

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350815

研究課題名(和文) Brain stimulation と動作スキル学習に関する運動神経生理学的研究

研究課題名(英文) Brain stimulation associated to motor skill learning

研究代表者

船瀬 広三 (Funase, Kozo)

広島大学・総合科学研究科・教授

研究者番号：40173512

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：誤差修正が必要な視覚追従動作課題による運動スキル習得後の練習回数が、大脳皮質運動野(M1)興奮性と運動学習保持能力に強く関わっていることを明らかにした。また、末梢神経刺激と経頭蓋磁気刺激の組み合わせによるpaired associative simulation(PAS)法を用いて、M1興奮性を一過性に増大させることが筋出力に影響を与えるか否かについて検討した結果、PAS後にMEP振幅増大と最大随意収縮力増大が見られた。非侵襲的脳刺激法の手法であるPASによるM1興奮性操作が基本的な運動パフォーマンスに対しても効果をもたらす可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：First, we found that the number of repetitive practices of post-learning of visual tracking task which requires the error correction is strongly related to the changes in motor cortex (M1) excitability and the retention of the motor learning. Second, we investigated the effect of intervention using an invasive brain stimulation, paired associative simulation (PAS), on the maximum voluntary contraction (MVC) and the maximum acceleration during ballistic abduction movement of an index finger. temporal increase of motor evoked potential (MEP) amplitude after PAS intervention was confirmed, and also, temporal increase of MVC was detected. However, the maximum acceleration was not affected by the PAS intervention. It is suggested that the intervention using an invasive brain stimulation possibly affects the fundamental motor performance.

研究分野：運動神経生理学

キーワード：スポーツ科学 経頭蓋磁気刺激 一次運動野 興奮性 動作スキル学習 運動パフォーマンス

1. 研究開始当初の背景

「動作スキル学習の如何に効率的に行うか」はスポーツ科学の中核を成す重要課題の一つである。スポーツ科学では古くから主にスポーツ心理学分野を中心にこの課題にアプローチしてきたが、多くは動作スキル学習の効果を行動学的指標を用いて解析したものであり、その背景となる脳内メカニズムはブラックボックスとして扱ってきた。1980年代になると運動生理学分野においても、脳波の周波数解析や運動準備電位を指標としてスキル学習時の脳内メカニズムに迫ろうとする研究や、皮質脊髄路の最終出力部位に当たる脊髄運動ニューロンの興奮性を Hoffmann 反射法を用いて観察し、動作スキル学習に伴う皮質脊髄路の機能変化を調べようとする研究が報告されるようになった。1990年代に入り経頭蓋磁気刺激法 (TMS) が導入され、ヒトの皮質脊髄路機能を無侵襲で観察できるようになった結果、中枢神経系の運動指令発信部に当たる大脳皮質一次運動野 (M1) 機能に関する研究は大きく進展した。また、ヒトの M1 の可塑性についても研究され、運動学習に伴う M1 機能の変化に関する知見も得られている。また、臨床神経生理学分野では中枢神経系疾患の治療を目的として TMS を用いた非侵襲的な Brain Stimulation 法を用いて M1 の興奮性を操作し、運動機能改善に対する影響についても研究されている。

2. 研究の目的

動作スキル学習の効率化はスポーツの苦手な人にとっても競技成績の向上を目指すアスリートにとっても重要な問題であり、その成否は運動制御に関わる中枢神経系機能に深く関連している。本研究では、Brain Stimulation によって操作される M1 の興奮性変化が運動パフォーマンスにどのような影響を与えるかについても検討する。また、研究継続という視点から、運動スキル学習によ

る運動パフォーマンスの変化を調べ、その背景にある M1 機能の可塑的变化についても検討した。

3. 研究の方法

(1) ボールリフティング (BL-task) 熟練者と未熟練者を対象とした長期トレーニングによる前脛骨筋支配領域の M1 可塑性に関する先行研究の結果を受けて、新たに運動学習における M1 の可塑性と運動スキルの保持 (定着) の関連性について調べた。31 人の健康成人を被験者として、視覚追従動作課題 100 試行及び翌日実施 100 試行におけるターゲットラインと足関節動作角度を示す追従ポイント軌跡との差分 (誤差) を検出して運動学習効果を分析し、併せて足関節動作主働筋である前脛骨筋の運動誘発電位 (MEP) の振幅変化との関連性を調べた。

(2) Brain Stimulation 介入による運動パフォーマンスの変化に関する実験では、末梢神経電気刺激 (ES) と TMS の組合せによる paired associative stimulation (PAS) を採用し、M1 の興奮性増大の誘引刺激として ES-TMS 間隔 25ms (PAS25) 及び sham 刺激として同間隔 100ms (PAS100) を用いた。両条件を 10 名の健康成人を被験者としてクロスオーバーデザインで実施した。PAS は 0.2ms 幅の矩形波を右手首関節部で尺骨神経に知覚閾値の 3 倍の強度で与え、併せて TMS をの右手第 1 背側骨間筋 (FDI) 試適部位に与えた。これらの刺激を組み合わせた PAS を 0.2Hz で 180 回 (15 分間)、安静状態の被験者に与えて M1 の興奮性増大を誘発し、その前後における運動パフォーマンス及び MEP の振幅変化を調べた。PAS 中の被験者の注意を PAS に向けさせるために、不定期に 5 回、PAS 回数を質問し答えさせた。運動パフォーマンス指標としては、最大随意収縮強度 (MVC) による瞬発的示指外転及び音刺激に対する示指外転時の最大加速度及び EMG 反応時間を記録した。

4. 研究成果

(1) 誤差修正を繰り返すことで習得される運動スキル学習能力が早い者ほど M1 興奮性が増大した。また、スキルが上達した直後とさらにそこから練習を反復した後に M1 興奮性を評価したところ、上達直後では興奮性の増大は見られず、上達後の反復回数に応じて興奮性が増大した。以上の結果から、新たな運動スキル学習では、練習によって得られた動作パターン、その動作パターンを生み出す M1 ニューロンの活動パターンの繰り返しによって、活動頻度に依存性した可塑性が誘引されることが示された。さらに、可塑性がより強く誘引された者ほど翌日になっても学習効果が残存していることから、学習した運動スキルの保持に M1 機能が深く関与していることが示された。

スポーツ現場やリハビリテーション臨床場面への応用を考えると、新しい運動技能を学習する際には、上達したら練習を修了するのではなく、上達しなくてもさらに反復練習を行うことで、学習したスキルの保持に役立つことが実験的に明らかとなり、ヒトの運動学習の背景メカニズムの研究分野に新たな知見を加えることができた。

(2) MEP 振幅に対する PAS 介入効果は PAS25 条件のみに見られ、sham 刺激である PAS100 条件では見られなかったことから、PAS25 介入の結果として、MEP 振幅の一過性の増大が認められた。運動パフォーマンス指標については、PAS25 の MVC のみ介入前に比較して有意な増大が見られたが、それ以外の指標については PAS 介入効果は見られなかった。10人中8人において PAS 介入後 MEP の増大が見られたが、その増大には大きく個人差があった。TMS による Brain Stimulation を用いて M1 の可塑性を誘引するには、遺伝子や疾患、注意、年齢、運動習慣等様々な要因が関与することが報告されている。本実験では、被験者の PAS への注意を含めて可能な

限りこれらの要因を均一化し、効果には個人差はあったものの8割の被験者で PAS 介入による M1 興奮性の増大が認められた。PAS の原理は、Hebb のシナプス可塑性概念で、ニューロンレベルでの連合性シナプス LTP/LTD に基づいている。PAS はスパイクタイミング依存的であり、活動電位の発生とシナプス後電位発生の数十ミリ秒のタイミングに依存して M1 興奮性を増減させるとされている。M1 錐体路細胞で、刺激が同期するタイミングで行った PAS25 では、MEP 振幅が増大し、刺激タイミング依存性に関与しない PAS100 では MEP 振幅に変化は見られなかった。

PAS によって M1 興奮性が増大したことで、MVC 発揮時に閾値を超えて発火する M1 錐体路細胞が増加し、下行性経路を介して動員される運動単位が増えた結果、PAS 前に比べて MVC の増大が生じたものと考えられる。一方、動作加速度や EMG 反応時間については、PAS 介入前後に変化は見られなかったことから、運動単位の動員の速さは変化しなかったものと考えられる。運動単位動員の速さは主に MN の膜電位レベルに依存しており、膜電位が浅くなっていれば、わずかな入力でも MN は閾値を超え発火する。つまり、膜電位レベルの違いによって閾値に達する時間が短縮されることになる。筋収縮レベルではこの現象が加重されることで、筋収縮の速さが速くなるものと考えられる。PAS 介入前後に F波や最大 M波に有意な変化が見られなかったことから脊髄 MN の興奮性や筋レベルでの変化の関与は考え難い。したがって、本実験で見られた PAS 介入後の M1 興奮性増大では、運動単位の動員効率に影響を与えるには至らなかったものと考えられる。また、随意的な筋出力には M1 だけではなく、補足運動野や前運動野などの高次運動関連領域、意思の発動に関わる前頭前野の働きも関わっており、他の Brain Stimulation 法に比べて M1 興奮性を限局して操作できる PAS を用いること

の妥当性について，経頭蓋直流刺激法等の比較から検討する必要がある．

5．主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計15件)

1. Kubota S, Hirano M, Koizume Y, Tanabe S, Funase K, Changes in the spinal neural circuits are dependent on the movement speed of the visuomotor task. *Frontiers in Human Neuroscience*, 査読有, 2015, 9: 1-14, doi:10.3389/fnhum.2015.00667
2. Hirano M, Kubota S, Tanabe S, Koizume Y, Funase K, Interactions among learning stage, retention, and primary motor cortex excitability in motor skill learning. *Brain Stimulation*, 査読有, 2015, 8: 1195-1204, doi: 10.1016/j.brs.2015.07.025
3. Tanaka M, Kubota S, Onmyoji Y, Hirano M, Uehara K, Morishita T, Funase K, Effect of tactile stimulation on primary motor cortex excitability during action observation combined with motor imagery. *Neuroscience Letters*, 査読有, 2015, 600: 1-5, http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2015.05.057
4. Onmyoji Y, Kubota S, Hirano M, Tanaka M, Morishita T, Uehara K, Funase K, Excitability changes in the left primary motor cortex innervating the hand muscles induced during speech about hand or leg movements. *Neuroscience Letters*, 査読有, 2015, 594: 46-50, http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2015.03.052
5. Kubota S, Hirano M, Morishita T, Uehara K, Funase K, Patterned sensory nerve stimulation enhances the reactivity of spinal Ia inhibitory interneurons. *Neuroreport*, 査読有, 2015, 26: 249-253, DOI: 10.1097/WNR.0000000000000335
6. Morishita T, Kubota S, Hirano M, Funase K, Different modulation of short- and long-latency interhemispheric inhibition from active to resting primary motor cortex during a fine-motor manipulation task. *Physiological Reports*, 査読有, 2014, 2 (10), e12170, doi: 10.14814/phy2.12170
7. Uehara K, Funase K, Contribution of ipsilateral primary motor cortex activity to the execution of voluntary movements in humans: A review of recent studies. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 査読有, 2014, 3: 297-306
8. Liang N, Funase K, Takahashi M, Matsukawa K, Kasai T, Unilateral imagined movement increases interhemispheric inhibition from the contralateral to ipsilateral motor cortex. *Experimental Brain Research*, 査読有, 2014, 232: 1823-1832, DOI 10.1007/s00221-014-3874-4
9. 窪田慎治, 平野雅人, 守下卓也, 上原一将, 船瀬広三, 感覚入力方法の違いが脊髄反射回路の活動変化に及ぼす影響について - 末梢神経電気刺激と筋振動刺激による比較 -, *物理療法科学*, 査読有, 2014, 21: 32-39
10. Hirano M, Kubota S, Morishita T, Uehara K, Fujimoto S, Funase K, Long-term practice induced plasticity in the primary motor cortex innervating the ankle flexor in football juggling experts. *Motor Control*, 査読有, 2014, 18: 310-321, http://dx.doi.org/10.1123/mc.2013-0059
11. Kubota S, Uehara K, Morishita T, Hirano M, Funase K, Inter-individual variation in reciprocal Ia inhibition is dependent on the descending volleys delivered from corticospinal neurons to Ia interneurons. *Journal of Electromyography and Kinesiology*,

- 査読有, 2014, 24: 46-51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelekin.2013.11.004>
12. Uehara K, Morishita T, Kubota S, Hirano M, Funase K, Functional difference in short- and long-latency interhemispheric inhibitions from active to resting hemisphere during a unilateral muscle contraction. *Journal of Neurophysiology*, 査読有, 2014, 111: 17-25, doi:10.1152/jn.00494.2013.
 13. Uehara K, Morishita T, Kubota S, Hirano M, Funase K, Changes in the ipsilateral motor cortex excitability induced by different frequencies of afferent inputs in healthy subjects: a TMS study. *Advances in Exercise and Sports Physiology*, 査読有, 2013, 19: 61-72
 14. Uehara K, Morishita T, Kubota S, Funase K, Change in the ipsilateral motor cortex excitability is independent from a muscle contraction phase during unilateral repetitive isometric contractions. *PLoS ONE*, 査読有, 2013, 8 (1): e55083, doi: 10.1371/journal.pone.0055083
 15. Uehara K, Morishita T, Kubota S, Funase K, Neural mechanisms underlying the changes in ipsilateral primary motor cortex excitability during unilateral rhythmic muscle contraction. *Behavioural Brain Research*, 査読有, 2013, 240: 33-45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2012.10.053>
- [学会発表](計 33 件)
1. Kubota S, Hirano K, Koizume Y, Tanabe S, Funase K, The effect of movement speed of visuomotor task on the activity of spinal inhibitory circuits. *Society for Neuroscience*, 17-21 Oct 2015, Chicago USA
 2. Hirano M, Kubota s, Tanabe S, Koizume Y, Funase K, Change in M1 excitability occur during the slow-learning stage of motor skill learning. 1st International Brain Stimulation Conference, 2-3 Mar 2015, Singapore
 3. Kubota S, Hirano M, Koizume Y, Tanabe S, Funase K, Movement speed-dependent modulation on the activity of spinal inhibitory circuits. 1st International Brain Stimulation Conference, 2-3 Mar 2015, Singapore
 4. Hirano M, Kubota S, Morishita T, Uehara K, Funase K, Plasticity in primary motor cortex innervating the ankle flexor in football juggling experts. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology, 20-23 Mar 2014, Berlin Germany
 5. Kubota S, Hirano M, Morishita T, Uehara K, Funase K, Excitability changes in spinal reciprocal inhibitory circuit induced by periodical sensory inputs. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology, 20-23 Mar 2014, Berlin Germany
 6. Uehara K, Morishita T, Kubota S, Hirano M, Funase K, A comparison between short and long latency interhemispheric inhibition from the active to resting primary motor cortex during a unilateral muscle contraction. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology, 20-23 Mar 2014, Berlin Germany
 7. Morishita T, Kubota S, Hirano M, Funase K Different modulation of short- and long-latency interhemispheric inhibition from active to resting primary motor cortex during a fine-motor manipulation task. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology, 20-23 Mar 2014, Berlin Germany
- [その他]
- ホームページ等
<http://home.hiroshima-u.ac.jp/funase/index1.htm>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

船瀬 広三 (FUNASE KOZO)

広島大学・大学院総合科学研究科・教授

研究者番号：40173512