

令和元年6月10日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01597

研究課題名(和文) 運動学習早期段階における中枢メカニズムに関する運動神経生理学的研究

研究課題名(英文) Central neural mechanisms in early motor learning stage

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：一次運動野(M1)への経頭蓋直流電気刺激(tDCS)介入前後における筋出力調整課題の変化を検討した。運動誘発電位(MEP)振幅変化と課題成績変化間に有意な負相関が見られ、M1へのanodal tDCS介入によって課題成績が低下することが確認された。続いて、小脳tDCS介入前後における動的目標へのリーチング運動のタイミング制御課題に対する影響について検討した。anodal tDCS介入前後のCBIと動作開始時間に有意な負相関が認められた。Anodal tDCSの介入によって、小脳プルキンエ細胞の興奮性が高まり、M1に対する抑制入力が増大した結果、onsetの遅延が生じたものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動スキル学習の効率化は、運動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、運動制御に関わる中枢神経系機能が深く関与している。我々は、長期間の運動スキル練習が大脑皮質一次運動野(M1)の興奮性を高めること。また、新規運動学習においても学習早期段階に続く学習後期段階期間が長い(反復回数が多い)ほど、主動作筋支配のM1興奮性は増大し、その学習保持能力も高くなることを報告した。本研究課題では、運動学習早期段階の中枢メカニズムについて、経頭蓋直流刺激による小脳の興奮性操作介入が運動学習後のCBIに与える影響について調べることを目的とした。

研究成果の概要(英文)：We examined the effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) intervention in the primary motor cortex (M1) on a fine output adjustment task. As a result, a significant negative correlation was found between motor evoked potential (MEP) amplitude change and performance change of all subjects. It was confirmed that the task performance that requires fine output adjustment is reduced by enhancing M1 excitability by anodal tDCS intervention to M1. In addition, we also examined the effect of cerebellum tDCS intervention on the timing control of a reaching task to a dynamic target. As a result, a significant negative correlation was found between cerebellar inhibition (CBI) and the operation start time. The intervention of anodal tDCS increases the excitability of Purkinje cells in the cerebellar cortex and increases the suppression input to M1, which is the motor command output unit, resulting in the onset of delay.

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 経頭蓋直流電気刺激 動作スキル学習 小脳抑制 運動パフォーマンス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトの運動制御研究の重要課題の一つである“運動学習を如何に効率的に行うか”という問題は、従来、スポーツ心理学分野において運動学習効果をパフォーマンス指標によって解析する手法が用いられてきたが、その中枢機序はブラックボックスとして扱われてきた。1990年代に入り経頭蓋磁気刺激法(TMS)が導入され、ヒトを対象にして一次運動野(M1)機能を調べられるようになり、主にサルを用いた実験で蓄積されてきたM1機能をヒトにおいても実験的に調べることが可能となった。その後、単発TMSだけでなく2連発TMSを用いたM1内抑制・促進回路、2つの刺激コイルを用いてM1への試験TMSに対する異なる部位への条件TMS効果を見る大脳半球間抑制回路や背側運動前野-M1回路等に関する研究が行われた。また、TMSによるヒトM1の可塑性誘引に関する研究も進展し、中枢神経系疾患の治療やニューロリハビリテーションを目的として様々な非侵襲的脳刺激(NIBS)法が開発されてきた。反復性TMS、theta burst stimulationや末梢神経刺激とM1へのTMSを組み合わせるpaired associative stimulation(PAS)、経頭蓋直流電気刺激(tDCS)等の方法を用いた研究が行われている。一方、NIBS効果には大きな個人差があり、その再検証も行われている。我々の研究室では平成25~27年度基盤研究(C)「Brain stimulationと動作スキル学習に関する運動神経生理学的研究」において、長期間の運動スキル練習が主動作筋支配M1の興奮性を高めること、未経験の運動課題学習では、課題学習後の練習期間が長いほどM1の興奮性は高まり、学習保持能力も高くなることを報告した。また、PAS介入が基本的体力要素である最大筋出力や動作速度に与える影響についても検討を重ねてきた。本研究課題はこれらの研究の延長線上に位置づけられる。

2. 研究の目的

本研究課題では、運動学習早期段階の中枢メカニズムについて、瞬発的力発揮調節課題に対するM1へのtDCS介入効果の検証や、リーチング運動を用いた一致タイミング課題学習早期段階における小脳tDCS効果を小脳-M1抑制(CBI)変化を指標に調べることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 健常成人15名(20-25歳)を被験者とした。本実験はヘルシンキ宣言に則り、被験者には事前に本実験の目的、方法、安全性について口頭で説明し、書面による了解を得た上で実験を実施した。TMS、tDCSの使用は、安全性に関するガイドラインの基準に従った。なお、本実験の実施に当り広島大学総合科学部研究科倫理委員会の承認を得た。採用した運動課題は、足関節背屈における力発揮の調節である。力の計測には、装置に取り付けられたひずみゲージを用いた。被験者の目の前に置かれたオシロスコープにひずみゲージで記録された力が横線として表示され、力が加わると横線は上部へ動くよう設定した。被験者は、足関節の背屈をすることでその横線をターゲットラインに合わせるよう教示された。また、ターゲットにできる限り瞬発的に正確に合わせるように各計測の初めに教示した。ターゲットは被験者の最大等尺性随意収縮(MVC)の20%とした。このパフォーマンス課題を1秒間に1回、験者の合図で行い計12回記録した。記録された波形が、単収縮でないものはエラーとして除外した。パフォーマンス評価として、記録された力のピークとターゲットの値の差を算出した。tDCSには2つの導電性ゴム電極を用い、それぞれ生理食塩水を十分に含んだスポンジで覆われた。刺激時間は20分間とし、刺激強度は1.5mAとした。陽極電極はTMSを用いて定められた右TAのM1試適部位が中心となるよう貼付し、陰極電極は右眼窩上部に貼付した。実際に電流が流れるanodal条件では、電流強度が1.5mAに到達するまでに30秒、20分後に30秒かけてフェイドアウトするように設定した。対照条件として設定

したsham条件では、real条件同様に30秒かけて1.5mAには到達するがその後の電気刺激は行われなかった。各条件は、最低1週間以上の間隔を空けてダブルブラインド条件で行った。TMSダブルコイルを用い、右前脛骨筋（TA）支配領域とし、最も大きなMEPが出現する最適刺激部位を刺激した。TAからMEP誘発閾値を下げるために10%MVCのTA随意収縮を行った。TMSの刺激強度は運動地閾値の1.2倍に設定し、tDCS前後でのMEPを記録した。それぞれの計測では、単発のTMSにより誘発されるMEPを5秒間隔で10発記録した。

（2）右利き健常成人男性10名（20-25歳）を被験者とした。本実験はヘルシンキ宣言に則り、被験者には事前に本実験の目的、方法、安全性について口頭で説明し、書面による了解を得た上で実験を実施した。TMS、tDCSの使用は、安全性に関するガイドラインの基準に従った。なお、本実験の実施に当り広島大学総合科学部研究科倫理委員会の承認を得た。本実験では運動課題として、右肘関節伸展動作によるリーチング運動を用いた一致タイミング課題であった。PCマウスを机上のスタートポジションにセット後、PCマウスのサイドボタンを押すと2~4秒後に画面上部から下方向へ一定速度で移動する黒のターゲット線が出現する。被験者は、リーチング運動によってフィードバック線をスタートポジションから画面上方向へ動かし、ターゲット線とフィードバック線が画面中央の赤い基準線上で交差するようにタイミングを合わせてリーチング運動を行うよう教示された。ターゲット線の移動速度は3条件（fast, medium, slow）で、ターゲット線の出現から基準線に到達するまでの時間をそれぞれ300, 500, 700msに設定した。課題を行う際には「タイミングを合わせて、出来るだけ素早くリーチング運動を行い」、また、「ターゲット線とフィードバック線が重なった時点で運動を停止、あるいは運動の途中で運動速度を緩めることはせずに腕を伸ばしきる」ように教示した。運動課題は、被験者がPCマウスを机上のスタートポジションにセットし、PCマウスのサイドボタンを押すことで開始された。被験者は1試行完了するたびに、PCマウスを机上のスタートポジションに戻し、モニター左上に表示されたランプが緑色に点灯するまで待機し、点灯後再びPCマウスのサイドボタンを押して次の試行を開始した。小脳tDCSによる介入は、運動課題のPre Test・CBI計測の直後に行った。被験者は、小脳tDCSの刺激条件（anodal, cathodal, sham）の介入に参加するクロスオーバーデザインで、二重盲検法の下で実験を行った。最初にtDCSのゴム電極に生理食塩水で濡らしたスポンジパッドを装着し、一つはTMS二重円錐コイルの中心を当てた位置と同様の右小脳半球上に、もう片方は右頬上にバンドとサージカルテープで固定した。小脳tDCSの刺激強度および刺激時間は、2mA、25分とした。刺激条件（anodal, cathodal）において、刺激開始後30秒かけて刺激強度を2mAにまで上げ（fade in）、25分間の刺激の後30秒かけて刺激強度を0に下げ（fade out）、tDCSによる介入を終了した。anodal刺激、cathodal刺激は、電極コードのtDCS本体への差込口を入れ替えることで変更した。対象条件であるsham刺激において、被験者に刺激条件同様の皮膚感覚を与えるため、fade in後30秒間のみ標準刺激を行い、直ちにfade outした。その後、電極はずれを検出するためのインピーダンスの測定のみを行い、一切の刺激は行われなかった。小脳tDCS介入の効果、またその時間的推移を検証するために、運動課題Pre Test, Post0, Post30, Post60を行うと同時にCBIの計測を行った。CBI計測時には、被験者は右手側にアームレストを装着したリクライニングチェアに座った。筋電図を導出する筋は、被験者の右手第一背側骨間筋（FDI）とし、2台の磁気刺激装置に接続した8字コイル、ダブルコイルをそれぞれFDI至適M1、右小脳半球上に当てた。小脳刺激の位置は後頭隆起と右耳外耳道を結んだ線上に、後頭隆起から右へ3cmの場所とした。TMSの試験刺激強度は、対側FDIからのMEPが約1mVとなるよう適宜調節した。条件刺激強度は、刺激装置の50%最大出力。条件-試験刺激間隔を5~7msで調節し、最もよくCBIが見られた時

間隔を用いた。

4. 研究成果

(1) MEP 平均値に対する tDCS 効果は認められなかったが、相関分析によって tDCS 後に MEP が増大する被験者では、有意なパフォーマンスの低下が認められた。つまり、個人差は大きいものの、anodal tDCS で瞬発的力発揮調節課題は困難になることが示された。tDCS 等の NIBS 効果は、被験者の遺伝要因や疾患、注意、年齢、運動習慣等の様々な要因が影響されることが報告されている。

本研究では、anodal tDCS により運動パフォーマンスが変化することが確認された。これは、NIBS の中でも比較的簡便性に長けた tDCS の使用が、リハビリテーションやスポーツの現場において、足関節の力発揮の調節という運動においては補助器具としては最適ではないことが分かった。また、本研究では anodal tDCS によって M1 の興奮性増大が認められなかったため、刺激強度と tDCS がどの脳領域まで影響を与えたのかについてはさらなる検討が必要である。

(2) 得られた結果は以下の通りであった。1) 全被験者を対象に分析した結果、小脳 tDCS の刺激条件間で、運動課題のパフォーマンス平均値に有意差は見られなかった。2) 小脳 tDCS の効果が見られた responder のみの分析においても、小脳 tDCS の刺激条件間で、運動課題のパフォーマンス平均値に有意差は見られなかった。3) 全被験者を対象として相関関係を調べた結果、anodal 小脳 tDCS 介入前後の CBI と動作開始時間 (onset) に有意な負の相関が認められた。全被験者を対象とした分析において、小脳 tDCS 刺激条件間で運動課題パフォーマンス平均値に有意差が認められなかった理由として、tDCS 効果の個人差が考えられる。tDCS 効果を示す responder の割合は 50% 程度であり、また responder においても、その効果量には個人差が見られることが先行研究で示されている。そこで、全被験者の CBI の変化量と運動パフォーマンスの変化量との相関関係を分析したところ、anodal 小脳 tDCS 条件において、CBI の変化量と onset の変化量との間に有意な負の相関が示された。Anodal 小脳 tDCS の適用によって、小脳皮質のプルキンエ細胞の興奮性が高まり、運動指令出力部である M1 に対する抑制入力が増大した結果、onset 動作開始時間の遅れを生じさせたのではないかと考えられる。

これらの実験とは別に、研究室継続研究課題として「運動スキルのフィードフォワード (FF) 制御の獲得に伴う M1 の可塑的变化」に関する実験を行った。運動スキル学習に伴い生じる M1 の可塑的变化が FF 制御とフィードバック (FB) 制御のどちらの制御方略の上達に関連して生じるかを検討した。実験 1 では、被験者に足関節の底背屈を用いた視覚追従課題を学習させ、学習中、一定の割合で視覚 FB が遮断される試行 (catch trial: CT) を設け、FF 制御のスキルを評価した。実験 2 では、被験者に CT のみを実施させ、毎試行結果を教示することで FF 制御を上達させた。どちらの実験も、学習前後、中間時に TMS を用いて前脛骨筋から MEP を記録した。その結果、実験 1 では、FF 制御が上達すると MEP 振幅が増大する関係が観察された。実験 2 では FF 制御が上達するように学習させると、全ての被験者で MEP 振幅の増大が観察された。これらの結果から、運動スキル学習に伴う M1 の可塑的变化は、FF 制御の上達に伴って生じることが示された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 6 件)

Acquisition of motor memory determines the inter-individual variability of learning-induced plasticity in the primary motor cortex. Hirano M, Kubota S, Koizume Y, Funase K, Journal of Applied Physiology, 査読有 125: 990-998, 2018, doi: 10.1152/jappphysiol.00470.2018

The acquisition of skilled finger movements is accompanied by the reorganization of the corticospinal system. Hirano M, Kubota S, Furuya S, Koizume Y, Tanaka S, Funase K, Journal of Neurophysiology, 査読有 119: 573-584, 2018, doi: 10.1152/jn.00667.2017

Relationship between motor module and motor skill learning. Hirano M, Funase K, Advances in Exercise and Sports Physiology, 査読有 23: 41-45, 2017

Relationship between the changes in M1 excitability after motor learning and arousal state as assessed by short-latency afferent inhibition. Koizume Y, Hirano M, Kubota S, Tanaka S, Funase K, Behavioural Brain Research, 査読有 330: 56-62, 2017, [http:// dx.doi.org/ 10.1016/j.bbr.2017.05.037](http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.05.037)

視覚追従課題中の予期せぬ軌道外乱に対する修正反応について. 田中新也, 平野雅人, 窪田慎治, 小井詰喜希, 船瀬広三, 日本運動生理学雑誌, 査読有 24: 21-30, 2017

Different effects of implicit and explicit motor sequence learning on latency of motor evoked potential evoked by transcranial magnetic stimulation on the primary motor cortex. Hirano M, Kubota S, Koizume Y, Tanaka S, Funase K, Frontiers in Human Neuroscience, 査読有 2017, doi:10.3389/fnhum.2016.00671

[学会発表](計8件)

新規手指動作獲得に伴う手指シナジーの再組織化. 平野雅人, 船瀬広三, 第11回 Motor Control 研究会, 2017, 名古屋(中京大学)

覚醒度と short-latency afferent inhibition の関連性. 小井詰喜希, 平野雅人, 窪田慎治, 田中新也, 大高洋平, 船瀬広三, 第24回脳機能とリハビリテーション研究会, 2017, 千葉(千葉県立保健医療大学)

運動スキルのフィードフォワード制御の獲得に伴い一次運動野に可塑的变化が生じる. 平野雅人, 船瀬広三, 第25回日本運動生理学会, 2017, 横浜

足関節屈筋による瞬発的力発揮調節課題に対する経頭蓋直流電気刺激の影響. 船瀬広三, 中原航平, 平野雅人, 田中新也, 第25回日本運動生理学会, 2017, 横浜

Changes in spinal reflex excitability associated with motor imagery training. Kubota S, Hirano K, Tanabe S, Funase K, Neuroscience 2016, Society for Neuroscience (SfN), San Diego, 11/12-16, 2016

Reorganization of modular architectures in the corticospinal neuromuscular system by implicit and explicit learning. Hirano M, Kubota S, Koizume Y, Tanaka S, Furuya S, Funase K, 6th International Conference on Transcranial Brain Stimulation, 2016, Gottingen, Germany

皮質脊髄路に表現される運動モジュールの運動学習に伴う再編成. 平野雅人, 窪田 慎治, 古屋晋一, 小井詰喜希, 田中新也, 船瀬広三, 第10回 Motor Control 研究会, 2016, 日吉(慶應義塾大学)

視覚追従課題中の予期せぬ外乱に対する修正反応について. 田中新也, 平野雅人, 船瀬広三, 第24回日本運動生理学会, 2016, 熊本

[その他]

ホームページ等

<https://home.hiroshima-u.ac.jp/funase/index1.htm>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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、研究者個人に帰属されます。