

非侵襲的脳機能画像法を用いた高齢者における運動強化リハビリテーション法の確立

著者:

植木美乃（名古屋市立大学 神経内科 助教、

京都大学医学研究科附属高次脳機能総合研究センター 非常勤講師）

背景

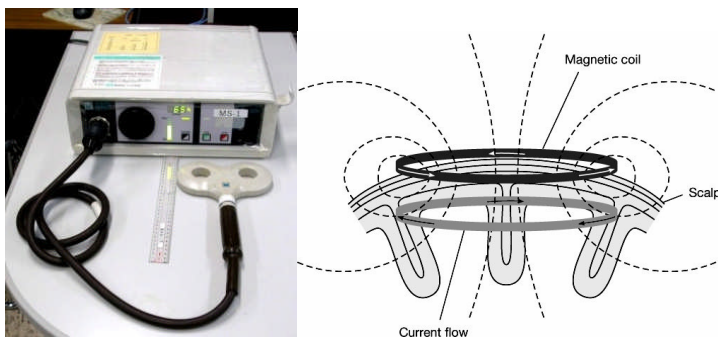
超高齢化社会を迎える現代において、高齢者の運動機能を強化することは重要な課題である。運動機能の障害は、直接、日常生活動作の制限を来たすため、効率的な運動リハビリテーションを行うことにより、残存した運動機能を保持もしくは増強させることが必要となる。仮に、人工的に大脳皮質運動野の脳可塑性を増強させることができれば、運動機能を長時間持続して改善させることが可能となり、有効性を高めた運動リハビリテーションの戦略を提案できる。さらに、運動皮質の脳可塑性の誘導に関連する薬物やその動態を知ることは、リハビリテーション・薬剤を含めた包括的治療法を確立する指針となりうる。

近年、大脳運動野に脳可塑性を誘導する手法として、経頭蓋的磁気刺激法 (Transcranial Magnetic Stimulation:TMS) を用いて人工的に誘導し、定量化することが可能となり注目を集めている (図1)。TMSで誘導される脳可塑性の特徴として、1) 比較的長時間持続する (30分以上)、2) 電気刺激される末梢神経の体性局在に特異的に出現する、3) 電気刺激とTMSの適切なタイミング (25 ms)により出現する、4) NMDA受容体拮抗剤で阻害されるという特徴より、動物モデルにおける連合性LTP(long term potentiation)と同様の現象であると考えられている。

種々の神経伝達物質が脳の可塑性変化の誘導に関与すると考えられるが、本研究ではドパミンに焦点をあてて解明することを目指すものである。ドパミンとシナプス可塑性や運動強化との関連は、動物モデルでは研究が進められている。サルでは、線条体での黒質ドパミンニューロンが報酬予測誤差に対して応答することが報告されており、これは、大脳基底核の強化学習モデル構築の基となっている。さらにシナプスレベルでも、ドパミンが大脳運動皮質内や線

条体でのグルタミン酸作動性シナプスの可塑性誘導に必要不可欠であることが報告されている。しかしながら、ヒトでは、非侵襲的に脳可塑性を誘導することが困難であったため、ドパミンと脳可塑性や運動強化との関連は全く知られていなかった。

このような状況を打破するには、TMSのみならず、他の非侵襲的脳機能研究法である $[^{11}\text{C}]$ -ラクロプライド-ポジトロン断層法(Positron emission tomography; PET)を併用した多面的な評価が必要となる。そこで、本研究では、高齢者における手指の運動強化リハビリテーションを行い、TMSとラクロプライドPETを用いた多面的評価によって、運動強化リハビリテーションの効果やその生理学的基盤を解明することを目指す。将来的には、健常高齢者のみならず認知症やパーキンソン病の様な神経難病患者に対して、運動強化リハビリテーションとTMSや薬物療法を併用した新たな包括的治療法を開発する基礎研究ともなり得る。



(図1 経頭蓋的磁気刺激装置、脳に誘導電流が生じるメカニズム)

目的

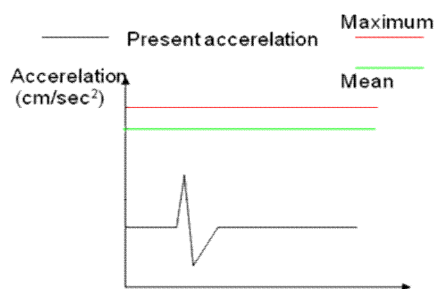
健常高齢者に対して、我々が独自に開発した手指の運動強化リハビリテーションを行い、手指の運動機能が向上するかを検討する。運動機能強化の生理学的機序を解明するために、非侵襲的脳機能計測法である TMS により大脳運動皮質の脳可能性の評価を行う。さらに、ラクロプライド PET を用いた多面的評価により、運動機能強化に脳内の内因性ドパミンが関与しているかを検討す

る。

方法

対象は右利き健常高齢者各 9 名（実験 1；男性 6 名、女性 3 名、58～69 歳：平均年齢 62.6 歳、実験 2；男性 5 名、女性 4 名、60～73 歳：平均年齢 69.3 歳）とした。なお、実験計画は名古屋市立大学医学研究科の倫理委員会の承認を得たものであり、事前に被験者に文書によるインフォームドコンセントを得ている。

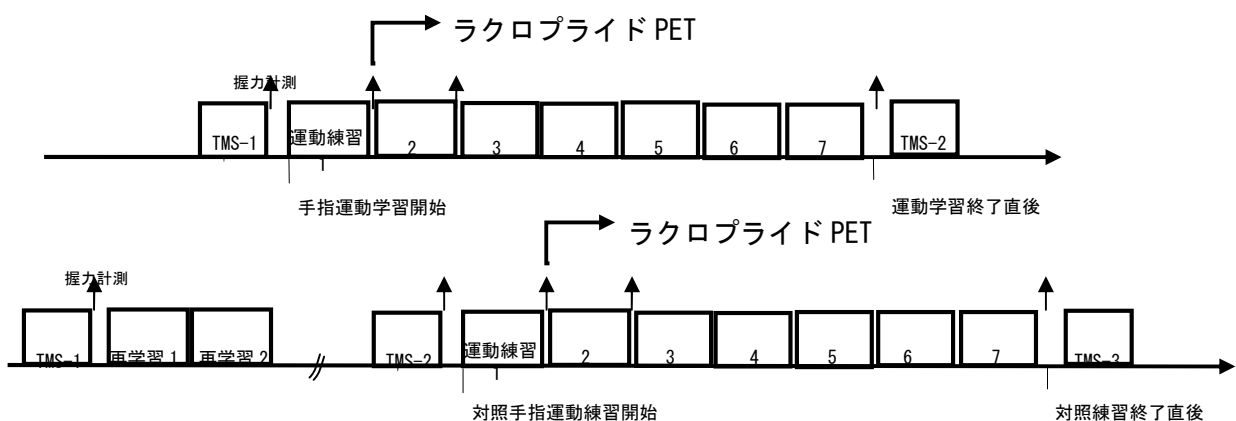
運動強化リハビリテーションとして、米国国立衛生研究所で Muellbacher らによって開発された手指運動学習課題を独自で改良した課題を用いた。すなわち、スクリーン上に提示される視覚的誤差を制御しながら、非効き手である左母指を素早く屈曲させる強化学習を行う課題を用いた。被験者である健常高齢者は、3 秒に 1 回提示される聴覚刺激に合わせて、非効き手である左母指を素早く屈曲させる運動を反復する。その際に、左母指の屈曲運動が十分素早く施行できているかを被験者が各施行で確認できるようにスクリーン上に図 2 の様な視覚刺激が提示される。3 週類の色分けをされて、現在の施行の運動加速度、現在までの運動平均加速度、現在までの最大平均加速度が色分けして表示されるため、被験者は自身の母指屈曲運動の質を認識しながらより素早い運動ができるように運動効率を徐々に向上させていく（図 2）。運動強化リハビリテーションは 1 ブロックを 60 もしくは 120 回施行として行った。運動強化率は、各ブロックの左母指屈曲運動の加速度平均値の上昇率により評価した。



(図2 ; 運動強化リハビリテーションにおける視覚的フィードバック)

実験パラダイムとして、実験1では、手指の運動強化リハビリテーションによる運動機能の向上と、TMSを用いて大脳運動皮質の脳可塑性変化との関連を評価した。運動強化リハビリテーションは計3ブロックを行った。最初の2ブロックは60回左母指屈曲運動を行い、最後のブロックは120回の運動を施行した。各運動強化リハビリテーションにより、大脳運動皮質の可塑性がどのように変化するかを、右大脳一次運動野にTMSを与えて誘導される運動誘発電位 (Motor evoked potential; MEP) を用いて評価した。右一次運動野にTMSを与え、左母指上に装着した表面筋電図からMEPを運動強化リハビリテーション前後で経時的に記録した。単発TMSにより誘発されるMEPを計測し、その振幅増加率により一次運動野の脳可塑性を定量化した。運動強化リハビリテーション前後のMEP振幅増加率を定量することで、運動強化率と運動皮質の脳可塑性の関連性を検討した。

実験2では、被験者である高齢健常者は2日間の運動強化リハビリテーションに参加した。個々の2日間は少なくとも14日間を開けて施行した。運動強化リハビリテーションは、実験1と比較して長時間行い、1ブロックを60回施行とし計7ブロックの施行を行った。7ブロックの運動強化リハビリテーションによる効果は、実験1と同様に、各ブロックの左母指屈曲運動の加速度平均値の上昇率により運動強化率として評価した。14日後は、対照として、左母指の素早い屈曲運動の効率を既に習得し、左母指屈曲運動の加速度がプラトーに達した時点での施行を用いた。PET撮像3時間前に2ブロックの再学習を行い、加速度がプラトーに達していることを確認した(図3)。



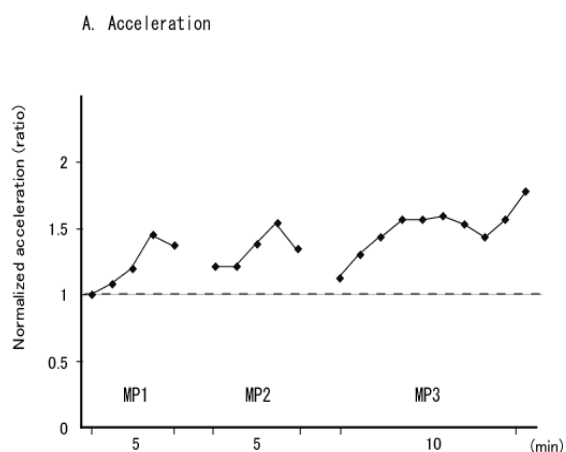
(図3 ; 実験2パラダイム)

運動強化リハビリテーションと脳内の内因性ドパミンとの関連は、ラクロプライドPETを用いて計測した。ラクロプライドPETとは、ドパミン神経伝達が活性化し、内因性ドパミンが放出された場合には、局所の受容体結合能 (Binding potential; BP 値) が低下することが知られている。したがって、運動強化リハビリテーションによる運動強化率とドパミン神経伝達との直接的関連性の検証は、(運動強化課題で計測したBP)-(対照課題で計測したBP)の差分法によりBP低下率により定量化した。

結果

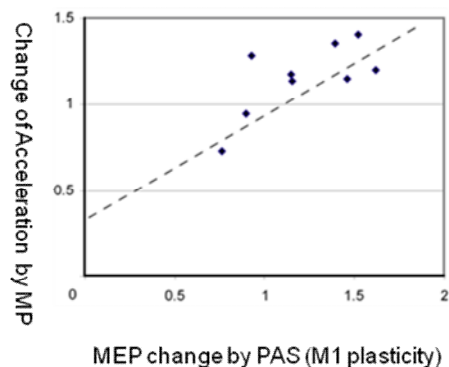
実験1

健常高齢者に対する運動強化リハビリテーションにより、左母指屈曲運動の加速度平均値は運動強化リハビリテーション前と比較して、平均1.65倍へ上昇した。すなわち、20分間の比較的短時間の運動強化リハビリテーションにも関わらず、左手指の運動効率が上昇し、運動機能が強化された(図4)。



(図4 ; 運動強化リハビリテーションによる運動機能向上)

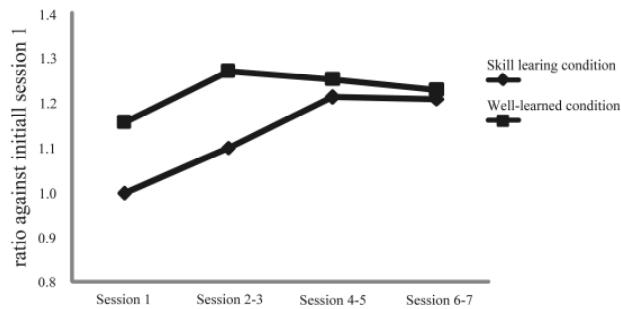
さらに、運動強化率と TMS により誘発される MEP の振幅増加率で表わされる右一次運動野の脳可塑性との関連を検討した。運動強化リハビリテーション前後の MEP 振幅増加率を定量することで、運動強化率と運動皮質の脳可塑性の関連性を検討した。図 5 に示されたように、運動強化率と運動皮質の可塑性変化は正の相関関係を認め、運動強化リハビリテーションにより、対側の一次運動皮質の脳可塑性が向上したことにより、非効き手である左手指の運動機能が向上することが示唆された。



(図 5 ; 運動機能向上と運動皮質の脳可塑性との関連)

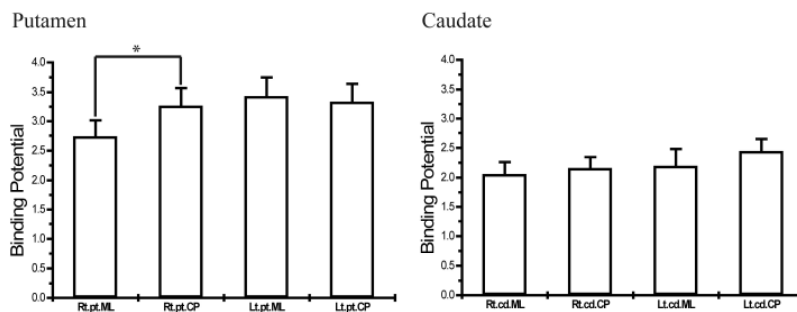
実験 2

健常高齢者に対する運動強化リハビリテーションによる運動機能の向上に、脳内（特に大脳基底核内）の内因性ドパミン放出と関連があるかラクロプライド PET を用いて検討した。初回の運動強化リハビリテーションにより、左手指屈曲の加速度は徐々に上昇し、リハビリテーション終了時には左手指の運動機能の向上を認め、運動強化が強化された。それに対して、14 日後の対照課題では、すでに運動機能は向上されており、初回ほどの運動機能の向上は認めなかった。すなわち、左手指の屈曲運動はすでに初回のリハビリテーションにより強化されており、効率的運動が 14 日後も依然として継続していた。



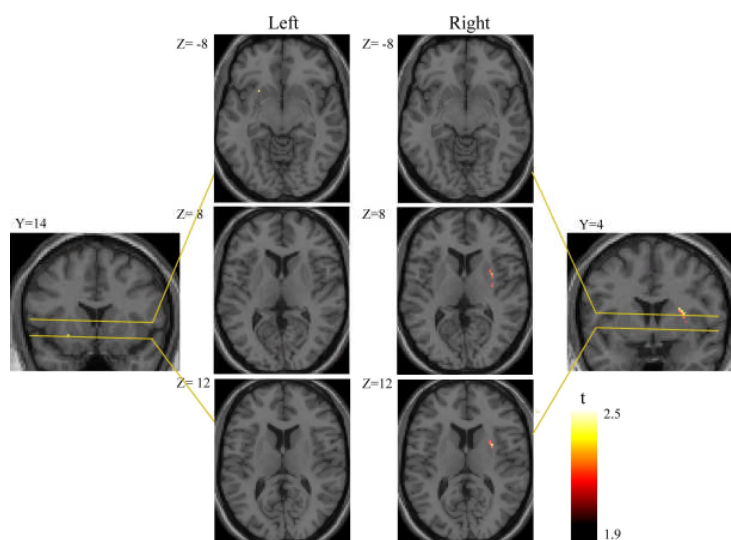
(図6 ; 運動強化リハビリテーションによる長期的学習効果)

さらに、運動強化リハビリテーションと脳内の内因性ドパミンとの関連は、ラクロプライド PET を用いて計測した。運動強化リハビリテーションによる運動強化率とドパミン神経伝達との直接的関連は、(初日の運動リハビリテーションで計測したBP)-(14日後の対照課題で計測したBP)の差分法によりBP低下率により定量化した。運動強化を認めた初日の運動強化リハビリテーションでは対照課題と比較して、対側である右線条体にて有意な内因性ドパミン量の増加を認めた(図7)。



(図7; 運動強化リハビリテーションによる対側右線条体でのドパミン放出)

統計的パラメトリックマップ解析では、右前背側線条体での内因性ドパミン量の有意な増加を認めた(図8)。



(図 8; 運動強化リハビリテーションによる右前背側線条体でのドパミン放出)

MRI トラクトグラフィーによると同部位は、補足運動野、運動前野、運動野などの運動関連皮質に投射することが報告されており、線条体でのドパミンの放出が運動皮質-基底核ループに関連している可能性が示唆される。以上より、運動強化リハビリテーションによる運動強化には、対側線条体でのドパミンの放出が必要不可欠であり、それにより運動皮質-基底核ループに動的に作用することで運動機能が強化されると考えられた。

考察

我々が開発した新たな運動強化リハビリテーションを健常高齢者に応用することにより、20 分間という比較的短時間で非効き手の運動機能が効率よく向上することが示された。また、この運動機能の向上は 14 日後も依然として持続していた。さらに多面的な非侵襲的脳機能計測法を用い、それが対側の脳運動皮質の脳可塑性変化や線条体での内因性ドパミンの放出と関連していることが証明された。既報告に基づく詳細な検討ではドパミンの放出は特に、運動関連皮質に投射する部位であることが明らかとなり、本研究での運動強化リハ

ビリテーション法では、運動皮質-基底核ループに動的に作用することで運動機能が強化されると考えられた。このように神経伝達物質と運動強化リハビリテーションや脳可塑性との関連性を動的に解明した報告は他になく、非侵襲的脳機能計測法を応用した新たな知見であると考えられた。今回の研究では、対象が健常高齢者であったが、若年ではなく高齢者であっても、依然として脳内には外界に対して可塑性変化が起こる潜在的基盤が保たれており、今回の様な新たなリハビリテーション法の開発によりその能力が引き出されることが示唆される。さらに、本研究を継続することにより、認知症やパーキンソン病の様な神経難病患者に対して薬剤治療を統合した新たなリハビリテーションとなり得ることが期待される。パーキンソン病に対しては、現在までも反復 TMS を用いた新たなリハビリテーション法の開発がおこなわれているが、現時点では運動機能が著名に改善するという報告に乏しい。本手法を応用することにより、新たな治療法となり得ることが期待される。

結語

高齢者の運動機能を強化することは、高齢者の生活の質を向上させる意味で今後益々重要な課題となってくる。本研究では、我々が開発した運動強化リハビリテーションにより、健常高齢者の運動機能が高まることが証明された。すなわち、高齢者であっても、リハビリテーションにより運動機能をより高める予備能力や可塑性変化が起こり得る潜在的基盤を保持しているということである。そのような潜在的な脳可塑性を顕在化することにより、今後、健常高齢者のみならず、認知症やパーキンソン病を初めとする神経難病患者に応用することが可能である。さらに、運動強化と脳内ドパミンとの関連性が証明されたことにより、神経難病患者に対して薬剤とリハビリテーションを統合した新たな包括的

治療戦略を提案できるものと期待される。

文献

Stefan K, Kunesch E, Benecke R et al. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol*. 2002;543:699-70

Stefan K, Kunesch E, Cohen LG et al. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*. 2000;123 Pt 3:572-584

Ridding MC, Taylor JL. Mechanisms of motor-evoked potential facilitation following prolonged dual peripheral and central stimulation in humans. *J Physiol*. 2001;537:623-631

Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B et al. Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Exp Brain Res*. 2001;136:431-438

Muellbacher W, Ziemann U, Wissel J et al. Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature*. 2002;415:640-644

Matsumoto N, Hanakawa T, Maki S et al. Role of [corrected] nigrostriatal dopamine system in learning to perform sequential motor tasks in a predictive manner. *J Neurophysiol*. 1999;82:978-998

Ueki Y, Mima T, Kotb MA, Sawada H, Saiki H, Ikeda A, Begum T, Reza F, Nagamine T, Fukuyama H Altered plasticity of the human motor cortex in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 59 (1): 60-71,2006