

経頭蓋律動刺激による 脳律動変化とヒト歩行の変容

京都大学医学研究科精神医学講座
京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター
小金丸聡子

本日のトピック

1. 律動性脳活動(脳律動)について
2. 経頭蓋律動刺激による脳律動の制御
3. 経頭蓋律動刺激による律動運動の制御
パーキンソン振戦、ヒト歩行

本日のトピック

1. 律動性脳活動(脳律動)について
2. 経頭蓋律動刺激による脳律動の制御
3. 経頭蓋律動刺激による律動運動の制御
パーキンソン振戦、ヒト歩行

1. 律動性脳活動(脳律動) について

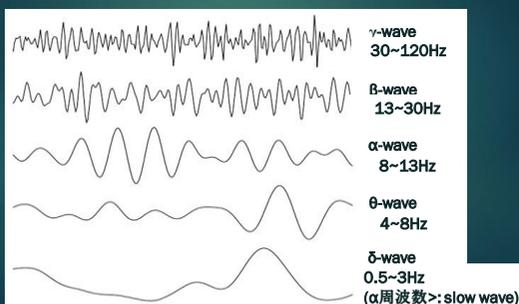
- ▶ ニューロンは単一で活動しない
ネットワークとしてのニューロン活動
興奮性/抑制性シナプスにより互いに影響
しあう

⇒律動が生じる

LFP(Local Field Potential)やEEG波形と
して記録(細胞外電位)

律動性脳活動の例

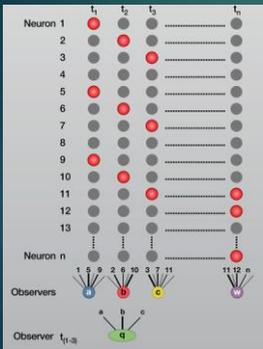
- ▶ 様々な周波数帯域を認める



律動の役割

- ▶ ニューロン間の情報伝達
情報の識別と統合
- ▶ 神経可塑性の誘導
(*神経可塑性=ニューロン自体の特性、
あるいはニューロン間のシナプス結合特
性の持続的变化)

律動による情報の識別と統合

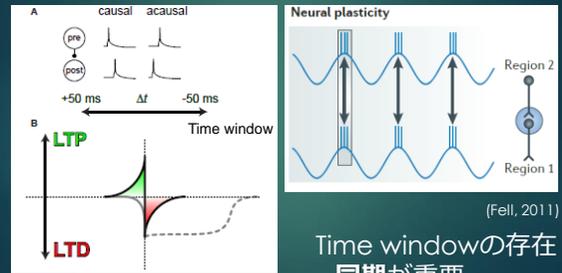


ある一定のTime windowの中で発火するニューロン群
 →特定の発火パターン(配列)
 →Reader (Observer) neuronにより識別
 →さらに高位のObserverにより統合

ニューロン活動の時間的一致 (限られたTime windowで発火すること)
 = **同期が重要**

(Buzsáki 2010)

律動による神経可塑性の誘導 Spike-timing dependent plasticity



(Fell, 2011)

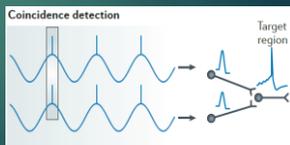
Time windowの存在
 = **同期が重要**

(Markram, 2011)

γ 律動とスパイク発火

▶ シナプスへの同時入力：数十～数百ミリ秒単位で繰り返し (* Time window)
 ⇒ガンマ律動(30~120Hz)に一致
 (spike-fieldコヒーレンス) (Buzsáki 2012)

▶ ガンマ律動 (位相-位相同期) により同時入力感受性ニューロン (Coincidence-sensitive neurons)が活性化



(Fell, 2011)

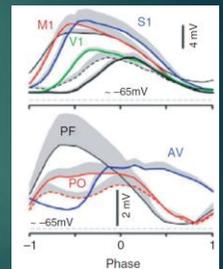
細胞膜電位の揺らぎと遅い律動

▶ 細胞の入力感受性・細胞の出力 (発火) 可能性それぞれに影響

▶ 脱分極方向 = UP state: (後の細胞へ) 情報伝達易

▶ 過分極方向 = DOWN state: 情報伝達難、情報遮断

▶ **遅い**律動成分の一つ
 = Large scale network活動



(Sherozhiya & Timofeev, 2014)

遅い律動の位相における情報表現:

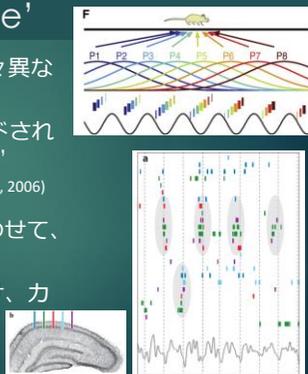
'Phase code'

▶ 海馬の場所細胞が各々異なるシータ位相で発火
 位相ごとに情報がコードされている: 'phase code'
 (Dragoi and Buzsaki, 2006)

▶ シータのトラフに合わせて、情報統合

→高位の情報 (意味づけ、カテゴリー) へ

(Harris, 2003, Nature)



本日のトピック

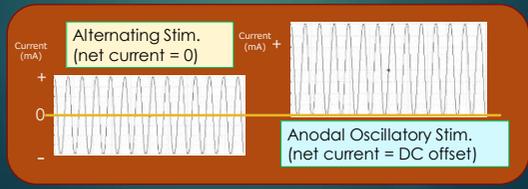
1. 律動性脳活動について
2. 経頭蓋律動刺激による脳律動の制御
3. 経頭蓋律動刺激による律動運動の制御
 パーキンソン振戦、[ヒト歩行](#)

2. 経頭蓋的律動刺激による脳律動制御



電流強度が律動性に变調する刺激 = 律動刺激

1. Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS)
2. Oscillatory Transcranial Direct Current stimulation (otDCS)

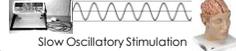


睡眠時の徐波律動刺激と記憶定着への影響

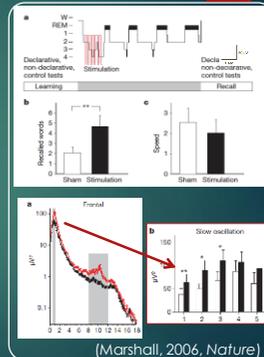
Slow-wave sleep correlates with memory consolidation



Driving slow EEG might facilitate memory



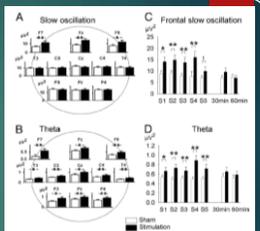
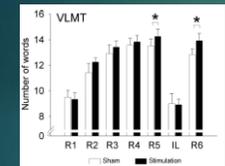
- 睡眠中の前頭前野への徐波刺激(0.75 Hz) 記憶定着を増強
- 同時に前頭前野の徐波活動を増強



(Marshall, 2006, Nature)

覚醒中の徐波刺激

Verbal Learning and Memory Test

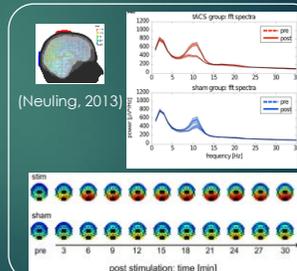
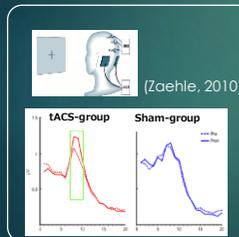


- 覚醒時でも前頭前野の徐波刺激(0.75Hz)は記録(Encoding)を促進
- 前頭前野の徐波活動と α 帯域活動を増大

(Kirov, 2009)

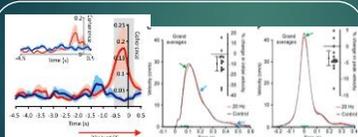
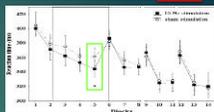
α 帯域律動刺激 (tACS, ~10Hz)

- 被験者の α 律動のパワーが増大
- 増大は刺激後30分以上持続

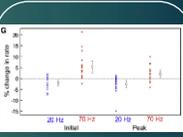


1次運動野への律動刺激 (tACS)

- 10-Hz律動刺激は内在性運動学習を促進
- 脳波は変化なし (Antal, 2008)

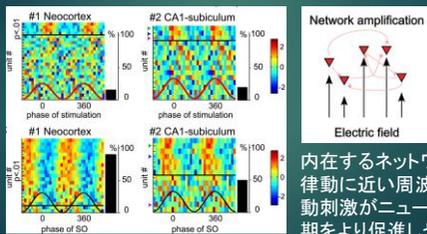
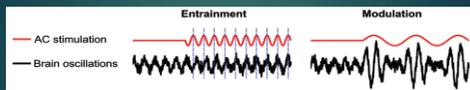


- ▶ 20-Hz律動刺激は20 Hzにおける脳波-筋電図コヒーレンスを増大
- ▶ 運動速度を低下 (Pogosyan, 2009)



- 70-Hz律動刺激は運動パフォーマンスを促進 (Joundi, 2012)

律動刺激とネットワーク活動の増強



(Ozen, 2010)

内在するネットワークの律動に近い周波数の律動刺激がニューロンの同期をより促進しやすい (Reato, 2013)

経頭蓋律動刺激の脳律動における効果と今後の課題

- ▶ 律動刺激は刺激帯域における神経活動の同期を促進している
- ▶ 一方、律動刺激による情報流変化(Phase code)の解析はまだ不十分
→異なる周波数帯域における位相同期の解析が必要

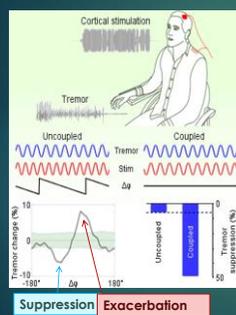
本日のトピック

1. 律動性脳活動について
2. 経頭蓋律動刺激による脳律動の制御
3. 経頭蓋律動刺激による律動運動の制御
パーキンソン振戦、ヒト歩行

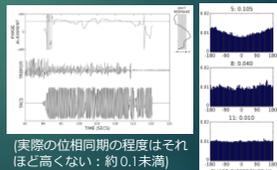
律動運動の例

- ▶ 日常生活における律動運動
歩行（上肢・下肢）、ペダリング、咀嚼、呼吸など
 - ▶ 異常な律動運動：パーキンソン振戦など
- パターン生成器、リズム生成器が想定されている

律動刺激によるパーキンソン振戦の制御



- ▶ 振戦周波数に近い律動刺激
→増悪させる位相、減弱させる位相があり
- ▶ 減弱させる位相に一致するよう調整した律動刺激を施行
⇒ 振戦を改善 (Brittain, 2013).

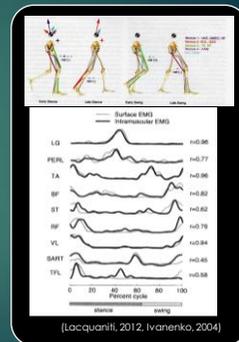


律動運動と位相

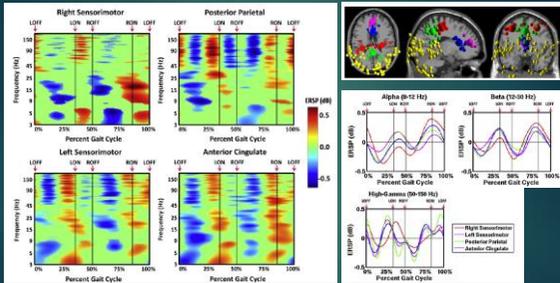
- ▶ 律動運動においても周期内の各時間ごとの情報は重要
- ▶ 時間ごとに律動運動の運動周期内の各情報（時間的に発火する神経集団活動）が表現されている
= 律動運動周期内における情報表現

ヒト二足歩行と律動

- ▶ ヒト二足歩行中に律動性筋活動がある
- ▶ 律動性筋活動は脊髄内神経ネットワークにより生じる (Lacquaniti, 2012)
- ▶ 一方、ヒト二足歩行では‘歩行の中枢化’が進んでいる (Dobkin, 1995, Richards 1995)
- ▶ 皮質機能はヒト歩行機能の回復に重要 (Thomas, 2005)



歩行中の脳律動



感覚運動皮質を含めた複数の皮質領域に歩行周期依存的な脳律動あり (Gwin, 2011)

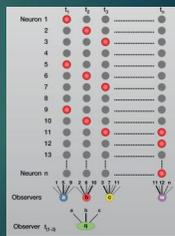
歩行中のM1における律動

▶ 1次運動野(M1)内の皮質運動神経細胞(錐体路細胞)は遊脚期及び屈筋群の活動において強く活動
→ M1における歩行周期依存的な律動 (Capady, 1999, 2002)



歩行周期における情報

- ▶ 歩行周期：遊脚期 - 立脚期
 - ▶ 遊脚期に活動する筋：下肢屈筋群
 - ▶ 立脚期に活動する筋：下肢伸筋群
- ▶ 周期に応じた神経の集団活動がある
脊髄内だけではなく、脳にもあり
より 高次のObserver?
- ▶ 歩行周期律動：0.8~1Hz付近
→ 徐波の周波数帯域に含まれる
→ 複数の脳領域にまたがるLarge scale network活動をしている?



(Buzsáki 2010)

律動刺激によるヒト歩行の制御

目的)

1. 歩行中の律動刺激による皮質脊髄路の歩行機能特異的増強が可能か？
2. 律動刺激位相と歩行周期同期が可能か？
3. 律動刺激位相と歩行周期同期時ににおいて、脳律動の位相同期があるか？
4. 歩行同期型律動刺激は脳卒中後歩行障害を改善するか？

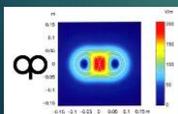
Subjects and Methods

Magstim200

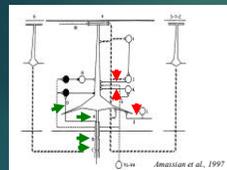


- ▶ Subjects
10 normal right-handed volunteers (3 females, 25 (22-35)y.o.)
- ▶ Evaluation
Surface EMGs were recorded from the right and left Tibialis anterior (TA) and Gastrocnemius (GC) muscles. To evaluate the M1 function, motor evoked potential (MEP) was measured.

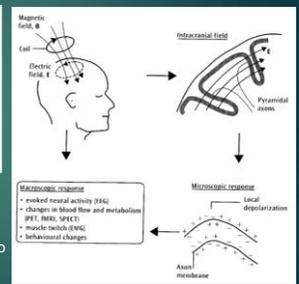
(MEP; Stimulus strength: 1 mV MEP during rest)



TMS mechanism



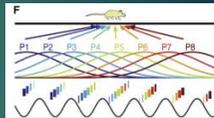
Currents induced in the brain by TMS flow tangentially to the scalp, which activates the neural elements oriented horizontally. Thus, TMS is more likely to activate pyramidal cells trans-synaptically.



実験3: 歩行律動刺激による脳律動の位相同期

Cross-frequency coupling

- ▶ 歩行周期活動に応じた脳内の神経集団活動がある
= 歩行のPhase code



(Dragoi and Buzsaki, 2006)

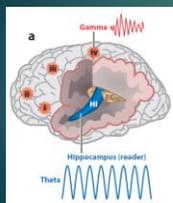
- ⇒ 位相同期の解析
Cross-frequency couplingを求める

遅い律動による速い律動の制御 'Cross-frequency coupling'

- ▶ Cross-frequency phase-amplitude (位相-振幅) (CFPA) coupling:
遅い律動の位相に応じて速い律動の振幅が変動
- ▶ Cross-frequency phase-phase (位相-位相) (CFPP) coupling:
遅い律動の複数の位相に速い律動の位相が合う

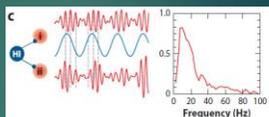
Cross-frequency coupling

例) Θ - γ 同期

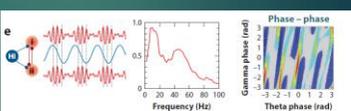


(Buzsáki 2012)

CFPA(位相-振幅) coupling



CFPP(位相-位相) coupling, m:n同期



今後の展望

リハビリ臨床応用に向けて

- ▶ 患者でも脳波計測を行う
- ▶ 長期介入における情報流の変化を追う
= Cross-frequency couplingの計測
- ▶ より精密なClosed-loop stimulation systemの構築
(歩行周期予測システム)

本日のまとめ

1. 律動性脳活動(脳律動)について
速い律動、遅い律動、Phase code
2. 経頭蓋律動刺激による脳律動の制御
脳律動同期の促進、可塑性誘導
3. 経頭蓋律動刺激による律動運動の制御
歩行特異的可塑性誘導
律動刺激による歩行同期
歩行同期中の脳律動位相振幅同期
歩行同期型律動刺激による歩行機能の回復

新学術領域オシロロジー

代表 南部篤先生(生理学研究所)

<http://www.nips.ac.jp/oscillology/>