

力発揮課題の難易度の違いによる神経・筋の活動様相

Cortical and muscle activity pattern
during motor task of varied difficulty

鹿屋体育大学大学院 体育学研究科
体育学専攻

学籍番号 157010

渡邊裕宣

平成 31 年 1 月

目次

第1章 緒論

1-1. 序	5
1-2. 本論文において使用する用語および略語・略号	
1-2-1. 用語	8
1-2-2. 略語・略号	14
1-3. 研究小史	
1-3-1. はじめに	16
1-3-2. 片側性の随意的力発揮時における対側肢および対側同名筋の活動様相	17
1-3-3. 片側性の随意的力発揮時における大脳半球の活動様相	26
1-3-4. 運動イメージ時における大脳半球の活動様相	
1-3-4-1. 運動イメージの手法	32
1-3-4-2. 運動イメージに関連する脳領域	32
1-3-5. 力発揮課題時における課題難度の相違による大脳の活動様相	37
1-3-6. 運動イメージ時の一次運動野の興奮性を増大させる要素	39
1-4. 本論文の背景と目的	46

第2章 片側性の力調節課題時における課題難度の違いが対側同名筋の不随意的筋活動に及ぼす影響

2-1. 背景	47
2-2. 方法	
2-2-1. 対象者	47
2-2-2. 実験設定	48
2-2-3. 実験プロトコル	48
2-2-4. 評価項目	49
2-2-5. データ処理	49
2-2-6. 統計処理	50
2-3. 結果	
2-3-1. 若齢者および高齢者の最大筋力	51

2-3-2. 随意的に発揮した力の変動係数・随意的筋活動量	51
2-3-3. 対側同名筋の不随意的筋活動に対する課題難度・目標強度・年齢の影響	51
2-3-4. 課題難度の増加による不随意的筋活動の増加率	52
2-3-5. 同名筋間の筋電図の時系列波形の類似性	52
2-4. 考察	52
2-5. 小括	56

第3章 片側性の力調節課題時における課題難度の違いが大脑半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響

3-1. 背景	64
3-2. 方法	
3-2-1. 対象者	65
3-2-2. 実験設定	65
3-2-3. 実験プロトコル	65
3-2-4. 経頭蓋磁気刺激法	67
3-2-5. 評価項目	68
3-2-6. データ処理	68
3-2-7. 統計処理	69
3-3. 結果	
3-3-1. 実運動時における検証	
3-3-1-1. 易課題および難課題に対する主観的難度	70
3-3-1-2. 片側性の力調節課題時における対側肢の不随意的筋活動量	70
3-3-1-3. 片側性の力調節課題時における課題実施肢の随意的筋活動量	70
3-3-1-4. 片側性の力調節課題時における課題実施肢の力発揮強度・力の変動係数	70
3-3-1-5. 対側半球の皮質脊髄路の興奮性に対する課題難度・目標強度の影響	71
3-3-1-6. 対側半球の抑制性機構に対する課題難度・目標強度の影響	71
3-3-1-7. 同側半球の皮質脊髄路の興奮性に対する課題難度・目標強度の影響	71
3-3-2. 運動イメージ時における検証	
3-3-2-1. 対側肢の筋活動量	72
3-3-2-2. 同側半球の皮質脊髄路の興奮性に対する課題難度の影響	72

3-3-3. 実運動および運動イメージの比較

3-3-3-1. 実運動および運動イメージ時における課題難度の増加による同側半球の

皮質脊髄路の興奮性の変化率の関連性 72

3-4. 考察 72

3-5. 小括 75

第4章 片側性の力調節課題時における課題難度の違いによる同側半球の一次運動野の賦活

メカニズムの相違

4-1. 背景 82

4-2. 方法

4-2-1. 対象者 82

4-2-2. 実験設定 83

4-2-3. 実験プロトコル 83

4-2-4. 経頭蓋磁気刺激法 84

4-2-5. 評価項目 85

4-2-6. データ処理 85

4-2-7. 統計処理 86

4-3. 結果

4-3-1. 易課題および難課題の主観的難度 86

4-3-2. 片側性の力調節課題時における対側肢の不随意的筋活動量 87

4-3-3. 片側性の力調節課題時における課題実施肢の随意的筋活動量 87

4-3-4. 片側性の力調節課題時における課題実施肢の力発揮強度・力の変動係数 87

4-3-5. 試験刺激の刺激強度および運動誘発電位 87

4-3-6. 2連発経頭蓋磁気刺激の刺激強度および刺激内間隔時間の妥当性 88

4-3-7. 同側半球の一次運動野の皮質内抑制機構および皮質内促通機構に対する

課題難度の影響 88

4-4. 考察 89

4-5. 小括 91

第 5 章 顔変換システムを用いた運動イメージが大腦半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響	
5-1. 背景	95
5-2. 方法	
5-2-1. 対象者	95
5-2-2. 実験設定	96
5-2-3. 実験プロトコル	96
5-2-4. 経頭蓋磁気刺激法	98
5-2-5. 評価項目	98
5-2-6. データ処理	99
5-2-7. 統計処理	99
5-3. 結果	
5-3-1. 皮質脊髄路の興奮性に対する課題難度および映像内顔変換の影響	100
5-3-2. 皮質脊髄路の興奮性の変化率と変換像の本人との類似度の関連性	100
5-4. 考察	101
5-5. 小括	103
第 6 章 総括	
6-1. 本研究における主知見のまとめ	111
6-2. 課題難度の増加により大腦の興奮性が増大するメカニズム	112
6-3. 顔変換システムにより大腦の興奮性が増大するメカニズム	114
6-4. 本研究で得られた知見の応用	115
6-5. 結論	117
引用文献	119
謝辞	132

第 1 章 緒論

1-1. 序

ヒトの太古の祖先である霊長類の脳は、生態学的要因(生活環境・外部環境等)に適応することで進化を遂げた(González-Forero and Gardner, 2018). 特に, 原始的な四足歩行の類人猿から, 二足歩行であるヒトに進化し, 直立姿勢となったことで身体形態は大きく変容を遂げた(Lovejoy, 1988). そして, 自由になった手指の巧緻性を得ることで道具を合目的に操作する能力が発達し, また, 言語を操ることでヒト間でコミュニケーションを取る能力が発達し, ヒトの脳は単なる神経細胞の集合体から複雑な機能を有する構造体へ進化した(Falk, 1990). その結果, ヒトの脳は個体の生命維持だけではなく, 高度な身体活動および認知活動を司る器官へと発達した. このようなヒト生体の脳機能は, 近年の科学技術の発展に伴う測定機器の発達によって急速に解明されつつも一方で, 未だに人体のブラックボックスの 1 つである.

例えば, ヒトの身体動作の発現とそこに至るまでの大脳・筋神経の活動様相との関係性にも未だ明確にされていない現象が多く存在する. その中で片側性の随意的力発揮時には, 大脳の前頭前野に位置し, 高次中枢とも呼称される補足運動野および運動前野において運動の計画・立案がなされ, 運動指令が作成される(Winstein et al., 1997; Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b). この運動指令は, 大脳の中心溝の前方に位置する一次運動野に伝播し, 当該皮質の内錐体細胞層(第 5 層)にある錐体細胞を興奮させる(Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b). さらに, この興奮によって生じたインパルス信号は, 錐体細胞から出力され, 脊髄へ接続する下行性神経伝導路である皮質脊髄路を経由し, 脊髄内の α 運動ニューロンに伝搬する(Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b). そして, α 運動ニューロンが賦活し, その興奮が骨格筋に伝搬することによって筋収縮が誘起され, 身体動作が実現される. 皮質脊髄路は, 軸索の大部分が延髄で交叉し, 脊髄の対側を下行しているため, 片側性の随意的力発揮は, 大脳の対側する半球の一次運動野によって調節される(Carson, 2005). 非常に興味深いことに, 片側性の随意的力発揮時に高次中枢あるいは対側半球の一次運動野の神経細胞の興奮が高まると, その興奮が大脳内の神経束を経由し, 同側の半球の一次運動野に伝搬するオーバーフロー現象が生じる(Mayston et al., 1999; Zijdwind et al., 2006b; Sehm et al., 2010). さらに, その結果, 片側性の随意的力発揮時には, 対側半球の一次運動野だけでなく, 主導的に参画しないはずの同側半球の一次運動野も賦活する(Stedman et al., 1998; Muellbacher et al., 2000; Hortobágyi et al., 2003; Perez and Cohen, 2008, 2009). そして, 片側性の随意的力発揮時の対側半球だけでなく, 同側半球の一次運動野の興奮の度合は, 課題実施肢の筋収縮強度(Dai et al., 2001; Perez and Cohen, 2009), 関節運動の種類(Flament

et al., 1993), 課題複雑性 (Sadato et al., 1997), 筋疲労 (Zijdewind et al., 1998; Liu et al., 2003; Maruyama et al., 2006) といった, スポーツや日常生活動作を構成する様々な要因に依存して変化する.

近年では, スポーツにおいて精確性を要求される動作 (例: ゴルフのパッティング, サッカーのフリーキック) だけではなく, 日常生活動作内においても小型電子機器媒体 (例: スマートフォン, タブレット) など細やか, かつ巧みに操作する精確な動作に代表される「課題難度」という要因が身体動作を構成するようになった. しかし, 片側性の力発揮動作時の課題難度による反対側の不随意的筋収縮様相, さらに対側および同側半球の一次運動野の活動様相への影響は未だ不明である.

力発揮動作を想起した際の大脳の活動様相についても未解明な点がある. スポーツやリハビリテーションにおける運動学習の手法の 1 つとして, 身体動作を内因的に想起する運動イメージがある (Jeannerod, 2001). 運動イメージ時には実運動時と類似した脳内神経機序により (Hanakawa et al., 2008), 対側半球の皮質脊髄路は賦活し (Decety and Grèzes, 1999; Lotze et al., 1999; Decety et al., 2001), 同側半球の皮質脊髄路の興奮性も安静時と比較して増大する (Liang et al., 2008). これらの知見は, 運動イメージ時においても, 実運動時と同様のオーバーフロー現象が生じることを示唆するものである. しかし, 運動イメージによる片側性の力発揮課題の課題難度による同側半球の一次運動野の活動様相は未だ不明な点が多い. さらに, 実運動および運動イメージの同側半球の一次運動野が賦活する脳内神経機序が類似するのであれば, その賦活度合は関連する可能性はあるが, 未だ明確になっていない.

さらに, 運動イメージによる運動学習を促進させる要素に着目する. 運動イメージにおける一次運動野の興奮性の度合は, イメージの鮮明度に依存し (Williams et al., 2012), 運動学習後のパフォーマンスの出来栄とも関連する (Blefari et al., 2015). そのため, 運動イメージ時には如何に鮮明なイメージを想起でき, 一次運動野を賦活できるかが重要となる. 一方, 動作観察時には, 動作の模倣や理解に主たる役割を担い, ミラーニューロンシステムと呼称される大脳の 下前頭回および下頭頂小葉が賦活する (Rizzolatti et al., 1996; Iacoboni et al., 1999; Nishitani and Hari, 2002). 当該領域は一次運動野に対して興奮性修飾を与える (Jeannerod et al., 1995, 2001). そして, 運動イメージ時における動作観察は, 一次運動野の興奮性を運動イメージの単一実施時よりも亢進するため (Sakamoto et al., 2009a; Eaves et al., 2016), 運動学習を促進する可能性が高い. しかし, 習得を試みる動作が, 自身に経験のない難度の高い動作である場合, 動作観察を行っているにもかかわらず運動イメージの鮮明度が増加せず, 一次運動野が賦活しない可能性がある (Fourkas et al., 2008). したがって, 動作観察に加え, イメージの鮮明度を増加させる要素を付与すれば, 難度の高

い動作の運動学習の促進に繋がるであろう大脳の一次運動野の興奮性を亢進できると考えた。そこで、観察対象の「顔」に着目し、スマートフォンのアプリケーション上で情報科学によって可能となった自己(本人)と他者の顔を映像内変換する技術(顔変換システム)を、運動イメージ時における動作観察の映像に応用する発想に至った。つまり、課題難度の高い課題を行う他者(熟練者)の顔と観察者本人の顔を映像内変換した変換像(顔:本人, 体:熟練者)の動作観察と運動イメージを同時に行うことで、一次運動野の興奮性が亢進するという仮説が立てられる。運動は実施していないが、映像内の登場人物を観察する顔が本人であった場合、他者の顔を観察する場合よりも、ミラーニューロンシステムを構成する大脳の頭頂小葉の神経活動が亢進する(Kircher et al., 2000; Uddin et al., 2005)。この事実からも、他者の動作観察時よりも変換像の動作観察時には、一次運動野の興奮性が亢進する可能性があるが、その実際は明らかになっていない。

科学技術の発達により生活の利便性は向上したが、使用する機器を巧みに操作するといった難度の高い動作を行う頻度も日常生活において多くなった。加えて、高齢者や神経疾患者は大脳の解剖的変化および機能低下によって(Allen et al., 1991; Weis et al., 1993; Sullivan et al., 2002; Salat et al., 2005)、若齢者や健常者と同一課題を実施した際の課題難度が相対的に高くなる。そのため、若齢者や健常者であれば容易に行えるであろう自動車の運転や階段昇降などの動作であっても、高齢者や神経疾患者にとっては難度が高い動作となり、結果として重篤な事故に繋がる可能性もある。それゆえ、随意的力発揮時における課題難度と大脳の活動様相の関連性を明らかにし、課題難度の高い動作に対する新たな運動学習の手法を提案することには意義がある。そこで、本論文では、身体動作時における脳機能の基礎的メカニズムの解明として、片側性の力発揮課題時の課題難度が大脳神経および筋活動様相に及ぼす影響、ならびに課題難度が非常に高い課題への新たな運動学習手法の提案として、本人の顔を熟練者の顔に映像内変換する顔変換システムが動作観察および運動イメージ時における大脳神経の活動様相に及ぼす影響について検証を試みた。

1-2. 本論文において使用する用語および略語・略号

1-2-1. 用語

安静時運動閾値

安静時に当該筋の神経支配を司る一次運動野に対して磁気刺激を行い、対側肢の被検筋に貼付した表面筋電図から、50%以上の確率(本論文中では、20回刺激中10回の割合)で、50 μ V以上の運動誘発電位の頂点間振幅値を誘発できる最低の磁気刺激強度を指す(Rossini et al., 2015)。

一次運動野

大脳を中心溝の前方かつ中心前回に位置する脳領域を指す。随意的動作の発現に関わる大脳皮質運動野の1つであり、大脳の前頭前野において作成された運動指令を当該皮質の内錐体細胞層(第5層)にある特定の錐体細胞より、脳幹や脊髄へ出力する機能を有する。

運動イメージ

実際の動作および筋活動を伴わずに身体動作を想起することを指す(Jeannerod, 2001)。運動イメージは大別して、1人称視点および3人称視点を用いたイメージに分類することができる(Guillot et al., 2009)。1人称視点によるイメージは、自身から突き出た身体部位を想起し、あたかも自分が動作を行っているかのような運動イメージである。3人称視点によるイメージは、他者が動作を行っている様子を見ているかのような運動イメージである。本論文では、1人称視点イメージを用いた。

運動前野

ブロードマンの脳地図の6野の外側面を占め、一次運動野の前方かつ前頭前野の後方に位置する脳領域を指す。感覚情報に基づいた運動、運動の企画・準備、他者が行う運動内容の理解などに関連して、重要な役割を担う。本論文では、補足運動野と並び、大脳における高次中枢と呼称している(Zijdewind et al., 2006b)。

運動誘発電位

当該筋の神経支配を司る一次運動野に対して磁気刺激を行い、対側肢の被検筋に貼付した表面筋電図に記録される活動電位を指す。この誘発された運動誘発電位の頂点間振幅値の大きさ

により、皮質脊髄路や大脳の興奮性が評価できる (Rossini et al., 2015)。

顔変換映像

本論文では、変換元画像 I_{src} および変換先画像 I_{dst} 両者において 68 点の顔ランドマークを検出した後、同一の頂点を有する三角形領域ごとに領域内の画像を変形し、 I_{dst} から I_{src} へ合成することで得られる像を指す。

課題難度

本論文では、視覚フィードバックを用いた片側性の力調節課題時に、モニタ呈示された目標値の許容範囲のみを変化させることで調整された課題の難しさを指す。

活動時運動閾値

低強度の等尺性筋収縮時に、当該筋の神経支配を司る一次運動野に対して磁気刺激を行い、対側肢の被検筋に貼付した表面筋電図から、50%以上の確率で、100-200 μV 以上の運動誘発電位の頂点間振幅値を誘発できる最低の磁気刺激強度を指す (Rossini et al., 2015)。本論文では、被検者への負担を考慮し、100 μV 以上の運動誘発電位の振幅値をその基準とした。

ガンマアミノ酪酸

中枢神経系の抑制性の神経伝達物質であるアミノ酸を指す。イオンチャネル型のガンマアミノ酪酸 A 受容体、ガンマアミノ酪酸 C 受容体、ならびに G タンパク質共役型受容体であるガンマアミノ酪酸 B 受容体に作用し、神経細胞の活動を低下させる。

筋活動量

骨格筋の収縮の程度を指す。本論文では、力調節課題中の特定の局面における筋放電量を等尺性の最大随意収縮時の筋放電量により正規化した値とした。

経頭蓋磁気刺激法

頭部に置いたコイルに、磁気刺激発生装置より瞬時に急激な電流を流し、その周囲に変動磁場を発生させる。この磁場が、コイル内の電流とは逆向きの円心円状の渦電流をコイル直下の脳に誘導する。そして、この発生した渦電流によって、大脳皮質の錐体細胞や錐体細胞に接続する介在

ニューロンを刺激し、神経や筋から活動電位を生じさせる非侵襲的手法を指す (Kujirai et al., 1993; Rossini et al., 2015)。また、経頭蓋磁気刺激法は刺激方法の種類により、評価できる指標が異なる。本研究においては、経頭蓋磁気刺激法の中でも、単発磁気刺激法 (Perez and Cohen, 2008; Rossini et al., 2015) および 2 連発磁気刺激法 (Kujirai et al., 1993; Ortu et al., 2008; Rossini et al., 2015) を用いて検証を行った。

1. 単発経頭蓋磁気刺激法

単発経頭蓋磁気刺激法は、1 回の磁気刺激によって生じる運動誘発電位の反応を各条件間で複数回収集し、その平均振幅値を各条件間の指標として、比較検討するものである。単発磁気刺激法により取得される運動誘発電位に対しては、振幅値および潜時(サイレントピリオド, 下記参照)を中心とした反応を基本に分析を行う。具体的には、運動誘発電位の振幅値は、大脳半球の運動野から骨間筋に接続する皮質脊髄路の興奮性を反映する。例えば、課題 A および課題 B において、同一磁気刺激条件により取得された運動誘発電位の振幅値が、課題 B と比較して課題 A が大きかったとする。この場合、皮質脊髄路の興奮性は、課題 A が課題 B よりも大きいことを意味する。

2. 2 連発経頭蓋磁気刺激法

単発磁気刺激法が皮質脊髄路の興奮性を評価する手法であるのに対し (Rossini et al., 2015), 2 連発磁気刺激法は、2 台の磁気刺激発生装置を連結装置で結合し、1 つ、あるいは、2 つの刺激コイルから連続した磁気刺激を行うことで、皮質内および脳領域間の興奮性修飾を評価する手法である。本論文では、2 連発磁気刺激法の中でも、1 つの刺激コイルから連続した 2 発の磁気刺激を、ある一定の時間間隔(刺激内間隔時間)にて行う手法を用いる。本手法について、さらに詳細を述べると、1 発目の刺激は、皮質レベルで起こす変化を純粹に抽出するために、被検筋の筋電図上に運動誘発電位が出現しない運動閾値下の刺激強度で行う。これを条件刺激という。また、2 発目の刺激は、条件刺激を大脳に与えたことによる運動誘発電位の変化を検査するために、被検筋の筋電図上に運動誘発電位が出現する運動閾値上の刺激強度で行う。これを試験刺激という。試験刺激のみを与えた場合に記録された運動誘発電位の振幅値と比較して、条件刺激を試験刺激に先行して 1–6 ms の刺激内間隔時間で与えた場合では運動誘発電位の振幅が減少し、6–30 ms の刺激内間隔時間で与えた場合では運動誘発電位の振幅値が増大する (Kujirai et al., 1993)。これらの、1–6 ms の刺激内間隔時間にて記録された運動誘発電位を短潜時皮質内抑制、6–30

ms の刺激内間隔時間にて記録された運動誘発電位を皮質内促通の指標とする (Kujirai et al., 1993; Ortu et al., 2008; Rossini et al., 2015). さらに, 課題の違いによって, 試験刺激のみで記録された運動誘発電位の振幅値が変化しない場合においても, 短潜時皮質内抑制および皮質内促通の程度に変化が生じることから, 大脳皮質内の抑制性および促通性の興奮性修飾を表す指標として用いられている. 例えば, 課題 A および課題 B において, 条件刺激および試験刺激の同一刺激強度条件下かつ 1–6 ms の刺激内間隔時間の設定で, 課題 A の運動誘発電位の振幅値が課題 B と比較して小さかった場合, 課題 B では課題 A よりも短潜時皮質内抑制が増加したことを示す. そして, 課題 A の運動誘発電位の振幅値が課題 B と比較して大きかった場合, 課題 B では課題 A よりも短潜時皮質内抑制が低下したことを意味する. 一方, 6–30 ms の刺激内間隔時間の設定で, 課題 A の運動誘発電位の振幅値が課題 B と比較して大きかった場合, 課題 B では課題 A よりも皮質内促通が増加したことを意味する. この 2 連発磁気刺激法により, ヒトの運動制御に関わる大脳皮質内の抑制機構および促通機構を評価することができる. 本論文では, 条件刺激の強度は, 試験刺激の強度の 70% に設定し, その試験刺激は 0.5–1.5 mV の運動誘発電位の振幅値を出現させる刺激強度に設定した. また, 刺激内間隔時間は, 皮質内抑制を検証する際には 2 ms に設定し, 皮質内促通を検証する際には 10 ms に設定した.

最大 M 波

安静時に超最大強度の経皮的電気刺激を被検筋に接続する末梢神経に対して行った際に, 被検筋の表面筋電図に記録される誘発電位を指す.

最大磁気刺激強度

磁気刺激装置により出力できる最大出力強度を指す.

最大随意収縮

対象者の最大努力による筋力発揮を指す.

サイレントピリオド

低強度の等尺性筋収縮時に, 対側半球の一次運動野に対して磁気刺激を行うことで, 被検筋に貼付した表面筋電図に記録される運動誘発電位が生じた直後から, 一時的に随意収縮による筋活動電位が全く消失する現象を指す. 一般的には, 本現象の継続時間は運動野の皮質内抑制の

度合を反映する指標として用いられる。本論文では、磁気刺激時から随意収縮による筋活動電位の開始点までの時間をサイレントピリオドと定義し、計測した(Ortu et al., 2008; Kojima et al., 2013; Rossini et al., 2015)。

実運動

実際の動作および筋活動を伴い、運動課題を行うことを指す。

相互相関関数

2つの時系列波形信号の類似度を評価することで、信号間の関係(同期している、片方が遅れている、独立している等)を統計学的に検証する手法を指す。相互相関関数により算出された相関係数が、ある時間差内に幅の狭い大きなピークを持つ場合、2つの時系列信号は、ある一定の時間差をもって類似していると解釈できる。

第一背側骨間筋

母指中手骨と示指中手骨の間にある筋を指す。起始は母指中手骨の側面であり、示指基節骨底と指背腱膜に停止する。

頂点間振幅値

本論文では、経頭蓋磁気刺激法および経皮的電気刺激によって誘発された活動電位の陰性頂点から陽性頂点までを振幅値として計測したものを指す。

動作観察

モニタに映像表示された動作を観察することを指す。

二乗平均平方根

一定時間の筋放電における筋電信号を二乗し、範囲内の平均を算出した後、その平方根をとったものを指す。

皮質脊髄路

大脳皮質の一次運動野の内錐体細胞層(第5層)にある特定の錐体細胞より出力され、脊髄を

經由し、骨間筋に至る神経線維(軸索)の伝導路(束)を指す。一般的には、錐体路と呼称される場合もある。

補足運動野

ブロードマンの脳地図の6野内側部を占め、一次運動野、背側運動前野、腹側運動前野、帯状皮質運動野と双方向性に結合する脳領域を指す。随意的運動の開始および抑制、順序動作の制御などに関連して、重要な役割を担う。本論文では、運動前野と並び、大脳における高次中枢とも呼称している(Zijdewind et al., 2006b)。

1-2-2. 略語・略号

略語・略号	英語	日本語
ACT	Actual force-matching task	実運動による力調節課題
AMT	Active motor threshold	活動時運動閾値
CCF	Cross-correlation function	相互相関関数
CS	Conditioning stimulus	条件刺激
CSP	Cortical silent period	サイレントピリオド
EEG	Electroencephalogram	脳波図
EMG	Electromyogram	筋電図
ES	Effect size	効果量
FDI	First dorsal interosseous muscle	第一背側骨間筋
fMRI	Functional magnetic resonance imaging	機能的核磁気共鳴画像
GABA	γ -aminobutyric acid	ガンマアミノ酪酸
ICF	Intracortical facilitation	皮質内促通
IMG	Imaginary force-matching task	運動イメージによる力調節課題
ISI	Interstimulus interval	刺激内間隔時間
M1	Primary motor cortex	一次運動野
MEP	Motor evoked potential	運動誘発電位
Mmax	Maximal motor potential	最大 M 波
MSO	Maximal stimulator output	最大磁気刺激強度
MVC	Maximal voluntary contraction	最大随意収縮
NIRS	Near-infrared spectroscopy	近赤外分光法
PA	Premotor area	運動前野
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層法

略語・略号	英語	日本語
RMS	Root mean square	二乗平均平方根
RMT	Resting motor threshold	安静時運動閾値
rTMS	Repetitive transcranial magnetic stimulation	反復経頭蓋磁気刺激
SICI	Short-interval intracortical inhibition	短間隔皮質内抑制
SMA	Supplementary motor area	補足運動野
tDCS	Transcranial direct current stimulation	経頭蓋直流刺激
TES	Transcranial electric stimulation	経頭蓋電気刺激
TMS	Transcranial magnetic stimulation	経頭蓋磁気刺激
TS	Test stimulus	試験刺激
UIA	Unintended action	不随意的動作
UIMA	Unintended muscle activity	不随意的筋活動
VAS	Visual analog scale	視覚的評価スケール

1-3. 研究小史

1-3-1. はじめに

ヒトが随意的な身体動作を行う際には、大脳の前頭前野に位置し、高次中枢と呼称される補足運動野 (supplementary motor area, SMA) および運動前野 (premotor area, PA) において、運動指令が作成される (Winstein et al., 1997; Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b). この運動指令は、大脳を中心溝の前方かつ中心前回に位置する一次運動野 (primary motor cortex, M1) に伝播し、当該皮質の内錐体細胞層 (第 5 層) にある特定の錐体細胞を興奮させる (Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b). この興奮によって生じたインパルス信号は、M1 の錐体細胞から出力され、脊髄へ接続する下行性神経伝導路である皮質脊髄路を経由し、脊髄内の α 運動ニューロンに伝搬する (Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b). そして、 α 運動ニューロンが賦活し、最終的に、その興奮が骨格筋に伝搬することによって筋収縮が誘起され、身体動作が発現される. この皮質脊髄路は、軸索の大部分が延髄で交叉し、脊髄の対側を下行しているため、片側性の随意的力発揮は大脳の対側半球の M1 (対側 M1) によって最終的に調節される (Carson, 2005) (図 1-1). これらの研究知見により、実運動および運動イメージ双方の条件下における片側性の力発揮を対象とした研究では、対側 M1 の活動様相に着目したものが多 (Flament et al., 1993; Perez et al., 2004; Pearce and Kidgell, 2010; Corp et al., 2016). 一方、実運動および運動イメージによる片側性の力発揮時においては、同側半球の M1 (同側 M1) も同時に賦活するが、対側 M1 に関連する報告と比較すると数は少なく (Perez and Cohen, 2009; Howatson et al., 2011; Uehara et al., 2013; Liang et al., 2014), 未だ不明な部分も存在する.

また、スポーツやリハビリテーションにおける運動学習の手法の 1 つとして、運動イメージが用いられる (Holmes and Calmels, 2008; Guillot et al., 2013). 運動学習後のパフォーマンスの出来栄は、鮮明な運動イメージができ M1 の興奮性が増大するほど優れる (Blefari et al., 2015). しかし、未経験な難度が高い動作の運動イメージ時には、鮮明なイメージを行えず、M1 の興奮性は増大しない (Fourkas et al., 2008). この課題解決には、運動イメージ中に M1 を賦活させる要素を付加することが必要であるが、未だ不明な部分もある.

以上の背景を踏まえ、本章では、片側性の力発揮時における対側 M1 だけでなく、同側 M1 が賦活することによって対側肢に出現する不随意的運動および筋活動について概観し、次に、その脳内神経機序について概説する. さらに、運動イメージ時の大脳の活動様相について述べる. 次に、本研究のキーワードである課題難度と大脳の活動様相について概説した後、運動イメージ時の M1 の興奮性を増大させる要素について述べる.

1-3-2. 片側性の随意的力発揮時における対側肢および対側同名筋の活動様相

例えば、片手で高重量のモノ(ダンベル, 荷物等)を持ち上げた際、意図していないにもかかわらず、対側肢の筋も力んでいたという経験はないだろうか。このように、片側性の随意的力発揮時に、何も指示を与えていないにもかかわらず、対側肢の不随意的動作 (unintended action, UIA), および対側同名筋の不随意的筋活動 (unintended muscle activity, UIMA) が時折出現する(図 1-2, 図 1-3)。これらの不随意的に生じる現象は、mirror movement(鏡像運動)と呼ばれ、従来は精神分裂病(Hoy et al., 2004b), ハンチントン病(Georgiou-Karistianis et al., 2004), パーキンソン病(Espay, 2005), クリッペル・ファイル症候群(Royal et al., 2002), カルマン症候群(Krams et al., 1997)といった神経疾患を有する患者に特有の現象とみなされていた。しかし、UIA および UIMA は、神経疾患とは無関係に、健常者においても出現することが明らかにされた(Cernacek, 1961; Abercrombie et al., 1964; Cohen et al., 1967; Nass, 1985; Lazarus and Todor, 1987; Zijdwind et al., 1998; Daffertshofer et al., 1999; Mayston et al., 1999; Shinohara et al., 2003; Bodwell et al., 2003; Baliz et al., 2005; Koerte et al., 2010) (図 1-2)。本論文では、健常者を対象として UIMA やその出現のメカニズムに着目して検証を行った。したがって、本章では健常者を対象とした UIA および UIMA の先行知見に関して概説する。

健常者の UIA および UIMA の実態に関して、Abercrombie et al. (1964) が先駆的な研究を行い、6 歳から 9 歳の対象者に片側性の手指挙上動作を行わせた際、UIA を確認した。次いで、Cohen et al. (1967) は、対象となる年齢層を拡大し、6 歳から 16 歳の対象者に、片側性の力発揮課題(母指と他指のピンチグリップ動作, 掌握動作)を行わせた際、UIA が確認されたことを報告した。さらに、Lazarus and Todor (1987) は、6 歳から 16 歳の対象者に、片側性の等尺性収縮を最大下強度にて行わせ、UIA の出現頻度および大きさが年齢間で異なるかを検証した。その結果、UIA の出現頻度および大きさは、6 歳から 8 歳の期間においては高値を示すが、9 歳以降は低下することを明らかにした。そして、先行研究間で相違はあるものの、片側性の随意的力発揮時の UIA および UIMA の出現頻度や大きさは、Scammon の発達・発育曲線(Scammon, 1927)の概念上では神経系統の成熟がおおよそ完了するとされる 12 歳前後に低下する(Abercrombie et al., 1964; Cohen et al., 1967; Nass, 1985; Lazarus and Todor, 1987; Mayston et al., 1999; Koerte et al., 2010)。これらの研究知見では、神経系統の成熟後に UIA の出現頻度や大きさは低下することから、低年齢期における、片側性の随意的力発揮時の UIA および UIMA には、神経系統、特に脳の機能の発達過程に起因すると考えられてきた。

しかし、健常な若齢者においても UIA および UIMA は依然出現する(Cernacek, 1961;

Daffertshofer et al., 1999; Bodwell et al., 2003; Shinohara et al., 2003; Baliz et al., 2005; Uttner et al., 2007; Koerte et al., 2010). Cernacek (1961)は、最大努力による片側性の手指屈曲動作時に UIMA を表面筋電図法を用いて確認した。この研究が先駆けとなり、片側性の随意的力発揮時に、生理学的要因を変化させた際の UIA および UIMA との関連性について検証がなされてきた。UIA および UIMA の大きさは、片側性の随意的力発揮時における筋収縮強度の増加によって増大する (Shinohara et al., 2003) (図 1-4)。また、片側性の力発揮時を伸張性収縮により行った場合の UIA および UIMA の大きさは、短縮性収縮により行った場合と比較して大きくなる (Shinohara et al., 2003) (図 1-5)。さらに、UIA および UIMA は、片側性の力発揮時における筋収縮回数の増加や筋収縮の継続時間に伴う筋疲労によって増大する (Zijdewind et al., 1998; Shinohara et al., 2003) (図 1-6)。そして、UIMA は、片側性の力発揮時における筋収縮の頻度 (筋収縮速度) を増加させると、低頻度時と比較して大きくなり、片側性の随意的力発揮時 (主課題) に副課題 (例: 認知課題) を同時に実施する二重課題によって課題の複雑性を増加させると、主課題による単一課題時と比較して、UIMA が増大する (Bodwell et al., 2003)。これらの研究知見では、成人若年齢期における UIA および UIMA は、課題実施に伴う大脳の神経活動の増加に起因すると考えられてきた。

さらに、12 歳前後に低下する UIA および UIMA の出現頻度および大きさは (Abercrombie et al., 1964; Cohen et al., 1967; Nass, 1985; Lazarus and Todor, 1987; Mayston et al., 1999; Koerte et al., 2010), 30 歳代以降に加齢によって再び増大する (Shinohara et al., 2003; Baliz et al., 2005; Koerte et al., 2010) (図 1-4, 1-5, 1-6)。Koerte et al. (2010) は、3 歳から 96 歳の対象者に、片側性の随意的力発揮 (母指と他指のピンチグリップ動作, 示指フリック動作) 時の UIA の出現頻度を評価し、UIA の出現頻度は成長に伴い低値となるが、30 歳代以降、加齢により再び増大することを報告した (図 1-7)。また、片側性の随意的力発揮 (タッピング課題, 力調節課題) 時において、UIMA は、高齢者が若齢者と比較して大きいことが明らかになっている (Shinohara et al., 2003; Baliz et al., 2005)。これらの研究知見では、高年齢期における UIA および UIMA の増大は、加齢によって低下した脳の機能を補完すべく、大脳の神経活動が代償的に増加することに起因すると考えられてきた。

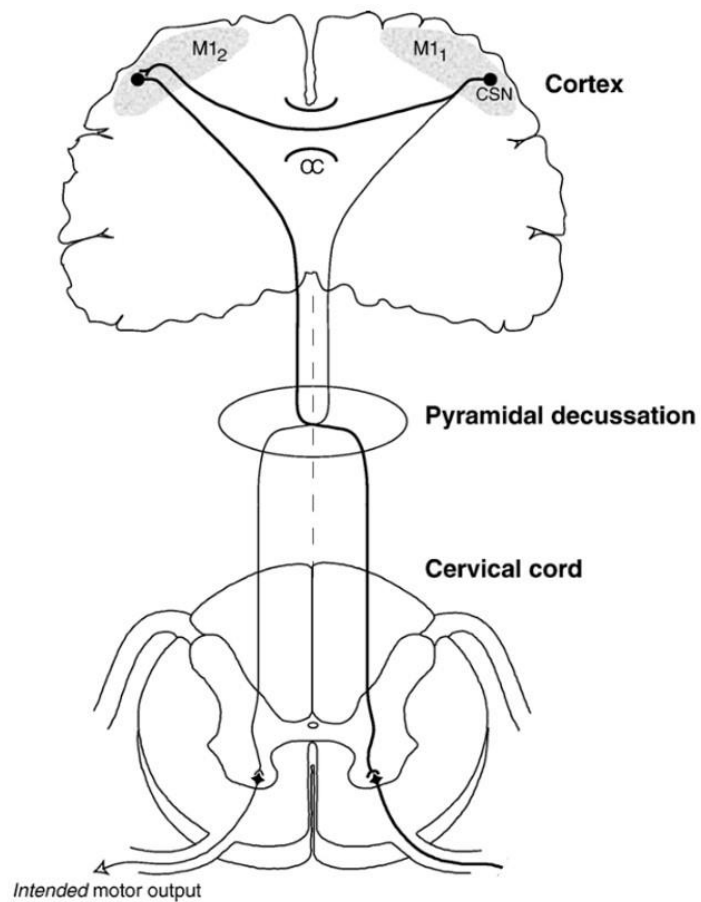


図 1-1. 片側性の随意

的力

発揮時に関連する神経路の模式図.

片側性の随意的力発揮は、補足運動野および運動前野で作成された運動指令が、対側半球の一次運動野 (M1) に伝播することで、錐体細胞 (CSN) が興奮する。この興奮によって生じたインパルス信号は、延髄にて交叉 (Pyramidal decussation) する下行性神経伝導路の皮質脊髓路を經由し、脊髓 (Cervical cord) 内の α 運動ニューロンに伝搬する。そして、その興奮が骨格筋に伝搬することによって筋収縮が誘起され、片側性の随意的力発揮 (Intended motor output) が発現する。(Carson, 2005 を一部改訂)

A**B****C****D**

図 1-2. 片側性の随意的力発揮時(黄色)における対側肢の不随意的運動(水色).

偶然にも, A, B, C, D の写真より, 随意的力発揮動作と類似した振る舞いが対側肢に出現する興味深い現象を捉えることができる. A, B, C, D は下記のホームページより取得し, 転載.

A. <https://www.dailypress.com/sports/highschool/dp-pictures-20142015-peninsula-district-basketball-20141202-photogallery.html>

B. <https://twitter.com/ultrighttabletennis/status/893711407308562432>

C. <http://www.topclassreporters.com/view?topclassreporters=Ronaldo>

D. <https://www.japantimes.co.jp/sports/2018/09/07/soccer/diego-maradona>

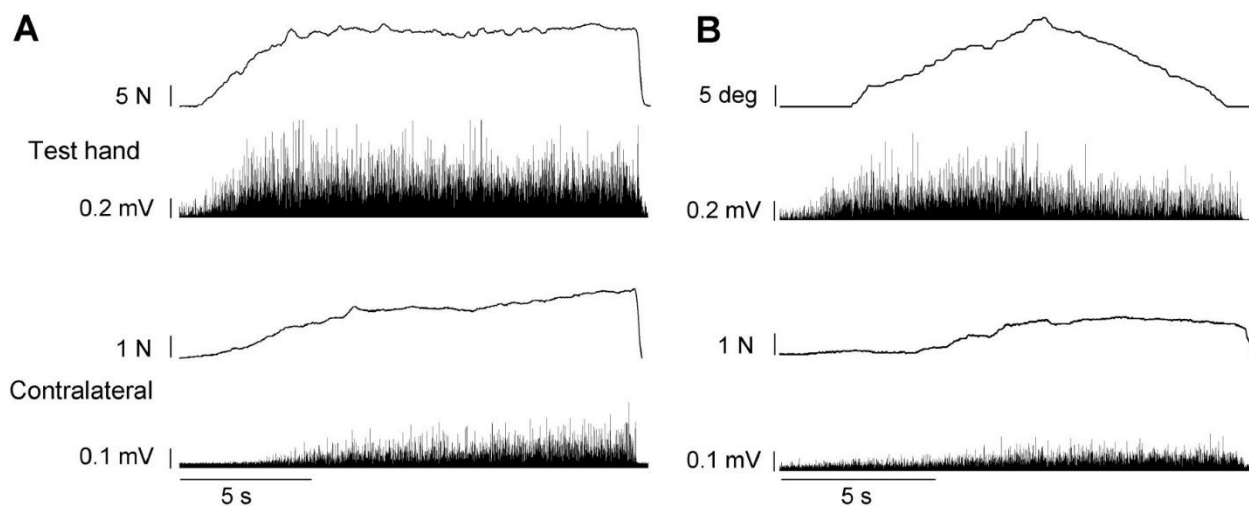


図 1-3. 示指外転動作を用いた片側性の随意的力調節課題(A)および短縮・伸張性収縮課題(B)時における, 課題実施肢 (Test hand) および対側肢 (Contralateral) の力および被検筋より導出した筋電図の生波形. (Shinohara et al., 2003 を一部改訂)

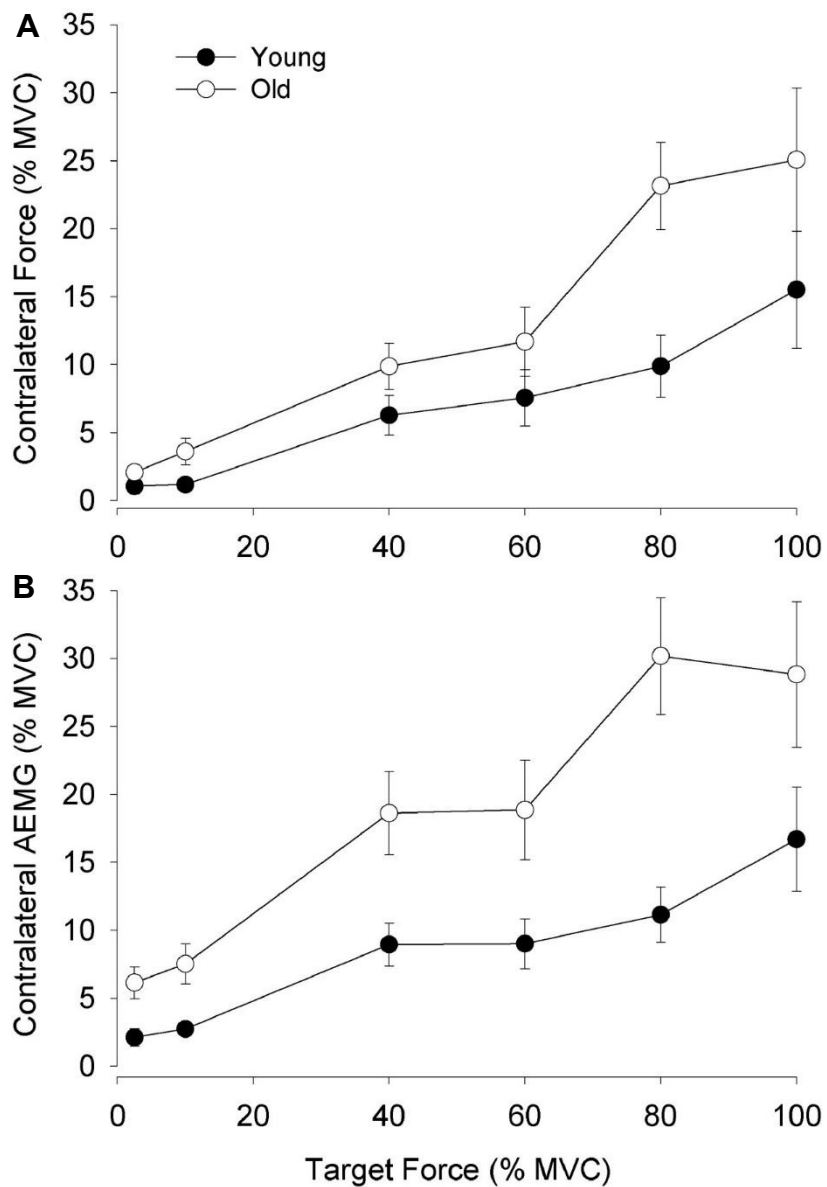


図 1-4. 若齢者 (Young) および高齢者 (Old) を対象に, 示指外転動作を用いた片側性の随意的力調節課題時の各力発揮強度における, 対側肢 (Contralateral) の力発揮強度 (A) および対側同名筋の筋活動量 (B). (Shinohara et al., 2003 を一部改訂)

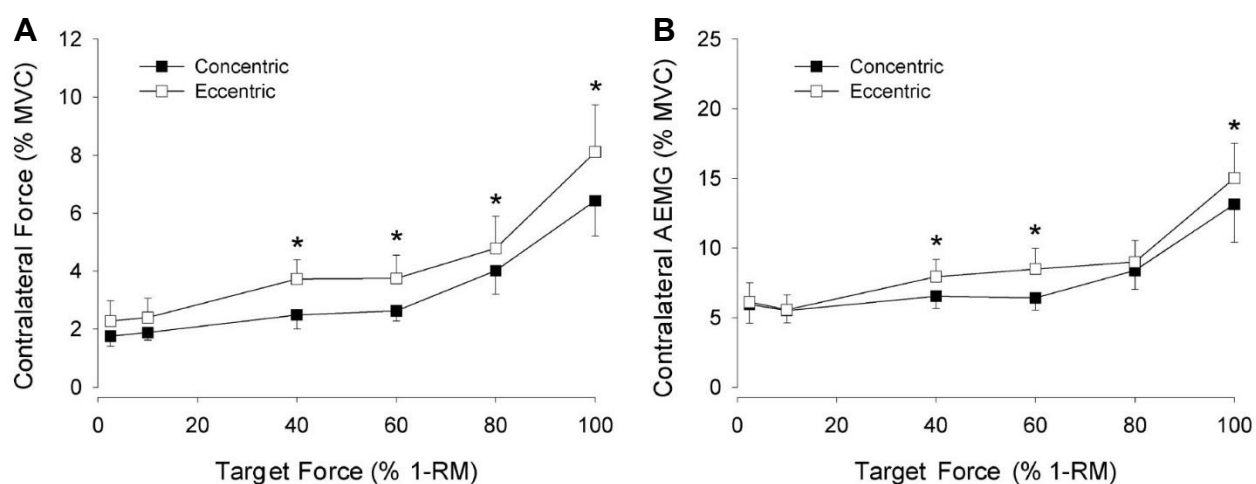


図 1-5. 示指外転動作を用いた片側性の短縮 (Concentric)・伸張性 (Eccentric) 収縮課題時の各強度における、対側肢 (Contralateral) の力発揮強度 (A) および対側同名筋の筋活動量 (B).

(Shinohara et al., 2003 を一部改訂)

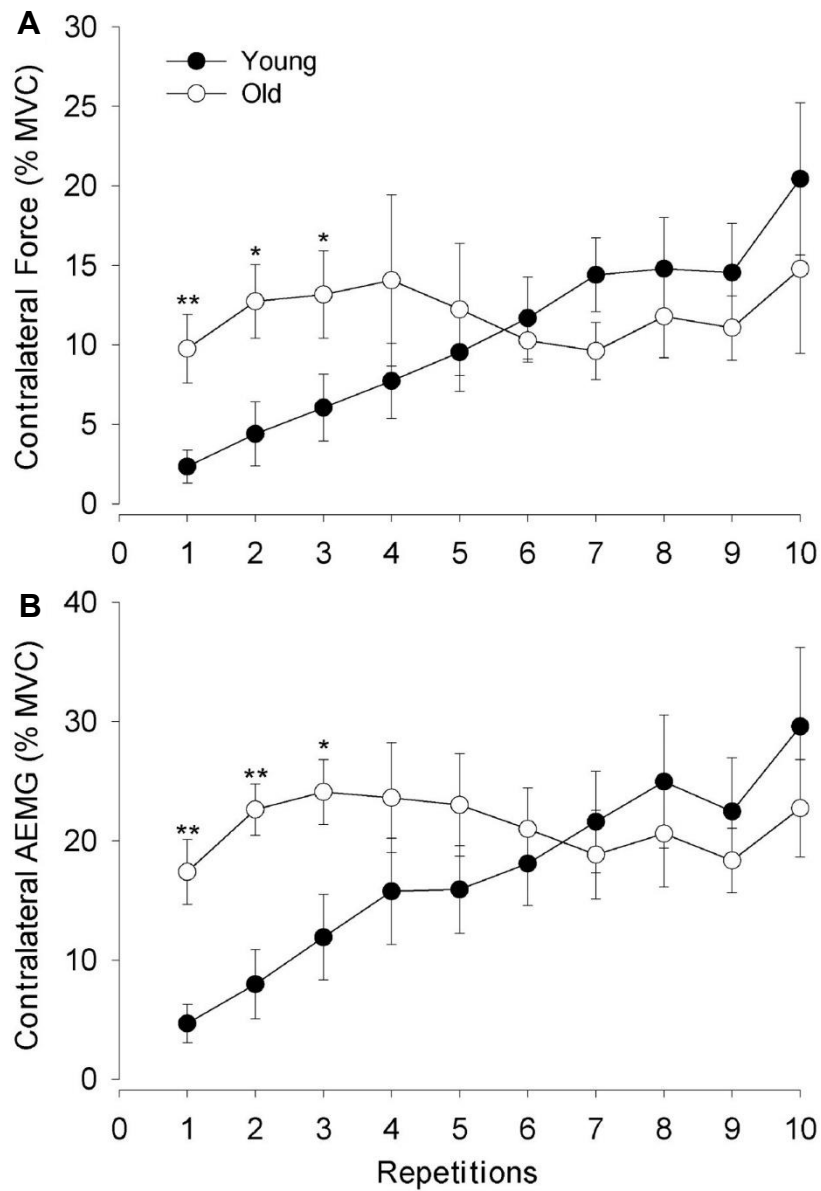


図 1-6. 若齢者 (Young) および高齢者 (Old) を対象に, 示指外転動作を用いた片側性の短縮 (Concentric)・伸張性 (Eccentric) 収縮課題時の各実施回数における, 対側肢 (Contralateral) の力発揮強度 (A) および対側同名筋の筋活動量 (B). (Shinohara et al., 2003 を一部改訂)

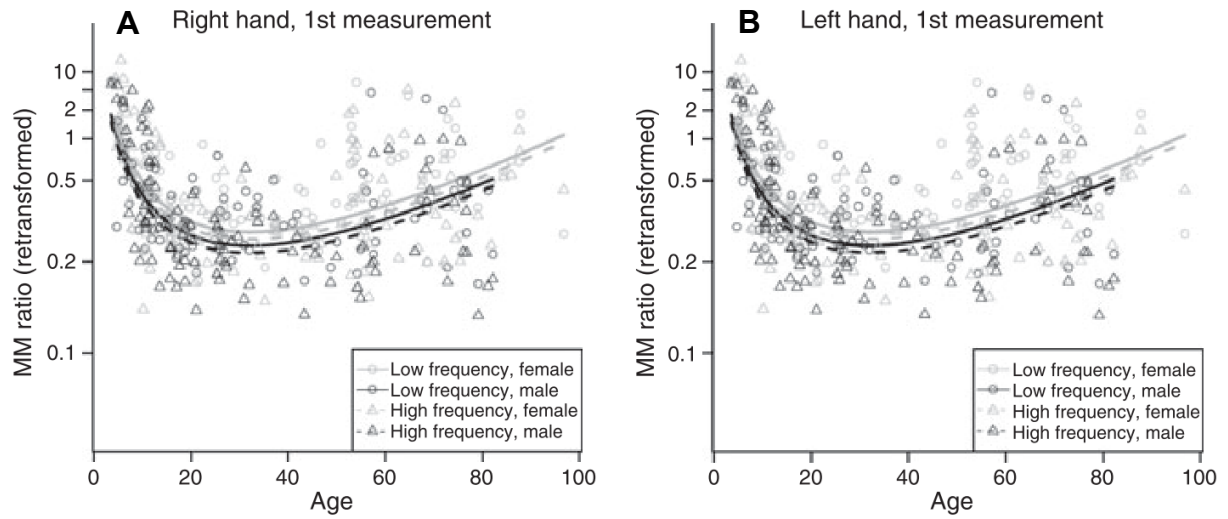


図 1-7. 男女間における不随意的動作の出現頻度 (MM ratio) と年齢の関係. (Koerte et al., 2010 を一部改訂)

1-3-3. 片側性の随意的力発揮時における大脳半球の活動様相

前節で述べたように、片側性の随意的力発揮時における、UIA および UIMA の発現には、大脳の神経活動が由来していることが示唆されている。本節では、UIA および UIMA が発現するメカニズムについて概論する。大脳の高次中枢 (SMA・PA) において作成された運動指令を骨格筋に伝達する皮質脊髄路の大部分は、延髄において交叉し、脊髄内の対側 α 運動ニューロンに接続する。そのため、片側性の随意的力発揮は対側 M1 によって最終的に制御される (Mattay et al., 2002; Carson, 2005)。しかし、皮質脊髄路の一部は延髄において交叉せず、脊髄内の同側 α 運動ニューロンを経由して骨間筋に接続する (Carson, 2005; Addamo et al., 2007)。この交叉せず同側 α 運動ニューロンに接続する皮質脊髄路の賦活は、大脳半球間に存在する神経束である脳梁を介し、対側半球からの入力によって抑制される。しかし、この抑制性の入力が低下あるいは消失した場合、運動指令によって生じた興奮が、同側 α 運動ニューロンを介して骨格筋に伝搬し、その結果、UIA および UIMA が発現する (Carson, 2005)。また、延髄において交叉した皮質脊髄路が、脊髄内の対側 α 運動ニューロンに接続する過程で分岐し、対側だけではなく同側の α 運動ニューロンに接続する可能性がある (Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b)。つまり、高次中枢で作成された運動指令により生じた興奮が、対側半球の皮質脊髄路を経由し、脊髄内にある対側 α 運動ニューロンに伝搬する過程において、分岐した皮質脊髄路を介して同側 α 運動ニューロンにも伝搬することで、UIA および UIMA が発現する可能性が示唆されている (Carson, 2005)。しかし、上述した UIA および UIMA の発現のメカニズムは、クリッペル・ファイル症候群 (Royal et al., 2002)、カルマン症候群 (Krams et al., 1997) といった神経疾患を有する患者の神経機構に着想を得たものである (図 1-8)。そのため、健常者における UIA および UIMA の発現のメカニズムは、必ずしも神経疾患患者とは一致せず、別の要因による可能性がある。

通常、片側性の随意的力発揮は、高次中枢からの運動指令を受けた大脳の対側 M1 からのインパルス信号により発現することから、対側 M1 は賦活する (Carson, 2005)。しかし、近年、機能的核磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 法によって、片側性の随意的力発揮時には、対側 M1 だけではなく、同側 M1 の脳血流量が増加することが明らかにされた (Dai et al., 2001)。また、経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 法を用い、片側性の随意的力発揮時に、同側 M1 に単発 TMS を与えることにより、安静状態の対側同名筋から誘発された運動誘発電位 (motor evoked potential, MEP) が、力発揮を行わない場合よりも増大することが報告された (Stedman et al., 1998; Muellbacher et al., 2000; Hortobágyi et al., 2003; Perez and Cohen, 2008, 2009) (図 1-8)。さらに、安静状態の対側同名筋より取得される MEP 振幅値は、随意的力発

揮の収縮強度に伴い増大し (Stedman et al., 1998; Muellbacher et al., 2000; Hortobágyi et al., 2003; Perez and Cohen, 2008, 2009) (図 1-9), 収縮筋および安静状態の対側同名筋より取得した MEP 振幅値間に正の相関関係が認められることが報告された (Perez and Cohen, 2009). これらの知見により, 片側性の随意的力発揮時には, 主導的に賦活しないと考えられていた同側半球の運動野における興奮が, 皮質脊髄路を経由して骨格筋に伝搬することにより, UIA および UIMA が発現する可能性が示唆された. 一方, 単発 TMS 法によって取得される MEP の振幅値からでは, M1 の皮質内の錐体細胞から端を発して骨格筋に接続する神経束である皮質脊髄路の興奮性のみしか評価できない. そのため, 実際に片側性の随意的力発揮時に, 同側 M1 の興奮性が変化しているかは不明であった.

その疑問に対し, Hortobágyi et al. (2003) は, 片側性の随意的力発揮時に, Ia 求心性神経終末のシナプスの伝達効率と脊髄の興奮性を反映する末梢神経の電気刺激によって誘発された H 反射 (Capaday, 1997; Zehr, 2002), および頸髄延髄接合部以下の皮質脊髄路の興奮性のみを反映する頸延髄部の電気刺激によって取得された誘発電位 (CMEP) のいずれの振幅値が, 安静状態の対側同名筋において変化しないことを明らかにした. この結果により, 片側性の随意的力発揮時には, 同側 M1 の興奮性も亢進する可能性が間接的に示唆された.

片側性の随意的力発揮時に同側 M1 の興奮性が増大するメカニズムは未だ明確にはされていないが, 少なくとも 2 つの入力による興奮性修飾が考えられる. 1 つ目は, 対側 M1 からの脳梁を介した興奮性修飾 (interhemispheric interaction) である. この興奮性修飾には抑制性 (interhemispheric inhibition, IHI) (Ferber et al., 1992; Daskalakis et al., 2002) と促進性 (interhemispheric facilitation, IHF) がある (Hanajima et al., 2001). これらのうち, IHF については対側 M1 において高まった興奮が脳梁を介し, 同側 M1 に伝搬することが報告されている. また, 片側性の随意的動作および末梢からの求心性入力により, IHI が増大することが報告されている (Ferber et al., 1992). IHI は大脳の同側半球の短間隔皮質内抑制 (short-interval intracortical inhibition, SICI) の働きを減弱するため (Daskalakis et al., 2002; Perez and Cohen, 2008), IHI の増大によって同側 M1 の興奮性の増大が起こる可能性がある (図 1-10). そして, 2 つ目は, 高次中枢からの両側 M1 に対する興奮性修飾である (Zijdewind et al., 2006b) (図 1-8). これまでに, 背側 PA から両側 M1 に対する抑制性および促進性入力の存在が報告されている (Mochizuki et al., 2004). また, Sehm et al. (2010) は, fMRI 法を用い, UIMA の大きさの度合と両側 M1 および SMA と神経活動の度合に関連性があることを見出し, 同側 M1 の神経活動の度合が, UIMA の大きさを決定する因子である可能性を示唆した.

そして、片側性の力発揮時における随意的筋活動と UIMA の筋活動信号の波形類似性より、UIMA の発現の機序を明らかにする試みがあった (Mayston et al., 1999). 例えば、非筋疲労状態下において、多筋群を同時収縮させた場合、協同筋間 (De Luca and Erim, 2002) および拮抗筋間 (De Luca and Mambrito, 1987) の運動単位の信号に、時系列波形の類似性がみられる. 特に、低周波帯域 (< 5 Hz) の波形類似性は、脊髄上位レベルから α 運動ニューロンに対する共通入力 (common drive) の存在を示唆するものと考えられている (De Luca et al., 1982). UIMA は、高次中枢、あるいは対側 M1 において高まった興奮が、同側 M1 にオーバーフローして出現するという脳内神経機序を考慮すると、随意的筋活動および UIMA が同名筋間に出現する最終的な神経経路は異なるが、その起源は脳の同領域にあり (Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b), 同名筋間 (課題実施肢および対側肢) の α 運動ニューロンに対する共通入力が存在する可能性がある. これまでに唯一、片側性の随意的力発揮時に、表面筋電図法を用いて、同名筋間の筋電図の時系列波形の類似性を、相互相関関数 (cross-correlation function, CCF) により算出された相関係数の極値より評価した先行研究において、共通入力の存在は否定されている (Mayston et al., 1999). しかし、Mayston et al. (1999) は、CCF による相関係数の算出前の手続きとして、筋電図の全波整流を行っておらず、このことにより、同名筋間の筋電図信号の時系列波形の類似性を検出できなかった可能性が高い. 表面筋電図法による筋活動計測時には、生体信号に混入する妨害ノイズの除去を目的に、生体用増幅器を用いて低周波帯域の信号をフィルタ処理している. そのため、全波整流を行っていない筋電図 (interference EMG, iEMG) からは、筋電図間の低周波帯域の変動を検出できない. 一方、全波整流を行った筋電図 (rectified EMG, rEMG) にローパスフィルタ処理 (< 5Hz) を施し、高周波帯域成分を除去して平滑化することで、時系列波形の類似性が検出できることが報告されている (Yoshitake and Shinohara, 2013). したがって、表面筋電図により取得した波形類似性を評価するためには、全波整流後にローパスフィルタ (< 5Hz) 処理を施した後、CCF より相関係数を算出する手法が妥当であり、片側性の随意的力発揮時の同名筋間に対する共通入力の存在の有無については、本手法を用いて再検証すべき課題であると考えられる.

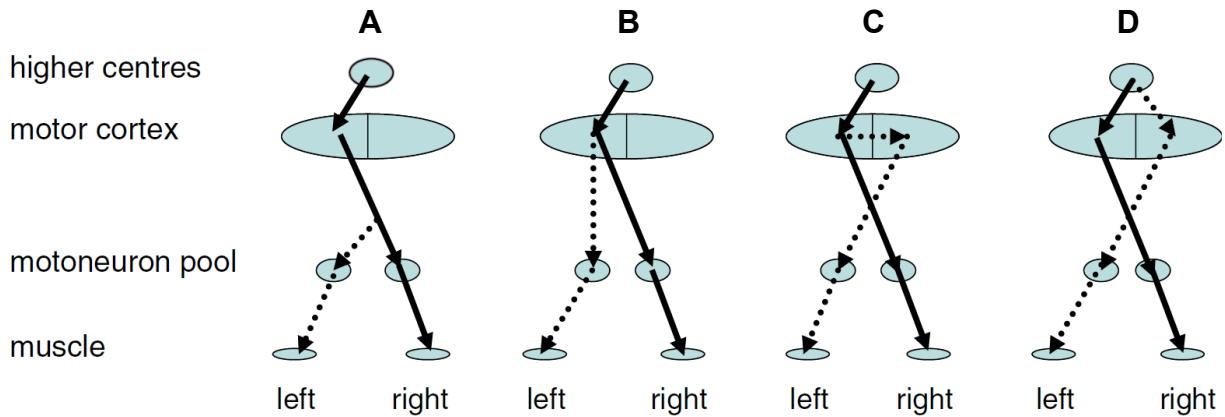


図 1-8. 片側性の随意的力発揮 (right) 時の UIA および UIMA の出現の神経経路の模式図。

A. 高次中枢 (higher centers) からの興奮が、対側半球の運動野 (motor cortex) を経由し、脊髄内の対側 α 運動ニューロン (motoneuron pool) に伝搬する過程において、分岐した皮質脊髄路を介し、対側同名筋 (left) にも伝搬することで出現する。

B. 高次中枢からの興奮が、対側半球の運動野に伝搬し、脊髄内の対側 α 運動ニューロンに伝搬する過程において、交叉せず脊髄内の同側 α 運動ニューロンに接続する皮質脊髄路を介し、対側同名筋にも伝搬することで出現する。

C. 高次中枢からの興奮は、対側半球の運動野に伝搬するが、その興奮が対側半球の運動野にオーバーフローし、同側 α 運動ニューロンを介し、対側同名筋にも伝搬することで出現する。

D. 高次中枢の興奮が、対側半球の運動野だけではなく、同側半球の運動野にオーバーフローし、その興奮が同側 α 運動ニューロンを介し、対側同名筋にも伝搬することで出現する。

(Zijdewind et al., 2006b を一部改訂)

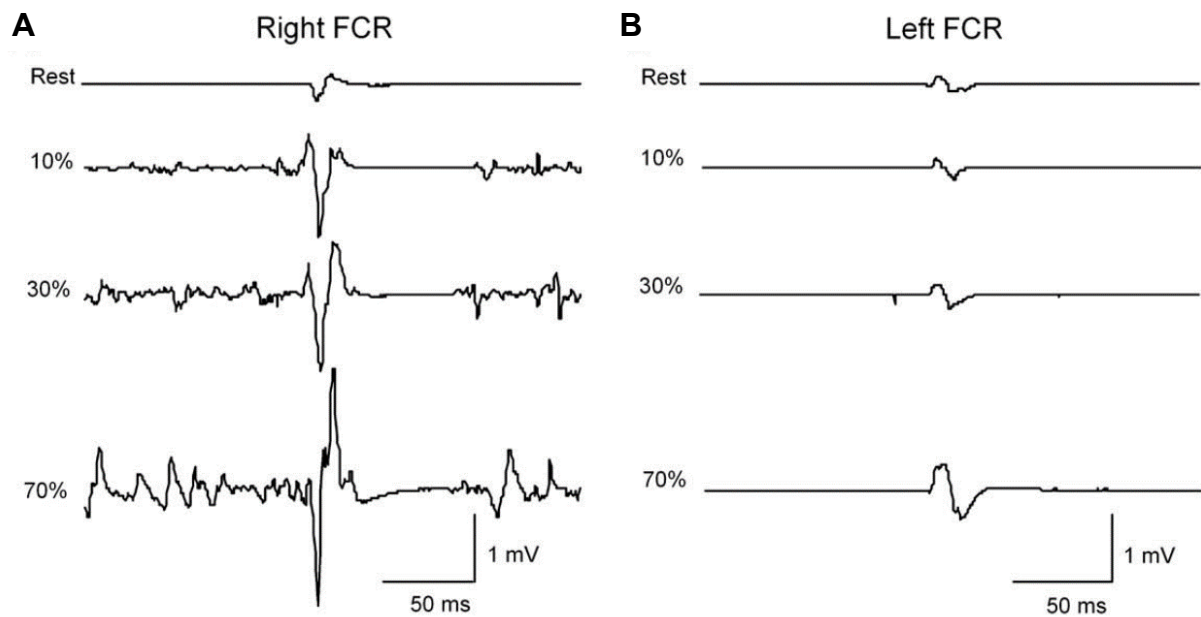


図 1-9. 等尺性の片側性力発揮時における収縮筋 (Right FCR) と安静状態の対側同名筋 (Left FCR) の MEP の生波形.

FCR は橈側手根屈筋, Rest は安静を意味する. 収縮強度 (Rest, 10%, 30%, 70% MVC) の増加により収縮筋および対側同名筋の MEP 振幅値が増大する. (Perez and Cohen, 2009 を一部改訂)

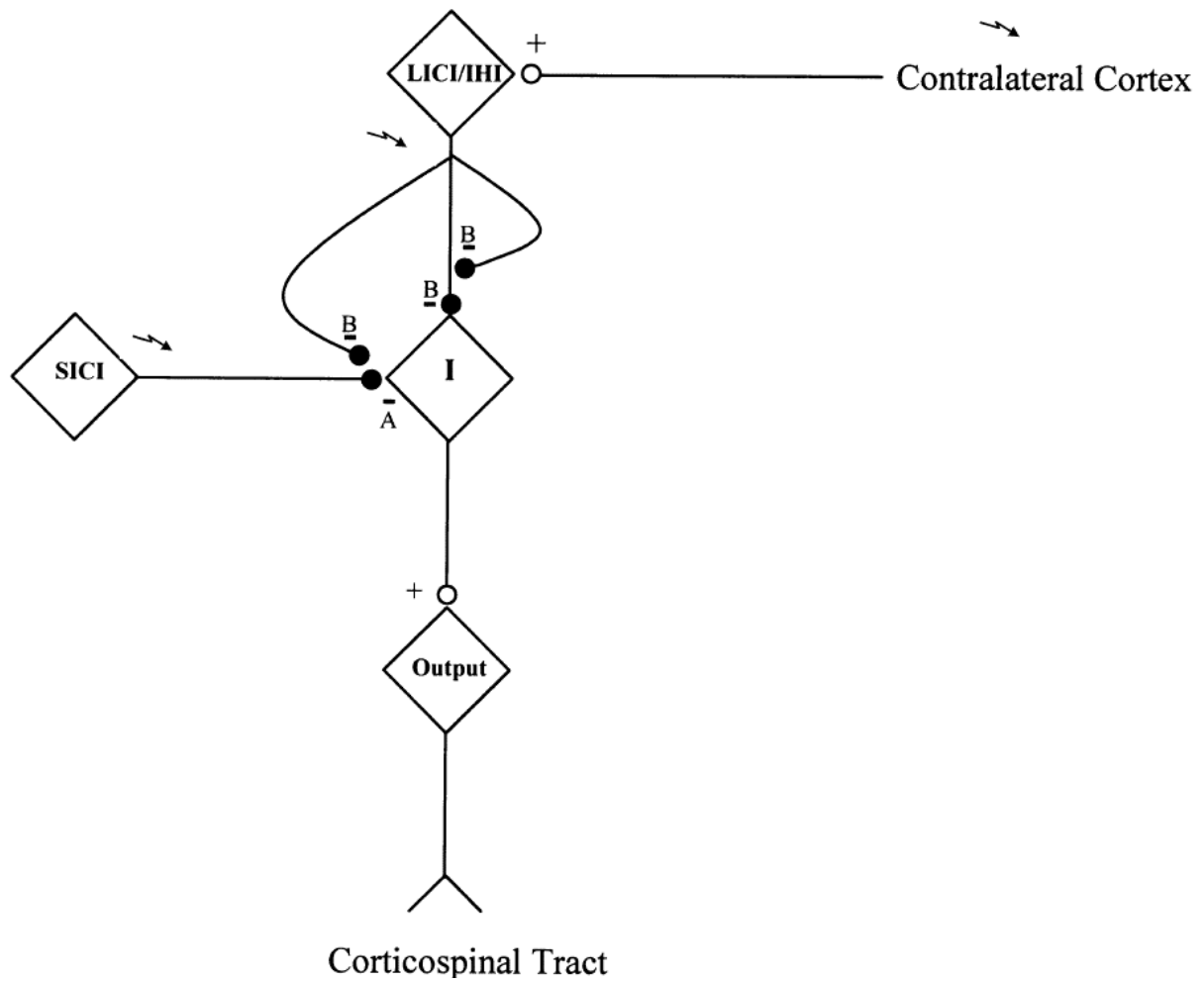


図 1-10. 半球間抑制と短間隔皮質内抑制の相互作用の模式図.

一次運動野 (primary motor cortex, M1) の神経細胞に興奮性を入力を与える介在ニューロン (interneuron, I) に対し, 短間隔皮質内抑制 (short-interval intracortical inhibition, SICI) は抑制性入力を与えるが, 半球間抑制 (interhemispheric inhibition, IHI) の入力により, その神経路が抑制 (脱抑制) される. (Daskalakis et al., 2002 を一部改訂)

1-3-4. 運動イメージ時における大脳半球の活動様相

1-3-4-1. 運動イメージの手法

運動イメージは、実際の動作および筋活動を伴わず、内因的に動作を想起することである (Decety, 1996; Yahagi et al., 1996; Fadiga et al., 1998; Jeannerod, 2001; Facchini et al., 2002; Sparing et al., 2002; Patuzzo et al., 2003; Sohn, 2003; Stinear and Byblow, 2003). 運動イメージは、パフォーマンスの改善および新たな動作スキルの習得を目標とするスポーツに加え (Feltz and Landers, 1983; Driskell et al., 1994; Murphy, 1994; Holmes and Calmels, 2008; Guillot et al., 2013), 疾患により身体動作が制限された状態下において中枢レベルでの神経機能の維持やパフォーマンスの改善を目標とするリハビリテーションにおいても汎用されている (Stevens and Stoykov, 2003; Fourkas et al., 2006; de Vries and Mulder, 2007; Mulder, 2007).

一方、運動イメージは、想起する手法の違いにより、大脳の活動様相および運動学習の効果が異なる (Jeannerod, 1994; Stevens, 2005; Fourkas et al., 2006; Guillot et al., 2009; Roosink and Zijdwind, 2010). この運動イメージを想起する手法は、多くの場合において、2 つに分類される。1 つ目は、四肢が自分自身から突出し、あたかも自身が動作を行っているかの様に想起する 1 人称視点イメージであり (筋感覚イメージ), 2 つ目は、他者が動作を行っているのを外観しているかの様に想起する 3 人称視点イメージ (視覚イメージ) である (Jeannerod, 1994; Stevens, 2005; Fourkas et al., 2006; Guillot et al., 2009; Roosink and Zijdwind, 2010). Guillot et al. (2009) は、fMRI 法を用い、1 人称および 3 人称視点イメージ時の大脳の活動様相を検証し、1 人称視点イメージ時には運動の実行に関して主たる役割を担う運動関連脳領域の神経活動が亢進し、3 人称視点イメージ時には視覚情報処理を行う視覚野の神経活動が亢進すること、また、1 人称視点イメージ時の SMA の神経活動の度合が、3 人称視点イメージ時と比較して大きいことを明らかにした。

1-3-4-2. 運動イメージに関連する脳領域

運動イメージ時には、運動関連脳領域である SMA, PA, 上頭頂小葉, 帯状回, 小脳が賦活する (Decety and Grèzes, 1999; Lotze et al., 1999; Decety et al., 2001). 脳疾患により、当該領域を含む前頭葉および頭頂葉の神経機能を障害した場合、運動イメージの能力が低下あるいは喪失するため、当該領域は運動イメージの形成において重要な役割を担うと考えられる (McInnes et al., 2016).

そして、運動イメージ時の脳内神経機序は、実際の動作および筋活動を伴う実運動時と類似するが (Hanakawa et al., 2008), 一方で運動イメージ時における M1 の果たす役割については相反す

る知見が存在したため、議論がなされてきた(Hétu et al., 2013). しかし、運動イメージとM1の関連性を否定した先行研究の多くは、fMRI法やポジトロン断層(positron emission tomography, PET)法といったニューロイメージング法を用いたものが多い(Hétu et al., 2013). 一方、TMS法を用いた研究においては、イメージする課題実施肢と対側半球の皮質脊髄路の興奮性が、安静時と比較して増大することが確認されている(Hashimoto and Rothwell, 1999; Mizuguchi et al., 2013)(図1-11). ニューロイメージング法とTMS法の提示する結果に相違が生じた要因として、次の可能性が挙げられる. 脳血流様相を評価するニューロイメージング法(例:fMRI法)は、空間分解能に優れる反面、時間分解能には劣るため、計測された脳血流の変化が、特定条件下のリアルタイムな脳神経の活動様相を示していない可能性がある(Logothetis, 2008). 一方、TMS法は、M1の神経細胞をミリ単位の精度で磁気刺激することで脱分極させ、被検筋から記録されるMEPより大脳の興奮性をリアルタイムに評価する. そのため、TMS法はニューロイメージング法よりもM1の活動変化の検出力が高く、この双方の手法の相違が、運動イメージ時のM1の関与について相反する結果を生んだ一因と考えられている(Kuhtz-Buschbeck et al., 2003).

さらに、近年、脳波図(electroencephalogram, EEG)およびfMRI法、ならびに近赤外分光法(Near-infrared spectroscopy, NIRS)による計測を応用したニューロフィードバック法や、経頭蓋直流電気刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)法を用い、運動イメージ中のM1の活動を外因的に修飾し、運動イメージによるトレーニング効果との相互関係を検証する試みがなされている(Vernon et al., 2003; Fazli et al., 2012; Blefari et al., 2015; Saimpont et al., 2016). ニューロフィードバック法は、計測された脳活動の視覚フィードバック情報を基に当該領域の脳活動を随意的に高めることを目的とする手法である. ニューロフィードバック法によるトレーニングを反復すると、対象者は大脳の興奮度合を調節することが可能となる. Blefari et al.(2015)は、fMRI法によるニューロフィードバック法を用いた運動イメージ時において、対側M1の興奮を増大させると、ニューロフィードバック法を用いない単一の運動イメージ時と比較して、運動学習によるパフォーマンスの改善効果が高いことを明らかにした. また、tDCS法は、頭部に貼付した電極を介して、微弱な電流を脳に流すことで、神経細胞の静止膜電位を変化させ、大脳の興奮性を修飾する手法である. Saimpont et al.(2016)は、tDCS法を用いてM1の興奮性を高めた結果、運動イメージを用いた運動学習による、動作スキルの習得が、運動イメージを単一行った場合と比較して、効率的に達成されることを明らかにした. これらの研究知見より、M1は運動イメージにおいて重要な役割を担う領域であることが示唆される. しかし、大脳の興奮を外因的に抑制することが可能な反復経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)法を用いて、運動イメージ時におけるM1の興奮を抑制し

た場合においても、運動学習の効果には影響がなかったとする報告もあることから(Kraeutner et al., 2017), M1と運動学習の効果の関連性については未だ議論の余地は残っている。

前述したように、運動イメージによる片側性の力発揮課題時に、イメージする課題実施肢と対側のM1が賦活することは、数多く報告されてきた(Fadiga et al., 1998; Hashimoto and Rothwell, 1999; Facchini et al., 2002; Vargas et al., 2004; Fourkas et al., 2006, 2008, Sakamoto et al., 2009a, 2009b; Roosink and Zijdwind, 2010; Mizuguchi et al., 2011, 2013; Williams et al., 2012; Wright et al., 2014; Eaves et al., 2016)。一方、実運動による片側性の力発揮課題時には、対側M1だけではなく、同側M1も賦活する(Stedman et al., 1998; Muellbacher et al., 2000; Hortobágyi et al., 2003; Perez and Cohen, 2008, 2009)。また、運動イメージ時と実運動時の脳内神経機序は類似することから(Hanakawa et al., 2008)、運動イメージによる片側性の力発揮課題時にも、同側M1が賦活する可能性が考えられる。事実、同側半球の皮質脊髄路の興奮性が、安静時と比較して増大することが報告されているが(Liang et al., 2008)(図1-12)、検証された知見は少ない。したがって、実運動による片側性の力発揮課題時に、対側M1だけではなく同側M1の興奮性も増大するのであれば、実運動と類似した脳内神経機序である運動イメージ時においても、同側M1において同様の振る舞いがみられることから、実運動と運動イメージ時の同側M1の興奮性には関連性があると考えられるが、その実態は不明である。

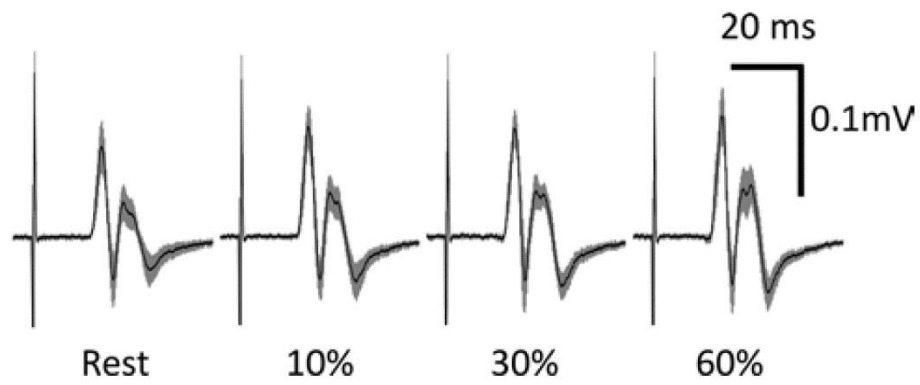


図 1-11. 運動イメージによる片側性の等尺性力発揮課題時に対側 M1 に対して単発の磁気刺激を行い、被検筋より記録された MEP の生波形。

イメージする収縮強度 (Rest, 10%, 30%, 60% MVC) の増加により, MEP 振幅値が増大する。

(Mizuguchi et al., 2013 を一部改訂)

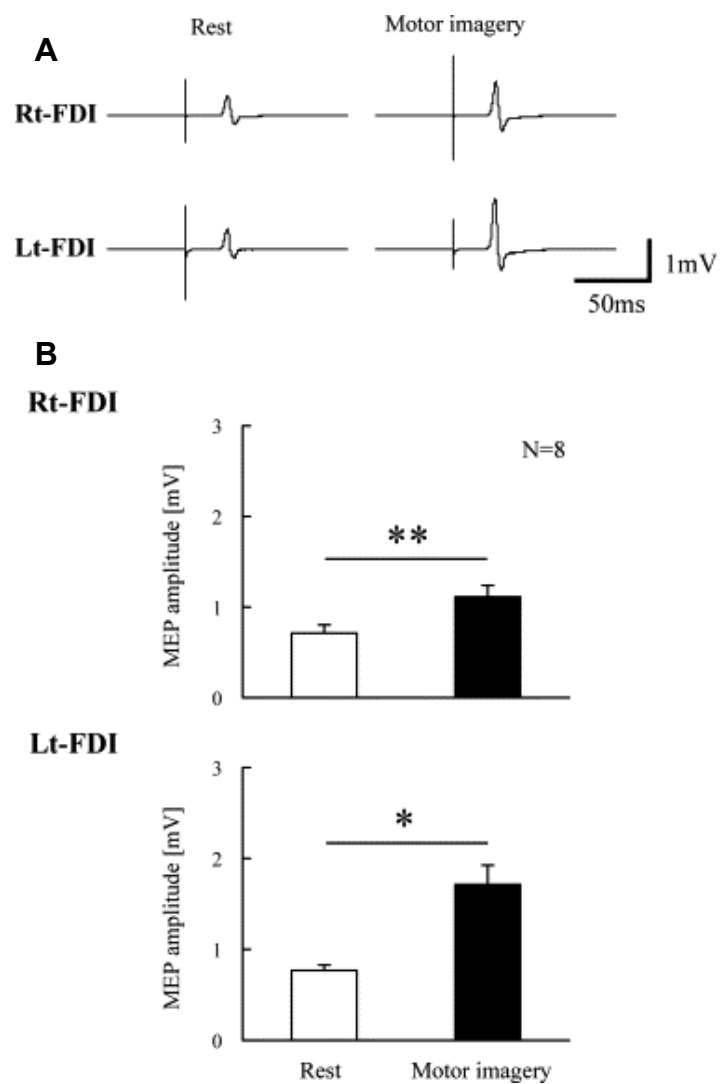


図 1-12. 運動イメージによる片側性(左手, Lt)の等尺性最大力発揮を行った際に対側 M1 および同側 M1 に対して単発の磁気刺激を行い, 被検筋(第一背側骨間筋, FDI)より記録された MEP の生波形(A)およびグループデータ(B).

片側性の力発揮をイメージした Lt および同側 M1 を磁気刺激することにより, 右手の FDI(Rt-FDI) から記録される MEP 振幅値も増大する. (Liang et al., 2008 を一部改訂)

1-3-5. 力発揮課題時における課題難度の相違による大脳の活動様相

これまでのところ、本博士論文のキーワードである「力発揮課題時における課題難度の違いによる大脳の活動様相」に関する検証例はきわめて少ない。Pearce and Kidgell (2009) は、片側性の示指外転動作を課題動作とし、モニタ上に呈示された目標強度の許容範囲に、発揮した力を示すカーソルを可能な限り一致させる力調節課題を異なる難度で行わせ、対側半球の皮質脊髄路の興奮性および皮質内抑制の度合を単発 TMS 法により検証した。課題難度は、発揮した力信号のゲインを増幅器にて調整し、ゲイン値が低い課題を易課題、ゲイン値が高い課題を難課題とした。その結果、課題難度の増加により、対側半球の皮質脊髄路の興奮性は増大するが、皮質内抑制は変化しなかった(図 1-13)。Pearce and Kidgell (2010) も同様に、片側性の示指外転動作を課題動作とし、モニタ上に呈示された目標強度の許容範囲に、発揮した力を示すカーソルを可能な限り一致させる力調節課題を異なる難度で行わせ、単発 TMS 法により、対側半球の皮質脊髄路の興奮性および皮質内抑制を検証した。課題難度は、10 秒間の一定の力発揮を行う課題を易課題、10 秒間において力を増減させる課題を難課題とし調節した。その結果、課題難度の増加により、対側半球の皮質脊髄路の興奮性は増大し、皮質内抑制は低下した。

また、Sterr et al. (2009) は、fMRI 法を用い、片側性のハンドグリップ動作を課題動作とし、視覚フィードバックを用いた力調節課題時において、課題の精確性(課題速度、力信号のゲイン、フィードバックの手法)を複合的に調節することで、難度の異なる課題を設定した。その結果、課題難度(精確性)の増加により、両側半球の PA の脳血流量が増大した。さらに、Ehrsson et al. (2000) は、PET 法を用い、片側性のハンドグリップ動作を課題動作とする力調節課題時において、要求される課題の精確性が増加することにより、両側半球の PA および SMA の脳血流量が増大することを明らかにした。

一方、本節で述べた「力発揮課題時における課題難度の違いによる大脳の活動様相」については、大脳の高次中枢および対側半球の皮質脊髄路の活動様相に着目したものが多い。そのため、同側半球の活動様相は未だ明らかになっていない。また、先行研究における課題難度を設定する際に、課題難度以外の要因(例:筋活動量、筋収縮速度)に条件間で差が生じている可能性がある。そのため、片側性の力発揮課題時における課題難度のみの要因が大脳の活動様相に及ぼす影響については、課題難度以外の要因が課題間で同等になる課題設定を行い、再度検証を行う必要がある。

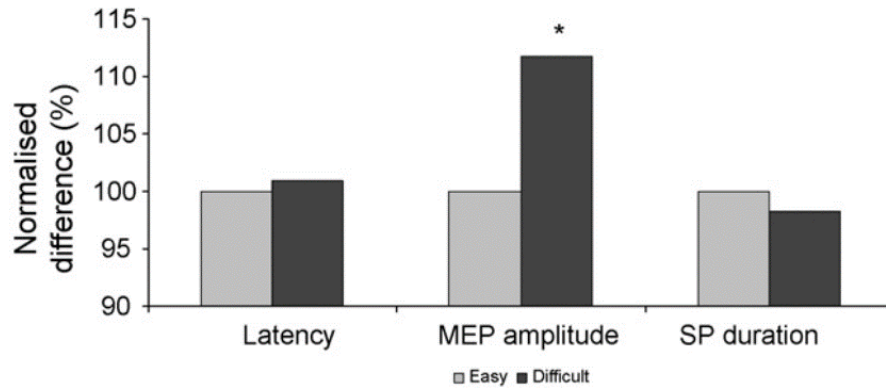


図 1-13. 片側性の力調節課題において、2 つの難度の異なる課題[易課題 (Easy)・難課題 (Difficult)]時に対側 M1 に対して単発の磁気刺激を行い、被検筋より記録された MEP の生波形。課題難度の増加により、MEP 振幅値 (MEP amplitude) は増大するが、サイレントピリオド (SP duration) は変化しない。(Pearce and Kidgell, 2009 を一部改訂)

1-3-6. 運動イメージ時の一次運動野の興奮性を増大させる要素

スポーツやリハビリテーションでは、新たな動作スキルの習得、あるいは運動パフォーマンスの向上を目的とし、実運動以外にも運動イメージを用いた運動学習が汎用されている(Feltz and Landers, 1983; Driskell et al., 1994; Murphy, 1994; Stevens and Stoykov, 2003; Fourkas et al., 2006b; de Vries and Mulder, 2007; Jeannerod and Mulder, 2007; Holmes and Calmels, 2008; Guillot et al., 2013).

運動イメージを用いた運動学習によるパフォーマンスの改善度合は、対側 M1 の賦活度合に依存する(Blefari et al., 2015) (図 1-14). Blefari et al. (2015) は、片側性の力調節課題の運動イメージ時における脳活動量と運動学習後の実運動時による力の精確性の変化率との関係を検証し、その結果、両指標に有意な相関関係があることを明らかにした。また、運動イメージの鮮明度が高いほど、対側半球の皮質脊髄路の興奮性は大きく(Williams et al., 2012)、パフォーマンスの改善率は高い(Avanzino et al., 2015) (図 1-15)。そのため、運動イメージ時には、如何に鮮明なイメージを行い、M1 を賦活させることができるかが、運動学習の出来栄を決定づけると考えられる。

しかし、運動イメージにおける大脳半球の皮質脊髄路の興奮性は、イメージする運動の実施経験もしくは熟練度に依存性がある。(Fourkas et al., 2008). Fourkas et al. (2008) は、プロテニス選手およびテニス未経験者を対象に、テニスおよび卓球、ならびにゴルフの運動イメージを行わせ、皮質脊髄路の興奮性を検証した。その結果によると、プロテニス選手の皮質脊髄路の興奮性は、いずれの運動イメージを行った場合においても安静時よりも大きかったが、テニス未経験者の皮質脊髄路の興奮性は、いずれの運動イメージを行った場合においても安静時と差は認められていない。さらに、テニス経験者の皮質脊髄路の興奮性は、テニスの運動イメージ時が卓球およびゴルフの運動イメージ時よりも大きいことは明らかにされている。Wright et al. (2018) は、バスケットボール未経験者を対象に、フリースローの運動イメージを行わせ、皮質脊髄路の興奮性を検証し、運動イメージ時の皮質脊髄路の興奮性は、コントロール条件と比較して差がないことを明らかにした。このことから、経験のない動作の習得を試みる際は、運動イメージの鮮明度が低く、M1 が賦活しないことから運動学習が停滞する可能性が考えられる。

一方、運動イメージ時に大脳半球の皮質脊髄路の興奮性を亢進させる手法として、映像で呈示された対象動作を観察する動作観察がある。実際に、大脳半球の皮質脊髄路の興奮性は、運動イメージと動作観察を同時に行うことにより、運動イメージを単一で実施するよりも増大する(Sakamoto et al., 2009a; Eaves et al., 2016) (図 1-16)。この運動イメージと動作観察の同時実施により、大脳半球の皮質脊髄路の興奮性が増大するメカニズムとして、動作の模倣や理解や供給に関連する神

経機構の関与が考えられる (Pellegrino et al., 1992; Jeannerod et al., 1995). ヒトと同じ霊長類科であるサルを対象にした研究において、従来、実運動時に賦活が確認されていた大脳の下頭頂小葉および腹側 PA の神経活動が動作観察時にも賦活することが報告された (Pellegrino et al., 1992; Jeannerod et al., 1995). これらの神経機構は、他者の行為を観察者の脳内に映出しているようにみえることから、ミラーニューロンシステムと呼称される (Jeannerod et al., 1995). そして、ヒトにおいても、ミラーニューロンシステムの活動と解釈できる脳活動が報告されている。例えば、Fadiga et al. (1995) は、TMS 法を用いた研究において、対象者に他者の動作を提示あるいは未提示時の皮質脊髄路の興奮性を比較し、動作の提示時に、大脳半球の皮質脊髄路の興奮性が増大することが示唆され、動作の観察と実行を対応づける神経機構の関与が示唆された。また、fMRI 法を用いた研究において、ヒトが他者の動作観察を行う際に、サルにおける腹側 PA と相同領域とされる下前頭回 (ブロードマン 44・45 野) が賦活することが明らかとなった (Rizzolatti et al., 1996; Iacoboni et al., 1999). さらに、Nishitani and Hari (2002) は、脳磁図を用い、他者の動作観察時および対象動作の実運動時に、下前頭回および下頭頂小葉 (ブロードマン 40 野) が賦活することを明らかにした。これらの研究知見によって、ヒトにおいてもミラーニューロンシステムと呼ぶことのできる神経機構の存在が示唆され、ミラーニューロンシステムを構成する脳領域が相互に結合していることも明らかになった (Rizzolatti et al., 2001). そして、ミラーニューロンシステムの構成領域の1つである PA は、M1 に対して興奮性修飾を与えるため、先行研究における運動イメージおよび動作観察の同時実施による大脳半球の皮質脊髄路の興奮性の増大は、動作観察を行うことで PA の活動が亢進し、その興奮により M1 の興奮性が修飾されたことに起因すると考えられる。このことから、運動イメージ時における動作観察は運動学習を促進させる手法の 1 つであることが示唆される。しかし、運動学習の対象となる動作が未経験な動作であり、かつ課題難度が高い場合、動作観察を同時に行っても運動イメージの鮮明度が低く、M1 の興奮性が亢進しない状態が生まれ、その結果として運動学習が停滞する可能性がある。

さらに、脳活動を亢進する手法として、観察対象の顔がある (Kircher et al., 2000; Uddin et al., 2005). Uddin et al. (2005) は、fMRI 法を用い、映像内にて自己 (観察者本人) と他者の顔を合成し、その両者の割合を調整することで作成された変換像 (例: 本人の顔の割合を 40%, 他者の顔の割合を 60%) を観察した際の脳活動量を検証した。その結果、変換像に本人の顔が占める割合が増加するにしたがい、下前頭回および下後頭回ならびに下頭頂小葉の脳活動量が増大することが明らかとなった (図 1-17). 下頭頂小葉はミラーニューロンシステムを構成する神経機構の領域の1つであり、当該領域は PA とも神経結合を有する (Pellegrino et al., 1992; Jeannerod et al., 1995).

そのため、本人の顔観察時には M1 に対して興奮性修飾を与える PA の興奮が増大し、大脳半球の皮質脊髄路の興奮性を亢進させる可能性がある。

これら 2 つの研究知見より、映像内にて難度の高い動作を行う他者（熟練者）の顔を観察者本人の顔と変換し、その変換像を観察しながら運動イメージを行うことで、大脳半球の皮質脊髄路の興奮性が亢進する可能性があるが未だ明らかになっていない。

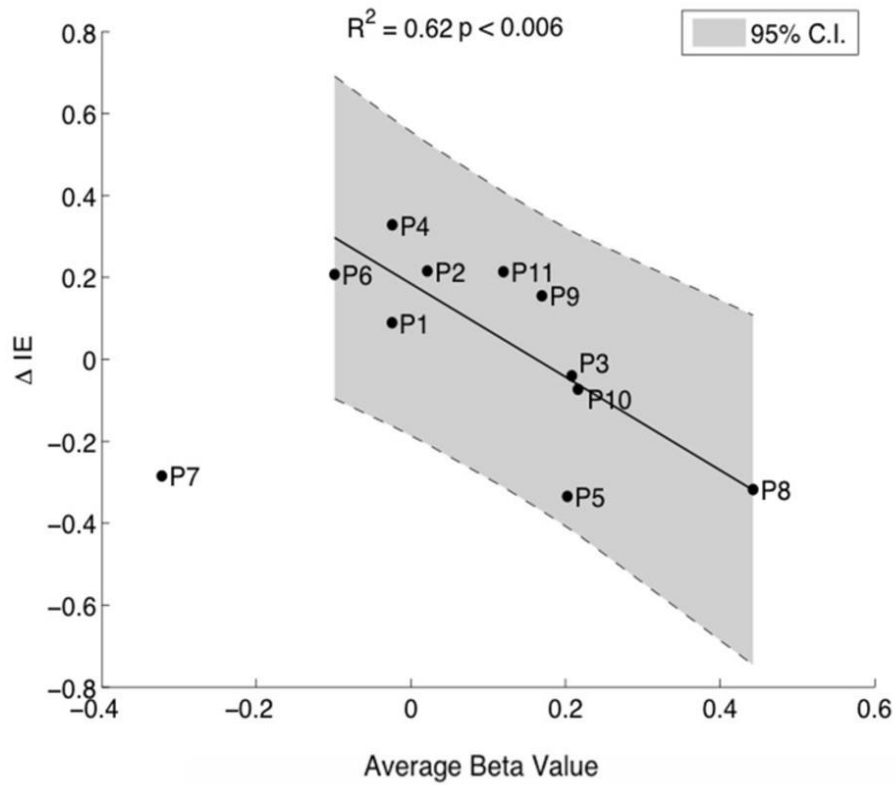


図 1-14. 片側性の力調節課題の運動イメージ時における対側半球の一次運動野の脳活動量 (Average Beta Value)と運動イメージによる運動学習後の、実運動時の力調節課題時におけるターゲットと実際に発揮した力の差分の面積の変化との関係。(Blefari et al., 2015 を一部改訂)

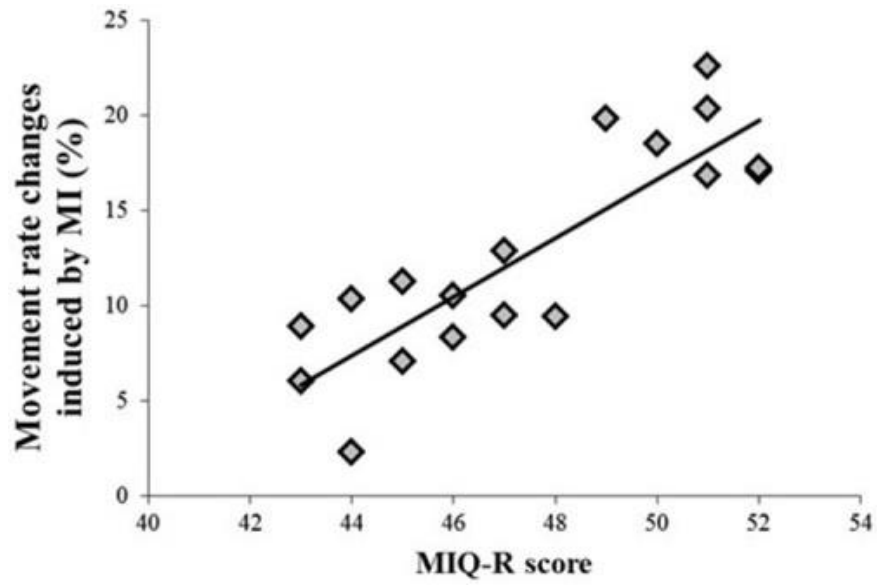


図 1-15. 運動イメージの鮮明度 (MIQ-R score) と運動学習後のパフォーマンスの改善率 (Movement rate changes induced by MI) との関係. (Avanzino et al., 2015 を一部改訂)

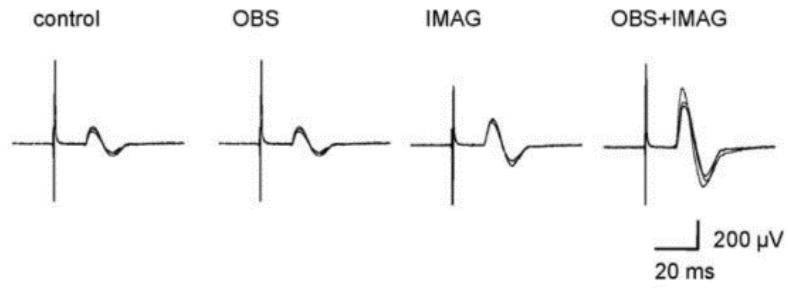


図 1-16. 安静時 (control), 動作観察 (OBS), 運動イメージ (IMAG), 動作観察および運動イメージの同時実施 (OBS+IMAG) 時にイメージする課題実施肢と対側の M1 に対して単発の磁気刺激を行い, 被検筋より記録された MEP の生波形. (Sakamoto et al, 2009 を一部改訂)

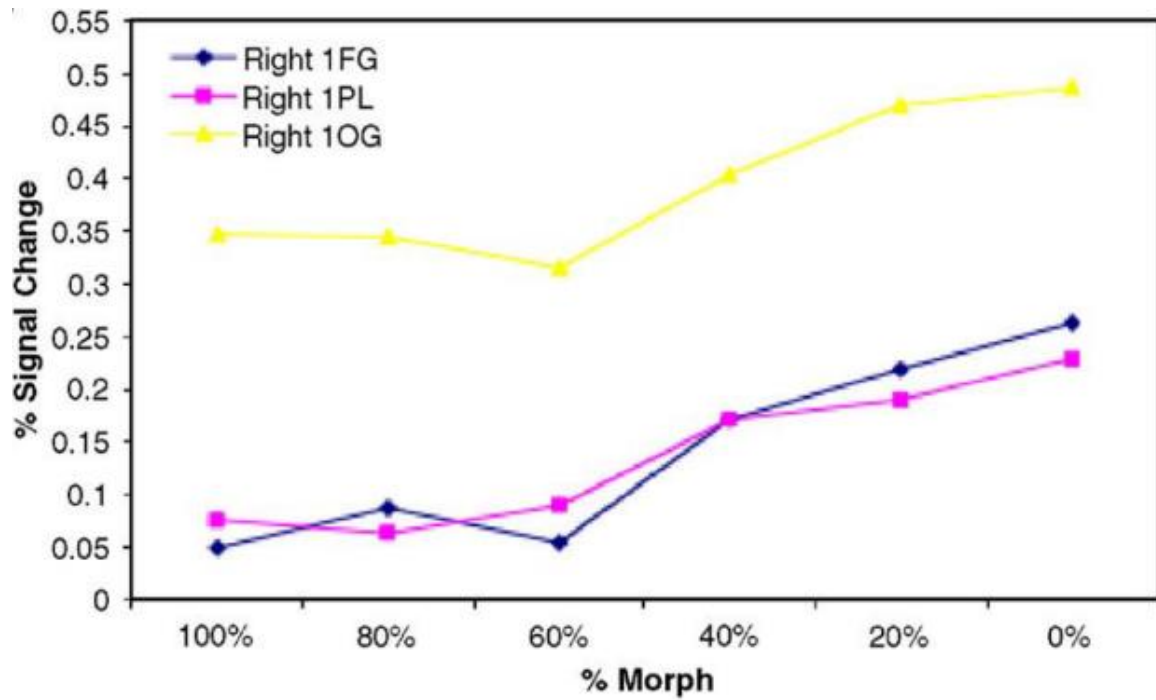
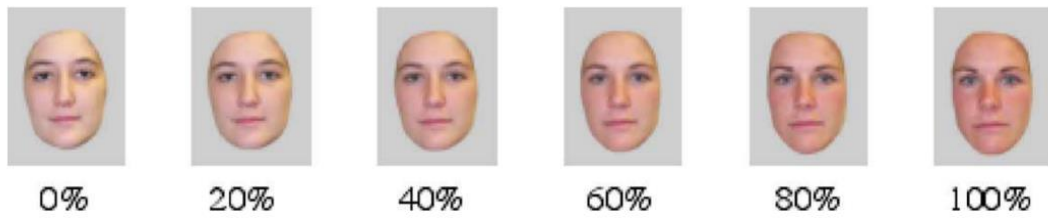


図 1-17. 観察者本人(0%)および他者(100%), ならびに本人と他者の顔の構成率(% Morph)を変化させた変換像の観察時の脳活動量(% Signal Change). (Uddin et al., 2005 を一部改訂)

1-4. 本論文の背景と目的

前節で述べた点を踏まえ、本論文では、片側性の力発揮課題時の課題難度が脳神経および筋活動様相に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、大きく3つの研究を行い、検証する。さらに、難度の高い課題に対する新たな運動学習の手法開発のため、顔変換システムを用いた動作観察および運動イメージ時における脳神経の活動様相に及ぼす影響についても1つの研究を行い、検証する。

研究 1. 片側性の力調節課題時における課題難度の違いが対側同名筋の不随意的筋活動に及ぼす影響

(検証 1) 課題難度の違いが不随意的筋活動に及ぼす影響

(検証 2) 若齢者および高齢者間の課題難度による不随意的筋活動の相違

(検証 3) 同名筋間(課題実施肢および対側肢)の筋電図の時系列波形の類似性の検証

研究 2. 片側性の力調節課題時における課題難度の違いが脳半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響

(検証 4) 実運動時における対側半球および同側半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響

(検証 5) 運動イメージ時における同側半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響

(検証 6) 実運動および運動イメージ時における同側半球の皮質脊髄路の興奮性の関係

研究 3. 片側性の力調節課題時における課題難度の違いと同側半球の一次運動野の賦活メカニズムの相違

(検証 7) 課題難度の違いが同側半球の一次運動野の皮質内抑制機構に及ぼす影響

(検証 8) 課題難度の違いが同側半球の一次運動野の皮質内促進機構に及ぼす影響

研究 4. 顔変換システムを用いた運動イメージが脳半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響

(検証 9) 本人の顔への映像内顔変換による動作観察を用いた運動イメージが皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響

第 2 章 片側性の力調節課題時における課題難度の違いが対側同名筋の不随意的筋活動に及ぼす影響

(検証 1) 課題難度の違いが不随意的筋活動に及ぼす影響

(検証 2) 若齢者および高齢者間の課題難度による不随意的筋活動の相違

(検証 3) 同名筋間(課題実施肢および対側肢)の筋電図の時系列波形の類似性の検証

2-1. 背景

前章でも述べたとおり, 片側性の随意的力発揮時において, 何も指示を与えていないにもかかわらず, 対側同名筋に UIMA が出現する. UIMA の大きさは, 随意的力発揮における筋収縮強度 (Shinohara et al., 2003), 筋収縮速度 (Bodwell et al., 2003), 筋収縮様式 (Shinohara et al., 2003), 筋疲労 (Zijdewind et al., 1998; Shinohara et al., 2003) ならびに課題の複雑性 (Bodwell et al., 2003) によって度合いが変化するが, 課題難度の違いが, UIMA に及ぼす影響は明らかになっていない. また, 高齢者は, 加齢により脳の機能が低下していることから, 若齢者と同一難度の課題を実施した場合に, UIMA が大きくなることが予想される. さらに, UIMA は, 高次中枢あるいは対側 M1 において高まった興奮が, 同側 M1 にオーバーフローして出現するという脳内神経機序を考慮すると (Carson, 2005; Zijdewind et al., 2006b), 随意的筋活動および UIMA が同名筋間に出現する最終的な神経路は異なるが, その起源は脳の同領域にあることが予想されるため (Carson, 2005; Zijdewind et al., 2006b), 同名筋間の筋電図の信号には波形類似性がある可能性がある.

そこで, 本研究では, 片側性の力調節課題時における課題難度の違いが UIMA に及ぼす影響 (検証 1), 若齢者および高齢者間の課題難度による UIMA の相違 (検証 2), 同名筋間(課題実施肢および対側肢)の筋電図の時系列波形の類似性 (検証 3), 以上 3 点を明らかにすることを目的とした.

2-2. 方法

2-2-1. 対象者

対象者は, 神経疾患の既往歴を有しない右利きの健常な若齢男性 12 名 (年齢: 21.8 ± 2.4 歳, 身長: 169.5 ± 5.8 cm, 体重: 65.5 ± 9.2 kg) および高齢男性 12 名 (年齢: 69.9 ± 5.3 歳, 身長: 164.6 ± 4.7 cm, 体重: 62.6 ± 6.9 kg) であった. 利き手は, Edinburg Handedness Inventory の評価より判定した (lateral quotient: 0.90 ± 0.11 . Oldfield, 1971). また, 対象者は, 本研究に関する知識を有さず, かつ手先の巧緻性を要する経験 (例; 卓球, ピアノ等) を有さない者を採用した. 本研究

の実験は、全ての対象者に対し、事前に実験において実施する内容を説明し、同意を得た上で行った。なお、本実験はヘルシンキ宣言に基づいたものであり、鹿屋体育大学倫理委員会によって実施を承認された。

2-2-2. 実験設定

対象者を高さ調節が可能な椅子に着座させ、測定肢位は、両腕の肩関節を外転位(約 30 度)および肘関節を軽度屈曲位、ならびに橈尺関節を回内位に保持し、左右の前腕を実験機器に固定した。実験を通して、左右手の示指を伸展位に保持するため、テーピングを用いて関節部位を固定し、示指の第 2 関節の内側部にロードセルを設置した。なお、手指の位置が変わらないように、中指、環指、小指は半円柱の機械にあるグリップを握った後にベルトで固定し、母指もベルトで固定した。また、前腕の代償動作が測定に影響することを防ぐため、対象者の前腕に吸引式固定バックを乗せて、ベルトで固定した。さらに、頭部の代償動作を防ぐために、対象者の後頭部を椅子のクッションに設置し、ベルトを用いて固定した。対象者に課題に関する視覚フィードバックを与えるために、モニタ(23.6 inch)を対象者の視線上かつ前方 1.5 m の位置に設置した。

2-2-3. 実験プロトコル

本研究における課題動作は、非利き手(左手)の等尺性示指外転動作による力調節課題とした。本実験に先立ち、左右手の最大筋力および最大筋電図振幅値(EMGmax)を取得するために、最大随意収縮(maximal voluntary contraction, MVC)を行った。準備運動として、最大下強度における力発揮を数回行わせた後、対象者は 5 秒間をかけて力を漸増させ、その後、数秒間、最大努力で力発揮を維持した。MVC は、左右手それぞれ 2 回ずつ、約 3 分間の休憩を挟み行った。各手における 2 回の MVC による筋力値の間に、5%以上の差があった場合、追加の試行を行った。そして、左右手それぞれの最大値を各対象者の代表値とし、後に示す分析の対象とした。

次に、課題難度の違いによる UIMA の度合を評価するために、対象者に片側性の力調節課題を行わせた。対象者には力調節課題を行う左手に関する指示のみを与え、UIMA を検出する右手に関する指示は与えなかった。そして、UIMA は、右手の表面筋電図より評価した。力調節課題の目標強度は、MVC の 20%、40%、60%、80%で統一した。対象者が発揮した力は、モニタ上にカーソル表示し、モニタの左端から右端に向かって移動するように設定した。課題難度は、目標値の許容範囲を変化させることで調節し、2 つの難度の異なる課題を設定した(易課題・難課題)。易課題は、許容範囲を目標強度 \pm 7%とし、難課題は、許容範囲を目標強度 \pm 2%とした(図 2-1)。対象者

は、発揮した力がモニタに表示された目標値の許容範囲に合うように、3秒間をかけて力を漸増させ、目標強度が60% MVC 以下の場合は約12秒間、80% MVC の場合は約6秒間、力発揮を維持した。データ取得前に、対象者に数回、力調節課題を行わせた後、測定を行った。また、対象者には力調節課題を行う左手以外の他肢は、安静状態を維持するように指示を与えた。なお、8種類のUIMAの記録条件(2課題難度×4目標強度)は、各試行間に最低3分間の休憩を挟んで、ランダムに行った。

2-2-4. 評価項目

左右手それぞれの発揮した力は、ロードセル(LURA-SA1; Kyowa, Tokyo, Japan)によって検出した。そして、ロードセルで検出した力信号は、100 Hz のローパスフィルタをかけた後に増幅した(DPM-751A, Kyowa, Japan)。

筋活動量を定量化するために、表面筋電図の測定を行った。筋電図(electromyogram, EMG)は、両手の第一背側骨間筋(first dorsal interosseous muscle, FDI)の筋腹近辺および示指基節骨基部に表面電極(銀/塩化銀, 直径:5 mm, 電極中心間距離:20 mm)を貼付し、双極誘導にて導出した。電極の装着は、皮膚抵抗を減らすために電極貼付部位の皮膚表面を生体用のサンドペーパーで擦り、アルコール綿で入念に清拭した後、乾燥させてから、粘着カラーを用いて貼付した。また、アース電極(接地電極)は、尺骨の茎状突起に貼付した。得られた筋電図信号は、5-1,000Hz のバンドパスフィルタをかけた後、増幅した(gain×1000, MEG-6108; Nihon Kohden, Japan)。力および筋電図信号は、アナログデジタル(A/D)変換器(Power Lab 16 s; ADInstruments, Sydney, Australia)を用いて、2,000 Hz のサンプリング周波数にて、パーソナルコンピュータのハードディスクに記録した。なお、以下の分析は、MATLAB(R2011b, MathWork, Natick, USA)を用いて行った。

2-2-5. データ処理

左右手での MVC 発揮中の最大トルクの安定した 500 ms 区間の値、およびその区間の二乗平均平方根(root mean square, RMS)値を、それぞれ MVC および筋活動量として評価した。力調節課題中の両手の筋活動量は、左手の発揮した力が安定した、少なくとも4秒間以上の解析区間における RMS 値を算出し、MVC 時の値で正規化することで、相対値(% EMGmax)に変換した。また、力調節課題時において発揮した力の変動を評価するため、上述の解析区間における左手で発揮した力の平均値により、その標準偏差を除いた値である変動係数(coefficient of variation, CV)

を算出した。さらに、課題難度の増加による UIMA の大きさの変化率を、若齢者および高齢者間で評価するため、易課題時の右手の筋活動量を基準に、難課題時の右手の筋活動量の変化率を目標強度ごとに算出した(式)。

(式) 課題難度の増加による UIMA の変化率 = (難課題時の右手の筋活動量 - 易課題時の右手の筋活動量) / 易課題時の右手の筋活動量 × 100 (%)。

次に、片側性の力調節課題時における同名筋(課題実施肢および対側肢)間の筋電図の波形類似性の解析手法について述べる。両信号の時系列波形の類似性を評価するために、相互相関関数による相関係数の算出を先行研究の手続きに則り、以下のように行った(Yoshitake et al., 2008, 2017; Yoshitake and Shinohara, 2013)。まず、課題実施肢(左 FDI)および対側肢(右 FDI)の筋電図に全波整流処理を施した(rectified EMG, rEMG)。そして、得られた rEMG のデータは、時間ずれなしの 8 次バターワースフィルタ(< 5 Hz)により高周波帯域成分を除去して平滑化し、さらに、最小二乗法より算出した傾きを差し引いた。時間分解能は全ての課題において、0.0005 秒であった。算出された相関係数においては、時間ずれが ± 100 ms 範囲における、95%信頼区間の明らかな極値(CCFpeak)を採用し、CCFpeak が得られた時間ずれも導出した。しかし、EMG 振幅値が相対的に小さい場合、筋電図の信号対雑音比との関係において、rEMG 間の CCF による相関係数算出時の信頼性および正確性が乏しくなる可能性がある。よって、本研究では、UIMA の大きさが、10% EMGmax 以上のデータを解析の対象とした。

2-2-6. 統計処理

若齢者および高齢者間の左右手の MVC 値の比較には、対応のない t 検定を用いた。力調節課題時における左手の筋活動量および力の CV、ならびに右手の筋活動量について、反復測定による 3 元配置分散分析(2 年齢 × 2 課題難度 × 4 目標強度)を用いて、主効果および交互作用を確認した。課題難度の増加による UIMA の大きさの変化率は、反復測定による 2 元配置分散分析(2 年齢 × 4 目標強度)を用いて、主効果および交互作用を確認した。分散分析の結果、有意差を検出した場合のみ、Bonferroni の多重比較法を用いて下位検定を行った。また、差の程度を確認するために効果量(effect size, ES)を算出した。対応のある t 検定を適用した変数については Cohen's *d* を、反復測定を用いた変数については偏イータ 2 乗(partial eta squared, partial η^2)をそれぞれの ES として求めた。全ての統計処理は、統計処理ソフト(SPSS Statistics 22; IBM, Tokyo, Japan)を用いて解析し、有意水準は危険率 5%未満とした。結果は、本文および表中には平均値 ± 標準偏差で表記した。

2-3. 結果

2-3-1. 若齢者および高齢者の最大筋力

対応のない t 検定の結果、左手の MVC 値は、若齢者が高齢者(若齢者: 53.6 ± 22.1 N, 高齢者: 32.6 ± 6.7 N)よりも大きく [$t(22) = 3.151, P = 0.005, \text{Cohen's } d = 1.287$], 右手の MVC 値も若齢者が高齢者(若齢者: 63.7 ± 17.0 N, 高齢者: 51.6 ± 15.3 N)よりも大きかった [$t(22) = 1.832, P = 0.031, \text{Cohen's } d = 0.748$]

2-3-2. 随意的に発揮した力の変動係数および随意的筋活動量

表 2-1 および表 2-2 は、若齢者および高齢者の、各目標強度における解析区間の平均値で評価された、左手で発揮された力の CV および筋活動量を示している。年齢×課題難度×目標強度の反復測定による 3 元配置分散分析の結果、左手で発揮された力の CV に、交互作用 [$F(3,12) = 0.537, P = 0.465, \text{partial } \eta^2 = 0.003$] および課題難度 [$F(1,14) = 0.635, P = 0.427, \text{partial } \eta^2 = 0.004$] の主効果は認められなかったが、年齢 [$F(1,14) = 22.298, P < 0.001, \text{partial } \eta^2 = 0.020$], 目標強度 [$F(3,12) = 41.454, P < 0.001, \text{partial } \eta^2 = 0.061$] に有意な主効果が認められた。さらに、年齢×課題難度×目標強度の反復測定による 3 元配置分散分析の結果、左手の筋活動量には、交互作用 [$F(3,12) = 0.601, P = 0.615, \text{partial } \eta^2 < 0.001$] および課題難度 [$F(1,14) = 0.289, P = 0.592, \text{partial } \eta^2 < 0.001$], 年齢 [$F(1,14) = 0.63, P = 0.589, \text{partial } \eta^2 < 0.001$] の主効果は認められなかったが、目標強度 [$F(3,12) = 149.040, P < 0.001, \text{partial } \eta^2 = 0.721$] に有意な主効果が認められた。

2-3-3. 対側同名筋の不随意的筋活動に対する課題難度・目標強度・年齢の影響

図 2-2 は、80% MVC の目標強度による力調節課題時の、対象者 1 名が左手で発揮した力および筋電図の生波形、ならびに右手の力および筋電図の生波形の代表データを示したものである。

また、図 2-3 は、各要因による右手の筋活動量のグループデータを示したものである。年齢×課題難度×目標強度の反復測定による 3 元配置分散分析の結果、交互作用は認められなかったが、課題難度 [$F(1,14) = 4.013, P = 0.047, \text{partial } \eta^2 = 0.051$], および年齢 ($F(1,14) = 4.776, P = 0.031, \text{partial } \eta^2 = 0.072$), ならびに目標強度 ($F = 12.544, P < 0.001, \text{partial } \eta^2 = 0.173$) の主効果が認められた。事後検定の結果、UIMA は難課題が易課題よりも 47.3%大きく ($P = 0.047, \text{Cohen's } d = 0.281$, 図 2-3B), 高齢者は若齢者よりも 44.1%大きかった ($P = 0.031, \text{Cohen's } d = 0.206$, 図 2-3C)。さらに、不随意的筋活動は、80% MVC が他の強度よりも大きく ($P < 0.049$,

Cohen's $d > 0.497$, 図 2-3D), 60% MVC は 20% MVC よりも大きかった ($P < 0.001$, Cohen's $d = 0.642$, 図 2-3D).

2-3-4. 課題難度の増加による不随意的筋活動の増加率

図 2-4 は, 各目標強度における, 課題難度の増加による右手の筋活動量の変化率を示したものである. 年齢×目標強度の反復測定による 2 元配置分散分析の結果, 不随意的筋活動の相対的变化率に交互作用および主効果は認められなかった ($P > 0.499$, partial $\eta^2 = 0.012$, 図 2-3D).

2-3-5. 同名筋間の筋電図の時系列波形の類似性

同名筋間(課題実施肢および対側肢)の時系列波形の類似性を示す CCF_{peak} の算出にあたっては, 右手の筋活動量が 10% EMG_{max} 以上であったデータを解析対象とした. その結果, 8 名の対象者から取得した 17 例(易課題 5 例, 難課題 12 例)について解析を行った.

図 2-5 は, 力調節課題時における同名筋の筋電図波形間の CCF によって算出された係数を示したものであり, 太線は全データの平均値, 細線は各データを示している. 17 例中 14 例において, 明白な正の極値が認められた. その極値は 0.38 であった (0.18–0.56, $P < 0.001$). また, そのピークが発現するのは, 2 信号が 28.12 ± 39.49 ms の時間ずれを生じたときであった. その時間ずれは有意に正の値を示した ($P < 0.001$). この CCF の正の時間ずれは, 随意的筋活動が UIMA よりも時間的に先行して生じていることを意味している.

2-4. 考察

本章では, 片側性の力調節課題時において, 目標強度の許容範囲を調整することで, 2 つの難度の異なる課題(易課題・難課題)を設定した. そして, 片側性の力調節課題時における課題難度の違いが UIMA に及ぼす影響(検証 1), 若齢者および高齢者間の課題難度による UIMA の相違(検証 2), 同名筋間(課題実施肢および対側肢)の筋電図の時系列波形の類似性(検証 3), 以上 3 点を明らかにすることを目的とした. それにより得られた知見は, 以下の通りであった.

片側性の力調節課題時の課題難度の増加により UIMA は増大する. 同一課題難度における UIMA は, 高齢者が若齢者よりも大きい. UIMA の大きさに関して, 課題難度, 年齢, 収縮強度の交互作用は認められなかった. そのため, 課題難度は, 年齢および収縮強度と独立して, UIMA を増大させることが示唆された. また, 同名筋間(課題実施肢および対側肢)の筋電図の時系列波形の類似性がみられたことから, 同名筋間の α 運動ニューロンに対する共通入力(common drive)の

存在が示唆された。

本研究により得られた知見について考察を行う前に、課題難度と意味合いを同じく捉えられる課題の複雑性について概論し、双方の相違を明確にする。Bodwell et al. (2003)は、主課題と副課題で構成される二重課題(dual task)を用い、UIMA との関係を検証した。結果、片側性の手指タッピング課題(主課題)と認知課題(副課題)による二重課題実施時には、主課題の単一実施時と比較して、UIMA が増大する。二重課題では異なる性質を有する複数課題を同時に実施することから、課題難度ではなく、むしろ、課題の複雑性によって、UIMA が増大したと考えるのが妥当である。Baliz et al. (2005)は、片側性の力調節課題時に、機械的外乱刺激を課題実施肢に対して付与すると、外乱刺激がない場合と比較して、UIMA が増大することを報告した。この実験設定では、課題難度ではなく、外乱刺激に拮抗しながらも、一定の目標強度に対して発揮した力を維持しなければならないため、筋活動量の増大により UIMA が増大したと考えられる。また、片側性の手指タッピング課題時に、タッピング頻度(筋収縮速度)を増加させると、頻度が低い場合と比較して、UIMA が増大する(Bodwell et al., 2003)。同一負荷であっても筋収縮速度の増加に伴い、運動単位の発火頻度は増加し、筋活動量が増大する(Büdingen and Freund, 1976)。UIMA は随意的筋活動量に伴い増大することから(Shinohara et al., 2003)、Bodwell et al. (2003)が確認した UIMA の増大は、課題難度の増大によるものではなく、単に筋活動量の増大によって誘発された可能性が高い。一方、本研究における実験設定(易課題・難課題)では、両課題の課題数および随意的筋活動量も同等でありながら、課題難度のみが異なるため、片側性の随意的力発揮における課題難度と UIMA との関連性を検証することに適したものであったと考える。

UIMA は、大脳の高次中枢あるいは課題実施肢と対側の M1 において高まった興奮が同側の M1 に伝搬し、その興奮が対側同名筋に伝搬することによって生じる(Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b)。また、UIMA の大きさと、両側 M1 の神経活動の度合には関連性があることから(Sehm et al., 2010)、同側 M1 の興奮の度合が、UIMA の大きさの決定因子であるという仮説は妥当であると示唆される。さらに、Sterr et al. (2009)は、fMRI 法を用い、片側性の力調節課題時における課題難度の増加により、両側半球の PA の神経活動が、低難度の課題実施時と比較して増大することを報告した。Ehrsson et al. (2000)は、PET 法を用い、精確な力調節が要求される片側性の力発揮課題時に、両側半球の PA および SMA の脳血流量が増大することを明らかにした。大脳の高次中枢領域である SMA および PA は、運動の企画・立案において主たる役割を担う(Ehrsson et al., 2000)。したがって、本研究において、課題難度の増加により UIMA が増大した要因として(図 2-3B)、難課題は易課題よりも要求される力調節の精確性が高いことから、運動の計画・立案を担う高

次中枢の興奮が高まることで、亢進した同側 M1 の興奮が骨格筋に伝搬したことに起因すると考えられる。

さらに、課題難度の増加による UIMA の増大は、努力度および注意度といった認知的要求度も増加に起因する可能性がある。認知的要求度が高まると、自律神経系の 1 つである交感神経の活動に影響を与える心理的ストレスが増大する(Herman and Cullinan, 1997)。そして、交感神経の活動が増大すると、大脳の皮質内抑制が低下し、皮質脊髄路の興奮性が増大する(Buharin et al., 2013, 2014)。したがって、難課題は易課題と比較して求められる力調節の精確性が高いことから、心理的ストレスにより交感神経の活動が亢進し、同側半球の皮質内抑制が低下した結果、皮質脊髄路の興奮性が高まることで UIMA が増大したと考えられる。

本研究において、高齢者の UIMA は、課題難度の要因とは独立して、若齢者よりも大きかった(図 2-3C)。一方、高齢者は若齢者とは異なり、最大努力による力発揮時に骨格筋を最大収縮させることができない場合がある(Yue et al., 1999; Klass et al., 2007)。本研究で用いた力調節課題の目標強度は、MVC によって発揮された筋力値の相対的強度(20%, 40%, 60%, 80% MVC)を用いたことから、目標強度に対する高齢者の実際の筋収縮強度は、若齢者と比較して相対的に低い可能性がある。しかし、本研究の結果は、高齢者の収縮強度が若齢者よりも相対的に低い場合においても、高齢者の UIMA が、若齢者よりも高いことを示唆する。ただ、高齢者の UIMA が、若齢者よりも増大した要因は本研究の結果からは解明できない。しかし、先行研究によって得られた知見より、以下の 2 つのメカニズムの関与が考えられる。

1 つ目のメカニズムとして、加齢による脳の解剖学および機能的変化に起因する代償的な神経活動が挙げられる。加齢により脳の萎縮や機能低下が生じる(Allen et al., 1991; Weis et al., 1993; Sullivan et al., 2002; Suganthi et al., 2003; Salat et al., 2005)。しかし、高齢期においても実行機能を高く維持するために脳機能の低下が生じたとしても、その情報処理を担っていた脳部位の残存する神経を効率的に動員することに加え、情報処理の過程で従来は活動していなかった他の大脳皮質および大脳皮質下領域の神経を動員し(Mattay et al., 2002)、低下した脳機能のネットワークを再構築する代償機能を働かせることがある(Stern, 2002)。事実、fMRI 法や PET 法といったニューロイメージング法の発達により、加齢による脳の代償機能の存在が明らかにされている。例えば、高齢者は若齢者と同一課題を実施している際の脳活動量が大きいことや、若齢者においては賦活しない高次中枢(SMA・PA)領域を含む前頭前野の脳活動が動員される(Calautti et al., 2001; Godde and Voelcker-Rehage, 2017; Godde et al., 2018)。よって、UIMA の発現の機序を考えると、加齢に伴う代償機能による高次中枢の神経活動の増大が、UIMA の増加に関連している可能性

がある。

2 つ目のメカニズムとして、加齢による大脳の解剖学的変化による半球間抑制の低下が挙げられる。加齢による脳の活動様相の最も代表的なパターンが、若齢者で見られる半球優位の脳活動から両側性の脳活動への変化である (Cabeza, 2002)。若齢者においては、片側性の随意的力発揮時に対側半球が賦活した際、同側半球の脳活動は脳梁を介した半球間の抑制機能により抑えられ、対側同名筋の UIMA は抑制される (Meyer et al., 1995, 1998)。しかし、加齢により、脳梁の脱髄および容積の減少が起こることから、半球間抑制の機能は低下し、同側半球も賦活する (Allen et al., 1991; Weis et al., 1993; Sullivan et al., 2002; Suganthy et al., 2003; Salat et al., 2005)。よって、半球間の抑制機能低下が、加齢による UIMA の増大に関連していることが示唆される。

片側性の力調節課題時における同名筋間 (課題実施肢および対側肢) の筋電図の時系列波形の類似性を評価するため、CCF による相関係数を算出した。その結果、相関係数の有意な正の極値および正の時間ずれが認められた (図 2-5)。このことは、随意的筋活動が UIMA よりも時間的に先行して生じ、さらに、脊髄上位レベルから対側および同側 α 運動ニューロンへの共通入力存在を示唆する。一方、Mayston et al. (1999) は、本研究と同じく、片側性の力調節課題時に、表面筋電図法によって随意的筋活動および UIMA を取得し、両信号間の時系列波形の類似性を CCF により検証したが、相関係数の有意な極値を検出しておらず、共通入力存在を否定している。本研究の知見と相反する結果が生じた要因として、CCF による相関係数を算出するまでの筋電図の事前処理の手続きの相違が考えられる。Mayston et al. (1999) は、CCF を用いた相関係数の算出にあたって、iEMG を用いたのに対し、本研究では rEMG を用いた。脊髄上位レベルからの α 運動ニューロンに対する共通の入力を反映する低周波帯域 (< 5 Hz) の信号は、表面筋電図法による筋活動計測時に、生体信号への妨害ノイズの混入およびアーチファクトの処理を目的としたハイパスフィルタにより除去される。つまり、筋電図の低周波帯域の変動は、iEMG からは検出することができない。一方、運動単位の発火頻度における低周波帯域の共通の変動は、全波整流処理およびローパスフィルタ処理を施した筋電図信号内に確認される (Negro et al., 2009; Yoshitake and Shinohara, 2013b)。したがって、表面筋電図法を用い、同名筋の筋活動における共通入力存在を検証する際には、全波整流処理が不可欠であったと考える。

本研究において、同名筋間の筋電図波形より、相関係数の有意な正の極値および正の時間ずれが確認されたことは、脊髄上位レベル (大脳中枢) から、対側および同側の α 運動ニューロンに対する共通入力存在し (De Luca et al., 1982)、高次中枢あるいは対側 M1 において高まった興奮が、同側 M1 に伝搬することによって、UIMA が出現した可能性を示唆するものである (Zijdewind et

al., 2006a). また, 高次中枢の興奮が同側 M1 に直接伝搬して, UIMA を誘発するのであれば, CCFpeak の時間ずれは生じないはずである. しかし, 本研究において算出された CCFpeak の時間ずれは 28.12 ± 39.49 ms であり, さらに, 大脳半球間の信号伝達時間 (-16 ms) と類似したものであった (Barnett and Corballis, 2005). この結果より, UIMA は, 高次中枢の興奮が直接的に同側 M1 に伝搬したのではなく, むしろ, 対側 M1 の興奮が脳梁を介して伝播し生じた可能性が高い.

2-5. 小括

本章では, 片側性の力調節課題時において, 目標強度の許容範囲を調整することで, 2 つの難度の異なる課題 (易課題・難課題) を設定した. そして, 片側性の力調節課題時における課題難度の違いが不随意的筋活動に及ぼす影響 (検証 1), 若齢者および高齢者間の課題難度による不随意的筋活動の相違 (検証 2), 同名筋間 (課題実施肢および対側肢) の筋電図の時系列波形の類似性 (検証 3), 以上 3 点を検証した.

その結果,

1. 片側性の力調節課題時における課題難度の増加により不随意的筋活動は増大すること
2. 同一課題難度における不随意的筋活動は, 高齢者が若齢者よりも大きくなるが, 課題難度の増加による不随意的筋活動の変化率には若齢者および高齢者間で差はないこと
3. 同名筋間 (課題実施肢および対側肢) の筋電図の時系列波形の類似性があること

が明らかとなり, 表面筋電図法による間接的な評価ではあるが, 片側性の力調節課題時における課題難度の増加により, 大脳の興奮が増大する可能性が示唆された.

※本章は, 「Watanabe H, Kanehisa H, Yoshitake Y (2017) Unintended activity in homologous muscle during intended unilateral contractions increases with greater task difficulty. *Eur J Appl Physiol* 117:2009–2019」を一部編集・転載したものである.

表 2-1. 片側性の力調節課題時における課題実施肢で発揮した力の変動係数(CV)

目標強度		発揮した力の CV			
		20%	40%	60%	80%
若 齡 者	難課題	2.61 ± 0.70	3.51 ± 1.65	3.06 ± 1.36	3.33 ± 1.63
	易課題	2.41 ± 0.85	3.23 ± 1.22	3.18 ± 1.05	3.54 ± 1.21
高 齡 者	難課題	3.29 ± 1.35	3.77 ± 1.14	4.23 ± 1.57	3.14 ± 0.90
	易課題	3.29 ± 1.24	3.08 ± 1.53	3.79 ± 1.89	3.19 ± 1.52

結果は, 平均値 ± 標準偏差で示している.

表 2-2. 片側性の力調節課題時における課題実施肢の筋活動量 (aEMG)

目標強度		aEMG (% EMGmax)			
		20%	40%	60%	80%
若齢者	難課題	21.74 ± 9.86	53.38 ± 21.59	72.24 ± 27.50	83.90 ± 23.28
	易課題	22.10 ± 9.79	51.15 ± 18.76	72.82 ± 25.40	81.49 ± 16.09
高齢者	難課題	28.96 ± 6.26	60.12 ± 15.54	87.15 ± 11.34	97.67 ± 12.60
	易課題	29.02 ± 4.99	59.12 ± 13.71	84.71 ± 11.14	94.75 ± 10.43

結果は, 平均値 ± 標準偏差で示している.

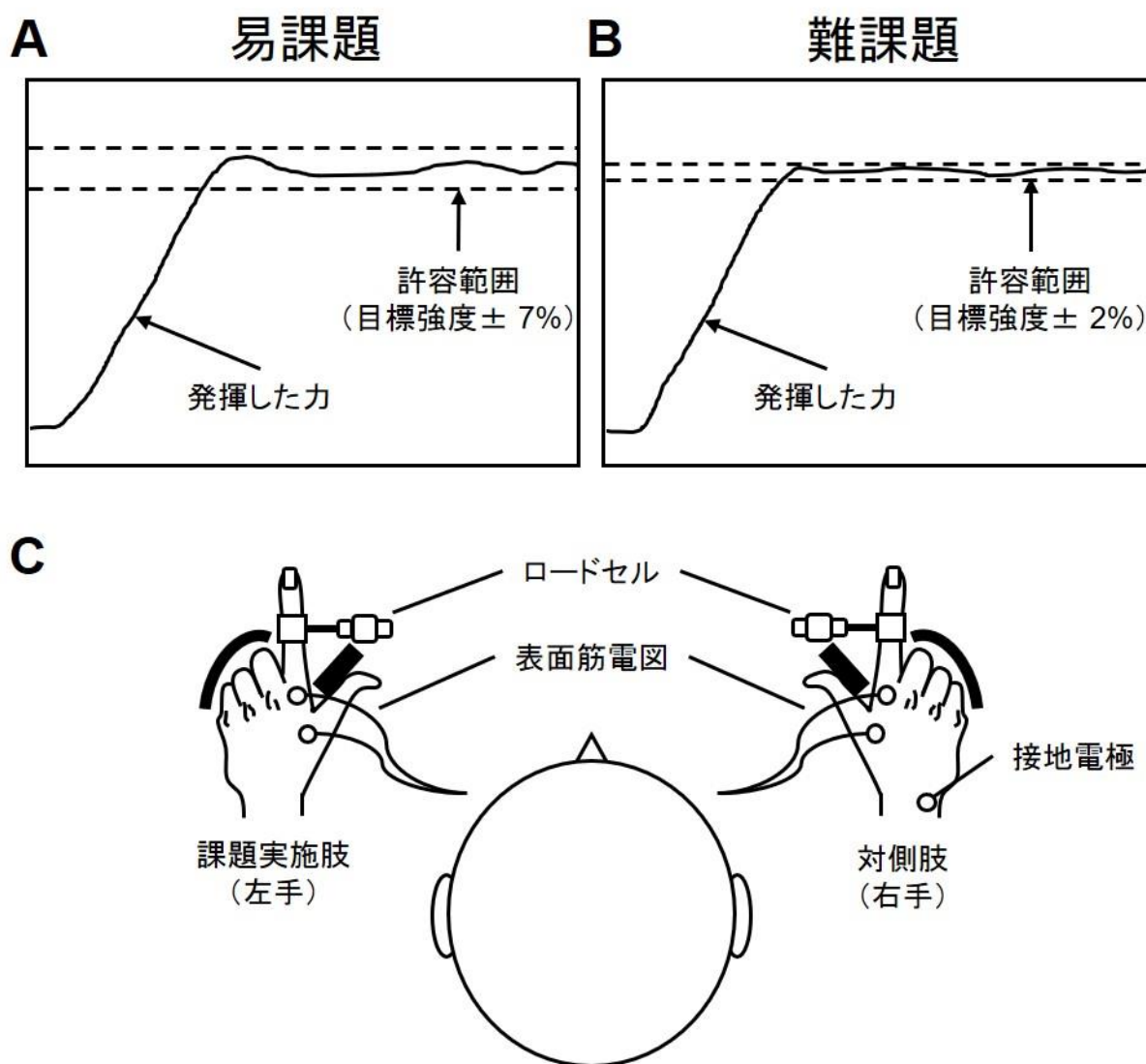


図 2-1. 片側性の力調節課題の模式図

A. 易課題のモニタ表示画面, B. 難課題のモニタ表示画面, C. 実験セットアップを記載している.

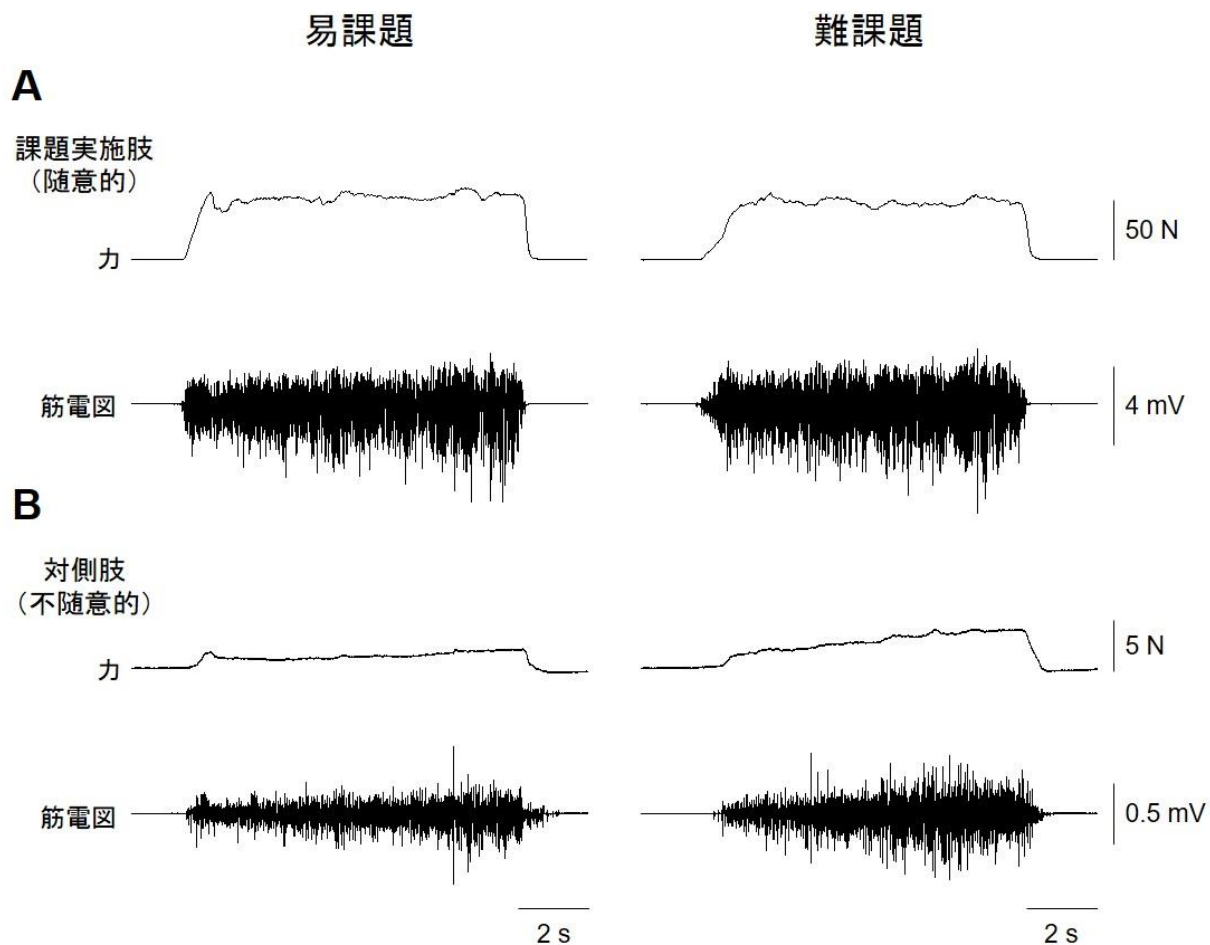


図 2-2. 片側性の力調節課題時における課題実施肢(A)および対側肢(B)にて計測された力および筋電図の代表例。

課題実施肢にて計測された力および筋活動量は易課題および難課題間で同等であるのに対して、対側肢にて計測された不随意的な力および筋活動量は、難課題が易課題と比較して、大きいことが分かる。

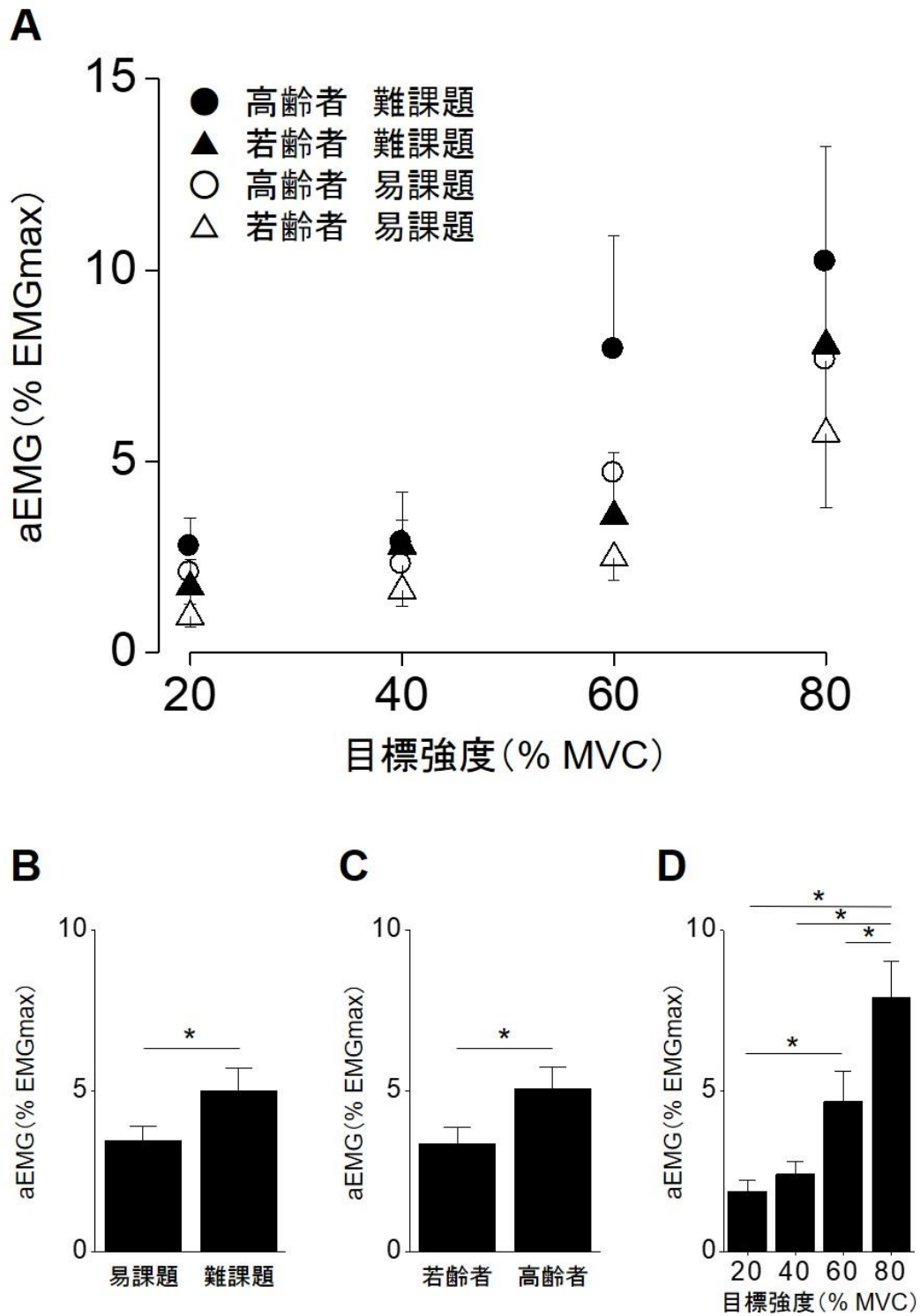


図 2-3. 片側性の力調節課題時における計測された対側肢の不随意的筋活動量。

A. 各目標強度における若齢者および高齢者の各課題時の不随意的筋活動量, B. 易課題および難課題の不随意的筋活動量の比較, C. 若齢者および高齢者の不随意的筋活動量の比較, D. 各目標強度の不随意的筋活動量の比較. 結果は, 平均値 \pm 標準誤差で示している. * は, 危険率 5%未満を示す.

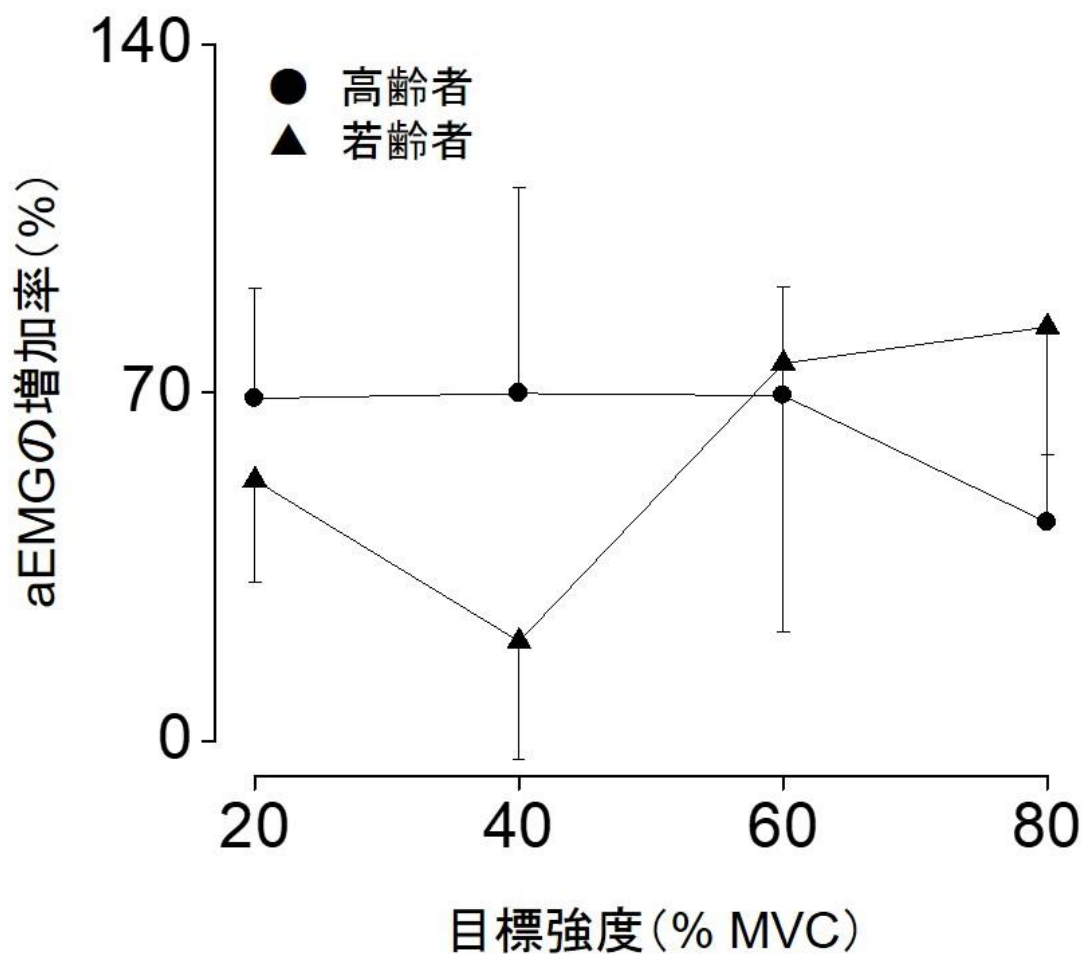


図 2-4. 片側性の力調節課題時における各目標強度における, 課題難度の増加による右手の筋活動量の相対的変化率.

結果は, 平均値 ± 標準誤差で示している.

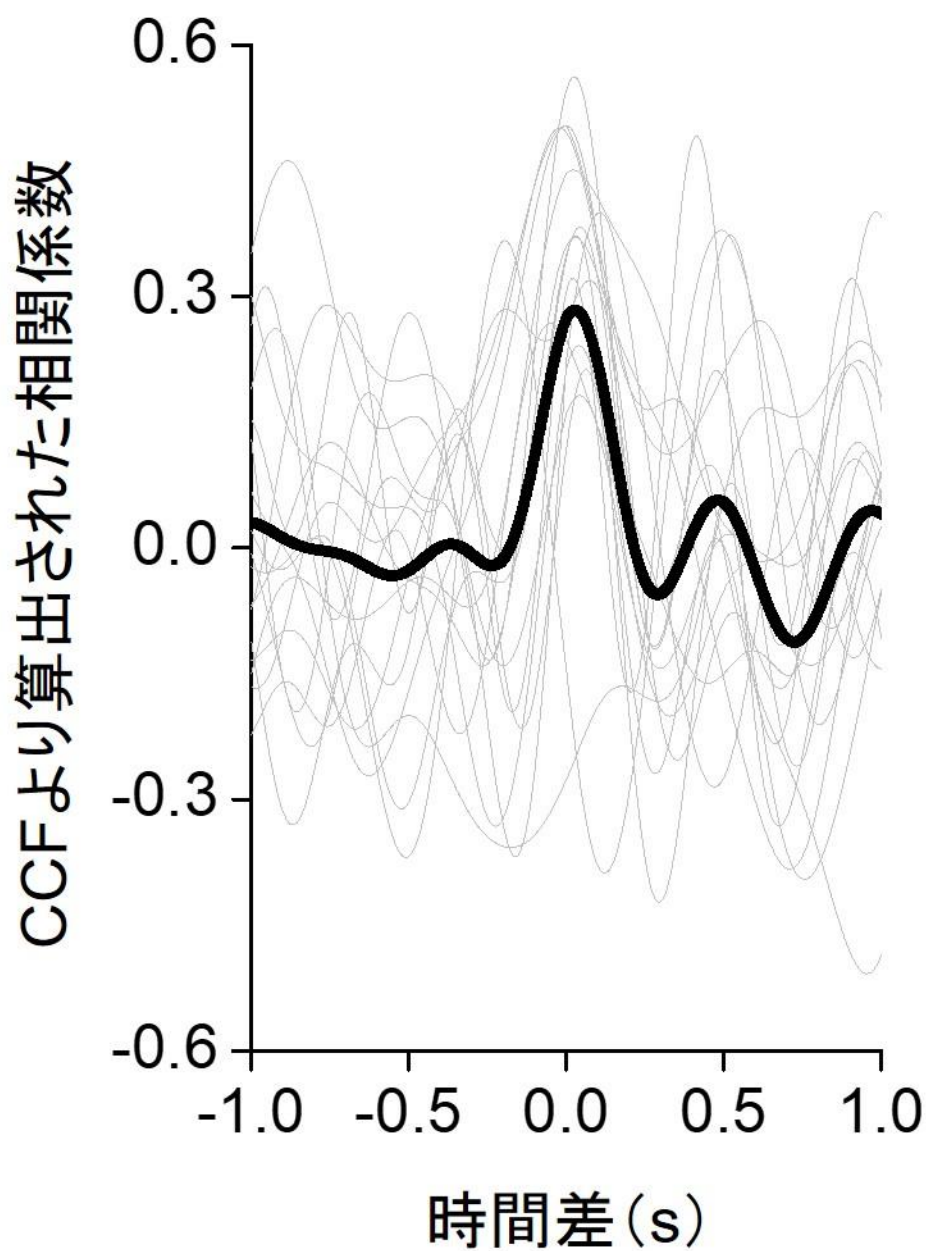


図 2-5. 片側性の力調節課題時における同名筋間(課題実施肢および対側肢)の筋電図波形の相互相関関数によって算出された相関係数.

太線(黒色)は解析に用いた 17 例のデータの平均値, 細線(灰色)は各データを示している. 時間差 0 ms 付近に CCF によって算出された相関係数の極値が存在していることが分かる.

第 3 章 片側性の力調節課題時における課題難度の違いが大腦半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響

(検証 4) 実運動時における課題難度の違いが対側半球および同側半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響

(検証 5) 運動イメージ時における課題難度の違いが同側半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響

(検証 6) 実運動および運動イメージ時における同側半球の皮質脊髄路の興奮性の関係

3-1. 背景

研究 1 において、片側性の力調節課題時における課題難度の増加により、UIMA が増大することを明らかにした。そして、その脳内神経機序として、大腦の高次中枢において高まった興奮が、対側 M1 より脳梁を介して同側 M1 へオーバーフローしたことを可能性として挙げた (Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b)。しかし、研究 1 の結果は、課題難度と大腦の活動様相の関係性を UIMA の大きさより間接的に評価しただけにすぎず、実際に大腦の興奮が高まっているのかは不明である。

実際に動作および筋活動を伴う実運動に対し、動作および筋活動を伴わず、身体動作を想起する運動イメージが (Jeannerod, 2001)、スポーツ分野 (Feltz and Landers, 1983; Driskell et al., 1994; Murphy, 1994; Holmes and Calmels, 2008; Guillot et al., 2013) やリハビリテーション分野 (Stevens and Stoykov, 2003; Fourkas et al., 2006; de Vries and Mulder, 2007; Mulder, 2007) におけるパフォーマンスの改善手法として用いられている。また、実運動および運動イメージの脳内神経機序は類似する (Hanakawa et al., 2008)。そのため、実運動により片側性の力調節課題を行った際に、課題難度の増加によって同側 M1 の興奮性が増大するのであれば、同課題を想起した場合においても、同側 M1 の興奮性は増大し、さらに双方の興奮性の変化率には関連性があるという仮説が立てられる。

そこで、本章では、単発 TMS 法を用い、片側性の力調節課題時における課題難度の増加が、実運動時の対側半球および同側半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響 (検証 4)、運動イメージ時の同側半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響 (検証 5)、ならびに実運動時および運動イメージの課題難度の増加による同側半球の皮質脊髄路の興奮性の関係 (検証 6) の 3 点を明らかにすることを目的とした。

3-2. 方法

3-2-1. 対象者

対象者は、神経疾患の既往歴を有しない右利きの健常な若齢男性 17 名 (年齢: 22.2 ± 2.2 歳, 身長: 174.2 ± 4.6 cm, 体重: 67.2 ± 5.6 kg, 平均値 \pm 標準偏差)であった。研究 1 と同様に, 利き手は, Edinburg Handedness Inventory の評価より判定した (laterality quotient: 0.90 ± 0.10 , Oldfield, 1971)。また, 対象者は, 本研究に関する知識を有さず, かつ手先の巧緻性を要する経験 (例; 卓球, ピアノ等)を有さない者を採用した。

本研究の実験は, 全ての対象者に対し, 事前に実験において実施する内容を説明し, 同意を得た上で行った。なお, 本実験はヘルシンキ宣言に基づいたものであり, 鹿屋体育大学倫理委員会によって実施を承認された。

3-2-2. 実験設定

研究 1 と同様に, 対象者を高さ調節が可能な椅子に着座させ, 測定肢位は, 両腕の肩関節を外転位 (約 30 度) および肘関節を軽度屈曲位, ならびに橈尺関節を回内位に保持し, 左右の前腕を実験機器に固定した。実験を通して, 左右手の示指を伸展位に保持するため, テーピングを用いて関節部位を固定し, 示指の第 2 関節の内側部にロードセルを設置した。なお, 手指の位置が変わらないように, 中指, 環指, 小指は機械にある半円柱のグリップを握った後にベルトで固定し, 母指もベルトで固定した。また, 前腕の代償動作が測定に影響することを防ぐため, 対象者の前腕に吸引式固定バックを乗せて, ベルトで固定した。さらに, 頭部の代償動作を防ぐために, 対象者の後頭部を椅子のクッションに固定した。対象者に対し, 課題に関する視覚フィードバックを与えるために, モニタ (27.0 inch) を対象者の視線上かつ前方 1.5 m の位置に設置した。

3-2-3. 実験プロトコル

下記に述べる課題は全て, 同一日に実施した。研究 1 と同様に, 本研究における課題動作は, 非利き手 (左手) の等尺性示指外転動作による力調節課題とした。本実験に先立ち, 左右手の最大筋力および EMGmax を取得するために, MVC を行った。準備運動として, 最大下強度における力発揮を数回行わせた後, 対象者は 5 秒間をかけて力を漸増させ, その後数秒間, 最大努力で力発揮を維持した。MVC は, 左右手それぞれ 2 回ずつ, 約 3 分間の休憩を挟み行った。各手における 2 回の MVC による筋力値の間に, 5%以上の差があった場合, 追加の試行を行った。そして, 左右手それぞれの最大値を各対象者の代表値とし, 後に示す分析の対象とした。

次に、実運動時の課題難度の違いによる両側半球の皮質脊髄路の興奮性を評価するために、対象者に実際の力発揮を伴う、実運動による片側性の力調節課題を行わせた (actual force-matching task, ACT). ACT の力調節課題の目標強度は、MVC の 5% および 15% で統一した。目標強度を 5% および 15% MVC とした理由を述べる。片側性の随意的力発揮時に、UIMA が対側同名筋に時折出現し、UIMA の大きさは随意的筋収縮の強度の増加に伴い増大する (Shinohara et al., 2003; Watanabe et al., 2017). そして、TMS により誘発される MEP の振幅値は筋活動量に依存して大きくなる。そのため、本研究のように、片側性の力調節課題時における同側半球の皮質脊髄路の興奮性を評価する際に、対側同名筋に筋活動が出現した状態で MEP を取得した場合、その解釈は困難となる。一方、研究 1 より、片側性の力調節課題を 20% MVC の強度において行った場合、対側同名筋に出現する筋活動量は、1.33% EMGmax と低値であった。このことから、20% MVC 以下の強度であれば、対側同名筋に筋活動が出現し難く、さらに筋疲労が結果に影響することを防ぐ観点からも、本目標強度の設定とした。

対象者が発揮した力はモニタ上にカーソル表示し、モニタの左端から右端に向かって移動するように設定した。課題難度は、目標値の許容範囲を変化させることで調節し、2 つの難度の異なる課題を設定した (易課題・難課題)。易課題は、許容範囲を目標強度 $\pm 7\%$ とし、難課題は、許容範囲を目標強度 $\pm 0\%$ とした (図 3-1)。ACT において、対象者は、発揮した力がモニタに表示された目標強度の許容範囲に合うように 3 秒間をかけて漸進的に力を増大させ、その後、力発揮を維持した。対象者への口頭による指示や実験中の声掛けは、易課題および難課題で同様に行った。また、対象者には力調節課題を行う左手以外の他肢は、安静状態を維持するように指示を与えた。データ取得前に、対象者に数回、力調節課題を行わせた後、測定を行った。ACT において、TMS は反側 M1 および同側 M1 の手指領域に与えた (下記参照)。ACT 中は、右 FDI に筋活動が出現していないことを確認しながら、実験を行った。なお、8 種類の MEP 記録条件 (2 課題難度 \times 2 目標強度 \times 2 刺激領域) は十分な休憩を挟んで、ランダムに行った。それぞれの課題時における平均試行回数は、 28.0 ± 3.7 であった。

ACT 終了後、対象者に実際の力発揮を伴わない、運動イメージによる片側性の力調節課題を行わせた (imaginary force-matching task, IMG)。IMG による力調節課題の目標強度は、15% MVC で統一した。対象者は一人称視点をを用い、ACT と同様の手法により、イメージによる力調節課題を行った (Mizuguchi et al., 2011)。対象者は、IMG 実施前に、実運動による力調節課題を数回行った。対象者への口頭による指示や実験中の声掛けは易課題および難課題間で同様に行った。実際の力調節課題を行った 30 秒後に、IMG を行った。TMS は同側 M1 の手指領域に与え

た(下記参照). IMG 中は, 左右 FDI に筋活動が出現していないことを確認しながら, 実験を行った. なお, 2種類の MEP 記録条件(2課題難度)は十分な休憩を挟んで, ランダムに行った. それぞれの課題時における平均試行回数は, 26.7 ± 3.0 であった.

ACT および IMG 終了後, 易課題および難課題の主観的難度を定量化するために, 視覚的アナログ尺度(visual analog scale, VAS)を用いて, 評価を行った. 尺度は両端 100 mm の直線上に, 「0」を最も難度が低い回答, 「100」を最も難度が高い回答として, 対象者に両課題の主観的難度を記入させ, その長さを測定した.

3-2-4. 経頭蓋磁気刺激法

ACT および IMG 中に, 磁気刺激装置(Magstim 200, Magstim Co, Whitland, UK)を用いて, 8の字型刺激コイル(Magstim Double 直径 70 mm stimulating coil, 9925-00, 最大磁束密度:2.2 Tesla)を介し, 課題実施肢と対側(右半球)および同側(左半球)M1 の手指領域に単発の磁気刺激を与えた. 刺激コイルのハンドルは, 刺激対象とした大脳半球に対して後方かつ大脳縦裂から時計回りに 45 度回転させた位置に保持し, さらに刺激コイルは傍矢状線から 45 度の角度をつけた(Rossini et al., 2015). 刺激位置は, 安静時において磁気刺激装置の最大出力(maximum output stimulator, MSO)の約 75%の刺激強度で, 左 FDIあるいは右 FDIの筋電図上から最も大きな MEP が記録される位置(Hot spot)に定めた. 実験を通して同一位置にて磁気刺激を与えるために, 頭部の形状を 3 次元に表す TMS ナビゲーションシステム(NDI TMS Manager, Northern Digital, Waterloo, Canada)を用い, 予め決定した Hot spot および刺激コイルの位置をモニタにリアルタイムで表示し, 検者はそれらが一致するよう全ての試行ごとに調節し, 磁気刺激を行った.

磁気刺激の強度について以下に説明する. 各課題時における磁気刺激強度は, MSOの相対値(% MSO)にて示した(Buharin et al., 2013b; Rossini et al., 2015). ACTにおいて課題実施肢と対側半球の皮質脊髄路の興奮性を評価する際は, 右半球 M1 に対して磁気刺激を行った. 磁気刺激の強度は, 力調節課題の目標強度である 5% MVC および 15% MVC 発揮時に, 連続する 20 回の磁気刺激において, 左 FDI の筋電図上から 100 μ V 以上の MEP 頂点間振幅値が 10 回以上得られる最も低い刺激強度である収縮時運動閾値(active motor threshold, AMT)の 1.2 倍とした(Rossini et al., 2015). また, ACT および IMG において, 課題実施肢と同側半球の皮質脊髄路の興奮性を評価する際は, 左半球 M1 に対して磁気刺激を行った. 磁気刺激の強度は, 安静時に, 連続する 20 回の磁気刺激において, 右 FDI の筋電図上から 50 μ V 以上の MEP 頂点間振幅値が 10 回以上得られる最も低い刺激強度である安静時運動閾値(resting motor threshold, RMT)の

1.2 倍とした (Rossini et al., 2015). 磁気刺激は, 各刺激 6 秒以上の間隔を空けて M1 に対して行い, 5 回の刺激ごとに 20 秒の休憩を挟み, 課題間には 5 分間以上の休憩を設けた. 各課題時における刺激開始時から 2 回の刺激反応は, 驚愕反応を含む可能性があるため除外した (Buharin et al., 2013b). また, ACT 時および IMG 時に右 FDI の筋電図が 25 μ V を超えた場合 (Carson et al., 2004), さらに, ACT に発揮した力が目標強度の \pm 7%より逸脱した場合も除外した. 以上の条件を踏まえ, 解析のために各課題 20 波形の MEP を取得した.

3-2-5. 評価項目

左右手それぞれの発揮した力は, ロードセル (LURA-SA1; Kyowa, Tokyo, Japan) によって検出した. ロードセルで検出した力信号は, 100 Hz のローパスフィルタをかけた後に増幅した (DPM-751A, Kyowa, Japan).

筋活動量を定量化および MEP を記録するために, 表面筋電図の測定を行った. EMG は, FDI の筋腹近辺および示指基節骨基部に表面電極 (銀/塩化銀, 直径: 5 mm, 電極中心間距離: 20 mm) を貼付し, 双極誘導にて導出した (Buharin et al., 2013b). 電極の装着は, 皮膚抵抗を減らすために電極貼付部位の皮膚表面を生体用のサンドペーパーで擦り, アルコール綿で入念に清拭した後, 乾燥させてから, 粘着カラーを用いて貼付した. また, アース電極 (接地電極) は, 尺骨の茎状突起に貼付した. 筋電図信号は, 5–3,000 Hz のバンドパスフィルタをかけた後, 増幅した (gain \times 1000, MEG-6108; Nihon Kohden, Japan).

左右 FDI より記録された MEP 振幅値を, それぞれの最大 M 波の振幅値を用いて正規化 (% Mmax) するために, 電気刺激装置 (DS7A; Digitimer, UK) を用いて, 安静時に肘関節部の尺骨神経に対し, 経皮刺激を行った. 刺激強度は超最大強度になるように, 左右 FDI のそれぞれの筋電図上に記録された M 波の振幅値が最大となる電圧の 1.2 倍とした. 刺激回数は 1 回 (単収縮) とし, 刺激持続時間は 100 μ s とした (Hasegawa et al., 2001).

力および筋電図信号は, A/D 変換器 (Power Lab 16 s; ADInstruments, Sydney, Australia) を用いて 4,000 Hz のサンプリング周波数にて, パーソナルコンピュータのハードディスクに記録した. なお, 以下の分析は, MATLAB (R2011b, MathWork, Natick, USA) を用いて行った.

3-2-6. データ処理

左右手での MVC 発揮中の最大トルクの安定した 500 ms 区間の値, およびその区間の RMS 値を, それぞれ MVC および EMGmax として評価した. ACT 時の左 FDI および右 FDI の筋活動量

は、EMGmax で正規化し、TMS の直前 100ms 区間の平均値をそれぞれ算出した。各課題時の MEP は、得られた 20 波形の MEP の頂点間振幅値を算出し、その平均値を代表値として評価した。

ACT 時の随意的力発揮強度が易課題および難課題間で差がない場合においても、発揮した力の変動が、皮質脊髄路の興奮性に及ぼす可能性を考慮し、各課題時における TMS の直前 100ms 区間の左手の力発揮強度(% MVC)および力の CV を算出した。

15% MVC 時における ACT および IMG の課題難度の増加による同側半球の皮質脊髄路の興奮性の変化率を比較するため、両課題において、易課題時の右 FDI より記録された MEP 振幅値を基準に、難課題時の MEP 振幅値の変化率を算出した(式)。

(式)課題難度の増加による MEP 振幅値の変化率 = (難課題時の MEP 振幅値 - 易課題時の MEP 振幅値) / 易課題時の MEP 振幅値 × 100 (%)。

易課題および難課題の対側 M1 の皮質内抑制機構を評価するため、ACT 時に反側 M1 に対し TMS を与えた際に得られたデータから、サイレントピリオド(cortical silent period, CSP)を算出した。CSP は TMS による刺激開始点から安静時における背景筋電図ノイズの標準偏差の 3 倍を超えた時点までとした(Kojima et al., 2013)。

3-2-7. 統計処理

統計処理は、取得した全ての項目に対して、Shapiro-Wilk の検定により正規性の確認を行った後、下記の検定を行った($W \geq 0.894$, $P \geq 0.053$)。

易課題と難課題の VAS の比較には、対応のある t 検定を用いた。ACT および IMG の各目標強度(ACT:5% MVC および 15% MVC, IMG:15% MVC)における、易課題と難課題の右 FDI の筋活動量の比較には、対応のある t 検定を用いた。ACT 時の各目標強度(5% MVC および 15% MVC)における、易課題および難課題の課題実施肢(左手)の筋活動量および力発揮強度、ならびに力の CV の比較には、対応のある t 検定を用いた。

ACT における左右 FDI の筋電図から記録した MEP 振幅値および左 FDI の筋電図から記録した CSP について、反復測定による 2 元配置分散分析(2 課題難度 × 2 目標強度)を用いて、主効果および交互作用を確認した。分散分析の結果、有意差を検出した場合のみ、Bonferroni の多重比較法を用いて下位検定を行った。IMG 時における、右 FDI の筋電図から記録した易課題と難課題の MEP 振幅値の比較には、対応のある t 検定を用いた。さらに、ACT および IMG の 15% MVC 時における、右 FDI の筋電図から記録した MEP 振幅値の課題難度の課題難度の増加による変化率は、ピアソンの相関分析を用いて、積率相関係数を算出した。また、差の程度を確認するために

ES を算出した。対応のある t 検定を適用した変数については Cohen's d を、反復測定を用いた変数については partial η^2 をそれぞれの ES として求めた。

全ての統計処理は、統計処理ソフト (SPSS Statistics 22; IBM, Tokyo, Japan) を用いて解析し、有意水準は危険率 5%未満とした。結果は、本文および表中には平均値 \pm 標準偏差で表記した。

3-3. 結果

3-3-1. 実運動時における検証

3-3-1-1. 易課題および難課題の主観的難度

VAS は、難課題 (72.6 ± 17.4) が易課題 (25.6 ± 12.8) より有意に大きかった [$t(16) = -8.862$, Cohen's $d = 3.071$].

3-3-1-2. 片側性の力調節課題時における対側肢の不随意的筋活動量

ACT 時の各目標強度における、易課題および難課題の右 FDI の筋活動量は、5% MVC (易課題: $0.31 \pm 0.20\%$ EMGmax; 難課題: $0.31 \pm 0.20\%$ EMGmax) [$t(16) = -0.026$, $P = 0.980$, Cohen's $d = 0.004$] および 15% MVC (易課題: $0.32 \pm 0.25\%$ EMGmax; 難課題: $0.30 \pm 0.25\%$ EMGmax) [$t(16) = 0.475$, $P = 0.641$, Cohen's $d = 0.065$] であり、両課題間に差はなかった。

3-3-1-3. 片側性の力調節課題時における課題実施肢の随意的筋活動量

ACT 時の各目標強度における、易課題および難課題の左 FDI の筋活動量は、5% MVC (易課題: $6.67 \pm 2.85\%$ EMGmax; 難課題: $6.80 \pm 2.73\%$ EMGmax) [$t(16) = -1.505$, $P = 0.153$, Cohen's $d = 0.047$] および 15% MVC (易課題: $13.10 \pm 6.08\%$ EMGmax; 難課題: $13.28 \pm 5.84\%$ EMGmax) [$t(16) = -1.005$, $P = 0.331$, Cohen's $d = 0.031$] であり、両課題間に差はなかった。

3-3-1-4. 片側性の力調節課題時における課題実施肢の力発揮強度および力の変動係数

ACT 時の各目標強度における、易課題および難課題の課題実施肢の力発揮強度は、5% MVC (易課題: $5.38 \pm 1.41\%$ MVC; 難課題: $5.41 \pm 1.45\%$ MVC) [$t(16) = -1.251$, $P = 0.229$, Cohen's $d = 0.021$] および 15% MVC (易課題: $14.90 \pm 1.35\%$ MVC; 難課題: $15.30 \pm 1.24\%$ MVC) [$t(16) = -1.660$, $P = 0.116$, Cohen's $d = 0.309$] であり、両課題間に差はなかった。また、易課題および難課題左手の力の CV は、5% MVC (易課題: $1.25 \pm 0.46\%$; 難課題: $1.19 \pm 0.45\%$) [$t(16) = 1.235$, $P = 0.235$, Cohen's $d = 0.132$] および 15% MVC (易課題: $0.80 \pm 0.23\%$; 難課題: $0.77 \pm 0.23\%$) [t

(16) = 0.892, $P = 0.385$, Cohen's $d = 0.131$]において差がなかった。

3-3-1-5. 対側半球の皮質脊髄路の興奮性に対する課題難度・目標強度の影響

図 3-2 は、対象者 1 名の ACT 時の左 FDI の筋電図から記録した MEP の生波形の代表データを示したものである。課題難度×目標強度の反復測定による 2 元配置分散分析の結果、ACT 時に左 FDI の筋電図から記録した MEP 振幅値に交互作用は認められなかったが [$F(1, 16) = 0.516$, $P = 0.483$, $\text{partial } \eta^2 = 0.031$]、課題難度 [$F(1, 16) = 4.512$, $P = 0.0496$, $\text{partial } \eta^2 = 0.220$] および目標強度 [$F(1, 16) = 13.710$, $P = 0.002$, $\text{partial } \eta^2 = 0.461$] の主効果が認められた。事後検定の結果、MEP 振幅値は難課題 (5% MVC: $21.25 \pm 15.21\%$ Mmax, 15% MVC: $28.38 \pm 14.35\%$ Mmax) が易課題 (5% MVC: $18.09 \pm 10.59\%$ Mmax, 15% MVC: $26.48 \pm 14.60\%$ Mmax) よりも大きかった ($P = 0.0496$, Cohen's $d = 0.467$, 図 3-3)。

3-3-1-6. 対側半球の抑制系機構に対する課題難度・目標強度の影響

課題難度×目標強度の反復測定による 2 元配置分散分析の結果、ACT 時に左 FDI の筋電図から記録した CSP に交互作用 [$F(1, 16) = 0.124$, $P = 0.729$, $\text{partial } \eta^2 = 0.008$] および課題難度 [$F(1, 16) = 1.143$, $P = 0.301$, $\text{partial } \eta^2 = 0.067$] の主効果は認められなかったが、目標強度 [$F(1, 16) = 13.594$, $P = 0.002$, $\text{partial } \eta^2 = 0.459$] の主効果が認められた。事後検定の結果、CSP は 5% MVC 時 (易課題: 101.63 ± 29.42 ms; 難課題: 100.30 ± 29.17 ms) が 15% MVC 時 (易課題: 85.44 ± 16.75 ms; 難課題: 82.98 ± 19.12 ms) よりも長かった ($P = 0.002$, Cohen's $d = 0.700$, 図 3-4)。

3-3-1-7. 同側半球の皮質脊髄路の興奮性に対する課題難度・目標強度の影響

図 3-2 は、対象者 1 名の ACT 時における右 FDI の筋電図から記録した MEP の生波形の代表データを示したものである。課題難度×目標強度の反復測定による 2 元配置分散分析の結果、ACT 時に右 FDI の筋電図から記録した MEP 振幅値に交互作用 [$F(1, 16) = 0.436$, $P = 0.519$, $\text{partial } \eta^2 = 0.027$] および目標強度の主効果 [$F(1, 16) = 2.183$, $P = 0.159$, $\text{partial } \eta^2 = 0.120$] は認められなかったが、課題難度 [$F(1, 16) = 46.362$, $P < 0.001$, $\text{partial } \eta^2 = 0.743$] の主効果が認められた。事後検定の結果、MEP 振幅値は難課題 (5% MVC: $11.66 \pm 6.26\%$ Mmax, 15% MVC: $13.01 \pm 6.73\%$ Mmax) が易課題 (5% MVC: $9.13 \pm 4.93\%$ Mmax, 15% MVC: $9.96 \pm 6.10\%$ Mmax) よりも大きかった ($P < 0.001$, Cohen's $d = 0.467$, 図 3-3)。

3-3-2. 運動イメージ時における検証

3-3-2-1. 対側肢の不随意的筋活動量

IMG 時における, 易課題および難課題の右 FDI の筋活動量は, 5% MVC (易課題: $0.31 \pm 0.24\%$ EMGmax; 難課題: $0.30 \pm 0.24\%$ EMGmax) であり, 両課題間に差はなかった [$t(16) = 0.808$, $P = 0.431$, Cohen's $d = 0.042$].

3-3-2-2. 同側半球の皮質脊髄路の興奮性に対する課題難度の影響

図 3-2 は, 対象者 1 名の IMG 時における右 FDI の筋電図から記録した MEP の生波形の代表データを示したものである. MEP 振幅値は難課題が易課題よりも大きかった (易課題: $8.13 \pm 4.99\%$ Mmax; 難課題: $11.05 \pm 6.32\%$ EMGmax) [$t(16) = -5.932$, $P < 0.001$, Cohen's $d = 0.513$, 図 3-5].

3-3-3. 実運動および運動イメージの比較

3-3-3-1. 実運動および運動イメージ時における課題難度の増加による同側半球の皮質脊髄路の興奮性の変化率の関係

15% MVC における ACT および IMG の課題難度の増加による MEP 振幅値の変化率の関連性について, ピアソンの積率相関係数を算出した結果, 有意な正の相関関係がみられた ($r = 0.634$, $P < 0.006$, 図 3-6).

3-4. 考察

本章では, 単発 TMS 法を用い, 片側性の力調節課題時における課題難度の違いが, 実運動時の対側半球および同側半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響 (検証 4), 運動イメージ時の同側半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響 (検証 5), ならびに実運動時および運動イメージの課題難度の増加による同側半球の皮質脊髄路の興奮性との関係 (検証 6) の 3 点を明らかにすることを目的とした. それにより得られた知見は, 以下の通りであった.

ACT 時に単発 TMS を対側 M1 および同側 M1 に与えた際に, 左右 FDI より記録された MEP 振幅値は, 難課題が易課題よりも大きかった. また, IMG 時に単発 TMS を同側 M1 に与えた際に, 右 FDI から記録された MEP 振幅値は, 難課題が易課題よりも大きかった. ACT および IMG 時に右 FDI から記録された MEP 振幅値の課題難度の増加による変化率は, 正の相関関係にあった. このことから, 片側性の力調節課題時における課題難度の増加は, ACT 時の両側半球の皮質脊

髄路の興奮性を増大させ、IMG 時においても同側半球の皮質脊髄路の興奮性を増大させることが示唆された。また、ACT および IMG 時の課題難度の増加による同側半球の皮質脊髄路の興奮性には関連性があることが示唆された。さらに、易課題および難課題において、目標強度の許容範囲の設定による課題難度は違えど、課題実施肢の筋活動量および力発揮強度、ならびに力の CV に両課題間で差はみられなかった。このことから、ACT 時の両側半球の皮質脊髄路の興奮性の変化は課題難度に起因し、同課題を想起した IMG 時においても、同様に課題難度のみの相違によって同側半球の皮質脊髄路の興奮性が変化したと考えられる。

本研究の実施にあたって、易課題および難課題時における、被検筋、収縮強度、筋活動量、関節運動様式に差はなかった。さらに、対側肢の UIMA の出現および筋疲労が、測定に及ぼす影響を防ぐ観点より、目標強度を低強度 ($\leq 15\%$ MVC) に設定した。これらのことから、前章と同様に本実験設定は、片側性の力調節課題時における課題難度の違いが大腦半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響を検証することに適していたと考える。

仮説通り、ACT 時に両側半球の皮質脊髄路の興奮性は、難課題が易課題と比較して大きかった (図 3-3)。片側性の力発揮課題時における課題難度を増加により、両側半球の PA の脳血流量は増大し、両側半球の PA および SMA の脳血流量は増大する (Winstein et al., 1997; Sterr et al., 2009)。SMA および PA は、大腦領野の中でも運動の企画・立案において主たる役割を担う高次中枢である (Winstein et al., 1997)。したがって、ACT 時に課題難度の増加によって、対側半球の皮質脊髄路の興奮性が増大した要因として、要求される課題の精確性に対応すべく、高次中枢の興奮性が亢進し、それにより対側 M1 の興奮性が増大したことが考えられる。また、M1 の錐体細胞に接続する抑制性介在ニューロン (GABAB) の活動の度合を反映する cSP は、難課題および易課題間で差がなかった (図 3-4)。Pearce and Kidgell (2009) は、片側性の力調節課題時の課題難度の増加により、課題実施肢から記録された MEP の振幅値は増大したが、cSP には差がみられなかったことを報告している。本研究の結果を含めたこれまでの知見により、片側性の力調節課題時における課題難度の増加は、対側半球の皮質脊髄路の興奮性を増大させるが、皮質内の GABAB 由来の抑制性介在ニューロンの活動は作用しない可能性が示唆される。

ACT 時の同側半球の皮質脊髄路の興奮性は、対側肢 (右 FDI) が安静状態下にあるにもかかわらず、課題難度の増加により増大した。片側性の力発揮課題時において、対側半球だけではなく、同側半球の皮質脊髄路の興奮性も安静時と比較して変化することは、これまでに多く報告されている (Perez and Cohen, 2008, 2009)。この同側半球の皮質脊髄路の興奮性が変化するメカニズムとして、対側 M1 で高まった興奮が脳梁を介して伝播することによって誘発するため (Zijdewind et al.,

2006a; Perez and Cohen, 2008; Morishita et al., 2011), ACT による難課題時において対側だけでなく同側半球の皮質脊髄路の興奮性が易課題と比較して増大したことは、課題難度の増加により亢進した対側 M1 の興奮性に起因して生じた可能性が示唆される。この点に関して、考察を深めるべく、研究 1 の結果に関して再度焦点を当てる。片側性の力調節課題時に対側同名筋に出現する UIMA は、課題難度の増加により増大した。そして、UIMA は課題実施肢へ運動指令を最終的に出力する対側 M1 において高まった興奮が脳梁を介して間接的に同側 M1 に伝搬するか、あるいは高次中枢 (SMA・PA) において高まった興奮が直接的に同側 M1 に伝搬することで生じる (Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b)。また、同名筋間の筋電図の時系列波形の類似性を CCF の算出により評価すると、CCF の有意な正の極値が算出され、その時間ずれは 28.12 ± 39.49 ms であった。この CCF の時間ずれは大脳半球間の信号伝達時間 (-16 ms) と類似したものであったことから (Barnett and Corballis, 2005)、対側同名筋の UIMA は、高次中枢の興奮が直接的に同側 M1 に伝搬したのではなく、むしろ、対側 M1 の興奮が脳梁を介して伝播し生じた可能性が高い。つまり、片側性の力発揮課題時の神経内機序を考慮すると、ACT 時の課題難度の増加による同側半球の皮質脊髄路の興奮性の増大は、高次中枢において高まった興奮が対側 M1 から脳梁を経由して同側 M1 に伝搬したことに起因すると考えられる。

IMG 時に、安静状態である右 FDI の筋電図から記録した MEP の振幅値は、課題難度の増加により増大した (図 3-5)。このことは、ACT の力量感覚および筋感覚を想起した場合においても、課題難度の増加により、同側半球の皮質脊髄路の興奮性が増大することが示唆された。また、ACT 時および IMG 時に、安静状態である右 FDI から記録された MEP 振幅値の課題難度の増加による変化率に、正の相関関係が確認された (図 3-6)。これまでに、運動イメージ時には、脳の運動関連領域の中でも、M1, SMA, PA, 帯状回が賦活し (Stephan et al., 1995; Decety, 1996b; Roth et al., 1996; Lotze et al., 1999; Decety et al., 2001)、その脳内神経機序は実運動時と類似することが報告されている (Hanajima et al., 2001)。また、運動イメージおよび実運動による同側 M1 や高次中枢の興奮の度合が同等であることも報告されている (Porro et al., 2000)。高次中枢 (SMA・PA) は、課題実施時において運動の企画・立案の主たる役割を担うため、当該領域の興奮は、動作を想起する IMG 時においても、課題難度の増加によって増大すると考えられる。したがって、ACT 時と同様に脳内神経機構における興奮の伝搬のメカニズムにより (Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b)、IMG 時においても同側半球の皮質脊髄路の興奮性の増大が生じた可能性が示唆される。

3-5. 小括

本章では、TMS 法の中でも単発 TMS 法を用い、片側性の力調節課題時における課題難度の違いが、(検証 4)実運動時の対側半球および同側半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響、(検証 5)運動イメージ時の同側半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響、(検証 6)実運動および運動イメージ時における同側半球の皮質脊髄路の興奮性の関係、以上 3 点を検証した。

その結果、

1. 実運動による片側性の力調節課題時における課題難度の増加は、対側半球に加え同側半球の皮質脊髄路の興奮性を増大させること
2. 運動イメージによる片側性の力調節課題時における課題難度の増加は、同側半球の皮質脊髄路の興奮性を増大させること
3. 課題難度の増加による、実運動および運動イメージ時の同側半球の皮質脊髄路の興奮性の変化率は、正の相関関係にあること

が明らかとなり、課題難度の増加により、実運動および運動イメージ時において、大脳の興奮性が増大する可能性が示唆された。

※本章は、「Watanabe H, Mizuguchi N, Mayfield DL, Yoshitake Y (2018) Corticospinal excitability during actual and imaginary motor tasks of varied difficulty. *Neuroscience* 391:81–90」を一部編集・転載したものである。

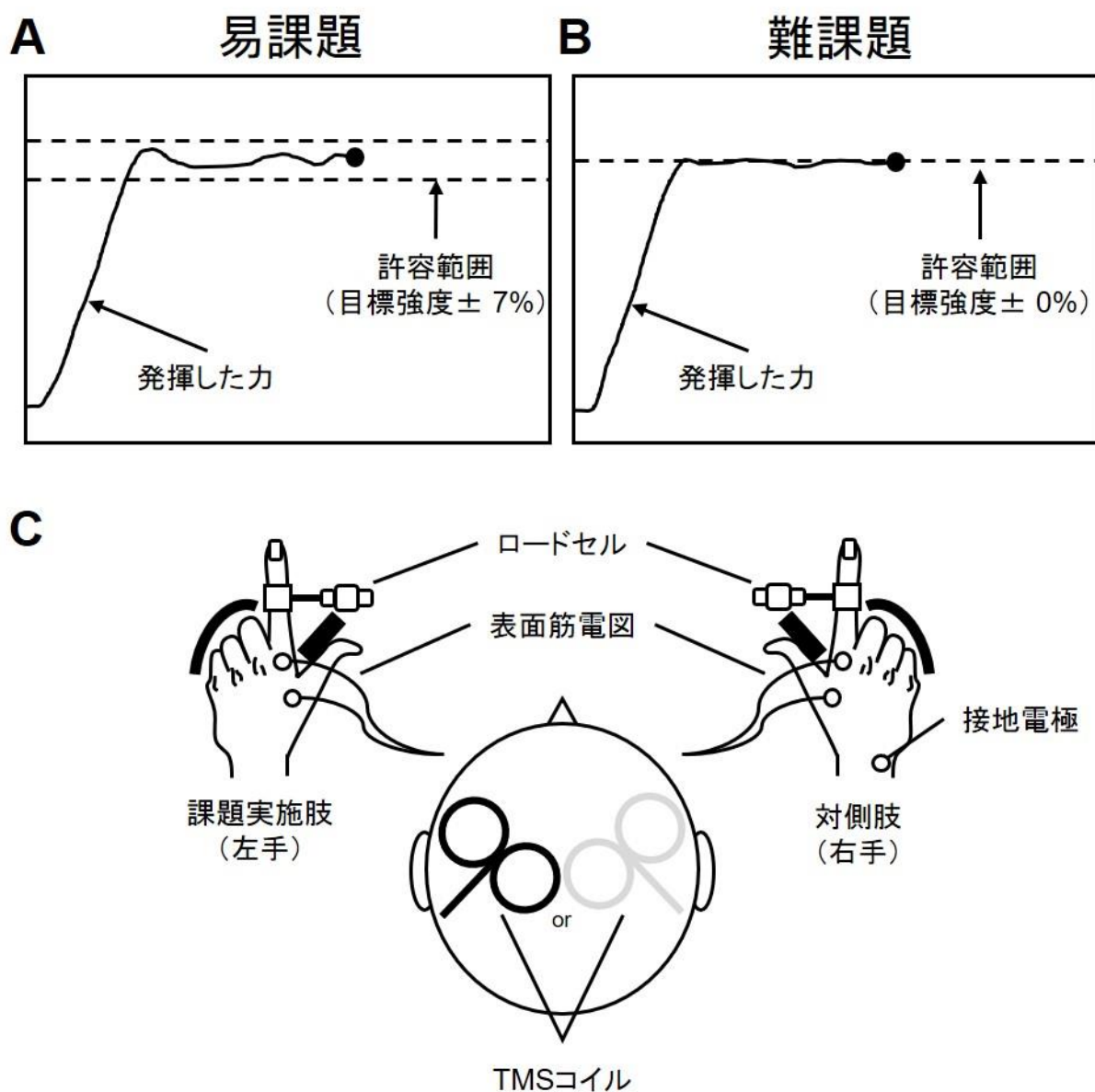


図 3-1. 片側性の力調節課題の模式図

A. 易課題のモニタ表示画面, B. 難課題のモニタ表示画面, C. 実験セットアップを記載している.

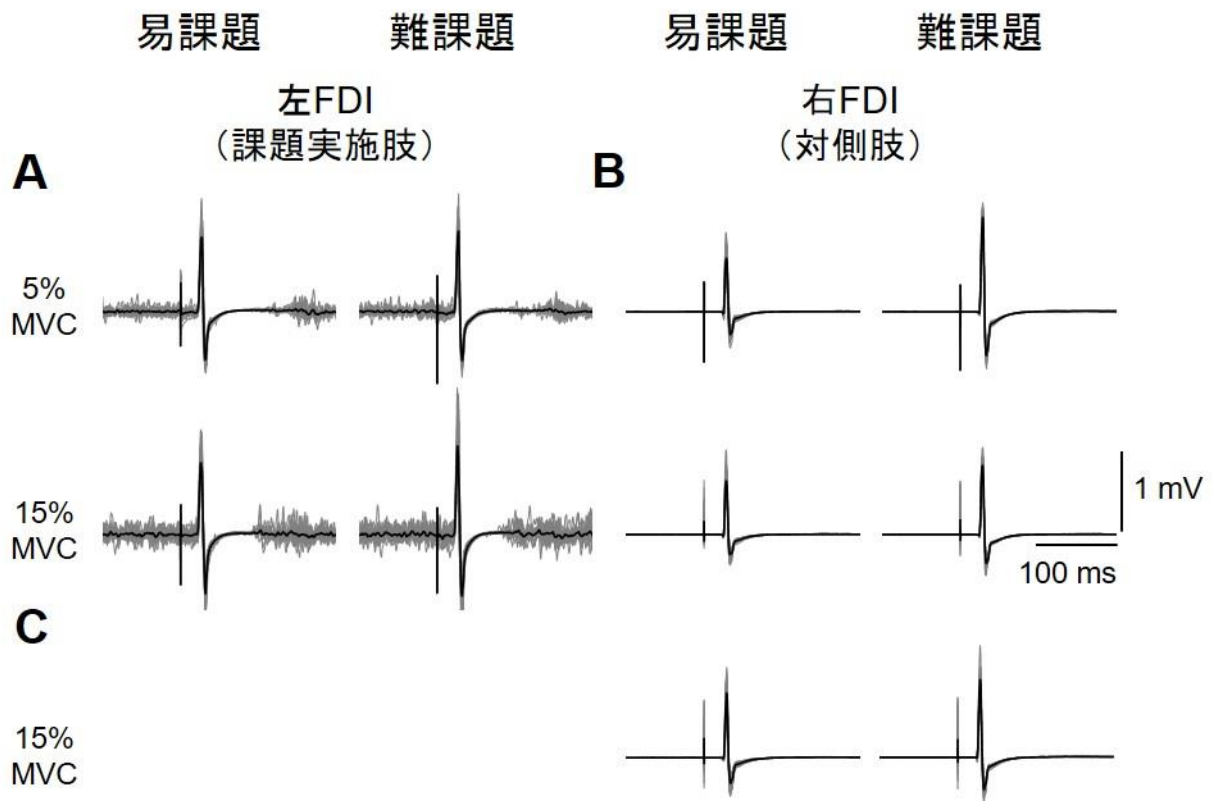


図 3-2. 実運動(A, B)および運動イメージ(C)による片側性の力調節課題時における課題実施肢(A)および対側肢(B)にて計測された MEP 波形の代表例.

太線(黒色)は解析に用いた 15 波形のデータの平均値, 細線(灰色)は各波形のデータを示している. 題実施肢および対側肢において取得された MEP の振幅値が, 難課題が易課題と比較して, 大きいことが分かる.

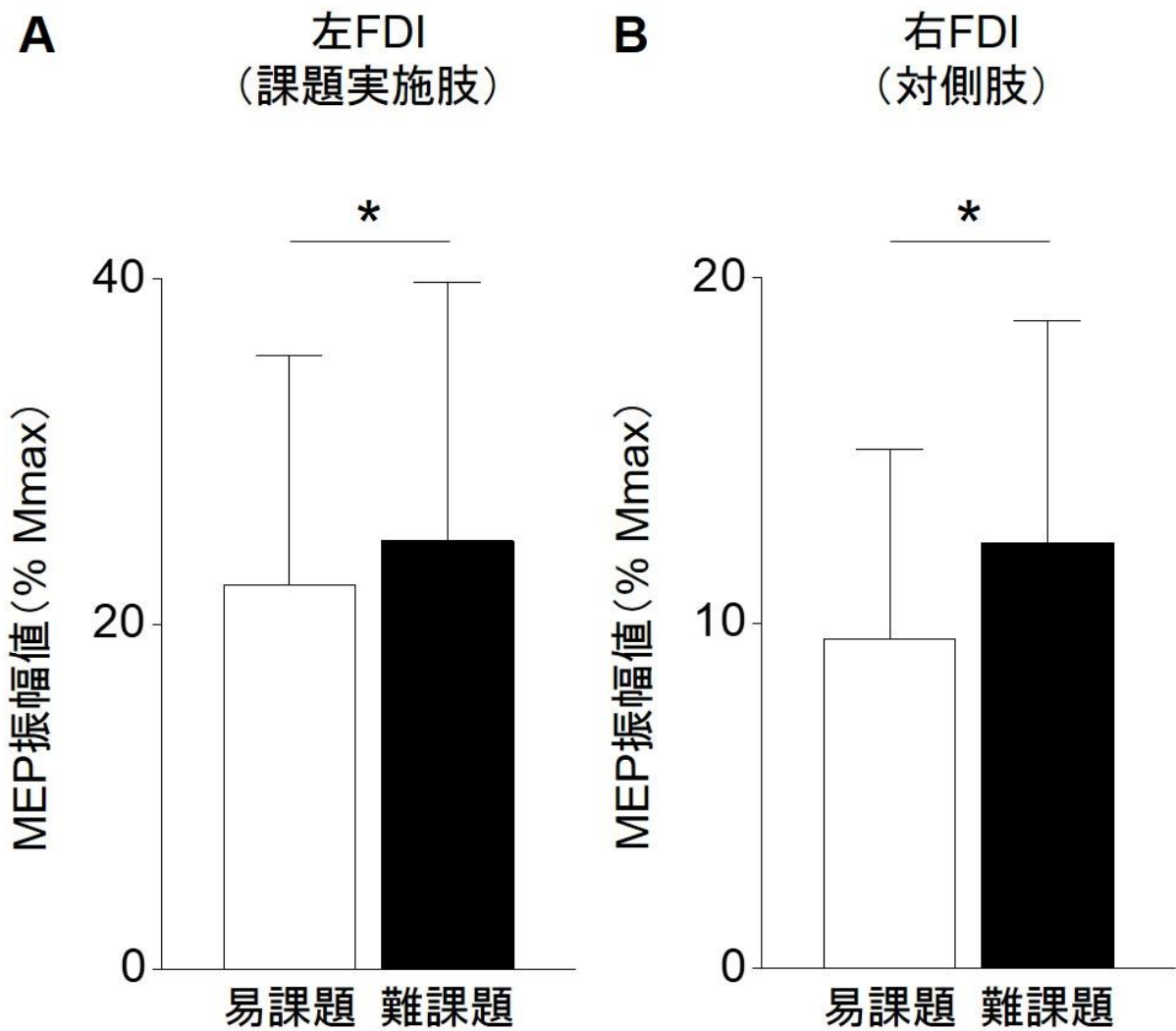


図 3-3. 実運動による片側性の力調節課題時における課題実施肢(A)および対側肢(B)にて計測された MEP 振幅値.

結果は, 平均値 ± 標準偏差で示している. * は, 危険率 5%未満を示す.

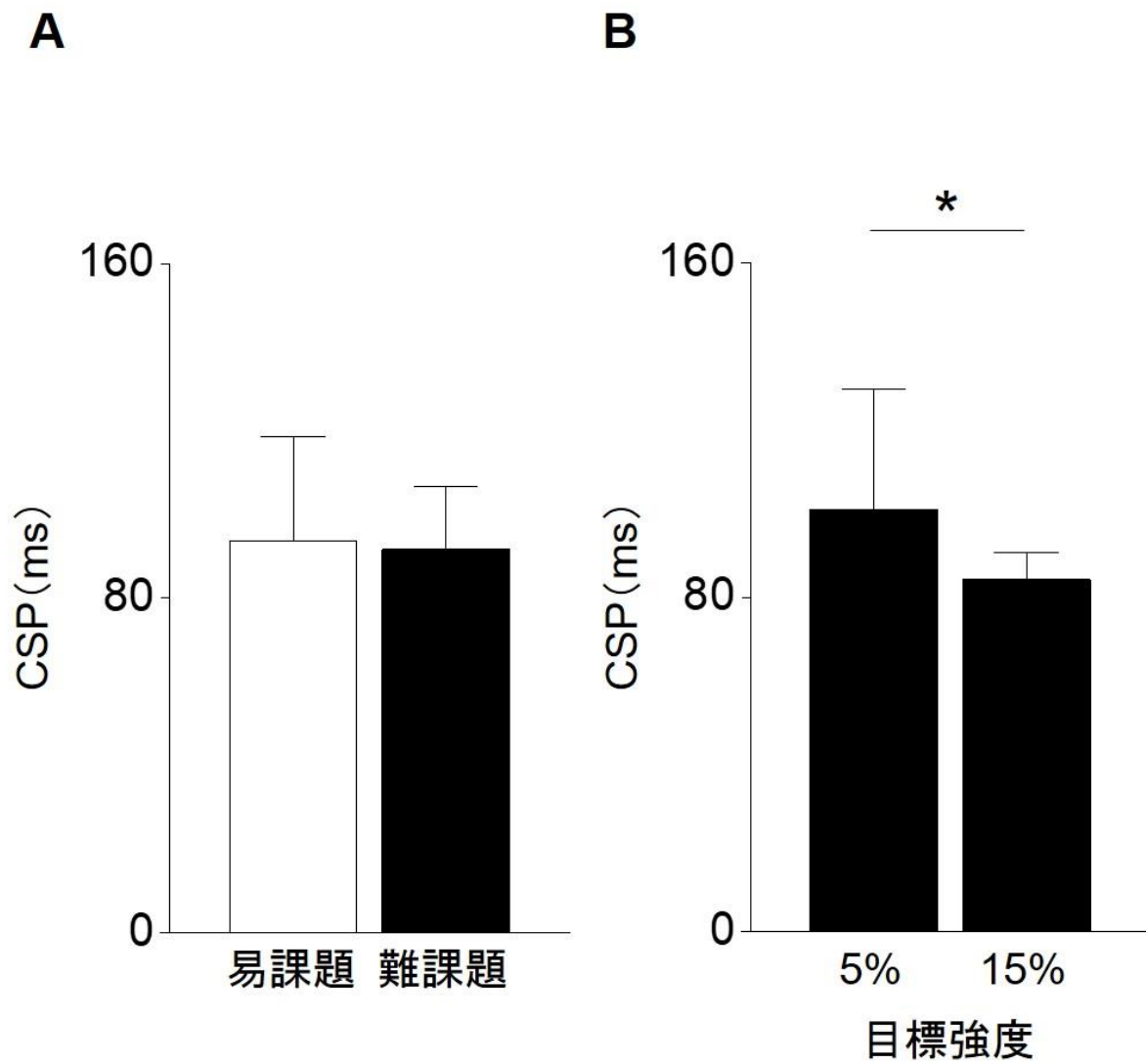


図 3-4. 実運動による片側性の力調節課題時における課題実施肢(A)にて計測されたCSPの値. 結果は, 平均値 \pm 標準偏差で示している. * は, 危険率 5%未満を示す.

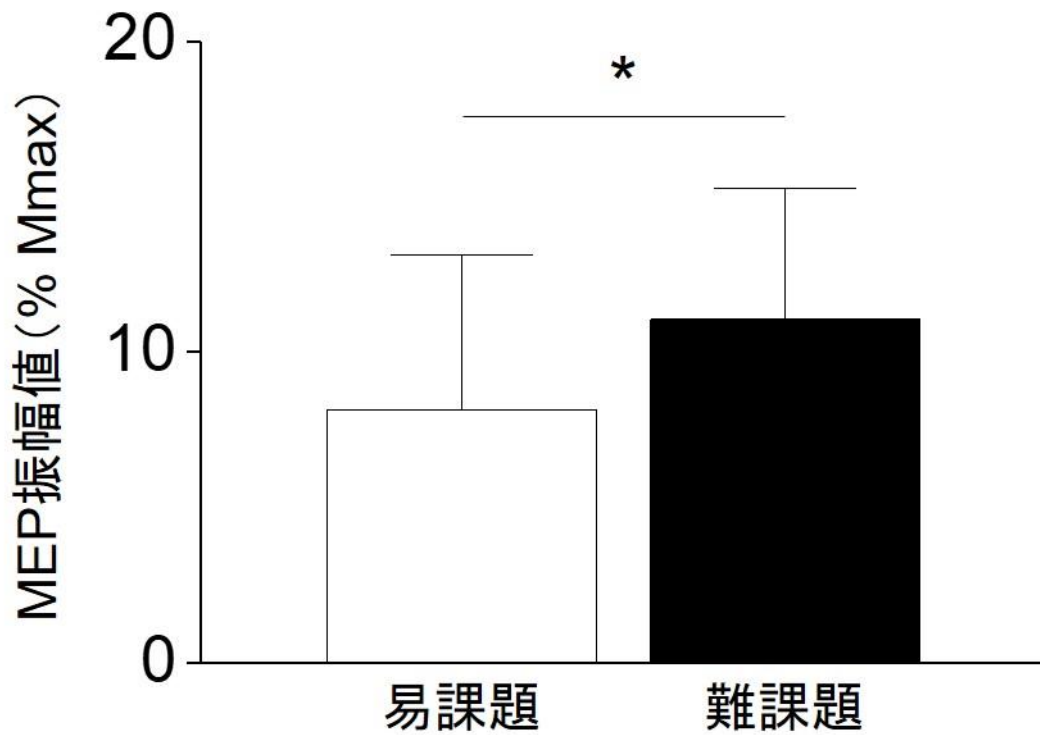


図 3-5. 運動イメージによる片側性の力調節課題時におけるイメージした課題実施肢と同側一次運動野に磁気刺激を与え、対側肢にて計測された MEP 振幅値.

結果は、平均値 ± 標準偏差で示している。* は、危険率 5%未満を示す。

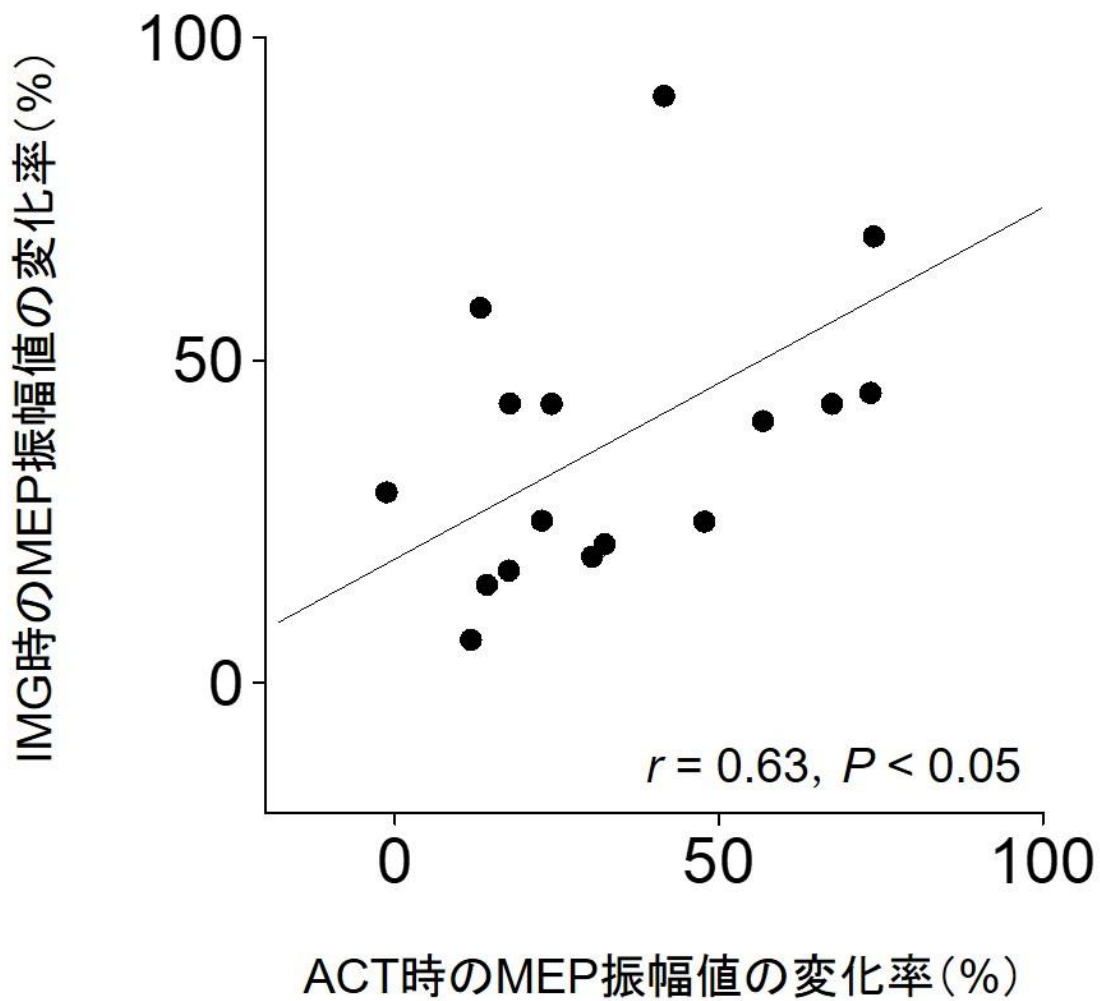


図 3-6. 実運動 (ACT) および運動イメージ (IMG) による片側性の力調節課題時にイメージした課題実施と同側一次運動野に磁気刺激を与え, 対側肢にて計測された MEP 振幅値の課題難度の増加による変化率の相関関係.

第 4 章 片側性の力調節課題時における課題難度の違いによる同側半球の一次運動野の 賦活メカニズムの相違

(検証 7) 課題難度の違いが同側半球の一次運動野の皮質内抑制機構に及ぼす影響

(検証 8) 課題難度の違いが同側半球の一次運動野の皮質内促通機構に及ぼす影響

4-1. 背景

前章では、実運動および運動イメージによる片側性の力調節課題時における課題難度の増加により、大脳の対側半球だけでなく、同側半球の皮質脊髄路の興奮性が増加することを明らかにした。同側半球の皮質脊髄路の興奮性が増大したメカニズムとして、課題難度の増加により、運動の企画・立案の役割を担う高次中枢の興奮が増大し、その興奮が対側 M1 を介して同側 M1 に伝搬したことを可能性として挙げた (Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b)。

しかし、単発 TMS 法によって被検筋に誘発される MEP から皮質脊髄路の興奮性を推察する場合、その指標の特性上、課題間で生じた MEP の変化が、大脳レベルあるいは脊髄レベルの何れの興奮性の変化を反映しているかは識別できない。つまり、課題難度の増加により、実際に大脳レベルで興奮性の変化が生じているのか疑問が残り、さらに、大脳レベルで興奮性の変化が生じているとしても、その詳細なメカニズムは不明である。

しかし、課題難度の増加による同側半球の皮質脊髄路の興奮性の変化は、対側 M1 からの抑制および促通性の興奮性修飾や、高次中枢からの促通性の興奮性修飾により生じている可能性が高い。つまり、同側 M1 における興奮性の変化を検証することにより、次いで、高次中枢および対側 M1 に生じる興奮性の変化も間接的に捉えることが可能ではないかという着想に至った。

そこで、本章では、2 連発 TMS 法を用い、片側性の力調節課題時における課題難度の違いが同側半球の M1 の皮質内抑制機構 (検証 7) および皮質内促通機構 (検証 8) に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

4-2. 方法

4-2-1. 対象者

対象者は、神経疾患の既往歴を有しない右利きの健常な若齢男性 12 名 (年齢: 22.2 ± 2.6 歳, 身長: 172.3 ± 3.1 cm, 体重: 67.9 ± 9.4 kg, 平均値 \pm 標準偏差) であった。利き手は、Edinburg Handedness Inventory の評価により判定した (lateral quotient: 0.90 ± 0.14 , Oldfield, 1971)。また、対象者は、本研究に関する知識を有さず、かつ手先の巧緻性を要する経験 (例; 卓球, ピアノ等) を

有さない者を採用した。

本研究の実験は、全ての対象者に対し、事前に実験において実施する内容を説明し、同意を得た上で行った。なお、本実験はヘルシンキ宣言に基づいたものであり、鹿屋体育大学倫理委員会によって実施を承認された。

4-2-2. 実験設定

研究2と同様に、対象者を高さ調節が可能な椅子に着座させ、測定肢位は、両腕の肩関節を外転位(約30度)および肘関節を軽度屈曲位、ならびに橈尺関節を回内位に保持し、左右の前腕を実験機器に固定した。実験を通して、左右手の示指を伸展位に保持するため、テーピングを用いて関節部位を固定し、示指の第2関節の内側部にロードセルを設置した。なお、手指の位置が変わらないように、中指、環指、小指は機械にある半円柱のグリップを握った後にベルトで固定し、母指もベルトで固定した。また、前腕の代償動作が測定に影響することを防ぐため、対象者の前腕に吸引式固定バックを乗せて、ベルトで固定した。さらに、頭部の代償動作を防ぐために、対象者の後頭部を椅子のクッションに固定した。対象者に対し、課題に関する視覚フィードバックを与えるために、モニタ(27.0 inch)を対象者の視線上かつ前方1.5 mの位置に設置した。

4-2-3. 実験プロトコル

下記に述べる実験課題は全て、同一日に実施した。本研究における課題動作は、非利き手(左手)の等尺性示指外転動作による力調節課題とした。本実験に先立ち、左右手の最大筋力およびEMGmaxを取得するために、MVCを行った。準備運動として、最大下強度における力発揮を数回行わせた後、対象者は5秒間をかけて力を漸増させ、その後数秒間、最大努力で力発揮を維持した。MVCは、左右手それぞれ2回ずつ、約3分間の休憩を挟み行った。各手における2回のMVCによる筋力値の間に、5%以上の差があった場合、追加の試行を行った。そして、左右手それぞれの最大値を各対象者の代表値とし、後に示す分析の対象とした。

次に、課題難度の違いによるM1の皮質内抑制機構および皮質内促進機構を評価するために、対象者に片側性の力調節課題を行わせた。力調節課題の目標強度は、研究2にて述べた理由および予備実験の結果を踏まえて、MVCの5%で統一した。

対象者が発揮した力はモニタ上にカーソル表示し、モニタの左端から右端に向かって移動するように設定した。課題難度は、目標値の許容範囲および発揮した力の表示法を変化させることで調節し、2つの難度の異なる課題を設定した(易課題・難課題)。易課題は許容範囲を目標強度 $\pm 7\%$ と

し、難課題は許容範囲を目標強度 $\pm 0\%$ とした(図 4-1)。対象者は、発揮した力がモニタに表示された目標強度の許容範囲に合うように 3 秒間をかけて漸進的に力を増大させ、その後、力発揮を維持した。対象者への口頭による指示や実験中の声掛けは、易課題および難課題で同様に行った。また、対象者には力調節課題を行う左手以外の他肢は、安静状態を維持するように指示を与えた。データ取得前に、対象者に数回、力調節課題を行わせた後、測定を行った。TMS は力調節課題時中に同側 M1 の手指領域に与えた(下記参照)。力調節課題中に右 FDI に筋活動が出現していないことを確認しながら、実験を行った。また、コントロール課題として、対象者の左右 FDI に筋活動が出現しない安静状態下において、モニタに表示された黒丸(直径 20.0 cm)を目視させ、その際に TMS を力調節課題時と同脳領域に与えた。なお、9 種類の MEP 記録条件(3 課題難度 \times 3 刺激条件)は十分な休憩を挟んで、ランダムに行った。それぞれの課題時における平均試行回数は、 28.0 ± 3.7 であった。

全課題終了後、易課題および難課題の主観的難度を定量化するために VAS を用いて、評価を行った。尺度は両端 100 mm の直線状に、「0」を最も難度が低い回答、「100」を最も難度が高い回答として、対象者に両課題の主観的難度を記入させ、その長さを測定した。

4-2-4. 経頭蓋磁気刺激法

安静時および片側性の力調節課題中に、2 台の磁気刺激装置(Magstim 200, Magstim Co, Whitland, UK)を連結装置(Bistim module, Magstim Co, Whitland, UK)で結合させ、さらに、8 の字型刺激コイル(Magstim Double 直径 70 mm stimulating coil, 9925-00, 最大磁束密度:2.2 Tesla)を介して、課題実施肢と同側半球の M1(左半球 M1)の手指領域に単発(TS のみ)および 2 連発の磁気刺激を与えた。刺激コイルのハンドルは、刺激対象とした左半球に対して後方かつ大脳縦裂から時計回りに 45 度回転させた位置に保持し、さらに刺激コイルは傍矢状線から 45 度の角度をつけた(Rossini et al., 2015)。刺激位置は、安静状態において磁気刺激装置の最大出力の約 75%の刺激強度で、右 FDI の筋電図上から最も大きな MEP が記録される位置(Hot spot)に定めた。実験を通して同一位置にて磁気刺激を与えるために、頭部の形状を 3 次元的に表す TMS ナビゲーションシステム(NDI TMS Manager, Northern Digital, Waterloo, Canada)を用い、予め決定した Hot spot および刺激コイルの位置をモニタにリアルタイムで表示し、検者はそれらが一致するよう全ての試行ごとに調節し、磁気刺激を行った。

磁気刺激の強度および ISI について以下に説明する。TS の刺激強度(%MSO)は、各課題中に単発の TS を同側 M1 に与えた際に、記録される MEP の頂点間振幅値の加算平均の値が、0.5-

1.5 mV になるように、刺激強度を調節した (Muellbacher et al., 2000). CS の刺激強度は、TS の 0.7 倍の運動閾値とした。さらに、各課題実施前に、CS の刺激強度による単発の磁気刺激を同側 M1 に与え、MEP が出現しないことを確認した。ISI は、2 ms および 10 ms に設定し、SICI および ICF をそれぞれ評価した (Buharin et al., 2014)。磁気刺激は、各 ISI 条件で 6 秒以上の間隔を空けて、同側 M1 に対して行い、5 回の磁気刺激ごとに 20 秒の休憩を挟み、課題間には 5 分間以上の休憩を設けた。各課題時における刺激開始時から 2 回の刺激反応は、驚愕反応を含む可能性があるため除外した (Buharin et al., 2013b)。また、力調節課題中に右 FDI の筋電図が 25 μ V を超えた場合 (Carson et al., 2004)、さらに、発揮した力が目標強度の \pm 7%より逸脱した場合も除外した。以上の条件を踏まえ、解析のために各課題 15 波形の MEP を取得した。

4-2-5. 評価項目

左右手それぞれの発揮した力は、ロードセル (LURA-SA1; Kyowa, Tokyo, Japan) によって検出した。ロードセルで検出した力信号は、100 Hz のローパスフィルタをかけた後に増幅した (DPM-751A, Kyowa, Japan)。

筋活動量を定量化および MEP を記録するために、表面筋電図の測定を行った。EMG は、FDI の筋腹近辺および示指基節骨基部に表面電極 (銀/塩化銀、直径:5 mm、電極中心間距離:20 mm) を貼付し、双極誘導にて導出した (Buharin et al., 2013b)。電極の装着は、皮膚抵抗を減らすために電極貼付部位の皮膚表面を生体用のサンドペーパーで擦り、アルコール綿で入念に清拭した後、乾燥させてから、粘着カラーを用いて貼付した。また、アース電極 (接地電極) は、尺骨の茎状突起に貼付した。筋電図信号は、5-3,000Hz のバンドパスフィルタをかけた後、増幅した (gain \times 1000, MEG-6108; Nihon Kohden, Japan)。

力および筋電図信号は、A/D 変換器 (Power Lab 16 s; ADInstruments, Sydney, Australia) を用いて 4,000 Hz のサンプリング周波数にて、パーソナルコンピュータのハードディスクに記録した。なお、以下の分析は、MATLAB (R2011b, MathWork, Natick, USA) を用いて行った。

4-2-6. データ処理

左右手での MVC 発揮中の最大トルクの安定した 500 ms 区間の値、およびその区間の RMS 値を、それぞれ MVC および EMGmax として評価した。各課題時の左手および右手の筋活動量は、EMGmax で正規化し、TMS の直前 100 ms 区間の平均値をそれぞれ算出した。各課題および各 ISI の MEP は、得られた 15 波形の MEP の頂点間振幅値を算出し、その平均値を代表値とした後、

各課題の TS のみを与えた際に得られた MEP 振幅値で正規化した (% test MEP).

力調節課題時の随意的力発揮強度が易課題および難課題間で差がない場合においても、発揮した力の変動が、M1 の興奮性に及ぼす可能性がある。そのため、各課題時における TMS の直前 100 ms 区間の左手の力発揮強度 (% MVC) および力の CV を算出した。

4-2-7. 統計処理

統計処理は、取得した全ての項目に対して、Shapiro-Wilk の検定により正規性の確認を行った後、下記の検定を行った ($W \geq 0.858$, $P \geq 0.054$).

易課題と難課題の VAS の比較には、対応のある t 検定を用いた。コントロール課題および易課題、ならびに難課題の右手の筋活動量、課題実施肢(左手)の筋活動量の比較には、反復測定による 1 元配置分散分析を用いた。易課題および難課題の力発揮強度および力の CV の比較には、各刺激条件において対応のある t 検定を用いた。

コントロール課題および易課題、ならびに難課題における力調節課題時の TS 強度および MEP 振幅値の比較には、反復測定による 1 元配置分散分析を用いた。

本研究の 2 連発 TMS の刺激強度および ISI の設定において誘発される MEP が、先行研究と同様の振る舞いを呈するか、その妥当性を検証するために、コントロール課題における TS のみ、および各 ISI による 2 連発 TMS により記録された MEP 振幅値の比較に、反復測定による 1 元配置分散分析を用いた。

各 ISI における易課題および難課題時の MEP 振幅値の比較には、反復測定による 1 元配置分散分析を用いた。分散分析の結果、有意差を検出した場合のみ、Bonferroni の多重比較法を用いて下位検定を行った。また、差の程度を確認するために ES を算出した。対応のある t 検定を適用した変数については Cohen's d を、反復測定を用いた変数については partial η^2 をそれぞれの ES として求めた。

全ての統計処理は、統計処理ソフト (SPSS Statistics 22; IBM, Tokyo, Japan) を用いて解析し、有意水準は危険率 5% 未満とした。結果は、本文および表中には平均値 \pm 標準偏差で表記した。

4-3. 結果

4-3-1. 易課題および難課題の主観的難度

VAS は、難課題 (70.9 ± 14.3) が易課題 (24.8 ± 15.0) より有意に大きかった [$t(11) = -12.036$, $P < 0.001$, Cohen's $d = 3.146$].

4-3-2. 対側肢の不随意的筋活動量

反復測定による 1 元配置分散分析の結果、力調節課題中の、コントロール課題および易課題、ならびに難課題の右 FDI の筋活動量には差はなかった(コントロール課題: $0.30 \pm 0.16\%$ EMGmax, 易課題: $0.34 \pm 0.16\%$ EMGmax, 難課題: $0.32 \pm 0.12\%$ EMGmax) [$F(2, 10) = 2.010, P = 0.169$, partial $\eta^2 = 0.154$].

4-3-3. 片側性の力調節課題時における課題実施の随意的筋活動量

反復測定による 1 元配置分散分析の結果、力調節課題中の、コントロール課題および易課題、ならびに難課題の左 FDI の筋活動量に有意な差があった [$F(2, 10) = 90.708, P < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.892$]. 事後検定の結果、コントロール課題の左 FDI の筋活動量 ($0.23 \pm 0.18\%$ EMGmax) は、易課題 ($5.34 \pm 1.94\%$ EMGmax) ($P < 0.001$, Cohen's $d = 3.710$) および難課題 ($5.61 \pm 1.69\%$ EMGmax) と比較して有意に低かったが ($P < 0.001$, Cohen's $d = 4.477$), 易課題と難課題間には有意な差はなかった ($P = 0.576$, Cohen's $d = 0.149$).

4-3-4. 片側性の力調節課題時における力発揮強度および力の変動係数

易課題および難課題の左手の力発揮強度は、易課題 ($4.23 \pm 0.31\%$ MVC) および難課題 ($4.25 \pm 0.35\%$ MVC) の間に差はなかった [$t(11) = -0.026, P = 0.980$, Cohen's $d = 0.061$]. また、易課題および難課題左手の力の CV は、易課題 ($1.87 \pm 0.82\%$) および難課題 ($1.79 \pm 0.69\%$) の間に差はなかった [$t(11) = 1.202, P = 0.255$, Cohen's $d = 0.106$].

4-3-5. 試験刺激の刺激強度および運動誘発電位

反復測定による 1 元配置分散分析の結果、コントロール課題、易課題、難課題の TS の刺激強度に有意な差があった(コントロール課題: $61.76 \pm 10.52\%$ MSO 易課題: $58.33 \pm 8.87\%$ MSO, 難課題: $56.08 \pm 8.30\%$ MSO) [$F(2, 10) = 15.324, P = 0.002$, partial $\eta^2 = 0.582$]. 事後検定の結果、TS の刺激強度は、コントロール課題が易課題 ($P = 0.035$, Cohen's $d = 0.353$) および難課題 ($P = 0.004$, Cohen's $d = 0.600$) よりも高く、さらに、易課題が難課題よりも高かった ($P = 0.001$, Cohen's $d = 0.262$). 一方、TS により誘発された MEP 振幅値には各条件間で差はなかった(コントロール課題: 0.92 ± 0.22 mV, 易課題: 0.90 ± 0.24 mV, 難課題: 0.90 ± 0.23 mV) [$F(2, 10) = 0.912, P = 0.378$, partial $\eta^2 = 0.077$].

4-3-6. 2 連発経頭蓋磁気刺激の刺激強度および刺激内間隔時間の設定の妥当性

図 4-2 は、対象者 1 名の、コントロール課題における、TS のみの単発 TMS 法、ISI を 2 ms および 10 ms に設定した 2 連発 TMS 法によって、右 FDI の筋電図から記録した MEP の生波形の代表データを示したものである。反復測定による 1 元配置分散分析の結果、各刺激条件の MEP 振幅値間に有意差が認められた [$F(2, 10) = 164.262, P < 0.001, \text{partial } \eta^2 = 0.937$]. 事後検定の結果、TS のみの単発 TMS 法によって得られた MEP 振幅値 ($0.92 \pm 0.22 \text{ mV}$) と比較して、2 連発 TMS 法の 2 ms の ISI によって得られた MEP 振幅値 ($0.23 \pm 0.12 \text{ mV}$) は有意に小さく ($P < 0.001, \text{Gohen's } d = 3.894$), 10 ms の ISI によって得られた MEP 振幅値 ($1.24 \pm 0.23 \text{ mV}$) は有意に大きかった ($P < 0.001, \text{Gohen's } d = 1.422$). また、10 ms の ISI によって得られた MEP 振幅値は、2 ms の ISI の MEP 振幅値よりも有意に大きかった ($P < 0.001, \text{Gohen's } d = 5.506$). この結果より、本実験で用いた CS および TS の刺激強度、ならびに ISI の設定によって、SICI および ICF を検証することができることが明らかとなった。

4-3-7. 同側一次運動野の皮質内抑制および皮質内促通に対する課題難度の影響

図 4-2 は、対象者 1 名の、易課題および難課題時における、TS のみの単発 TMS 法、ISI を 2 ms および 10 ms に設定した 2 連発 TMS 法によって、右 FDI の筋電図から記録した MEP の生波形の代表データを示したものである。反復測定による 1 元配置分散分析の結果、2 ms の ISI において、各課題の MEP 振幅値に有意差が認められた (コントロール課題: $24.74 \pm 10.08\% \text{ test MEP}$, 易課題: $38.81 \pm 15.85\% \text{ test MEP}$, 難課題: $49.76 \pm 18.04\% \text{ test MEP}$) [$F(2, 10) = 19.650, P < 0.001, \text{partial } \eta^2 = 0.641$]. 事後検定の結果、2 ms の ISI では、難課題の MEP 振幅値は、コントロール課題 ($P = 0.007, \text{Gohen's } d = 1.713$) および易課題よりも有意に大きく ($P = 0.012, \text{Gohen's } d = 0.646$), また、易課題時は安静時よりも有意に大きかった ($P = 0.007, \text{Gohen's } d = 1.060$). 反復測定による 1 元配置分散分析の結果、10 ms の ISI において、各課題の MEP 振幅値に有意差が認められた (コントロール課題: $139.04 \pm 27.79\% \text{ test MEP}$, 易課題: $147.02 \pm 43.85\% \text{ test MEP}$, 難課題: $191.71 \pm 60.80\% \text{ test MEP}$) [$F(2, 10) = 12.480, P = 0.001, \text{partial } \eta^2 = 0.532$]. 事後検定の結果、10 ms の ISI では、難課題の MEP 振幅値は、コントロール課題 ($P = 0.003, \text{Gohen's } d = 1.115$) および易課題 ($P = 0.020, \text{Gohen's } d = 0.844$) よりも有意に大きく、また、コントロール課題と易課題間には差はなかった ($P = 1.000, \text{Gohen's } d = 0.218$, 図 4-3).

4-4. 考察

本研究では、2 連発 TMS 法を用い、片側性の力調節課題時における課題難度の増加が、同側 M1 の皮質内抑制機構および皮質内促通機構に及ぼす影響を検討した。それによって得られた知見は以下の通りであった。片側性の力調節課題中の課題難度の増加によって、2 ms の ISI による 2 連発 TMS 法により得られた MEP 振幅値は、難課題が易課題およびコントロール課題よりも有意に大きく、易課題はコントロール課題よりも有意に大きかった(図 4-3)。また、10 ms の ISI による 2 連発 TMS 法により得られた MEP 振幅値は、難課題が易課題および安静よりも有意に大きく、易課題とコントロール課題間に差はなかった(図 4-3)。さらに、研究 2 と同様に、易課題および難課題において、目標強度の許容範囲の相違による課題難度は違えど、両課題の随意的筋活動量および力発揮強度、ならびに力の CV に差はみられなかった(結果:4-4-3, 4-4-4 参照)。このことから、片側性の力調節課題時における同側 M1 の皮質内抑制機構および皮質内促通機構の変化は、課題難度の変化のみに起因すると考えられる。

本研究の実施にあたって、研究 2 と同様に、易課題および難課題時における、被検筋、収縮強度、随意的筋活動量、関節運動に差はなかった。また、疲労の影響を押さえるべく、目標強度を低強度(5% MVC)に設定した。よって、本実験設定は、片側性の力調節課題時の課題難度の増加が同側 M1 の皮質内抑制機構および皮質内促通機構に及ぼす影響を検証することに適していたと考える。

また、片側性の力調節課題時の課題難度の増加により、同側 M1 の皮質内抑制が低下する要因として、以下のメカニズムが挙げられる。ヒトが片側性の随意的力発揮を行う場合、高次中枢において作成された運動指令を受けて、対側 M1 が興奮する(Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b)。そして、この興奮が皮質脊髄路を経由し、脊髄 α 運動ニューロンとシナプスを形成する。しかし、皮質脊髄路は延髄において大部分が交叉し、脊髄の対側 α 運動ニューロンを下行する(Carson, 2005)。このことから、片側性の随意的力発揮を行う場合は、対側半球からの神経指令を強く受けることとなる。しかし、近年、fMRI 法により片側性の随意的力発揮時に大脳の対側 M1 だけではなく、同側 M1 の血流量が増加することや(Dai et al., 2001)、片側性の随意的力発揮時に安静状態にある対側同名筋から誘発された MEP の振幅値が、力発揮を行わない状態よりも大きくなることが数多く報告されている(Stedman et al., 1998; Muellbacher et al., 2000; Hortobágyi et al., 2003; Perez and Cohen, 2008, 2009)。さらに、Hortobágyi et al.(2003)は、片側性の随意的力発揮時に、安静状態にある対側同名筋における H 反射が増大せず、脊髄 α 運動ニューロンの興奮性のみを反映する頸延髄部の電気刺激による CMEP の振幅値も同様に変化しないことを報告した。これらの研究

成果は、片側性の随意的力発揮時に当初、主導的に参画しないと考えられていた同側 M1 の興奮性が変化している可能性を示唆するものである。そして、片側性の随意的力発揮時に、対側 M1 で誘発する興奮は脳梁を介し、同側半球の同領域の神経細胞を賦活させる。一方、対側 M1 より脳梁を介して伝播する興奮は、アミノ酸の 1 種で脳神経細胞の興奮を抑える抑制性の神経伝達物質を神経細胞のシナプス前部から放出し、シナプス後部の膜上に存在する GABA 受容体 (A 型, B 型, C 型) と結合し作用する抑制性の介在ニューロンにも伝搬する (Daskalakis et al., 2002)。つまり、片側性の力発揮時 (左手) によって対側半球 (右脳) に生じる興奮は、脳梁を介し、同側半球 (左脳) の同領域の神経細胞を興奮させるが、同時に抑制系の神経細胞にも伝搬する (Daskalakis et al., 2002)。その抑制性の介在ニューロンの活性化により、抑制性伝達物質である GABA が脳内に放出され、大脳皮質の錐体細胞 (第 5 層) の樹状突起の GABAB 受容体に作用し、神経細胞の興奮が抑制され、片側性の力発揮が実現される。この GABAB 受容体由来の抑制は半球間抑制と呼ばれるが、この半球間抑制の入力により、同側 M1 の錐体細胞に興奮入力を与える介在ニューロンに対し、GABAA 受容体由来の抑制を反映する SICI の作用を抑制 (脱抑制) することが明らかになっている (Daskalakis et al., 2002)。このことから、本研究において課題難度の増加による SICI の低下がみられたメカニズムの 1 つとして、課題難度の増加により対側 M1 の興奮が亢進し半球間抑制を促進する抑制性細胞への入力が増大するが、GABAA 受容体由来の抑制性の神経経路の賦活を抑制したことが考えられる。また、高次中枢の興奮性が高まった場合、選択的に同側 M1 の興奮性を変化させ、SICI が低下することが報告されている (Poreisz et al., 2008)。このことから、課題難度の増加による SICI の低下は、高次中枢の興奮性を亢進し、同側 M1 および高次中枢の興奮由来である可能性が示唆される。

片側性の力調節課題時の課題難度の増加により、同側 M1 の ICF が増加する要因として、以下のメカニズムが挙げられる。ICF は、グルタミン酸作動性介在ニューロンの機能を反映しているといわれている (Liepert et al., 1997)。高次中枢の興奮が高まった場合、その興奮が神経束を介し、選択的に同側 M1 の興奮性を変化させ、ICF が増進することが明らかになっている (Poreisz et al., 2008)。このことから、課題難度の増加により ICF が増大したメカニズムとして、高次中枢の興奮が亢進し、同側 M1 のグルタミン酸作動性ニューロンに対する興奮性修飾が高まったメカニズムが考えられる。

4-5. 小括

本章では、TMS 法の中でも 2 連発 TMS 法を用い、片側性の力調節課題時における課題難度の違いが、同側半球の一次運動野の皮質内抑制機構(検証 7)および皮質内促通機構(検証 8)を及ぼす影響、以上 2 点を検証した。

その結果、

1. 片側性の力調節課題時における課題難度の増加は、皮質内抑制機構を低下させること
 2. 片側性の力調節課題時における課題難度の増加は、皮質内促通機構を増進させること
- が明らかとなり、課題難度の増加により、同側半球の一次運動野の皮質内の興奮性が変化する可能性が示唆された。

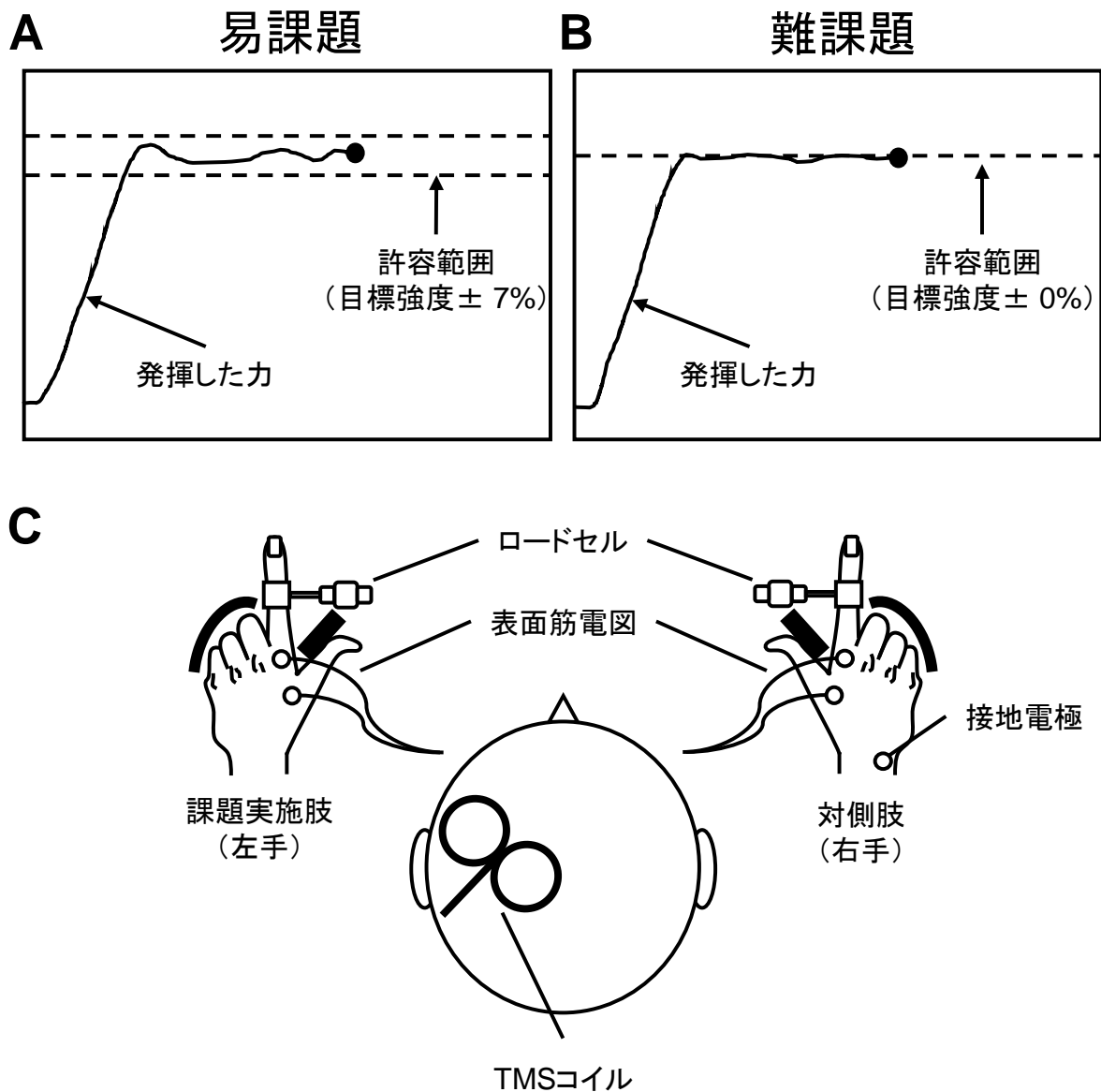


図 4-1. 片側性の力調節課題の模式図

A. 易課題のモニタ表示画面, B. 難課題のモニタ表示画面, C. 実験セットアップを記載している.

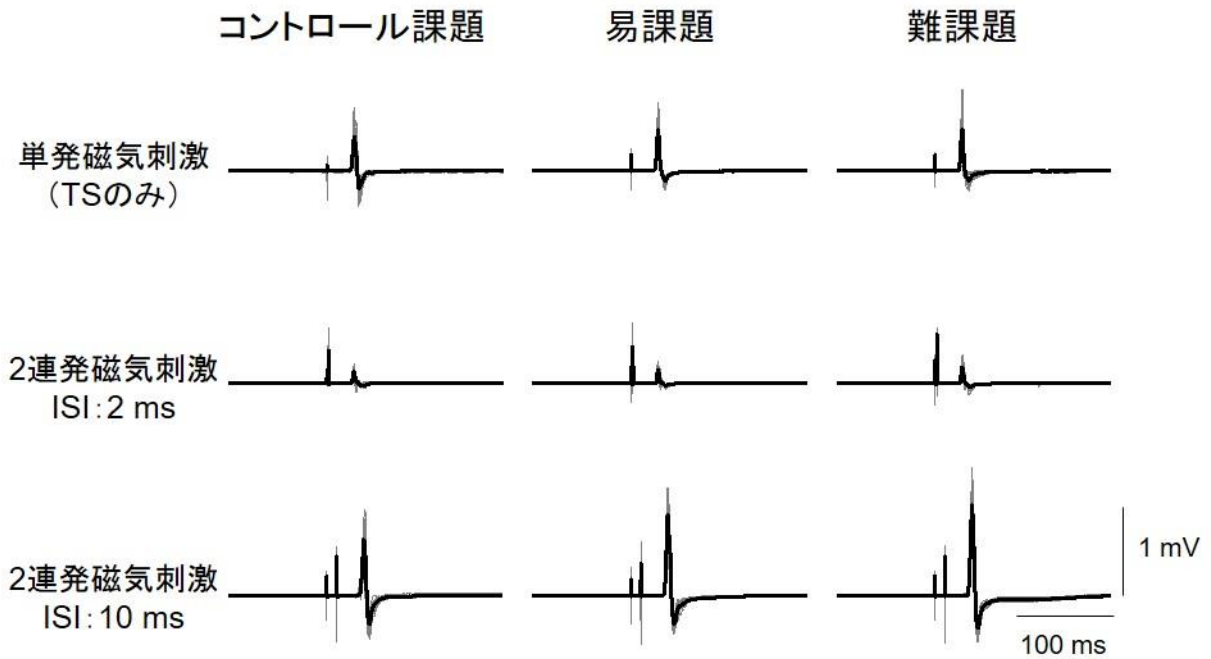


図 4-2. 片側性の力調節課題時において，同側一次運動野に対し，単発磁気刺激（上段），2 ms（中段）および 10 ms（下段）による 2 連発磁気刺激を与え，対側肢（右 FDI）にて計測された MEP 波形の代表例．

太線（黒色）は解析に用いた 15 波形のデータの平均値，細線（灰色）は各波形のデータを示している．MEP の振幅値は，TS（試験刺激）のみでは 3 条件間で差がない．一方で，2 ms の ISI による 2 連発磁気刺激では，MEP の振幅値は，易課題および難課題が，コントロール課題（安静時）と比較して大きく，難課題が易課題よりも大きいことが分かる．また，10 ms の ISI による 2 連発磁気刺激では，MEP の振幅値は，コントロール課題と易課題に差はないが，難課題がコントロール課題および易課題よりも大きいことが分かる．

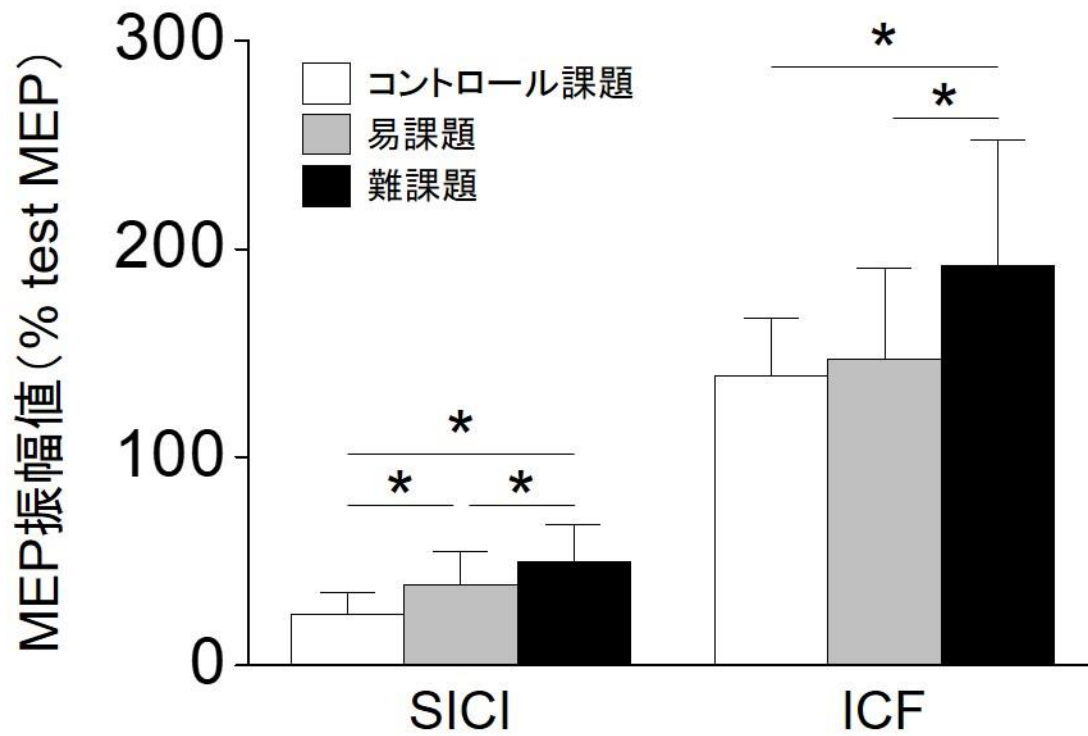


図 4-3. 片側性の力調節課題時において同側一次運動野に 2 連発磁気刺激を 2 ms (SICI) および 10 ms (ICF) の刺激内間隔時間にて与え, 対側肢にて計測された MEP 振幅値.

結果は, 平均値 \pm 標準偏差で示している. * は, 危険率 5%未満を示す.

第 5 章 顔変換システムを用いた運動イメージが大脳半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響 (検証 9) 本人の顔への映像内顔変換による動作観察を用いた運動イメージが皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響

5-1. 背景

前章までの 3 つの研究において、課題難度の増加により、大脳の興奮性が亢進することが明らかとなった。ただ、課題難度が高い課題を実際に実施する場合においては、実運動に先行して、脳内にて課題のシミュレーションを行う運動イメージによる運動学習の後、実際に課題を行う場合もある。運動イメージによる運動学習後のパフォーマンスの改善の度合は、大脳の対側 M1 の賦活の度合およびイメージの鮮明度に依存する (Avanzino et al., 2015; Blefari et al., 2015)。また、運動イメージ時における対側半球の皮質脊髄路の興奮性と運動イメージの鮮明度は関連する (Williams et al., 2012)。そのため、運動イメージ時においては、如何に鮮明にイメージを行い、M1 の活動を亢進させるかが、運動学習の出来栄を決定づける。

運動イメージ時における大脳の活動を亢進させる手法として、動作観察がある (Sakamoto et al., 2009a; Eaves et al., 2016)。Sakamoto et al. (2009a) は、運動イメージと動作観察の同時実施により、大脳半球の皮質脊髄路の興奮性が、運動イメージの単一実施よりも増大することを報告した。このことより、運動イメージと動作観察の同時実施は運動学習に有効である可能性があるが、動作の課題難度が高い場合、動作観察を行っても運動イメージの鮮明度が増加せず、大脳の活動が亢進しない結果、運動学習が停滞する可能性がある。そこで、さらに映像内で観察する顔に着目した (Kircher et al., 2000; Uddin et al., 2005)。事実、観察者本人と他者の顔を観察した際の大脳の活動量は、本人の顔観察時が他者の顔観察時と比較して大きい (Uddin et al., 2005)。これらの研究知見より、例えば、課題難度の高い課題を行う他者 (熟練者) の身体はそのままに、本人の顔と熟練者の顔を映像内変換した変換像 (顔: 本人, 体: 熟練者) を観察しながら、運動イメージを行うことでイメージの鮮明度が増加し、M1 の活動が亢進するという仮説が立てられる。

そこで、本章では、単発 TMS を用い、本人の顔への映像内顔変換による動作観察を用いた運動イメージが皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響 (検証 9) を明らかにすることを目的にした。

5-2. 方法

5-2-1. 対象者

対象者は、神経疾患の既往歴を有しない健常な右利きの若齢男性 12 名 (年齢: 20.5 ± 1.1 歳、

身長:173.6 ± 6.1 cm, 体重:66.9 ± 9.3 kg, 平均値 ± 標準偏差)であった。利き手は, Edinburg Handedness Inventory の評価より判定した (lateral quotient:0.90 ± 0.11, Oldfield, 1971)。本研究の対象者数の決定に先立ち, パワーアナリシス(G*Power ソフトウェア, Heinrich Heine University Düsseldorf)を用いて, 有意な効果(効果量:0.25, 検出力:0.80, 有意水準 α : 0.05)を得るために必要な最小のサンプルサイズは 12 名と推定された。また, 対象者は, 本研究に関する知識を有さないものを採用した。

本研究の実験は, 全ての対象者に対し, 事前に実験において実施する内容を説明し, 同意を得たうえで行った。なお, 本実験はヘルシンキ宣言に基づいたものであり, 鹿屋体育大学倫理委員会によって実施を承認された。

5-2-2. 実験設定

測定時において, 対象者は高さの調節が可能である椅子に着座し, 両腕の肩関節を外転位および肘関節を軽度屈曲位, ならびに橈尺関節を回内位に保持した(安静位)。そして, 実施する実験の観察対象の姿勢に類似させるため, 課題に応じて, 左右の前腕を台あるいは椅子の肘置に設置した(下記参照)。なお, 実験を通して, 頭の位置が変わらないように, 対象者の後頭部を椅子のクッションにて固定した。対象者に対し, 課題に関する視覚フィードバックを与えるために, モニタ(27.0 inch)を対象者の視線上かつ前方 1.5 m の位置に設置した。

5-2-3. 実験プロトコル

本研究において, 対象者は座位姿勢にて, モニタに表示された映像内のヒト動作を動作観察しながら, 表示された動作と同様の運動イメージを行った。運動イメージの想起手法として, 1 人称視点イメージと 3 人称視点イメージの違いについて対象者に説明を行い, 実験を通して, 1 人称視点による運動イメージを行うように指示した(Stevens, 2005)。対象者が動作観察する映像内のヒト動作として, 難度の異なる 2 種類の課題動作を設定した(易課題・難課題)。易課題(実験 1)は, 動作自体が非常に容易である手関節背屈動作とした(図 5-1A)。難課題(実験 2)は, 動作の実施に熟練を必要とするボール 2 個を掌上にて回転させる動作とした(掌上ボール回転動作, 図 5-1B)。本実験に先立ち, 対象者に易課題および難課題の課題動作を, 実際に実施させた。

本実験で用いた顔変換映像の生成処理の概要を図 5-2 に示す。まず, 変換元である本人画像 I_{src} (顔:本人, 体:本人)および変換先である熟練者(顔:熟練者, 体:熟練者)画像 I_{dst} 両者において 68 点の顔ランドマークを検出する。次に, 同一の頂点を有する三角形領域ごとに領域内の画

像を変形し、 I_{dst} から I_{src} へ合成することで変換像(顔:本人, 体:熟練者)を得る. なお, 表示映像内の本人および熟練者, ならびに変換像の身体・顔部に対し, 鏡像加工処理を施した.

コントロール課題として, 易課題および難課題の安静位において, モニタに表示された黒丸(直径 20.0 cm)を目視させた(コントロール課題). また, 変換像を観察することにより生じる驚愕反応により, 大脳半球の皮質脊髄路の興奮性が変化するかを検証するため, 変換像を目視させた(変換像観察課題). そして, 運動イメージにおける動作観察時に目視する映像(動画)内に表示される動作実施者は, 易課題においては, 本人および熟練者, ならびに変換像であった. 一方, 難課題における運動イメージにおける動作観察時に目視する映像は, 用いた課題の難度が高く, 本人が実施不可能である観点より本人を除いた, 熟練者および変換像であった. 対象者は, これらの本人および熟練者, ならびに変換像の動作観察を行いながら, 運動イメージを行った(本人観察イメージ課題, 熟練者観察イメージ課題, 変換像観察イメージ課題). なお, 易課題および難課題において, モニタに表示する映像はランダムに提示した(図 5-3).

コントロール課題または観察イメージ課題時に, 対象となる課題実施肢と対側半球(左半球)の M1 の前腕(易課題)および手指(難課題)領域に単発の磁気刺激を行った(下記参照). なお, 運動イメージ中の皮質脊髄路の興奮性は, 対象者の測定肢位に依存して変化する(Vargas et al., 2004). そのため, 運動イメージ中の皮質脊髄路の興奮性を検討する場合は, 運動イメージする課題動作に応じ, 類似した測定肢位に変更する必要がある. そのため, 易課題において, 対象者は, 安静位より両腕の肩関節をさらに外転し, 側方に設置した台に前腕を置き, さらに, 肘関節を軽度屈曲位, ならびに橈尺関節を回内位に保持した. また, 難課題において, 対象者は, 安静位より両腕の肩関節を軽度内転し, 実験用の椅子に設置されている肘置に前腕を置き, さらに, 肘関節を軽度屈曲位, ならびに橈尺関節を回外位に保持した. なお, 観察イメージ課題時には, 対象となる被検筋に筋活動が出現していないことを確認しながら実験を行った.

課題終了後, 易課題および難課題において用いた変換像の本人との類似度を定量化するために, 視覚的アナログ尺度(visual analog scale, VAS)を用いて, それぞれ評価を行った. 尺度は両端 100 mm の直線状に, 「0」を最も類似度が低い回答, 「100」を最も類似度が高い回答として, 対象者に記入させ, その長さを測定した(易課題: 55.6 ± 24.4 , 難課題: 56.2 ± 25.5). また, 対象者自身の運動イメージ能力を測定する手法として, 運動イメージの鮮明度についてのアンケート(vividness of movement imagery questionnaire 2, VMIQ2)を用いて評価を行った(Roberts et al., 2008 を和訳し, 一部改訂). VMIQ2 は予め決められた 12 の行動項目(例:歩行動作, 投動作等)から構成され, 対象者の全ての行動項目に対する運動イメージの鮮明度を測定する質問紙である

(表 5-1). 各評定は 5 段階で構成され, 「1」を完全に鮮明なイメージの回答, 「5」を不鮮明なイメージの回答とし, 合計点が低いほど運動イメージの鮮明度が高いことを示している. 対象者は閉眼状態で, 検者が口頭で質問した全ての行動項目に対し, 1 人称視点イメージを行い, 鮮明度について, 口頭で回答をした (VMIQ2 スコア: 18.2 ± 6.0).

5-2-4. 経頭蓋磁気刺激法

コントロール課題および観察イメージ課題時に, 磁気刺激装置 (Magstim 200, Magstim Co, Whitland, UK) を用い, 8 の字型刺激コイル (Magstim Double 直径 70 mm stimulating coil, 9925-00, 最大磁束密度: 2.2 Tesla) を介して, 課題実施肢と対側半球 (左半球) の M1 の前腕 (易課題) および手指 (難課題) 領域に単発の磁気刺激を与えた. 刺激コイルのハンドルは, 刺激対象とした大脳の左半球に対して後方かつ大脳縦裂から時計回りに 45 度回転させた位置に保ち, さらに刺激コイルは傍矢状線から 45 度の角度をつけた (Rossini et al., 2015). 刺激位置は, 安静時において, MSO の約 75% の刺激強度で, 易課題では右肢の尺側手根伸筋 (extensor carpi ulnaris muscle, ECU), 難課題では FDI の筋電図上から最も大きな MEP が記録される位置 (Hot spot) に定めた. 実験を通して同一位置にて磁気刺激を行うために, 頭部の形状を 3 次元に表す TMS ナビゲーションシステム (NDI TMS Manager, Northern Digital, Waterloo, Canada) を用い, 決定した Hot spot とコイルの位置をモニタにリアルタイムで表示し, 検者はそれらが一致するよう全ての刺激ごとに調節した.

磁気刺激の強度において以下に説明する. 各課題における磁気刺激強度は, % MSO にて示した. 磁気刺激の強度は, 安静時に, 連続する 20 回の磁気刺激において, 右肢の ECU (易課題) もしくは右 FDI (難課題) の筋電図上から $50 \mu\text{V}$ 以上の MEP の頂点間振幅値が 10 回以上得られる RMT の 1.2 倍とした (Rossini et al., 2015). 磁気刺激は, 各刺激 6 秒以上の間隔を空けて M1 に対して行った. 磁気刺激による疲労が実験に影響することを避けるため, 5 回の刺激ごとに 20 秒の休憩を挟み, 課題間には 10 分以上の休憩を設けた. 各課題における刺激開始時から 2 回の刺激反応は, 驚愕反応を含む可能性があるため除外した (Buharin et al., 2013). また, 各課題実施時に被検筋の筋電図が $25 \mu\text{V}$ を超えた場合も除外した (Carson et al., 2004). 以上の条件を踏まえ, 解析のために各課題 15 波形の MEP を取得した.

5-2-5. 評価項目

MEP を記録するために, 表面筋電図の測定を行った. 表面筋電図は, 右腕の ECU 筋腹と右手

の FDI の筋腹および示指基節骨基部に、表面電極(銀/塩化銀, 直径:5 mm, 電極中心間距離: 20 mm)を貼付し, 双極誘導にて導出した。電極の装着は, 皮膚抵抗を減らすために電極貼付部位の表面皮膚を生体用のサンドペーパーで擦り, アルコール綿で入念に清拭した後, 乾燥させてから, 粘着カラーを用いて貼付した。またアース電極(接地電極)は, 尺骨の茎状突起に貼付した。筋電図信号は, 5-3,000 Hz のバンドパスフィルタをかけた後, 増幅した(gain×1000, MEG-6108; Nihon Kohden, Japan)。筋電図信号は, A/D 変換器(Power Lab 16 s; ADInstruments, Sydney, Australia)を用いて 4,000 Hz のサンプリング周波数にて, パーソナルコンピュータのハードディスクに記録した。

5-2-6. データ処理

易課題および難課題の MEP は, 得られた 15 波形の MEP の頂点間振幅値を算出し, その平均値を代表値として評価した。さらに, VAS によって取得された変換像に対する本人との類似度の値と, 熟練者観察イメージ時を基準とした変換像観察イメージ時の皮質脊髄路の興奮性の変化率との関連性を検証するために, 易課題および難課題において, 熟練者観察イメージ課題時に記録された MEP 振幅値を基準に, 変換像観察イメージ課題時の MEP 振幅値の変化率を算出した(式)。

(式) MEP 振幅値の変化率 = (変換像観察イメージ課題時の MEP 振幅値 - 熟練者観察イメージ課題時の MEP 振幅値) / 熟練者観察イメージ課題時の MEP 振幅値 × 100 (%)。

5-2-7. 統計処理

統計処理は, 取得した全ての項目に対して, Shapiro-Wilk の検定により正規性の確認を行った後, 下記の検定を行った ($W \geq 0.893$, $P \geq 0.120$)。

易課題および難課題ごとの, 各課題の MEP 振幅値の比較には, 正規性が確認できたため, 反復測定による 1 元配置分散分析を用いた。

VAS によって取得された変換像に対する本人との類似度の値と, 熟練者観察イメージ課題時に記録された MEP 振幅値を基準とした変換像観察イメージ課題時の MEP 振幅値の変化率との対応関係は, ピアソンの相関分析を用いて, 相関係数を算出した。

分散分析の結果, 有意差を検出した場合のみ, Bonferroni の多重比較法を用いて下位検定を行った。対応のある t 検定を適用した変数については Cohen's d を, 反復測定を用いた変数については partial η^2 をそれぞれの ES として求めた。全ての統計処理は, 統計処理ソフト(SPSS Statistics

22; IBM, Tokyo, Japan)を用いて解析し, 有意水準は危険率 5%未満とした. 結果は, 本文および表中には平均値 \pm 標準偏差で記述した.

5-3. 結果

5-3-1. 皮質脊髄路の興奮性に対する課題難度および映像内顔変換の影響

図 5-4 は, 対象者 1 名の, 易課題および難課題における MEP の生波形の代表データをそれぞれ示したものである. 図 5-5 は, 易課題および難課題における MEP 振幅値のグループデータを, それぞれ示したものである. 反復測定による 1 元配置分散分析の結果, 易課題において, 各課題の MEP 振幅値に有意差が認められた(コントロール課題: 0.37 ± 0.22 mV, 変換像観察課題: 0.37 ± 0.22 mV, 本人観察イメージ課題: 0.63 ± 0.33 mV, 熟練者観察イメージ課題: 0.62 ± 0.31 mV, 変換像観察イメージ課題: 0.61 ± 0.32 mV) [$F(4, 8) = 29.723, P < 0.001, \text{partial } \eta^2 = 0.730$]. 事後検定の結果, コントロール課題と変換像観察課題の MEP 振幅値間に差はなかった($P = 1.000, \text{Cohen's } d = 0.487$). 各観察イメージ課題時の MEP 振幅値は, コントロール課題および変換像観察課題と比較して有意に大きかったが($P < 0.003, \text{Cohen's } d > 1.503$), 本人観察イメージ課題および熟練者観察イメージ課題, ならびに変換像観察イメージ課題の MEP 振幅値間に有意な差は認められなかった($P > 0.196, \text{Cohen's } d < 0.062$). また, 反復測定による 1 元配置分散分析の結果, 難課題において, 各課題の MEP 振幅値に有意差が認められた(コントロール課題: 0.70 ± 0.39 mV, 変換像観察課題: 0.72 ± 0.40 mV, 熟練者観察イメージ課題: 1.84 ± 0.87 mV, 変換像観察イメージ課題: 2.04 ± 1.00 mV) [$F(3, 9) = 42.672, P < 0.001, \text{partial } \eta^2 = 0.795$]. 事後検定の結果, コントロール課題と変換像観察課題の MEP 振幅値間に差はなかった($P = 0.625, \text{Cohen's } d = 0.051$). 各観察イメージ課題時の MEP 振幅値は, コントロール課題および変換像観察課題と比較して有意に大きく($P < 0.001, \text{Cohen's } d > 1.503$), さらに, 変換像観察イメージ課題時の MEP 振幅値が, 熟練者観察イメージ課題時と比較して有意に大きかった($P = 0.012, \text{Cohen's } d = 0.214$).

5-3-2. 皮質脊髄路の興奮性の変化率と変換像の本人との類似度との関連性

VAS によって取得された, 変換像の本人との類似度と, 熟練者観察イメージ課題時の MEP 振幅値を基準とした変換像観察イメージ課題時の MEP 振幅値の変化率の関連性について, ピアソンの積率相関係数を算出した. その結果, 易課題では有意な相関関係は認められなかったが($r = -0.005, P = 0.986$, 図 5-6A), 難課題では有意な正の相関関係が認められた($r = 0.644, P =$

0.024, 図 5-6B).

5-4. 考察

本章では、単発 TMS を用い、本人の顔への映像内顔変換による動作観察を用いた運動イメージが皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響(検証 9)を明らかにすることを目的にした。それにより得られた知見は、以下の通りであった。

易課題においては、本人観察イメージ課題および熟練者観察イメージ課題、ならびに変換像観察イメージ課題時における MEP 振幅値に差はなかった(図 5-5A)。難課題においては、変換像観察イメージ課題時の MEP 振幅値は、熟練者観察イメージ課題時と比較して大きかった(図 5-5B)。また、変換像の本人との類似度と、熟練者観察イメージ課題時の MEP 振幅値を基準とした変換像観察イメージ課題時の MEP 振幅値の変化率は、易課題では有意な相関関係は認められなかったが、難課題では有意な正の相関関係が認められた(図 5-5)。このことから、運動イメージ時における映像内顔変換による動作観察は、難課題時に大脳半球の皮質脊髄路の興奮性を増大させることが示唆された。また、映像内顔変換による皮質脊髄路の興奮性の変化率は、変換像の本人との類似度に依存することが示唆された。

本研究によって得られた知見について考察を行う前に、変換像の観察時に驚愕反応により、大脳半球の皮質脊髄路の興奮性を亢進したのではない根拠を述べる。本研究においては、コントロール課題として、運動イメージに関する先行研究において用いられる、モニタに呈示された黒丸を目視する課題を設けた(Watanabe et al., 2018)。変換像の観察のみが大脳半球の皮質脊髄路の興奮性を増大させるのであれば、変換像観察課題およびコントロール課題の MEP 振幅値間に有意な差が生じるはずである。しかしながら本研究の結果、易課題および難課題において、その差は認められなかった。したがって、難課題における熟練者観察イメージ課題および変換像観察イメージ課題の MEP 振幅値の相違は、変換像の観察時による驚愕反応ではなく、運動イメージ時における変換像の動作観察によって、大脳半球の皮質脊髄路の興奮性が増大した結果といえる。

易課題において、熟練者観察イメージおよび変換像観察イメージ時における MEP 振幅値に差はなかった一方で、難課題においては、変換像観察イメージ課題時の MEP 振幅値が熟練者観察イメージ課題時と比較して大きかった。この要因として、易課題および難課題において用いた、対象動作に対する対象者のイメージ鮮明度およびイメージする運動の実施経験依存がある(Fourkas et al., 2008)。運動イメージ時の皮質脊髄路の興奮性は、実施した経験のあるスポーツを想起した場合には増大するが、実施した経験のないスポーツを想起した場合には賦活しない(Fourkas et al.,

2008). また、運動イメージの鮮明度が高いほど、対側半球の皮質脊髄路の興奮性は大きく (Williams et al., 2012). このことから、経験のない動作の習得を試みる際は、運動イメージの鮮明度が低く、M1 が賦活しないことから運動学習が停滞する可能性が考えられる. 易課題で用いた手関節背屈動作は、熟練を要さずとも実施できる動作である一方で、難課題で用いた掌上ボール回し動作は、実施にあたって熟練を要する動作であることから、手関節背屈動作と比較すると運動イメージの鮮明度が低いと考えられる. そのため、易課題では映像内の動作実施者に関係なく、運動イメージの鮮明度に高く想起でき、大脳半球の皮質脊髄路の興奮性に差が生じなかった可能性が示唆される. 一方、難課題においては、易課題と比較して、課題難度が高いことから、運動イメージの鮮明度が低く、その結果、映像内顔変換によってイメージの鮮明度が増加し、変換像観察イメージ課題時の MEP 振幅値が熟練者観察イメージ課題と比較して増大したと考えられる.

難課題の運動イメージ時における変換像の動作観察により、大脳半球の皮質脊髄路の興奮性が増大するメカニズムとして、動作の模倣や理解や供応に関連する神経機構であるミラーニューロンシステムの関与が考えられる (Pellegrino et al., 1992; Jeannerod et al., 1995). ヒトと同じ霊長類科であるサルを対象にした研究において、従来、実運動時に賦活が確認されていた大脳の下頭頂小葉および腹側 PA の神経活動が動作観察時にも賦活することが報告された (Pellegrino et al., 1992; Jeannerod et al., 1995). そして、ヒトにおいても、他者の動作観察を行う際に、サルにおける腹側 PA と相同領域とされる下前頭回(ブロードマン 45 野)および下前頭回(ブロードマン 44 野)が賦活し (Rizzolatti et al., 1996; Iacoboni et al., 1999), さらには、下前頭回および下頭頂小葉(ブロードマン 40 野)が賦活する (Nishitani and Hari, 2002). そして、神経機構を構成する脳領域間には神経結合が存在することも明らかになった (Rizzolatti et al., 2001). そして、これらのミラーニューロンシステムの構成領域の1つである PA は、M1 に対して興奮性修飾を与えるため、運動イメージ中に動作観察を行うことで、当該領域の活動が亢進した場合、大脳半球の皮質脊髄路の興奮性が増大する. さらに、観察対象となる人物の顔によっても大脳の活動様相は変化する (Kircher et al., 2000; Uddin et al., 2005). Uddin et al. (2005) は、fMRI 法を用い、映像内にて観察者本人と他者の顔を観察した際の脳活動量を検証した. その結果、変換像内の本人の顔の割合が増加するに伴い、下後頭回および下頭前回、ならびに下頭頂小葉の脳活動量が増大することが明らかにした. 下頭頂小葉はミラーニューロンシステムを構成する神経機構の領域の1つであり、当該領域は PA とも神経結合を有するため (Pellegrino et al., 1992; Jeannerod et al., 1995), 本人の顔観察時には他者の顔観察時と比較して、M1 に対して興奮性修飾を与える PA を介して、大脳半球の皮質脊髄路の興奮性を亢進させる可能性がある. そのため、難課題において、変換像の本人との類似度と熟

練者観察イメージ課題時の MEP 振幅値を基準とした変換像観察イメージ課題時の MEP 振幅値の変化率に正の相関関係が認められたと考えられる。

これらの研究知見より、難課題において大脳半球の皮質脊髄路の興奮性が、映像内顔変換により増加したメカニズムとして、下頭頂小葉の活動が亢進し、その興奮が PA を介して、M1 に伝搬することによって生じた可能性が示唆された。

5-5. 小括

本章では、単発 TMS を用い、本人の顔への映像内顔変換による動作観察を用いた運動イメージが皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響(検証 9)を検証した。

その結果、

1. 易課題においては、本人観察イメージおよび熟練者観察イメージ課題、ならびに変換像観察イメージ課題における MEP 振幅値に差はなかった。
2. 難課題においては、変換像観察イメージ課題の MEP 振幅値は、熟練者観察イメージ課題と比較して大きかった。
3. 難課題では、変換像の本人との類似度と熟練者観察イメージ課題の MEP 振幅値を基準とした変換像観察イメージ課題の MEP 振幅値の変化率は、有意な正の相関関係にあった。

このことから、運動イメージ時における本人の顔と熟練者の顔の映像内変換による動作観察は、変換像の本人との類似度が高いほど、難課題時に大脳半球の皮質脊髄路の興奮性を増大させることが示唆された。

行動項目	評定				
	完全に鮮明	適度に鮮明	ほどよく鮮明	やや不鮮明	不鮮明
1. 歩く	1	2	3	4	5
2. 走る	1	2	3	4	5
3. 小石を蹴る	1	2	3	4	5
4. コインを拾う	1	2	3	4	5
5. 階段を走って昇る	1	2	3	4	5
6. 横へジャンプする	1	2	3	4	5
7. 川へ石を投げる	1	2	3	4	5
8. 空中へボールを蹴る	1	2	3	4	5
9. 下り坂を走る	1	2	3	4	5
10. 自転車を運転する	1	2	3	4	5
11. 長縄を回す	1	2	3	4	5
12. 高壁から飛び降りる	1	2	3	4	5

表 5-1. VMIQ2 の行動項目と評定基準. (Roberts et al., 2008 を和訳し, 一部改訂)

A**B**

図 5-1. 実験 1(A)および実験 2(B)において対象者が動作観察する映像内のヒト動作.
実験 1(易課題)は手関節背屈動作とし, 実験 2(難課題)は掌上ボール回転動作とした.

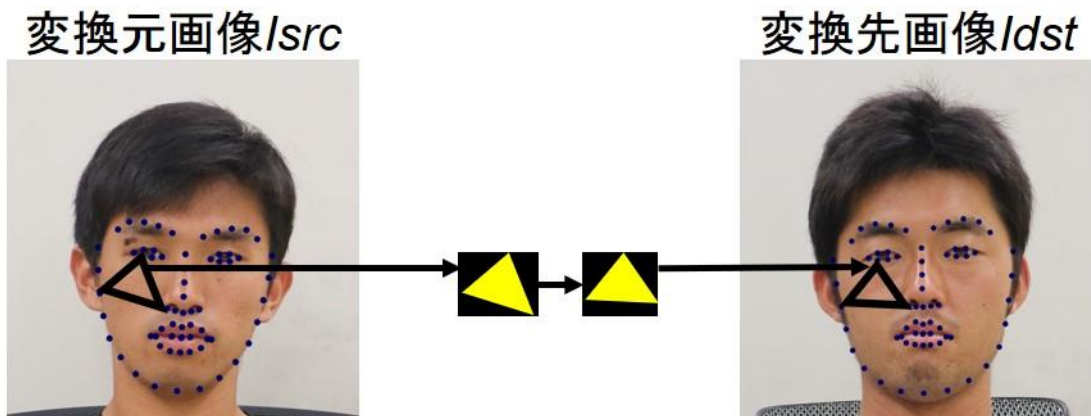


図 5-2. 顔変換映像の生成処理の概要.

変換元である本人画像 I_{src} および変換先である熟練者画像 I_{dst} 両者において 68 点の顔ランドマークを検出する. 次に, 同一の頂点を有する三角形領域ごとに領域内の画像を変形し, I_{dst} から I_{src} へ合成することで顔変換映像を得る.

コントロール

変換像観察
顔-本人
体-熟練者
(静止画)

本人観察イメージ
顔-本人
体-本人
(動画)

熟練者観察イメージ
顔-熟練者
体-熟練者
(動画)

変換像観察イメージ
顔-本人
体-熟練者
(動画)

実験1: 手関節背屈動作(易課題): 実施が非常に容易



実験2: 掌上ボール回し動作(難課題): 実施に熟練が必要



図 5-3. 各課題の実施動作および観察対象.

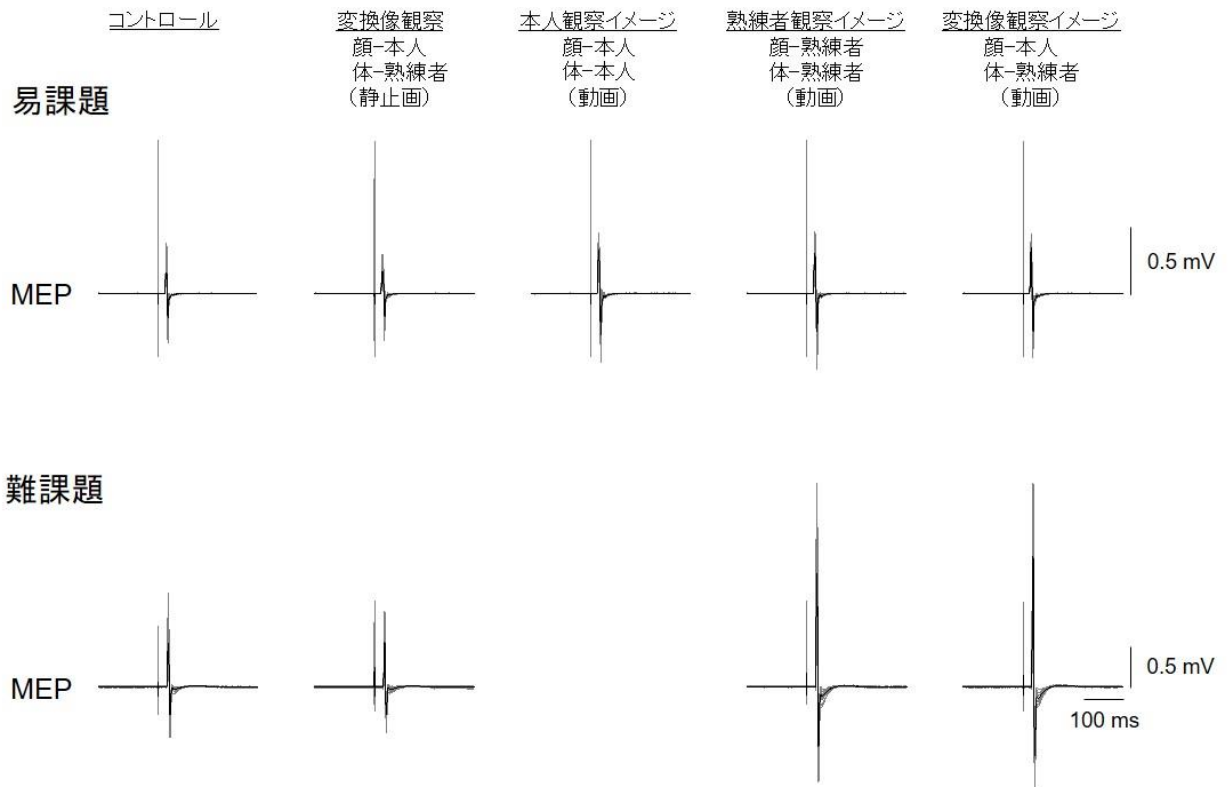


図 5-4. 易課題(上段)および難課題(下段)の各課題時に対側 M1 に対して単発の磁気刺激を行い, 被検筋(尺側手根伸筋)より記録された対象者 1 名の MEP の生波形.

太線(黒色)は解析に用いた 15 波形のデータの平均値, 細線(灰色)は各波形のデータを示している. 被検筋において取得された MEP の振幅値は, 難課題時のみ, 変換像観察イメージ時が熟練者観察イメージ時よりも大きいことが分かる.

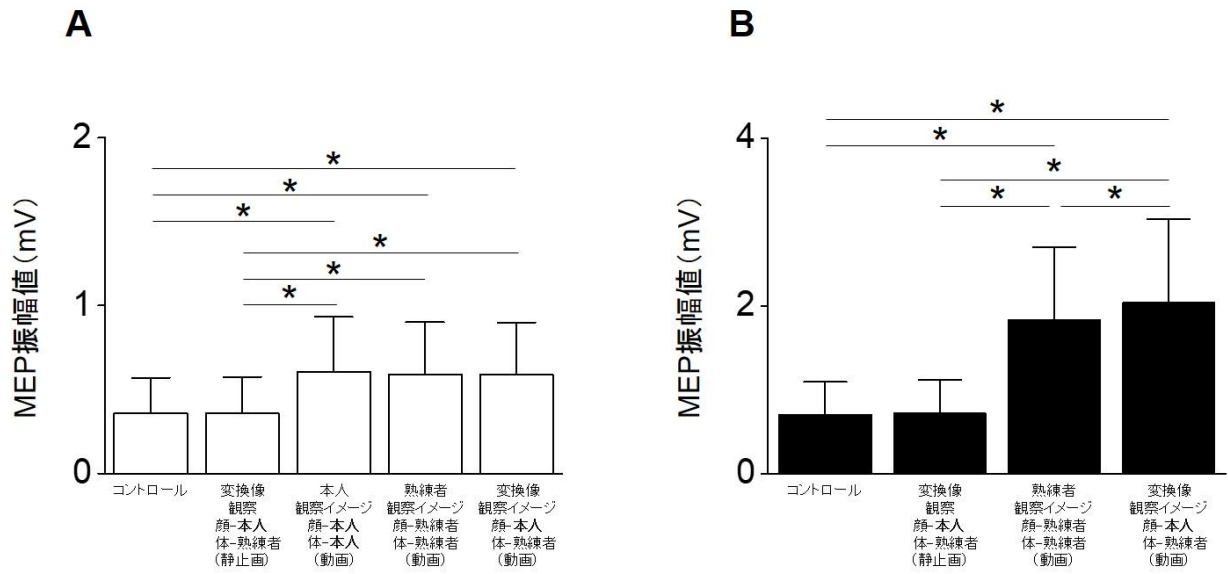


図 5-5. 易課題(A)および難課題(B)の各課題時に対側肢にて計測された MEP 振幅値.

結果は, 平均値 ± 標準偏差で示している. * は, 危険率 5%未満を示す.

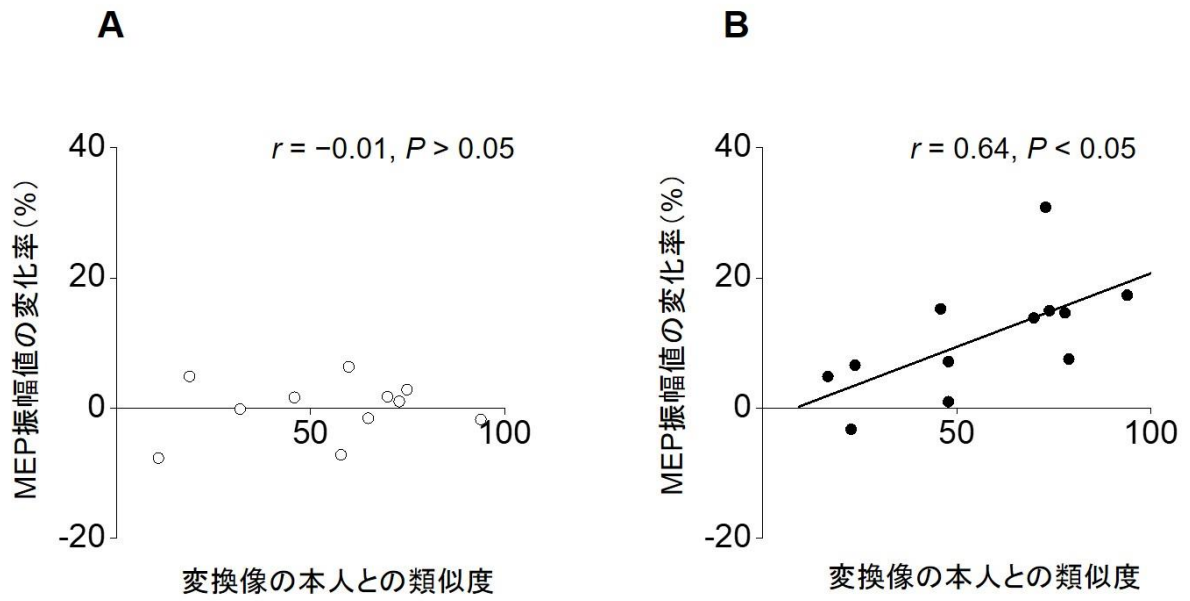


図 5-6. 易課題(A)および難課題(B)の変換像の本人との類似度と、熟練者観察イメージ時の MEP 振幅値を基準とした変換像観察イメージ時の MEP 振幅値の変化率の相関関係.

第 6 章 総括

6-1. 本研究における主知見のまとめ

本論文では、片側性の力発揮課題時の課題難度が脳神経および筋活動様相に及ぼす影響を明らかにし、さらに課題難度の高い動作を習得するための新たな介入手法の可能性を見出すことを目的とし、4つの研究を行い、以下の9点について検証した。

研究 1. 片側性の力調節課題時における課題難度の違いが対側同名筋の不随意的筋活動に及ぼす影響

(検証 1) 課題難度の違いが不随意的筋活動に及ぼす影響

(検証 2) 若齢者および高齢者間の課題難度による不随意的筋活動の相違

(検証 3) 同名筋間(課題実施肢および対側肢)の筋電図の時系列波形の類似性の検証

研究 2. 片側性の力調節課題時における課題難度の違いが脳半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響

(検証 4) 実運動時における対側および同側半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響

(検証 5) 運動イメージ時における同側半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響

(検証 6) 実運動および運動イメージ時における同側半球の皮質脊髄路の興奮性の関係

研究 3. 片側性の力調節課題時における課題難度の違いと同側半球の一次運動野の賦活メカニズムの相違

(検証 7) 課題難度の違いが同側半球の一次運動野の皮質内抑制機構に及ぼす影響

(検証 8) 課題難度の違いが同側半球の一次運動野の皮質内促進機構に及ぼす影響

研究 4. 顔変換システムを用いた運動イメージが脳半球の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響

(検証 9) 本人の顔への映像内顔変換による動作観察を用いた運動イメージが皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響

その結果、以下の知見が得られた。

研究 1: 片側性の力調節課題時における課題難度の増加により UIMA は増大した。また、UIMA は、高齢者が若齢者と比較して大きい。課題難度の増加による UIMA の変化率には、若齢者お

よび高齢者間で差はない。さらに、同名筋間(課題実施肢および対側肢)の筋電図の時系列波形の類似性がある。

研究 2: 実運動による片側性の力調節課題時における課題難度の増加は、対側半球だけではなく、同側半球の皮質脊髄路の興奮性を増大させる。また、同側半球の皮質脊髄路の興奮性は、運動イメージによる片側性の力調節課題時においても課題難度の増加により増大する。さらに、課題難度の増加による、実運動および運動イメージ時の同側半球の皮質脊髄路の興奮性の変化率は、正の相関関係にある。

研究 3: 片側性の力調節課題時における課題難度の増加は、皮質内抑制機構を低下させ、さらに、皮質内促進機構を増進させる。

研究 4: 運動イメージ中の動作観察による大脳半球の皮質脊髄路の興奮性は、難課題でのみ変換像(顔-本人, 体-熟練者)観察時において、熟練者(顔-熟練者, 体-熟練者)観察時と比較して増大した。また、熟練者観察時を基準とした変換像観察時の MEP 振幅値の変化率と変換像の本人との類似度は正の相関関係にある。

以上の結果から、片側性の力調節課題時における課題難度の増加により、対側半球だけでなく同側半球の興奮性も増大し、対側同名筋の不随意的筋活動も増大することが明らかとなった。また、課題難度が高い課題の運動学習を運動イメージにより行う際には、その課題の熟練者の身体はそのままに、顔のみを観察者本人と映像内変換した映像の動作観察を行うことで、大脳の興奮性が亢進し、運動学習が促進することが明らかとなった。

本章では、以上の知見を踏まえて、片側性の力調節課題時における課題難度の増加が、大脳の両側半球の一次運動野の興奮性を増大させるメカニズムに関して考察し、課題難度の高い課題に対する新たな運動学習の手法の可能性、本研究の限界点について述べる。

6-2. 課題難度の増加により大脳の興奮性が増大するメカニズム

片側性の随意的力発揮時には、大脳の高次中枢である SMA および PA において、運動の計画・立案がなされ、運動指令が作成される(Winstein et al., 1997; Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b)。この運動指令は、M1 に伝播し、当該皮質内の錐体細胞層(第 5 層)にある特定の錐体細

胞を興奮させる (Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b). この興奮によって生じたインパルス信号は M1 の錐体細胞から出力され、皮質脊髄路を經由し、脊髄内の α 運動ニューロンに伝搬する (Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b). そして、最終的に、 α 運動ニューロンが賦活し、その興奮が骨格筋に伝搬することによって筋収縮が誘起され、力発揮が行われる. この皮質脊髄路は、軸索の大部分が延髄で交叉し、脊髄の対側を下行しているため、片側性の随意的力発揮は対側 M1 によって最終的に調節される (Carson, 2005). そのため、運動の計画・立案が要される課題難度の高い課題時に、大脳の高次中枢の興奮性が増加するのであれば、対側 M1 の興奮性も増加する可能性が示唆される. Sterr et al. (2009) は、fMRI 法を用い、片側性の力筋課題時において、課題難度の増加により、高次中枢の領域の 1 つである PA の脳血流量が増大したことを明らかにした. また、Pearce and Kidgell (2010) は、片側性の力調節課題時の課題難度の増加により、対側半球の皮質脊髄路の興奮性が増加することを明らかにし、さらに、研究 2 においても同様に、対側半球の皮質脊髄路の興奮性が増加したということは、大脳の高次中枢において高まった興奮が、神経束を經由して、対側 M1 に伝搬した可能性を示唆する.

さらに、大脳の高次中枢と対側および同側 M1 には、神経結合がある (Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b). そのため、高次中枢において高まった興奮が直接あるいは対側 M1 を介して、同側 M1 に伝搬 (オーバーフロー) する可能性がある (Carson, 2005; Zijdwind et al., 2006b). 課題難度の増加により、研究 1 において対側同名筋の UIMA が増大し、研究 2 において対側半球の皮質脊髄路の興奮性が増大したことは、同側 M1 の賦活はオーバーフロー現象により生じている可能性を示唆する. 研究 1 において、同名筋間の筋電図の時系列波形の類似性を評価するため、CCF を用いて相関係数を算出した. その結果、CCF_{peak} の有意な正の極値および正の時間ずれが認められた. このことは、随意的筋活動が不随意的活動よりも時間的に先行して生じ、さらに、脊髄上位レベルから対側および同側 α 運動ニューロンへの共通入力存在を示唆する. また、算出された CCF の時間ずれは 28.12 ± 39.49 ms であり、さらに、大脳半球間の信号伝達時間 (-16 ms) と類似したものであった (Barnett and Corballis, 2005). この結果より、高次中枢の興奮が直接的に同側 M1 に伝搬したのではなく、むしろ、対側 M1 の興奮が脳梁を介して伝播し生じた可能性が高い. 通常、片側性の随意的力発揮時における同側 M1 の興奮は、脳梁を介した皮質内抑制によって抑制されるが、片側性の随意的動作および末梢からの求心性入力により、IHI が増大することが報告されている (Ferbart et al., 1992). この IHI は、大脳の同側半球の SICI の働きを減弱するため (Daskalakis et al., 2002; Perez and Cohen, 2008), IHI の増大によって同側 M1 の興奮性の増大が起こる可能性がある. 事実、研究 3 において、片側性の力調節課題時における課題難度の増加により、同側

M1 の SICI の度合が低下していたことから、研究 2 における同側半球の皮質脊髄路の興奮性の増大が、SICI の低下に由来することを示唆するものである。しかし、一方で、研究 3 においては、課題難度の増加による同側 M1 の ICF の増大も確認されている。同側 M1 の ICF の増大は、高次中枢由来のものであることが先行研究により報告されている (Poreisz et al., 2008)。このことから、同側 M1 の賦活には、高次中枢からの直接の興奮性修飾も考えられるが、この点について明らかにする更なる実験が必要である。

高次中枢あるいは対側 M1 の興奮の増大により、片側性の力発揮課題時の対側同名筋の不随意的筋活動が増大することが示唆された。不随意的筋活動やそれに伴う不随意的動作が課題中に生じると不都合な身体部位に出現した場合、身体動作の滑らかさの低下やぎこちない動作の発生に繋がらう。動作を反復して行う運動学習により大脳の興奮の度合は低下することから (Godde et al., 2018)、運動学習後には不随意的筋活動の出現率が低下する可能性が考えられるが、この点についても更なる実験により明らかにする必要がある。

6-3. 顔変換システムにより大脳の興奮性が増大するメカニズム

スポーツやリハビリテーションにおいて、新たな動作スキルの習得や、あるいは運動パフォーマンスの向上を目的とし、身体動作を伴う運動学習が行われているが、前述した運動イメージも運動学習の手法の 1 つである (Jeannerod, 2001)。事実、スポーツおよびリハビリテーションにおいては、運動イメージによる運動学習が汎用されている (Feltz and Landers, 1983; Driskell et al., 1994; Murphy, 1994; Stevens and Stoykov, 2003; Fourkas et al., 2006b; de Vries and Mulder, 2007; Jeannerod and Mulder, 2007; Holmes and Calmels, 2008; Guillot et al., 2013)。また、課題難度が高い課題を実施する場合においては、実運動に先行して、手本となる動作を観察しながら、脳内にて運動イメージによる運動学習の後、実際に課題を行う場合もある。しかし、運動イメージを用いた運動学習によるパフォーマンスの出来栄は、運動イメージ中の対側 M1 の活動量に依存し (Blefari et al., 2015)、運動イメージの鮮明度が高いほど、運動学習後のパフォーマンスの改善率は高い (Avanzino et al., 2015)。さらに、運動イメージ時におけるイメージの鮮明度が高いほど、対側半球の皮質脊髄路の興奮性が大きい (Williams et al., 2012)。そのため、運動イメージ時に如何に鮮明なイメージを行い、大脳の活動を亢進させることができるかが、運動学習の出来栄を決定づける。しかし、自身の経験を有しない動作の運動イメージを行う際には、経験を有する動作を想起した場合と比較して、大脳半球の皮質脊髄路の興奮性は小さくなる (Fourkas et al., 2008)。このことから、経験を有しない動作の習得を試みる際は、運動イメージの鮮明度が低く、大脳の活動が亢進せず、

運動学習が停滞する可能性が考えられる。

この課題解決のための手法として、研究 4 においては、運動イメージ時の皮質脊髄路の興奮性を増大させる動作観察に、顔変換システムを応用した。そして、映像内にて他者(熟練者)の顔を観察者本人の顔と変換した変換像を観察しながら、易課題および難課題の運動イメージを行った。その結果、難課題においてのみ、映像内顔変換を行った動画観察時に、熟練者の動作観察時よりも、大脳半球の皮質脊髄路の興奮性が増大した。この要因として、動作の模倣や理解や供給に関連する神経機構であるミラーニューロンシステムの関与が考えられる(Pellegrino et al., 1992; Jeannerod et al., 1995)。ヒトと同じ霊長類科であるサルを対象にした研究において、従来、実運動時に賦活が確認されていた大脳の下頭頂小葉および腹側 PA の神経活動が動作観察時にも賦活することが報告された(Pellegrino et al., 1992; Jeannerod et al., 1995)。そして、ヒトにおいても、他者の動作観察を行う際に、サルにおける腹側 PA と相同領域とされる下前頭回(ブロードマン 45 野)および下前頭回(ブロードマン 44 野)が賦活し(Rizzolatti et al., 1996; Iacoboni et al., 1999)、さらには、下前頭回および下頭頂小葉(ブロードマン 40 野)が賦活する(Nishitani and Hari, 2002)。そして、神経機構を構成する脳領域間には神経結合が存在することも明らかになった(Rizzolatti et al., 2001)。そして、これらのミラーニューロンシステムの構成領域の1つである PA は、M1 に対して興奮性修飾を与えるため、運動イメージ中に動作観察を行うことで、当該領域の活動が亢進した場合、大脳半球の皮質脊髄路の興奮性が増大する。さらに、観察対象となる人物の顔によっても大脳の活動様相は変化し、自己(観察者本人)と他者の顔を観察した際の脳活動量は、下後頭回および下頭前回、ならびに下頭頂小葉の脳領域において増大する(Kircher et al., 2000; Uddin et al., 2005)。下頭頂小葉はミラーニューロンシステムを構成する神経機構の領域の1つであり、当該領域は PA とも神経結合を有するため(Pellegrino et al., 1992; Jeannerod et al., 1995)、本人の顔観察時には他者の顔観察時と比較して、M1 に対して興奮性修飾を与える PA を介して、大脳半球の皮質脊髄路の興奮性を亢進させる可能性がある。

これらの研究知見より、難課題において大脳半球の皮質脊髄路の興奮性が、映像内顔変換により増加したメカニズムとして、変換像観察イメージには熟練者観察イメージ時よりも、下頭頂小葉の活動が亢進し、その興奮が PA を介して、M1 に伝搬することによって生じた可能性が示唆される。

6-4. 本研究で得られた知見の応用

現在、我が国は、人口に対する高齢者の割合が 25%を超え、それに伴い、要介護移行の主要因である認知症の有病率も 15%を超える状況である。体力医学分野は、神経・筋機能(例:力調節

能, 筋力, 筋量)向上を目的としていた筋力トレーニングに, 大脳認知機能の改善効果があることを見出し(Chang et al., 2012), 増加の一途をたどる我が国の認知症患者に対する打開策として推奨してきた. しかし, 筋力トレーニングによる認知機能の改善には, 非常に長期間かつ高強度の負荷が必要である(Cassilhas et al., 2007). また, 長期間かつ高強度の筋力トレーニングを行っても認知機能の改善効果がないとする報告もある(Raymond et al., 2013). このことから, 従来の筋力トレーニングの手法では, 認知機能の改善に汎用性があるとは断言できない. したがって, トレーニング手法は, 筋機能の改善はもちろん, より確実に認知機能を改善するという観点から再策定される必要がある.

本研究では, 片側性の力調節課題時における課題難度の増加により, 大脳の M1 の興奮性が増大し, さらに, その M1 の興奮性の増大が, 大脳の高次中枢の興奮が増大する可能性も示唆された. 認知症は, 大脳の中でも, 「運動の企画・立案」を担う前頭葉部位における機能不全に由来したものが多くことから(Cheney, 1985; Maillet and Rajah, 2013), 認知機能の改善には, 前頭葉の活動量を増加させることが効果的であると考えられる. また, 前頭葉の活動レベルが, 動作への慣れによって低下することから(Falvo et al. 2010), 単純で同一関節動作を繰り返す筋力トレーニング実施時では, 大脳, 特に前頭葉の活動量が認知機能を改善させるに充分ではないことが推測される. それゆえに, 研究 1-3 で得られた知見は, 筋力トレーニングに, 例えば, 発揮した力を示すカーソルを不規則に表示された目標のターゲットに合わせるといった要素を組み込むことで, 筋機能のみならず認知機能を効率的に改善しうる効果的なトレーニング手法であると提案できる.

また, 新たな動作を実運動によって学習を行う際には, 適応や習得した動作を行う場合と比較して, 転倒などによる傷害の危険性が生じる可能性が高い. そのため, 実運動による運動学習前に, 運動イメージによってシミュレーションを行い, 学習効果を得ることは有用である. しかし, 新たな動作, つまり経験のない動作の運動イメージは困難であることから, イメージの鮮明度が低く, 運動学習の効果を得るための因子である M1 の興奮性が亢進しない(Fourkas et al., 2008). しかし, 研究 4 では, 顔変換システムを応用した動作観察を運動イメージ時に行うことで難課題時の皮質脊髄路の興奮性が亢進する可能性を示した. このことにより, 例えば, フィギュアスケート選手や体操選手が新たな運動スキルの習得を試みる際に, 顔変換システムを用いることで, 傷害のリスクを負うことなく, かつ効率的に運動学習を行える可能性がある.

6-5. 結論

本博士論文では、片側性の力発揮課題時の課題難度が脳神経および筋活動様相に及ぼす影響を明らかにし、さらに課題難度の高い動作を習得するための新たな介入手法の可能性を見出すことを目的とし、その結果、以下の知見が得られた。

研究 1: 片側性の力調節課題時における課題難度の増加により UIMA は増大した。また、UIMA は、高齢者が若齢者と比較して大きい。課題難度の増加による UIMA の変化率には、若齢者および高齢者間で差はない。さらに、同名筋間（課題実施肢および対側肢）の筋電図の時系列波形の類似性がある。

研究 2: 実運動による片側性の力調節課題時における課題難度の増加は、対側半球だけではなく、同側半球の皮質脊髄路の興奮性を増大させる。また、同側半球の皮質脊髄路の興奮性は、運動イメージによる片側性の力調節課題時においても課題難度の増加により増大する。さらに、課題難度の増加による、実運動および運動イメージ時の同側半球の皮質脊髄路の興奮性の変化率は、正の相関関係にある。

研究 3: 片側性の力調節課題時における課題難度の増加は、皮質内抑制機構を低下させ、さらに、皮質内促進機構を増進させる。

研究 4: 運動イメージ中の動作観察による脳半球の皮質脊髄路の興奮性は、難課題でのみ変換像（顔-本人、体-熟練者）観察時において、熟練者（顔-熟練者、体-熟練者）観察時と比較して増大した。また、熟練者観察時を基準とした変換像観察時の MEP 振幅値の変化率と変換像の本人との類似度は正の相関関係にある。

以上の結果から、片側性の力調節課題時における課題難度の増加により、対側半球だけでなく同側半球の興奮性も増大し、対側同名筋の不随意的筋活動も増大することが明らかとなった。また、課題難度が高い課題の運動イメージ時には、本人の顔を熟練者の顔と映像内変換した映像の動作観察を行うことで、脳の興奮性が亢進することが明らかとなり、運動学習を促進させる手法となりうる。

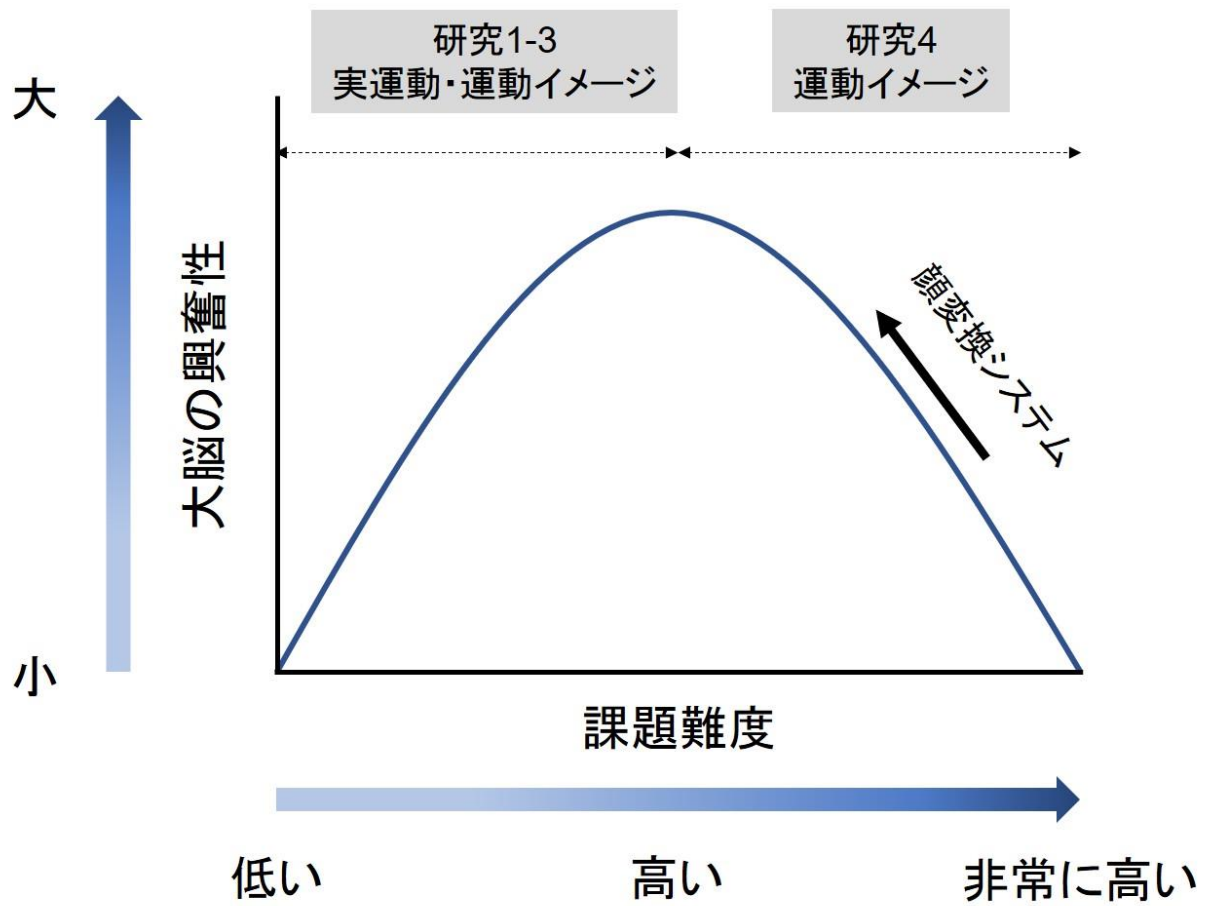


図 6-1. 本研究の総括図

力発揮課題における課題難度の増加により、実運動時および運動イメージ大脳の興奮性は増大するが(研究 1-3)、対象となる動作の難度が高すぎる場合は大脳の興奮性が低くなる (Fourkas et al., 2008). 運動学習の点から考えると、学習効果の促進のためには課題時の大脳の興奮性を高くする必要がある (Blefari et al., 2015). そこで、本人の顔を熟練者の顔と映像内変換する顔変換システムを用いることにより、難度が非常に高い動作であっても大脳の興奮性が増大することから(研究 4)、運動学習の促進に繋がる可能性がある。

引用文献

- Abercrombie MLJ, Lindon RL and Tyson MC (1964) Associated movements in normal and physically handicapped children. *Dev Med Child Neurol* 6:573–580.
- Addamo PK, Farrow M, Hoy KE, Bradshaw JL and Georgiou-Karistianis N (2007) The effects of age and attention on motor overflow production-A review. *Brain Res Rev* 54:189–204.
- Allen S, Richey F, Chai YM and Gorski A (1991) Sex differences in the corpus callosum of the living human being. *J Neurosci* 11:933–942.
- Avanzino L, Gueugneau N, Bisio A, Ruggeri P, Papaxanthis C and Bove M (2015) Motor cortical plasticity induced by motor learning through mental practice. *Front Behav Neurosci* 9:1–10.
- Baliz Y, Armatas C, Farrow M, Hoy KE, Fitzgerald PB, Bradshaw JL and Georgiou-Karistianis N (2005) The influence of attention and age on the occurrence of mirror movements. *J Int Neuropsychol Soc* 11:855–862.
- Barnett KJ and Corballis MC (2005) Speeded right-to-left information transfer: The result of speeded transmission in right-hemisphere axons? *Neurosci Lett* 380:88–92.
- Blefari ML, Sulzer J, Hepp-Reymond M, Kollias S and Gassert R (2015) Improvement in precision grip force control with self-modulation of primary motor cortex during motor imagery. *Front Behav Neurosci* 9:1–11.
- Bodwell JA, Mahurin RK, Waddle S, Price R and Cramer SC (2003) Age and features of movement influence motor overflow. *J Am Geriatr Soc* 51:1735–1739.
- Buharin VE, Butler AJ, Rajendra JK and Shinohara M (2013a) Enhanced corticospinal excitability with physiologically heightened sympathetic nerve activity. *J Appl Physiol* 114:429–435.
- Buharin VE, Butler AJ, Rajendra JK and Shinohara M (2013b) Enhanced corticospinal excitability with physiologically heightened sympathetic nerve activity. *J Appl Physiol* 114:429–435.
- Buharin VE, Butler AJ and Shinohara M (2014) Motor cortical disinhibition with baroreceptor unloading induced by orthostatic stress. *J Neurophysiol* 111:2656–2664.
- Calautti C, Serrati C and Baron JC (2001) Effects of age on brain activation during auditory-cued thumb- to-index opposition - A positron emission tomography study. *Stroke* 32:139–146.
- Capaday C (1997) Neurophysiological methods for studies of the motor system in freely moving human subjects. *J Neurosci Methods* 74:201–218.
- Carson RG (2005) Neural pathways mediating bilateral interactions between the upper limbs. *Brain*

- Res Rev 49:641–662.
- Carson RG, Riek S, Mackey DC, Meichenbaum DP, Willms K, Forner M and Byblow WD (2004) Excitability changes in human forearm corticospinal projections and spinal reflex pathways during rhythmic voluntary movement of the opposite limb. *J Physiol* 560:929–940.
- Cassilhas R, Viana V, Grassmann V, Santos R, Santos R, Tufik S and Mello M (2007) The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Med Sci Sport Exerc* 39:1401–1407.
- Cernacek J (1961) Contralateral motor irradiation-cerebral dominance: Its changes in hemiparesis. *Arch Neurol* 4:165–172.
- Chang Y, Pan C, Chen F, Tsai C and Huang C (2012) Effect of resistance-exercise training on cognitive function in healthy older adults: A review. *J Aging Phys Act* 20:497–517.
- Cheney PD (1985) Role of cerebral cortex in voluntary movements: A review. *Phys Ther* 65:624–635.
- Cohen HJ, Taft LT, Mahadeviah MS and Birch HG (1967) Developmental changes in overflow in normal and aberrantly functioning children. *J Pediatr* 71:39–47.
- Corp DT, Rogers MA, Youssef GJ and Pearce AJ (2016) The effect of dual-task difficulty on the inhibition of the motor cortex. *Exp Brain Res* 234:443–452.
- Daffertshofer A, van den Berg C and Beek PJ (1999) A dynamical model for mirror movements. *Phys D Nonlinear Phenom* 132:243–266.
- Dai TH, Liu JZ, Saghal V, Brown RW and Yue GH (2001) Relationship between muscle output and functional MRI-measured brain activation. *Exp Brain Res* 140:290–300.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L and Chen R (2002) The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 543:317–326.
- De Luca C, LeFever R, McCue M and Xenakis A (1982) Control scheme governing concurrently active human motor units during voluntary contractions. *J Physiol* 329:129–142.
- De Luca CJ and Erim Z (2002) Common drive in motor units of a synergistic muscle pair. *J Neurophysiol* 87:2200–2204.
- De Luca CJ and Mambrito B (1987) Voluntary control of motor units in human antagonist muscles: Coactivation and reciprocal activation. *J Neurophysiol* 58:525–542.
- De Vries S and Mulder T (2007) Motor imagery and stroke rehabilitation: A critical discussion. *J Rehabil Med* 39:5–13.
- Decety and Grèzes (1999) Neural mechanisms subserving the perception of human actions. *Trends*

Cogn Sci 3:172–178.

Decety J (1996) The neurophysiological basis of motor imagery. *Behav Brain Res* 77:45–52.

Decety J, Unit I and Albert C (2001) Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: A meta-analysis. 19:1–19.

Driskell JE, Copper C and Moran A (1994) Does mental practice enhance performance? *J Appl Psychol* 79:481–492.

Eaves DL, Riach M, Holmes PS and Wright DJ (2016) Motor imagery during action observation: A brief review of evidence, theory and future research opportunities. *Front Neurosci* 10:1–10.

Ehrsson HH, Fagergren A, Jonsson T, Westling G, Johansson RS and Forssberg H (2000) Cortical Activity in Precision- Versus Power-Grip Tasks: An fMRI Study. *J Neurophysiol* 83:528–536.

Espay AJ (2005) Mirror movements in parkinsonism: evaluation of a new clinical sign. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1355–1359.

Facchini S, Muellbacher W, Battaglia F, Boroojerdi B and Hallett M (2002) Focal enhancement of motor cortex excitability during motor imagery: a transcranial magnetic stimulation study. *Acta Neurol Scand* 105:146–51.

Fadiga L, Buccino G, Craighero L, Fogassi L, Gallese V and Pavesi G (1998) Corticospinal excitability is specifically modulated by motor imagery: A magnetic stimulation study. *Neuropsychologia* 37:147–158.

Fadiga L, Fogassi L, Pavesi G and Rizzolatti G (1995) Motor facilitation during action observation: A magnetic stimulation study. *J Neurophysiol* 73:2608–2611.

Falk D (1990) Brain evolution in Homo: The radiator theory. *Behav Brain Sci* 13:333–344.

Fazli S, Mehnert J, Steinbrink J, Curio G, Villringer A, Müller KR and Blankertz B (2012) Enhanced performance by a hybrid NIRS-EEG brain computer interface. *Neuroimage* 59:519–529.

Feltz DL and Landers DM (1983) The effects of mental practice on motor skill learning and performance: A meta-analysis. *J Sport Psychol* 5:25–57.

Ferbert A, Priorit A, Rothwell JC, Day BL, Colebatchi JG and Marsden CD (1992) Interhemispheric Inhibition of the Human Motor Cortex. *J Physiol* 453:525–546.

Flament D, Goldsmith P, Buckley CJ and Lemon RN (1993) Task dependence of responses in first dorsal interosseous muscle to magnetic brain stimulation in man. *J Physiol* 464:361–378.

Fourkas AD, Avenanti A, Urgesi C and Aglioti SM (2006a) Corticospinal facilitation during first and

- third person imagery. *Exp Brain Res* 168:143–151.
- Fourkas AD, Bonavolont V, Avenanti A and Aglioti SM (2008) Kinesthetic imagery and tool-specific modulation of corticospinal representations in expert tennis players. *Cereb Cortex* 18:2382–2390.
- Fourkas AD, Ionta S and Aglioti SM (2006b) Influence of imagined posture and imagery modality on corticospinal excitability. *Behav Brain Res* 168:190–196.
- Georgiou-Karistianis N, Hoy KE, Bradshaw JL, Farrow M, Chiu E, Churchyard A, Fitzgerald PB and Armatas CA (2004) Motor overflow in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:904–906.
- Godde B, Trautmann M, Erhard P and Voelcker-rehage C (2018) Motor practice in a force modulation task in young and middle-aged adults. *J Electromyogr Kinesiol* 38:224–231.
- Godde B and Voelcker-Rehage C (2017) Cognitive resources necessary for motor control in older adults are reduced by walking and coordination training. *Front Hum Neurosci* 11:1–8.
- González-Forero M and Gardner A (2018) Inference of ecological and social drivers of human brain-size evolution. *Nature* 557:554–557.
- Guillot A, Collet C, Nguyen VA, Malouin F, Richards C and Doyon J (2009) Brain activity during visual versus kinesthetic imagery: An fMRI study. *Hum Brain Mapp* 30:2157–2172.
- Guillot A, Desliens S, Rouyer C and Rogowski I (2013) Motor imagery and tennis serve performance: The external focus efficacy. *J Sport Sci Med* 12:332–338.
- Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, Furubayashi T, Shio Y, Uesugi H and Kanazawa I (2001) Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol* 531:849–859.
- Hanakawa T, Dimyan MA and Hallett M (2008) Motor planning, imagery, and execution in the distributed motor network: A time-course study with functional MRI. *Cereb Cortex* 18:2775–2788.
- Hasegawa Y, Kasai T, Tsuji T and Yahagi S (2001) Further insight into the task-dependent excitability of motor evoked potentials in first dorsal interosseous muscle in humans. *Exp Brain Res* 140:387–396.
- Hashimoto R and Rothwell JC (1999) Dynamic changes in corticospinal excitability during motor imagery. *Exp brain Res* 125:75–81.

- Herman JP and Cullinan WE (1997) Neurocircuitry of stress: Central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 20:78–84.
- Hétu S, Grégoire M, Saimpont A, Coll MP, Eugène F, Michon PE and Jackson PL (2013) The neural network of motor imagery: An ALE meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 37:930–949.
- Holmes P and Calmels C (2008) A neuroscientific review of imagery and observation use in sport. *J Mot Behav* 40:433–445.
- Hortobágyi T, Taylor JL, Petersen NT, Russell G and Gandevia SC (2003) Changes in segmental and motor cortical output with contralateral muscle contractions and altered sensory inputs in humans. *J Neurophysiol* 90:2451–2459.
- Howatson G, Taylor MB, Rider P, Motawar BR, McNally MP, Solnik S, Devita P and Hortobágyi T (2011) Ipsilateral motor cortical responses to TMS during lengthening and shortening of the contralateral wrist flexors. *Eur J Neurosci* 33:978–990.
- Hoy KE, Fitzgerald PB, Bradshaw JL, Farrow M, Brown TL, Armatas CA and Georgiou-Karistianis N (2004) Motor overflow in schizophrenia. *Psychiatry Res* 125:129–137.
- Iacoboni M, Woods RP, Brass M, Bekkering H, Mazziotta JC and Rizzolatti G (1999) Cortical mechanisms of human imitation. *Science* (80-) 286:2526–2528.
- Isaac AR (1992) Mental practice: Does it work in the field? *Sport Psychol*.
- Jeannerod M (1994) The representing brain: Neural correlates of motor intention. *Behav Brain Sci* 17:187–245.
- Jeannerod M (2001) Neural simulation of action: A unifying mechanism for motor cognition. *Neuroi* 14:103–109.
- Jeannerod M, Arbib MA, Rizzolatti G and Sakata H (1995) Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci* 18:314–320.
- Jeannerod M and Mulder T (2007) Motor imagery and action observation: Cognitive tools for rehabilitation. *J Neural Transm* 114:187–245.
- Joachim Büdingen H and Freund HJ (1976) The relationship between the rate of rise of isometric tension and motor unit recruitment in a human forearm muscle. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 362:61–67.
- Kircher TTJ, Senior C, Phillips ML, Benson PJ, Bullmore ET, Brammer M, Simmons A, Williams SCR, Bartels M and David AS (2000) Towards a functional neuroanatomy of self processing:

- Effects of faces and words. *Cogn Brain Res* 10:133–144.
- Klass M, Baudry S and Duchateau J (2007) Voluntary activation during maximal contraction with advancing age: A brief review. *Eur J Appl Physiol* 100:543–551.
- Koerte I, Eftimov L, Laubender RP, Esslinger O, Schroeder AS, Ertl-Wagner B, Wahllaender-Danek U, Heinen F and Danek A (2010) Mirror movements in healthy humans across the lifespan: Effects of development and ageing. *Dev Med Child Neurol* 52:1106–1112.
- Kojima S, Onishi H, Sugawara K, Kirimoto H, Suzuki M and Tamaki H (2013) Modulation of the cortical silent period elicited by single- and paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *BMC Neurosci* 14.
- Kraeutner SN, Ingram TGJ and Boe SG (2017) The effector independent nature of motor imagery: Evidence from rTMS induced inhibition to the primary motor cortices. *Neuropsychologia* 97:1–8.
- Krams M, Quinton R, Mayston MJ, Harrison LM, Dolan RJ, Bouloux PM, Stephens J a, Frackowiak RS and Passingham RE (1997) Mirror movements in X-linked Kallmann’s syndrome. *Brain* 120:1217–1228.
- Kuhtz-Buschbeck JP, Mahnkopf C, Holzknecht C, Siebner H, Ulmer S and Jansen O (2003) Effector-independent representations of simple and complex imagined finger movements: A combined fMRI and TMS study. *Eur J Neurosci* 18:3375–3387.
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P and Marsden CD (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471:501–519.
- Lazarus JC and Todor JI (1987) Age differences in the magnitude of associated movement. *Dev Med Child Neurol* 29:726–733.
- Liang N, Funase K, Takahashi M, Matsukawa K and Kasai T (2014) Unilateral imagined movement increases interhemispheric inhibition from the contralateral to ipsilateral motor cortex. *Exp Brain Res* 232:1823–1832.
- Liang N, Murakami T, Funase K, Narita T and Kasai T (2008) Further evidence for excitability changes in human primary motor cortex during ipsilateral voluntary contractions. *Neurosci Lett* 433:135–140.
- Liu JZ, Shan ZY, Zhang LD, Sahgal V, Brown RW and Yue GH (2003) Human brain activation during sustained and intermittent submaximal fatigue muscle contractions: An fMRI study. *J*

- Neurophysiol 90:300–312.
- Logothetis NK (2008) What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 453:869–878.
- Lotze M, Montoya P, Erb M, Hülsmann E, Flor H, Klose U, Birbaumer N and Grodd W (1999) Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: An fMRI study. *J Cogn Neurosci* 11:491–501.
- Lovejoy C (1988) Evolution of human walking. *Sci Am* 259:118–125.
- Maillet D and Rajah MN (2013) Association between prefrontal activity and volume change in prefrontal and medial temporal lobes in aging and dementia: A review. *Ageing Res Rev* 12:479–489.
- Maruyama A, Matsunaga K, Tanaka N and Rothwell JC (2006) Muscle fatigue decreases short-interval intracortical inhibition after exhaustive intermittent tasks. *Clin Neurophysiol* 117:864–870.
- Mattay V, Fera F, Tessitore A, Hariri A, Das S, Callicott J and Weinberger D (2002) Neurophysiological correlates of age-related changes in human. *Neurology* 58:630–635.
- Mayston MJ, Harrison LM and Stephens JA (1999) A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Ann Neurol* 45:583–594.
- McInnes K, Friesen C and Boe S (2016) Specific brain lesions impair explicit motor imagery ability: A systematic review of the evidence. *Arch Phys Med Rehabil* 97:478–489.
- Meyer B, Roricht S, von Einsiedel H, Kruggel F and Weindl A (1995) Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain* 118:429–440.
- Meyer B, Roricht S and Woiciechowsky C (1998) Pography of fibers in the human corpus callosum mediates interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol* 43:360–369.
- Mizuguchi N, Sakamoto M, Muraoka T, Nakagawa K, Kanazawa S, Nakata H, Moriyama N and Kanosue K (2011) The modulation of corticospinal excitability during motor imagery of actions with objects. *PLoS One* 6:e26006.
- Mizuguchi N, Umehara I, Nakata H and Kanosue K (2013) Modulation of corticospinal excitability dependent upon imagined force level. *Exp Brain Res* 230:243–249.
- Mochizuki H, Huang Y-Z and Rothwell JC (2004) Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J Physiol* 561:331–338.

- Morishita T, Ninomiya M, Uehara K and Funase K (2011) Increased excitability and reduced intracortical inhibition in the ipsilateral primary motor cortex during a fine-motor manipulation task. *Brain Res* 1371:65–73.
- Muellbacher W, Facchini S, Boroojerdi B and Hallett M (2000) Changes in motor cortex excitability during ipsilateral hand muscle activation in humans. *Clin Neurophysiol* 111:344–349.
- Mulder T (2007) Motor imagery and action observation: Cognitive tools for rehabilitation. *J Neural Transm* 114:1265–1278.
- Murphy SM (1994) Imagery interventions in sport. *Med Sci Sport Exerc* 26:486–494.
- Nass R (1985) Mirror movement asymmetries in congenital hemiparesis: the inhibition hypothesis revisited. *Neurology* 35:1059–1062.
- Negro F, Holobar A and Farina D (2009) Fluctuations in isometric muscle force can be described by one linear projection of low-frequency components of motor unit discharge rates. *J Physiol* 587:5925–5938.
- Nishitani N and Hari R (2001) Viewing Lip Forms: Cortical Dynamics motor cortex, both during execution of hand actions. *Neuron* 36:1211–1220.
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97–113.
- Ortu E, Deriu F, Suppa A, Tolu E and Rothwell JC (2008) Effects of volitional contraction on intracortical inhibition and facilitation in the human motor cortex. *J Physiol* 586:5147–5159.
- Patuzzo S, Fiaschi A and Manganotti P (2003) Modulation of motor cortex excitability in the left hemisphere during action observation: A single- and paired-pulse transcranial magnetic stimulation study of self- and non-self-action observation. *Neuropsychologia* 41:1272–1278.
- Pearce AJ and Kidgell DJ (2009) Corticomotor excitability during precision motor tasks. *J Sci Med Sport* 12:280–283.
- Pearce AJ and Kidgell DJ (2010) Comparison of corticomotor excitability during visuomotor dynamic and static tasks. *J Sci Med Sport* 13:167–171.
- Pellegrino G, Fadiga L and Fogassi L (1992) Understanding motor events: A neurophysiological study. *Exp Brain Res* 91:176–180.
- Perez MA and Cohen LG (2008) Mechanisms underlying functional changes in the primary motor cortex ipsilateral to an active hand. *J Neurosci* 28:5631–5640.

- Perez MA and Cohen LG (2009) Scaling of motor cortical excitability during unimanual force generation. *Cortex* 45:1065–1071.
- Perez MA, Lugholt BKS, Nyborg K and Nielsen JB (2004) Motor skill training induces changes in the excitability of the leg cortical area in healthy humans. *Exp Brain Res* 159:197–205.
- Porro CA, Cettolo V, Francescato MP and Baraldi P (2000) Ipsilateral involvement of primary motor cortex during motor imagery. *Eur J Neurosci* 12:3059–3063.
- Raymond M, Bramley-tzerefos R, Jeffs K, Winter A, Physiotherapy B, Holland A and Physiotherapy B (2013) Systematic review of high-intensity progressive resistance strength training of the lower limb compared with other intensities of strength training in older adults. *Arch Phys Med Rehabil* 94:1458–1472.
- Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V and Fogassi L (1996) Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cogn Brain Res* 3:131–141.
- Rizzolatti G, Fogassi L and Gallese V (2001) Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nat Rev Neurosci* 2:661–670.
- Roberts R, Callow N, Hardy L, Markland D and Bringer J (2008) Movement imagery ability: Development and assessment of a revised version of the vividness of movement imagery questionnaire. *J Sport Exerc Psychol* 30:200–221.
- Roosink M and Zijdwind I (2010) Corticospinal excitability during observation and imagery of simple and complex hand tasks: Implications for motor rehabilitation. *Behav Brain Res* 213:35–41.
- Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V and Ziemann U (2015) Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 126:1071–1107.
- Roth M, Decety J, Raybaudi M, Massarelli R, Delon-Martin C, Segebarth C, Morand S, Gemignani A, Décorps M and Jeannerod M (1996) Possible involvement of primary motor cortex in mentally simulated movement: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport* 7:1280–

1284.

- Royal SA, Tubbs RS, D'Antonio MG, Rauzzino MJ and Oakes WJ (2002) Investigations into the association between cervicomedullary neuroschisis and mirror movements in patients with Klippel-Feil syndrome. *Am J Neuroradiol* 23:724–729.
- Sadato N, Ibañez V, Campbell G, Deiber MP, Le Bihan D and Hallett M (1997) Frequency-dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movements: functional MRI compared to PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 17:670–679.
- Saimpont A, Mercier C, Malouin F, Guillot A, Collet C, Doyon J and Jackson PL (2016) Anodal transcranial direct current stimulation enhances the effects of motor imagery training in a finger tapping task. *Eur J Neurosci* 43:113–119.
- Sakamoto M, Muraoka T, Mizuguchi N and Kanosue K (2009a) Combining observation and imagery of an action enhances human corticospinal excitability. *Neurosci Res* 65:23–27.
- Sakamoto M, Muraoka T, Mizuguchi N and Kanosue K (2009b) Execution-dependent modulation of corticospinal excitability during action observation. *Exp Brain Res* 199:17–25.
- Salat DH, Tuch DS, Hevelone ND, Fischl B, Corkin S, Rosas HD and Dale AM (2005) Age-related changes in prefrontal white matter measured by diffusion tensor imaging. *Ann N Y Acad Sci* 1064:37–49.
- Scammon RE (1927) The first seriatim study of human growth. *Am J Phys Anthropol* 10:329–336.
- Schuster C, Hilfiker R, Amft O, Scheidhauer A, Andrews B, Butler J, Kischka U and Ettlin T (2011) Best practice for motor imagery: A systematic literature review on motor imagery training elements in five different disciplines. *BMC Med* 9:75.
- Sehm B, Perez MA, Xu B, Hidler J and Cohen LG (2010) Functional neuroanatomy of mirroring during a unimanual force generation task. *Cereb Cortex* 20:34–45.
- Shinohara M, Keenan KG and Enoka RM (2003) Contralateral activity in a homologous hand muscle during voluntary contractions is greater in old adults. *J Appl Physiol* 94:966–974.
- Sohn YH (2003) Suppression of Corticospinal Excitability During Negative Motor Imagery. *J Neurophysiol* 90:2303–2309.
- Sparing R, Mottaghy F, Ganis G, Thompson WL, Topper R, Kosslyn SM and Pascual-Leone A (2002) Visual cortex excitability increases during visual mental imagery: A TMS study in healthy human subjects. *Brain Res* 938:92–97.

- Stedman A, Davey NJ and Ellaway PH (1998) Facilitation of human first dorsal interosseous muscle responses to transcranial magnetic stimulation during voluntary contraction of the contralateral homonymous muscle. *Muscle and Nerve* 21:1033–1039.
- Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, Silbersweig D, Ceballos-Baumann AO, Frith CD and Frackowiak RS (1995) Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol* 73:373–386.
- Sterr A, Shen S, Kranczioch C, Szameitat AJ, Hou W and Sorger B (2009) fMRI effects of task demand and feedback accuracy on grip force tracking. *Neurosci Lett* 457:61–65.
- Stevens JA (2005) Interference effects demonstrate distinct roles for visual and motor imagery during the mental representation of human action. *Cognition* 95:329–350.
- Stevens JA and Stoykov MEP (2003) Using motor imagery in the rehabilitation of hemiparesis. *Arch Phys Med Rehabil* 84:1090–1092.
- Stinear CM and Byblow WD (2003) Motor imagery of phasic thumb abduction temporally and spatially modulates corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol* 114:909–914.
- Suganthy J, Raghuram L, Antonisamy B, Vettivel S, Madhavi C and Koshi R (2003) Gender- and age-related differences in the morphology of the corpus callosum. *Clin Anat* 16:396–403.
- Sullivan E, Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Swan G and Carmelli D (2002) Differential rates of regional brain change in callosal and ventricular size: A 4-year longitudinal MRI study of elderly men. *Cereb cortex* 12:438–445.
- Tinazzi M and Zanette G (1998) Modulation of ipsilateral motor cortex in man during unimanual finger movements of different complexities. *Neurosci Lett* 244:121–124.
- Uddin LQ, Kaplan JT, Molnar-Szakacs I, Zaidel E and Iacoboni M (2005) Self-face recognition activates a frontoparietal “mirror” network in the right hemisphere: An event-related fMRI study. *Neuroimage* 25:926–935.
- Uehara K, Morishita T, Kubota S and Funase K (2013) Neural mechanisms underlying the changes in ipsilateral primary motor cortex excitability during unilateral rhythmic muscle contraction. *Behav Brain Res* 240:33–45.
- Uttner I, Kraft E, Nowak DA, Müller F, Philipp J, Zierdt A HJ (2007) Mirror movements and the role of handedness: isometric grip forces changes. *Motor Control* 11:16–28.
- Vargas CD, Olivier E, Craighero L, Fadiga L, Duhamel JR and Sirigu A (2004) The influence of hand

- posture on corticospinal excitability during motor imagery: A transcranial magnetic stimulation study. *Cereb Cortex* 14:1200–1206.
- Vernon D, Egner T, Cooper N, Compton T, Neilands C, Sheri A and Gruzelier J (2003) The effect of training distinct neurofeedback protocols on aspects of cognitive performance. *Int J Psychophysiol* 47:75–85.
- Watanabe H, Kanehisa H and Yoshitake Y (2017) Unintended activity in homologous muscle during intended unilateral contractions increases with greater task difficulty. *Eur J Appl Physiol* 117:2009–2019.
- Watanabe H, Mizuguchi N, Mayfield DL and Yoshitake Y (2018) Corticospinal excitability during actual and imaginary motor tasks of varied difficulty. *Neuroscience* 391:81–90.
- Weis S, Kimbacher M, Wenger E and Neuhold A (1993) Morphometric analysis of the corpus callosum using MR: Correlation of measurements with aging in healthy individuals. *Am J Neuroradiol* 14:637–645.
- Williams J, Pearce AJ, Loporto M, Morris T and Holmes PS (2012) The relationship between corticospinal excitability during motor imagery and motor imagery ability. *Behav Brain Res* 226:369–375.
- Winstein CJ, Grafton ST and Pohl PS (1997) Motor task difficulty and brain activity: Investigation of goal-directed reciprocal aiming using positron emission tomography. *J Neurophysiol* 77:1581–1594.
- Wright DJ, Williams J and Holmes PS (2014) Combined action observation and imagery facilitates corticospinal excitability. *Front Hum Neurosci* 8:1–9.
- Wright DJ, Wood G, Eaves DL, Bruton AM, Frank C and Franklin ZC (2018) Corticospinal excitability is facilitated by combined action observation and motor imagery of a basketball free throw. *Psychol Sport Exerc* 39:114–121.
- Yahagi S, Shimura K and Kasai T (1996) An increase in cortical excitability with no change in spinal excitability during motor imagery. *Percept Mot Skills* 83:288–290.
- Yoshitake Y, Kanehisa H and Shinohara M (2017) Correlated EMG Oscillations between Antagonists during Cocontraction in Men. *Med Sci Sports Exerc* 49:538–548.
- Yoshitake Y, Masani K and Shinohara M (2008) Laser-detected lateral muscle displacement is correlated with force fluctuations during voluntary contractions in humans. *J Neurosci Methods*

173:271–278.

Yoshitake Y and Shinohara M (2013a) Low-frequency component of rectified EMG is temporally correlated with force and instantaneous rate of force fluctuations during steady contractions. *Muscle and Nerve* 47:577–584.

Yoshitake Y and Shinohara M (2013b) Oscillations in motor unit discharge are reflected in the low-frequency component of rectified surface EMG and the rate of change in force. *Exp Brain Res* 231:267–276.

Yue G, Ranganathan V, Siemionow V, Liu J and Sahgal V (1999) Older adults exhibit a reduced ability to fully activate their biceps brachii muscle. *Journals Gerontol* 54:249–253.

Zehr EP (2002) Considerations for use of the Hoffmann reflex in exercise studies. *Eur J Appl Physiol* 86:455–468.

Ziemann U and Hallett M (2001) Hemispheric asymmetry of ipsilateral motor cortex activation during unimanual motor tasks: Further evidence for motor dominance. *Clin Neurophysiol* 112:107–113.

Zijdewind I, Butler J, Gandevia S and Taylor J (2006a) The origin of activity in the biceps brachii muscle during voluntary contractions of the contralateral elbow flexor muscles. *Exp Brain Res* 175:526–535.

Zijdewind I, Butler JE, Gandevia SC and Taylor JL (2006b) The origin of activity in the biceps brachii muscle during voluntary contractions of the contralateral elbow flexor muscles. *Exp Brain Res* 175:526–535.

Zijdewind I, Zwarts MJ and Kernell D (1998) Influence of a voluntary fatigue test on the contralateral homologous muscle in humans? *Neurosci Lett* 253:41–44.

謝辞

本学位論文の執筆は、信州大学総合理工学研究科教授吉武康栄先生(前:鹿屋体育大学体育学部スポーツ生命科学系准教授)のもとに行われました。私が修士課程在学時より、吉武先生に多くの研究に携わらせて頂き、研究の中でも特に基礎研究の面白さを教えて頂きました。あの時にお会いしていなければ、今の私はありませんでした。そして、研究者としてだけでなく、社会人としてのあるべき姿や心構えについて、様々な機会の中で、多くのご指導を頂きました。私生活においても、多岐に渡り、お気遣いを頂きました。私が修士課程修了し、就職した後に、今一度研究の路に戻りたいと相談させて頂いた際、快くご了承を頂いたことに改めて感謝を申し上げます。そして、研究の初歩から投稿論文および学位論文の作成まで、絶えずご指導と激励を頂きました。お会いした時から今に至るまでに頂いたご指導と沢山の思い出は、私にとって他に代えることが出来ない貴重な財産であります。厚く御礼申し上げます。本当にありがとうございます。

指導教員および主査を引き受けて頂いた鹿屋体育大学体育学部スポーツ生命科学系教授金久博昭先生に厚く御礼申し上げます。金久先生には本学に赴任された後、修士論文の作成や抄読会を通して、ご指導を頂きました。また、私が博士後期課程を受験することをお話しさせて頂いた後は、ご多忙の中、受験に向けての勉強においてもご指導を頂きました。そして、吉武先生がご異動された後は、指導教員をご快諾頂き、絶えずご指導を頂きました。本当にありがとうございます。

副指導教員および副査を引き受けて頂いた鹿屋体育大学体育学部スポーツ生命科学系教授森司朗先生に厚く御礼申し上げます。森先生には副学長という御多忙のお立場にもかかわらず、副指導教員および副査を務めて頂きました。また、副指導教員のお願いに伺った際にはご助言と激励を頂きました。本当にありがとうございます。

副指導教員を引き受けて頂いた鹿屋体育大学体育学部スポーツ生命科学系准教授高井洋平先生に厚く御礼申し上げます。高井先生には、修士課程在学時よりご指導を頂き、また副指導教員を務めて頂きました。本当にありがとうございます。

副査を引き受けて頂いた鹿屋体育大学体育学部スポーツ生命科学系講師與谷謙吾先生に厚く御礼申し上げます。実験に関する使用する機器の手ほどきを丁寧に行って頂き、また、博士後期課程論文指導研究会においてもご助言を頂きました。本当にありがとうございます。

順天堂大学スポーツ健康科学部准教授宮本直和先生(前:鹿屋体育大学体育学部スポーツ生命科学系准教授)に厚く御礼申し上げます。宮本先生には、ご異動されるまで副指導教員を務めて頂き、抄読会や博士後期課程論文指導研究会において、多岐に渡るご指導およびご助言を頂きました。また、学内でお会いした際には、満面の笑顔で私達学生のお話を聞いてくださり、とて

も嬉しく思っておりました。本当にありがとうございます。

共同研究者である、慶應義塾大学水口暢章先生、クイーンズランド大学 Dean Mayfield 先生には、論文作成および実験手法について、懇切丁寧なご指導を頂きました。厚く御礼申し上げます。本当にありがとうございます。奈良先端科学技術大学院大学の松村遥氏、武富貴史先生、Alexander Plopski 先生、加藤博一先生には、学会発表のご指導および実験機器の作成に関して、ご尽力を頂きました。厚く御礼申し上げます。本当にありがとうございます。

吉武研究室、金久研究室にて同じ時を過ごした塩見玲子氏、鷺野壮平氏、内田大樹氏、権田智也氏、鈴木亮晴氏、田口徹氏、陳泰之氏、Garret Jones 氏、黒原尚武氏、そして、宮本研究室の平田浩祐氏、田屋敷幸太氏、木村範子氏には、研究に関するご助言を頂くとともに、実験補助や予備実験の被検者をご快諾頂きました。また、皆様と時折交わす何気ない会話にどれほど救われたか分かりません。厚く御礼申し上げます。本当にありがとうございます。

被検者をご快諾頂いた本学の在学生および卒業生ならびに修了生の方々、鹿屋市の方々に厚く御礼申し上げます。皆様のご協力なければ、本研究は成し得ませんでした。本当にありがとうございます。

前職のアルケア株式会社の先輩、同輩、後輩各位に厚く御礼申し上げます。博士後期課程の受験の際には手厚いサポートを頂きました。また、退職時に頂いた映像は自身を鼓舞する際に拝見しております。いつか一緒に大きな事業をしようといった私の言葉を、今尚ご記憶されていることに深謝をするとともに、いつか約束を果たせるように努力致します。本当にありがとうございます。

最後に、会社を退職し、博士後期課程に進学することに対して賛同頂くのみならず、これまでの長きに渡っての支援と応援を頂いた父と母に、心から感謝申し上げます。ここに至るまで心配や負担ばかりをかけ、何一つ報いることができませんでした。少しずつでも恩返しができればと思っております。

2019年1月 渡邊裕宣