

《総合研究プロジェクト》

運動記憶を促進する新しい介入パラダイム：連合性ペア刺激によるシナプス強化

趙 吉春*¹ 鈴木 誠*¹ 斎藤和夫*¹ 磯 直樹*¹ 岡部拓大*¹ 山本淳一*²

A New Research Paradigm that Promotes Motor Memory : Synapse Enhancement by Paired Associative Stimulation

Kilchoon CHO, Makoto SUZUKI, Kazuo SAITO, Naoki ISO, Takuhiro OKABE, and Junichi YAMAMOTO

1. 背景

ヒトの行動は、先行刺激同士の近接による影響を受けることが知られている。このメカニズムは、レスポナント条件づけと呼ばれ (Leader ら, 1996)、実験操作としては刺激ペアリング手続きが用いられる (Omori ら, 2015)。

ヒトが行動を行う際、神経のシナプスは、シナプスの入出力に因果性がある時 (前神経細胞の発火に引き続いて後神経細胞が発火する) には増加し、因果性がない時 (後神経細胞が発火に引き続いて前神経細胞が発火する) には減弱することが知られており (Sanes ら, 2000)、前者は長期増強 (long-term potentiation: LTP)、後者は長期抑制 (long-term depression: LTD) と呼ばれている。近年では、末梢神経に対する経皮的電気刺激と一次運動野への経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) を組み合わせた連合性ペア刺激 (paired associative stimulation: PAS) が、一次運動野における LTP と LTD を人工的に誘導しえることが示されている (Stefan ら, 2000; Suzuki ら, 2014)。PAS では、経皮的電気刺激による入力一次運動野へ到達するのと同じタイミングで TMS を行った場合 (シナプスの入出力に因果性がある場合) に一次運動野において LTP が生じ、一方、経皮的電気刺激による入力一次運動野へ到達する 5 ms 前に TMS を行った場合 (シナプスの入出力に因果性がない場合) に LTD が生じるとされている (Ziemann ら, 2004)。しかし、PAS における刺激近接の程度が行動変化に及ぼす影響については十分には明らかになっていない。

2. 目的

本研究では、行動に伴う感覚信号に非同期あるいは同期

させて TMS を行う運動関連 PAS を用い、刺激の近接性が行動に及ぼす影響を検証することを目的とした*³。

3. 方法

1) 対象者

右利き手の68歳男性を対象とした。本研究は東京家政大学研究倫理委員会によって承認され、ヘルシンキ宣言に則って実施された。また、対象者にはあらかじめ実験内容に関する十分な説明を行い、本実験への参加についての同意を文書にて得た。

2) 運動課題

対象者がリラックスした状態で椅子に座った後、右の第一背側骨間筋から表面筋電図を導出した。筋電図はアナログ/デジタル変換器 (Power Lab, ADInstruments, ニュージーランド) を介してサンプリング周波数 10 kHz、帯域通過 10~2000 Hz で記録した。

対象者の右前腕と手指を実験機器によって固定した。実験機器は、示指の外転方向に可動し、外転後にはスタート位置に自動的に戻るように設定された。実験機器の外転開始と同時にトリガ信号を出力するとともに、外転角度の変化をアナログ/デジタル変換器 (Power Lab, ADInstruments, ニュージーランド) を介してサンプリング周波数



図1 実験設定のイメージ

*¹ 東京家政大学健康科学部 (Faculty of Health Sciences, Tokyo Kasei University)

*² 慶應義塾大学文学部 (Faculty of Letters, Keio University)

*³ 発表論文: 趙吉春, 鈴木誠, 斎藤和夫, 磯直樹, 岡部拓大, 山本淳一. 先行刺激関係における神経・行動変容: 連合性ペア刺激による脳賦活効果. リハビリテーションと応用行動分析学, 9(1), 1-6 (2022).

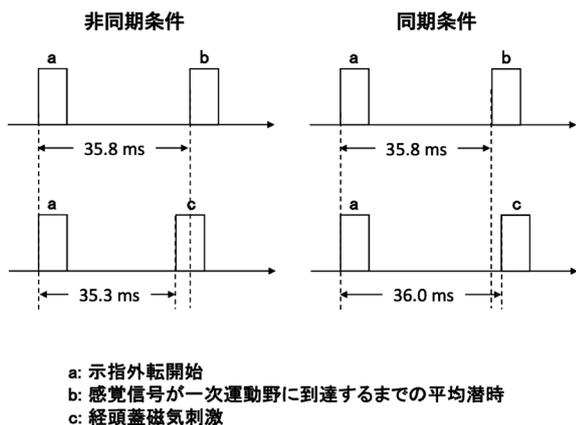


図2 非同期条件と同期条件におけるタイムコントロール

10 kHz、20 Hz の低域通過で記録した。

対象者には、電子音の開始合図に応じて右示指を最大可動域まで素早く外転するよう教示した。電子音は3秒間隔で提示した。反応時間として、電子音から実験機器の外転方向への可動開始までの時間を計測した。また、最大角速度として、示指外転の関節角度を微分し、最大値を計算した。本実験に先立ち50試行の習熟セッションを実施した後、シングルケース研究デザインのAB法を用いて非同期条件、同期条件の順に100試行ずつ課題を反復した。

3) PAS

過去の研究では、経皮的電気刺激とTMSの間隔を、感

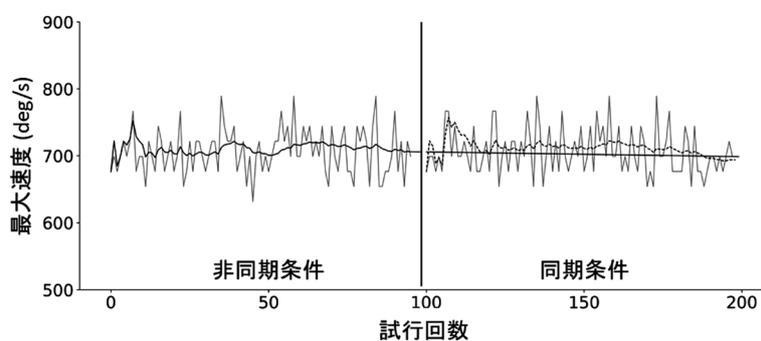


図3 MEP 振幅の時系列変化

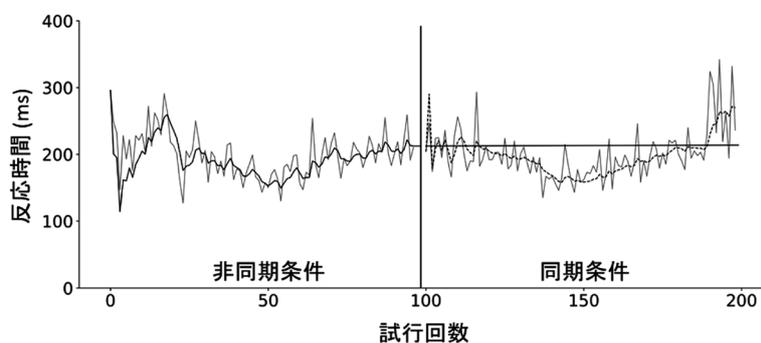


図4 反応時間の時系列的変化

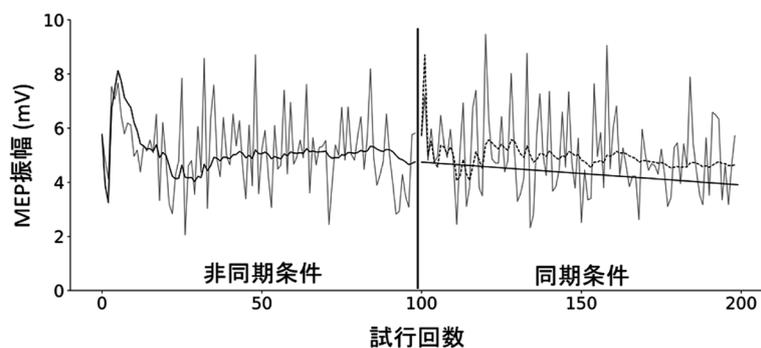


図5 最大速度の時系列的変化

覚誘発電位 N20 成分の潜時 +2 ms に設定した場合に LTP が誘導され、N20 成分の潜時 -5 ms に設定した場合に LTD が誘導されることが報告されている (Muller ら, 2007; Jung ら, 2004)。また、示指の運動に伴う感覚信号が一次運動野に到達するまでの潜時が 35.8 ± 9.7 ms であることが知られている (Onishi ら, 2013)。

そのため、本研究では以下の2条件を設定した。非同期条件では、示指外転開始の 35.3 ms 後に安静時運動閾値の 130% の強度で第一背側骨間筋の hotspot に Magstim 200² 刺激装置 (Magstim, Whitland, Dyfed, UK) に接続された 8 の字コイルを用いて TMS を行った。そして、行動に伴う感覚信号が一次運動野に到達するタイミングと TMS を非同期させ、LTD が誘導されるかを検討した (図1)。同期条件では、示指外転開始の 36.0 ms 後に同強度で第一背側骨間筋の hot spot に TMS を行うことによって行動に伴う感覚信号が一次運動野に達するタイミングと TMS を同期させ、LTP が誘導されるかを検討した (図2)。第一背側骨間筋から誘発された表面筋電図波形の最小値と最大値の差分を peak-to-peak MEP 振幅として記録した。

4. 結 果

Peak-to-peak MEP 振幅は同期条件で 5.09 ± 0.07 mV、非同期条件で 4.32 ± 0.02 mV であり、非同期条件よりも同期条件で振幅が有意に増加した ($p < 0.001$; 図3)。また、反応時間は同期条件で 192.73 ± 2.63 ms、非同期条件で 213.05 ± 0.04 ms であり、非同期条件よりも同期条件で有意に短縮した ($p < 0.001$; 図4)。さらに、最大速度は同期条件で 710.36 ± 0.91 deg/s、非同期条件で 702.25 ± 0.20 deg/s であり、非同期条件よりも同期条件で有意に増加した ($p < 0.001$; 図5)。

5. 考 察

本研究では、2つの先行刺激同士が同じタイミングで同期する条件と、そのタイミングがずれて非同期となった条件が神経系の反応に及ぼす効果について調べるため、実際の運動に伴う感覚信号に同期あるいは非同期した PAS によって対象者の反応が変化するか否かを検証した。実験の結果、同期条件において peak-to-peak MEP 振幅の増加、反応時間の短縮、最大速度の増加を認めた。本研究で用いた行動 (示指の外転) に同期あるいは非同期させた PAS では、TMS のタイミングのみを変化させており、刺激の内容と量は同期条件と非同期条件で同じである。また、本研究では同期条件よりも非同期条件の方が行動から TMS までの潜時が短い。さらに、PAS における電気生理学的変化は著しく潜時が短い (杉山ら, 1999)。連合学習では、そのような著しく短い時間オーダーで行動の変容が起こっ

ていることが示唆された。

本研究においては、行動に伴う感覚信号が一次運動野に到達するタイミングに同期あるいは非同期して TMS を行ったことによって一次運動野内のシナプスに LTP あるいは LTD が生じ、それによって MEP 振幅が変化したことが示唆される。また、このような一次運動野内のシナプス可塑性に伴い、反応時間の短縮や最大角速度の増加といった行動の変化を来したものと推測される。

今後は対象者を増やし、明確な後続刺激を伴わずに人の行動が変化する際の法則性についてさらに検討していく必要がある。

6. 結 論

運動関連 PAS における TMS は非同期条件と同期条件で等価であることから、本研究における行動変化は刺激近接に伴う一次運動野の可塑的变化を基盤にしたレスポナント条件づけによるものと考えられた。

文 献

- 1) Leader G・Barnes D・Smeets PM: Establishing Equivalence Relations Using a Respondent-Type Training Procedure. *Psychol Rec* 46: 685-706 (1996).
- 2) Omori M, Yamamoto J: Spelling instruction by stimulus pairing in Japanese students with autism spectrum disorders: Effects of stimulus presentation order. *The Psychological Record* 65: 401-410 (2015).
- 3) Sanes JN・Donoghue JP: Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci* 23: 393-415 (2000).
- 4) Stefan K・Kunesch E・Cohen LG・Benecke R・Classen J: Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 123: 572-584 (2000).
- 5) Suzuki M・Kirimoto H・Sugawara K・Watanabe M・Shimizu S・Ishizaka I・Yamada S・Matsunaga A・Fukuda M・Onishi H: Induction of cortical plasticity for reciprocal muscles by paired associative stimulation. *Brain Behav* 4: 822-832 (2014).
- 6) Ziemann U・Ilić TV・Pauli C・Meintzschel F・Ruge D: Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 24: 1666-1672 (2004).
- 7) Muller JF・Orekhov Y・Liu Y・Ziemann U: Homeostatic plasticity in human motor cortex demonstrated by two consecutive sessions of paired associative stimulation. *Eur J Neurosci* 25: 3461-3468 (2007).
- 8) Jung P・Ziemann U: Homeostatic and nonhomeostatic modulation of learning in human motor cortex. *J Neurosci* 29: 5597-5604 (2009).
- 9) Onishi H・Sugawara K・Yamashiro K・Sato D・Suzuki M・Kirimoto H・Tamaki H・Murakami H・Kameyama S: Neuromagnetic activation following active and passive finger movements. *Brain Behav* 3: 178-192 (2013).
- 10) 杉山尚子・嶋宗理・佐藤方哉・マロット RW・マロット ME: 行動分析学入門. 産業図書 (1999).