

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25750203

研究課題名(和文) 視覚刺激による脳可塑的变化を誘発するリハビリテーション戦略の開発

研究課題名(英文) The development of rehabilitation strategy to facilitate cortical plasticity induced by visual feedback with kinesthetic illusion

研究代表者

野島 一平 (NOJIMA, IPPEI)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20646286

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：運動錯覚を伴う視覚刺激を用いた運動トレーニングは、大脳皮質、特に一次運動野の可塑的变化を誘発することで運動機能の改善が得られるというメカニズムが明らかとなった。特に、単なる視覚刺激ではなく、錯覚を伴うことが重要であることも確かめられた。また健常人だけではなく、運動麻痺を有する脳卒中患者においても同様のメカニズムが働いており、新たなリハビリテーション介入として今後の臨床応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：We found that a rehabilitative intervention by visual feedback with kinesthetic illusion can produce human motor plasticity in the primary motor cortex (M1). Regarding the visual input, it revealed the importance of kinesthetic illusion during this intervention since behavioral improvement occurred only after visual input with kinesthetic illusion, and a significant correlation existed between the performance gain and the degree of illusion. Also, these underlying mechanisms work for stroke patients as well as healthy subjects. A series of these studies suggested that kinesthetic illusion is an essential component of the motor learning and M1 plasticity induced by new rehabilitative approach using visual feedback. The input of visual feedback with kinesthetic illusion might be a promising approach for improving motor function in patients such as strokes.

研究分野：Rehabilitation

キーワード：plasticity performance TMS

1. 研究開始当初の背景

運動錯覚を誘発する視覚刺激を使って対象者の運動機能の改善を図るリハビリテーション戦略であるミラーセラピーは、近年臨床現場で広く取り入れられている。そして、疼痛の軽減や運動機能の向上などに関する効果が報告されている。一方、背景となる生理学的なメカニズムについては不明な点が多い。

ミラーセラピーと類似の介入方法として、運動観察法が考えられる。サルでのミラーニューロンの発見以来、他者を観察するだけでも、その行為に文脈が存在している場合には、観察者の脳活動が活性化されることが報告されている。特に、目的とする運動に関連する動作を観察することで一次運動野の興奮性が増大することが報告されている (Buccino et al. Eur J Neurosci 2001, Brain Lang 2004)。これらの先行研究は、繰り返し運動を行うこれまでのリハビリテーションではなく、静的な視覚刺激で大脳皮質の興奮性を調整し、運動機能の改善を促すことができる可能性を示めている。

一方、ミラーセラピーや運動観察法に関する先行研究では、(1)対象とする四肢の反対側一次運動野の活動性が向上する、(2)脳卒中などにより運動麻痺を有する患者に対する介入で患側運動機能が改善する、これら2点が報告されている。しかしこれらの先行研究は、別々に検討されたものが多く、運動機能の改善と脳機能変化の直接的な関係性は不明確であった。

さらに、臨床への応用を考えた場合、より簡易に導入でき、かつ今後発展させていくためには、詳細な生理学的メカニズムの解明は重要な課題である。

2. 研究の目的

本研究課題では、運動錯覚を伴う視覚刺激入力による運動機能変化について、1)ミラーセラピーや運動観察により運動機能変化が起こる生理学的なメカニズムを明らかにする、2)様々な視覚情報を与えたときの脳機能変化を検討する、3)運動機能変化を誘発するための、至適条件を明らかにする、ことを目的とする。

また臨床への応用を最終目標として、脳卒中片麻痺患者をはじめとする患者に対しても介入を行い、健常者との違いなども検討していく。さらに、視覚刺激を使った介入による姿勢制御機構などへの波及効果についても包括的に評価していく。

3. 研究の方法

本研究計画では、以下の実験を行った。

(1)運動錯覚を伴う運動観察による脳機能変化と運動機能変化

健常成人 20 名 (全例右利き) を対象に、錯覚を伴う運動観察による運動機能変化を検討した。課題はボール回し運動とし、非利き手である左手で直径 30mm のコルクボールをできるだけ早く回す運動とした。介入は、熟練者がボールを回すところを撮影した画像を観察する (Action Observation: AO) 群とボールを持って何もしない画像を提示する (Control) 群とした。AO 群では、運動錯覚が惹起されるようにモニタの下に手を入れて、画像と実際の手が一致することとした。そして介入前後のボール回し回数の変化と右一次運動野の興奮性変化を経頭蓋磁気刺激 (TMS) で評価した。

(2)様々な視覚刺激による運動機能への効果と脳機能変化

健常成人 50 名を対象に、様々な視覚刺激条件における運動機能変化と視覚刺激中の脳機能状態を検討した。視覚刺激条件としては、運動錯覚を伴う運動観察条件に加え、固視点注視条件、画像を反転してミラーニューロンの影響を見る条件、運動錯覚は起こるが対象となる運動課題と異なる運動をしている条件とした。

これらの条件における運動機能変化については、介入前後のボール回し回数を測定することで検討した。また視覚刺激中の一次運動野の興奮性変化については、まず運動トレーニングを実施し、運動機能変化がプラトーに達したことを確認した。その後、種々の視覚条件を提示して、視覚刺激中の一次運動野の興奮性変化を TMS により検討した。

(3)脳梁に障害を有する脳卒中患者に対するミラーセラピーの効果

実験 (1) と (2) で運動錯覚による運動機能と脳機能への影響が明らかになった。しかし、自身の一側肢の運動を鏡に映して錯覚を誘発する方法であるミラーセラピーの生理学的メカニズムはまだ十分には解明できていなかった。特に、一側肢の運動による運動学習の半球間転移効果が運動機能改善に影響している可能性が指摘されていた。この半球間の学習転移は、両側一次運動野間の解剖学的線維連絡が脳梁を介して強く存在している点、運動課題によっては一側の高強度運動で対側肢の運動機能も向上する点などから指摘されている。そこで、脳梁部に障害を有する患者で、脳梁離断徴候を呈する患者を対象にミラーセラピーを実施することとした。これらの患者に関しては、TMS による半球間抑制や MRI 所見、臨床症状からも脳梁を介した連絡が障害されていることを確認した。つまり、運動学習の両側半球間転移が

理論上見られない患者群であることが考えられた。そしてこのような患者群に対してミラーセラピーを実施した。

(4) 静磁場刺激による一次運動野抑制メカニズム

実験(1)~(3)において、視覚刺激により一次運動野の興奮性が変化することが確認された。これを逆説的に考えた場合、一次運動野の興奮性を調整することで運動機能の向上を図れる可能性がある。近年、経頭蓋直流電気刺激(tDCS)に代表される非侵襲脳刺激法により、大脳皮質の興奮性を調整する方法が考案され、臨床応用が積極的に行われている。上述の実験においても、tDCSなどと併用することで、効果を増強することができれば、臨床への応用が更に期待されるものとする。しかし、tDCSやTMSは電気刺激を使っているため、刺激時の不快感や火傷、またはてんかんのリスクを常に考慮しておく必要があり、より安全な方法の開発が望まれていた。

そのような中、Olivieroら(J Physiol. 2011)が静磁場刺激により一次運動野の興奮性を抑制することに成功したと報告した。静磁場刺激は、上述の副作用はなく安全性の面では非常に優れている。また脳卒中患者を対象としたtDCS介入において、非損傷側の興奮性を抑制し損傷側の興奮性を高めることで、運動機能の改善を図るアプローチも提案されている。これらの知見から、一次運動野を抑制する刺激を運動練習と併用することも可能であると考えた。そこで、実験(4)として静磁場刺激による一次運動野への影響について詳細な検討を行った。

介入方法は、静磁場刺激とSham刺激とし、介入前後の一次運動野の興奮性変化と皮質内の興奮性・抑制性回路の変化について検討を行った。

4. 研究成果

(1) 運動錯覚を伴う運動観察による運動機能変化と運動機能変化

実験(1)において、左手でボールを回す回数が、A0群で有意に増大した。また、介入前後の右一次運動野の興奮性変化に関しても、A0群でのみ有意な興奮性の増大が見られた。さらに詳細な検討を行うため、2連発TMSにより皮質内の興奮・抑制回路についても評価を行った。その結果、A0介入により大脳皮質運動野内の興奮性回路の促進も明らかとなった。これらの結果は、運動錯覚を伴う運動観察による大脳皮質の可塑的变化には、一次運動野内の興奮性回路が関与している可能性を示唆している。また、運動錯覚の程度と運動機能変化の間には有意な正の相関が見られ、強い運動錯覚が誘発される被験者ほ

ど運動機能改善も大きいことが示された。一方、皮質内の抑制回路については、介入による変化はみられなかった。

2) 様々な視覚刺激による運動機能への効果と脳機能変化

実験(1)と同様、運動錯覚を伴う観察条件で、介入による運動機能変化について、Control群に比べ有意な改善が見られた。一方、その他の条件では有意な運動機能の向上は見られなかった。

運動観察中の一次運動野の興奮性変化についても、運動錯覚を伴う運動観察条件で有意な興奮性の増大が確認された。更に、運動観察中の一次運動野の機能を詳細に検討した結果、こちらも実験(1)と同様、皮質内の興奮性回路の促進が観察中にもみられた。

以上の実験(1)と(2)の結果より、実際に運動は行わない運動錯覚を伴う運動観察条件において、一次運動野内の興奮性回路の活性化が関与している可能性が示唆された。皮質内の興奮性回路がどのように運動機能改善や一次運動野の可塑的变化に関与しているのかについては、まだ詳細は不明であるが、運動錯覚を利用した介入による運動学習の生理学的機序の一端を明らかにしたという点で大変意義深く、これらの成果は学会発表の後、当該領域において評価の高い雑誌に投稿、掲載に至った(掲載論文)。

3) 脳梁に障害を有する脳卒中患者に対するミラーセラピーの効果

実験(3)では、運動観察ではなくミラーセラピーのメカニズムを検証することを目的とした。そして、対象とした両側半球連絡が障害されている患者群においても、ミラーセラピーの実施により患側肢の機能改善が見られた。また障害側一次運動野の興奮性増大もみられたことから、一側肢運動による半球間の学習転移がミラーセラピーの効果発現機序ではないことが確認された。このように、脳卒中後の運動麻痺を呈する患者に対してもミラーセラピーは運動機能改善効果を示した。

本研究は、障害部位が脳梁部に限局し、両側の半球間連絡が障害されている症例を対象とした症例研究であった。これは、MRIなどの機能解剖学的な障害と臨床症状がマッチングした珍しい症例群であり、臨床的にも学術的にも非常に貴重な情報を多く含んでいるものと考えられた。

以上、実験(3)の結果は、運動学習における半球間転移効果という、長年議論されている問題に一石を投じる貴重な基礎データであると考えられた。本実験で得られたデータについては、臨床所見も加えて、国際誌に投稿、掲載に至った(掲載論文)。

(4) 静磁場刺激による一次運動野抑制メカニズム

静磁場刺激により、一次運動野の興奮性は一時的に有意に抑制された。またその際に、皮質内の抑制性回路の促通が起こっていた。静磁場が細胞膜のイオンチャンネルに影響することは先行研究で示唆されており、本実験において、GABA のトランスポーターである GAT が一時的な大脳皮質の興奮性抑制に関与している可能性を示唆した(掲載論文)。今後、静磁場刺激による脳興奮性調整の身体機能への影響などについても検討を行っていく。

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 6 件)

Nojima I, Mima T, et al. Action observation with kinesthetic illusion can produce human motor plasticity. *Eur J Neurosci* 41, 1614-1623, 2015【査読有】

Nojima I, Oga T, et al. Mirror visual feedback can induce motor learning in patients with callosal disconnection. *Exp Brain Res* 227, 79-83, 2013【査読有】

Nojima I, Mima T, et al. Static magnetic field can transiently alter the human intracortical inhibitory system. *Clin Neurophysiol.* 126, 2314-2319, 2015【査読有】

Nojima I, Mima T. Using image adjustments for producing human motor plasticity. *Clinical systems neuroscience (Springer)*, 189-202, 2015【査読無】

Watanabe T, Koyama S, Tanabe S, Nojima I. Accessory stimulus modulates executive function during stepping task. *J Neurophysiol* 114, 419-426, 2015【査読有】

野島一平、渡邊龍憲、小山総市郎、田辺茂雄. 認知的負荷を含む Simon 課題を使用した予測的姿勢制御評価. *日本基礎理学療法学* 18, 35-42, 2015【査読有】

[学会発表](計 6 件)

野島一平、川又敏男、奥野史也、美馬達哉. 運動錯覚を伴う視覚性感覚入力による運動学習効果の検討. 第 48 回日本理学療法学会大会, 名古屋, 2013.5.26

野島一平、美馬達哉、小金丸聡子、福山秀直. 大脳皮質の興奮性を調整する新しい試み. 第 21 回日本物理療法学会学術大会, 神奈川, 2013.10.19

野島一平、菅田陽怜、美馬達哉. 大脳皮質の可塑的变化を誘導する視覚刺激と磁気

刺激の組み合わせによる新しい介入方法の検討. 日本基礎理学療法学会 第 4 回学術大会, 名古屋, 2014.11.15

野島一平、美馬達哉、小金丸聡子、福山秀直. 経頭蓋静磁場刺激と末梢神経刺激の組み合わせによる大脳皮質興奮性調整効果の検討. 第 50 回日本理学療法学会大会, 東京, 2014.5.26

野島一平、小金丸聡子、福山秀直、美馬達哉. 経頭蓋静磁場刺激による大脳皮質興奮性調整が運動機能に与える影響. 野島一平、小金丸聡子、福山秀直、美馬達哉. 第 42 回日本臨床生理学会, 福岡, 2014.10.1

野島一平、堀場充哉、他. 高齢者への経頭蓋直流電気刺激の運動学習増強効果. 第 23 回日本物理療法学会学術大会. 兵庫. 2015.10.24

[図書](計 3 件)

野島一平. ミラーセラピー: 鏡を使ったリハビリテーション. 脳科学に基づく脳神経リハビリテーション(メディカルビュー). 2015 年

野島一平. 認知系のニューロリハビリテーション. ニューロリハビリテーション(医学書院). 2015 年

Nojima I, Mima T. Using image adjustments for producing human motor plasticity. *Clinical systems neuroscience (Springer)*. 2015 年

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野島 一平 (NOJIMA Ippei)

名古屋大学大学院・医学系研究科・助教
研究者番号: 20646286

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし