 10% 報酬確率が 90% 報酬確率よりも有意に大きかった ($P = 0.008$, 図 5). 一方, 報酬提示後における MEP 振幅は, 90% 報酬確率が 10% ($P = 0.001$) および 50% 報酬確率 ($P = 0.001$) よりも有意に大きかった (図 6).

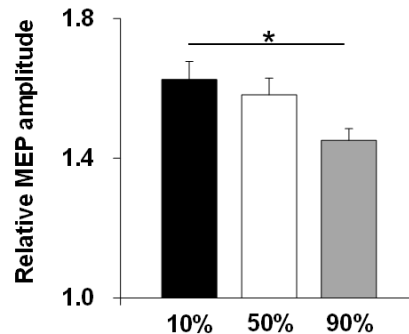


図 5 報酬提示直前の MEP 振幅
* $p < 0.05$

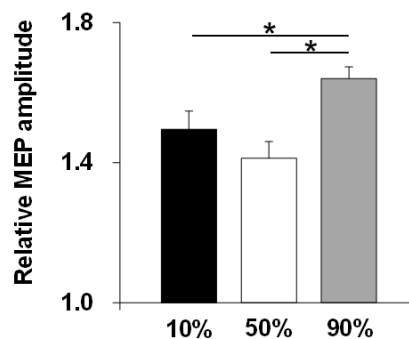


図 6 報酬提示 1 秒後の MEP 振幅
* $p < 0.05$

報酬提示後の結果をさらに報酬の有無別に見た場合, 報酬ありの条件において 90% 報

報酬率が10%および50%報酬率よりも有意に大きい結果となった(図7). 報酬なしの条件では, 有意な差を認めなかった ($P=0.225$, 図8).

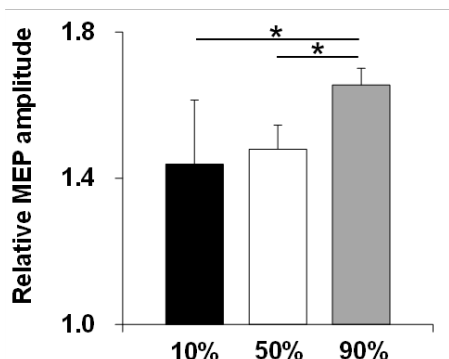


図7 報酬あり1秒後のMEP振幅
* $p < 0.05$

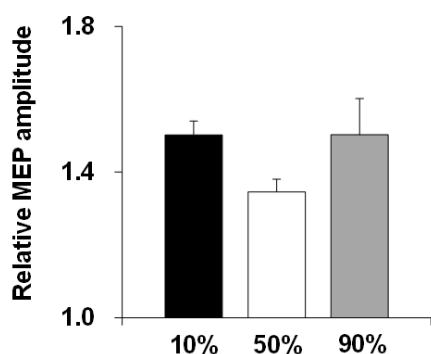


図8 報酬なし1秒後のMEP振幅

実験1の結果から, 運動練習における報酬確率の変化に伴って, 主動筋と拮抗筋に投射するM1興奮性の相反的な変化が観察された。低い報酬確率(10%)は報酬期待をより増加させ, 主動筋に投射するM1興奮性増加と拮抗筋の興奮性低下をきたすことが示唆された。一方, 高い報酬確率(90%)では全体的な報酬量の増加に伴い, 主動筋に投射するM1の興奮性低下をきたすことが示唆された。

(2) 実験2

PAS後にFCRのMEP振幅は有意な変化を認めなかった($P=0.960$, 図9)。一方, ECRのMEP振幅はPAS後に有意に減少した($P=0.009$, 図10)。

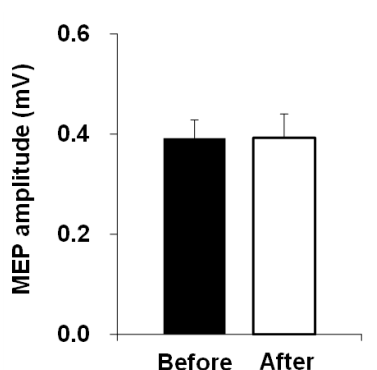


図9 PAS前後のFCRにおけるMEP振幅

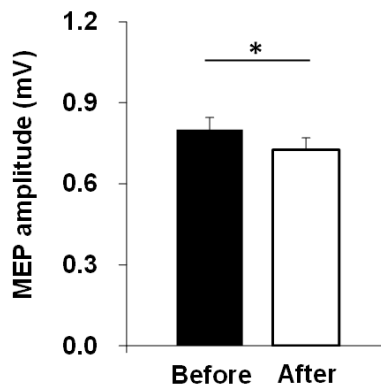


図10 PAS前後のECRにおけるMEP振幅

実験2の結果から, PASによって拮抗筋である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。

安静時においても行動開始に近づくに従って主動筋に投射するM1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), M1からの下行性信号がIa抑制性介在ニューロンを促通する可能性や直接的に拮抗筋を抑制する可能性が想定されてきた。また, Melgariら(2008)は, M1内において主動筋の介在ニューロンが拮抗筋へ発散している可能性を示唆している。しかし, 報酬やPASが相反的な筋に投射するM1興奮性に及ぼす影響については, これまで明らかになっていなかった。本研究の第1および第2実験によって, 報酬確率の変化およびPASによる効果が主動筋と拮抗筋に投射するM1興奮性を変化し得ることが明らかになった。

本研究の成果は, 主動筋の一次運動内における介在ニューロンが拮抗筋へ発散している可能性を示唆するとともに, 報酬とPASを組み合わせた新たな運動練習法を開発するための重要な足掛かりになるとと思われる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計14件)

Makoto Suzuki, Hikari Kirimoto, Kazuhiro Sugawara, Yusuke Kasahara, Takayuki Kawaguchi, Ikuyo Ishizaka, Sumio Yamada, Atsuhiko Matsunaga, Michinari Fukuda, Hideaki Onishi. Time course of change in movement structure during learning of goal-directed movement. Journal of Medical and Biological Engineering 2015; 35(1): 113-124. doi: 10.1007/s40846-015-0012-0. 査読有。

Arisa Endo, Makoto Suzuki, Atsumi Akagi, Naoyuki Chiba, Ikuyo Ishizaka, Atsuhiko Matsunaga, Michinari Fukuda. Reliability and validity of the Upper-Body Dressing Scale in patients with vascular dementia

with hemiparesis. Occupational Therapy International 2015; 22(1):10-18. doi: 10.1002/oti.1378. 査読有.

Aki Watanabe, Michinari Fukuda, Makoto Suzuki, Takayuki Kawaguchi, Toshiya Habata, Tsugio Akutsu, Tadashi Kanda. Factors decreasing caregiver burden to allow patients with cerebrovascular disease to continue in long-term home care. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2015; 24(2): 424-430. Feb, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.013. 査読有.

Makoto Watanabe, Makoto Suzuki, Yuko Sugimura, Takayuki Kawaguchi, Aki Watanabe, Kazuhiko Shibata, Michinari Fukuda. The Relation between Bilateral Knee Muscle Strength and Gait Performance after Stroke: the Predictive Value for Gait Performance. Journal of Physical Therapy Science 2015; 27: 3227-3232. 査読有.

Makoto Suzuki, Hikari Kirimoto, Kazuhiro Sugawara, Mineo Oyama, Sumio Yamada, Jun-ichi Yamamoto, Atsuhiko Matsunaga, Michinari Fukuda, Hideaki Onishi. Motor cortex-evoked activity in reciprocal muscles is modulated by reward probability. PLoS One 2014; 9(3): e90773. doi:10.1371/journal.pone.0090773. 査読有.

Makoto Suzuki, Hikari Kirimoto, Kazuhiro Sugawara, Makoto Watanabe, Shinobu Shimizu, Ikuyo Ishizaka, Sumio Yamada, Atsuhiko Matsunaga, Michinari Fukuda, Hideaki Onishi. Induction of intracortical plasticity for reciprocal muscles by paired associative stimulation. Brain and Behavior 2014; 4(6): 822-832. Nov, doi: 10.1002/brb3.280. 査読有.

Hikari Kirimoto, Hiroyuki Tamaki, Takuya Matsumoto, Kazuhiro Sugawara, Makoto Suzuki, Mineo Oyama, Hideaki Onishi. Effect of transcranial static magnetic field stimulation over the sensorimotor cortex on somatosensory evoked potentials in humans. Brain Stimulaton 2014; 7: 836-840. Oct 23, doi: 10.1016/j.brs.2014.09.016. 査読有.

Hikari Kirimoto, Hiroyuki Tamaki, Makoto Suzuki, Takuya Matsumoto, Kazuhiro Sugawara, Syo Kojima, Hideaki Onishi. Differential sensorimotor modulation of the load types during constant finger force or position. Plos One 2014; 9(9): e108058. 2014, doi:10.1371/journal.pone.0108058. 査読有.

Yuko Shimizu, Makoto Suzuki, Hisako Okumura, Sumio Yamada. Risk factors for onset of depression after heart failure hospitalization. Journal of Cardiology 2014;

64(1): 37-42. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.11.003. 査読有.

Hideaki Onishi, Kazuhiro Sugawara, Koya Yamashiro, Daisuke Sato, Makoto Suzuki, Hikari Kirimoto, Hiroyuki Tamaki, Hiroatsu Murakami, Shigeki Kameyama. Effect of the number of pins and inter-pin distance on somatosensory evoked magnetic fields following mechanical tactile stimulation. Brain Research 2013; 1535: 78-88. doi: 10.1016/j.brainres.2013.08.048. 査読有.

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.

Kazuhiro Sugawara, Hideaki Onishi, Koya Yamashiro, Hikari Kirimoto, Atsuhiko Tsubaki, Makoto Suzuki, Hiroyuki Tamaki, Hiroatsu Murakami, Shigeki Kameyama. Activation of the human premotor cortex during motor preparation in visuomotor tasks. Brain Topography 2013; 26(4): 581-590. doi: 10.1007/s10548-013-0299-5. 査読有.

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.

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 2013; 14: 43. doi: 10.1186/1471-2202-14-43. 査読有.

[学会発表](計8件)

Makoto Suzuki, Takayuki Kawaguchi, Makoto Watanabe, Shinobu Shimizu, Aki Watanabe, Atsuhiko Matsunaga, Michinari Fukuda. Relation between reward and behavior probabilities during trial-and-error decision-making. Association for Behavior Analysis International's 8th International Conference, September 27-29, 2015 (Hotel Granvia Kyoto, Kyoto)

Makoto Suzuki, Takayuki Kawaguchi, Makoto Watanabe, Hikari Kirimoto, Hideaki Onishi, Michinari Fukuda. Motor cortex activity for reciprocal muscles while trial-and-error behavioral learning. 6th International Conference on Complex

Medical Engineering, June 18-21, 2015 (Okayama Convention Center, Okayama)
Makoto Suzuki, Takayuki Kawaguchi, Makoto Watanabe, Shinobu Shimizu, Hikari Kirimoto, Hideaki Onishi, Atsuhiko Matsunaga, Michinari Fukuda. Motor cortex-evoked activity in reciprocal muscles correlates with reinforcement of trial-and-error behavioral learning. 1st International Brain Stimulation Conference, March 2-4, 2015 (Singapore Expo Convention and Exhibition Centre, Singapore)
Makoto Suzuki, Hikari Kirimoto, Kazuhiro Sugawara, Makoto Watanabe, Atsuhiko Matsunaga, Michinari Fukuda, Hideaki Onishi. Motor cortex-evoked activity in reciprocal muscles is modulated by reward probability. 9th Form of Neuroscience on Federation of European Neuroscience Societies, July 5-9, 2014 (Milano Congressi, Milan, Italy)
Makoto Watanabe, Makoto Suzuki, Kazuhiro Sugawara, Takayuki Kawaguchi, Kayoko Takahashi, Shinobu Shimizu, Atsuhiko Matsunaga, Michinari Fukuda, Hideaki Onishi. Induction of intracortical plasticity for reciprocal muscles by paired associative stimulation. 9th Form of Neuroscience on Federation of European Neuroscience Societies, July 5-9, 2014 (Milano Congressi, Milan, Italy)
Makoto Suzuki, Hikari Kirimoto, Kazuhiro Sugawara, Mineo Oyama, Hideaki Onishi. Motor cortex activity for reciprocal muscles while behavior learning. 16 th International Congress of the World Federation of Occupational Therapists, June 18-21, 2014 (Pacifco Yokohama, Yokohama)
Makoto Watanabe, Makoto Suzuki, Takayuki Kawaguchi, Kayoko Takahashi, Aki Watanabe, Akie Kawamura, Michinari Fukuda. The relation between bilateral knee muscle strength and gait behavior after stroke. 40th Annual Convention on Association for Behavior Analysis International, May 23-27, 2014 (MacCormick Place, Chicago, USA)
Takayuki Kawaguchi, Makoto Suzuki, Makoto Watanabe, Kayoko Takahashi, Aki Watanabe, Akie Kawamura, Michinari Fukuda. Time course of change in movement structure during learning of goal-directed behavior. 40th Annual Convention on Association for Behavior Analysis International, May 23-27, 2014 (MacCormick Place, Chicago, USA)

ための高次脳機能障害 ABC. 文光堂, 東京, 2015, 38-48.

鈴木誠. リハビリテーション: 作業療法. 日本行動分析学会(編), 山本淳一, 武藤崇, 鎌倉やよい(責任編集). ケースで学ぶ行動分析学による問題解決. 金剛出版, 東京, 2015, 182-189.

鈴木誠. 第1章 . ADL の治療理論. 濱口豊太 (編). 標準作業療法学 専門分野 日常生活活動・社会生活行為学. 医学書院, 東京, 2014, 46-54.

鈴木誠. 認知症. 網本和, 長澤弘(編). 理学療法チェックリスト. 三輪書店, 東京, 2013, 304-307.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

鈴木 誠 (SUZUKI, Makoto)
北里大学・医療衛生学部・教授
研究者番号 : 80554302

(2)研究分担者

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

大西 秀明 (ONISHI, Hideaki)
新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授
研究者番号 : 90339953

[図書](計4件)

鈴木誠. 認知症. 網本和(編). PT・OT の