

異なる強度の運動が認知機能および海馬成体神経新生とシナプス可塑性に与える影響

○姜 函林¹⁾, 木村 優介⁵⁾, 井上 翔太^{1,2)}, 李 昌欣¹⁾, 畠山 隼平^{1,2)}, 脇本 祥夫¹⁾, 高村 大祐^{1,4)}, 森山 英樹³⁾

- 1) 神戸大学 保健学研究科
- 2) 日本学術振興会 特別研究員
- 3) 神戸大学 生命・医学系保健学域
- 4) 神戸市立医療センター中央市民病院 リハビリテーション技術部
- 5) 社会医療法人生長会 府中病院 リハビリテーション科

【目的】

超高齢社会を迎え、認知症患者が増加しており、認知症予防や進行抑制手段の開発が強く望まれている。運動は海馬における成体神経新生とシナプス可塑性を増加させることで、認知機能を向上させることが報告されている。身体への運動効果は、運動の種類や強度により大きく異なることがわかっている。しかし、認知機能や海馬において、どのような種類や強度の運動が有益であるかは明らかになっていない。本研究では、異なる強度の有酸素運動および筋力増強運動が、マウスの認知機能および海馬の成体神経新生とシナプス可塑性に及ぼす影響を明らかにすることを目的にした。

【方法】

合計40匹の8週齢雄性C57BL/6マウスを、通常飼育群、12 m/分、20 m/分の有酸素運動群、および体重の30%、120%の筋力増強運動群にそれぞれ8匹ずつ無作為に分けた。有酸素運動はトレッドミル走行を毎日60分間、筋力増強運動はラダークライミング運動を毎日12回、37日間行わせた。介入期間終了後に、認知機能評価としてY字迷路試験、バーンズ迷路試験を実施した。認知機能評価終了後に、海馬を採取し、組織学的、分子生物学的に解析した。シナプス可塑性の指標としてSYPとPSD-95タンパク質を、ウェスタンブロッティング法により定量した。また、海馬における成体神経新生の指標として、NeuNとBrdUの二重蛍光免疫組織化学染色を実施し、陽性細胞を計測した。統計学的解析として、一元配置分散分析およびTukey HSD検定による多重比較を行った。有意水準は5%とした。

【結果】

認知機能評価のいずれにおいても群間差は認められなかった。また、海馬におけるSYPとPSD-95タンパク質量に群間差は認められなかった。海馬歯状回におけるNeuNとBrdU二重陽性細胞数は、20 m/分において、通常飼育群よりも有意に増加した ($P < 0.01$)。また、通常飼育群と比較して、12 m/分で、NeuNとBrdU二重陽性細胞数が増加する傾向が認められた ($P < 0.10$)。

【考察】

本研究の結果から、異なる強度の有酸素、筋力増強運動による認知機能、海馬におけるシナプス可塑性への効果は認められなかったが、高強度の有酸素運動が海馬における成体神経新生を増加させることが明らかになった。さらに低強度の有酸素運動が成体神経新生を促進する傾向があり、有酸素運動が強度依存的に成体神経新生を促進する可能性が示された。これまで齧歯類に対する有酸素運動は成体神経新生に効果を与えることが報告されているが、本実験結果では筋力増強運動ではなく、より高強度の有酸素運動が海馬に正の効果を与えることが示唆された。

【結語】

本研究結果から、有酸素運動は海馬の有益な形態学的変化をもたらし、その中でもより高強度の有酸素運動が最も成体神経新生を促進し、海馬に依存した脳機能を高める可能性が示された。

【倫理的配慮、説明と同意】

神戸大学動物実験委員会の承認を得た (承認番号: P180602)。

手のメンタルローテーション課題における回答のタイミングは小指外転筋に対応する脊髄前角細胞の興奮性を変化させる

○柳川 光輔¹⁾, 前田 剛伸²⁾, 鈴木 俊明³⁾

- 1) 一般財団法人鎌倉病院 リハビリテーション科
- 2) 神戸リハビリテーション福祉専門学校 理学療法学科
- 3) 関西医療大学大学院 保健医療学研究科

【目的】手のメンタルローテーション (以後、MR)とは、手の回転画像が提示され、それを心的に回転・変換することで右手か左手かを判断する課題である。我々は先行研究において、手のMR課題では注視する部位によって脊髄前角細胞の興奮性が変化することを報告した。また、MR課題中に反応時間や正解率を測定することで運動イメージの想起能力を評価できる。手のMR課題における反応時間の検討はいくつか報告されているが、回答するタイミングによって小指外転筋に対応する脊髄前角細胞の興奮性にどのような影響を及ぼすかは検討されていない。本研究では手のMR課題における回答のタイミングの違いが小指外転筋に対応する脊髄前角細胞の興奮性に与える影響を検討した。

【方法】対象は健康者10名とした。F波はViking Quest (Natus社製)を用いて、MR課題中に右手関節部尺骨神経を刺激し、右小指外転筋より導出した。測定肢位は右上肢を下垂した椅座位とした。MRIは開始と同時に手の画像が2000ms毎に提示されるものを使用し、手の左右性を被験者の左手指にてキーボード操作で判断させ、まず対象者の平均反応時間を測定した。その後、MR課題として画像提示より1000ms後に回答する課題 (課題1)、2000ms後に回答する課題 (課題2)をおこなった。なお、F波刺激はMR課題中に被験者が手の左右性を判断するタイミングと一致させた。F波分析項目は安静時を1とした各課題のF波出現頻度相対値、振幅F/M比相対値とし、Friedman検定とBonferroni補正したWilcoxonの符号付順位検定で比較した。また、各課題の正解率についてはWilcoxonの符号付順位検定で比較した。いずれも有意水準は5%とした。

【結果】反応時間は1915±638msであった。F波出現頻度相対値、振幅F/M比相対値は課題1と比較して課題2で増加した ($p < 0.05$)。正解率は課題1と比較して課題2で向上した ($p < 0.01$)。

【考察】本研究における平均反応時間が1915msであったことから、手の画像の左右性を判断する過程で課題2のように2000msの考える時間があればイメージを十分に想起することが可能なため、小指外転筋に対応する脊髄前角細胞の興奮性が増加したと考える。それに対し課題1では1000msで回答する必要があり、手の画像の左右性を判断する時間が不十分であったため、正解率の低下と小指外転筋に対応する脊髄前角細胞の興奮性が高まりきらなかったと考える。

【結語】MR課題を実施する際は、被験者に時間的な余裕を与えた上で、手の画像の左右性を考えさせる方が小指外転筋に対応する脊髄前角細胞の興奮性は増加しやすい可能性が示唆された。

【倫理的配慮、説明と同意】本研究はヘルシンキ宣言に従い倫理と個人情報に配慮し、口頭での説明と書面にて同意を得て実施した。



異なる電流強度による経皮的迷走神経刺激が自律神経活動に及ぼす影響

○横田 裕丈^{1,2)}, 江玉 睦明^{1,2)}, 平林 怜^{1,2)}, 関根 千恵^{1,2)}, 阿久澤 弘^{1,2)}, 石垣 智恒^{1,2)}, 大鶴 直史^{1,2)}, 齊藤 慧^{1,2)}, 小島 翔^{1,2)}, 宮口 翔太^{1,2)}, 大西 秀明^{1,2)}

- 1) 新潟医療福祉大学 リハビリテーション学部
- 2) 新潟医療福祉大学 運動機能医科学研究所

【目的】

心臓や胃などの胸腔・腹腔臓器からの感覚情報は、迷走神経求心線維により延髄孤束核を介して様々な脳領域へ投射される。この迷走神経求心線維を介して自律神経活動を外的に変調できる、経皮的迷走神経刺激 (tVNS) が注目されている。tVNSの効果は刺激様式により異なり、効果的な刺激方法が不明といった問題がある。これに対し、我々は第26回日本基礎理学療法学会学術大会 (札幌) において、tVNSの刺激周波数の違いが自律神経活動に及ぼす影響について報告した。電流強度も同様に影響が示唆されているため、本研究では、異なる刺激電流強度のtVNSが自律神経活動に及ぼす影響を検討することを目的とした。

【方法】健康成人18名 (女性8名) (平均年齢: 21.6 ± 1.3歳) を対象に、安静イス座位にてtVNS装置 (NEMOS, Cerbmed, Germany) の刺激電極を左耳甲介 (迷走神経耳枝) に装着し、tVNS刺激中の心電図波形を記録した。始めに0.1 mAごとの階段法によりtVNSの感覚閾値を測定し、3.0 mA, 1.0 mA, 0.2 mA (感覚閾値以下), 0 mA (コントロール) の4条件でランダムに刺激した。電流強度ごとに1分間のBaseline, 刺激中, Post 1 (終了直後から1分間), Post 2 (終了1分後から2分後までの1分間) の解析区間を設け、心拍数および自律神経活動指標 (LF/HF) を計測した。刺激周波数は100 Hz, パルス幅は250 μs とした。統計解析は、電流強度および時間要因に対して反復測定二元配置分散分析のち、事後検定にBonferroni法による多重比較を行った。さらに、BaselineのLF/HFの値と刺激中のLF/HF変化量について、Spearmanの順位相関係数を求めた。有意水準は5%とした。

【結果】反復測定二元配置分散分析の結果交互作用が認められ ($F=1.951, p=0.049$)、事後検定において3.0 mA条件のみBaseline, Post 1, Post 2に対して刺激中に有意な心拍数の低下を認めた ($p=0.001$)。一方で、LF/HFについては全被験者で1.0 mA, 0.2 mA条件においてBaselineの値と刺激中の変化量の間に関連が認められ ($p<0.01$)、女性被験者では3.0 mA条件で最も強い負の相関が認められた ($p=0.038$)。

【考察】左迷走神経耳枝に対するtVNSは、電流強度増大に比例して迷走神経求心線維に対する入力が増大し、3.0 mA条件で効果的に心拍数が低下したと考えられる。一方で、刺激前に交感神経活動優位な被験者ほどtVNSにより副交感神経活動が賦活されたが、その際のtVNSの至適強度には性差があり、性差を含めた刺激強度の設定が重要であることが示唆された。

【結語】左耳甲介に対する3.0 mAのtVNSは刺激中に心拍数を低下させ、1.0 mA, 0.2 mA条件では刺激前の交感神経活動が高い被験者ほど副交感神経活動が賦活された。

【倫理的配慮、説明と同意】本研究は所属機関の倫理委員会の承認 (18429-200610) を得て行った。また、対象者には、書面および口頭にて実験内容に関する説明を十分に実施し、実験参加の同意を得た上で実施した。

課題難易度の異なる運動練習が下肢の皮質脊髄路興奮性および抑制性に及ぼす影響

○神居 寧^{1,2)}, 小島 翔^{2,3)}, 大西 秀明^{2,3)}

- 1) 新潟医療福祉大学大学院 医療福祉学研究所 保健学専攻 理学療法学分野
- 2) 新潟医療福祉大学 運動機能医科学研究所
- 3) 新潟医療福祉大学 リハビリテーション学部 理学療法学科

【目的】

上肢の皮質脊髄路興奮性は反復的な運動練習によって増大し、その変化には課題難易度が関与する (Timothy et al., 2005)。一方で、下肢を用いた運動練習の難易度が皮質脊髄路興奮性および抑制性に及ぼす影響は明らかになっていない。そこで本研究の目的は、課題難易度の異なる運動練習が下肢の皮質脊髄路興奮性および抑制性に及ぼす影響を明らかにすることとした。

【方法】

対象は健康成人20名 (21.8 ± 1.0歳) とし、ランダムに2群に振り分けた。運動課題は視覚追従課題とし、随意的に右足関節の背屈角度を調整することによって目標波形 (サイン波形) を追従する課題とした。課題時間は1セット1分間とし、10セット実施した。練習条件は2条件とし、単純条件群は目標波形の振幅と周波数が一定な条件とし、変動条件群は8種類 (振幅4種類、周波数2種類) の目標波形がランダムに提示される条件とした。なお、目標波形の総変化量は両群で統一した。課題成績は目標波形と調整角度とのずれ量とした。皮質脊髄路興奮性の評価には、左一次運動野に対する経頭蓋磁気刺激 (TMS) を用い、右前脛骨筋から導出された運動誘発電位 (MEP) の振幅値を指標とした。また、二連発のTMS (刺激間隔: 3ms, 10ms) を用いて、短間隔皮質内抑制 (SICI) と皮質内促進 (ICF) を計測した。TMS計測は練習前 (pre), 練習直後 (post0), 練習30分後 (post30) に行った。運動課題の統計解析は反復プロットデザインによる分散分析 (事後検定: ダネット方) を用いた。MEP, SICI, ICFの統計解析には、ボンフェローニ補正を行った対応のある検定またはウィルコクソン符号付順位和検定を用いた (有意水準5%)。

【結果】

運動課題成績の統計解析の結果、単純条件群では3セット目で、変動条件群では6セット目で成績がプラトーになった。単純条件群のMEPは、0.20 ± 0.13mV (pre), 0.27 ± 0.11mV (post0), 0.24 ± 0.10mV (post30) となり、preに対してpost0で有意差が認められた。変動条件群のMEPは、0.23 ± 0.07mV (pre), 0.33 ± 0.13mV (post0), 0.37 ± 0.12mV (post30) となり、preに対してpost0, post30で有意差が認められた。一方、両群のSICIおよびICFは有意差が認められなかった。

【考察】

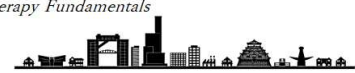
上肢を用いた運動練習後にMEPが増大することが報告されており (Ishikawa et al., 2018)、本研究では下肢でも運動練習後にMEPの増大が認められた。一方、変動条件群では、運動成績がプラトーになるまでのセット数が単純条件群に比べ多く、post30までMEPの増大が認められた。このことから、運動課題の難易度は練習後のMEP増大の持続時間と関連する可能性が示唆された。

【結語】

運動練習の難易度は、練習後のMEP増大持続時間に影響する可能性が示唆された。

【倫理的配慮、説明と同意】

本研究はヘルシンキ宣言の趣旨に則り、対象者に対して書面および口頭にて研究内容を十分に説明し、同意を得た上で行った。



深層学習を用いたキャプチャーモーションによる 大脳皮質—指運動コヒーレンス解析

○前澤 仁志^{1,3)}, 畑 豊²⁾, 平田 雅之³⁾

- 1) 関西医科大学 リハビリテーション学部
- 2) 兵庫県立大学 シミュレーション学研究所
- 3) 大阪大学 医学系研究科脳機能診断再建学共同研究講座

【目的】大脳皮質—運動コヒーレンス(Cortico-kinematic Coherence, CKC)解析は一次感覚運動野(Primary Sensorimotor Cortex, SM1)の同定や機能評価に有効である。従来のCKC計測は加速度計で計測した指運動と脳磁場信号とのカップリングを解析していた。しかし、従来のCKC計測では磁性体である加速度計が脳磁場計測のアーチファクト源となるという課題があった。また、加速度計がスムーズな指の動きを妨げることがあった。そこで本研究では指運動時の動画をビデオ撮像し、深層学習を用いたキャプチャーモーションシステムによる皮質—指運動のコヒーレンス解析を行った。

【方法】成人12名(男性10名, 女性2名; 平均年齢25.0歳 (21-35歳))を対象に全頭型脳磁図計測装置 (Neuromag 360, Elekta Neuromag, Finland)を用いて右示指運動時の脳磁図計測を行った。被験者は一定のリズムで右示指反復運動を行い、指運動を加速度計で計測した。また、指運動はビデオカメラで同時計測し、深層学習を用いたキャプチャーモーションで解析した。

【結果】キャプチャーモーションと加速度計による右示指CKCはすべての被験者において対側(左)半球に認められた。キャプチャーモーションと加速度計によるCKCの周波数帯域は、それぞれ1.8-7.3 Hzと1.8-7.5 Hzであり、指運動の周波数帯域ならびにハーモニックな周波数帯域にピークを認めた。また、キャプチャーモーションから得られたCKCの最大振幅(平均値: 0.474)は、加速度計から得られたCKCの最大振幅(平均値: 0.530)の89.4%であった。さらに、キャプチャーモーションと加速度計により得られた電流源はともに左側大脳皮質中心溝の指SM1に同定され、キャプチャーモーションと加速度計による電流源の位置に有意差を認めなかった。

【考察】キャプチャーモーションによるCKCの値は、従来の加速度計を用いたCKC値と高い類似性(89.4%)を認め、電流源の位置にも有意差を認めなかったことから、深層学習を用いたキャプチャーモーションによるCKC計測手法は指運動の脳機能評価に有用であることが示唆された。深層学習を用いたキャプチャーモーションによるCKC計測は、加速度計等のデバイスを必要とせず、多指運動時など多点からの運動評価も可能であるという特徴を有する。

【結語】深層学習を用いたキャプチャーモーションによるCKC計測は指SM1同定に有効である。

【倫理的配慮、説明と同意】本研究は、発表者が所属する施設の研究倫理委員会(承認番号: 16469-2)の承認を得て実施した。

膝蓋下脂肪体との共培養が前十字靭帯由来線維芽細胞の靭帯治癒関連指標に及ぼす影響

○寺田 秀伸^{1,2)}, 小島 拓真^{1,3)}, 高須 千晴^{1,2)}, 川端 空^{1,3)}, 森下 佑里⁴⁾, 峯岸 雄基^{1,5)}, 加納 拓馬^{1,2,3)}, 高柳 清美⁶⁾, 金村 尚彦^{1,7)}, 村田 健児^{1,7)}

- 1) 埼玉県立大学大学院 保健医療福祉学研究所
- 2) 医療法人やつか整形外科内科 リハビリテーション部
- 3) 医療法人東西医会 草加整形外科内科 リハビリテーション部
- 4) 東京家政大学 健康科学部 リハビリテーション学科
- 5) 日本学術振興会 特別研究員DC
- 6) 東都リハビリテーション学院
- 7) 埼玉県立大学 保健医療福祉学部 理学療法学科

【目的】

膝蓋下脂肪体(Infrapatellar Fat Pad: 以下IFP)の炎症や線維化は、関節可動域制限や膝前面部痛を引き起こし臨床上問題になることがある。しかし、これらのIFPの変化が軟骨や靭帯、半月板などの周辺組織に対して与える影響に関する知見は乏しい。本研究ではIFPが靭帯に及ぼす影響を調査することを目的として、前十字靭帯(以下ACL)から培養した線維芽細胞との共培養を実施し、靭帯構成組織であるコラーゲンや線維芽細胞の増殖に関与するトランスフォーミング増殖因子β(以下TGF-β)の遺伝子発現量の変化、創傷治癒試験について検証した。

【方法】

4週齢のWistar系雄性ラット2匹からACLを切離し、コラーゲンゼン散法で初代線維芽細胞を採取した。細胞は10%FBSを含むα-MEM培地で、5%CO₂、37℃、飽和湿度環境下で培養し、第3継代時に単培養(Mono-culture群)のほか、生体から採取したIFPとの共培養(Co-culture群)を0.4μm孔のセルカルチャーインサート(Thermo Fisher Scientific, 日本)を用いて開始した。遺伝子発現量は共培養開始から48時間後にACL由来細胞よりTotal RNAを抽出し、リアルタイム定量PCR法によってコラーゲン(COL1a1, COL3a1)、TGF-βについて調査した。創傷治癒試験は共培養開始から48時間後に均一な幅の直線傷を作成し、12、24、36、48時間後の時点で同一区域を撮像、創傷浸潤面積を算出した。統計学的解析は、遺伝子発現量は内因性コントロールであるGAPDHで補正したΔCT値について、創傷治癒試験は同一時点での細胞浸潤面積について、対応のないt検定を採用し、危険率は5%とした。

【結果】

Mono-culture群と比較してCo-culture群でCOL3a1およびTGF-βのmRNA発現量に有意差は認めなかったものの、増加傾向を示した(COL3a1:1.31倍($p=0.403$), TGF-β:1.46倍($p=0.571$))。創傷治癒試験は、すべての解析時点でCo-culture群の細胞浸潤面積の有意な向上を認めた(12h: $p=0.010$, 24h: $p=0.003$, 36h: $p=0.029$, 48h: $p=0.001$)。

【考察】

IFPがACLに及ぼす影響として、血流に乏しいACLのわずかな血管構造はIFPや滑膜に由来(Arnoczky, 1979)し、IFPの切除によって血流量は2分の1に減少する(J.Dunlap, 1989)との報告がある。しかし、共培養によりACL由来線維芽細胞の動態変化が認められた本研究結果は、細胞間相互作用をはじめとする分子相互作用といった、血流以外の要因が作用した可能性を示唆している。また、創傷治癒試験は細胞の遊走能や増殖能を評価する試験であり、ACLの損傷時やホメオスタシスにIFPが重要な役割を持つ可能性がある。今後、免疫蛍光細胞染色によるタンパク質レベルの追加検証や、IFPの炎症や線維化などの変性に着目した検証を進めていく。

【結語】

IFPとの共培養によりACL由来線維芽細胞の創傷治癒試験結果は有意に向上した。

【倫理的配慮、説明と同意】

本研究は本学動物実験倫理委員会(承認番号: 2021-2)の承認を得て実施した。

