



## 1. 研究開始当初の背景

大脳基底核のコリン作動性神経は、海馬・大脳皮質・視床に投射され、記憶・学習などの機能を担い、精神疾患にも深く関与する。中でも、大脳基底核のコリン作動性神経は、GABA作動性神経の活動を調節することにより、大脳皮質一次運動野 (M1) の可塑性を高め、運動学習を促進する (Conner JM et al. 2010)。だが、深部に位置するため、基底核を非侵襲的に評価することや神経活動を調整することは極めて難しい。

我々は、体性感覚入力と M1 の可塑性に関する研究を進める中で (Sato D et al. 2011; Sato D et al. 2014; Sato D et al. 2019)、浸水に関する興味深い知見を得た。浸水中は交感神経活動が抑制され、コリン作用も低下するが (Sato D et al. 2017)、浸水後には低下した覚醒度を高めるために、コリン作用が高まり、M1 の可塑性が高まったのである。これは、浸水が運動学習を促進する可能性を示しているが、残念ながら、誰もがこの浸水効果を期待できるわけではないという「個人差」の問題が残った。浸水効果の作用機序を考えると、基底核のコリン作用の評価をもとに、効果を期待できる人を予測する基準と、効果を高める最適条件を確立することで、個人差の問題を解決できると思われた。

「求心性抑制」は、末梢神経刺激と経頭蓋磁気刺激 (TMS) を約 20-26 ミリ秒の刺激間隔で呈示した際に、TMS によって誘発される運動誘発電位が抑制される現象で、脳内のコリン作用を反映する (Di Lazzaro V et al. 2005)。だが、これまでのところ、基底核・一次体性感覚野 (S1) のコリン作用に加え、小脳からのグルタミン酸の作用が重畳した評価に留まっている (Sailer A et al. 2003)。つまり、基準の作成には、求心性抑制の作用機序を解明し、基底核コリン作用を評価する指標の確立が急がれる。また、浸水条件に関しても、水温・水深の上昇が脳酸素代謝を高めるため (Carter HH et al. 2014)、最適条件の確立には、M1 の可塑性や運動学習に対する条件間比較の研究が待たれる。

## 2. 研究の目的

本研究は、 . どうすれば非侵襲的に大脳基底核コリン作用を評価・調節できるか？

. 効果の期待できる人を予測し、運動学習を促進するにはどのような手立てがあるか？

という学術的問いのもと、我々の成果を基盤に、大脳基底核コリン作用を高め運動学習を促進する浸水ニューロモデュレーションの開発を目指し、次の3つの目的を設定した。

- 1) 求心性抑制の作用機序の解明と基底核コリン作用を評価する指標の確立
- 2) 浸水による効果の期待できる人を予測する基準の作成
- 3) 運動学習過程における M1 の可塑性および運動学習を促進する最適条件の確立

## 3. 研究の方法

本研究では、3つの実験を実施することで、1) 大脳基底核のコリン作動系を評価する指標の確立、2) 運動学習に対する浸水効果の予測指標の作成、3) 大脳基底核コリン作動系を賦活する浸水ニューロモデュレーションの開発を目指す。

### 実験 1: 求心性抑制を用いた大脳基底核コリン作動系の評価指標の確立

健常成人 30 名を対象に、下記2つの実験を同時に進め、各刺激パラダイムでの「求心性抑制」と M1、一次体性感覚野 (S1)、大脳基底核線条体 (上部・下部) における「アセチルコリン (Ach)」、「グルタミン・グルタミン酸 (Glx)」の濃度との関係を分析した。

- 1) 求心性抑制：TMS と末梢神経電気刺激を用いて、刺激間隔 (ISI) の異なる 6 種類のパラダイムで求心性抑制を計測した。ISI は、体性感覚誘発電位の N20 成分の潜時 (潜時 N20) + 2, 4, 6, 8, 10 ミリ秒とした。
- 2) 内因性代謝物濃度：MRI 装置 (Vantage Galan 3T MRT-3020, 東芝) を用いて、MRS を計測し、S1、M1 および大脳基底核の Ach および Glx 濃度を算出した [Lui et al. 2016] .

## 実験 2：浸水効果の期待できる人を予測する基準の作成

健常成人 16 名を対象に、実験 1 で確立した大脳基底核のコリン作動系を評価する指標が浸水によってどのように変化するかを検証した。また、M1 の可塑性との関連性を調べ、可塑性の予測指標としての適応を検証した。

- 1) 浸水条件：水温 (35 と 42 ) と浸水範囲 (axilla と navel) を変えた 4 条件ならびに非浸水 (コントロール) 条件とした。各条件での試技は、被験者毎にランダム順に行った。
- 2) 求心性抑制：実験 1 で用いた方法を採用した。
- 3) 可塑性の評価：末梢神経電気刺激と TMS を 25ms の間隔で呈示するペア刺激を、5 秒に 1 ペアの頻度で 15 分間連続して呈示した (PAS25)。PAS25 は、スパイクタイミング依存性の可塑的变化を誘導するプロトコルとして広く用いられている。

## 実験 3：運動学習過程における M1 の可塑性および運動学習を促進する浸水条件の検証

健常成人 25 名を 15 分間の浸水介入を行ってから運動学習を行う WI 群と 15 分間の安静の後、運動学習を行う CON 群に分類し、運動学習に対する浸水ニューロモデュレーション効果を検証した。

- 1) 運動学習には、内部モデルを形成する適応的運動学習を実施した。学習後 4 時間後、24 時間後、1 週間後に、再度、課題成績を計測し、その定着度についても評価した。
- 2) 浸水条件：水温 35 、axilla 浸水とした (実験 2 において、もっとも効果の得られた条件を採用)

## 4. 研究成果

### 成果 1：求心性抑制を用いた大脳基底核コリン作動系の評価指標の確立

求心性抑制については、被験者間でのバラツキが大きい傾向が認められた。特に、ISI-N20+6ms 以上の SAI については、抑制作用の認められない被験者も多く、N20+4ms までの SAI とは、メカニズムが異なることが明らかであった。

そこで、これら 2 つのパラメータの関連性を検証した。その結果、大脳基底核 (下部) におけるコリン濃度と SAI\_N20+10 との間には有意な正の相関関係が認められた ( $r = 0.597$ ,  $p < 0.05$ )。一方で、SAI\_N20+2, SAI\_N20+4, SAI\_N20+6, SAI\_N20+8 との間には有意な相関関係は認められなかった ( $p < 0.05$ )。また、大脳基底核 (上部) におけるコリン濃度と SAI\_N20+2, SAI\_N20+4, SAI\_N20+6, SAI\_N20+8, SAI\_N20+10 との間には有意な相関関係は認められなかった ( $p < 0.05$ )。さらに、M1 におけるコリン濃度と SAI\_N20+2, SAI\_N20+4, SAI\_N20+6, SAI\_N20+8, SAI\_N20+10 との間には有意な相関関係は認められなかった ( $p < 0.05$ )。S1 におけるコリン濃度と SAI\_N20+2 との間には有意な正の相関関係が認められた ( $r = 0.539$ ,  $p < 0.05$ )。一方で、SAI\_N20+4, SAI\_N20+6, SAI\_N20+8,

SAI\_N20+10 との間には有意な相関関係は認められなかった( $p < 0.05$ )。これらの結果は、N20+10 といった長い ISI の SAI の制御には、大脳基底核 - 視床 - 大脳皮質ループが関与しており、SAI\_N20+10 は線条体コリン作動性神経を評価する指標になる可能性があることを示している。

## 成果 2 : 浸水効果の期待できる人を予測する基準の作成

介入前、介入中および介入後の各 ISI における SAI の変化を調べた。SAI\_N20+2 については、有意な交互作用が認められたため ( $p < 0.05$ ) post-hoc テストを行った結果、35\_axilla、42\_navel、42\_axilla trial において、介入中に有意な低下が認められた ( $p < 0.05$ )。一方で、その他の trial においては、介入中の有意な変化は認められなかった ( $p > 0.05$ )。また、post 2 において、35\_axilla trial では有意な増加が、42\_axilla trial では有意な低下が認められた ( $p < 0.05$ )。SAI\_N20+4 については、有意な交互作用が認められたため ( $p < 0.05$ ) post-hoc テストを行った結果、35\_axilla および 42\_axilla trial において、介入中に有意な低下が認められた ( $p < 0.05$ )。一方で、その他の trial においては、介入中の有意な変化は認められなかった ( $p > 0.05$ )。また、35\_axilla trial では、post 2 および post 10 において、有意な増加が、42\_axilla trial では、post 2 において有意な低下が認められた ( $p < 0.05$ )。SAI\_N20+6 については、有意な交互作用が認められたため ( $p < 0.05$ ) post-hoc テストを行った結果、介入中に有意な変化は認められなかった ( $p > 0.05$ )。一方、post 2 において、35\_axilla trial では有意な増大が認められた ( $p < 0.05$ )。SAI\_N20+8 については、有意な交互作用が認められたため ( $p < 0.05$ ) post-hoc テストを行った結果、介入中に有意な変化は認められなかった ( $p > 0.05$ )。一方、post 2 において、35\_axilla trial では有意な増大が認められた ( $p < 0.05$ )。SAI\_N20+10 については、有意な交互作用が認められたため ( $p < 0.05$ ) post-hoc テストを行った結果、介入中に有意な変化は認められなかった ( $p > 0.05$ )。一方、post 2 において、35\_axilla trial では有意な増大が認められた ( $p < 0.05$ )。これらの結果は、35\_axilla 浸水条件が S1 および大脳基底核を含む全脳のコリン作動系を最も変化させる浸水条件であることを示している。

次に、S1 および大脳基底核を含む全脳のコリン作動系を最も変化させる浸水条件を用いて、浸水が M1 の可塑性を強化するか否かを検証した。その結果、浸水後に PAS を実施することで、PAS 終了 15 分後、30 分後の皮質脊髄路興奮性が有意に増大した。また、PAS 後の全ての計測において、試技間に有意差が認められた。PAS による一次運動野の興奮性増大に関しては、極めて大きな個人差が認められており、本研究においてもコントロール条件では有意な変化が認められなかった。そのような背景から、事前に運動や観察などのプライミングを実施することで PAS の効果を引き出そうとする研究が進められている。また、コリン作動薬を用いた薬理実験では、求心性入力に対する S/N 比が向上することで、PAS による可塑性が高まることが報告されている (Kuo MF et al. 2007)。これまでの成果において、浸水後には、コリン作動性神経の活動が高まることが示唆されているため、浸水による PAS 効果の促進は、コリン作動性神経の活性化によって生じる感覚入力に対する S/N の向上が関与していると考えられる。これらのことから、浸水はタイミング依存的な可塑性を高めることが示唆された。

## 成果 3 : 運動学習に対する浸水ニューロモデュレーション効果

運動学習中の成績は、両群間で有意な差は認められなかった。一方、運動学習後の技能定着については浸水後に運動学習を実践した方が高いことが示された。

運動学習では、ワーキングメモリなどの認知機能が関与する fast learning 局面、一次運動野や内側側頭葉などの活動が重要となる slow learning 局面を経て、大脳基底核や小脳と感覚運動関連領域の相互活動によって学習内容を定着させる (Doyon J and H Benali 2005)。中でも、一次運動野の可塑性は、学習の保持に深く関与することが指摘されていることから (Robertson EM et al. 2004)、浸水によって生じたタイミング依存的な可塑性強化作用が、WI 群での高い技能定着に関係していると考えられる。

## 引用文献

- Carter HH, Spence AL, Pugh CJ, Ainslie P, Naylor LH, Green DJ. 2014. Cardiovascular responses to water immersion in humans: impact on cerebral perfusion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 306:R636-640.
- Conner JM, Kulczycki M, Tuszynski MH. 2010. Unique contributions of distinct cholinergic projections to motor cortical plasticity and learning. *Cereb Cortex.* 20:2739-2748.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Marra C, Ghirlanda S, Ranieri F, Gainotti G, Tonali P. 2005. Neurophysiological predictors of long term response to AChE inhibitors in AD patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 76:1064-1069.
- Doyon J, Benali H. 2005. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol.* 15:161-167.
- Kuo MF, Grosch J, Fregni F, Paulus W, Nitsche MA. 2007. Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *J Neurosci.* 27:14442-14447.
- Robertson EM, Pascual-Leone A, Miall RC. 2004. Current concepts in procedural consolidation. *Nat Rev Neurosci.* 5:576-582.
- Sailer A, Molnar GF, Paradiso G, Gunraj CA, Lang AE, Chen R. 2003. Short and long latency afferent inhibition in Parkinson's disease. *Brain.* 126:1883-1894.
- Sato D, Onishi H, Yamashiro K, Iwabe T, Shimoyama Y, Maruyama A. 2011. Water Immersion to the Femur Level Affects Cerebral Cortical Activity in Humans: Functional Near-Infrared Spectroscopy Study. *Brain Topogr.*
- Sato D, Yamashiro K, Onishi H, Baba Y, Nakazawa S, Shimoyama Y, Maruyama A. 2014. Whole-body water flow stimulation to the lower limbs modulates excitability of primary motor cortical regions innervating the hands: a transcranial magnetic stimulation study. *PLoS One.* 9:e102472.
- Sato D, Yamashiro K, Yamazaki Y, Ikarashi K, Onishi H, Baba Y, Maruyama A. 2019. Priming Effects of Water Immersion on Paired Associative Stimulation-Induced Neural Plasticity in the Primary Motor Cortex. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 17:215.
- Sato D, Yamazaki Y, Takahashi A, Uetake Y, Nakano S, Iguchi K, Baba Y, Nara R, Shimoyama Y. 2017. Water immersion decreases sympathetic skin response during color-word Stroop test. *PLoS One.* 12:e0180765.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 佐藤大輔, 山代幸哉	4. 巻 27(1)
2. 論文標題 浸水による中枢神経活動とニューロモデュレーションへの応用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本運動生理学雑誌	6. 最初と最後の頁 15-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamazaki Yudai, Sato Daisuke, Yamashiro Koya, Nakano Saki, Onishi Hideaki, Maruyama Atsuo	4. 巻 10
2. 論文標題 Acute Low-Intensity Aerobic Exercise Modulates Intracortical Inhibitory and Excitatory Circuits in an Exercised and a Non-exercised Muscle in the Primary Motor Cortex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 1361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2019.01361	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamazaki Yudai, Yamashiro Koya, Onishi Hideaki, Otsuru Naofumi, Kojima Sho, Saito Kei, Sato Daisuke	4. 巻 377
2. 論文標題 Modulation of inhibitory function in the primary somatosensory cortex and temporal discrimination threshold induced by acute aerobic exercise	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 112253 ~ 112253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2019.112253	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tochikura Ikumi, Sato Daisuke, Imoto Daiki, Nuruki Atsuo, Yamashiro Koya, Funada Ren, Maruyama Atsuo	4. 巻 127(3)
2. 論文標題 Baseball Players' Eye Movements and Higher Coincident-Timing Task Performance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Perceptual and Motor Skills	6. 最初と最後の頁 571-586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0031512520905435	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Daisuke, Yamashiro Koya, Yamazaki Yudai, Ikarashi Koyuki, Onishi Hideaki, Baba Yasuhiro, Maruyama Atsuo	4. 巻 17(1)
2. 論文標題 Priming effects of water immersion on paired associative stimulation-induced neural plasticity in the primary motor cortex.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph17010215.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato Daisuke	4. 巻 68
2. 論文標題 Advantages and disadvantages of swimming for successful aging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 99 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7600/jspfsm.68.99	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamashiro Koya, Sato Daisuke, Onishi Hideaki, Sugawara Kazuhiro, Otsuru Naofumi, Kirimoto Hikari, Nakazawa Sho, Yamazaki Yudai, Shirozu Hiroshi, Maruyama Atsuo	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Change-Driven M100 Component in the Bilateral Secondary Somatosensory Cortex: A Magnetoencephalographic Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Topography	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10548-018-0687-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki Yudai, Sato Daisuke, Yamashiro Koya, Tsubaki Atsuhiro, Takehara Nana, Uetake Yoshihito, Nakano Saki, Maruyama Atsuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Inter-individual differences in working memory improvement after acute mild and moderate aerobic exercise	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0210053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0210053	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Onishi Hideaki, Otsuru Naofumi, Kojima Sho, Miyaguchi Shota, Saito Kei, Inukai Yasuto, Yamashiro Koya, Sato Daisuke, Tamaki Hiroyuki, Shirozu Hiroshi, Kameyama Shigeki	4. 巻 31
2. 論文標題 Variability and Reliability of Paired-Pulse Depression and Cortical Oscillation Induced by Median Nerve Stimulation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Topography	6. 最初と最後の頁 780 ~ 794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10548-018-0648-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 佐藤大輔, 山代幸哉, 児玉直樹, 大鶴直史, 五十嵐小雪, 山崎雄大, 大西秀明
2. 発表標題 求心性抑制を用いた局所コリン作動性神経の評価法の検討
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 Sato D, Yamashiro K, Kodama N, Otsuru N, Yamazaki Y, Ikarashi K, Onishi H
2. 発表標題 Involvement of choline metabolism in short latency afferent inhibition: A magnetic resonance spectroscopy and transcranial magnetic stimulation study
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤大輔
2. 発表標題 浸水によって生じる中枢神経活動と技能習熟強化への応用可能性
3. 学会等名 第24回日本基礎理学療法学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sato D
2. 発表標題 Does water immersion promote neural plasticity and motor learning?
3. 学会等名 5th International conference on evidence-based aquatic therapy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤大輔
2. 発表標題 「水」によって生じる中枢神経活動とトレーニングへの応用可能性
3. 学会等名 第69回日本体育学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤大輔, 山崎雄大, 山代幸哉, 奈良梨央, 大西秀明, 丸山敦夫
2. 発表標題 水中環境における一次運動野の抑制機能と運動技能
3. 学会等名 第73回日本体力医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sato D, Yamazaki Y, Yamashiro K, Onish H, Tsubaki A, Nara R, Shimoyama Y, Maruyama A
2. 発表標題 Priming effect of water immersion on spike-timing dependent plasticity and motor memory consolidation
3. 学会等名 The XIIIth International Symposium on Biomechanics and Medicine in Swimming (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤大輔
2. 発表標題 運動学習による技能定着に対する浸水ニューロモデュレーション効果
3. 学会等名 第48回日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sato D, Yamashiro K, Kodama N, Otsuru N, Onish H
2. 発表標題 Water immersion modulate sensorimotor integration -TMS and MRS study-
3. 学会等名 ARIHHPヒューマン・ハイ・パフォーマンスフォーラム 2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 佐藤大輔	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルビュー	5. 総ページ数 360
3. 書名 リハビリテーション神経科学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

新潟医療福祉大学 運動機能医科学研究所  
<http://www.ihms.jp/>  
 新潟医療福祉大学 運動機能医科学研究所 ホームページ  
<http://www.ihms.jp/>

## 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	小島 翔 (Kojima Sho) (10780330)	新潟医療福祉大学・リハビリテーション学部・助教  (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	大鶴 直史 (Otsuru Naofumi) (50586542)	新潟医療福祉大学・リハビリテーション学部・准教授  (33111)	
研究分担者	丸山 敦夫 (Maruyama Atsuo) (80117548)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員  (17701)	
研究分担者	大西 秀明 (Onishi Hideaki) (90339953)	新潟医療福祉大学・リハビリテーション学部・教授  (33111)	

## 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