

平成 22 年度 課題研究成果報告書

平成 26 年 5 月 15 日現在

研究種目：研究Ⅱ

研究期間：平成 22 年（1 年間）

研究課題名：脳卒中患者の感覚運動機能回復に適した運動イメージ・パラダイム
- 経頭蓋直流電流陰極刺激による脳仮想病変作成法研究 -

研究代表者

氏名：桐本 光

所属：新潟医療福祉大学 運動機能医科学研究所

会員番号：10212

研究成果の概要：

脳卒中後の感覚運動機能の回復に、運動イメージによる介入効果が見込まれる状況で、これを実施せずに自然回復にのみ期待するコントロール群を盲検法で設定することへの倫理的問題が存在する。本研究では、陰極経頭蓋直流電流刺激により健常者の非侵襲的に皮質感覚運動野の機能を一過性に抑制し、その後の運動イメージによる介入は、非介入群より機能回復時間を短縮するか否かを検討しようとした。しかし、1) 陰極経頭蓋直流電流刺激による感覚運動機能の抑制効果、2) 運動イメージによる感覚運動機能の促進効果における被験者内の再現性が乏しく、現段階では研究目標の達成に至っていない。

本研究費をその一部として実施し、高次運動関連領域に対する陰極経頭蓋直流電流刺激の効果を明らかにした研究結果を以下に報告する。

助成金額（円）：700,000

キーワード：経頭蓋直流電流刺激；先行随伴性姿勢調節；補足運動野

1. 研究の背景

経頭蓋直流電流刺激（Transcranial direct current stimulation:tDCS）は、非侵襲的にヒトの脳皮質興奮性を変化させることが可能である。Nitscheら¹⁾は、一次運動野(M1)への陽極 tDCS により運動誘発電位（Motor evoked potential:MEP）振幅が増大し、陰極 tDCS により MEP 振幅が減少することを報告している。これまでの先行研究において、tDCS は極性に依存し脳皮質興奮性への影響が異なることが知られており、陽極 tDCS では電極直下の脳皮質の興奮性を一時的に促進するのに対して、陰極 tDCS では一時的に抑制すると報告されている。

一方、M1 以外へ tDCS を行った研究では、背側運動前野と補足運動野（Supplementary motor area:SMA）へ tDCS を行った結果、MEP や体性感覚誘発電位が変化すること²⁾、補足運動野（Supplementary motor area:SMA）への陽極 tDCS により視覚運動学習が促進すること³⁾を報告している。しか

し、このような高次運動関連領域への tDCS の報告は少なく、特に SMA へ陰極 tDCS を行い、その前後の機能的変化について詳細な検討を行った報告は希少である。

SMA が重要な役割を果たす運動制御機構として、先行随伴性姿勢調節（Anticipatory postural adjustments:APAs）がある。四肢の急速な随意運動時に、主動筋に先行して姿勢調節筋群の放電活動が筋電図（Electromyogram:EMG）上で確認される。このような随意運動に付随して不随意的に生じる運動制御機構は APAs といわれている。APAs は、意図した運動によって生じるであろう重心動揺を最小限とするための、補償的な姿勢制御としての機能的意義を有する⁴⁾。APAs は、反応課題での姿勢調節筋活動の潜在時間が脊髄反射よりも長いこと、大脳基底核や SMA の障害により APAs 活動が変容すること等の理由から、姿勢調節筋群の筋活動の程度や主運動に先行して活動を開始する時間は、上位中枢で決定されていると考えられて

おり⁵⁾、その上位中枢として SMA の関与が報告されている⁶⁾。

2. 研究の目的

本研究では、SMA に対する陰極 tDCS が APAs に及ぼす影響について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

1) 対象

対象は神経筋疾患の既往のない成人 11 名とした。被験者には予め実験内容に関する十分な説明を行い、本実験への参加についての同意を得た。尚、本実験はヘルシンキ宣言に則りデザインされ、新潟医療福祉大学倫理委員会によりその実施の承認を得た。

2) 経頭蓋直流電流刺激

刺激装置は、neuroConn GmbH 製 direct current stimulator を用い、電極は陽極電極 (7 × 5 cm)、陰極電極 (3 × 3 cm) を使用した。SMA、一次運動野下肢領域 (M1) に陰極 tDCS を行い、また SMA 上に陰極電極を置き Sham 刺激を行った。M1 は経頭蓋磁気刺激により右大腿二頭筋 (Biceps femoris:BF) から MEP を計測し位置を決定 (Cz 上)、SMA は、M1 より前方 2 cm⁷⁾ とした。陽極電極は右前額部へ貼付した。tDCS は開始後 10 秒間かけ電流が 2 mA まで段階的に上昇し 15 分間 (Sham 刺激は 30 秒間) 刺激を行った後に 10 秒間かけ 0 mA まで減少する方法を用いた。電流密度は 0.22 mA/cm²、総電荷量は 0.2 C/cm²であった。

3) 実験手順

実験開始前に、各被験者の安静立位時の足圧中心 (Center of pressure:COP) 平均値を測定し、被験者前方にあるモニタ上に安静立位時平均 COP が中心となるよう 1 cm 四方のテープを貼付した。モニタ上には現在の COP 位置をフィードバックした。被験者は、安静立位前腕中間位をとり、COP の位置が先述したテープ内にあることを確認した上、自己のタイミングで右上肢を 90 度程度まで急速拳上する課題を行った。1 set につき 10 試行を行い、課題は tDCS 前 (pre)、tDCS 終了直後 (post 0)、tDCS 終了 15 分後 (post 15) の 3 set 行った。

5) 解析方法

全波整流した EMG 振幅値を計測し、平均値 ± 3 SD の値を算出した。筋活動開始点は、連続 20 ポイント分 EMG 振幅が平均値 ± 3 SD の値を超えた点とした。各条件における主動作筋に対する姿勢調節筋の先行活動について BF の筋放電開始点から DEL_A の筋放電開始点までの時間 (Δonset) を計測した。

これらのデータは各被験者の pre の各値で正規化し、すべて平均値 ± 標準誤差で表記した。平均値の差の検定に二元配置分散分析を

行い、群間差が認められた場合、事後検定として Bonferroni 法を行った。

4. 研究成果

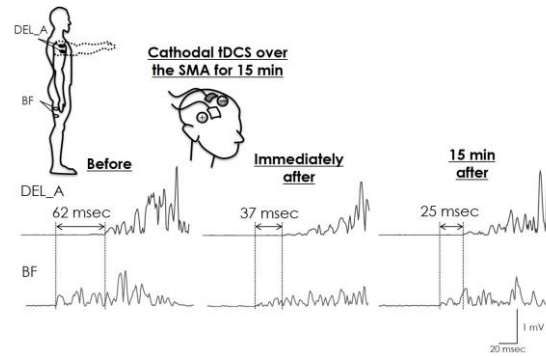


図1 SMAに対する陰極 tDCS 前、直後、15 分後における上肢急速拳上課題遂行時の DEL_A 及び BF の EMG 記録例

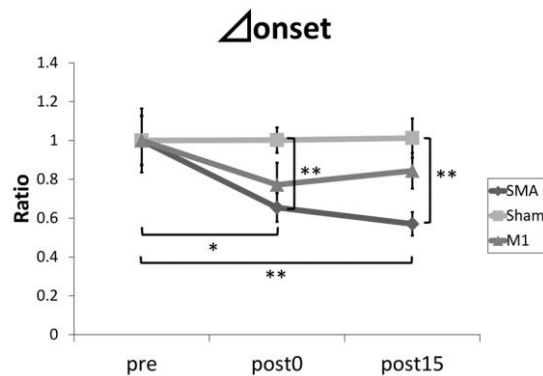


図2 陰極 tDCS 前、直後、15 分後における Δonset の変化 (* : p < 0.05, ** : p < 0.01)

本研究により、自己ペースで行う片側上肢急速拳上課題において、各条件で陰極 tDCS を行った結果、SMA への陰極 tDCS 後のみに Δonset の有意な短縮が認められた。

tDCS は極性に依存し大脳皮質興奮性へ及ぼす影響が異なり、陽極 tDCS では電極直下の皮質興奮性を一時的に促進し、陰極 tDCS では一時的に抑制すると報告されているが、tDCS の神経系への作用機序に関してはまだ詳細は明らかではない。しかしながら、動物実験の結果より、陽極 tDCS は刺激中に電極直下の大脳皮質の静止膜電位をプラス方向に変化させ、陰極 tDCS はマイナス方向に変化させることが報告されている⁸⁾。APA については、SMA 損傷の患者において変容が生じること⁹⁾が知られており、さらに、EEG と MEG を用いた研究より、APA には SMA を含む基底核系運動回路が関与している¹⁰⁾ことが示唆

されている。また、最大加速度での上肢挙上運動では、姿勢調節筋の活動開始のタイミング（ Δ onset）および活動平均振幅の試行による有意な変化は認められない¹¹⁾との報告があるが、本実験ではSMAへの陰極tDCS後、上肢挙上加速度に有意差が認められないにも関わらず Δ onsetの短縮を認めている。従って、本実験におけるSMAへの陰極tDCSでの Δ onsetの短縮は、SMAへの陰極tDCSによりSMAの静止膜電位が過分極方向へシフトし、活動電位が生じにくい状態になったことよってAPAの機能が障害されたものと推察した。よって、SMAはAPAの発現に関与する、という先行研究の知見を支持する結果となり、陰極tDCSはSMAの機能を抑制し得ることが示唆された。

5. 文献

- 1) Nitsche M.A, Paulus W: Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. J Physiol 527.3:633-639, 2000.
- 2) Kirimoto H, Ogata K, Onishi H, et al: Transcranial direct current stimulation over the motor association cortex induces plastic changes in ipsilateral primary motor and somatosensory cortices. Clinical Neurophysiology 122: 777-783, 2011.
- 3) Vollmann H, Conde V, Sewerin S, et al: Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over supplementary motor area (SMA) but not pre-SMA promotes short-term visuomotor learning. Brain Stimul 6: 101-1017, 2013.
- 4) Belen'kii V.Y, Gurfinkel V.S, Paltsev Y.I: Elements of control of voluntary movement. Biofizika 12: 135-141, 1967.
- 5) Massion J: Movement, posture and equilibrium: Interaction and coordination. Prog Neurobiol 38: 35-56, 1992.
- 6) Tommy H. B. Ng, Paul F. S, Brock J, et al: Premovement brain activity in a bimanual load-lifting task. Exp Brain Res 208: 189-201, 2011.
- 7) Fink G.R, Frackowiak R. S. J, Pietrzyk U, et al: Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. J Neurophysiol 77: 2164-2174, 1997.
- 8) Lee W.A, Buchanan T.S, Rogers M.W: Effects of arm acceleration and behavioral conditions on the organization of postural adjustments during arm flexion. Exp Brain Res 66: 257-270, 1987.
- 9) Bindman L, Lippold O.C.J, Redfearn J.W.T: The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. J Physiol 172: 369-382, 1964.
- 10) Vialle F, Massion J, Massarino R, et al: Coordination between posture and movement in a bimanual load lifting task: putative role of a medial frontal region including the supplementary motor area. Exp Brain Res 88: 674-684, 1992.
- 11) Wolf S.D, Slijper H, Latash M.L, Anticipatory postural adjustments during self-paced and reaction-time movements. Exp Brain Res 121: 7-19, 1998.

6. 論文掲載情報

- 1) Ogata K, Kirimoto H, Tobimatsu. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). Clinical Neuroscience 29(7) : 805-807, 2011.
- 2) 吉田翔太, 桐本光, 松本卓也, 小島翔, 鈴木誠, 大西秀明, 田巻弘之. 補足運動野に対する経頭蓋直流電流陰極刺激が先行随伴性姿勢調節に及ぼす影響. 臨床神経生理学 41(4) : 202-208, 2013.
- 3) Kirimoto H, Miyaguchi S, Tamaki H, Suzuki M, Sugawara K, Matsumoto T, Onishi H. Plasticity of human motor associate and primary sensorimotor cortices induced by tDCS. Advances in Exercise and Sports Physiology, 2014 (In printing).

7. 研究組織

(1) 研究代表者

氏名：桐本 光

所属：新潟医療福祉大学運動機能医科学研究所
会員番号：10212

(2) 共同研究者

氏名：大山峰生

所属：新潟医療福祉大学運動機能医科学研究所
会員番号：2659

(3) 共同研究者

氏名：鈴木誠

所属：新潟医療福祉大学運動機能医科学研究所

会員番号：10753

(4)共同研究者

氏名：大西秀明

所属：新潟医療福祉大学運動機能医科学研究所

会員番号：

(5)共同研究者

氏名：田巻弘之

所属：新潟医療福祉大学運動機能医科学研究所

会員番号：

(2)共同研究者

氏名：緒方勝也

所属：九州大学大学院医学研究院

会員番号：

(2)共同研究者

氏名：飛松省三

所属：九州大学大学院医学研究院

会員番号：