

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：17104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350564

研究課題名(和文)末梢入力により誘導される脊髄神経回路の可塑性

研究課題名(英文)Plasticity of spinal circuits induced by peripheral afferent inputs

研究代表者

小幡 博基 (OBATA, Hiroki)

九州工業大学・教養教育院・准教授

研究者番号：70455377

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)：本研究では、受動ステップングと末梢神経電気刺激が脊髄神経回路の可塑性に与える相乗効果について、ステップングの位相に応じた刺激タイミングがどのような影響を与えるのか検討を行った。受動ステップングの遊脚期および立脚期に末梢神経電気刺激を右の総腓骨神経へ与え、その前後においてヒラメ筋の脊髄相反性Ia抑制経路の興奮性の変化を調べた。その結果、ヒラメ筋の脊髄相反性Ia抑制経路の興奮性に対する受動ステップング中の総腓骨神経への電気刺激の効果には位相依存性があり、電気刺激が遊脚期に与えられたときには抑制が増大するが、立脚期に与えられたときには抑制が減少することがわかった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study is to determine whether the effects of ENS (electrical nerve stimulation) during passive stepping are dependent on the timing of the stimulation during the stepping cycle. Passive stepping on the treadmill was assisted by a robotic driven-gait orthosis for 30 min. Peripheral nerve stimulation was applied to the right common peroneal nerve (CPN) during the swing phase (ENSswing) and stance phase (ENSstance) of the step cycle in the right leg. During each intervention, spinal reciprocal inhibition (RI) to the soleus muscle was assessed before (i.e., baseline) and after the interventions. The result showed a phase-dependent effect of ENS of the CPN on the short-term plasticity of spinal RI during passive stepping. Compared to the baseline, the amount of RI was increased after the ENSswing intervention, whereas it was decreased after the ENSstance intervention.

研究分野：ニューロリハビリテーション

キーワード：脊髄反射 可塑性

1. 研究開始当初の背景

脳や脊髄などの中枢神経系は機能的・構造的に変化する性質(=可塑性)を有しており、外界や生体内部の変化に対してかなりの柔軟性を持つ。中枢神経系の可塑性には、神経軸索の伸長や神経発芽に代表される組織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がある。再生医療が目覚ましい発展を遂げた今日、損傷した脊髄の組織解剖学的な再建は研究の段階から臨床応用に移っており、現実のものとなりつつある。従って、脊髄損傷者の運動機能回復の実現に向けた次の課題は、解剖学的に繋がった脊髄神経回路を随意的な運動が可能のように再構築することであり、そのためには脊髄神経回路のシナプス可塑性をいかに機能的かつ効率的に引き出すかが重要となる。

シナプス可塑性は活動依存的可塑性とも呼ばれ、免荷式歩行トレーニングの理論的背景となっている。このトレーニングは、随意的に歩行ができない脊髄損傷者や脳卒中患者に対して、理学療法士やロボットが足の動きを介助することで受動的にステップングを行わせるトレーニングである。受動ステップングに伴う感覚入力を残存している中枢神経系に繰り返し与えることで歩行に関連した脊髄神経回路網の再組織化を促すことを目的として行われ、不全脊髄損傷者の自立歩行の回復に一定の効果があることが報告されている[Dobkin et al. (2006) Neurology]。

近年、脊髄神経回路の可塑性を惹起する手法として注目されているのが、脊髄や末梢神経への電気や磁気による非侵襲的な介入刺激である。これらの刺激は、脊髄神経回路の興奮性を変化させることで、随意的な運動を行いやすい状態にしたり、運動の妨げになる不随意的な運動を抑制する目的で行われる。また、この手法により脊髄神経回路の可塑性を効率的に引き出すためには、中枢神経系への感覚入力を単に繰り返し与えるだけでなく、入力タイミングやパターンが重要であることがわかっている。例えば Perez ら[Perez et al. (2003) J. Neurosci.]は、歩行中の前脛骨筋からの感覚入力を模したパターンで総脛骨筋神経への電気刺激を与えたときのみ、前脛骨筋からヒラメ筋への脊髄相反性 Ia 抑制が短期的に増大することを報告している。このことは、ステップングの位相に応じた末梢神経への電気刺激の印加により、脊髄神経回路の短期の可塑性を効率的に誘発できることを示唆している。

2. 研究の目的

本研究の目的は、受動ステップングに伴う感覚入力によって脊髄神経回路に可塑的変化が生じるのかについて明らかにすることであった。また、受動ステップングにより効率的に可塑性を引き出す方法として、ステップングの位相に応じた末梢神経の電気刺激

による感覚入力印加の効果についても検討を行った。本研究では脊髄神経回路の抑制性介在ニューロンを介した相反性 Ia 抑制の変化に着目した。この経路は、主動筋および拮抗筋のスムーズな切り替えに重要であり、主動筋と拮抗筋が同時に働いてしまう共縮を伴う患者では、相反性 Ia 抑制が減少することが示唆されている。これらの目的の達成のため、受動ステップング単独の効果およびステップングの遊脚期および立脚期に与えられる総脛骨神経電気刺激の効果について、前脛骨筋からヒラメ筋への脊髄相反性 Ia 抑制経路の興奮性へ与える影響について調べた。

3. 研究の方法

被検者は、神経学的既往歴のない 23 から 37 歳までの健常成人男性 10 名であった。全被検者は、受動ステップングと末梢神経電気刺激を組み合わせた介入条件(遊脚期および立脚期の 2 条件)の実験に参加した。また、全被検者のうち 8 名は受動ステップングのみ、および末梢神経電気刺激のみの介入条件の実験に参加した。

受動ステップング(Passive stepping: PS)は、免荷式動力型歩行補助装置(Lokomat®, Hocoma, Switzerland)を用いて 30 分間行った(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)。

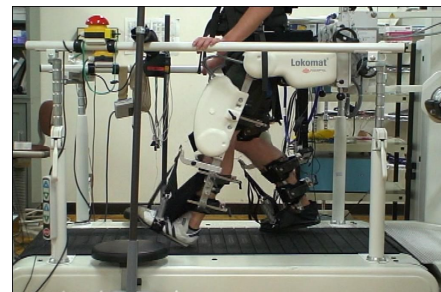


図 1 免荷式動力型歩行補助装置

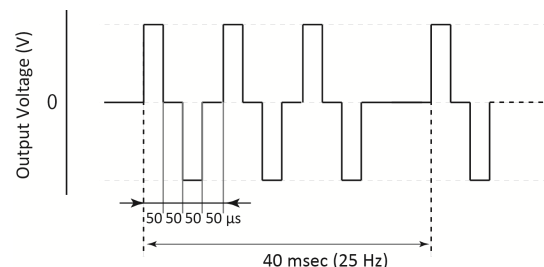


図 2 末梢神経電気刺激

末梢神経電気刺激(Electrical Nerve Stimulation: ENS)は電気刺激装置(IVES+, GD-611, OG giken, Japan)を用いて、右側の総脛骨神経へ与えた(出力周波数 25Hz, パルス幅 50 μ s の双方向性方形波の 3 回繰り返し, 図 2)。刺激強度は、前脛骨筋の M 波が誘発

される運動閾値とした。また、PS 中の ENS の刺激タイミングは右足の遊脚期 (PS+ENSswing) および立脚期 (PS+ENSstance) とした。ENSのみ行う場合は1秒on1秒offのサイクルで30分間与えた。

本研究では、PS+ENSswing, PS+ENSstance, PS, ENS の4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 (= 脊髄 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。前脛骨筋とヒラメ筋運動ニューロン間の Ia 相反性抑制 (reciprocal inhibition: RI) 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、RI 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。RI 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, RI 抑制量における刺激タイミング (PS+ENSswing, PS+ENSstance) 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。また、PS および ENS を単独で行ったときの RI 抑制量に対する効果はそれぞれ1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

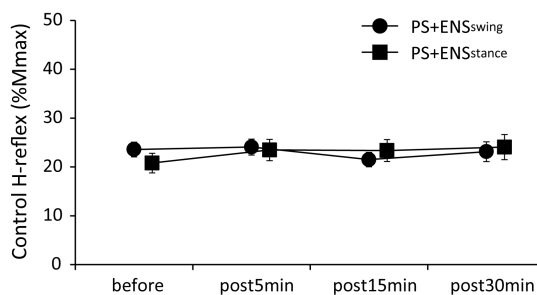


図3 介入前後のヒラメ筋 H 反射振幅値

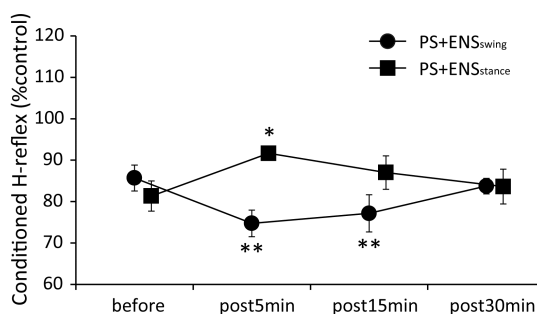


図4 末梢神経電気刺激のタイミングに依存した介入前後の RI 抑制量の変化

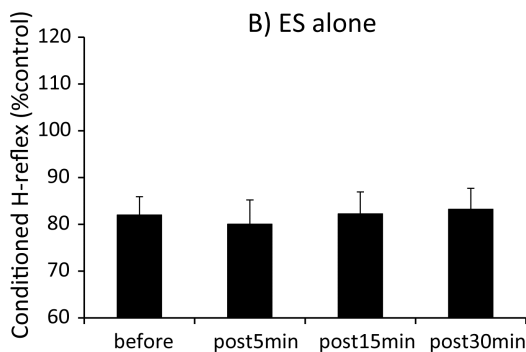
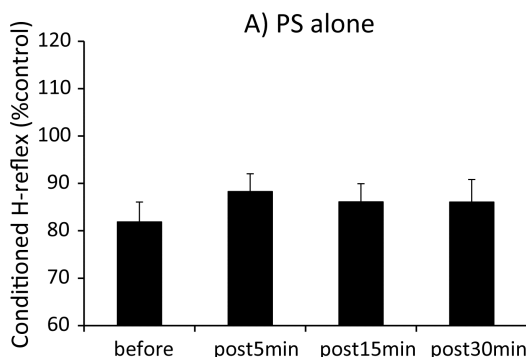


図5 RI 抑制量における PS および ENS の単独の効果

図3は PS+ENSswing および PS+ENSstance による介入前後のヒラメ筋 H 反射応答振幅 (Control) 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、ENS を与えたステップの位相 ($F(1,27) = 0.010, P = 0.90$) や

介入前後の時間 ($F(3,27) = 1.293, P = 0.17$) の主効果および相互作用 ($F(3,27) = 2.361, P = 0.09$) に有意差は認められなかった。

図 4 は、PS+ENSswing および PS+ENSstance による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、介入条件と介入前後の時間の間に相互作用が認められた ($F(3,27) = 8.430, P < 0.01$)。Dunnnett 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、PS+ENSswing では RI 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 $P < 0.01$)。一方、PS+ENSstance では RI 抑制量が baseline に比べて介入 5 分後に減少した(いずれも $P < 0.05$)。

図 5 は、PS および ENS 条件における介入前後の RI 抑制量の平均値を求めたものである。1 元配置の分散分析の結果、それぞれの介入条件において、介入前後の時間に主効果は認められなかった。

本研究の結果は、脊髄相反性 Ia 抑制経路の興奮性に対する受動ステップング中の総腓骨神経への電気刺激の効果には、位相依存性があることを示すものである。このことは、Ia 抑制経路の興奮性が低下する一部の脳卒中患者や脊髄損傷者のニューロリハビリテーションにおいて、歩行トレーニング中のどの位相で末梢神経電気刺激を加えるかが、機能回復に大きな影響を与えることを示唆する。

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)

[雑誌論文](計 1 件)

Obata H, Ogawa T, Kitamura T, Masugi Y, Takahashi M, Kawashima N, Nakazawa K. Short-term effect of electrical nerve stimulation on spinal reciprocal inhibition during robot-assisted passive stepping in humans. *Eur J Neurosci*. 2015 Sep;42(6):2283-8. doi: 10.1111/ejn.13000 (査読有)

[学会発表](計 1 件)

Obata H, Ogawa T, Kitamura T, Masugi Y, Takahashi M, Kawashima N, Nakazawa K. Short-term effect of repetitive electrical nerve stimulation on spinal reciprocal inhibition depends on the phase of passive stepping. *Society for Neuroscience*. 59.26. 2016 Nov 12th, San Diego Convention Center (San Diego, USA)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

小幡 博基 (OBATA, Hiroki)
九州工業大学・教養教育院・准教授
研究者番号: 70455377