

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：32610

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26560282

研究課題名(和文) 随意運動に関わる脊髄神経機構に可塑性を促す神経リハビリテーション法の開発

研究課題名(英文) Motor imagery with muscle afferent stimulation elicits the voluntary-like reflex movement after its training.

研究代表者

中島 剛 (Nakajima, Tsuyoshi)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：60435691

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、脊髄障害後、脊髄神経系の退行抑制を促し、運動機能の再建を担う詳細な神経基盤の理解とその方法論の開発を念頭におき、研究を行った。特に、脳から脊髄へのわずかな運動指令でも運動発現できる方法論と訓練法について開発し、具体的には、被験者が脳内で運動をイメージするだけで、反射性に自由な運動を表出するシステムを構築した。さらに、これらのトレーニングを継続すると、実際の随意運動の軌跡動揺がスムーズになることが観察された。当該トレーニングは、運動イメージのみで訓練するが、興味深いことに、運動を繰り返し行う運動トレーニングと同等の効果が得られることがわかった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study was to examine whether the voluntary movement-like reflex force could be produced by the motor imagery under the weak high frequency stimulation of muscle afferents. While the stimulation were applied to tibial nerve (3 Hz), small repetitive twitch forces of plantar flexion (PF) arising from monosynaptic reflex were elicited from triceps surae. Under this situation, the subjects were asked to imagine motor execution of PF. As a result of physiological and kinematical analyses, this new stimulation technique with imagery of motor execution occurred smooth ramp increment movement (gradual enhancement of repetitive reflex twitches) after ~100 times of training. Furthermore, actual "voluntary movement" could be improved (i.e. reduction of movement discontinuity). These results suggested that motor imagery with high frequency stimulation can induce voluntary-like reflex movement after this training, and modulate actual motor performance itself.

研究分野：神経生理学

キーワード：神経システム再構築 ニューロリハビリテーション 脊髄 脊髄障害 運動イメージ

1. 研究開始当初の背景

近年、幹細胞移植など神経再生に関する基礎研究が進み、臨床的にも受傷脊髄への応用が可能になる日も近いとされている。これは脊髄損傷者にとって革命的な医療技術となることが期待されている。しかしながら、これらの最終目標は、日常生活に耐えうる機能回復である。ゆえに、再建術後、運動機能が劇的に回復するか否かは、受傷部より下部の脊髄神経機構が、状態よく残存していることが鍵となる。そのためには、麻痺領域を支配する脊髄神経系の廃用を防ぎ、運動機能を司る神経回路網を維持・促進させておくことは、機能回復を最良のものにするためにも重要である。

2. 研究の目的

本研究は、3年間の研究期間を設け、麻痺領域を支配する脊髄神経系の退行抑制を促し、運動機能の再建を担う詳細な神経基盤を得ることを目的とする。特に、脊髄障害後、「上位中枢から一部神経連絡の途絶えた脊髄神経回路網をいかに再構成していくか」を研究のコンセプトに、本課題を展開していく。そして、運動機能回復(向上)との関連性について明らかにし、脊髄の神経メカニズム理解に基づいた新しい神経リハビリテーション法を提案したい。

3. 研究の方法

被験者は、健常成人であった。研究への参加については、Helsinki条約を遵守し、実験内容等を説明したのち、同意を得た。被験者は椅子に座り、足部を張力センサーの取り付けられたプレートに固定された。足関節の張力は、眼前のモニターに、ターゲットビームとともに、示された。筋電図は、ヒラメ筋、内側および外側腓腹筋、前脛骨筋から記録した。今回、異なる足関節の運動課題中(持続的に筋収縮を行っている課題とランプ型運動課題)や運動イメージ中に、膝窩部より脛骨神経を刺激し(1ミリ秒の矩形波、低強度の電気刺激(運動閾値の0.5-0.7倍程度、5秒に1回の刺激または、3Hzの電気刺激)、ヒラメ筋Hoffmann(H-)反射による収縮張力を被験者にフィードバックし、自らその収縮張力を増減させるスキルを獲得できるかについて検討をおこなった。

4. 研究成果

(1) 脊髄神経回路の再学習を妨げる痙縮を制御する方法論の開発

痙縮の一つの要因として、脊髄伸張反射経路の異常亢進があげられる。そこで、平成26年度は、脊髄単シナプス性反射であるHoffmann(H-)反射を自ら制御するという反射学習モデルを立案し、脊髄反射の学習効果

を効率的かつ迅速に獲得することができるのかについて検討した。

今回、異なる足関節の運動課題中に(持続的に筋収縮を行っている課題とランプ型運動課題)、ヒラメ筋H反射による単収縮張力を被験者にフィードバックし、自らその単収縮張力を増減させるスキルを獲得できるかについて検討を行った。その結果、持続的に筋収縮を行っている間、被験者が試行錯誤を繰り返すうちに、100試行中(H反射を誘発させるための神経刺激の試行回数、5秒に1回の頻度で刺激を行う)、50試行付近から背景筋活動を変化することなく、反射振幅を減弱させることが可能となった。しかしながら、反射振幅を増大させる制御は、獲得されなかった。一方、ランプ型に足関節底屈運動を行っている間では、わずか10-20回程度の試行で、背景筋活動を変化させることなく、反射振幅を増大および減少させることができるようになった。これらの結果は、被験者自ら、脊髄反射を制御することが可能であること、そのスキル獲得は、運動課題に依存すること、が本研究から明らかとなった。今までの脊髄反射の学習効果は、1-2か月程度のトレーニング期間が必要であると考えられているが、本研究では、運動課題を工夫することで、十数回程度の試行によって、そのスキルを獲得できる可能性がある。このことは、不全脊髄損傷者における痙縮制御に役立つ基礎データになりうると考えられた。

(2) 上位中枢からのわずかな運動指令でも運動発現できる方法論と訓練法の開発

随意運動に関わる脊髄神経システムは、脊髄反射回路の大部分とその回路を共有し、円滑な運動を再現する。また、脊髄損傷患者は、その損傷により、脳から脊髄への運動指令は、極めて減弱していると考えられる。そこで、我々は、末梢神経刺激(group Ia刺激)によってあらかじめ脊髄神経回路網を賦活化させ、その間、脳内の運動想起(イメージ)によって運動を生成できるのか、について検討をおこなった。

低強度の電気刺激(運動閾値の0.5-0.7倍、3Hz)を脛骨神経に与えると、極めて小さい、ヒラメ筋単シナプス性反射の単収縮の連続が観察できる(最大力の0.2-0.5%程度)。その間、被験者は眼前のモニターに示されているランプ型ビームを標的に、足関節底屈運動を脳内で想起する課題を繰り返す(100回のトレーニング)。

その結果、トレーニング(0-30回)の初期段階において、被験者は、運動を発現することができなかった。その後、運動イメージの試行錯誤を繰り返すと、トレーニング終盤(80-100回)標的レベルに近い反射性運動を生起できるようになった。ただし、この段階での運動は、決して円滑なものではなく、いわゆる単収縮の連続が漸増するような力軌跡を示していた。

この課題を100回行ったのち、運動を滑らかにするという教示のもと、さらに100回の課題を繰り返させた。その結果、反射性の運動軌跡は、標的ビームとほぼ近い様相(ランプ型)を呈するようになった。

これらの結果は、末梢神経刺激により、脊髄神経回路をあらかじめ賦活させておくと、微弱な下行路入力(運動イメージ)でも、随意運動に近い反射性運動を発現・制御できるようになるというものであった。

(3) わずかな運動指令でも運動発現できる訓練法が随意運動発現に与える影響

本研究課題では、上述の当該運動訓練法が、実際の運動発現や運動出力にどのような影響を及ぼすのか、について検討を加えた。上述のように、低強度の電気刺激を脛骨神経に与えると、極めて小さいヒラメ筋単シナプス性反射の単収縮力の連続が観察できる。その間、被験者は、眼前のランプ型視覚フィードバックを手掛かりに、足関節運動を脳内でイメージする。トレーニング序盤、ほとんど運動を引き起こすことはできないが、試行錯誤ののち、円滑な反射性運動(ランプ型運動)を生起させることができる。

今回は、そのトレーニング前後に、視覚追従型の随意運動(足底屈運動、ランプ型)を行わせ、実際の力軌跡がどのように変化するのか、検討した。

その結果、トレーニング後、ランプ型随意運動の軌跡動揺は明らかに低下し、標的との誤差(標的と実際の力軌跡の差)も有意に減少した。対象実験として、自ら足底屈運動を100回繰り返すトレーニング後の効果(随意運動によるトレーニング効果)も測定したが、その軌跡動揺の変化は、両課題で類似した傾向が確認された。これらの結果は、当該訓練法が、中枢神経系の随意運動発現に影響を与え、実際に“運動を行うことなし”に、その後の随意運動の軌跡動揺を減弱させる効果があることを示す。さらに、本効果は、随意運動の繰り返しによるトレーニング効果と類似することが明らかとなった。

よって、運動遂行が困難な場合においても、当該手法は、少ない下行性指令(運動イメージ)と末梢神経刺激の連続によって、随意運動の再学習を促すことができる可能性があると考えられた。

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4件)

Nakajima T, Tazoe T, Sakamoto M, Endoh T, Shibuya S, Elias LA, Mezzarane RA, Komiyama T, Ohki Y. Reassessment of non-monosynaptic excitation from the motor cortex to motoneurons in single motor units of the human biceps brachii. *Front. Hum.*

Neurosci. 11: 19, 2017. 査読有

Suzuki S †, Nakajima T †, Irie S, Ariyasu R, Komiyama T, Ohki Y. Vestibular stimulation-induced facilitation of cervical premotoneuronal systems in humans. *PLOS ONE* 12: e017513 2017 査読有

†: Contributed equally to this work with: Nakajima T. and Suzuki S.

Nakajima T, Suzuki S, Futatsubashi G, Ohtsuka H, Mezzarane RA, Barss TS, Klarner T, Zehr EP, Komiyama T. Regionally distinct cutaneous afferent populations contribute to reflex modulation evoked by stimulation of the tibial nerve during walking. *J Neurophysiol.* 116: 183-190, 2016. 査読有

Nakajima T, Kamibayashi K¹, Kitamura T², Komiyama T³, Zehr EP⁴, Nakazawa K⁵.: Short-term plasticity in a monosynaptic reflex pathway to forearm muscles after continuous robot-assisted passive stepping. *Front. Hum. Neurosci.* 10: 368, 2016 査読有

[学会発表](計7件)

Irie S, Nakajima T, Suzuki S, Ariyasu K, Komiyama T, Ohki Y. Motor imagery of muscle contraction is available to induce long-lasting potentiation in indirect cortico-motoneuronal excitation in a relaxed muscle. Society for Neuroscience 2016年11月12日~11月17日 アメリカ、サンディエゴ

中島剛、小宮山伴与志、大木紫 ヒト脊髄内の代替神経機構を強化する運動機能の回復戦略 早稲田スポーツサイエンス研究会(招待講演)2016年10月13日、所沢市、埼玉県

中島剛、小宮山伴与志、大木紫 ヒト脊髄内の代替神経機構を強化する運動機能の回復戦略 シンポジウム5 運動生理学における神経系研究の最新トピック~ヒトの巧みな動作を支える神経適応能 第24回日本運動生理学会大会(招待講演)2016年7月23日~7月24日 熊本市、熊本県 Suzuki S, Nakajima T, Irie S, Ariyasu K, Komiyama T, Ohki Y. Vestibular stimulation facilitates cervical interneuronal systems mediating corticospinal excitation to arm motoneurons in humans 第39回日本神経科学学会大会、2016年7月20日~7月22日 横浜市、神奈川県

Irie S, Nakajima T, Suzuki S, Ariyasu K, Komiyama T, Ohki Y. Long-lasting potentiation on indirect cortico-motoneuronal excitation in a relaxed muscle could be induced by using of motor imagery 第39回日本神経科学学会大会、2016年7月20日~7月22日 横浜市、神奈川県

鈴木伸弥、中島剛、入江駿、一寸木洋平、小宮山伴与志、大木紫 ヒト前庭刺激を利

用した安静筋における間接的皮質脊髄路の長期増強 第38回日本神経科学学会大会、2015年7月28日~7月31日 神戸市、兵庫県

中島剛、鈴木伸弥、二橋元紀、小宮山伴与志、大木紫 ヒトの間接的皮質-脊髄路への抑制性システムの可塑的变化第38回日本神経科学学会大会、2015年7月28日~7月31日 神戸市、兵庫県

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中島 剛 (NAKAJIMA, Tsuyoshi)
杏林大学・医学部・助教
研究者番号：60435691

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()