

運動機能に関連する脳の加齢変化を視覚化する ：機能的MRIによる研究

九州大学大学院 谷 脇 考 恭
(共同研究者) 同 飛 松 省 三
同 吉 浦 敬

Visualization of Aging Effects at Motor Related Regions of Brain: an fMRI Study

by

Takayuki Taniwaki, Shozo Tobimatsu, Takashi Yoshiura
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

ABSTRACT

The purpose of this study was to investigate the aging effects on the motor related regions of the brain, especially basal ganglia-thalamo-motor loop. Ten young healthy subjects and 10 aged healthy subjects participated in this study. We performed the functional magnetic resonance image (fMRI) mapping of sequential left-hand finger movements at five different paces under self-initiated (SI) and externally triggered (ET) conditions, respectively. fMRI signal change was extracted at the activated regions within the basal ganglia-thalamo-motor loop. Then, we computed interregional correlation, constructed correlation matrix and calculated path coefficients. In the young subjects, strong interactions were found from supplementary motor area (SMA) to sensorimotor cortex (SMC) via putamen and thalamus in SI task, whereas interactions were present only from premotor cortex (PM) to SMC in ET task. In the aged subjects, interactions decreased from SMA to putamen in SI task, and from PM to SMC in ET task. Additional interactions appeared between SMA and PM in both tasks. These results suggest the decline of primary loop function followed by compensatory recruitment of other mechanisms due to aging.

要 旨

本研究の目的は、運動機能に関連する脳の回路、とくに大脳基底核回路の加齢による生理的機能変化を明らかにすることである。若年健常人、および老年健常人各10名を対象に、左手指の複雑連続運動を5段階の自己ペース、または外的ペースで行わせ、その際の機能的MRIを撮像した。大脳基底核回路内の部位で信号変化を調べ、隣接部位同士の相関を求め、径路係数を算出した。若年健常人では、自己ペース運動時には補足運動野-右被殻-右視床-右1次感覚運動野、外的ペース運動時には右運動前野-右1次感覚運動野に強い機能連関を認めた。老年健常人は、自己ペース運動時には補足運動野-右被殻、外的ペース運動時には右運動前野-右1次感覚運動野の機能連関は低下するが、補足運動野-右運動前野間の機能連関は増加していた。以上から、加齢により中核となる回路活動は低下するが、大脳皮質内の運動関連領域同士に情報を伝え、異なる運動基盤を動員して、機能低下を代償することが示唆された。

緒 言

加齢による運動機能の最大の変化は、運動速度および巧緻性の低下であり、脳の大脳基底核運動回路と小脳系の機能変化が原因として推定されている¹⁾。このうち、大脳基底核運動回路に影響する黒質緻密層の神経細胞は、加齢とともに減少するが、20%以下ではパーキンソン病を発症し、運動速度が著明に低下する²⁾。したがって、大脳基底核運動回路は運動速度と密接に関連していると考えられる。

この大脳基底核の機能回路および病態生理については直接路・間接路モデル³⁾が広く支持されているが、これは剖検や動物モデルにおける神経伝達物質の検討、および定位脳手術の際に淡蒼球での電気活動記録から推定されたものであり、実

際にヒトが運動する際に大脳基底核がどのように活動するかは明らかにされていない。機能的MRI (fMRI) やポジトロンCTを利用すれば可能であるが、過去の研究は各々の領域が断片的に検討されているのみで、本研究の目的とする運動回路機構全体の生理機序は捕えられていない。

最近、私共は機能的MRI (fMRI) を用い若年健常人の基底核回路を活性化する運動課題を見出した。さらに脳活動変化部位での相関を検討し、基底核回路網の可視化に成功した⁴⁾。そこで、本研究では若年健常人と老年健常人を対象とし、運動課題中にfMRIを行い大脳基底核回路を視覚化して加齢による生理的機能変化を明らかにし、高齢者のスポーツ・健康増進に役立てることを目的とした。

1. 対象および方法

1.1 対 象

若年健常人 (平均年齢25歳)、および高齢健常人 (平均年齢60歳)、各々10名を対象とした。いずれも病歴はなく、右利き。全員よりinformed consentを得た。

1.2 課 題

課題は左手指の複雑連続運動 (拇指に順に示指、中指、薬指、小指を合わせ、2回グーパーを作り拇指に小指、薬指、中指、示指を合わせる。これを40秒間繰返す) を自分のペース (できるだけ遅く、少し遅く、自分のペース、少し速く、できるだけ速く)、および外的ペース (メトロノームで0.5, 1, 2, 3, 4 Hzのペースを与える)で行った。各エポックの前に音声で、ペースおよび休息を指示した。休息-運動-休息-運動を計5回ずつ繰り返すブロックデザインとし、課題施行中にfMRIを行った。ペースの与え方はランダムな配列とした。ビデオカメラで被検者の行動を記録し、運動頻度を解析した⁴⁾。

1. 3 fMRI

fMRIは1.5 T (シーメンス社製, Symphony) を用い, 撮像条件はTR 4 sec, TE 50 msec, flip angle 90度, 1 scan 32スライス, スライス幅3 mm, Matrix 64 x 64とした. 1 sessionは400秒 (100 scan) で1 epochは40秒 (10 scan). 各課題につき2 sessionずつ施行し, 位置ずれや課題遂行などが良好な1 sessionを選んで解析した.

1. 4 データ解析

データ解析はSPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用いた⁵⁾. 位置補正 (ずれが1 mm以内のsessionのみ採用), 標準化 (ソフト内の標準脳に形を合わせ, 加算平均できるようにする), 平滑化の後にFixed effect analysis法を用いて, 各群10例のデータをグループ化した. 次にパラメトリック解析を行った. 運動頻度に相関して活性化される部位 (Linear Effect), および頻度に関係なく課題により活性化される部位 (Main Effect) を, 大脳基底核回路内 (右基底核, 右視床, 補足運動野, 右1次感覚運動野, 右運動前野) に求めた. 閾値は $p < 0.001$, uncorrected ($Z < 3.09$) を採用した. 次にこれらの部位で, BOLD信号の変化率をfMRIの時間経

過に沿って調べ, 部位同士の相関係数をピアソン法により計算し, 相関行列を作成した. そのデータを以前私共が報告した基底核運動回路モデル⁴⁾に合わせ, LISREL (Scientific Software, Chicago IL) というソフトを用いて, 経路係数を計算し, Path equation model (ネットワーク回路モデル) を作成した⁶⁾. 若年健常人と老年健常人で, 各々自己ペース運動時と外的ペース運動時の回路モデルを作成し, 回路内の情報処理過程を比較検討した.

2. 結果

2. 1 課題遂行

ビデオカメラで解析した運動頻度を図1に示す. 繰り返しのある二元配列分散分析法で解析すると, 各命令により運動頻度は有意に変化した ($p < 0.001$), 若年健常人と老年健常人とは有意差はなかった (自己ペース運動で $p > 0.20$, 外的ペース運動で $p > 0.10$).

2. 2 活性化部位

頻度に関係なく課題により活性化される部位 (Main Effect), および運動頻度に相関して活性化される部位 (Linear Effect) を図2および表1に示

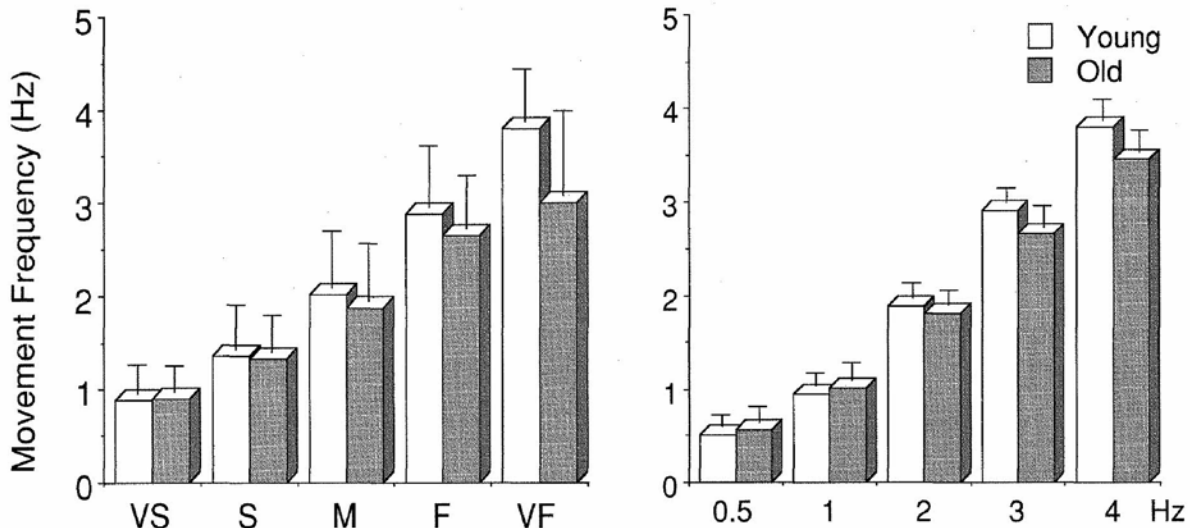


図1 課題中の運動頻度 (mean ± SD)

黒棒は若年健常人, 斜線棒は老年健常人. 縦軸は運動頻度 (Hz). 左のグラフは自己ペース運動時で, VS (very slow, できるだけ遅く), S (slow, 少し遅く), M (moderate, 自分のペース), F (fast, 少し速く), VF (very fast, できるだけ速く), 右のグラフは外的ペース運動時で, メトロノームで0.5, 1, 2, 3, 4 Hzのペースを与えた時の運動頻度.

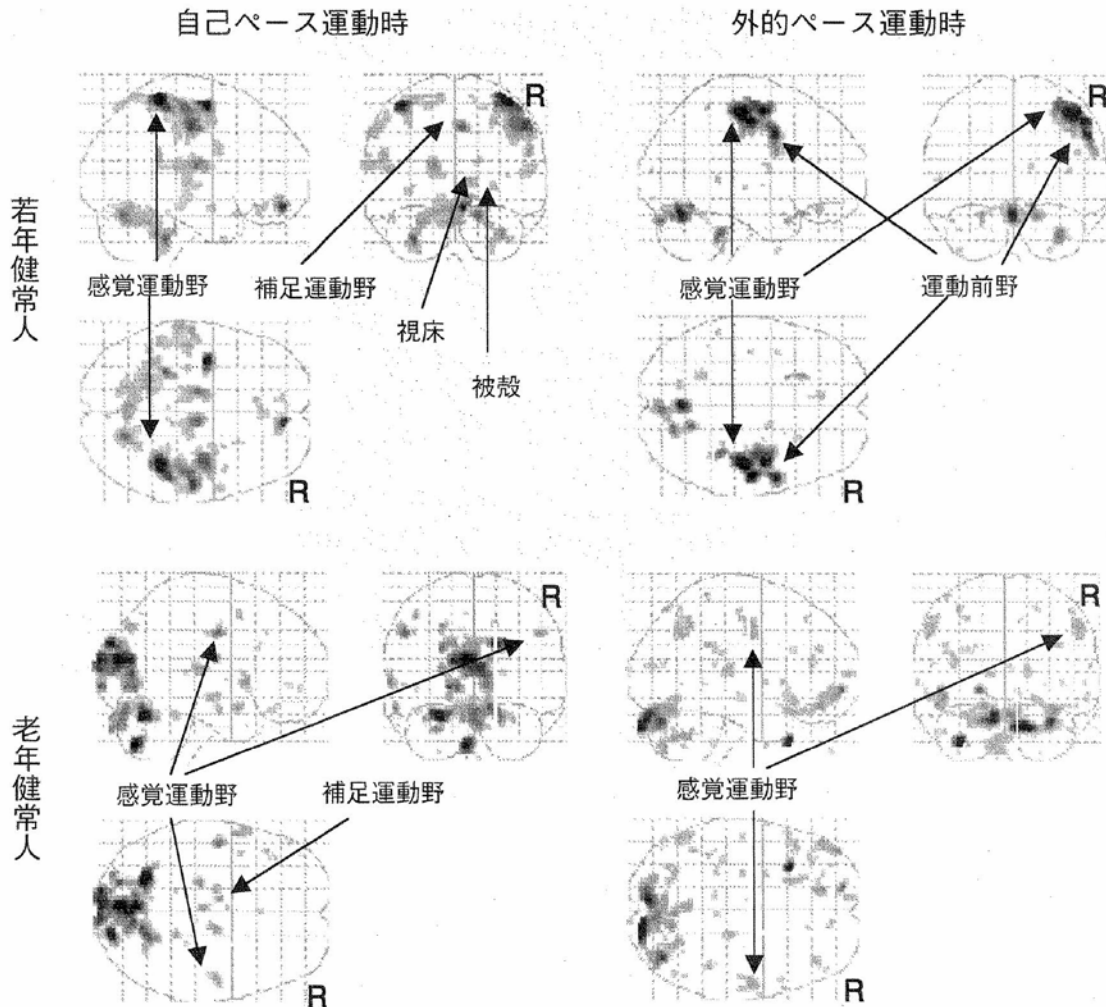


図2 課題中の活動部位 (Linear Effect, $p < 0.001$, uncorrected)

上段は若年健常人, 下段は老年健常人, 左段は自己ペース運動時, 右段は外的ペース運動時. Rは右側.

す. Main effectは若年・老年健常人とも, 両運動で大脳基底核回路内(右基底核, 右視床, 補足運動野, 右1次感覚運動野, 右運動前野)のすべての部位に認めた. Linear effectは自己ペース運動時には, 若年健常人の大脳基底核回路内すべての部位に認めたが, 老年健常人では補足運動野, 感覚運動野でのみ認めた. 外的ペース運動時には若年健常人では基底核, 補足運動野以外の部位, 老年健常人では感覚運動野でのみ linear effectが見られた.

2.3 ネットワーク解析

上で求めた活性化部位の内 linear effect の部位, ない場合は main effect の部位での MRI 信号の変化を求め, 隣接する部位同士の相関を求めた. そ

れを基に, path coefficient (径路係数) を算出した (図3).

自己ペース運動時, 若年健常人では補足運動野-右被殻-右視床-右1次感覚運動野に中等度(径路係数が0.40から0.69)から高度(径路係数が0.70から1.00)の機能連関を認めた. 老年健常人では右被殻-右視床-右1次感覚運動野間の機能連関は中等度であるが, 補足運動野-右被殻間の機能連関が低下した. さらに補足運動野-右運動前野間の機能連関が中等度に増大した.

外的ペース運動時は, 若年健常人では右運動前野-右1次感覚運動野に高度の機能連関を認めた. 老年健常人では右運動前野-右1次感覚運動野は中等度であるが, それに加えて右運動前野-補足運動野間にも中等度の機能連関を認めた.

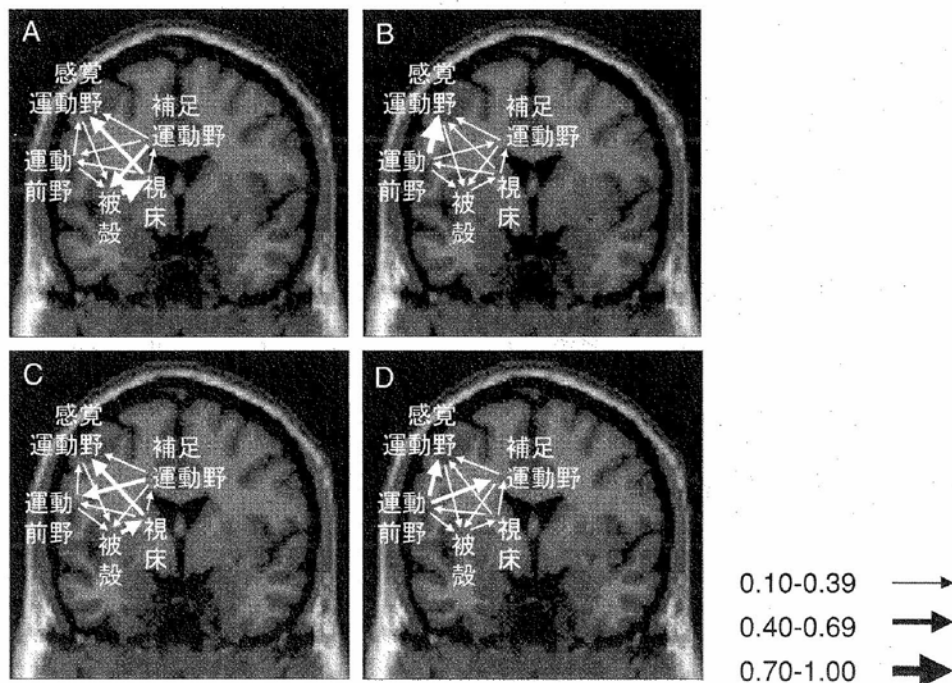


図3 右基底核運動路の情報伝達
矢印の太さは径路係数を表す。A, Bは若年健常人, C, Dは老年健常人。
A, Cは自己ペース運動時, B, Dは外的ペース運動時。

表1 基底核運動路内の活動部位

部位	Main Effect Z値 (x, y, z)	Linear Effect Z値 (x, y, z)
若年健常人		
自己ペース		
被殻	10 < (26, -4, -8)	4.80 (26, -10, 0)
視床	10 < (12, -14, 6)	5.89 (12, -18, 4)
補足運動野	10 < (-2, -2, 50)	4.84 (4, -12, 44)
感覚運動野	10 < (38, -16, 60)	5.92 (40, -34, 64)
運動前野	10 < (52, 4, 44)	4.73 (40, -12, 56)
外的ペース		
被殻	10 < (26, -4, -6)	n.s.
視床	10 < (14, -16, 10)	5.06 (16, -20, 2)
補足運動野	10 < (-4, -2, 50)	n.s.
感覚運動野	10 < (40, -16, 60)	6.96 (42, -24, 58)
運動前野	10 < (54, 6, 38)	5.36 (44, -2, 54)
老年健常人		
自己ペース		
被殻	7.06 (26, -10, 0)	n.s.
視床	10 < (12, -18, 4)	n.s.
補足運動野	10 < (-2, 0, 62)	3.17 (-12, -18, 64)
感覚運動野	10 < (46, -36, 60)	3.15 (36, -44, 66)
運動前野	10 < (36, -20, 66)	n.s.
外的ペース		
被殻	7.00 (24, -4, 2)	n.s.
視床	10 < (12, -18, 4)	n.s.
補足運動野	10 < (0, 0, 50)	n.s.
感覚運動野	10 < (42, -36, 62)	3.18 (50, -18, 56)
運動前野	10 < (36, -18, 64)	n.s.

Main Effectは運動頻度に関係なく課題により活性化される部位, Linear Effectは運動頻度に相関して活性化される部位を示す。(x, y, z)はTalairach座標上の位置。n.s.は閾値 ($p < 0.001$, uncorrected; $Z < 3.09$) 以下の部位。

3. 考 察

本研究の若年健常人と老年健常人では、運動頻度に有意差は認められなかった。このことから、fMRIでの両群間の違いは課題遂行度の差ではなく、両者の脳内基盤の差であると推定される。

若年健常人は自己ペース運動時に、補足運動野-右被殻-右視床-右1次感覚運動野が運動頻度に相関して活性化された。さらにこれらの回路に強い機能連関を認めた。過去の動物実験やヒトでの機能画像研究の結果から、補足運動野は内的な運動の準備、開始、配列、複雑運動に関連していると言われている^{7,8)}。基底核は運動情報のうち、必要なものを残し不要なものを削る、つまりフィルターのように働いていると言われている⁹⁾。右1次感覚運動野は、運動遂行の中心であり、ここが活動すると大脳皮質-脊髄路が活動し、運動が起こる。つまり、補足運動野-右被殻-右視床-右1次感覚運動野の機能連関は、自己ペース運動時の運動準備-情報整理-運動遂行という情報の流れを現すもので、とくに運動頻度や、タイ

ミング決定などに重要な役割を果たしていると考えられる。

また若年健常人は、外的ペース運動の際には右運動前野-右1次感覚運動野に強い機能連関を認めた。運動前野は外的刺激に応じた運動の準備、遂行に関連すると考えられている¹⁰⁾。これらより、右運動前野-右1次感覚運動野は外的ペース運動での運動頻度や、タイミング決定などに重要な役割を果たしていると考えられる。基底核には機能連関を認めず、この種の運動には関与していないことが示唆された。

一方老年健常人は自己ペース運動の際に、右被殻-右視床-右1次感覚運動野間の機能連関は強いものの、補足運動野-右被殻間の機能連関が低下した。補足運動野の機能低下はパーキンソン病で報告されており、動作緩慢の主原因と考えられている^{11, 12)}。ここからの機能連関低下は、老年健常人の運動速度の低下に強く関連していると考えられた。

さらに補足運動野-右運動前野間の機能連関は増加していた。老年健常人の脳機能画像研究では感覚運動野、運動前野、補足運動野など、さまざまな大脳皮質機能の亢進が報告されている¹³⁻¹⁵⁾。これは機能代償のために亢進していると考えられている。本研究の結果、老年者では自己ペース運動時に、若年者では外的ペース時に活動する右運動前野に情報が向かい、外的ペース運動時には、若年者では自己ペース時に活動する補足運動野に情報が向かっていた。以上から、加齢により中核となる回路活動は低下するが、大脳皮質内の運動関連領域同士に情報を伝え、異なる運動基盤を動員して、機能低下を代償することが示唆された。

さて老年健常人の過去の研究では¹³⁻¹⁵⁾、補足運動野機能の亢進が報告されているが、ネットワーク解析は行われていない。本研究のネットワーク解析の結果から考察すると、補足運動野-右被殻間の機能連関は低下するが、代償的に補足運動

野-右運動前野間の機能連関が亢進するため、結果的に補足運動野機能が亢進することが想像された。

老年健常人は外的ペース運動の際には、若年者同様、右運動前野-右1次感覚運動野に機能連関を認めたが、若年者に比べて低下していた。さらに右運動前野-補足運動野間にも機能連関を認めた。これは自己ペース運動と同様に、機能代償のための亢進が示唆された。これらの変化は基底核以外の加齢変化が深く関与していると考えられる。

4. まとめ

老年健常人は各運動の中核となる回路活動（自己ペース運動の際は右被殻-右視床-右1次感覚運動野、外的ペース運動の際には右運動前野-右1次感覚運動野）は低下するが、代償的に補足運動野-右運動前野間の機能連関は増加していた。以上は加齢による運動回路の特徴と思われる。ここでは10例のグループ解析の結果を示したが、将来的には各個人解析からデータベースを作り、各個人の脳内運動系の加齢変化が定量化しうる。さらに運動系の加齢変化の予防因子・増悪因子、軽減する薬剤の発見が期待される。

謝 辞

本研究を行うにあたり、研究助成を頂いた(財)石本記念デサントスポーツ科学振興財団に深く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Smith C.D., Umberger G.H., Manning E.L., Slevin J.T., Wekstein D.R., Schmitt F.A., Markesbery W.R., Zhang Z., Gerhardt G.A., Kryscio R.J. and Gash D.M.; Critical decline in fine motor hand movements in human aging. *Neurology*, 53, 1458-1461 (1999)
- 2) Mann D. and Yates P.; The effects of ageing on the pigmented nerve cells of the human locus caeruleus and substantia nigra. *Acta. Neuropathol.*, 47, 93-97 (1979)

- 3) Delong M.R.; Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosci.*, 13, 381-385 (1990)
- 4) Taniwaki T., Okayama A., Yoshiura T., Nakamura Y., Goto Y., Kira J. and Tobimatsu S.; Reappraisal of the motor role of basal ganglia: a functional magnetic resonance image study. *J. Neurosci.*, 23, 3432-3438 (2003)
- 5) Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J., Poline J.-P., Frith C.D. and Frackowiak R.S.J.; Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum. Brain Mapp.*, 2, 189-210 (1995)
- 6) McIntosh A.R., Grady C.L., Ungerleider L.G., Haxby J.V., Rapoport S.I. and Horwitz B.; Network analysis of cortical visual pathways mapped with PET. *J. Neurosci.*, 14, 655-666 (1994)
- 7) Roland P.E., Larsen B., Lassen N.A. and Skinhoj E.; Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J. Neurophysiol.*, 43, 118-136 (1980)
- 8) Deiber M.-P., Passingham R.E., Colebatch J.G., Friston K.J., Nixon P.D. and Frackowiak R.S.J.; Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Exp. Brain Res.*, 84, 393-402 (1991)
- 9) Mink J.W. and Thach W.T.; Basal ganglia motor control. III. Pallidal ablation: normal reaction time, muscle cocontraction, and slow movement. *J. Neurophysiol.*, 65, 330-351 (1991)
- 10) Mushiake H., Inase M. and Tanji J.; Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J. Neurophysiol.*, 66, 705-718 (1991)
- 11) Jahanshahi M., Jenkins I.H., Brown R.G., Marsden C.D., Passingham R.E. and Brooks D.J.; Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain*, 118, 913-933 (1995)
- 12) Rowe J., Stephan K.E., Friston K.J., Frackowiak R., Lees A. and Passingham R.; Attention to action in Parkinson's disease. Impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain*, 125, 276-289 (2002)
- 13) Hutchinson S., Kobayashi M., Horkan C.M., Pascual-Leone A., Alexander M.P. and Schlaug G.; Age-related differences in movement representation. *NeuroImage*, 17, 1720-1728 (2002)
- 14) Mattay V.S., Fera F., Tessitore A., Hariri A.R., Das S., Callicott J.H. and Weinberger D.R.; Neurophysiological correlates of age-related changes in human motor function. *Neurology*, 58, 630-635 (2002)
- 15) Ward N.S. and Frackowiak R.S.J.; Age-related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain*, 126, 873-888 (2003)