様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　　６ 年　　５ 月　　９ 日現在

機関番号：１７１０４
研究種目：挑戦的研究（萌芽）
研究期間：2021～2023
課題番号：２１Ｋ１９７１９

研究課題名（和文）経皮的迷走神経刺激によるヒト運動系のニューロモジュレーション

研究課題名（英文）Effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on motor learning

研究代表者
小幡　博基（Obata, Hiroki）

九州工業大学・教養教育院・教授

研究者番号：７０４５５３７７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では耳珠への経皮的迷走神経刺激(taVNS)が健常者の運動学習を促進するのか否かを明らかにするため、手指の系列タッピング運動および片手到達運動による力場学習を運動学習課題とし、taVNSがこれらの運動学習課題の習得に与える影響を調べた。その結果、片手到達運動による力場学習において、taVNS群はコントロール群(疑似刺激群)に比べて150回の運動学習終了後のエラー振幅値が減少することがわかった。一方、手指の系列タッピング運動に対して、taVNSの効果は認められなかった。これらの結果から、taVNSは運動適応課題を促進することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究の結果から、taVNSは運動適応課題の学習を促進することが示唆された。運動適応課題には主に小脳が関与することから、taVNSは小脳が関係するスポーツスキルの習得の効率を高めために利用することが期待される。また小脳は姿勢や歩行にも大きく関与することから、これらの基本動作のリハビリテーションへの応用も期待される

研究成果の概要（英文）：In this study, to clarify whether transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) enhances motor learning in healthy subjects, we examined the effects of taVNS on the acquisition of two motor learning tasks: (1) force-field adaptation by one-handed reaching movements, (2) serial tapping movements of the fingers. The results showed that, in the force-field adaptation, error amplitudes were significantly decreased after 150 trials of motor learning in taVNS group compared to control group (pseudo-stimulus group). On the other hand, no effect of taVNS was observed for serial tapping movements of the fingers. These results indicate that taVNS enhances motor adaptation tasks.

研究分野：神経科学

キーワード：運動学習　経皮的迷走神経刺激

※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。

１．研究開始当初の背景

taVNS(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation)は耳に分布する迷走神経を経皮的に電気刺激する手法である。taVNS は迷走神経を侵襲的に直接電気刺激する迷走神経刺激法(vagus nerve stimulation: VNS)と同様に、てんかんやうつ病の治療に効果があること、迷走神経の求心性経路を介して脳深部の神経核、視床や視床下部、小脳など様々な脳部位の活動を活性化することが報告されている(Bardan et al., 2018, Brain Stimul)。

これまで VNS や taVNS と運動学習の関係に着目されることはなかった。その理由は、迷走神経が身体活動を鎮静化する副交感神経の代表的な神経であると、強く認識されてきたためであると考えられる。しかしながら、VNS は脳内の GABA 伝達物質の増加を促したり(Ben-Menachem et al., 1995, Epilepsy Res)、動物実験においては海馬で θ 波を誘発することが報告されている(Broncel et al., 2019, Brain Res Bull)。前者の GABA による皮質内抑制は視覚-運動強調などの運動学習課題に関係し、後者の θ 波は学習促進に関わることから、VNS や taVNS は間接的にヒトの運動学習に影響を及ぼす可能性がある。

本研究では、迷走神経刺激をアスリートの運動スキル獲得や障がい者のリハビリテーションに活用することを目指すために、装置の小型化や固定が簡単な taVNS に着目し、taVNS と運動学習との関係を調べた。

２．研究の目的

本研究の目的は、taVNS が健常者の運動学習の速度や定着に影響を与えるのかを明らかにすることである。本研究では、主要な神経基盤が大脳基底核である運動系列学習(系列指タッピング運動学習課題)と、主要な神経基盤が小脳である運動順応 (片手到達運動による力場学習課題)を対象に、taVNS が運動学習の速度や定着に与える影響を検証した。

３．研究の方法

taVNS では経皮的に迷走神経刺激するために左側の耳珠に電気刺激を与えた。電気刺激の強度は感覚閾値の 200%、周波数は 25Hz、パルス幅 50μsec であった。(1)の系列指タッピング運動学習課題では、taVNS を 30 秒間の試行中に 30sec-on、30sec-off の周期で与えた。(2)の片手到達運動による力場学習課題では、taVNS を各試行の開始から 3 秒間与えた。また疑似刺激(Sham)では、同様の刺激を迷走神経が走っていない左側の耳たぶに電気刺激を与えた。

(1) 系列指タッピング運動学習課題

被検者は健常成人で、taVNS 群が 11 名、Sham 群が 9 名であった。系列タッピング運動学習課題は、非利き手の 4 本の指に数字を割り当て、4 つの数字により構成される数字のシークエンス通りにキーボードを非利き手で繰り返しタイピングするものである(図1)。シークエンスは 2 通り用意し被検者ごとにランダムに割り当てた。30 秒間を 1 block とし、被検者には 30 秒の間にできるだけ速く、間違えずに課題を行うように教示した。この課題を連続する 2 日間において、1 日目(Day1)は 12 block、2 日目(Day2)は 6 block 実施した。この課題では、1 日目の課題の遂行中に電気刺激が与えられた。評価指標には、成功率を成功したシークエンスにかかった時間の平均(sec)で除した skill index を用いた。Day1 および Day2 の各 block の skill index について、それぞれ 2 元配置の分散分析(group×block)を行い、各群を比較した。

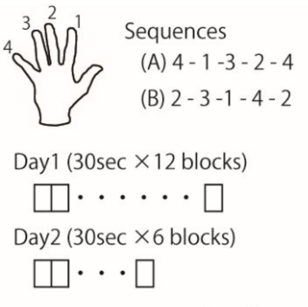

図１　系列指タッピング課題

(2) 片手到達運動による力場学習課題

被検者は健常成人で、taVNS 群が 9 名、Sham 群が 8 名であった。実験にはハプティックデバイス(力感覚提示装置: PHANToM、3D Sytems)を用いた。ハプティックデバイスのレバーを利き手で握り、レバーの動作を反映するカーソルを 10cm 前方へのターゲットに到達させる到達運動を実施した。初めの 50 回は力場が加わらない null field 条件での到達運動を行った。その後 51 回から 200 回までは、カーソルのスタート位置からターゲットまでの直線に対して垂直右方向に速度依存の力場が加わる force field 条件での到達運動を行った(null field 条件では 50 回中 10 回、force field では 150 回中 20 回レバーが真っ直ぐにしか動かないエラークランプ課題をランダムで実施)。force field 条件の学習を定量的に評価するために、カーソルが力場により右方向に曲げられた変位の最大値をエラー振幅値として算出した。force field 条件開始直後 5 回のエラー振幅値の平均を initial、終了直前 5 回のエラー振幅値の平均を final とし、エラー振幅値の改善率(=(initial-final)/initial))を評価指標とした(この値が 1 に近いほどエラー振幅値が減少し、力場の学習が促進したことを反

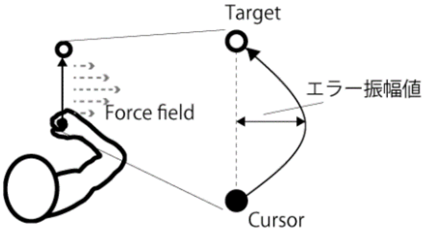

図２　片手到達運動による力場学習課題

映する)。改善率について対応のない 2 標本 t 検定を行い、各群を比較した。

４．研究成果

（1）系列指タッピング運動学習課題

taVNS 群、Sham 群とも block 数を重ねるに連れて skill index が上昇することが確認された(図 2, Day1)。系列指タッピング運動学習課題に対する taVNS の効果を調べるため、Day1 および Day2 の各 block の skill index について、それぞれ 2 元配置の分散分析(group×block)を行い、各群を比較した。Day1 について、block の主効果は認められたが(block: $F_{(11,198)} = 31.283$, $P < 0.05$)、group の主効果および group と block の相互作用は認められなかった(group: $F_{(1,18)} = 0.172$, $P = 0.68$; group×block: $F_{(11,198)} = 1.512$, $P = 0.13$)。Day2 について、block および group の主効果(block: $F_{(5,90)} = 0.626$, $P = 0.68$; group: $F_{(1,18)} = 0.934$, $P = 0.35$)、group と block の相互作用は認められなかった(group×block: $F_{(5,90)} = 0.546$, $P = 0.74$)。

また、各群において Day1 の 12block 目の skill index を Day1 の 1block 目の skill index で除した値を算出し対応のない 2 標本 t 検定を用いて群間比較をしたところ、統計的な有意差は認められなかった($P = 0.38$)。同様に、Day2 の 1block 目の skill index を Day1 の 12block 目の skill index で除した値を算出し、対応のない 2 標本 t 検定を用いて群間比較をしたところ、統計的な有意差は認められなかった($P = 0.45$)。

これらの結果から、taVNS は系列指タッピング運動学習課題の学習過程(Day1)や保持(Day2)に影響を及ぼさないことが示唆された。

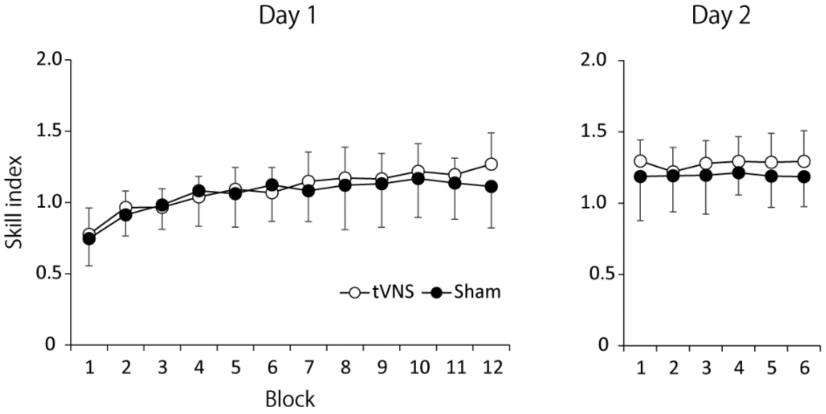

図 2　系列指タッピング運動学習課題に対する tVNS の効果
(エラーバーは標準誤差を示す)

（2）片手到達運動による力場学習課題

taVNS 群、Sham 群とも試行数を重ねるに連れてエラー振幅値が減少することが確認された(図 3A)。片手到達運動による力場学習課題に対する taVNS の効果を調べるため、force field 条件における改善率について対応のない 2 標本 t 検定を行い群間比較した(図 3B)。その結果、両群間に統計的有意差が認められた($P<0.05$)。このことは、taVNS は片手到達運動による力場学習課題の学習を促進することを示唆するものである。

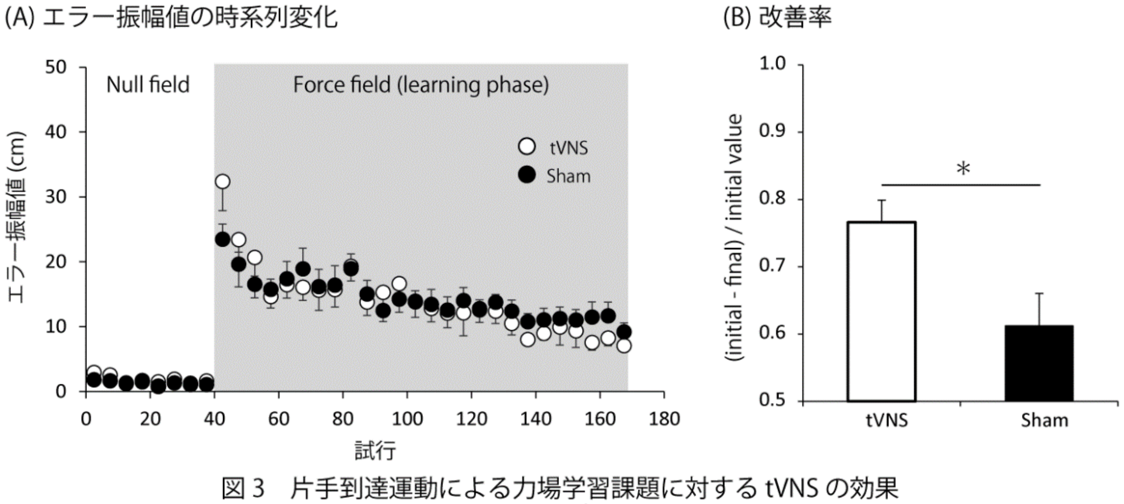

図 3　片手到達運動による力場学習課題に対する tVNS の効果
A: エラー振幅値の時系列変化 (各プロットは 5 試行ごとの平均値)
B: force field 条件の最初と最後の 5 試行の平均値から求めた改善率
(エラーバーは標準誤差を示す)

本研究の成果から、少なくとも片手到達運動による力場学習課題については、本研究で用いた taVNS プロトコルにより運動学習が促進することがわかった。力場学習課題習得の主な神経基盤は小脳であることから、taVNS は小脳が関係するスポーツスキルの習得の効率を高めることが期待される。また小脳は姿勢や歩行にも大きく関与することから、これらの基本動作のリハビリテーションへの応用も期待される。一方、系列指タッピング運動学習課題に対しては、本研究の taVNS プロトコルでは運動学習への効果が認められなかった。この結果について、taVNS が運動学習へ与える効果には課題依存性があることが考えられ一方、刺激強度や刺激周波数、さらに刺激タイミングなど運動学習や運動課題に適切な taVNS プロトコルには検討の余地があり、今後の検証が必要である。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計0件

〔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	関口　浩文 (Sekiguchi Hirofumi) (20392201)	山梨大学・大学院総合研究部・教授 (13501)	

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