

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：33111

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K12659

研究課題名(和文) 経頭蓋磁気刺激による神経活性増強が最大筋力出力に有効か？

研究課題名(英文) Could Pinch force MVC be improved by training with superimposed TMS pulses for neural drive enhancement?

研究代表者

丸山 敦夫 (Maruyama, Atsuo)

新潟医療福祉大学・健康科学部・教授

研究者番号：80117548

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は最大筋力増大への神経活性増強の貢献について注目し、最大筋力発揮時に経頭蓋磁気刺激(TMS)および事前の二連発連合刺激(PAS)介入が最大筋出力時の神経活性を増大させるかを検討した。その結果、一日おき4回の最大筋力トレーニングで1.5ms 2発TMS刺激(弱い安静時閾値100%強度)群のみで15%ほど最大筋力は増加したが、2.0ms 2発TMS、1発TMSおよび刺激なし群では最大筋力は増加しなかった。同じトレーニング条件による事前のPAS刺激でも最大筋力増大は認められなかった。結論として、最大筋力発揮時の1.5ms二連発TMS刺激は興奮性介在神経を強化し最大筋力の増大が見られた。

研究成果の概要(英文)：Pinch force MVC can be increased by muscle hypertrophy and by improved recruitment of volitional drive from motor cortex. We examined whether brief excitability of corticospinal output induced by two pair pulses (1.5ms /2.0 ms ISI) /single pulse of 100%RMT TMS and by pre PAS for 15min (0.2 Hz) would improve MVC more effectively than training alone. 5 groups of subjects trained on 4 alternate days. They performed 4 brief sets of MVC training by 5min rest. Each set consisted of 3 MVCs (2s duration) by 1min rest. SICl and SICF were assessed before the start of the first and after the end of the last training sessions. Training with superimposed 1.5ms TMS pulses increased pinch MVC more than in other groups. SICl and SICF were significantly less and more effects by the training in only 1.5ms TMS group, respectively. There was no change in either measure in other groups. Brief excitability by good ISI weak TMS during MVC training is an effective way of improving central drive to muscles.

研究分野：スポーツ科学

キーワード：最大筋力増大 磁気刺激 1.5ms 刺激間隔 最大筋力トレーニング 運動野皮質内抑制低下 運動野皮質内促進増加 神経可塑性

## 1. 研究開始当初の背景

筋力増強は筋肥大と神経活性増大が関与する筋肥大の研究は非常に多くされており、筋肥大は適切な過負荷の原則によって筋力トレーニングを開始し約3カ月から筋肥大が起こると言われる(福永,1978, Kirk et al.1988)。

筋力発揮と神経活性の研究では1961年, Ikai and Steinhaus が最大筋力発揮時に後でピストルを打ち大きな音を出すことで最大筋力発揮が高まったと報告し、大きな音が神経筋活性を支配する大脳運動野の興奮性の脱抑制を起こしたため、筋出力に及ぼす大脳運動野の神経興奮が増大したと示唆した。

一方、経頭蓋磁気刺激法(Transcranial magnetic stimulation; TMS)は大脳の皮質運動野の興奮性を高める働きもある。Todd et al. (2006) は、最大随意収縮(maximal voluntary contraction; MVC)時にTMSで筋力発揮運動野部位を刺激すると、単一の筋 twitch が誘発され、瞬間的にMVCおよび以上の筋力を発揮し、TMS刺激が中枢神経系の興奮性を向上させ、潜在的な力発揮を増幅したと指摘した。このようなTMSによる筋 twitch が起こす瞬間的筋力増強を活用して、TMSと最大筋力の関係を組み合わせていくことで、TMSによる神経活性増強が最大筋力を向上させる可能性がある。

最大筋出力が向上するには運動野の筋出力増大に対する神経可塑性が起こると考えられる。この神経可塑性をみる方法には二連発TMS法(Kujirai et al. 1993; Ziemann et al. 1996, Tokimura et al. 1996; Ziemann et al.1998)があり、短間隔皮質内抑制(short-interval intracortical inhibition; SICI)や短間隔皮質内促進(short-interval intracortical facilitation; SICF)をみることが出来る。SICIはGABA<sub>A</sub>系に依存したヒトの運動野の練習依存型の可塑性を評価できると言われる(Buonomano and Merzenich 1998; Meintzschel and Ziemann, 2006)。SICFは、閾値下の第二刺激によって興奮性介在神経の部位を活性化して起こると言われる(Ziemann et

al.1998; Hanajima et al. 2002)。

我々は、最大筋出力時に対するTMS刺激同時負荷が、神経筋活性を高めて最大筋力の増強を起こすかに注目した。そして、筋出力とTMS刺激の組合せが運動野興奮性変化を起こすかを運動野のSICIとSICFによるシナプス可塑性変化から評価した。

また、Stefan et al.(2000)は、手首の末梢正中神経電気刺激(Median nerve electric stimulation; MNES)と運動野TMSの組み合わせた二連発連合刺激法(paired associative stimulation; PAS)が25msISI(interstimulus interval; ISI)で5秒に1回90発の刺激を行うと運動野MEP増幅を高めると指摘した。これらの研究から、事前の受動的PAS刺激による運動野興奮性の高揚が最大筋出力の増大に寄与する可能性もある。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、1)最大筋出力時に神経活性を強化すると考えられるTMSの刺激強度や頻度を変えて負荷するとMVCトレーニングによる筋力増強が起こるかどうかと、2)事前にMNES-TMS組合せのPAS刺激による運動野の興奮性増大が筋力を増強するかを検討した。

## 3. 研究の方法

①平成27年度;1.5ms ISI二連発TMSおよびsham TMS(刺激なし)の最大筋出力(MVC with 2 TMS<sub>1.5</sub>およびMVC with sham TMS)

我々は、Tokimura et al. (1996)およびZiemann et al. (1998)のSICF刺激法に注目した。二連発TMSの選択理由としては、この方法は第一刺激1mV誘発できる強度に設定し、第二刺激(RMT(resting motor threshold)90%強度)間隔を0.5msから0.1ms間隔で増やして行くと1.3ms前後で大きく促進した。一方で2.0ms前後ではほとんど1mVのままで促進しない刺激間隔があった。これはこの間隔が特有にD-waveにI<sub>2</sub>-waveが加算され、促進が起こると言われるからである。

1) 被験者：二連発 TMS を伴う最大筋出力 (MVC with 2 TMS<sub>1.5</sub>) および sham TMS (刺激なし) の最大筋力トレーニング実験に 20 歳以上の健康な男女大学生各 8 名が参加した。被験者として本実験に自主的に参加の意思を示し、実験の主旨を理解し同意し、かつ磁気刺激に不快感を示さないものを対象とした。

2) 最大ピンチ筋力トレーニング：2 回刺激 TMS を伴う最大筋出力 (pinch MVC with 2 TMS<sub>1.5</sub>) の設定は左手の親指と人差し指による最大ピンチ筋収縮時に、弱めの刺激強度 RMT 100% で刺激間隔 1.5ms ISI 二連発 TMS を負荷した。トレーニング期間は 1 日おき 4 回で 8 日間とした。1 日の MVC with 2 TMS<sub>1.5</sub> トレーニング内容は 2 秒間の最大ピンチ筋力発揮 3 回と休息 1 分間の組合せを 1 セットとし 4 セット、セット間 5 分間の休息時間を取り繰り返した。Sham TMS 設定はコイルを頭蓋上に水平に置き、二連発の刺激ダミーコイルを頭蓋上の水平コイルに対して垂直に置いて設定しこれを「刺激なし」とした。2 秒間最大筋出力時の刺激強度、セット数、小筋群の刺激部位、最大筋出力の条件は pinch MVC with 2 TMS<sub>1.5</sub> とすべて同じにした。

3) 刺激部位：小筋群として選択した左手の親指と人差し指での最大力発揮は主に背側間筋群と母指球筋群での把持 (ピンチ) 運動とし、誘発筋電図は主に第 1 背側骨間筋 (FDI) と短母指外転筋 (APB) から記録した。指の筋群を選択した理由は、ほぼ毎日使用し筋肥大を起こしにくい点、FDI 筋 motor unit は single motor unit を反映すると言われるからである。左手に対応する右運動野の部位を 8 字コイルで刺激した。誘発される MEP を APB と FDI 筋から記録した。部位の特定は脳マッピング装置 (Brain sight2) で行い、FDI 筋を中心した最適な hotspot を決定した。脳マッピング装置があることで 8 日間通じて同じ部位を刺激した。最大筋収縮時の開始と終了の合図は 2 秒間のブザー音を被験者に聞かせた。

4) 神経可塑性評価；最大筋力出力トレーニングによる神経可塑性評価は、大脳運動野の抑制性介在神経および興奮系介在神経の興奮性を評価できる SICI および SICF を用いて行なった。二連発 TMS 法を用いた。即ち、SICI の刺激条件はテスト刺激強度 (第二刺激) で 1mV が誘発できる TMS stimulator 強度とし、条件刺激強度 (第一刺激) で 80% AMT (Active motor threshold) とし、条件刺激とテスト刺激の ISI は 3ms とした。SICF の刺激条件は条件刺激 (第一刺激) で 1mV が誘発できる TMS stimulator 強度 (SICI の第二刺激と同じ) とし、条件刺激強度 (第二刺激) は 80% AMT で、条件刺激とテスト刺激の ISI は 1.5ms とした。SICI と SICF は、第一刺激 3ms ISI, 1 mV 誘発第二刺激 (第一刺激), 1.5ms ISI の三刺激、一刺激に 1 2 回の刺激数から構成され、一つの 8 字コイル (50mm) から、ランダム条件で発射された。

なお、磁気刺激を伴う最大筋出力時の安全性は、Touge et al. (2014) を参照すると共に、リラックスした安静状態で MEP が誘発されるか、されないかの RMT 強度を選択した。この強度は個人によって MEP 誘発強度が異なっており、安静状態の閾値として用いられ磁気刺激装置強度が基準値となる (Rossi et al. 2009)。本研究ではこの弱い RMT100% を、最大筋力発揮時に二連発 TMS 強度とした。さらに、二連発刺激を受けた時の最大筋力発揮時の筋放電量が刺激なしの最大筋力発揮時放電量の範囲内であることを事前に確認して行なった。

② 平成 28 年度実験 1 ; 2.0ms ISI 二連発 TMS および単発を伴う最大筋出力 (MVC with 2 TMS<sub>2.0</sub> および MVC with 1 TMS)

1) 被験者：最大筋出力時の MVC with 2 TMS<sub>2.0</sub> および MVC with 1 TMS の実験に 20 歳以上の健康な男女大学生各 7 名が参加した。

2) 最大ピンチ筋力トレーニング、3) 刺激部位、4) 神経可塑性評価も平成 27 年度と同じである。

③ 平成 29 年度； 事前の受動的 PAS 刺激が最大筋出力の増強

受動的な筋出力増強法として MNES と TMS 刺激法の事前 PAS 法(Stefan et al., 2000)で最大筋力が増強するかを検討した。

1) 被験者: 20 歳以上の健康な大学生 6 名で, 本実験に自主的に参加し実験の主旨を理解し同意し, 磁気刺激に不快感を示さないものを対象とした。

2) 最大ピンチ筋力トレーニング: トレーニング期間および内容は, 前年度と同じ 1 日おきで 4 回 8 日間で, 1 セット 3 回 MVC 1 分休憩, 4 セットで 5 分間休憩とした。

3) 刺激部位: PAS 刺激を行うために, ピンチ筋力発揮筋は右手の親指と人差し指の主に APB 筋と FDI 筋を対象とした。特に左運動野の FDI 筋を中心に刺激できるように hotspot を脳マッピング装置(Brain sight2)で同定した。PAS 刺激は 5 秒に 1 回の MNES と TMS の組み合わせで 180 回, 15 分間を行った。その後 10 分間の休憩を取り, 回数, 休憩のセットの MVC トレーニングに入った。

4) 神経可塑性評価: SICI および SICF の測定は PAS 刺激を行なった同部位で 50mm8 字コイルを用いて同筋から測定された。脳マッピング装置があることで 8 日間通じて同じ部位を評価できた。SICI と SICF 時間は, 実験 1 回目と 4 回目に control, PAS 刺激直後, 10 分目, 最大筋収縮トレーニング直後, 5 分, 10 分, 15 分に測定した。

4. 研究成果

① 平成27年度； MVC with 2 TMS<sub>1.5</sub>および MVC with sham TMS

ピンチ運動で小筋群である FDI および APB 筋を選択した。刺激強度 RMT100% は筋力増加の効果があり, かつ単発での安全性を確認できた。もう一点, 事前のトレーニング内容の検討から被験者の訴えで筋疲労があると指摘したため, 筋疲労が残らない十分な休憩時間を入れたト

レーニング回数, 休憩時間, セットを設定した。刺激間隔は興奮性介在神経の促進が起こる 1.5ms ISI を選択した。

1 日おきに 4 回 8 日間, 2 秒間ピンチ MVC トレー

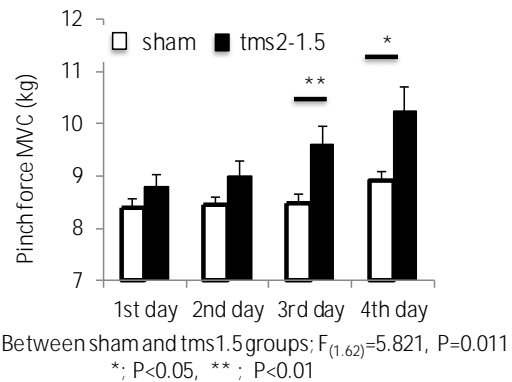


Fig. 1. Changes of pinch force MVC produced mainly by FDI and APB muscles in left hand of sham(control) and tms1.5 groups during training over the sessions

ニングを行った結果, 図1に示したように, MVC with 2 TMS<sub>1.5</sub>群の最大ピンチ力は3日目から有意に増加した( $P<0.01$ および $P<0.05$ )が, MVC with no TMS群では, ほとんど変化がなかった。図2は, MVC with sham TMS群およびMVC with 2 TMS<sub>1.5</sub>群の4日目の最終トレーニング前および回復期における SICI および SICF の変化を表した。SICI および SICF は MVC with 2 TMS<sub>1.5</sub>群と MVC with sham TMS群の両群間でそれぞれ有

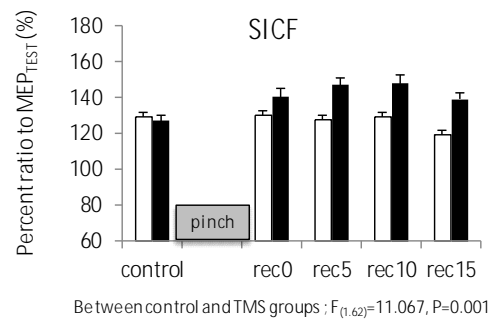
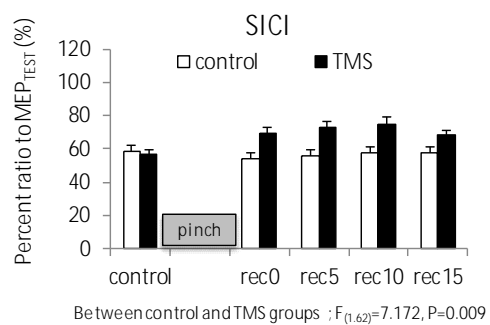


Fig. 2. Changes of SICI and SICF in FDI muscle of control and TMS groups after the last training session on day 4

意な差 ( $P=0.009$ および $P=0.001$ )が認められた。このことから、RMT100%強度で1.5msISIの弱い二連発TMSは運動野の興奮性を高め最大筋力を増強することが指摘された。

MVC with 2 TMS<sub>1.5</sub>群のトレーニング日ごとの筋力トレーニング後、コントロールから回復0+5分および10+15分へのSICIおよびSICFの変化を示した。SICIは、コントロール値と比較し2日目から回復0分+5分平均値と、10分+15分の平均値で有意に低下し、可塑的变化が起こる可能性を示した。SICFは1日目からコントロール値と比較して回復0分+5分と、10+15分有意に増加し、興奮性介在神経の興奮性が高まったことが示めされた。MVC with sham TMS群の最大ピンチ力は4回のトレーニング期間を通じ有意な変化はなかった。同様にSICIおよびSICFともトレーニング期間のコントロール値と回復期を通じ有意な変化はなかった。

二連発刺激条件だけが最大筋力増加の有効があるかどうかを検討するため、次年度に二連発で促通が起こらない2.0msISIと単発の刺激条件で検討を行った。

② 平成28年度； MVC with 2 TMS<sub>2.0</sub>および MVC with 1 TMS

ISIに関係なく二連発刺激が筋力増加を起こすかどうかを検討するため、促通しなかった2ms ISIを選抜した。また、同じ刺激強度だが単発刺激での影響も加えて実験した。

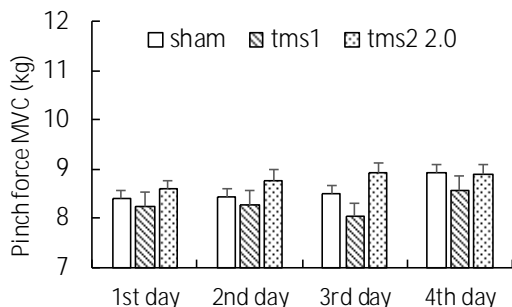


Fig.3. Changes of pinch force MVC produced mainly by FDI and APB muscles in left hand of MVC with 2 TMS<sub>2.0</sub> and MVC with 1 TMS sham TMS groups during training over the sessions

MVC with 2 TMS<sub>2.0</sub>および MVC with 1 TMS の2種類の刺激条件で27年度と同様の1日おき4回のピンチMVCトレーニングを行った。その

結果、図3で示したように、最大ピンチ筋力は4回のトレーニング日でMVC with 2 TMS<sub>2.0</sub> (tms2 2.0)群, MVC with 1 TMS (tms1)群, MVC with sham TMS群を群間および群内で比較したところ、やや増加する傾向はあったが有意に増加しなかった。さらに、運動野興奮性変化をみた2.0msecISIおよび単発TMSを受けたSICIおよびSICFは顕著な変化も見られなかった。二連発のTMS刺激でも2.0ms ISI間隔では最大ピンチ筋力を増加させることなく、運動野での神経可塑的变化を起こさないことが示唆された。また、1日おき4回の期間ではRMT100%強度での単発TMSでも最大筋力を増加させることができなかった。

平成29年度；事前の受動的PAS刺激が最大筋出力を増強するか？

PAS刺激は運動野興奮性を高めることのできる刺激応用であることから、神経活性を高めて最大筋力を増強できるかに注目した。

図4は4回のMVCトレーニングを通じてPAS刺激後での最大ピンチ力の変化を示した。結果としては、4日間の最大筋力は12.5,12.8, 12.9,13.2kg (5.6%増)とわずかに向上したが、以前の刺激なしのMVCトレーニングの最

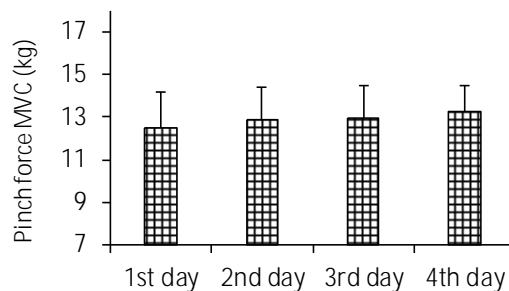


Fig. 4. Changes of pinch force MVC after 15min PAS produced mainly by FDI and APB muscles in right hand during MVC training over the sessions

大筋力増加率6.3%とほとんど変わらなかった。SICFはPAS刺激10分後にコントロール値と比べ増加したが、MVCトレーニング後の回復10+15分後には戻る傾向にあった。SICIもSICFと同様な変化を示した。トレーニングが進んだが運動野興奮性が変化する傾向が示されなかった。

これらのことから，事前の受動的なPAS刺激による運動野興奮性増大は最大筋力トレーニングによる筋力増強を引き起こさなかった．と同時に運動野皮質内興奮性の変化も起こさないことが示めされた．

#### まとめ

TMS が最大筋力の増加を起こす特徴的な点は，一番目に，二連発の TMS を受けても，運動野皮質内促進が起こる ISI の選択が重要であり最大筋力増強に影響を与えた．二番目に，TMS 刺激での神経活性による最大筋力増強の上限は約 30%ではないかと推察された．第三番目に，随意的筋出力時に TMS 刺激を受けることで，PAS 刺激のような事前の運動野の興奮性増大は，最大筋出力増加に対する効果は低い可能性があると考えられた．

以上のことから，最大筋力発揮時に興奮性介在神経をねらった経頭蓋磁気刺激の負荷は神経活性を高め、最大筋力向上に貢献したことが認められた．

#### < 主な引用文献 >

- ・ Buonomano and Merzenich: Cortical plasticity: From synapses to maps. *Neurosci* 21: 149-186, 1998
- ・ Ikai, Steinhilber.: Some factors modifying the expression of human strength. *J Appl Physiol* 16,1: 157-163, 1961
- ・ Kirk et al.: Muscle hypertrophy in men and women. *Medicine & science in sports & exercise* 20, 4: 511-519, 1988
- ・ Kujirai et al.: Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. 471: 501-519, 1993
- ・ Meintzschel and Ziemann: Modification of Practice-dependent Plasticity in Human Motor Cortex by Neuromodulators. *Cerebral Cortex*. 16: 1106-1115: 2006
- ・ Moritani and deVries: Neural factors versus hypertrophy in the time course of muscle strength gain. *Am J Phys Med* 58, 3: 115-130, 1979
- ・ Stefan et al.: Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*. 123: 572-584, 2000
- ・ Todd et al.: Measurement of voluntary activation of fresh and fatigued human muscles using transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 551: 661-671, 2003
- ・ Ziemann et al.: Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 511: 181-190, 1998
- ・ Ziemann et al.: Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 496: 873-881, 1996

## 5 . 主な発表論文等

[学会発表](計6件)

- ・ 大野果穂, 倉部勇哉, 中澤翔, 山代幸哉, 佐藤大輔, 丸山敦夫. 弱い単発経頭蓋磁気刺激が最大握力発揮時の筋力増強を引き起こすか? 第 66 回日本体育学会(東京), 2015.8.25-27
- ・ Maruyama A, Ono K, Kurabe Y, Yamashiro K, Sato D, Nuruki A, Touge T, Rothwell J. C. Pinch force MVC is increased more by training when coupled with pairs of threshold TMS pulses. *Clinical Neurophysiology* 127(3) e82 2016 (The 15th European congress on clinical neurophysiology. Brno, Czech Republic, 2015 9.30-10.3)
- ・ 大野果穂, 倉部勇哉, 中澤翔, 山代幸哉, 佐藤大輔, 丸山敦夫. 最大筋力トレーニングに及ぼす弱い二連発 TMS による神経活性興奮がどこまで最大筋力を増加させるか? 第 67 回日本体育学会(大阪), 2016.8.25-27
- ・ 大野果穂, 佐藤大輔, 山代幸哉, 倉部勇哉, 中澤翔, 丸山敦夫. MVC with TMS hybrid training が起こす最大筋出力の増大過程 第 71 回日本体力医学会 盛岡市 2016.9.23-25
- ・ Ono K, Sato D, Yamashiro K, Kurabe Y, Yamazaki Y, Nuruki A, Maruyama A; How could the pinch force MVC be increased more with a training coupled with pairs of weak TMS pulses? *21th the annual Congress of ECSS*, p (2016)
- ・ Maruyama A, Ono K, Sato D, Yamashiro Y, Nuruki A, Nakamura Y, Touge T, Rothwell J; Could Pinch force MVC be improved by training when coupled with pairs at 2.0ms of threshold TMS pulses? *Brain Stimulation. Supplement 2017 (2nd International Brain Stimulation Conference. Barcelona, Spain 2017)*

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

丸山 敦夫 (MARUYAMA, ATSUO)  
新潟医療福祉大学・健康科学部・教授  
研究者番号：80117548

### (2)研究分担者

峠哲男 (TOUGE TETSUO)  
香川大学・医学部・教授  
研究者番号：80197839