

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03170

研究課題名(和文) 神経シナプス可塑性の反応variabilityが運動学習の個人差を規定するか？

研究課題名(英文) Does variability response of neural synaptic plasticity induction in motor cortex determine individual difference of scores in motor learning?

研究代表者

丸山 敦夫 (MARUYAMA, Atsuo)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：80117548

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：運動学習技能習熟(適応型および連続型学習成績)の個人差は、単発経頭蓋磁気刺激(TMS)による大脳運動野錐体神経(LM)や介在神経(AP)で誘発される運動誘発電位(MEPAP-LM)潜時差および二連発TMS法で評価した運動学習後の神経シナプス可塑性(運動野皮質内抑制(SICI)反応差)に起因するかを検討した。研究成果として、MEPAP-LM潜時差および運動学習後のSICI反応差が存在し、神経可塑性の反応差は個人のMEPAP-LM潜時差と密接に関連することが指摘された。これら脳神経系への磁気刺激や運動学習による神経シナプス可塑性の個別反応差が運動学習の成績個人差を左右する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果では、運動学習作業成績の個人差は経頭蓋磁気刺激法で評価した神経シナプス可塑性variabilityに起因する可能性を指摘した。学術的な知見として、神経シナプス可塑性の反応特性は運動習熟の個人差を左右することが示された。社会的意義としては、運動技能の習熟には大脳運動野の神経可塑性の個別性が反映するので、この神経可塑性反応の存在を理解し、現場の体育授業や運動の「できれば」の個人差に対応する指導法の工夫が重要であると指摘でき、脳神経可塑性特性という観点もスポーツや体育授業の指導立案に役立つと考えられる。

研究成果の概要(英文)：This study examined whether the individual differences of scores in motor learnings (ML) would respond to the variable degrees of synaptic plasticity in the motor cortex. The changing extent in synaptic plasticity measured the decreased short-interval intracortical inhibition (SICI) by a paired-pulse TMS after ML. The variability of the decreased SICI was subject to the variable difference of latency duration of MEP by TMS pulses induced anterior - posterior (AP) and latero - medial (LM) directed currents (MEPAP-LM) related to the inhibited MEP changes by cTBS.

The variabilities of the MEPAP-LM latency difference were closely related to variable percentages of the decreased SICI after ML. Also, it was strongly related to variable changes of the inhibited MEP. Thus, this study found that the decreased SICI and AP-LM latency duration exist specific differences in inter-individual, and the variability in synaptic plasticity could be related to the individual difference of scores in ML.

研究分野：身体教育学

キーワード：経頭蓋磁気刺激 神経可塑性 運動野皮質内抑制反応差 運動誘発電位AP-LM潜時差 抑制性連続磁気刺激法 運動誘発電位抑制反応差 適応型運動学習成績 連続型運動学習成績

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様 式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

スポーツや運動の技能練習では、上達しやすい人とそうでない人がいる。相対的条件を整備して技術練習やトレーニングを実行してもその成果には個人差が出る。運動学習の条件設定として個人の能力に見合った相対的な運動強度、時間や頻度を同条件にして成績向上を図るが、それでもかなりの個人差が生じる。ここで興味深い点は、大脳運動野の神経シナプス可塑性反応の差異 (variability) が運動学習技能習熟の個人差を規定するかという点である。

本研究は、適応型および連続型運動学習の成績にみる個人差を単発および二連発の経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation; TMS) によって評価できる運動野神経シナプス可塑性反応差異 (variability) と過電流三方向から誘発される運動誘発電位 (motor evoked potential; MEP) 潜時時間の差異との関係や反復TMS (rTMS: Repetitive transcranial magnetic stimulation) を用いた脳興奮性のMEP変化とMEP潜時差との関係から検討した。

なお、本研究は、非侵襲的に脳の興奮性を探る手法によって、ヒトの運動学習で変わる脳の柔軟性と規則性を神経シナプスの可塑的応答と運動学習の「できばえ」との関係から解明する点に特徴がある。

2. 研究の目的

大脳運動野神経シナプスの錐体細胞や介在神経のMEP潜時時間の特性や運動学習による神経可塑性の研究として、Hamada et al. (Cereb Cortex;2013)は、被験者が多くなるとcTBS

(continuous theta burst stimulation) による抑制やiTBS (intermittent TBS) による興奮反応が効く人 (responder) と効かない人 (no responder) が現れ、TBSによる神経シナプス可塑性変化にvariabilityが存在することを明らかにしている。このTBSは、短時間の刺激後30分間ほど脳の興奮性を抑制 (cTBSによる) と興奮 (iTBSによる) に変化させ、神経シナプス可塑性を誘導できると指摘されている (Haug et al., J Physiol.; 2005)。TBSに反応するMEP抑制や興奮のvariabilityは、TMS電流方向の後方 (posterior; P) → 前方 (anterior; A) (PA)、A→P (AP)、側方 (latero) → 内側 (media) (LM) で誘発されたMEP潜時時間を測定し、AP潜時からLM潜時を引いた潜時差 (MEP_{AP-LM}潜時差) と密接に関係すると指摘されている。一方、運動学習の神経シナプス可塑性は、二連発TMSによる運動野短間隔皮質内抑制 (short-interval intracortical inhibition; SICI: 介在神経I₃-波) の低下によって評価できると指摘されている (Muellbacher et al.: 2002, Meintzschel and Ziemann: 2006)。このように、単発や二連発TMSを活用して錐体神経や介在神経のMEP潜時特性や神経可塑性が評価されている。このMEP_{AP-LM}潜時差の個人差および運動学習後の神経可塑性反応をみるSICI低下の反応差が運動技能習得で起こる個人の作業成績個人差に影響する可能性があり、この成績個人差との関係を見る。さらに、MEP_{AP-LM}潜時差はcTBS後のMEP抑制とどのように関係するかを検討し、SICI変化率の背景を探る。

本研究の目的は、運動学習成果にみる個人差とTMS刺激によって錐体神経と介在神経のMEP潜時差および神経シナプス可塑性との関係を解明する。

3. 研究の方法

課題(1)―①; 手指筋の追従筋力調整学習 (適応型運動学習) について (山代、佐藤および丸山担当、2018年度)。

課題(1)―②; 足首筋の追従筋力調整学習 (適応型運動学習) について (衛藤、塗木、丸山担当、2019年度)。

手指筋および足首筋の適応型運動学習の成績、単発TMSによるMEP_{AP-LM}潜時差および二連発TMSによるSICIの関係を測定した。

被験者; 本実験の主旨を理解し実験に自主的に参加しTMS刺激に不快感を示さない健康で活動的な成人男女大学生21名 (課題(1)―①) および17名 (課題(1)―②) がそれぞれ協力した。なお、本研究は鹿児島大学病院臨床研究倫理審査会の承認を得て実施した。

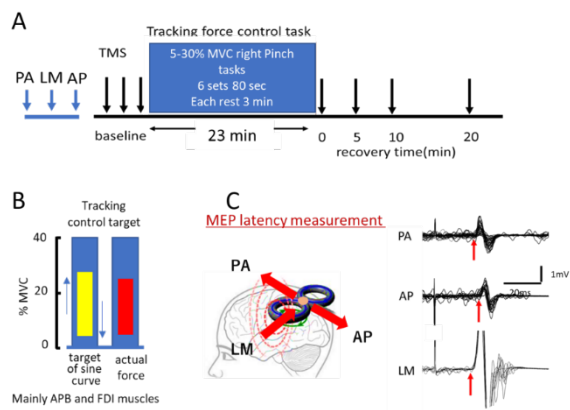


図1. TMS 刺激と運動学習の時間経過(A)、把持追従筋力調整(B)、8字コイルの電流方向PA、AP、LM と典型的な波形(C)の図式

適応型運動学習； 課題(1)―①では、図1Aに示したように、手指筋の把持追従筋力調整学習（主にFDI筋およびAPB筋）の練習時間、強度およびトレーニング期間条件は80秒間×6セット（セット間休憩3分）、sine波形で0.5Hzおよび0.3Hzの速さで5%～30%MVC強弱筋力調整強度とし、一日30分5日間の練習期間とした（図1A）。個人差の評価は追従調整目標値から実際の発揮筋力値を引いた絶対誤差積分値（ $N \cdot 80\text{sec} / N / 9.8 \cdot \text{kgf}$ ）とした。課題(1)―②では、図2Aで示したように、右足首の前脛骨筋（TA）と腓腹筋（GM）を中心とした背屈および底屈運動による追従筋力調整とした。個人差の評価は追従調整目標値から実際の発揮筋力値を引いた絶対誤差積分値（ $\text{Nm} \cdot \text{sec}$ ）とした。

MEP_{AP-LM}潜時差の測定； 1本の90mm8字コイルを用いて3種類の電流方向（PA, AP, LM）への固有なMEP_{AP-LM}潜時差をHamada et al. (2013)の方法に従って測定した。筋調整トレーニング前後には図1CのようにFDI筋hotspotが誘発される運動野Czから左耳珠へ約5cm点のTMS刺激部位を各被験者で同定した。三方向PA、AP、LMにコイルを設定し測定した。刺激強度はPAおよびAPで1.2×active motor threshold (AMT)（%）、LMで1.5×AMTとしMVC5%ほどの筋収縮時に15～20回を刺激した。典型的なMEP波形はfig1Cに示したようになる。潜時時間の測定は刺激時間からMEP立ち上がり時間とし、測定回数の平均値を用いた。

足首筋力調整では、図2Bに示したように、ダブルコーンコイルをTA筋およびGM筋を誘発できるCz付近に設定し、TA筋を中心としたMEP潜時を電流三方向（PA、AP、LM）で刺激し測定した。刺激回数や強度は手指筋調整と同じ条件である。

SICIおよびSICFの神経可塑的变化の測定； SICIおよびSICFは課題(1)の追従筋力調整前後に右FDI筋部位と右足首筋の潜時測定時で決定したhotspot点に90mm8字コイルおよびダブルコーンコイルを用いてPA方向でそれぞれ設定し測定した。刺激間隔時間はSICIで3ms、SICFで1.5msである（Kujirai et al.: 1996, Ziemann et al.: 1998）。条件刺激強度は80% active motor threshold (AMT)、M1へのテスト刺激強度は約1 mVを誘発する強度とした。MEP潜時を測定後、テスト刺激(test)、条件刺激(3ms, 1.5ms)の刺激条件各12回でランダムに刺激した。刺激時間は図1Aに示したように、baseline、直後、5分、10分、15分、20分（30分、課題(1)―②）とした。

課題(2)； 手指筋（FDI筋）の系列反応時間課題（SRTT）の成績と単発MSによるMEP_{AP-LM}潜時差および二連発TMSによるSICIの関係について（塗木、佐藤、丸山担当、2020年度）。

被験者； 本実験の主旨を理解し実験に自主的に参加してくれる TMS 刺激に不快感を示さない健康で活動的な成人男女大学生 12名とした。

連続型運動学習； SRTTの測定は、キーボードの4点に指を置き第一ランダム(R1)序列（、4つのキー位置×12回）から同一連続(S)序列でさらに第二ランダム(R2)序列の順で可能な限りキーを早く押す反応時間学習である。ノート型コンピュータ画面にある4カ所に横一列に並んだ4つ線上にランダムに現れる○を可能な限り素早くキーボードを押す一連の作業である。キーボード上のキーに置く右指は、最左線でMに人差し指、真中左線でDに中指、真中右線でHで薬指、最右線でJに小指と設定した。SRTTの学習の評価は、二回目のランダム序列によって反応時間が遅延するR2序列反応時間から同じ順序の反復練習で学習され反応時間は速くなるS序列反応時間を引いた時間とエラー数である。同じ順序で反復されるS序列は被験者には判らないように設定されている。SRTT学習時間は1日30～40分で練習を3日間実施した。

MEP_{AP-LM}潜時差の測定； 測定は課題(1)―①とすべて同じ条件で行った。

SICIおよびSICFの神経可塑的变化； SRTT練習前後に課題(1)―①とすべて同じ条件で行った。

課題(3)； TBSによるMEP振幅値、MEP_{AP-LM}潜時差およびSICIの関係について（濱田、衛藤、丸山担当、2020年度）。

被験者； 日常生活で積極的に筋パワー系と持久系のスポーツ活動に参加し、本実験の主旨を理解し自主的に参加し TMS 刺激に不快感を示さない成人男女大学生 11名を選出した。

適応型運動学習； 把持追従筋力調整は課題(1)―①の条件と同じで1回行った。

cTBSのMEP抑制率R0-R30の測定； rTMSのTBSは抑制性の成分を評価できるcTBSを選択した。刺

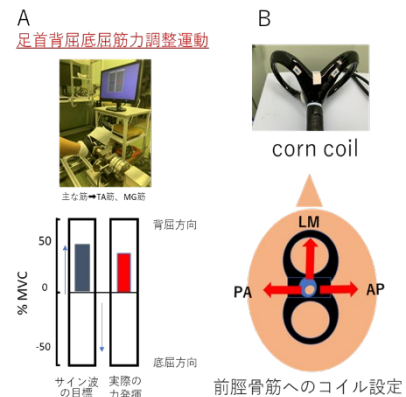


図2.足首背屈底屈追従筋力調整装置と指標(A)および足首への刺激コイルと刺激部位 (B)

激はパルス間50Hzで3発を1組にし、次の組まで200msの間を空けこれを繰り返す構成で30秒間連続して刺激をする方法である。刺激部位はFDI筋のhotspotで二連発TMSと同じ部位である。cTBSのMEP振幅は90mm8字コイルを使って約1mVに誘発できる単発TMS強度とし、30発の平均値とした。刺激の時間経過はMEP振幅のbaselineを3回測定し、cTBS刺激後には同じTMS強度で直後から5分毎に30分までである。評価は回復期のMEP振幅の平均値をMEP baselineで割った割合(R0-R30, %)でMEP R0-R30 (%)で表した。

MEP_{AP-LM}潜時差の測定； 課題(1)―①の測定条件と同じとした。

SICIおよびSICFの神経可塑的变化； 課題(1)―①の測定条件と同じとした。

4. 研究成果

課題(1)―①； 手指筋(FDI筋およびAPB筋)の把持筋力調整学習後の二連発TMSによる1日目のSICIを図3に示した。SICI baselineからSICI recoveryの平均値(%)はそれぞれ55.1%から63.9%と有意に低下した。SICI変化率(%)は平均16.0%となり、その変動幅は大きかった。

図4には、AP、PAおよびLMの潜時時間を示した。AP、PAおよびLM潜時時間はそれぞれ、23.4ms, 21.5ms, 20.8msと短くなった。また、MEP_{AP-LM}およびMEP_{PA-LM}潜時差はそれぞれ2.6msおよび0.7msとなり、MEP_{AP-LM}潜時差のばらつきが大きかった。

図5には、MEP_{AP-LM}潜時(ms)とSICI変化率(%)の関係を示した。 $r=0.864$, $p<0.01$ の有意な相関関係が認められ、学習後の神経可塑性の反応差は個人の持つ介在神経I₃波の興奮性の潜時差の長さに影響を受けることが示唆された。筋力調整誤差平均値は39.7 N・80 sec/kgとなった。また、SICI変化率(%)と筋力調整誤差との間に、 $r=-0.719$, $p<0.01$ の有意な相関関係が認められ、学習後の神経シナプス可塑性の反応差が筋力調整の個人の作業成績に影響する可能性を示した。

課題(1)―②； 足首の調整に主に働く右TAとGMによる追従筋力調整学習後の5日目SICI baselineおよびSICI recovery SICI平均値は59.8%から73.5%へと有意に低下した($p<0.01$)。SICI変化率平均値は23.1%となり大きな変動幅が認められた。右TAのAP、PA、LMの潜時時間を示した。各潜時時間は、それぞれ30.9ms, 29.5ms, 28.5msとなり、FDI筋の潜時時間はより遠位にあり長いことが示された。MEP_{AP-LM}およびMEP_{PA-LM}の潜時差はそれぞれ2.5msおよび1.1msであった。

図6には運動野下腿部TAのMEP_{AP-LM}潜時とSICI変化率の関係を示した。MEP_{AP-LM}潜時とSICI変化率にも有意な相関関係が認められた($r = 0.876$, $p<0.01$)。このことは、下腿筋の介在神経I₃波成分のMEPから錐体細胞MEPを引いた潜時差が長いほど、神経可塑性の変化度が大きいことが示唆された。また、この実験で下腿筋TA筋と手指筋FDI筋のMEP_{AP-LM}潜時差を同じ被験者で測定した結果、両筋間に有意な相関関係が認められた($r=0.838$, $p<0.01$)。運動野の上肢と下肢領域のMEP_{AP-LM}潜時差間に密接な関係があったことから、磁気刺激によって誘発される運動野の介在神経や錐体神経の興奮性特性は運動野部位で個人特有の質的反応を持つことが推察された。

課題(2)； SRTT学習の1日目のR1序列、S序列、R2序列の反応時間およびエラー数は、それぞれ444.8ms, 402.1ms, 420.4msおよび2.3個、18.9個、2.3個であった。3日目の三つの序列反応時間およびエラー数はそれぞれ386.1ms, 377.4ms, 393.6msおよび5.0個、25.5個、5.0個となった。学習によって反応時間は三条件の序列で向上したが、S序列からR2序列の差分は変化しなかった。1日目と3日目のエラー数は前後のR序列のS序列で9倍から5倍と少なくなったが、3日目のエラー数は増加した。反応時間は速くなったが、エラー数が増えるという結果になった。

系列反応時間学習(SRTT)後の3日間の1日目のpre SICI変化率および3日目post SICI変化

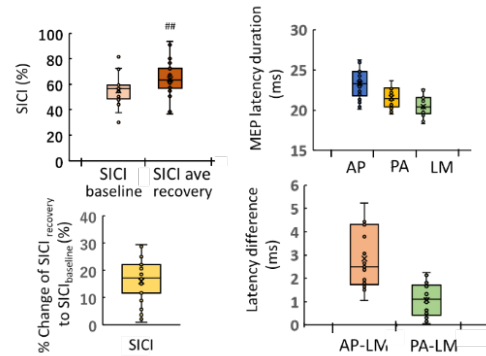


図3. baselineと回復期のSICI変化(上段)およびSICI変化率(下段) 図4. AP、PA、LMのMEP潜時時間(上段)とAP-LM and PA-LMの潜時差時間(下段)

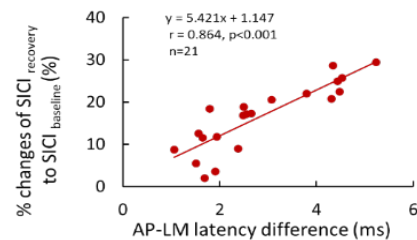


図5. AP-LM潜時差時間と5-30%MVC把持追従筋力調整運動後の一日目SICI変化率の関係

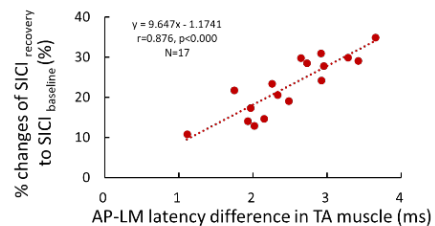


図6. AP-LM潜時差時間と-50%~50%MVCの足首背屈底屈筋力調整運動後一日目SICI変化率の関係

率はそれぞれ24.8%および22.9%となり、SRTTの学習後では変化率は変わらなかった。PreおよびpostのMEP_{AP-LM}潜時差平均値は、それぞれ3.0msおよび2.9msとなり3日間のSRTT練習では変化しなかった。Pre およびpostのMEP_{AP-LM}潜時差(ms)とSICI変化率との間には、 $r=0.953$, $p<0.01$ および $r=0.906$, $p<0.01$ とそれぞれ有意な相関関係が認められた。しかし、PreおよびpostのSRTTの学習成績とSICI変化率の間にはそれぞれ、有意な相関関係は認められなかった。

課題(3)； 図7に示したように、MEP_{AP-LM}潜時差、把持筋力調整後のSICI変化率およびcTBSのMEP抑制率の平均値はそれぞれ、2.9ms、23.6%および71.0%であった。図8および図9には、MEP_{AP-LM}潜時差とMEP抑制率(R0-R30)の関係およびMEP_{AP-LM}潜時差と把持筋力調整後のSICI変化率の関係を示した。

MEP_{AP-LM}潜時差とMEP抑制率の間には、 $r=-0.890$, $p<0.01$ の有意な相関関係が、MEP_{AP-LM}潜時差と学習後のSICI変化率の間には、 $r=0.922$, $p<0.01$ の有意な相関関係が認められた。さらに、cTBSのMEP抑制率と学習後のSICI変化率の間にも有意な相関関係が認められた($r=-0.915$, $p<0.01$)。学習後のSICI低下変化率と把持筋調整積分誤差(%・sec)の作業成績との間には有意な相関関係は認められなかった。また、当初、長距離選手と短距離選手を対象に遅筋繊維と速筋繊維を持つ被験者の違いとcTBSのMEP抑制率やMEP_{AP-LM}潜時差の関係を仮定したが、筋繊維分布にはcTBSのMEP抑制率やMEP_{AP-LM}潜時差に差が見られなかった。対象筋がFDI筋であり脚筋との違いがあると推察され、脚でのcTBSのMEP抑制率やMEP_{AP-LM}潜時差を測定する必要があると考えられた。

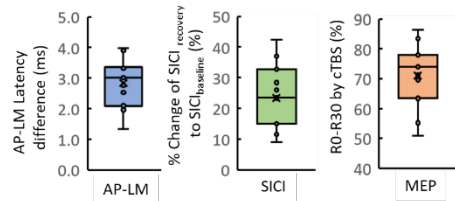


図7. AP-LMの潜時差時間(左段)、筋力調整運動学習後のSICI変化率(中段)およびcTBS後のMEP回復抑制率R0-R30(右段)

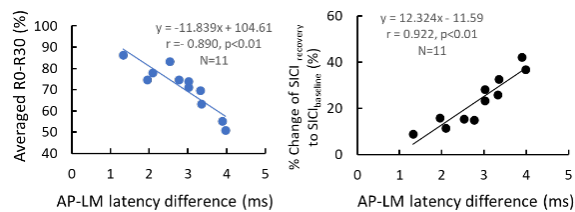


図8. AP-LM潜時差時間とcTBS後のMEP抑制率R0-R30の関係

図9. AP-LM潜時差時間と5-30%MVCの把持復従筋力調整運動後のSICI変化率の関係

まとめ

本研究は、大脳運動野の手指部や下腿部位へのTMS法による錐体神経と介在神経の運動誘発電位潜時差、抑制性TBSに対する運動誘発電位抑制反応、運動学習での神経シナプス可塑性変化の反応には個人特有のvariabilityが存在することが指摘された。神経シナプス可塑性に関与する介在神経I₃-波を中心に、これら脳神経系の生理的指標が相互に関連していたこと、さらに一部であるが適応型運動学習作業成績の個人差は学習後の神経シナプス可塑性反応差

(variability)と密接に関連する介在神経I₃-波の運動誘発電位潜時差に規定されることが示唆された。これら大脳運動野への磁気刺激や運動学習に対する神経可塑性の反応差は運動学習の作業成績個人差を左右する可能性があると考えられた。今後、運動学習で起こる作業成績の個人差についての研究課題として、学習遂行で起こる視覚野や体性感覚からの情報入力誤差やその背景となる身体像が運動野神経シナプス可塑性反応差に与える影響を追求することで、運動や体育授業の指導法の脳科学的法則の解明に寄与するだろう。

<引用文献>

1. Hamada M et al.: The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. *Cerebral Cortex*, 23:1593–1605 (2013)
2. Huang YZ et al.: Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45:201–206 (2005)
3. Kujirai T et al.: Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.*, 471:501–519 (1993)
4. Meintzschel F and Ziemann U: Modification of Practice-dependent Plasticity in Human Motor Cortex by Neuromodulators, *Cerebral Cortex*, 16:1106--1115 (2006)
5. Muellbacher W et al.: Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature*, 415, 640–644. (2002)
6. Ziemann U et al.: Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol.*, 511:181–90 (1

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Atsuo Maruyama, Daisuke Sato, Koya Yamashiro, Kenta Kurihara, Ikumi Tochikura, Yasuhiro Sueyoshi, Atsuo Nuruki, Seiji Etoh, Masashi Hamada
2. 発表標題 Does latency of motor-evoked potentials influence changes in decreased short-interval intracortical inhibition and scores of force control practice?
3. 学会等名 50th Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山敦夫、佐藤大輔、山代幸哉、栗原健太、栃倉郁実、衛藤誠二
2. 発表標題 Tracking筋力調整の短期運動学習の個人差と運動野皮質内抑制低下の反応差の関係について
3. 学会等名 第74回日本体力医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山敦夫、佐藤大輔、山代幸哉、塗木淳夫、衛藤誠二、濱田雅
2. 発表標題 異なる電流方向の経頭蓋磁気刺激によるMEP潜時と運動学習後の運動野皮質内抑制低下との関係について
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山敦夫、佐藤大輔、山代幸哉、衛藤誠二、河村健太郎、宮良広大、末吉靖宏、下堂園恵、濱田雅
2. 発表標題 下腿部MEP潜時の個人差は足首背屈運動調整学習後の運動野皮質内抑制低下の反応差に影響する
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐藤 大輔 (SATO Daisuke) (60544393)	新潟医療福祉大学・健康科学部・教授 (33111)	
研究分担者	山代 幸哉 (YAMASHIRO Koya) (20570782)	新潟医療福祉大学・健康科学部・准教授 (33111)	
研究分担者	濱田 雅 (HAMADA Masashi) (40708054)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	
研究分担者	塗木 淳夫 (NURUKI Atsuo) (50336319)	鹿児島大学・総合科学域総合教育学系・准教授 (17701)	
研究分担者	衛藤 誠二 (ETOU Seiji) (70295244)	鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授 (17701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------