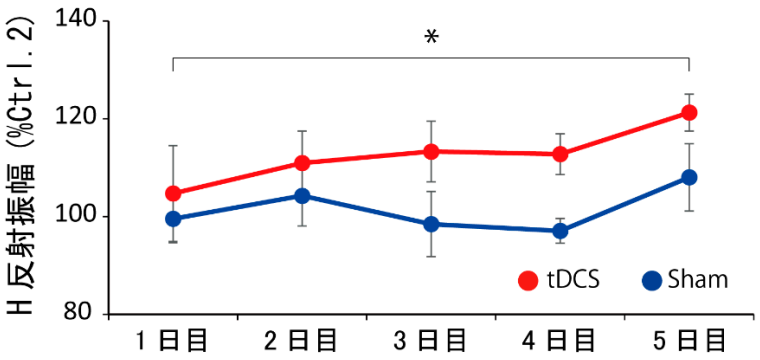
7　ヒト脊髄運動学習に伴う脳内ネットワーク再編の解明	小幡　博基

【目的】これまで意欲（やる気）という精神的なものがどのように運動機能回復に影響を及ぼすのか、その神経機序についてはよくわかっていなかった。しかしながら近年の動物実験を用いた先駆的な研究により、脳の報酬系である側坐核の機能的、構造的変化が、運動機能回復や長期間を要する運動学習課題修得の背景にあることが明らかになってきた。一方、ヒトにおいては、“ほめる”という社会的報酬を与えることで運動学習の記憶がより強固に定着することや金銭的報酬を与えることで脊髄反射や皮質脊髄路からの応答（入出力特性）を学習することが可能であることが報告されている。しかしながら、これらのヒトにおける研究結果は社会的・金銭的報酬が運動学習に影響を与えることを示したものではあるが、ヒトにおける脳の報酬系の活動がどのような機序をもって中枢神経系の可塑性促進と関係するのかを示したものではない。本研究の目的は、報酬系の活性化が中枢神経系の可塑性を促進するか否かをヒトにおいて明らかにすることである。

【方法】本研究ではH反射のオペラント条件付けを脊髄反射の学習課題として行った。H反射オペラント条件付けは、H反射振幅の変化と金銭的報酬を関連付けることで、脊髄反射興奮性の亢進あるいは抑制を長期間のトレーニングにより誘導する方法である。先行研究のプロトコルに従い、ヒラメ筋 H 反射振幅増大の成功率に応じて金銭的報酬が加算されるトレーニングを計5日間行った。本研究ではトレーニング中の報酬系の活動レベルを高めるために、背外側前頭前野への経頭蓋直流電気刺激（tDCS）を行った（n＝11）。また比較条件として、別グループにおいて偽刺激（Sham）を行った（n＝11）。1回のトレーニングは、tDCS/Sham 前のベースライン試行（Ctrl.1）、H反射振幅増大が要求される条件付け試行、tDCS/Sham 後のベースライン試行（Ctrl.2）と条件付け試行から構成された。

【結果】計5日間のH反射オペラント条件付けトレーングを行った結果、1日目と5日目で有意なH反射振幅の変化が認められたのは tDCS/Sham 後の条件付け試行のみであった。そこで、この試行の経時的変化について詳しく調べた。図は各被検者の tDCS または Sham 後の条件付け試行の平均値をベースライン試行の平均値（Ctrl.2）で標準化後、各グループの平均値を求めたものである。二元配置分散分析を行ったところ、トレーニング期間（1 日目から 5 日目）と刺激条件（tDCS と Sham）において主効果が認められた（トレーニング期間：$F_{(4,\ 80)}$ ＝2.860、刺激条件：$F_{(1,\ 20)}$ ＝5.430、それぞれ P＜0.05）。その後の検定において各刺激条件における1日目と2日目から5日目を比較したところ、tDCS 群においてのみ1日目と5日目の有意な差が認められた（Dunnett 検定法、P＜0.05）。これらの結果から、左背外側前頭前野への tDCS は脊髄反射の運動学習を促進することが明らかになった。

H反射オペラント条件付けにおける tDCS の効果



7. ヒト脊髄運動学習に伴う脳内ネットワーク再編の解明

小幡　博基

九州工業大学 教養教育院

Key words：脊髄反射，可塑性，やる気，経頭蓋直流電気刺激

緒　言

脳卒中や脊髄損傷など予期せずに障害を抱えた中途障害者の半数以上が鬱になることはあまり知られていない。鬱は意欲（やる気）の減退をもたらし、これがリハビリテーション治療の大きな妨げとなっている（Saxena et al., 2007, Acta Neurol Scand）。一方、患者の意欲の向上はリハビリテーション治療の効果を促進することが臨床現場で経験則的に知られてきた。したがって、やる気の効果の解明とやる気を効率的に高める介入方法の開発は極めて重要な研究課題である。

これまで意欲という精神的なものがどのように運動機能回復に影響を及ぼすのか、その神経基盤についてはよくわかっていなかった。しかしながら近年、動物実験を用いた先駆的な研究により、ようやく神経科学的なアプローチがとられるようになってきた。ポジトロン断層法を用いた脊髄損傷後のマカクザルの運動機能回復リハビリテーションにおける脳活動の変化を調べた研究によれば、手の巧緻性の回復が進むにつれて報酬や意欲を司る部位として知られる側坐核と運動機能を司る大脳皮質運動野の活動に強い相関が認められるようになることが報告されている［1］。さらに、彼らのグループがその後に行った脊髄損傷後のマカクザルの脳活動を直接記録した研究において、回復期の前半では側坐核から大脳皮質運動野への指向性を持った神経活動の関連性が高まることがわかっている［2］。また、コモンマーモットセットを対象に行った道具使用によるエサ獲得を１年に渡って訓練した研究において、難易度の高い訓練を達成するほど側坐核の体積が増加することが報告されている［3］。これらの研究はいずれも、報酬系の機能的・構造的変化が、運動機能回復や長期間を要する運動学習課題習得の背景にあることを示唆している。一方、ヒトにおいては、“ほめる”という報酬を与えることで運動学習の記憶がより強固に定着すること［4］、金銭報酬を与えることで脊髄反射や皮質脊髄路の興奮性を反映する運動誘発電位（経頭蓋磁気刺激により誘発）の学習が可能であることなどが報告されている［5］。これらのヒトにおける研究結果は社会的・金銭的報酬により引き出された意欲が運動学習に影響を与えることを示したものではあるが、実際にヒトにおいて報酬系の脳領域の活性化が中枢神経系の可塑性を促進するのか否かについては不明である。

本研究の目的は、報酬系の活性化が中枢神経系の可塑性を促進するか否かをヒトにおいて明らかにすることである。本研究では報酬系の活動レベルを間接的に高めることが報告されている左外側前頭前野への経頭蓋直流電気刺激（tDCS）を行い［6］、H 反射のオペラント条件付けトレーニングに対する効果を検証する。

方　法

1. 対象

本研究の被検者は、神経疾患および整形外科的疾患のない健常な成人男性 16 名および成人女性 6 名であった（18 から 23 歳）。本研究はヘルシンキ宣言に則り、被検者には事前に本実験の趣旨を説明し、書面にて実験参加の同意を得たうえで実施した。なお、本研究は、九州工業大学教養教育院倫理審査委員会の承認を受けて実施した。

2. 実験プロトコル

本研究は二重盲検法によって行われ、被検者はランダムにtDCS群と偽刺激（Sham）群に分けられた（それぞれ11名ずつ）。H反射のオペラント条件付けトレーニングはヒラメ筋を対象とし、2週間以内に計5回行った。トレーニングを行うための視覚フィードバック用ソフトウェアは、ヒトH反射オペラント条件付けの手法を確立したグループから提供を受けたものを用いた［7］。各トレーニング間のばらつきを最小限にするために、記録電極と刺激電極の位置は油性マジックを用いて皮膚の上にマークした。各被検者のトレーニング間において、ヒラメ筋および前脛骨筋の背景筋活動およびM波の大きさは一定に保たれた。

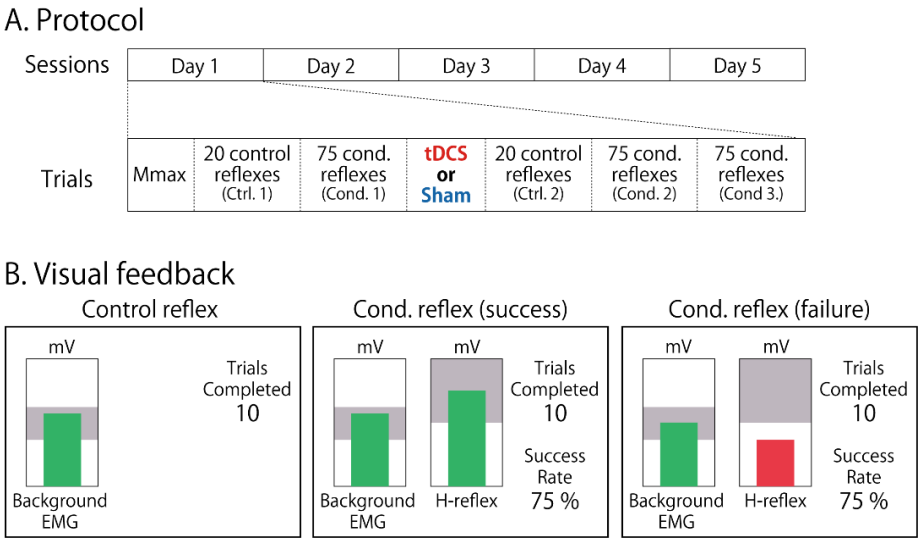


図1. 本研究のプロトコル

A) 本研究のプロトコル：本研究は5日間のトレーニング（Sessions）から構成された。各トレーニングにおいて、M波の最大値の測定、tDCSまたはSham前のベースライン試行（Ctrl.1、20回）、H反射振幅増大が要求される条件付け試行（Cond.1、75回）、tDCSまたはSham後のベースライン試行（Ctrl.2、20回）と条件付け試行（Cond.2とCond.3、75回×2）を行った。

B) トレーニングで使用した視覚フィードバックの例：ベースライン試行（Control reflex）では、背景筋活動レベルのみがフィードバックされた。条件付け試行（Cond. reflex）では、背景筋活動レベルだけでなく、H反射の振幅が反射誘発の直後にフィードバックされた。図中のBackground EMGの網掛け部分は、通常立位姿勢におけるヒラメ筋筋活動電位の範囲を表している。図中のH-reflexの網掛け部分は、H反射振幅増大の目標値を表している。

3. H反射オペラント条件付けトレーニング

各トレーニングは、1回あたり70から90分程度を要した。トレーニングの始めに、座位においてM波の最大値を測定した。その後、tDCSまたはSham前のベースライン試行（Ctrl.1、20回）、H反射振幅増大が要求される条件付け試行（Cond.1、75回）、tDCSまたはSham後のベースライン試行（Ctrl.2、20回）と条件付け試行（Cond.2とCond.3、75回×2）を行った。

ベースライン試行および条件付け試行の両試行において、被検者には通常の立位姿勢をとるように指示した。トレーニングを通して被検者が安定したヒラメ筋背景筋活動レベルを維持できるよう、トレーニング中のヒラメ筋筋活動電位の値および通常立位姿勢におけるヒラメ筋筋活動電位の範囲（トレーニング前に測定）を視覚フィードバックにより与えた（図1B、各画面の左のバー）。トレーニング中のヒラメ筋筋活動電位の値がこの範囲に2秒間収まっていたとき

に、ヒラメ筋 H 反射誘発のための末梢神経電気刺激が入るようにソフトウェア上で設定した。

ベースライン試行では、被検者に安定したヒラメ筋背景筋活動レベルを維持するよう指示した。条件付け試行では安定したヒラメ筋背景筋活動レベルを維持するだけでなく、末梢神経電気刺激により誘発される H 反射の振幅をできるだけ大きくする努力をするよう指示した。ただし立位中の姿勢を変えたり、全身の筋に余計な力を入れたりすることはないよう注意した。条件付け試行では、H 反射振幅増大の目標値を設定し、その値を視覚フィードバックにより与えた（図 1B の Cond. reflex の中央のバー、網掛け部分）。H 反射振幅増大の目標値は直前の試行を基準とし、現在の試行が直前の試行と同様の H 反射振幅の分布だった場合に 50 から 60%が成功となるよう設定した［7］。また、各条件付け試行中の成功率を、数値でディスプレイに表示した。

4. 筋電図

右側下肢のヒラメ筋および前脛骨筋の筋活動電位を、双極誘導法によって記録した。電極貼付部位を消毒用アルコールで脱脂し、使い捨て表面電極を電極間距離 20 mm で貼付した。筋活動電位は生体アンプにより周波数帯域 15 Hz から 3 kHz で増幅し、A/D 変換器を介して 10 kHz でサンプリングした。

5. H 反射

膝窩部において後脛骨神経を経皮的に電気刺激することにより、ヒラメ筋から H 反射および M 波を誘発した。刺激電極は、ヒラメ筋 H 反射誘発の閾値ができるだけ低くなる部位に配置した。H 反射誘発の刺激強度は、M 波が最大値の 5%で現れる強度であった。H 反射の日内変動を避けるため、5 回のトレーニングはできるだけ同じ時間帯に行った。H 反射および M 波のサイズは、peak-to-peak の振幅として算出した。

6. 経頭蓋直流電気刺激（tDCS）

電極は生理食塩水に浸した 5×7 cm のフェルトパッドを使用した。陽極を左背外側前頭前野、陰極を右背外側前頭前野に添付し、バンドにて固定した。刺激強度は 2 mA とし、刺激時間は 20 分間とした。tDCS および偽刺激（Sham）の選択はパスコードの入力によって行われたため、測定者および被検者の双方ともどちらの刺激が選択されたのかはわからない状態で実験を行った。

結果および考察

5 日間の H 反射オペラント条件付けトレーニングの効果は、tDCS/Sham 後の条件付け試行においてのみ認められた。図 2 はトレーング 1 日目と 5 日目の H 反射振幅を、tDCS/Sham 前後のベースライン試行および条件付け試行でそれぞれ比較したものである。tDCS/Sham 後の H 反射反射振幅（Cond.2 と Cond.3 を平均）について二元配置分散分析を行ったところ、トレーニング期間（1 日目と 5 日目）についてのみ主効果が認められた（$F_{(4,\ 80)}$ =2.860、P<0.05）。一方、その他の試行においてはトレーニング期間の主効果や刺激（tDCS/Sham）とトレーニング期間の交互作用は認められなかった。H 反射オペラント条件付けによる H 反射振幅の変化には、トレーニングの 2 週間以降において認められる条件付け試行の H 反射振幅の変化と、1～2 ヶ月の期間を要するベースライン試行において認められる H 反射振幅の変化の 2 つのフェーズが存在する。先行研究において、前者の短期的な変化は課題に依存した運動野や小脳の可塑的な変化を反映し、後者の長期的な変化は脳の定常的な変化に伴う脊髄運動ニューロンプールの可塑的な変化を反映することが示唆されている［8］。本研究の両ベースライン試行においてトレーング効果が認められなかったことは、短期のトレーニングでは脊髄運動ニューロンプールの可塑的な変化は起こらないという先行研究と一致した結果であると考えられる。一方、本研究で実施した 5 回というトレーング回数は先行研究において短期的な変化が観察され始める回数であり、tDCS/Sham 前の条件付け試行において H 反射反射振幅の変化が認められなかったのはトレーニングの回数が十分ではなかったためだと考えられる。

図 3 は、tDCS/Sham 後の条件付け試行における H 反射反射振幅の経時的変化を調べたものである。二元配置分散分析を行ったところ、トレーニング期間（1 日目から 5 日目）と刺激条件（tDCS と Sham）において主効果が認められた（トレーニング期間 : $F_{(4,\ 80)}$ =2.860、刺激条件 : $F_{(1,\ 20)}$ =5.430、それぞれ P<0.05）。その後の検定において各刺激条件における 1 日目と 2 日目から 5 日目を比較したところ、tDCS 群においてのみ 1 日目と 5 日目の有意な差

が認められた（Dunnett's post hoc comparison、P＜0.05）。前述したように、条件付け試行の H 反射振幅の変化は課題に依存した運動野や小脳の可塑的な変化を反映する。従って本研究の結果は、左背外側前頭前野への tDCS が、H 反射振幅を調節するこれらの脳領域の可塑性に影響を与えたことを示している。

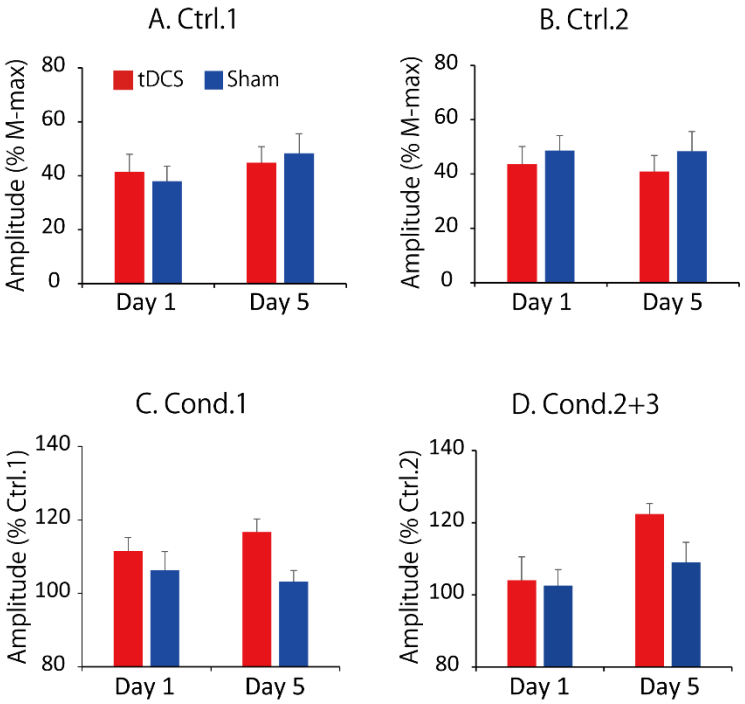


図2. 5日間のオペラント条件付けトレーニングによるH反射振幅の変化

A) tDCS/Sham 前のベースライン試行（Ctrl.1、M 波の最大値で標準化）。

B) tDCS/Sham 後のベースライン試行（Ctrl.2、M 波の最大値で標準化）。

C) tDCS/Sham 前の条件付け試行（Cond.1、Ctrl.1 の H 反射振幅で標準化）。

D) tDCS/Sham 後の条件付け試行（Cond.2+3、Ctrl.2 の H 反射振幅で標準化）。: Cond.2 と Cond.3 の 2 試行の値を平均して算出した。

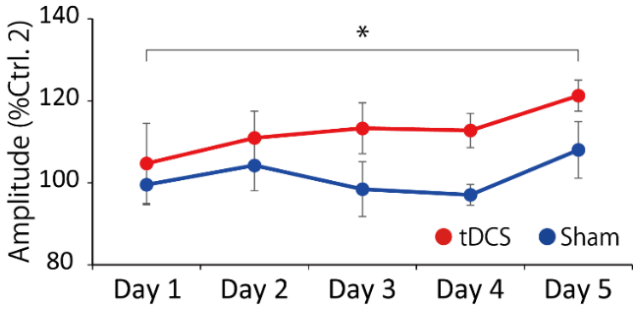


図3. tDCS/Sham後の条件付け試行におけるH反射振幅の経時的変化

値は Ctrl.2 の H 反射振幅で標準化したもの。アスタリスク（*）はそれぞれの刺激条件において、Day1 と比較して有意差があったことを示す（Dunnett's post hoc comparison、P＜0.05）。

本研究から、背外側前頭前野への陽極 tDCS は H 反射オペラント条件付けトレーニングにおける短期的な H 反射振

幅の変化を促進することがわかった。背外側前頭前野への陽極 tDCS は脳の報酬系の活動レベルを間接的に高めることが報告されていることから、報酬系の活動の亢進は脊髄反射の運動学習を促進することが示唆された。

共同研究者

本研究の共同研究者は、東京大学大学院総合文化研究科身体運動科学研究室の中澤公孝である。

文　献

1) Nishimura Y, Onoe H, Onoe K, Morichika Y, Tsukada H, Isa T. Neural substrates for the motivational regulation of motor recovery after spinal-cord injury. PLoS One. 2011;6(9):e24854. doi: 10.1371/journal.pone.0024854. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21969864; PMCID: PMC3182173.
2) Sawada M, Kato K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Onoe H, Isa T, Nishimura Y. Function of the nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury. Science. 2015 Oct 2;350(6256):98-101. doi: 10.1126/science.aab3825. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26430122.
3) Yamazaki Y, Hikishima K, Saiki M, Inada M, Sasaki E, Lemon RN, Price CJ, Okano H, Iriki A. Neural changes in the primate brain correlated with the evolution of complex motor skills. Sci Rep. 2016 Aug 8;6:31084. doi: 10.1038/srep31084. PMID: 27498966; PMCID: PMC4976342.
4) Sugawara SK, Tanaka S, Okazaki S, Watanabe K, Sadato N. Social rewards enhance offline improvements in motor skill. PLoS One. 2012;7(11):e48174. doi: 10.1371/journal.pone.0048174. Epub 2012 Nov 7. PMID: 23144855; PMCID: PMC3492334.
5) Wolpaw JR. What can the spinal cord teach us about learning and memory? Neuroscientist. 2010 Oct;16(5):532-49. doi: 10.1177/1073858410368314. PMID: 20889964.
6) Fonteneau C, Redoute J, Haesebaert F, Le Bars D, Costes N, Suaud-Chagny MF, Brunelin J. Frontal Transcranial Direct Current Stimulation Induces Dopamine Release in the Ventral Striatum in Human. Cereb Cortex. 2018 Jul 1;28(7):2636-2646. doi: 10.1093/cercor/bhy093. PMID: 29688276; PMCID: PMC5998959.
7) Thompson AK, Chen XY, Wolpaw JR. Acquisition of a simple motor skill: task-dependent adaptation plus long-term change in the human soleus H-reflex. J Neurosci. 2009 May 6;29(18):5784-92. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4326-08.2009. PMID: 19420246; PMCID: PMC2696311.
8) Norton JJS, Wolpaw JR. Acquisition, Maintenance, and Therapeutic Use of a Simple Motor Skill. Curr Opin Behav Sci. 2018 Apr;20:138-144. doi: 10.1016/j.cobeha.2017.12.021. Epub 2018 Feb 3. PMID: 30480059; PMCID: PMC6251313.