

茨城県立医療大学大学院博士論文

運動イメージ想起によって生じる
神経系の抑制現象の機序

青山 敏之

茨城県立医療大学大学院 博士後期課程 保健医療科学研究科
保健医療科学専攻

2018 年 3 月

目次

要旨	1
略語一覧	3
第1章 序文	4
1-1：研究背景	4
1-2：本論文の構成	5
第2章 文献検討	6
2-1：TMSについて	6
2-2：F波について	8
2-3：運動遂行における抑制性神経回路の役割	9
2-4：運動イメージ想起について	15
第3章 第1研究：運動イメージ想起による周辺抑制の変化	23
3-1：はじめに	23
3-2：方法	24
3-3：結果	26
3-4：考察	31
第4章 第2研究：運動観察下での運動イメージ想起が拮抗筋・周辺筋を支配する皮質脊髄路興奮性に及ぼす影響の検証	34
4-1：はじめに	34
4-2：方法	34
4-3：結果	37
4-4：考察	41
第5章 第3研究：運動観察下での運動イメージ想起が拮抗筋・周辺筋を支配する脊髄路興奮性に及ぼす影響の検証	44
5-1：はじめに	44
5-2：方法	44
5-3：結果	47
5-4：考察	51
第6章 第4研究：運動観察下での運動イメージ想起が拮抗筋を支配する皮質内抑制神経回路の興奮性に及ぼす影響の検証	55
6-1：はじめに	55
6-2：方法	55
6-3：結果	58
6-4：考察	60

第 7 章 総括-----	64
7-1：本研究によって得られた知見-----	64
7-2：本研究の限界-----	65
謝辞-----	67
引用文献-----	68
博士論文に関連する研究業績-----	77

図一覧

第 3 章

図 3-1 : 課題と刺激タイミング	25
図 3-2 : 典型例 2 名分の MEP 生波形	27
図 3-3 : 周辺筋における MEP 振幅と背景筋電図平均値	28
図 3-4 : 主動作筋における MEP 振幅と背景筋電図平均値	29
図 3-5 : 運動遂行時と運動イメージ想起時の周辺抑制制度の関係	30
図 3-6 : 運動イメージ想起の鮮明度による周辺抑制制度の相違	30

第 4 章

図 4-1 : 研究方法の概略図	35
図 4-2 : 課題と刺激タイミング	37
図 4-3 : 典型例における FDI の MEP 生波形	37
図 4-4 : FDI の MEP 振幅と背景筋電図平均値	39
図 4-5 : ADM の MEP 振幅と背景筋電図平均値	40

第 5 章

図 5-1 : 研究方法の概略図	45
図 5-2 : 課題と刺激タイミング	46
図 5-3 : 典型例における FDI の F 波生波形	48
図 5-4 : FDI の F 波出現率平均値	48
図 5-5 : ADM の F 波出現率平均値	50

第 6 章

図 6-1 : 課題と刺激タイミング	57
図 6-2 : 二連発刺激による SICI 平均値	60

表一覧

第 5 章

表 5-1: FDI の F 波振幅比と潜時の平均値-----49

表 5-2: ADM の F 波振幅比と潜時の平均値-----51

第 6 章

表 6-1: 運動遂行時の各条件における刺激条件と結果-----58

表 6-2: 運動イメージ想起時の各条件における刺激条件と結果-----59

要旨

目的

運動遂行と運動イメージ想起時には多くの類似する神経機構が動員されることが先行研究により明らかにされている。しかしながら、選択的、協調的な運動遂行の神経基盤の一つであると考えられている抑制性の神経活動が運動イメージ想起時にも生じるかどうかは不明である。このような背景から本研究では、運動イメージ想起時に相反抑制、周辺抑制といった抑制性の神経活動が生じるかどうかについて、神経生理学的手法を用いた4つの研究で明らかにすることを目的とした。このことは、運動遂行と運動イメージ想起の類似性、あるいは相違というヒトの運動制御に関わる重要な知見であるとともに、運動イメージ想起を用いた理学療法によって生じる効果の神経生理学的背景を明らかにすることに寄与する可能性があり、臨床応用の観点からも有用な知見になり得ると考える。

方法

第一研究では、運動イメージ想起時に運動遂行時と同様な周辺抑制が生じるかについて単発TMSを用いた研究を実施した。協力者は14名の健常成人とし、単純音反応課題を用いて右示指屈曲運動、またはその運動イメージ想起を実施した。TMSには8字コイルを用いて示指屈曲運動に関与しない小指外転筋から運動誘発電位を導出した。刺激タイミングは安静時、示指屈曲運動開始時、持続収縮時の3種類とした。

第二研究では、動画観察下での運動イメージ想起によって相反抑制や周辺抑制が生じるかどうかについて明らかにするため、単発TMSを用いた研究を実施した。協力者は13名の健常成人とし、示指外転・内転運動を繰り返す動画を観察しながら同様の運動、または運動イメージ想起を実施した。TMSには8字コイルを用いて、第一背側骨間筋（示指外転運動の主動作筋、かつ示指内転運動の拮抗筋に該当）と小指外転筋（示指運動に直接該当しない周辺筋に該当）から運動誘発電位を導出した。刺激タイミングは、安静時、示指外転時、内転時の3種類とした。

第三研究では、第二研究と同様の運動、または運動イメージ想起課題を用いて相反抑制や周辺抑制が脊髄で生じるかどうかを明らかにするため、F波を用いた研究を実施した。協力者は、15名の健常成人とし、第二研究と同様な課題を用い、尺骨神経を対象とした最大上刺激により第一背側骨間筋と小指外転筋からF波を導出した。刺激タイミングも同様に、安静時、示指外転時、内転時の3種類として、F波の出現率と振幅比、潜時を解析対象とした。

第四研究では、第二・三研究と同様の運動、または運動イメージ想起課題を用いて運動イメージ想起時に認められた相反抑制に短潜時皮質内抑制が関与するかどうかを明らかにするために、二連発TMSを用いた研究を実施した。協力者は13名の健常成人とし、第一背側骨間筋からTMSの単発刺激と刺激間間隔2msの二連発刺激による運動誘発電位を記録した。単発刺激を基準とした二連発刺激時の運動誘発電位の相対値をConditioned MEP(%)とし、解析対象とした。

結果

第一研究では、示指屈曲運動遂行開始時に小指外転筋の運動誘発電位の低下、すなわち周辺抑制が認められたが、運動イメージ想起時には認められなかった。一方で、示指屈曲運動時と運動イメージ想起時の周辺抑制度には有意な正の相関があった。

第二研究では、示指内転運動遂行時、単発TMSによって拮抗筋における運動誘発電位の低下、すなわち相反抑制は認められなかったが、運動イメージ想起時には相反抑制が生じた。

第三研究では、示指外転運動時に第一背側骨間筋、小指外転筋のF波出現率の増大を認めた。一方、示指外転イメージ想起時には第一背側骨間筋、小指外転筋ともにF波出現率の増大を認めたが、示指内転イメージ想起時には第一背側骨間筋のみF波出現率が増大した。

第四研究では、示指外転・内転運動時ともに第一背側骨間筋のConditioned MEPの増大、すなわち、短潜時皮質内抑制の脱抑制が認められた。一方、運動イメージ想起時には安静時と比較した有意な変化は認められなかった。

考察

第一研究より、運動イメージ想起時には有意な周辺抑制は生じなかったものの、運動時の周辺抑制度との相関が得られた。よって、運動遂行と運動イメージ想起時には周辺抑制に関わる同様な神経機構が動員される可能性が示唆された。

第二研究では、動画観察下での運動イメージ想起により、皮質脊髓路における相反抑制が生じることが明らかになった。しかしながら、第三、四研究よりこの相反抑制に脊髓神経細胞の興奮性変化、あるいは短潜時皮質内抑制の興奮性変化は関与しないことが明らかになった。このことから、運動イメージ想起時の相反抑制には脊髓の Ia 抑制性介在神経細胞の興奮性変化といった今回用いた研究手法では明らかにされない抑制機構が関与している可能性が高いと考える。本研究により得られた知見は、運動イメージ想起時に神経機構で生じる抑制現象を明示した初めての研究であり、ヒトの運動遂行と運動イメージ想起の相違、あるいは類似性という運動制御分野における普遍的な課題の更なる解明につながるとともに、運動イメージ想起の臨床応用の観点からも有用な知見になると考える。

略語一覧

ADM : Abductor Digiti Minimi (小指外転筋)

FDI : First Dorsal Interosseous (第一背側骨間筋)

MEP : Motor Evoked Potential (運動誘発電位)

TMS : Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)

第1章 序文

1-1：研究背景

運動イメージ想起とは、実際の運動は伴わないものの、ある運動をワーキングメモリ内において、内的に再現させる状態であると定義される¹⁾。よって、運動遂行に伴う末梢からの感覚入力の影響を除外した状況で、ヒトの運動出力に関連する神経機構を調査する目的で広く調査されている²⁾。脳機能画像診断装置を用いた研究では、運動イメージ想起により運動前野、補足運動野といった高次運動野に加えて、頭頂葉、小脳、一部では一次運動野といった脳領域の活動が高まることが明らかにされている³⁾。これらの脳領域は、実際の運動遂行、あるいはその準備過程における脳活動部位と類似することから、運動遂行、またはその準備と運動イメージ想起とは機能的に密接な関係性があることが示唆されている⁴⁻⁶⁾。このことは運動イメージ想起を用いたトレーニングによる運動学習効果や運動イメージ想起をリハビリテーションの手段として応用した際の機能改善効果を説明する重要な神経生理学的根拠の一つである。

一方、経頭蓋磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation; TMS) を用いた多くの先行研究においては、運動イメージ想起時の主動作筋に該当する皮質脊髄路興奮性が高まることが明らかにされている⁷⁻²³⁾。しかしながら、運動イメージ想起時の拮抗筋、あるいは想起された運動に直接関与しない筋(周辺筋)に対する影響は十分に明らかにされていない。通常、運動遂行開始時、あるいはその直前に拮抗筋や周辺筋を支配する皮質脊髄路興奮性は低下することが明らかにされている²⁴⁻²⁷⁾。よって、前述のように運動準備時と類似する神経機構が動員されると考えられている運動イメージ想起時において、運動開始直前と同様に拮抗筋や周辺筋を支配する皮質脊髄路興奮性が抑制される可能性があると考ええる。

運動開始時における拮抗筋、あるいは周辺筋を支配する皮質脊髄路興奮性の抑制のメカニズムは十分に明らかにされていないものの、運動野錐体細胞からの軸索側枝に接続する抑制性介在ニューロンを介した作用であると考えられている^{25, 28)}。さらに、この抑制作用は目的とする運動に不要な神経活動を減少させ、選択的、効率的な運動を実現するための神経メカニズムの一つであると考えられている^{25, 29)}。また、運動野における相反抑制や周辺抑制の消失は、拮抗筋や周辺筋の不要な同時収縮を招くとともに³⁰⁻³²⁾、不随意的な手の同時収縮を主徴とするフォーカルハンドジストニアの病態を説明するメカニズムとして近年注目されている^{33, 34)}。よって、運動イメージ想起時に随意運動時と同様な相反抑制や周辺抑制に関連する神経回路が駆動されるかどうかを明らかにすることは、運動イメージ想起を用いたトレーニングやリハビリテーションによって選択的、効率的な運動の学習に関わる神経回路を強化できる可能性の有無を示すことにつながると考える。

このような背景から、本論文における一連の研究では、TMSやF波などの神経生理学的な手法を用いることで、運動イメージ想起時に相反抑制や周辺抑制が生じるかどうかを明らかにすることを目的とする。このことは、従来まで明らかにされてこなかった運動遂行と運動イメージ想起の機能的な相違、あるいは類似性というヒトの運動制御に関わる普遍的な課題に対する新規的

知見であるとともに，リハビリテーションにおける運動イメージ想起を用いた介入の理論的根拠につながる知見としても意義が大きいと考える。

1-2：本論文の構成

第2章においては，本論文に関連の深いTMS，F波，運動遂行における抑制性神経回路の役割，運動イメージ想起についてという4つのテーマについて文献レビューを行い，本研究の方法論や意義の背景に存在する知見を提示する。

第3章から第6章においては本論文にて実施した一連の研究内容を記載する。まず，第3章（第一研究）においては，ヒトの巧緻的，選択的な運動遂行との関連が深い周辺抑制が運動イメージ想起においても生じるかについて，TMSを用いて明らかにした結果を提示する。第4章から第6章では，近年高い臨床的，生理学的効果が報告され始めている運動観察下での運動イメージ想起によって，相反抑制や周辺抑制が生じるかを明らかにする一連の研究について提示する。第4章ではTMSの単発刺激を用いた皮質脊髄路興奮性変化について検証し，第5章ではF波を用いて脊髄興奮性変化について検証する。最後に第6章では二連発磁気刺激法を用いた短潜時皮質内抑制性神経回路の興奮性変化を検証した研究内容について提示する。

第7章では，総括として本研究によって得られた知見をまとめた上，本研究の限界について記載する。

第2章 文献検討

2-1：TMSについて

2-1-1：TMSの原理

TMSは1985年にBarkerらによってはじめて報告された非侵襲的な脳刺激方法である³⁵⁾。刺激コイルに対して急速な電流を流す事により変動磁場を生じさせ、生体内にコイルに流れる電流方法とは逆向きの過電流を誘起することで、脳を刺激する方法である。類似する手法として経頭蓋電気刺激 (Transcranial Electrical Stimulation; TES) がある。この方法も同様に脳を刺激することが可能であるが、頭表に存在する痛覚受容器への刺激のため疼痛が生じやすいのに対し、磁気刺激の場合は、疼痛が生じにくいという相違がある³⁶⁾。また、磁気刺激によって生じた渦電流は、頭蓋骨と平行に引き起こされるため、主として頭蓋骨と平行に走行する皮質介在ニューロンが興奮することによって、間接的にそれに接続する錐体路細胞が興奮し、最終的に筋収縮が生じると考えられている。一方、TESは垂直方向に電流が生じるため、垂直に走行する錐体細胞からの軸索が直接刺激されやすい。このことから、TMSはTESと比較して皮質興奮性の影響を反映しやすいという特徴がある³⁷⁾。

2-1-2：刺激コイル

TMSのコイルには大きく分けて円形コイル、8の字コイル、ダブルコーンコイルの3種類がある。円形コイルは円状のコイルであり、刺激される領域が広いと脳の大い範囲を一度に刺激したい場合には有効であるが、局所的な刺激を行いたい場合には適さない。一方、8の字コイルは円状のコイルが二つ連なった8の字状のコイルであり、二つの円の交点直下での電流密度が最も高くなることから、同部位を刺激部位に用いる事で局所的な刺激をすることが可能である³⁸⁾。ダブルコーンコイルは、二つの円状のコイルが一定の角度により連なったコイルであり、脳深部 (1.5～3.0cm) の組織に対して高い電流密度が得られることから、下肢を支配する脳神経細胞に対する刺激方法として用いられる事が多い³⁹⁾。

2-1-3：運動誘発電位誘起のメカニズム

皮質運動野の刺激によって皮質脊髄路には1～2ms間隔でmultiple descending volley (複数の下降性の発射) が生じる。時間的に最初に生じるdescending volleyはdirect-wave (D波) と呼ばれ、錐体細胞またはその直下の白質で刺激される。それに続くdescending volleyはindirect-wave (I波) と呼ばれ、介在ニューロンを介した反応である³⁷⁾。I波は、1.5ms程度の時間間隔にて複数生じ、その発生する時間順にI1波、I2波、I3波と呼ばれている。

TMSとの対比として、TESにおけるdescending volleyの特徴を以下に記載する。陽極刺激において刺激強度を徐々に高めていくと、D波が最初に誘起される。その後、さらに刺激強度を高めていくとI波が生じてくる^{40, 41)}。一方、TMSでは、コイルの向きによりdescending volleyが生じる順番が異なる。後方から前方へ誘導電流が向かう刺激ではI1波が最初に誘発され、最も大きなMEP振幅が得られる。一方、外側から内側への刺激ではD波が、また、前方から後方

への刺激の際には、I3波が最初に発火しやすいと考えられている^{41, 42)}。このように、磁気刺激によって誘発される現象は、刺激コイルの向きの影響を受けるため、目的に応じてその向きを変更する必要があるといえる。

Descending volleyは皮質脊髄路を下降し、脊髄の α 運動ニューロンプールに到着すると、 α 運動ニューロンの膜電位を上昇させる。そして、複数のI波の時間的加重により、 α 運動ニューロンが発火し、結果として支配筋から運動誘発電位（Motor Evoked Potential; MEP）が記録される事となる。

2-1-4：刺激強度とMEPの関係

TMSの刺激強度とMEPの関係はシグモイド曲線で描くことができる。すなわち、閾値から最大のMEP振幅までは刺激強度とMEP振幅の関係は概ね比例関係が存在するが、閾値以下の刺激強度、あるいは最大のMEP振幅に到達した場合、刺激強度を高めてもMEP振幅は増大しない。このような刺激とMEP振幅の関係は、刺激-反応曲線、あるいはリクルートメント曲線と呼ばれ、皮質脊髄路興奮性を反映する指標として使用されている。随意運動中に磁気刺激を行うと、このリクルートメント曲線が左方変位し、これは皮質脊髄路興奮性が増大したことを反映している。

2-1-5：二連発磁気刺激のメカニズム

二連発磁気刺激は試験刺激に先行する条件刺激により、試験刺激によって生じるMEPが変化する現象であり、1993年にKujiraiらによって初めて報告された⁴³⁾。その刺激間隔（Interstimulus Interval: ISI）に応じて試験刺激によって生じるMEP振幅が減少する皮質内抑制と上昇する皮質内促進の2種類がある。ここでは、本研究で用いる短潜時皮質内抑制について解説する。

2-1-6:短潜時皮質内抑制(Short-Interval Intracortical Inhibition: SICI)

SICIに関する最初の報告として、条件刺激と試験刺激のISIが1~6msにて試験刺激によって生じる運動誘発電位が減少することが示された。この研究では、条件刺激によりH反射振幅に変化がないこと、さらに皮質興奮性の影響を受けない電気刺激での試験刺激によって生じたMEP振幅は、磁気刺激による条件刺激の影響を受けないことから、この現象が皮質内で生じていると推察された⁴³⁾。この見解は、頸髄硬膜外記録を行った研究報告により、条件刺激によりDescending Volleyが生じない事⁴⁴⁾、さらに試験刺激のI3, I4waveが優先的に減少する事から皮質内で生じている事がより強く結論付けられた^{44, 45)}。

SICIのメカニズムに関しては、GABA_Aレセプターのアゴニストの投与により、その抑制が強まることからGABA作動性の抑制性神経回路を介した抑制であると推察されている^{46, 47)}。しかしながら、ISIが1.0msの場合には、軸索の不应期の影響を受ける可能性が示されており^{48, 49)}、皮質内の抑制性神経回路の興奮性変化を調査する目的では、刺激間隔を2~3msにすることが望ましいといえる。

条件刺激強度とSICIにはU字型の関係が存在し、条件刺激強度が弱すぎても、あるいは強すぎてもSICIは生じない。一方で、SICIの効果が最も高い条件刺激強度の場合には天井効果が存在する可能性があるため、注意を要する。一

般的には安静時閾値の70～80%,あるいは運動時閾値90～100%にて最大のSICIが生じるとされている^{43, 50)}。また, Ortuらの報告ではより選択的にSICIを評価するためには運動時閾値の70%程度での条件刺激が適切であり, それ以上の刺激では皮質内促進に関連する神経回路が同時に駆動される可能性がある指摘している⁵¹⁾。一方, このように条件刺激強度を一定にする方法に変わるものとして, 条件刺激によって生じるSICIの程度を一定にする手法がある。この手法を用いるメリットとして, SICIの天井効果, あるいは床効果の影響を減弱させられる点が挙げられる。つまり, 条件刺激強度を全ての協力者で一定とする場合, ある協力者では強いSICIが得られる条件であるが, ある協力者ではSICIが生じない(抑制性神経回路が駆動されない)ということが生じ得る。筆者による予備的なデータ収集からもこのような傾向が得られたことから, 一定のSICIが生じるよう協力者によって条件刺激強度を変化させることによって, 実験的介入による抑制の増大あるいは減弱の両者の変化を観察しやすくすることは有用な手段であると考ええる。

2-2 : F波について

2-2-1 : F波の概略

F波とは最大上の電気刺激を行った際にH反射の潜時にほぼ一致するタイミングで出現する活動電位を指す⁵²⁾。最初に足(Foot)の小さい筋から記録されたことから, その頭文字をとってF波と名付けられた。F波は逆行性の活動電位が α 運動線維を伝導し, 脊髓前角細胞の軸索小丘で再発火した結果として, 支配筋に活動電位が生じるものである。通常, F波の振幅は最大M波の5%程度と小さく, 電気刺激によって発火した α 神経線維のうち, 一部の脊髓前角細胞のみがその反応に関与していると考えられている⁵³⁾。F波は臨床的に神経伝導速度などの測定データから末梢神経障害を中心とした神経病変の有無を診断する目的で用されることが多い⁵²⁾。一方, ヒトの運動制御に関する研究には, 脊髓興奮性変化の指標として用いられている。以下ではF波の特徴と測定方法上の注意点について記載する。

2-2-2 : 刺激部位の設定

F波は上肢では尺骨神経, 橈骨神経, 正中神経, 下肢では脛骨神経, 腓骨神経が対象となる。刺激部位が近位になるにつれ, M波の潜時が延長し, F波の潜時が短縮するため, 両者の潜時が近づくことにより2つの波形の分離が困難となってしまう。よって, 原則的には遠位部での刺激が必要とされる。また, 刺激電極の配置として陽極が近位の場合, anodal blockが生じてしまうため, 陰極側を近位に配置することが必要である。

2-2-3 : 刺激パラメーター

刺激強度については, 最大M波が導出される強度以下でもF波は導出されるが, 刺激強度が高い方がより導出されやすくなるため, 通常は最大M波が導出される刺激強度の20～30%以上高い刺激強度が使用されることが多い。

刺激間隔が100ms以下の場合、F波の出現率は大きく低下することが知られている⁵⁴⁾。よって、刺激間隔は最低それ以上が必要とされるが、通常は500ms以上の刺激間隔が推奨されている⁵⁵⁾。

F波の潜時、振幅、形状は試技毎にばらつきが存在するため、発火する運動単位は試技毎に一定でなく、異なる運動単位の組み合わせによって構成されるものであるといえる。このようなばらつきの多さから、出来るだけ多くの試技数を実施することが推奨されている⁵⁶⁾。

2-2-4：F波の解釈と特徴

F波では振幅、出現率、潜時などが解析対象となる。それぞれが脊髄興奮性の指標として用いられるが、振幅より出現頻度の方がより安定的に脊髄興奮性変化を検出しやすい指標であるとされている⁵⁶⁾。

F波以外に脊髄興奮性を評価する手法として、H波がある。両者の相違に関して、まず反射波の導出のしやすさが挙げられる。F波は上肢遠位筋を対象とした場合、比較的容易に導出される特徴がある。一方、H波は特に下肢ヒラメ筋では容易に導出可能であるが、上肢での導出が困難なケースが多い。

また、H波と比較してF波は脊髄興奮性上昇に関する変化を導出する感度が乏しいことが指摘されている。この理由の一つとしてF波は発火の順序がサイズの原理に従わないことが挙げられる⁵⁶⁾。つまり、脊髄興奮性に影響を与える何らかの条件刺激は通常サイズの原理に従うことが多いため、サイズの原理に従わないF波では脊髄興奮性上昇に関する変化をH波と比較して導出しにくいという特徴がある。一方で、脊髄興奮性低下に関する変化は比較的安定的に評価することが可能であることが報告されている⁵⁶⁾。

このようなことから、脊髄興奮性変化を導出する目的（対象部位や脊髄興奮性の上昇あるいは低下を導出するのが目的か）によってH波とF波を使い分ける必要があると考える。

2-3：運動遂行における抑制性神経活動の役割について

2-3-1：皮質運動野における抑制性介在ニューロンの役割

一つの脊髄運動神経細胞は単一の筋に対して投射する。一方で、皮質運動野に存在する単一の運動神経細胞は複数筋を支配しており⁵⁷⁻⁵⁹⁾、さらに、一つの脊髄運動神経細胞は直径数mm以上もの広範囲の皮質運動野からの投射を受ける⁶⁰⁾。つまり、皮質運動野の神経細胞と筋は一对一の関係にないといえる。よって、複数筋、あるいは複数関節にわたる複雑な運動遂行を実現するためには、運動に必要とされる筋を支配する運動野神経細胞が個別に活動するのではなく、これらを協調的に活動させる何らかのシステムが必要である。

このような役割を担う解剖学的な特徴を探るため、Capadayら³¹⁾は、皮質運動野の局所的な領域（250 μ m以内）に対して順行性トレーサーの一つであるバイオサイシンを注入する実験を行った。その結果、その領域からの軸索側枝が7mm以上もの広範囲にわたって広がり、多くが他の神経細胞と接続していたことを明らかにした。つまり、一つの運動野神経細胞の発火は軸索側枝による水平結合を介して運動野における広範囲の神経細胞に対して、興奮性、あるいは抑制性の影響を与えると考えられた。また、このような解剖学的な

特徴が運動の冗長性の削減に関連するシナジーの概念と関連することが想定されている。さらに、皮質運動野の水平結合に関連する神経機構における可塑的な変化が運動学習に重要な役割を果たしていることが示されている⁶¹⁾。このように皮質運動野における錐体細胞の軸索側枝とそれに接続する介在ニューロンを介した神経回路が協調運動の実現に重要な役割を果たすことは明らかである。以降の解説では、その中でも抑制性の介在ニューロンに絞って、その機能的な特徴を記載する。

Capadayらのネコを対象とした一連の研究では^{31, 62)}、皮質運動野において主動作筋と拮抗筋を支配する神経細胞は軸索側枝を介した豊富な接続が存在すること、さらには抑制性伝達物質のGABA拮抗薬の運動野に対する注入により、元々主動作筋または拮抗筋の片方に作用していた錐体細胞がそれら両者に作用すること、すなわち同時収縮が出現することが明らかになった。これらの結果は、主動作筋と拮抗筋が皮質内の抑制性介在ニューロンを介して相反抑制に貢献していることを示唆するものである。

同様の報告として、皮質運動野における抑制性ニューロンの役割に関して調査したMatsumuraらによる研究³⁰⁾がある。彼らは、マカクザルの一次運動野に対して抑制性の神経伝達物質であるGABA_Aレセプターのアンタゴニストであるビククリンを微量注入し、局所的な抑制性の神経伝達を遮断した時の、錐体細胞の活動パターンと筋活動を記録した。その結果、ビククリン注入前にはレバー押し、放しそれぞれの運動に特異的に反応していたニューロンの活動が注入後には消失し、両方向の運動に対応するようその特性が変化した。同様に注入前、手関節伸筋・屈筋に見られていた相反的な筋活動がビククリン注入後には消失し、両筋の同時収縮を呈した。さらにこのような神経活動の変化による結果として生じる運動パフォーマンスの低下は運動前野より一次運動野へのビククリンの注入で顕著であったことが示された。これらの結果より、一次運動野におけるGABAを介した局所的な抑制性神経伝達は、運動遂行時の主動作筋、拮抗筋の協調的な活動に貢献するといえる。

Isomuraらは、ラットの運動遂行時における錐体細胞と抑制性の介在ニューロンの活動動態を傍細胞記録法という方法を用いて調査した⁶³⁾。その結果、興奮性の錐体細胞は運動の準備、開始、実行すべての相において活動したのに対し、抑制性の介在神経細胞は運動実行時のみ活動し、運動を終了する段階において活動しなかった。この結果より、抑制性の神経伝達は運動指令を遮断させる“gating”として作用するのではなく、興奮性の錐体細胞の活動と協調して運動指令の尖鋭化に関わる役割を有すると推察されている。

また、Donoghueら⁶⁴⁾はラットの洞毛を支配する末梢神経切断後、障害を受けた身体部位を支配する脳部位が、隣接する前腕の運動に対応することを示した。さらに、この背景に存在するメカニズムを解明するため、Jacobsら³²⁾は、ラットの洞毛を支配する脳領域に隣接する前腕の支配領域に対してGABAのアンタゴニストであるビククリンを注入した。その結果、元々洞毛を支配していた脳領域の刺激により、洞毛だけでなく前腕の運動も引き起こされることが明らかになった。一方、このような変化はグルタミン酸やアセチルコリンの注入では生じなかった。これらの結果は、何らかの損傷後に生じる急速な運動野の身体再現部位の変化には運動野内の抑制性神経回路の顕在化が

関与している可能性を示唆するものである。このような運動野の可塑性に関する抑制性神経伝達の役割の重要性は、阻血や投薬などを用いた研究⁶⁵⁾などヒトを対象とした研究においても報告されている。

以上の研究より、運動遂行時の皮質運動野における抑制性神経回路の役割は、協調的な運動遂行を支える神経基盤の一つであるとともに、何らかの損傷後に生じる脳の可塑的变化に対しても重要な役割を果たすことは明らかである。

2-3-2：ヒト皮質運動野における抑制性神経機構の役割

ヒトにおいて皮質運動野における抑制性神経機構の働きを調査する手法としてTMSがある。ここでは、随意運動時の拮抗筋を標的として刺激する方法（相反抑制）、周辺筋を標的として刺激を行う方法（周辺抑制）、二連発刺激による方法（SICI）の3種類の代表的な抑制機構を評価する手法について記載する。

2-3-2-1：運動遂行における皮質運動野由来の相反抑制とその意義

相反抑制に関しては古くからH反射を中心とした脊髄神経回路の機能について豊富な研究が展開されてきた。このような相反抑制機構に対して皮質運動野を中心とした上位中枢は重要な役割を果たしている。以下では、相反抑制の調節に上位中枢がどのように関与しているかについて調査した研究を提示する。

足関節⁶⁶⁾や手関節⁶⁷⁾のH反射について調査した先行研究では、筋活動開始時、あるいはその約50ms前から拮抗筋におけるH反射が低下することが明らかになった。このメカニズムとして、Pierrot-Deseillignyら⁶⁸⁾は以下の二つを提案している。1点目は上位中枢を起源として、脊髄の抑制性介在ニューロンを介した拮抗筋の脊髄運動ニューロンに対する抑制である。2点目は拮抗筋からのIa入力に対するシナプス前抑制の増強、つまり上位中枢を起源とした感覚入力の制御である。

一方、前述のネコやマカクザルを対象としたCapaday^{31, 62)}やMatsumura³⁰⁾らの研究のように、ヒトにおいても運動野内錐体細胞からの軸索側枝とそれに接続する抑制性介在ニューロンを介した拮抗筋錐体細胞の抑制が関与する可能性がある。

このように、上位中枢に起因する相反抑制は皮質内の抑制性介在ニューロンを介して拮抗筋を支配する錐体細胞を抑制するもの、あるいは脊髄の抑制性介在ニューロンを介して拮抗筋を支配する脊髄運動ニューロンを抑制するもの、拮抗筋からのIa入力を中心とした感覚入力を抑制するもの、のように大きく分けて3種類が考えられる。

Hoshiyamaら²⁶⁾は、手関節掌屈と背屈運動開始前における相反抑制について調査する目的で、それぞれの運動の拮抗筋にあたる橈側手根伸筋と尺側手根屈筋からTMSによるMEPを記録した。その結果、運動開始前80ms以降に両者ともにMEP振幅が低下することが示された。この結果は、随意運動開始前に生じた結果であり、末梢からの感覚入力に依存しない運動指令自体に伴う変化である。すなわち、運動開始前の段階において、目的運動の拮抗筋に該当する

筋に対して相反抑制が生じることにより、円滑な運動開始を実現していると推察できる。ただし、この研究では脊髄反射は計測しておらず、この変化が脊髄で生じているか皮質で生じているかは不明である。前述のように、随意運動開始前より拮抗筋を支配する脊髄興奮性は低下することが明らかにされており、少なからず脊髄興奮性変化の関与が想定される。いずれにしても相反抑制に関わる神経機構を調査するためには、TMSと脊髄反射の両者を用いた検証が必要である。

一方、拮抗筋における皮質脊髄路興奮性、あるいは脊髄興奮性変化については異なる見解も報告されている。Reynoldsら⁶⁹⁾は、等尺性収縮課題と音反応課題時の拮抗筋における皮質脊髄路興奮性と二連発刺激による皮質内抑制について検討した。その結果、拮抗筋の皮質脊髄路興奮性、皮質内抑制ともに等尺性収縮時と運動開始時において変化しないことが明らかにされた。

さらに、MacKinnonら²⁷⁾は単純音反応課題を用いて拮抗筋における皮質脊髄路興奮性変化、脊髄興奮性変化を時系列的に記録した。その結果、拮抗筋を支配する脊髄興奮性は運動開始直前に低下し、運動開始に伴い上昇するものの、皮質脊髄路興奮性は運動開始とともに徐々に増加することが明らかにされた。

このように運動開始前後における相反抑制に関しては一定の見解が得られていないものの、刺激タイミング（筋収縮開始前、後）、筋収縮様式（等尺性、等張性収縮）やその速度など多様な因子が関与する可能性があり、今後さらなる検証が必要である。

皮質運動野に起因する相反抑制の機能に関連する知見として、加齢による影響が明らかにされている。Bertolasiら⁷⁰⁾の研究では、正中神経の電気刺激を行い、拮抗筋の關係に相当する長橈側手根伸筋から得られるMEP振幅が14～19msの刺激間隔において有意に低下することが明らかになった。また、経頭蓋電気刺激による抑制効果はなかったことから、この抑制は感覚入力に伴う皮質領域で生じた相反抑制であると考えられている。一方、Hortobagyiら⁷¹⁾の研究では、この感覚入力に伴う皮質での相反抑制の効果が高齢者では消失していることが明らかにされた。高齢者の動作時、主動作筋と拮抗筋が同時収縮しやすくなる傾向は広く明らかにされており、このような高齢者の示す運動学的な変化との関連性からも興味深い知見であるといえる。

以上に挙げたように、上位中枢は相反抑制に影響を与えるとともに機能的にも重要な役割を担っていることが想定される。

2-3-2-2：運動遂行における周辺抑制とその意義

随意運動開始時、運動遂行に直接関与しない筋を支配する皮質脊髄路興奮性は低下することが知られている²⁵⁾。この現象は周辺抑制と呼ばれ、古くから視覚や聴覚、体性感覚など感覚系において調査されてきており、隣接する神経細胞からの興奮性伝達を抑制することにより、明暗や音の高低の知覚、2点識別など感覚系のコントラストを高めるためのメカニズムとして知られている。近年、この周辺抑制が巧緻的な運動スキルとの関連やフォーカルハンドジストニアなどの病態との関連から注目されている^{24, 33, 34, 72-76)}。

Sohnら²⁵⁾は、随意運動開始時（筋収縮開始から40msまで）において随意運動と関連のない筋（周辺筋）から得られるMEP振幅が有意に低下することを示した。一方で、この時の脊髄興奮性は上昇することが示された。よって、この現象は皮質運動野で生じるものであり、運動における周辺抑制であると解釈されている。また、この現象に関わる神経機構は、前述のような皮質運動野における錐体細胞からの軸索側枝とそれに接続する抑制性の介在ニューロンを介したものであると考えられている。周辺抑制は他の多くの報告でも確認されており、運動と関連のない筋を支配する皮質脊髄路興奮性を抑制することで、より選択的な運動を遂行するためのメカニズムであると考えられている²⁹⁾。よって、この周辺抑制は手指の巧緻的な動作、あるいは多部位の協調的な動作の神経基盤の一つであると考えられ、以降周辺抑制の機能的な意義について調査した研究について記載する。

Shin (2009)⁷⁴⁾らは、右利きの被験者を対象に、周辺抑制の左右差について調査した。その結果、利き手である右側（左運動野）では周辺抑制が生じたのに対し、非利き手である左側（右運動野）では生じなかったことを示された。このことから、周辺抑制は利き手・非利き手の相違といった手の巧緻動作に関連するメカニズムの一つであると推察された。

Beckら⁷²⁾は運動の難易度と周辺抑制の関係を調査する目的で、音刺激を用いた単純反応時間課題と選択反応時間課題を実施した研究を実施した。その結果、より運動の難易度が高い選択反応時間課題時において、周辺抑制がより早期にかつ強く生じることが明らかとなった。このことから、周辺抑制はより運動に対する注意が要求されるような難易度が高い課題で特に生じやすい可能性がある。

また、周辺抑制は不随意的な筋の同時収縮を主徴とするフォーカルハンドジストニアの病態とも関連があるとされる。Beckら³⁴⁾は、フォーカルハンドジストニア群と対照群において、示指屈曲運動時の周辺筋に該当する母指外転筋からMEPを記録した。その結果、対照群で生じた周辺抑制がフォーカルハンドジストニア群では消失していたことが明らかにされた。このことは、手指の選択的な運動が困難となるフォーカルハンドジストニアの症状と合致するものである。フォーカルハンドジストニアは、文筆家や音楽演奏家など習慣的に同じ動作を反復する職業に発症することが知られており、反復運動に伴う周辺抑制に関連する神経機構の可塑的变化が症状の発症に関与している可能性がある。

このような周辺抑制とフォーカルハンドジストニアの発症との関連を想定し、Kangら³⁴⁾は、手指の同時収縮による反復練習が周辺抑制の強さに与える影響を調査した。この研究では、小指単独の外転運動を反復した群と小指外転と示指屈曲の同時収縮を反復練習した群の2群が設定され、その練習前後において示指屈曲運動時の小指外転筋（Abductor Digiti Minimi; ADM）における周辺抑制の程度が比較された。その結果、同時収縮練習群において、練習後に練習前と比較して有意に周辺抑制が減少したことが示された。このことは、周辺抑制に関する神経機構が反復練習により可塑的に変化することを示しており、前述したフォーカルハンドジストニアの発症との関連からも注目すべき知見であるといえる。

このように周辺抑制は選択的、あるいは協調的な運動遂行と関連している可能性があり、この周辺抑制に関連する神経機構を駆動できる手法を開発することはリハビリテーションにおいても重要であると考ええる。

2-3-2-3：運動遂行におけるSICIとその意義

SICIはTMSの項目にて記載の通り、一定の刺激間隔にてTMSによる条件刺激と試験刺激を付与することで試験刺激のMEP振幅が抑制される現象であり、大脳皮質におけるGABA_Aによる抑制性神経回路の興奮性を反映している。具体的な方法とメカニズムは前述のTMSの項で示したため、ここではその機能的意義について調査した研究を記載する。

運動遂行におけるSICIに関わる神経機構の役割について明らかにする目的で、Riddingら⁷⁷⁾は最大筋収縮の5%程度の軽度な筋収縮を与えた状況下でのSICIの変化を調査した。その結果、筋収縮下にて安静時と比較して、有意にSICIが減弱することが明らかになった。このことは、運動遂行において皮質内の抑制性神経回路の脱抑制が重要な役割を果たしていることを示唆する。

Lipertら⁷⁸⁾は母指外転運動時に第4指を脱力させる指示を与えた状況下で練習を繰り返す課題と、何も指示を与えないで練習を重ねた課題とで、練習前後のSICIの変化を比較した。その結果、4指を脱力させる指示を与えた群においてのみ有意に第4背側骨間筋から得られるSICIが増強した。このことは、運動に直接関与しない筋における不要な収縮を減少させるメカニズム、すなわち一般的な運動の習熟にも認められる現象の背景として、SICIに関わる神経機構の可塑的な変化が関与している可能性を示すものである。

Heiseら⁷⁹⁾は加齢によるSICIの変化と手指の巧緻性の関連について調査した。その結果、加齢に伴い安静時のSICIが減少するとともに、手の巧緻性が低下することが明らかになった。そして、このSICIと手の巧緻性には強い相関関係があった。これらの結果は、手の巧緻性にSICIに関わる神経機構が関与するとともに、加齢に伴う巧緻性の低下の背景に運動野における抑制性神経機構の機能低下が関与する可能性を示唆するものである。

Beckら³⁴⁾は示指屈曲時の周辺筋に該当する短母指外転筋から得られるSICIについて安静時、運動開始前、運動開始時、運動持続時のタイミングで評価し、その効果をフォーカルハンドジストニア患者と健常者と比較した。その結果、健常な対照者と比較して、フォーカルハンドジストニア患者において運動開始前、運動開始時におけるSICIが有意に低下することが明らかとなった。この結果は、運動開始時あるいはその準備期において本来必要とされない筋を支配する神経系の脱抑制を意味しており、フォーカルハンドジストニアの病態との関連から注目すべき知見であると考ええる。

以上に挙げたように、SICIは脱抑制により、運動開始に寄与するとともに、運動の習熟や加齢による巧緻性低下、特定の疾患の病態と関連することから、運動制御に関する基礎研究として、あるいは臨床症状との関連を調査する目的としても有用な手法であると考ええる。

2-4：運動イメージ想起について

2-4-1:運動イメージ想起とは

運動イメージ想起とは、実際の運動は伴わないものの、ある運動をワーキングメモリ内において、内的に再現させる状態であると定義される¹⁾。また、Jeannerod⁸⁰⁾は運動と運動イメージとの関係について、運動の再現は通常、無意識的な過程であるが、運動イメージは意識的に運動を再現する過程であり、両者には機能的に関連性があると述べている。

運動イメージは内的イメージと外的イメージに分類される^{20, 80, 81)}。前者はある運動に伴う体性感覚を再現させる一人称的な過程であり、一人称的運動イメージあるいは運動（筋）感覚的イメージとも呼ばれる。後者は自身が運動している光景を第三者の立場から観察するようなイメージ想起の方法であり、三人称的運動イメージ、あるいは視覚的イメージと呼ばれる。通常、運動イメージ想起は前者の内的イメージに該当する。

2-4-2：運動イメージ想起による脳活動変化

随意運動を遂行した場合、筋収縮や関節運動によって末梢からの感覚入力に伴う。一方、前述の通り、運動イメージ想起は実際の運動遂行を伴わないため、筋収縮や関節運動によって生じる末梢からの感覚入力を伴わない。このことから、運動イメージ想起は感覚入力に依存しないヒトの運動出力機構を独立して調査する方法としても有用である²⁾。運動イメージ想起による運動関連領域の活動を報告した先駆的な研究はRolandら⁸²⁾によるものである。Rolandら⁸²⁾は母指の系列的な対立運動時とその運動イメージ想起時の脳の活動についてPETを用いて調査した。その結果、運動遂行時のみならず、運動イメージ想起によっても補足運動野の活動が上昇することが明らかとなった。当時、実際の運動の遂行なしに脳の活動が高まるということは画期的なものであり、以降運動イメージ想起に関する研究が加速した。

Stephanらは同じくPETを用いた研究にてジョイスティック操作の運動イメージ想起により補足運動野、運動前野、帯状皮質、頭頂葉の活動が高まる事を報告した⁸³⁾。また、それまでは運動イメージ想起では高次運動野の活動が高まる事が明らかにされていたが、fMRIを用いたRothらや、Porroらの研究^{84, 85)}により、母指との対立運動のイメージ想起にて一次運動野の活動も高まる事が明らかにされた。しかしながら、運動イメージ想起における一次運動野の活動の有無については、論議の分かれるところであり現在までのところ統一的な見解は得られていない。

Ehrssonら⁶⁾は、fMRIにて身体各部位の運動遂行時と運動イメージ想起時の脳血流を比較した。その結果、手、足、舌の運動イメージ想起によって活動が高まる脳部位は、それぞれの運動遂行時の脳活動部位と一致することが明らかとなった。

Hanakawaらは遅延運動課題と遅延運動イメージ想起課題を用いて運動イメージ想起時の脳活動が運動遂行と運動準備時のどちらの活動と類似するかについてfMRIを用いて調査した。その結果、運動イメージ想起時の脳活動は運動準備時の脳活動により類似することが明らかとなった⁵⁾。

以上の研究をまとめると、運動イメージ想起により運動前野、補足運動野

といった高次運動野に加えて頭頂葉，小脳，帯状回，一部の研究では一次運動野といった部位の活動が高まるといえる。さらに，これらの運動イメージ想起における脳活動は実際の運動遂行，とりわけその準備段階における脳活動と類似しており，実際の運動遂行あるいはその準備と運動イメージ想起との密接な関連が伺える。

2-4-3：運動イメージ想起による皮質脊髄路興奮性変化

運動イメージ想起によって神経系に生じる変化を明らかにするその他の手法として TMS を用いた研究がある。Kasai ら^{9, 22)}の研究グループでは，手関節屈曲のイメージ想起課題による MEP 振幅の変化に関して検討した。その結果，手関節屈曲の主動筋である橈側手根屈筋から導出された MEP 振幅が運動イメージ想起により増大することが明らかとなった。このことは運動イメージ想起がその運動における主動筋を支配する皮質脊髄路の興奮性を向上させることを示唆するものであり，その後の多くの研究結果により支持されている^{2, 8, 18-20, 23, 86-89)}。

一方で，想起された運動の拮抗筋，あるいはその運動とは直接関連のない周辺筋を支配する皮質脊髄路興奮性変化については十分解明されていない。前述の Kasai ら⁹⁾の研究では想起された運動の主動筋だけでなく拮抗筋に該当する橈側手根伸筋から得られた MEP 振幅も有意に上昇したことが示された。同様に Stinear ら¹⁰⁾の報告では，示指の周期的な屈曲運動課題において示指屈曲に関与する第一背側骨間筋 (First Dorsal Interosseous ; FDI) だけでなく，周辺筋に該当する短母指外転筋の MEP 振幅が上昇することが示された。

しかしながら，これらの研究結果に反するように運動イメージ想起時の MEP 変化は主動筋にのみ生じ，拮抗筋^{14, 90)}や周辺筋^{8, 23)}の MEP 変化が生じなかったことを示す結果も報告されている。また，一部の報告では運動イメージ想起時の拮抗筋の MEP 振幅が低下する傾向を示したとするものもある²⁰⁾。

以上に挙げたように運動イメージ想起が拮抗筋，周辺筋に及ぼす影響については統一された見解は得られていないのが現状である。このような結果の相違の一因として刺激タイミングの問題がある。前述の通り，随意運動時の周辺筋を支配する皮質脊髄路興奮性変化はタイミングにより大きく異なり，運動開始直前，直後には低下するものの，運動持続時には上昇することが示されている。このようなことから運動イメージ想起時においても刺激タイミングが結果に影響を与える重要な要素の一つになる可能性があると考えられる。他にも，運動イメージ想起の種類（一人称または三人称），被験筋，運動イメージ想起に用いた筋収縮様式などは運動イメージ想起によって生じる皮質脊髄路興奮性変化に関与する可能性があり，今後更なる検証が必要である。

2-4-4：運動イメージ想起による脊髄興奮性変化

運動イメージ想起による，脊髄興奮性については変化しないという研究結果が多く報告されている。Kasai ら^{9, 88)}は TMS と H 反射により，手関節の屈曲のイメージ想起課題における MEP と H 反射の振幅に関して検討した。その結果，橈側手根屈筋から導出された MEP 振幅は運動イメージ想起により増大

したものの、H 反射の振幅には変化が見られなかった。よって、Kasai ら^{9, 88)}は運動イメージ想起による興奮性変化は主として皮質レベルにて生じると結論付けており、これを支持するような研究結果も報告されている^{2, 19, 86, 91)}。Hashimoto ら¹⁹⁾の研究では、手関節の一定のタイミングによる屈曲・伸展の運動イメージ想起時、TMS による測定に加え H 反射の計測も実施した。その結果、イメージ想起した運動方向のタイミングと一致するように MEP 振幅の増大が見られたが、H 反射振幅は変化しなかった。また、F 波を用いた研究では、一部の研究を除き⁸⁸⁾、運動イメージ想起により振幅^{8, 17, 18, 89)}、出現率^{17, 18, 89)}に変化はないとするものが多い。つまり、運動イメージ想起により脊髄運動ニューロンプールの興奮性は変化しないということである。

一方、運動イメージ想起に伴う脊髄レベルの興奮性の上昇を示唆する研究結果も報告されている^{87, 92-94)}。Bonnet ら⁹²⁾は、足関節底屈の運動イメージ想起により、ヒラメ筋の H 反射の振幅は変化しなかったものの、腱反射の振幅が増大したことを報告した。さらに、Li ら⁹⁴⁾は手指屈曲・伸展の運動イメージ想起時に、それぞれ浅指屈筋と総指伸筋から記録された伸張反射振幅が増大したと報告した。また、手関節屈筋である橈側手根屈筋を標的筋とした Kiers ら⁸⁷⁾の研究では、手関節屈曲の運動イメージ想起に伴い、H 反射振幅が有意に増大したことを報告した。Hale ら⁹³⁾の研究では、最大随意収縮の 100%, 80%, 60%, 40%と多段階の強度で足関節底屈の運動イメージ想起した時の H 反射振幅について検討した。その結果、運動イメージ想起によりヒラメ筋の H 反射振幅が有意に増大することが明らかになった。しかしながら、これら多くの研究では、運動イメージ想起時の背景筋電図変化が報告されておらず、運動イメージ想起単独による効果か筋収縮に伴う脊髄反射の変化どうか不明であった。また、脊髄反射の手法により結果が異なる可能性も考えられた。このような背景から筆者らは、運動イメージ想起時の脊髄反射について H 反射と伸張反射を用いた研究を実施した⁹⁵⁾。その結果、運動イメージ想起によって、伸張反射振幅は有意に増大するにも関わらず、H 反射振幅は変化しないことが明らかになった。さらにこれらの変化は筋収縮の影響とは独立して生じ、また、運動イメージ想起の主動作筋、拮抗筋の両者に同様の変化をもたらすことが明らかになった。このように、運動イメージ想起が脊髄反射に及ぼす影響には用いられた手法に依存する可能性が示唆された。

これまで提示してきた先行研究より、運動イメージ想起に伴う皮質脊髄路興奮性変化は、皮質と一部は脊髄の興奮性変化によって構成されているといえる。次に、この皮質興奮性変化がどのような神経機構によって生じるかについて調査した研究を示す。

2-4-5: 運動イメージ想起による皮質内抑制性・興奮性神経回路の興奮性変化

運動イメージ想起時の皮質興奮性変化に関連する可能性のあるメカニズムとして、SICI と ICF が調査されている。運動イメージ想起時の主動作筋における SICI について、Kumru ら⁷⁾は単純反応時間課題を用いた調査を実施した。その結果、運動遂行時よりその程度は小さいものの、運動イメージ想起の開始 50ms 前から有意に SICI が低下し、MEP 振幅が増大した。この知見は、皮質内抑制性神経回路における脱抑制が運動イメージ想起時の皮質脊髄路興奮

性上昇に貢献していることを示唆する。同様に、足関節背屈の運動イメージ想起課題を対象とした Liepert ら¹⁷⁾の報告や、母指で最大随意収縮の 5~20% の強度でのタッピング運動を運動イメージ想起課題とした用いた Stinear ら¹⁰⁾の報告でも運動イメージ想起時に SICI の減弱が認められた。一方で、同じ Stinear ら¹⁰⁾が実施した 1Hz での示指によるマウスのクリック課題、または母指のタッピング課題を対象として調査した研究では、運動イメージ想起に伴う SICI の有意な変化は認められなかったことが報告された。以上に挙げたように運動イメージ想起における主動作筋の SICI 変化について一定の結果は得られていない。この要因として、Stinear¹⁰⁾や Lebon¹³⁾らはイメージ想起させる運動の筋収縮度の相違が影響すること、つまり、想起させる運動の筋収縮が一定水準以上の場合、SICI が減弱する可能性について指摘している。

このような筋収縮の程度が与える影響は ICF を対象とした研究においても報告されている。足関節背屈運動を対象とした運動イメージ想起課題時を調査した Liepert ら¹⁷⁾の研究によると、運動イメージ想起に伴う ICF の有意な変化は認められなかったことが報告された。一方、想起する運動イメージ想起時の筋収縮強度に関する影響を調査した Helm ら²¹⁾の報告では、弱い筋収縮強度をイメージ想起させた課題時には ICF の変化は認められなかったものの、強い筋収縮強度をイメージ想起させた課題時には有意に ICF の増大が認められたことが報告された。以上のように、ICF においても SICI と同様に想起された運動の筋収縮強度がその変化に影響する可能性があると考えられている。

一方、前述の Lebon や Stinear らの報告では、運動イメージ想起時の SICI について、主動作筋のみでなく周辺筋においても調査した。その結果、運動イメージ想起に伴う SICI は有意な変化を示さなかったことが報告された。また、運動イメージ想起における周辺筋の ICF についても同様に変化しないことが報告されている²¹⁾。

2-4-6：運動イメージ想起の鮮明度

これまで示してきた通り、運動イメージ想起は神経系の興奮性を変調させる作用を有している。この作用は自覚的な運動イメージ想起の鮮明度と関連があることが報告されている。まず、運動イメージ想起の鮮明度に関する指標としては、Vividness of Movement Imagery Questionnaire (VMIQ) やその修正版である VMIQ-2, revised Movement Imagery Questionnaire (MIQ-R) などが用いられている。いずれも健常者やスポーツ領域での使用を念頭に作成されたものであり、複雑な動作を多く含んでいることから、リハビリテーション分野への応用を見据えた容易な動作で構成されたものとして、Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ) が開発された⁹⁶⁾。いずれの評価についても運動感覚的なイメージ、視覚的なイメージに分けて、Likert Scale を用いて自覚的な運動イメージ想起の鮮明度を段階付けさせるものである。

Lebon ら¹³⁾はこのような指標と生理学的指標の関連性について調査した。その結果、母指と他四指の対立運動イメージ想起時の MEP 振幅が運動イメージ想起の鮮明度 (MIQ-R) と正の相関があること、すなわち、自覚的な運動イメ

ージ想起の鮮明度が高い程，運動イメージ想起時の皮質脊髄路興奮性が高まりやすいことを明らかにした。このことは，運動イメージ想起の自覚的な鮮明度は神経生理学的変化を左右する重要な因子になることを示唆する。この運動イメージ想起の鮮明度には運動経験やその熟練度が影響することが想定されるため，運動経験や熟練と運動イメージ想起との関連について記載する。

2-4-7：運動の熟練と運動イメージ想起との関連

運動経験あるいは運動の熟練と運動イメージ想起によって生じる神経生理学的変化については多くの研究成果が報告されている。林ら⁹⁷⁾は剣道の鍛錬者と非鍛錬者において，面打ち動作のイメージ想起を面打ち動作の動画を見るという視覚条件がある場合とない場合で比較する研究を行った。その結果，剣道の鍛錬者では視覚条件に関わらず TMS による MEP の増大が認められたが，非鍛錬者では視覚条件がある場合の方が，ない場合と比べて MEP が大きかった。これは，非鍛錬者では運動経験がないため，運動記憶に基づくイメージ想起よりも，視覚情報に基づくイメージ想起の方が行いやすいことを示す。また，剣道の鍛錬という運動の習熟が運動記憶によるイメージ想起の効果に影響を与えたことを示唆する。

また，同様の報告として，テニスの熟練者と初心者との比較から，熟練者ではテニスの運動イメージ想起時に特異的に皮質脊髄路に対する促通効果が高いことが報告された¹⁶⁾。

また，Hayashi ら⁹⁸⁾は示指外転運動を繰り返し行わせることにより，示指外転の運動イメージ想起時の MEP が次第に増大することを報告した。

Sugawara ら⁷⁵⁾は，示指外転運動時に ADM の非随意的な筋活動に着目し，その活動を減らす練習を実施した前後で皮質脊髄路興奮性変化を調査した。その結果，示指外転運動時の ADM の非随意的な筋活動の低下とともに皮質脊髄路興奮性が低下したことが示された。さらに，示指外転の運動イメージ想起時にも同様に，ADM を支配する皮質脊髄路興奮性が低下したことが報告された。これらのことは，運動に不要な筋活動を減少させるような，一種の運動の熟練による結果は，運動遂行時のみでなく運動イメージ想起時の神経活動パターンをも変化させることを意味し，運動遂行と運動イメージ想起の密接な関連性を示唆するものである。

上記のように，運動イメージ想起によって生じる神経生理学的変化は運動の反復による習熟によって変化し，その背景として神経系の可塑的变化，あるいは前述のような運動イメージ想起の明瞭性の変化が存在する可能性があると考ええる。

2-4-8：病態と運動イメージ想起との関連

傷害や疾患等により，運動イメージ想起によって生じる神経生理学的作用に変化が生じることも報告されている。Kaneko ら²⁾は整形外科疾患による上肢ギプス固定後の患者を対象とした脊髄反射や皮質脊髄路の興奮性変化に関する研究を行った。まず，ギプス固定直後とギプス除去後 2 ヶ月，対照群における安静時の H 反射振幅と MEP 振幅を比較したところ，各群にて有意差はなかった。これに対して，運動イメージ想起時の MEP 振幅はギプス固定直後

において他の 2 群と比較して有意に低かった。また、これと平行するようにギプス固定直後における MVC 時の筋電図振幅値が低値を示したことから、廃用に伴う筋出力の低下と運動イメージ想起との密接な関係が推察される。

パーキンソン病患者における運動イメージ想起の効果を検討した Tremblay ら⁹⁹⁾による研究では、はさみで切る動作とその運動イメージ想起について比較した。その結果、健常者では、運動遂行時のみならず、運動イメージ想起時にも皮質脊髄路の興奮性が向上したのに対して、パーキンソン病患者では運動遂行時に皮質脊髄路の興奮性が上昇するのみであった。

さらに、Malouin ら¹⁰⁰⁾は脳血管障害患者に対して運動課題に要する時間をイメージさせ、その時間をストップウォッチにて測定した。そして、その時間と実際の運動遂行時間と比較した。その結果、脳血管障害患者では、非麻痺側における実際の運動遂行時間に比べ、運動イメージによる時間が長いことが示された。この結果は、麻痺側でなく、障害を受けていないはずの非麻痺側で見られた現象であるという点から興味深い。脳血管障害患者では、運動イメージ想起、あるいは運動に要する時間の予測の過程において何らかの問題が生じていることを示唆する知見である。

以上のような知見から、廃用に伴う身体状況の変化、脳血管疾患等による中枢神経系における問題などは運動イメージ想起によって生じる生理学的変化、あるいは運動時間の見積もりといった運動の予測的側面に関連する能力に重要な影響を与えることが明らかである。

2-4-9：運動イメージ想起による臨床的効果

これまで示してきたとおり、実際の運動遂行と運動イメージ想起時には類似する神経基盤が関与していると考えられている。このことは、運動イメージ想起を用いた練習を繰り返し実施することにより、運動機能が改善するという多くの研究によって支持されているといえる。

Yue ら¹⁰¹⁾の報告では、小指外転の運動イメージ想起練習を 4 週間で合計 20 セッション実施し、その効果を検証した。その結果、小指外転筋力は 20%程度増大することが明らかになった。実際の筋力強化練習では、約 30%程度の筋力強化が認められており、運動イメージ想起を用いた練習が実際の運動遂行に近い効果があり、運動出力に関わる神経系の因子の重要性を示唆するものである。

Pascual-Leone ら¹⁰²⁾は、系列運動であるピアノを 5 指で弾く練習をする群（動作練習群）と、その運動イメージ想起を用いた練習する群（イメージ群）、対照群の 3 群に分けて 5 日間の練習効果を調査した。その結果、イメージ群では動作練習群よりはその効果は低かったものの、対照群と比較して有意に手指の順序エラーが少なかったことが明らかにされた。さらに、TMS を用いた調査の結果、イメージ群では、動作練習群と同様に手指筋群を支配する脳領域が拡大することが示された。よって、運動イメージ想起を用いた練習は、系列動作の学習にも寄与するとともに、その背景には皮質領域における可塑的な変化が関連している可能性があるといえる。

運動イメージ想起を用いた練習効果は健常者を対象としたものだけでなく、何らかの病態を有する症例においても検証されている。特に脳卒中症例に対

する運動イメージ想起を用いた介入効果は多くの研究により検証されており、2009年のLancet NeurologyにおけるSystematic Review¹⁰³⁾においては、脳卒中片麻痺の上肢機能改善に対して高い効果量 ($d=0.84$) があることが報告された。また、パーキンソン病患者に対する運動イメージ想起の効果を検証したTamirら¹⁰⁴⁾の報告では、通常のリハビリ療法に運動イメージ想起を追加して実施した群において、通常のリハビリ療法のみを実施した群と比較して運動速度の改善とパーキンソン病の重症度に関する評価指標 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) の高い改善を認めたことが示された。

2-4-10：運動観察下での運動イメージ想起の効果

近年、これまで示してきた運動イメージ想起が持つ神経生理学的作用、あるいは運動機能改善に与える効果をより高める試みとして運動観察下で運動イメージ想起を実施する方法が提案されている。Wrightら¹⁰⁵⁾は、示指外転運動の運動イメージ想起、運動観察、運動観察下での運動イメージ想起が及ぼす神経生理学的効果についてTMSを用いて比較した。その結果、運動観察と運動イメージ想起単独の比較では、有意差はなかったものの、運動観察下での運動イメージ想起は、運動観察単独と比較して有意にMEP振幅が増大し、さらに、運動イメージ想起単独よりもMEP振幅が増大する傾向があることを報告した。また、肘関節屈曲運動を課題として同様の条件下での実験を行ったSakamotoら¹⁰⁶⁾の報告では、運動観察下での運動イメージ想起条件において、運動観察単独、運動イメージ想起単独条件と比較して上腕二頭筋から得られるMEP振幅が有意に増大したことが報告された。さらに、fMRIを用いて動的なバランス課題の運動観察、運動イメージ想起、運動観察下での運動イメージ想起の効果を比較したTaubeら¹⁰⁷⁾の報告では、運動観察下での運動イメージ想起条件においてバランスの調節に重要であると考えられる小脳、被殻、補足運動野、運動前野、一次運動野といった脳領域の活動がより高まりやすかったことが明らかにされた。さらに、興味深い点は、運動観察下での運動イメージ想起によって得られた脳活動は、運動観察と運動イメージ想起それぞれ単独で得られる脳活動を単純に足し合わせた活動とは異なる様態を示したことである。つまり、運動観察下で運動イメージ想起を実施することで、脳活動の観点からは相乗効果が期待できる可能性があり、この点は臨床応用上も考慮すべき点であると考えられる。

次に、運動観察下での運動イメージによる介入効果として、Wrightら¹⁰⁸⁾はアームカールの運動イメージ想起によって生じる筋力改善効果について、運動観察の有無の影響を検討した。その結果、運動イメージ想起単独では有意なアームカールの1RMが変化しなかったにもかかわらず、運動観察下での運動イメージ想起では、有意な改善が得られたことが報告された。また、脳卒中片麻痺患者の上肢機能に関して、運動イメージ想起群と運動観察下での運動イメージ想起群との効果を比較したSunら¹⁰⁹⁾の研究では、前者の方が上肢運動麻痺に関する指標 (Fugle-Meyer Assessment) と手指のピンチ力の改善を認めたことが報告された。以上に挙げるように、運動観察下での運動イメージ想起は、健常者や何らかの障害を持つ症例に対しても運動機能改善の観点から高い効果が期待できる可能性がある。ただし、まだ報告された研究の数

や症例数が少ないことから、今後も継続的な研究が必要であると考え。

第3章 第1研究：運動イメージ想起による周辺抑制の変化

3-1:はじめに

運動イメージ想起とは、実際の運動は伴わないものの、ある運動をワーキングメモリ内において、内的に再現させる状態であると定義される¹⁾。機能的脳画診断装置を用いた研究において、運動イメージ想起時には一次運動野、補足運動野、運動前野、頭頂葉、小脳などの実際の運動時に動員される脳領域の活動が高まることが明らかにされていることから、両者には共通の神経基盤が関わりと考えられている³⁾。さらに、TMSを用いた研究では、運動イメージ想起によって、その主動作筋を支配する皮質脊髄路興奮性が高まることが多くの研究で明らかにされている^{9, 22)}。一方で、運動イメージ想起が想起された運動と直接関連のない周辺筋に与える影響については、異なる結果を示す先行研究結果が報告されており、一定の見解が得られていない。Stinearら¹⁰⁾の報告では、運動イメージ想起によって周辺筋の皮質脊髄路興奮性が高まることが示されたのに対して、その他の研究者の報告では変化がなかったことが報告されている^{8, 23)}。

これらの相反する報告の原因の一つとして刺激タイミングの問題が挙げられる。実際の運動遂行時における周辺筋の皮質脊髄路興奮性は刺激タイミングによって大きく異なる。運動開始時、周辺筋を支配する皮質脊髄路興奮性は安静時と比較して有意に低下し、一方で、その作用は持続筋収縮時には消失することが明らかにされている²⁵⁾。前述の通り、運動遂行時と運動イメージ想起時には共通の神経基盤が関与していることを考慮すると、運動イメージ想起によって生じる皮質脊髄路興奮性変化もそのタイミングによって大きく異なる可能性があると考ええる。しかしながら、現在までのところ、運動イメージ想起のタイミングに着目して行われた研究はない。よって、先行研究では運動イメージ想起開始時に生じる可能性のある周辺筋の抑制作用が検出されていない可能性があると考ええる。

運動開始時に生じる周辺筋を支配する皮質脊髄路興奮性の抑制は、興奮性の高まった錐体細胞の軸索側枝とそれに接続する抑制性介在ニューロンを介したGABA駆動性の抑制であると考えられている^{25, 29)}。そして、この現象は周辺抑制として知られており、不要な神経活動を防ぐことで、我々ヒトの選択的な運動遂行に貢献すると考えられている。よって、運動イメージ想起時にも周辺抑制が生じるかどうかを明らかにすることは、運動遂行と運動イメージ想起の神経科学的メカニズムの相違に迫る重要な知見であるとともに、運動イメージ想起のもたらす治療効果の観点からリハビリテーション分野においても有用な知見になり得ると考える。

このような背景から本研究では、運動イメージ想起のタイミングに着目し、運動開始時に生じるような周辺抑制が運動イメージ想起時にも生じるかどうかを明らかにすることを目的とした。また、前述のような運動遂行と運動イメージ想起の密接な関連性を考慮すると、運動遂行時と運動イメージ想起時の周辺抑制の強度は関連する可能性があるといえる。さらに、運動イメージ想起時の主動作筋を支配する皮質脊髄路興奮性変化は個人の運動イメージ想起の鮮明度に依存することが示されている¹³⁾。よって、運動イメージ想起によって生じる周辺抑制の程度は運動イメージ想起の鮮明度と関連する可能性

があると考え。これらのことから、運動イメージ想起時に生じる周辺抑制の程度が個人の運動遂行時の周辺抑制の程度や運動イメージ想起の鮮明度に依存するかどうかを明らかにすることを本研究における第二の目的とした。

3-2：方法

3-2-1：研究協力者

健常な成人男女 14 名（平均 21.2 ± 1.5 歳）を対象とした。研究協力者はエディンバラ利き手調査により全員が右利きと判断された。実験前、全ての協力者は書面と口頭による十分な説明のもとに同意した上、本研究に参加した。また、本研究はヘルシンキ宣言に沿って実施された。

3-2-2：課題

研究協力者は安楽な姿勢を保つことができる椅子で座位を保ち、テーブル上に配置された力センサー上に右示指の指腹を置き、リラックスした状態を保った。そして以下に示す手順で、示指中手指節関節の屈曲運動課題またはその運動イメージ想起課題を実施した。試技開始前の準備として、力センサーにより示指屈曲の最大随意収縮（Maximum Voluntary Contraction；MVC）を 3 回実施した。そして、力の強度と周辺抑制の程度について調査した先行研究結果に基づき、最も強い周辺抑制が生じるとされる 10%MVC を目標力として設定した。発揮された示指屈曲力と目標力は研究協力者の前に配置したモニタ上に呈示され、示指屈曲力を目標力に一致させるよう十分な練習時間を設けた。試技中の課題は 200ms、250Hz の音刺激に反応し、なるべく早く 10%MVC の強度で示指を屈曲させ、3 秒間持続させるものであった（図 3-1）。

運動イメージ想起課題は、前述の運動遂行課題時と同様に音刺激に対してなるべく早く運動イメージ想起を 3 秒間持続させるものとした。運動イメージ想起には、運動遂行課題時に生じる運動感覚を想起させる一人称的な運動イメージ想起の方法を用いた。事前に音刺激から示指屈曲運動時に生じた FDI の筋電図の活動開始に要した時間を各研究協力者につき 25 回計測し、その平均時間を運動イメージ想起開始までの反応時間として定義した。さらに、筋電図によるバイオフィードバックを用いて、筋収縮なしに運動イメージ想起が行えるよう事前に十分な練習を実施した。実験終了後、研究協力者は運動イメージ想起の鮮明度について、前述の KVIQ⁹⁶⁾における運動感覚に関する下位尺度である 5 段階のリッカート尺度（5：運動遂行時と同様の強さ、1：全く生じない）による調査に回答した。

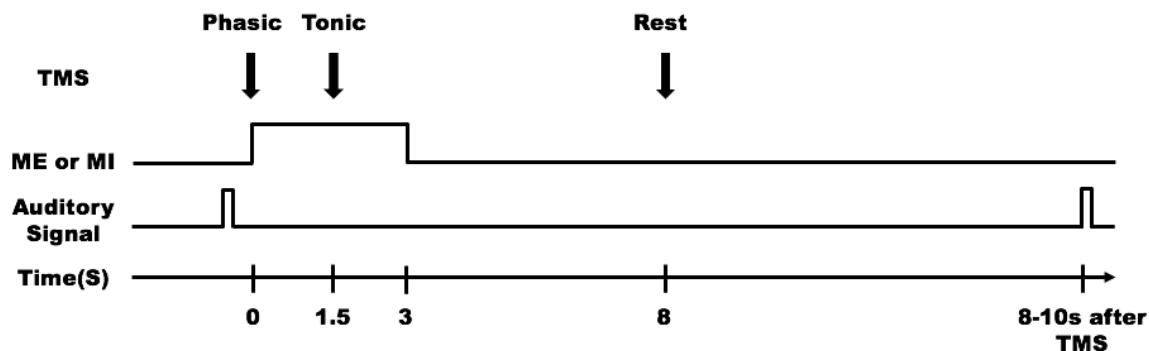


図 3-1：課題と刺激タイミング

音刺激に反応して示指屈曲の運動（Motor Execution; ME）、または運動イメージ想起（Motor Imagery; MI）を実施する課題において、課題開始直後（Phasic）、開始 1.5 秒後（Tonic）、課題終了 5 秒後（Rest）の 3 つのタイミングのいずれかにおいて磁気刺激が与えられた。

3-2-3：表面筋電図

筋電図の記録には Neuropack（MEB2200，日本光電社製）を使用した。電極には表面皿電極を使用し，前処理した FDI と ADM に筋腹-腱法にて貼付した。電極間距離は 18mm とし，双極誘導にて両筋から筋活動を導出した。なお，FDI は本研究課題で用いる示指屈曲運動の共同筋に該当し，ADM は示指屈曲運動に直接関与しない周辺筋に該当する。筋活動はアンプにより適切な倍率に増幅するとともに，低域遮断周波数 5Hz，高域遮断周波数 1000Hz のバンドパスフィルターを通過させた。そして，A/D 変換機（NI USB6361，National Instruments 社製）を使用し，サンプリング周波数 10KHz にて A/D 変換し，パーソナルコンピュータに取り込んだ。

3-2-4：TMS

TMS には Magstim200²（Magstim 社製）を用いた。コイルは 8 字コイルを使用し，左運動野に対してハンドルを後方かつ正中線から 45° 外側に向けて刺激を行った。刺激部位は本研究における被験筋である FDI と ADM から最も安定した MEP が導出される部位とした。安静時閾値は ADM から 50 μ V 以上の MEP 振幅が 10 回中 5 回以上導出される最小の刺激強度とした上，試験刺激強度は安静時閾値の 140%とした。運動遂行課題における刺激タイミングは，安静時，示指屈曲運動開始時（FDI の筋活動が 100 μ V 以上に到達したタイミング），示指屈曲運動持続時（示指屈曲開始の 1.5 秒後）の 3 つのタイミングとした。また，運動イメージ想起課題についても同様に，安静時，示指屈曲運動イメージ想起開始時（音刺激開始から各自の平均反応時間が経過したタイミング），示指屈曲運動持続時（運動イメージ想起開始のタイミングの 1.5 秒後）の 3 つのタイミングとした。両課題ともにプログラミングソフト（LabVIEW2014，National Instruments 社製）を用いて研究協力者に予測されないようランダ

ムな順序で刺激を実施した。刺激回数は両課題ともに各刺激タイミングにおいて 14 回以上とした。

3-2-5：データ解析

運動開始の合図である音刺激の前に FDI の筋収縮が 0.1mV 以上生じた場合には、データ解析の対象から除外され、データ収録を追加して実施した。また、研究終了後の解析にて、刺激前 50ms 以内に FDI または ADM の筋活動が認められた場合は、データ解析の対象から除外した。ただし、示指屈曲運動課題において、ADM の筋活動を完全に排除することは困難であるため、このような試技は解析の対象として含めた。

得られた FDI と ADM の MEP 振幅、背景筋電図平均振幅について刺激タイミングを要因（安静、運動開始時、運動持続時の 3 水準）とした一元配置分散分析を実施した。多重比較としてボーンフェローニ法を用いた上、有意水準は $p=0.05$ とした。また、運動開始時または運動イメージ想起開始時における ADM の MEP 振幅は、安静時の MEP 振幅を基準として以下の式に示すように相対値化され、周辺抑制度として表記した。

$$\text{周辺抑制度} = \frac{\text{運動（イメージ想起）開始時の ADM の MEP 振幅}}{\text{安静時の ADM の MEP 振幅}} \times 100$$

この値は、示指運動遂行時に生じた周辺筋に該当する ADM の周辺抑制の程度を意味し、100%以下で周辺抑制が生じたことになる。運動遂行時と運動イメージ想起時の周辺抑制度の比較のため、対応のある t 検定を実施するとともに、両者についてピアソンの相関分析を実施した。

さらに、運動イメージ想起の鮮明度が周辺抑制度に与える影響を明らかにするため、5 段階のリッカート尺度の結果に基づき、運動イメージ想起の鮮明度が高かった群 6 名（good imager）と低かった群 8 名（poor imager）に分けた。そして、運動イメージ想起時の周辺抑制度について両群での比較を対応のない t 検定を用いて実施した。

3-3：結果

図 3-2 に典型例 2 名における ADM の MEP 生波形を示す。協力者 A においては ADM の MEP 振幅の低下が示指運動開始時と運動イメージ想起開始時の両者において認められた。一方、協力者 B においてはこのような MEP 振幅の低下は認められなかった。

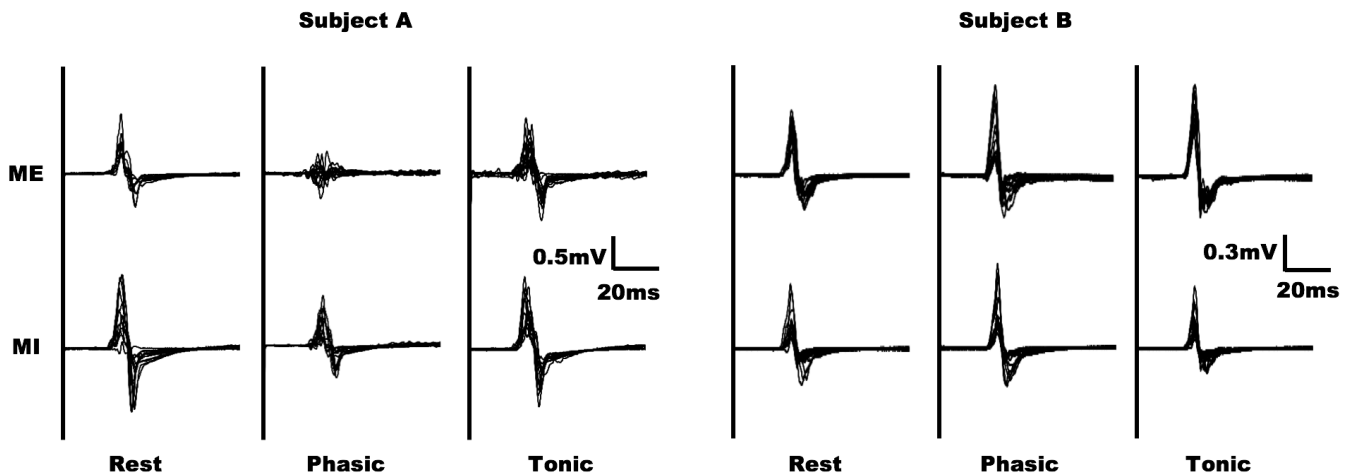


図 3-2：典型例 2 名分の MEP 生波形

示指屈曲運動課題における 3 条件下での周辺筋（ADM）の MEP 振幅の代表例 2 名分の結果を示す。Subject A においては，運動遂行（ME）開始時（Phasic）に ADM の MEP 振幅が大きく低下し，同様に運動イメージ想起（MI）時にも MEP 振幅の低下が認められる。一方で，Subject B においては ME，MI ともに Phasic における ADM の MEP 振幅の減少は認められない。

3-3-1：ADM の結果

図 3-3 に ADM の MEP 振幅の平均値と背景筋電図平均振幅の平均値の結果について示す。運動遂行時における両者の結果について，刺激タイミングを要因とした一元配置分散分析の結果，MEP 振幅（ $F=6.69$, $p=0.005$ ），背景筋電図平均振幅（ $F=7.00$, $p=0.004$ ）ともに有意な主効果が得られた。ボーンフェローニ法による多重比較の結果，ADM の MEP 振幅は安静時（ $2.29 \pm 1.50\text{mV}$ ）や運動持続時（ $2.79 \pm 2.20\text{mV}$ ）と比較して示指運動開始時（ $1.61 \pm 1.00\text{mV}$ ）に有意に低下した。ADM の背景筋電図については示指運動持続時において，安静時と比較して有意に高値を示した（安静： $4.71 \pm 1.87 \mu\text{V}$ ，示指運動開始時： $5.46 \pm 3.20 \mu\text{V}$ ，示指運動持続時： $7.05 \pm 3.26 \mu\text{V}$ ）。

運動イメージ想起時の MEP 振幅についても同様に有意な主効果が得られ（ $F=4.634$, $p=0.019$ ），示指屈曲運動イメージ想起持続時において ADM の MEP 振幅が有意に増大した（安静時： $2.07 \pm 1.32\text{mV}$ ，示指屈曲運動イメージ想起開始時： $2.05 \pm 1.16\text{mV}$ ，示指屈曲運動イメージ想起持続時： $2.47 \pm 1.52\text{mV}$ ）。背景筋電図平均振幅については，有意な主効果はなかった（ $F=2.76$, $p=0.082$ ，安静： $4.45 \pm 1.66 \mu\text{V}$ ，示指運動イメージ想起開始時： $4.96 \pm 1.91 \mu\text{V}$ ，示指運動イメージ想起持続時： $4.32 \pm 1.65 \mu\text{V}$ ）。

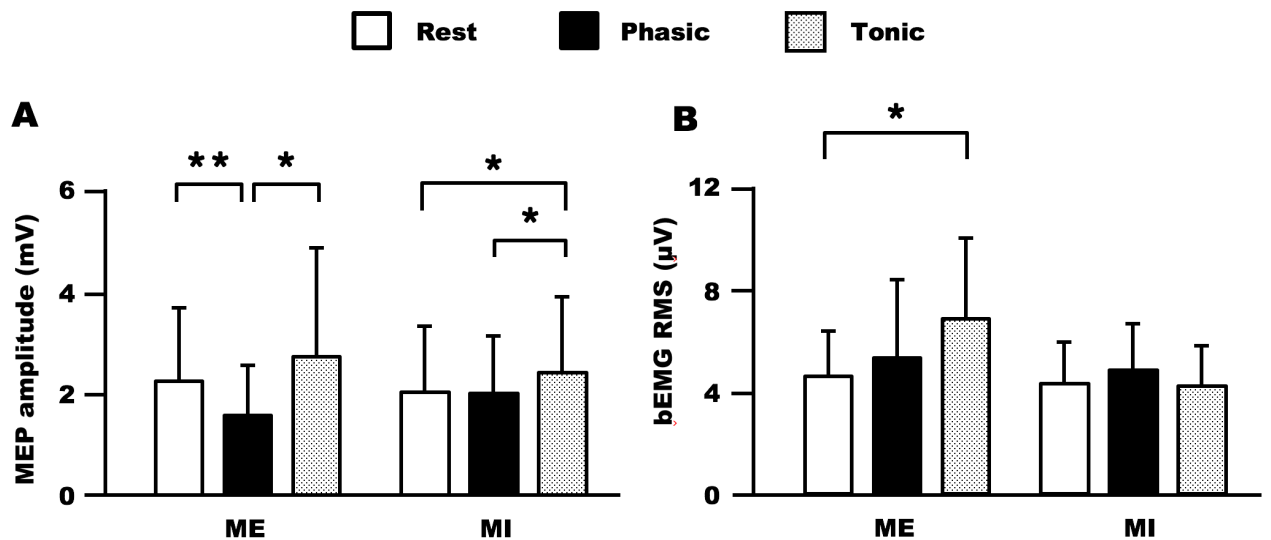


図 3-3：周辺筋における MEP 振幅と背景筋電図平均値

運動遂行課題（ME）と運動イメージ想起課題（MI）時における周辺筋にあたる ADM の MEP 振幅変化（A）と背景筋電図平均振幅値変化（B）。棒グラフは左から順に安静（Rest），課題開始直後（Phasic），課題開始 1.5 秒後（Tonic）の結果である。

3-3-2：FDI の結果

FDI の MEP 振幅平均値と背景筋電図平均振幅平均値の結果をそれぞれ図 3-4 に示す。運動遂行課題時において両者ともに有意な主効果が得られた（MEP 振幅： $F=33.2, p<0.0005$ ，背景筋電図： $F=43.0, p<0.0005$ ）。ボーンフェローニ法による多重比較の結果，運動開始時（ $6.16 \pm 3.03\text{mV}$ ），持続時（ $7.14 \pm 2.80\text{mV}$ ）の MEP 振幅は安静時（ $3.29 \pm 1.29\text{mV}$ ）より有意に高値を示した。また，背景筋電図平均振幅については，安静時（ $6.65 \pm 1.48 \mu\text{V}$ ），運動開始時（ $10.75 \pm 4.61 \mu\text{V}$ ），持続時（ $42.9 \pm 19.4 \mu\text{V}$ ）と段階的に増大した。

運動イメージ想起課題時における MEP 振幅についても同様に有意な主効果が得られた（ $F=17.1, P<0.0005$ ）。さらに，安静時（ $1.99 \pm 1.17\text{mV}$ ）と比較して，運動イメージ想起開始時（ $2.79 \pm 1.77 \text{mV}$ ），持続時（ 2.87 ± 1.69 ）において有意に MEP 振幅が増大した。一方，背景筋電図平均振幅については有意な主効果が得られなかった（ $F=1.85, P=0.178$ ；安静時： $6.08 \pm 1.45 \mu\text{V}$ ，運動イメージ想起開始時： $6.35 \pm 1.38 \mu\text{V}$ ，持続時： $6.07 \pm 1.32 \mu\text{V}$ ）。

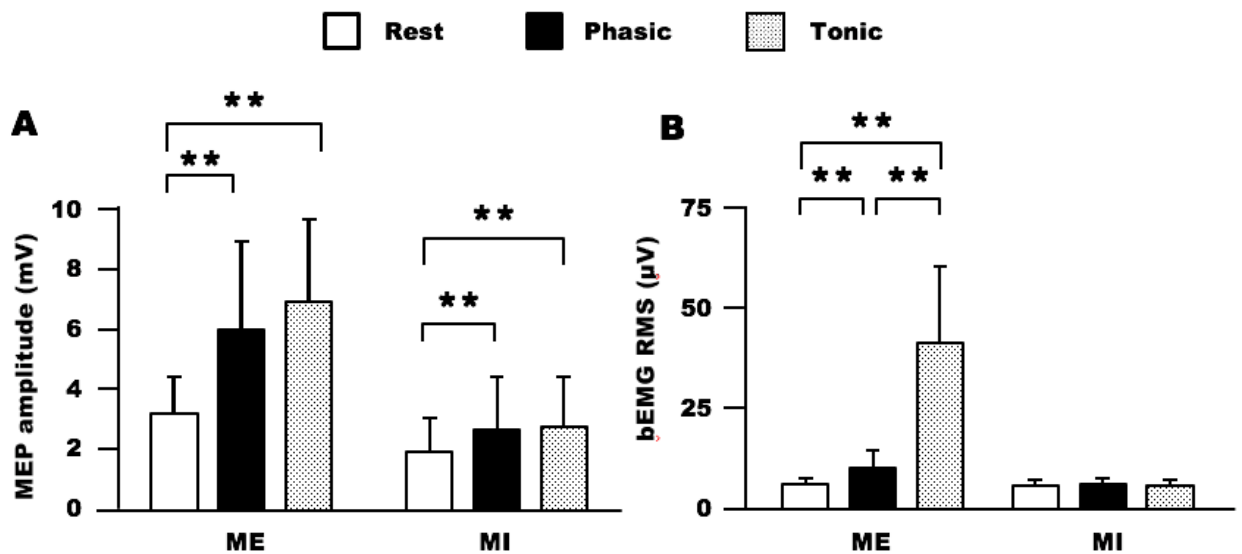


図 3-4：主動作筋における MEP 振幅と背景筋電図平均値

運動遂行課題 (ME) と運動イメージ想起課題 (MI) 時における主動作筋にあたる FDI の MEP 振幅変化 (A) と背景筋電図平均振幅値変化 (B)

3-3-3 運動遂行時と運動イメージ想起時の周辺抑制度の関係

運動遂行開始時と運動イメージ想起開始時における周辺抑制度について図 3-5A に示す。運動遂行開始時は運動イメージ想起開始時に比べて有意に周辺抑制度が低値を示し、周辺抑制の程度が有意に強かった ($p=0.001$)。運動イメージ想起開始時の周辺抑制度 ($103.0\% \pm 30.1\%$, 範囲 62.9%-148.9%) は運動遂行開始時 ($71.8\% \pm 15.7\%$, 範囲 39.5%-94.4%) の周辺抑制度と比較して個人間でのばらつきが大きかった。また、運動遂行開始時の周辺抑制度と運動イメージ想起開始時の周辺抑制度には中等度の正の相関があった (図 3-5B)。

3-3-4：運動イメージ想起の鮮明度と周辺抑制度の関係

5 段階のリッカート尺度より、研究協力者が回答した運動イメージ想起の鮮明度は中等度 (8 名, poor imager) と強度 (6 名, good imager) であった。運動イメージ想起開始時における周辺抑制度は poor imager より good imager で有意に低値を示した (図 3-6, $p=0.046$, poor imagers: $116.7\% \pm 31.3\%$, good imagers: $84.9\% \pm 17.2\%$)。

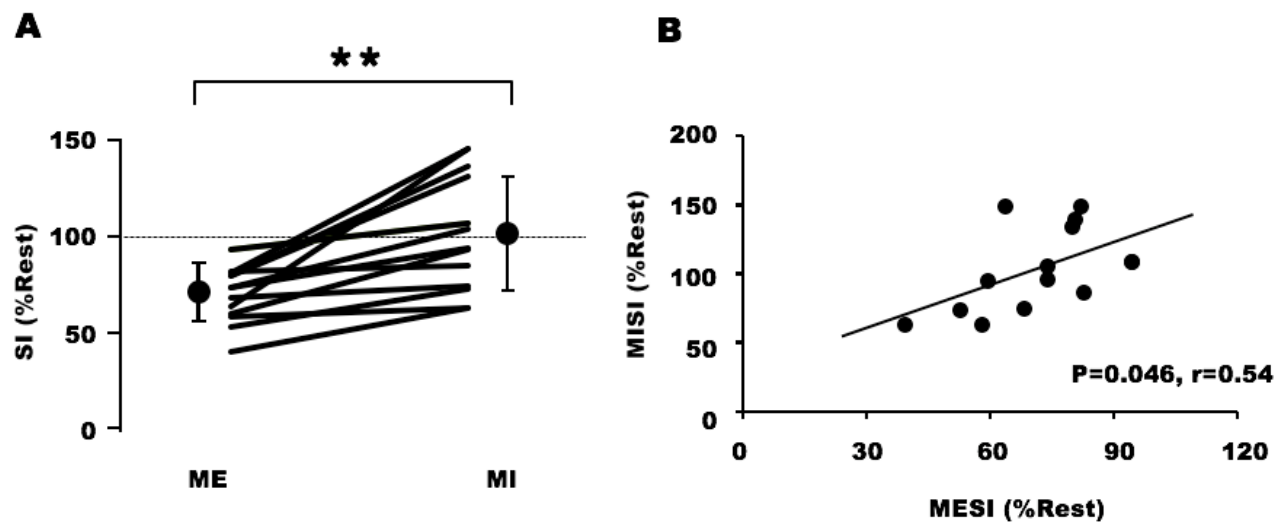


図 3-5：運動遂行時と運動イメージ想起時の周辺抑制度の関係

A；運動遂行課題（ME）と運動イメージ想起課題（MI）時における周辺抑制度の相違，B；ME 時の周辺抑制度（MESI）と MI 時の周辺抑制度（MISI）の相関（**； $p<0.01$ ）

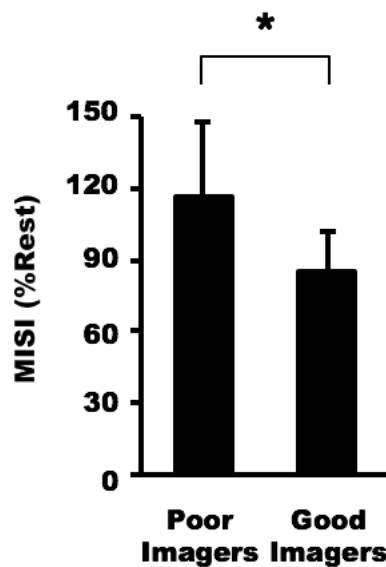


図 3-6：運動イメージ想起の鮮明度による周辺抑制度の相違

運動イメージ想起の鮮明度が高い群（Good imagers）は，鮮明度が低い群（Poor imagers）と比較して運動イメージ想起時の周辺抑制度（MISI）が有意に低値を示した。（*； $p<0.05$ ）

3-4：考察

結果より、示指運動開始時における ADM の MEP 振幅は有意に低下した。このことは、多くの先行研究と同様に、本研究においても随意運動開始時において周辺抑制が生じたことを意味する。本研究においては 1)運動遂行時と運動イメージ想起時の周辺抑制制度に中等度の正の相関があること、2)運動イメージ想起時の周辺筋における皮質脊髄路興奮性変化は刺激タイミングの影響を受けること、3)運動イメージ想起時の周辺抑制制度は運動イメージ想起の鮮明度の影響を受けること、という 3 点の新規的知見が得られた。

3-4-1：運動遂行時と運動イメージ想起時の周辺抑制制度の関連

筆者の当初の予想とは異なり、示指運動イメージ想起開始時において、周辺筋にあたる ADM の有意な MEP 振幅低下は生じなかった。すなわちこの結果は、研究協力者全体の平均として周辺抑制が生じなかったことを意味する。一方で、協力者のうち半数にあたる 7 名でこの時の ADM の MEP 振幅の低下、すなわち周辺抑制が生じた。さらに、示指運動開始時と運動イメージ想起開始時の周辺抑制制度には中等度の正の相関が得られた。この結果は、運動イメージ想起時の周辺抑制の程度は、運動遂行時の周辺抑制の程度に依存することを意味する。つまり、運動遂行時と運動イメージ想起時には周辺抑制に関与する共通の神経機構が少なくとも一部は動員されている可能性を示唆する。運動遂行と運動イメージ想起において共通の神経基盤が動員されることについては、すでに多くの先行研究で論じられている^{5, 6, 82)}。しかしながら、本研究結果は運動イメージ想起が周辺筋を支配する神経機構に及ぼす影響に至るまで、かなり忠実に運動遂行を再現している可能性を示唆するものであり、運動遂行と運動イメージ想起のメカニズムの観点から興味深い知見であると考ええる。

3-4-2：刺激タイミングの相違が周辺筋に及ぼす影響

前述の通り、示指運動イメージ想起開始時における ADM の MEP 振幅は安静時と有意差はなかった。一方で、示指運動イメージ想起持続時の ADM の MEP 振幅は、安静時や運動イメージ想起開始時と比較して有意に高まった。この結果から、運動イメージ想起時の周辺筋を支配する皮質脊髄路興奮性変化は運動遂行時と同様に刺激タイミングの影響を受けることが示唆される。よって、先行研究において運動イメージ想起時の周辺筋の皮質脊髄路興奮性変化に一定の見解が得られていない一つの要因として、この刺激タイミングの相違が重要であると考ええる。対照的に、運動イメージ想起時の共同筋である FDI の MEP 振幅は運動イメージ想起開始時、持続時ともに有意な上昇を認めた。これらの結果は、運動イメージ想起によって生じる皮質脊髄路興奮性変化の時系列的変化は主動作筋と周辺筋で異なることを示唆する。よって、運動イメージ想起時の結果を解釈する際には、対象筋と刺激タイミングに注意が必要であるといえる。

3-4-3：運動イメージ想起の鮮明度と周辺抑制度の関連

結果より、運動イメージ想起の鮮明度が高い good imager 群において、低い poor imager 群と比較して示指運動イメージ想起開始時の ADM の周辺抑制度が有意に強かった。よって、運動イメージ想起時の周辺抑制度は運動イメージ想起の鮮明度の影響を受けるといえる。この結果は、good imager 群において皮質脊髄路興奮性が筋選択的に上昇するのに対して、poor imager 群においては周辺筋を支配する皮質脊髄路興奮性が同時に高まることを示した先行研究と一致する内容¹³⁾である。しかしながら、本研究において good imager が示した周辺抑制度は 84.9%であり、先行研究結果で提示された 112%と比較して強い周辺抑制が生じた。このような結果の相違は、前述のような磁気刺激のタイミングの相違に依存する可能性があると考ええる。いずれにしても、運動イメージ想起を鮮明に行えるほど、必要とされる神経機構が選択的に動員させられる可能性が高いということは明らかである。よって、運動イメージ想起の臨床応用の観点として、運動に必要とされる神経機構をより選択的に動員させることを目的とした場合、運動イメージ想起の鮮明度を高めるための手続きが重要になると考える。

3-4-4：運動イメージ想起時の周辺抑制度に対する脊髄反射の関与

上記の通り、本研究では運動イメージ想起開始時における周辺抑制度と運動遂行開始時における周辺抑制度には中等度の正の相関が認められた。一方で、示指運動イメージ想起開始時において、安静時と比較した有意な ADM の MEP 低下、すなわち周辺抑制は生じなかった。この一見矛盾するような現象を説明するものとして脊髄興奮性の変化が挙げられる。Beck ら³⁴⁾は、示指屈曲運動開始時において周辺筋に該当する短母指外転筋の MEP 振幅が低下する一方で、脊髄反射の興奮性は上昇することを示した。このことから、周辺抑制は、運動開始時に周辺筋を支配する脊髄興奮性向上によって、目的とする運動に不要な筋収縮が生じないように、皮質における強い抑制が生じた結果として起きる現象であると考えられている。さらに、筆者らは先行研究において、運動イメージ想起によって生じる脊髄興奮性上昇作用は主動作筋以外の筋にも生じることを明らかにしている⁹⁵⁾。これらのことから、運動イメージ想起開始時においても、周辺筋の脊髄興奮性が高まる可能性があると考ええる。よって、本研究で poor imager 群に周辺抑制が認められなかった要因として、運動イメージ想起開始時における周辺筋の脊髄興奮性上昇を相殺するほど十分な皮質における抑制が生じなかった可能性があると考ええる。今後、この仮説を検証するために、運動イメージ想起開始時における脊髄反射の興奮性に関する調査が必要であると考ええる。

3-4-5：臨床的な示唆

本研究における臨床的な示唆を含む知見として、運動イメージ想起の鮮明度と周辺抑制度の正の相関が挙げられる。前述の通り、周辺抑制は運動に関与しない不要な筋活動を防ぎ、運動の学習や習熟に関与するメカニズムであると考えられている。また、臨床場面では重度の運動麻痺や痙縮、あるいは不随意運動等の理由によって、運動自体が困難、あるいは運動自体がエラー

を招き運動学習が困難な事例が存在する。すなわち，運動イメージ想起時にその鮮明度を高められるような手法（例えば，動画の使用や適切な教示の方法）を用いることで，運動以外の手法を用いて運動の学習を促進する神経機構を動員できる可能性があると考ええる。今後，継続的な運動イメージ想起を用いた介入による行動学的な変化と神経生理学的変化の両者を捉える研究を実施するとともに，最終的には症例研究へ発展させていく必要があると考える。

第 4 章 第 2 研究：運動観察下での運動イメージ想起が拮抗筋・周辺筋を支配する皮質脊髄路興奮性に及ぼす影響の検証

4-1：はじめに

第 3 章における結果より，運動イメージ想起開始時において有意な周辺抑制が生じないことが明らかとなった。一方で，運動イメージ想起の鮮明度が高い群では周辺抑制度が有意に高いことが明らかになった。よって，運動イメージ想起の鮮明度を高められる何らかの介入は，選択的な運動遂行に寄与すると考えられる周辺抑制の作用を高められる可能性があると考ええる。近年，運動イメージ想起による介入効果を高める試みとして，動画を用いた運動観察下で運動イメージ想起を行う介入方法が提案されている。この手法を用いることにより，想起された運動の主動作筋を支配する皮質脊髄路興奮性が運動イメージ想起，あるいは運動観察それぞれ単独時よりも上昇することが報告されている¹⁰⁶⁾。また，fMRI を用いた研究において運動観察下での運動イメージ想起を実施することにより，運動観察と運動イメージ想起それぞれで得られる脳活動を足し合わせた以上の活動が得られることから，両者の併用による何らかの相乗効果があると推察されている¹⁰⁷⁾。このように，動画観察下での運動イメージ想起は，通常の運動イメージ想起と比較してより高い神経系の活動を生み出すと考えられているが，より選択的な神経活動の変化が生じるか，すなわち周辺抑制が生じるかという観点での報告はなされていない。

さらに，周辺抑制以外に神経系に生じる抑制として拮抗筋に生じる相反抑制がある。先行研究より，運動イメージ想起時に明確な相反抑制が生じたことを示す報告は存在しない⁷⁷⁾。また，随意運動開始前，拮抗筋を支配する皮質脊髄路興奮性は有意に低下することが明らかにされている²⁶⁾。このことは，末梢からの感覚入力に依存せず運動出力自体，あるいは運動の準備段階ですでに拮抗筋に対しては相反抑制が生じていることを示唆する。よって，特に運動準備と類似する神経機構が動員されると考えられる運動イメージ想起によっても，相反抑制が生じる可能性があると考ええる。

このような背景から，本章では動画観察下での運動イメージ想起時に相反抑制，あるいは周辺抑制が生じるかについて，TMS を用いて明らかにすることを目的とした。さらに，その作用を運動遂行時の作用と比較することを目的とした。

4-2：方法

4-2-1：研究協力者

研究協力者は 13 名の健常成人男女（ 20.6 ± 0.7 歳，男性 4 名，女性 9 名）とした。協力者はエディンバラ利き手調査に基づき全員右利きであった。本研究は茨城県立医療大学倫理委員会にて承認後，実施された。また，実験開始前には協力者に対して実験に関する十分な説明を行い，書面に基づく同意を得た上で実施された。

4-2-2：課題

研究方法の概略を図 4-1 に示す。研究協力者はパソコンのモニタに向かい 1.5m 離れた位置で安楽な椅子座位を保った。右手は実験用のテーブルに置き、前腕は回内位とした。前方のモニタには事前に撮影された右示指の運動（安静相 8 秒，外転相 1 秒，内転相 1 秒）が繰り返される動画が提示された。研究協力者は，この動画の観察下で同じ運動，または運動イメージ想起課題を実施した。運動遂行課題において，安静時には脱力するとともに，運動時にはそのタイミングが動画と一致するよう外転，内転運動を遂行するように指示した。運動イメージ想起課題においては，運動遂行課題と同様に動画の運動タイミングに合わせて筋感覚的な運動イメージ想起を実施するよう指示した。運動遂行課題における安静時，運動イメージ想起課題のすべてのタイミングにおいて，筋収縮が生じないように後述の表面筋電図を用いて確認しながら十分な時間をかけて練習した。

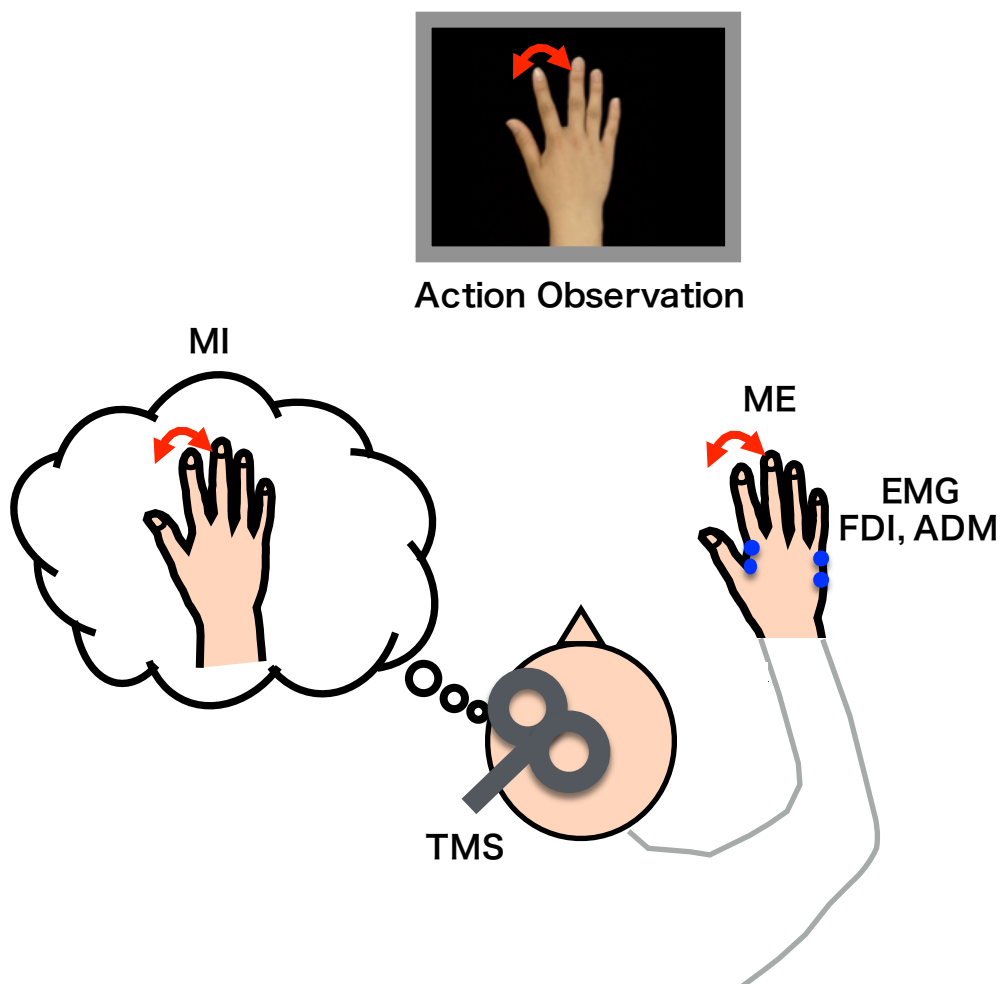


図 4-1：研究方法の概略図

研究協力者はモニタ上に提示された示指外転・内転を繰り返す動画観察下で，同じ運動遂行（ME）または運動イメージ想起（MI）課題を実施した。TMS による MEP は FDI と ADM から導出した。

4-2-3：表面筋電図

表面筋電図は、第 1 研究と同様の方法にて FDI と ADM から導出した。なお、FDI は本研究課題で用いる示指外転の主動作筋であり、かつ示指内転の拮抗筋に該当する。ADM は示指外転・内転とは直接関連のない周辺筋に該当する。筋活動はアンプにより適切な倍率に増幅するとともに、低域遮断周波数 5Hz、高域遮断周波数 1000Hz のバンドパスフィルターを通過させた。そして、A/D 変換機（NI USB6361, National Instruments 社製）を使用し、サンプリング周波数 10KHz にて A/D 変換し、パーソナルコンピュータに取り込んだ。

4-2-4：TMS

TMS については、刺激タイミングの設定以外は第 1 研究と同様の方法にて実施した。刺激タイミングは運動課題、運動イメージ想起課題ともに協力者に提示した動画の運動を基準とし、安静開始 6 秒後（安静時）、外転開始 0.5 秒後（外転時）、内転開始 0.5 秒後（内転時）の 3 種類とした（図 4-2）。また、各刺激タイミングはプログラミングソフト（LabVIEW2014, National Instruments 社製）を用いて研究協力者に予測されないようランダムな順序で実施した。刺激回数は両課題ともに各刺激タイミングにおいて 14 回以上とした。

4-2-5：データ解析

データ収録時、運動課題における安静時、運動イメージ想起課題の全タイミングにおいて、明らかな筋活動が認められた試技については解析の対象から除外し、データ収録を追加で実施した。さらに、オフライン解析にて刺激前 50ms に筋活動が認められた場合、解析の対象から除外した。運動課題、運動イメージ想起課題ともに FDI と ADM の MEP 振幅値と刺激前 50ms の背景筋電図平均振幅値を解析の対象とした。MEP 振幅値、刺激前 50ms の背景筋電図とともに刺激タイミング（安静時、外転時、内転時の 3 水準）を要因とした一元配置分散分析を実施した。有意水準は $p=0.05$ とした上、多重比較にはボンフェローニ法を用いた。

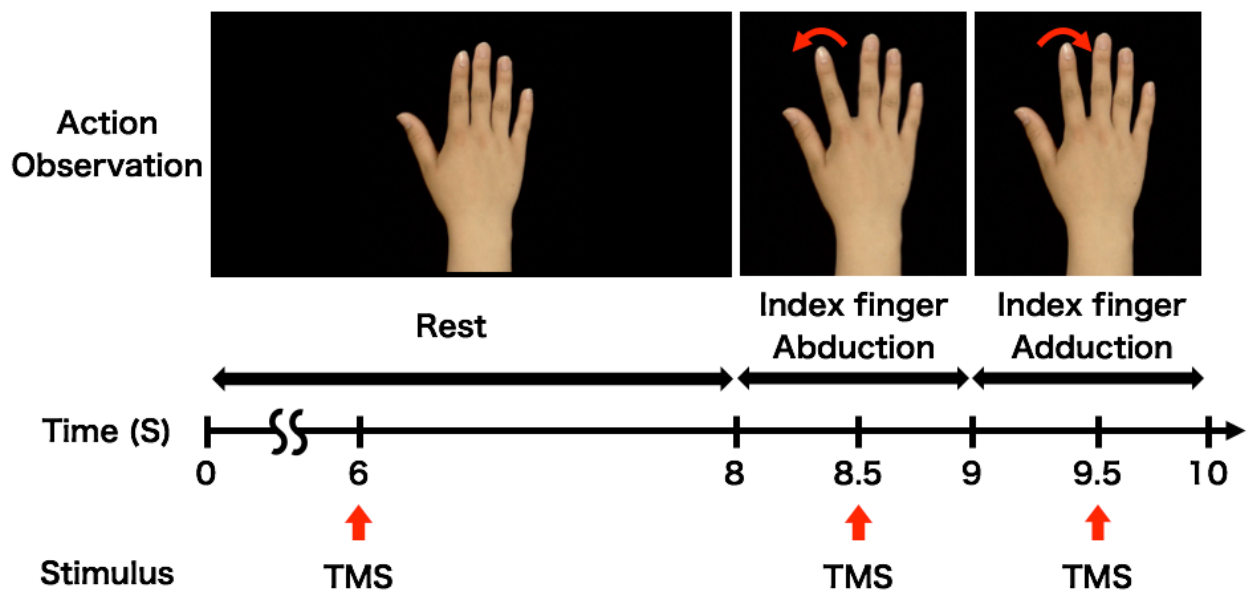


図 4-2：課題と刺激タイミング

TMS による刺激は安静時（Rest，安静開始 6 秒後），示指外転運動または運動イメージ想起開始 0.5 秒後，示指内転運動または運動イメージ想起開始 0.5 秒後のいずれかのタイミングにランダムに実施した。

4-3：結果

4-3-1：FDI

典型例における運動遂行課題時，および運動イメージ想起時の FDI の MEP 生波形を図 4-3 に示す。

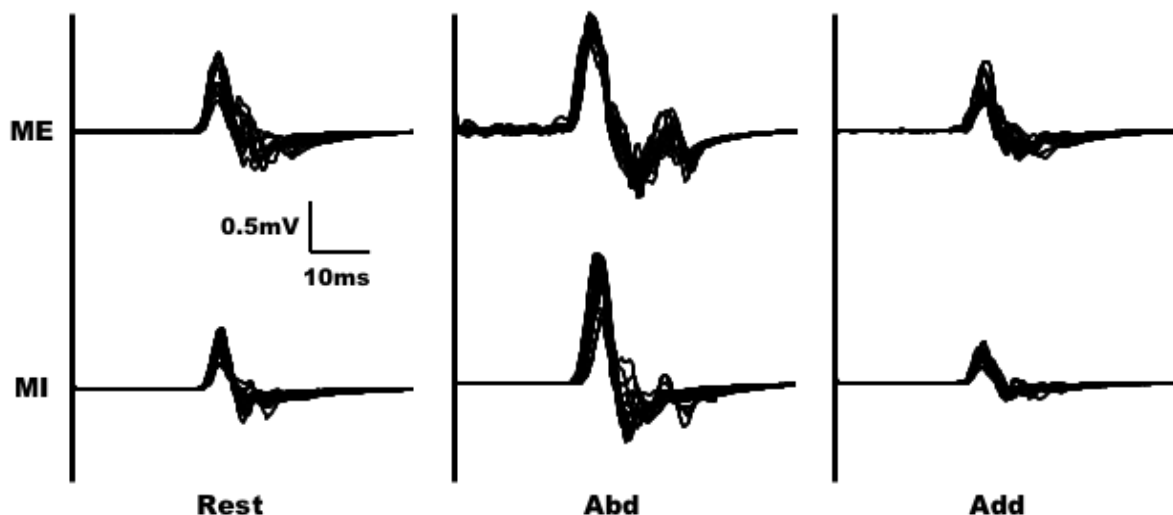


図 4-3：典型例における FDI の MEP 生波形

運動遂行課題（ME，上段）と運動イメージ想起課題（MI，下段）時の 3 条件（安静；Rest，外転；Abd，内転；Add）における FDI の MEP 振幅を示す。

運動遂行課題における FDI の MEP 振幅について、刺激タイミングを要因とした一元配置分散分析の結果、有意な主効果が得られた（図 4-4 上段・左， $F=50.47$ ， $p<0.0005$ ）。多重比較の結果、外転時（ $7.13\pm2.50\text{mV}$ ）において安静時（ $2.01\pm0.81\text{mV}$ ）や内転時（ $2.09\pm0.91\text{mV}$ ）に比べて有意に MEP 振幅が増大した。

背景筋電図振幅値についても同様に有意な主効果が得られ（図 4-4 下段・左， $F=83.61$ ， $p<0.0005$ ），安静時（ $6.37\pm0.43\mu\text{V}$ ）と比較して内転時（ $16.99\pm7.15\mu\text{V}$ ），外転時（ $126.08\pm44.02\mu\text{V}$ ）において有意に増大した。また，外転時の背景筋電図振幅値は内転時よりも有意に高値であった。

運動イメージ想起課題における MEP 振幅について、刺激タイミングによる有意な主効果が得られた（図 4-4 上段・右， $F=13.63$ ， $p<0.0005$ ）。多重比較の結果，安静時（ $1.87\pm0.66\text{mV}$ ）や内転イメージ想起時（ $1.43\pm0.56\text{mV}$ ）と比較して外転イメージ想起時（ $2.78\pm1.20\text{mV}$ ）において有意に MEP 振幅が増大した。一方，内転イメージ想起時の MEP 振幅は外転イメージ想起時のみでなく安静時と比較しても有意に低値であった。

背景筋電図振幅値については刺激タイミングによる有意な主効果は得られなかった（図 4-4 下段・右， $F=0.24$ ， $p=0.79$ ，安静時 $3.21\pm1.47\mu\text{V}$ ，外転イメージ想起時 $3.25\pm1.59\mu\text{V}$ ，内転イメージ想起時 $3.26\pm1.44\mu\text{V}$ ）

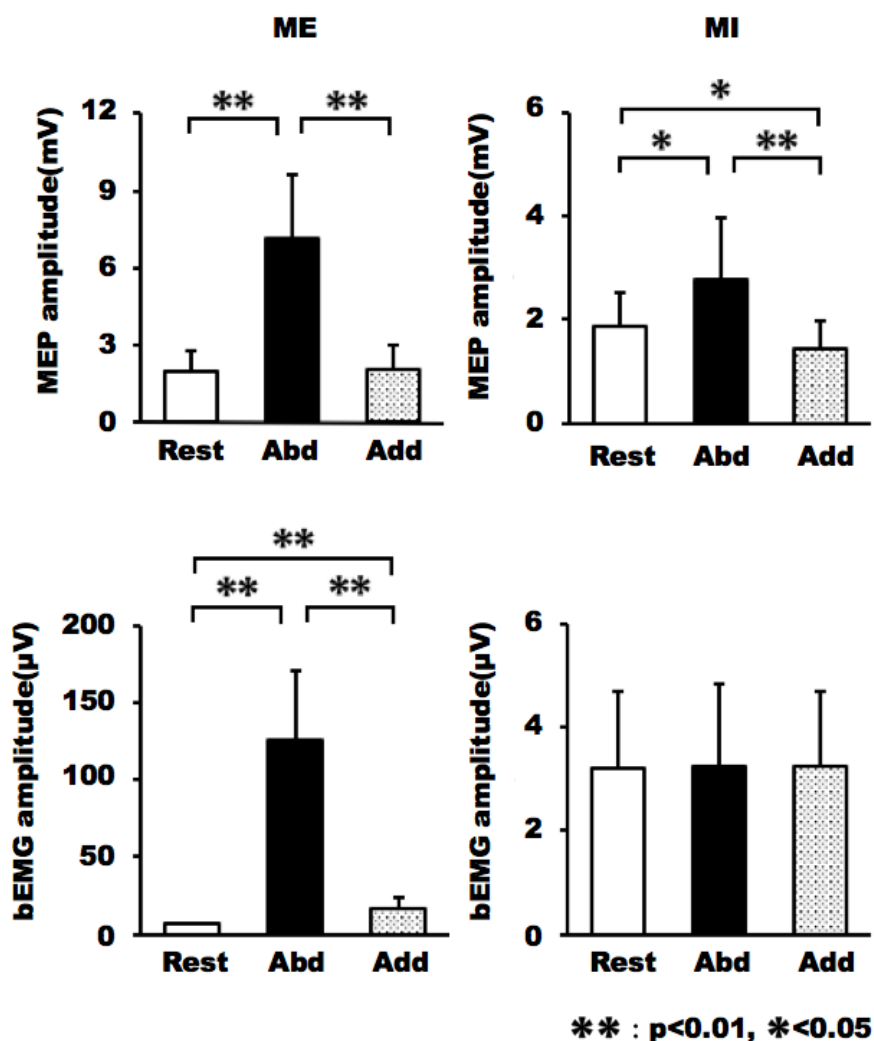


図 4-4 : FDI の MEP 振幅と背景筋電図平均値

運動遂行課題 (ME, 図左) と運動イメージ想起課題 (図右) 時の 3 条件 (安静 ; Rest, 外転 ; Abd, 内転 ; Add) における FDI の MEP 振幅 (上段) と背景筋電図平均振幅値 (下段) を示す。

4-3-2 : ADM

運動遂行課題における ADM の MEP 振幅について、刺激タイミングを要因とした一元配置分散分析の結果、有意な主効果が得られた (図 4-5 上段・左, $F=8.52$, $p=0.002$)。多重比較の結果、内転時 ($2.27 \pm 1.25\text{mV}$) において安静時 ($1.27 \pm 0.87\text{mV}$) より有意に MEP 振幅が増大した (外転時 $1.89 \pm 1.33\text{mV}$)。

背景筋電図振幅値についても同様に有意な主効果が得られ ($F=15.80$, $p<0.0005$)、安静時 ($3.31 \pm 1.21 \mu\text{V}$) と比較して内転時 ($5.80 \pm 2.73 \mu\text{V}$)、外転時 ($7.23 \pm 3.30 \mu\text{V}$) において有意に増大した (図 4-5 下段・左)。

運動イメージ想起課題における ADM の MEP 振幅については、外転イメージ想起時に内転イメージ想起時と比較して減少する傾向が認められたが、有意差はなかった (図 4-5 上段・右, $F=3.34$, $p=0.053$, 安静時 $1.02 \pm 0.46\text{mV}$,

外転時 $0.90 \pm 0.46 \text{ mV}$ ，内転時 $1.12 \pm 0.60 \text{ mV}$ ）。

背景筋電図振幅値についても同様に刺激タイミングによる有意な主効果は得られなかった（図 4-5 下段・右， $F=2.40$ ， $p=0.112$ ，安静時 $2.51 \pm 1.31 \mu \text{ V}$ ，外転イメージ想起時 $2.55 \pm 1.30 \mu \text{ V}$ ，内転イメージ想起時 $2.69 \pm 1.61 \mu \text{ V}$ ）。

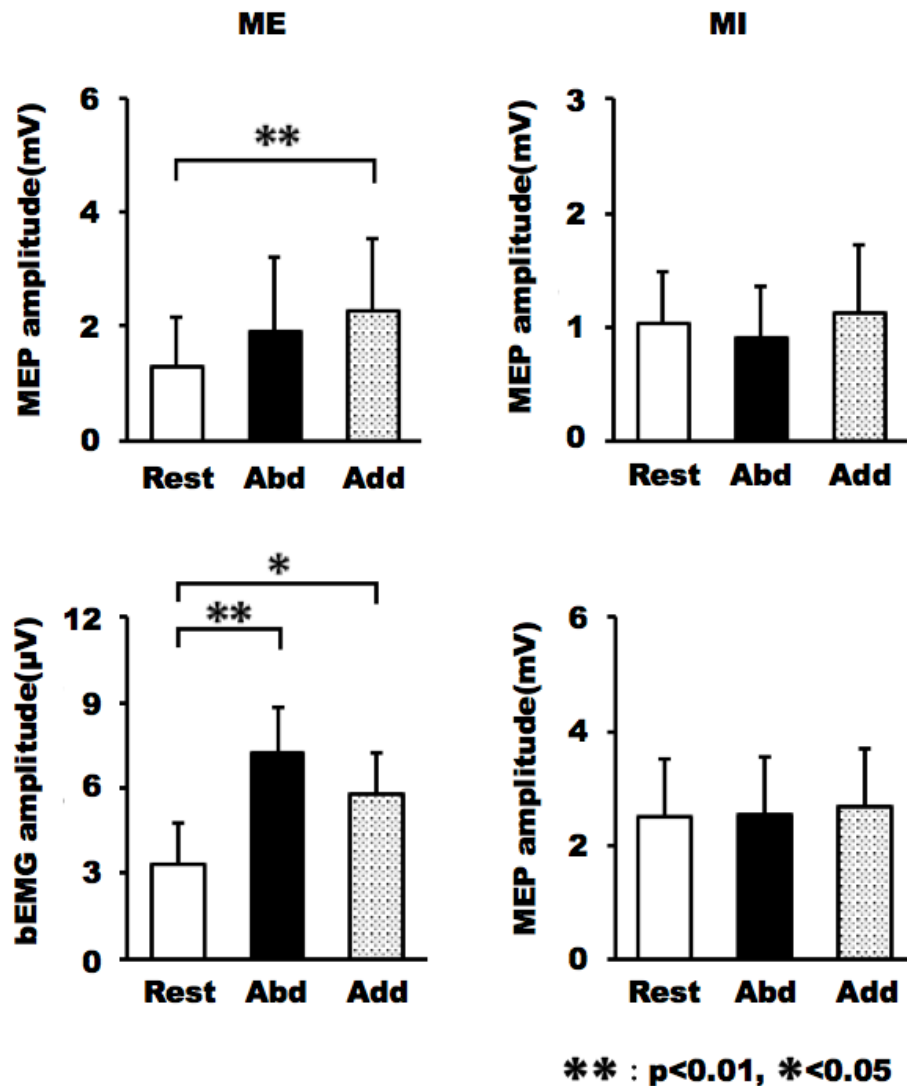


図 4-5 : ADM の MEP 振幅と背景筋電図平均値

運動遂行課題（ME，図左）と運動イメージ想起課題（図右）時の 3 条件（安静；Rest，外転；Abd，内転；Add）における ADM の MEP 振幅（上段）と背景筋電図平均振幅値（下段）を示す。

4-4：考察

4-4-1：運動イメージ想起課題における FDI について

本研究結果より、示指外転運動イメージ想起時、その主動作筋に当たる FDI の MEP 振幅が有意に増大した。この結果は、運動イメージ想起によって生じる生理学的作用を TMS によって評価した多くの先行研究結果と一致する内容である^{2, 8, 18-20, 23, 86-89)}。一方で、本研究において特筆すべき結果は、示指内転の運動イメージ想起によって MEP 振幅が安静時より有意に低下した点である。これは、運動イメージ想起時の主動作筋を支配する皮質脊髄路興奮性は上昇するのに対して、拮抗筋を支配する皮質脊髄路興奮性は低下するという相反する現象が生じていることを示唆する。このような運動イメージ想起によって相反抑制が生じることを明示した先行研究はなく、本研究における新規的な知見である。

この相反抑制のメカニズムとして、運動イメージ想起課題において背景筋電図の有意な変化はなかったことから、筋活動や関節運動に伴う末梢からの感覚入力によって相反抑制が生じた可能性は低い。すなわち、上位中枢に起因する相反抑制が生じた可能性があると考ええる。そのメカニズムに関し、ネコの運動野を対象とした先行研究より、解剖学的に運動野における錐体細胞は軸索側枝を介して近隣の神経細胞と豊富な水平結合を有していることが明らかにされている^{31, 62)}。また、運動野における GABA_A 受容体拮抗薬を用いた抑制性神経伝達の遮断は、行動学的、あるいは神経生理学的に主動作筋、拮抗筋の同時収縮を導くことが明らかにされている^{30, 31)}。これらのことは、主動作筋と拮抗筋を支配する錐体細胞が運動野内における水平結合を介して相反抑制を導く可能性を示唆するものである。よって、本研究でも認められた運動イメージ想起に伴う主動作筋を支配皮質脊髄路興奮性の向上は、このような運動野内における相反抑制を導き、拮抗筋を支配する皮質脊髄路興奮性を低下させる可能性があると考ええる。

本研究結果と先行研究結果の比較として、Kasai らの研究では想起された運動の主動作筋だけでなく拮抗筋から得られた MEP 振幅も有意に上昇したことが示された⁹⁾。一方、運動イメージ想起時の MEP 変化は主動作筋にのみ生じ、拮抗筋^{14, 90)}においては生じなかったことを示す結果も報告されている。これらの先行研究結果と本研究結果の相違の要因として、実験条件の相違が挙げられる。運動イメージ想起によって生じる神経生理学的生理学的変化の相違の要因として運動イメージ想起の種類（一人称または三人称的）¹⁸⁾、動画の使用の有無¹⁰⁶⁾、TMS のタイミング¹¹⁰⁾などが指摘されている。この他、運動イメージ想起に用いられた運動様式（等張性、等尺性）、被験筋なども結果の相違に影響を与える因子になりうると考える。よって、本研究結果を一般化するにはこれらの実験条件にも十分配慮する必要があると考える。

4-4-2：運動遂行課題における FDI について

本研究結果より示指外転運動時にはその主動作筋である FDI の MEP 振幅と背景筋電図の両者が有意に増大した。通常、背景筋電図変化と MEP 振幅は比例関係にあることが明らかにされており、この結果は多くの先行研究と一致するものである¹¹¹⁾。一方で、示指内転運動時には拮抗筋に該当する

FDI の背景筋電図振幅が有意に増大するにも関わらず、MEP 振幅に変化はなかった。

本研究における、このような一見矛盾する背景筋電図と MEP 振幅の関係についてのメカニズムは不明であるものの、運動遂行時の拮抗筋においては、筋収縮の発生に寄与する神経機構と皮質を抑制する神経機構の両者が存在する可能性があると考ええる。このような、随意運動時の主動作筋と拮抗筋に関わる神経機構に関連する知見として、MacKinnon ら²⁷⁾の研究では、単純刺激反応課題による手関節の掌屈・背屈運動課題を用い、その主動作筋・拮抗筋に該当する橈側手根屈筋、長橈側手根伸筋の MEP と背景筋電図の時系列的変化を記録した。その結果、主動作筋における MEP 変化は背景筋電図変化に先行して生じ、拮抗筋では背景筋電図変化と同時に MEP 変化が生じることが明らかとなった。このことは、運動遂行時の主動作筋においては、背景筋電図変化に先行して生じる皮質運動野における閾値下の興奮性変化が検出された一方で、拮抗筋においてはこの変化が検出されなかったことを意味する。よって、MacKinnon らは運動遂行時の主動作筋における筋収縮は主として皮質の活動に起因するものであり、拮抗筋における筋収縮は主として皮質下の活動に起因するものであると推察している。よって、この推察を本研究結果に当てはめて考慮すると、皮質下の活動に起因する拮抗筋を支配する筋収縮が生じた一方で、皮質領域での抑制性入力に起因する変化が生じた結果として、背景筋電図が上昇するにも関わらず皮質脊髄路興奮性が変化しないという結果が生じた可能性がある。

一方、本研究結果は、手関節掌屈、背屈運動時の主動作筋と拮抗筋の MEP 変化を記録した Ikai ら¹¹²⁾の先行研究結果とは異なるものである。Ikai らの先行研究によれば、等尺性収縮時の拮抗筋 MEP 振幅は背景筋電図振幅が増加しないにも関わらず有意に増加することが明らかにされている。本研究結果との相違の理由として、課題として用いられた筋収縮様式（等張性収縮と等尺性収縮）が異なる点が挙げられる。本研究においては、等張性収縮を用いていることから、関節運動自体やそれに伴う感覚入力の相違が先行研究結果との相違の一因につながったと考える。

4-4-3：運動遂行時課題と運動イメージ想起課題における拮抗筋の比較

本研究結果より、拮抗筋の MEP 減少は運動遂行時には生じず運動イメージ想起時にのみ認められた。一方、随意運動時の拮抗筋においては背景筋電図振幅が上昇するにも関わらず、MEP 振幅が有意に上昇しないという一見矛盾する結果が得られた。このことは、随意運動時においてもおそらく運動イメージ想起時と同様な皮質領域を主体とする相反抑制が生じるものの、前述のような一次運動野以外の活動に起因すると考えられる拮抗筋の筋活動の影響によって、その抑制作用が相殺されている可能性がある。今後、脊髄反射や二連発磁気刺激法などを用いることで詳細なメカニズムを解明していく必要があるだろう。

4-4-4：運動イメージ想起課題における ADM について

示指運動イメージ想起時，その運動方向に関わらず周辺筋に該当する ADM の MEP 振幅は安静時と比較して変化しなかった。よって，第 1 研究の結果と同様に，運動イメージ想起による周辺抑制は生じないことが示唆された。しかしながら，TMS を用いた本研究のみでは，脊髓，皮質それぞれの興奮性変化は不明である。前述のように，ある課題に対して皮質興奮性と脊髓興奮性が反対に作用する可能性も考えられ，脊髓反射や二連発刺激法を用いた検証が必要であると考ええる。

一方で，有意差はなかったものの示指外転イメージ想起時に示指内転イメージ想起時と比較して ADM の MEP 振幅が減少する傾向にあった ($p=0.053$)。このことは，示指の運動イメージ想起が ADM を支配する皮質脊髓路興奮性に与える影響には，その運動方向によって差がある可能性を示唆するものである。

4-4-5：運動遂行課題における ADM について

前述の通り，背景筋電図振幅の大きさは MEP 振幅と比例関係があることが明らかにされている¹¹⁾。一方で，本研究結果より ADM の背景筋電図振幅は示指外転・内転時の両方で上昇したにも関わらず MEP 振幅は示指内転時に上昇するのみであった。つまり，この結果は示指外転時において背景筋電図振幅と MEP 振幅の比例関係が成立しない可能性を示唆する。この理由については，本研究のみでは不明であり，脊髓反射や二連発磁気刺激などの手法を用いた更なる調査が必要である。

先行研究結果との比較として，等尺性運動時における周辺筋の皮質脊髓路興奮性変化を調査した報告が存在する。これらの研究では，運動開始時には周辺筋の皮質脊髓路興奮性は有意に低下し（周辺抑制），一方で持続筋収縮時には上昇することが明らかになっている^{25, 34)}。このように，周辺筋の皮質脊髓路興奮性の増減には刺激タイミングが重要な因子となることが明らかである。本研究における刺激タイミングは，示指運動開始直後でなく運動開始から 0.5 秒後であることから，周辺抑制が出現しなかった理由として，刺激タイミングの相違による要因があると考ええる。

第 5 章 第 3 研究：運動イメージ想起が拮抗筋・周辺筋を支配する脊髄興奮性に及ぼす影響の検証

5-1：はじめに

第 4 章における結果として、運動観察下での運動イメージ想起により、拮抗筋を支配する皮質脊髄路興奮性は有意に低下すること、すなわち相反抑制が生じることが明らかとなった。しかしながら、TMS にて導出される皮質脊髄路興奮性変化は皮質興奮性と脊髄興奮性の両者の変化を反映する。よって、この相反抑制が皮質あるいは脊髄のどちらで生じた現象であるか不明である。また、周辺筋を支配する皮質脊髄路興奮性は運動イメージ想起により、有意な変化を示さなかった。この時、脊髄興奮性が高まっていたと仮定すれば、皮質興奮性はその作用を相殺するために低下していた可能性があると考ええる。このように、運動イメージ想起に伴う拮抗筋、周辺筋の皮質脊髄路興奮性変化に加えて、脊髄興奮性変化を調査することにより、拮抗筋、周辺筋で生じる神経生理学的変化が脊髄、あるいは皮質、またはその両方で生じるのかを明らかにすることが可能であると考ええる。

運動イメージ想起による脊髄興奮性変化を調査した先行研究では、運動イメージ想起時の主動作筋に該当する筋から得られた H 反射振幅や伸張反射振幅が増大したことを示す結果が報告されている^{87, 92-94)}。しかしながら、これらの研究では背景筋電図の影響が考慮されていないものも存在し、筋収縮の影響を除外することが出来なかった。このような背景から筆者ら⁹²⁾は、足関節運動イメージ想起時の主動作筋ならびに拮抗筋を支配する脊髄興奮性について背景筋電図の影響を除外した上で調査した。その結果、運動イメージ想起時の主動作筋だけでなく拮抗筋から得られた伸張反射振幅も安静時と比較して増大した。しかしながら、下肢と上肢では機能的な役割が異なることから、この研究で得られた結果が本研究のように上肢を対象とした研究と一致するかは不明である。また、運動イメージ想起時の周辺筋を支配する脊髄興奮性については我々の知る限り報告されていない。このような背景から本章における研究では、運動イメージ想起による拮抗筋や周辺筋を支配する脊髄興奮性変化について、F 波を用いて明らかにすることを目的とした。

5-2：方法

5-2-1：研究協力者

研究協力者は 15 名の健常成人男女（ 21.4 ± 1.5 歳）とした。協力者はエディンバラ利き手調査に基づき全員右利きであった。本研究は茨城県立医療大学倫理委員会にて承認後、実施された。また、実験開始前には協力者に対して実験に関する十分な説明を行い、書面に基づく同意を得た上で実施された。

5-2-2：課題

第 2 研究で実施した方法と同様に、研究協力者は前方のモニタに提示された右示指の運動（安静相 8 秒、外転相 1 秒、内転相 1 秒）の観察下で同じ運動、または運動イメージ想起課題を実施した（図 5-1）。

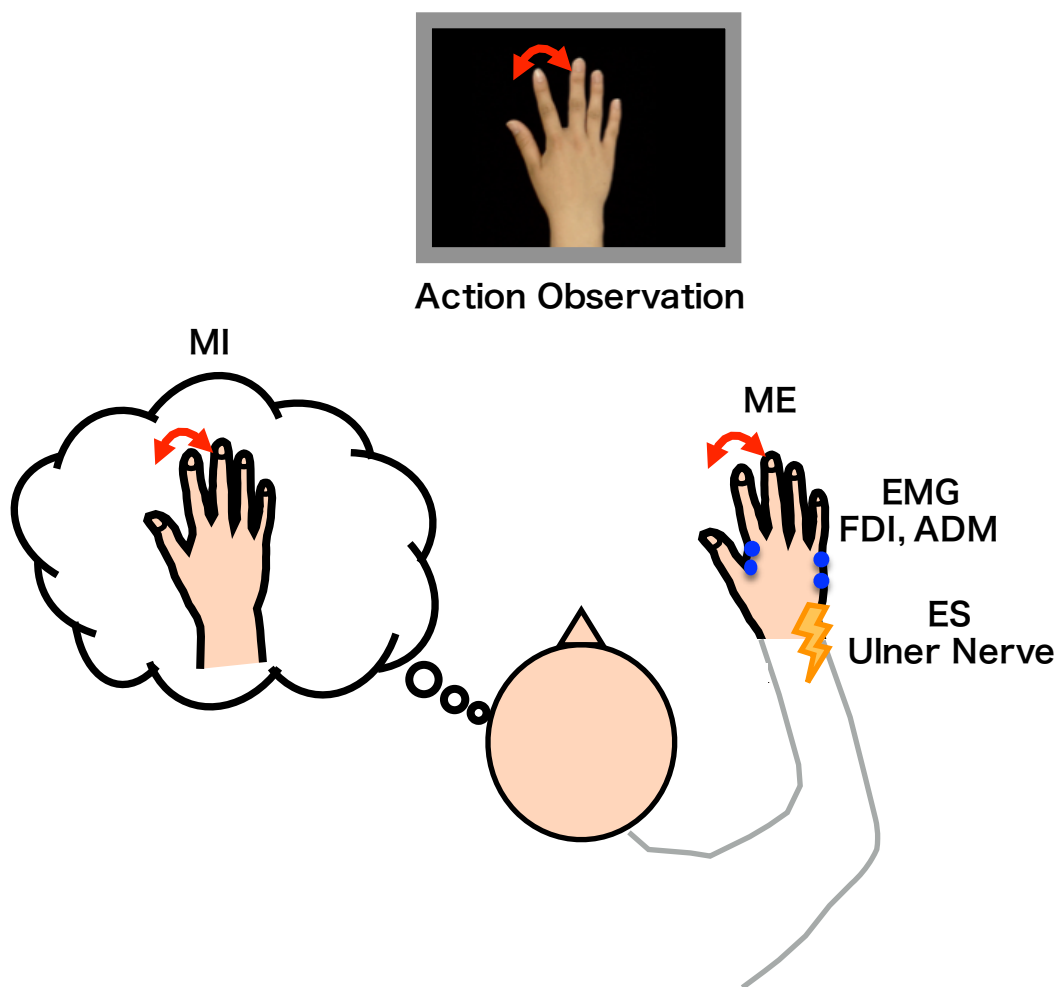


図 5-1：研究方法の概略図

研究協力者はモニタ上に提示された示指外転・内転を繰り返す動画観察下で、同じ運動遂行（ME）または運動イメージ想起（MI）課題を実施した。尺骨神経の電気刺激（ES）による F 波は FDI と ADM から導出した。

5-2-3：表面筋電図

表面筋電図は、第 1, 第 2 研究と同様の方法にて FDI と ADM から導出した。筋活動はアンプにより適切な倍率に増幅するとともに、低域遮断周波数 10Hz, 高域遮断周波数 1000Hz のバンドパスフィルターを通過させた。そして、A/D 変換機（NI USB6361, National Instruments 社製）を使用し、サンプリング周波数 10KHz にて A/D 変換し、パーソナルコンピュータに取り込んだ。

5-2-4：F 波

F 波は右手関節部の尺骨神経刺激によって行った。F 波の刺激条件として、0.2ms の矩形波を使用し、最大上刺激（最大 M 波が導出される刺激強度の 120%

の強度)を用いた。刺激タイミングは運動課題、運動イメージ想起課題ともに協力者に提示した動画の運動を基準とし、安静開始 6 秒後 (安静時)、外転開始 0.5 秒後 (外転時)、内転開始 0.5 秒後 (内転時) の 3 種類とした (図 5-2)。また、各刺激タイミングはプログラミングソフト (LabVIEW2014, National Instruments 社製) を用いて研究協力者に予測されないようランダムな順序で実施した。刺激回数は両課題ともに各刺激タイミングにおいて 30 回以上とした。

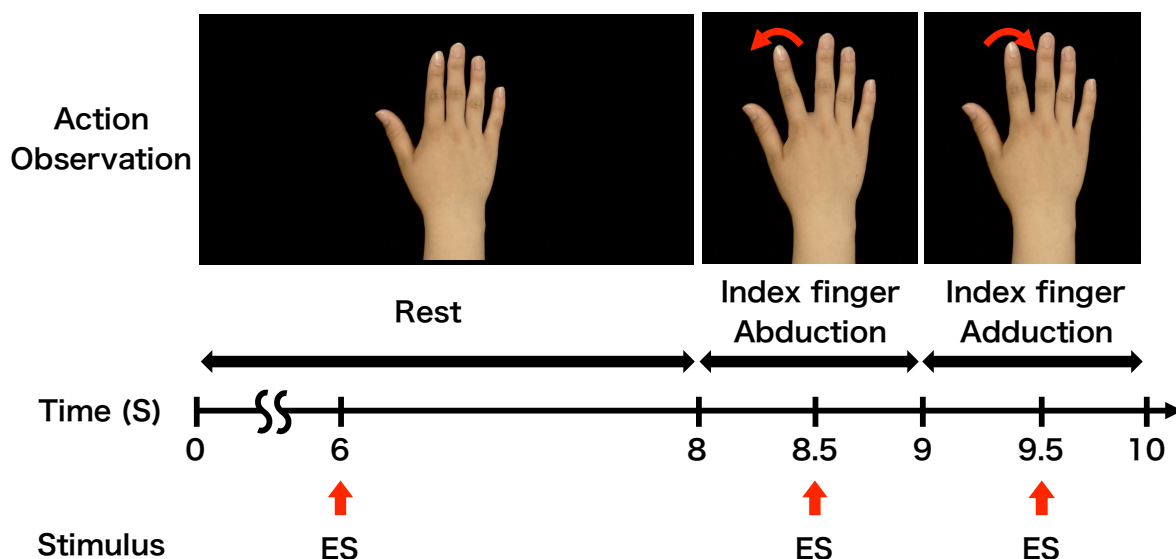


図 5-2 : 課題と刺激タイミング

F 波導出のための電気刺激 (ES) は安静時 (Rest, 安静開始 6 秒後)、示指外転運動または運動イメージ想起開始 0.5 秒後、示指内転運動または運動イメージ想起開始 0.5 秒後に実施した。

5-2-5 : データ解析

データ収録時、運動課題における安静時、運動イメージ想起課題の全タイミングにおいて、明らかな筋活動が認められた試技については解析の対象から除外し、データ収録を追加で実施した。さらに、オフライン解析にて刺激前 50ms に筋活動が認められた場合、解析の対象から除外した。運動課題、運動イメージ想起課題ともに FDI と ADM の F 波出現率と F 波振幅比 (F 波振幅/M 波振幅)、F 波潜時、背景筋電図平均振幅値を解析の対象とした。4 つの指標ともに刺激タイミング (安静時、外転時、内転時の 3 水準) を要因とした一元配置分散分析を実施した。有意水準は $p=0.05$ とした上、多重比較にはボンフェローニ法を用いた。

5-3：結果

5-3-1：FDI

運動遂行時および運動イメージ想起時の典型例のF波生波形について図5-3に示す。

運動遂行時におけるF波出現率について、刺激タイミングによる有意な主効果が得られた ($F=21.5$, $p<0.0005$)。安静時 ($71.1\pm20.1\%$) と比較して外転時 ($97.6\pm1.8\%$)、内転時 ($88.0\pm10.3\%$) において有意にF波出現率が上昇した。さらに内転時と比較して外転時にさらにF波出現率は高値を示した (図5-4)。

運動イメージ想起時のF波出現率について、刺激タイミングによる有意な主効果が得られた ($F=6.05$, $p=0.007$)。多重比較の結果、安静時 ($67.6\pm25.1\%$)、と比較して外転時 ($74.6\pm18.6\%$)、内転時 ($74.4\pm21.8\%$) において有意にF波出現率が増大した (図5-4)。

運動遂行時におけるFDIのF波振幅比について、刺激タイミングによる有意な主効果が得られた ($F=46.1$, $p<0.0005$)。多重比較の結果、安静時 ($0.58\pm0.44\%$)、内転時 ($0.57\pm0.26\%$) と比較して外転時 ($2.00\pm0.83\%$) において有意にF波振幅比が増大した (表5-1)。

運動イメージ想起時のFDIのF波振幅比について、刺激タイミングによる有意な主効果が得られなかったものの ($F=1.84$, $p=0.178$, 安静時 $0.51\pm0.43\%$, 外転イメージ想起時 $0.63\pm0.47\%$, 内転イメージ想起時 $0.58\pm0.57\%$)、多重比較においては安静時と比較して外転イメージ想起時にF波振幅比が有意に増大した (表5-1)。

運動遂行時におけるF波潜時は、刺激タイミングによる有意な主効果が得られた ($F=9.65$, $p=0.001$)。多重比較の結果、安静時と比較して示指外転時に有意にF波潜時の短縮が認められた (安静時 $28.0\pm1.7\text{ms}$, 外転時 $27.2\pm1.8\text{ms}$, 内転時 $27.8\pm1.9\text{ms}$) (表5-1)。

運動イメージ想起時のF波潜時は刺激タイミングによる有意な主効果が得られた ($F=4.963$, $p=0.014$)。多重比較の結果、安静時と比較して外転イメージ想起時に有意にF波潜時が短縮した (安静時 $28.3\pm1.7\text{ms}$, 外転イメージ想起時 $28.0\pm1.7\text{ms}$)。また、有意差はなかったものの安静時と比較して内転イメージ想起時 ($28.0\pm1.6\text{ms}$) においてF波潜時が短縮する傾向 ($p=0.058$) が認められた (表5-1)。

運動遂行時における背景筋電図振幅値については、刺激タイミングによる有意な主効果が得られ ($F=129.34$, $p<0.0005$)、安静時 ($3.23\pm1.03\mu\text{V}$) と比較して外転時 ($108.77\pm35.72\mu\text{V}$)、内転時 ($16.54\pm13.20\mu\text{V}$) において有意に増大した。また、外転時は内転時よりも有意に高値を示した。

運動イメージ想起時の背景筋電図振幅値については、刺激タイミングによる有意な主効果が得られなかった ($F=1.47$, $p=0.246$)。

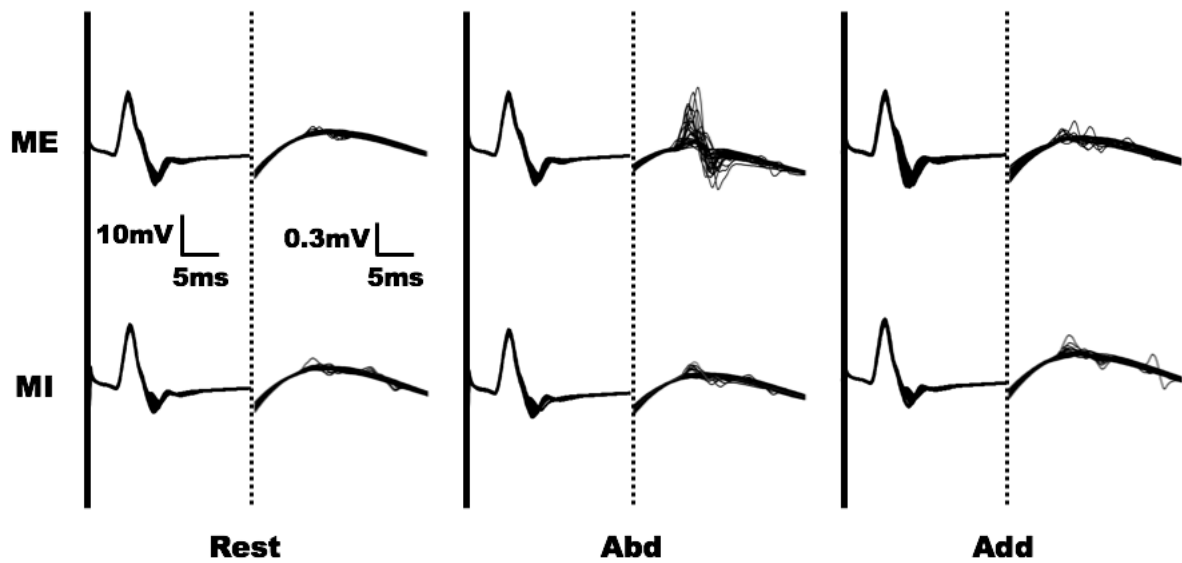
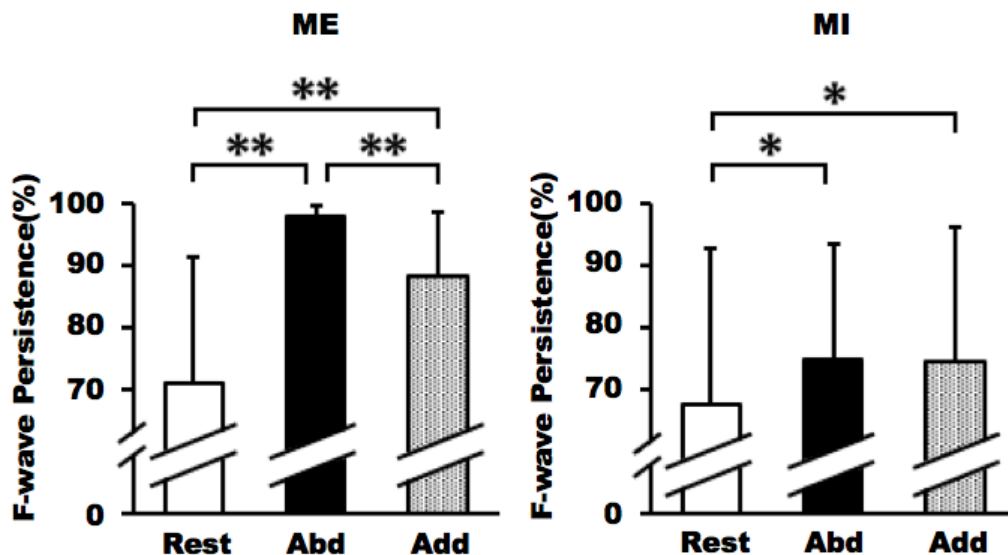


図 5-3：典型例における FDI の F 波生波形

典型例における運動遂行（ME，上段）時と運動イメージ想起（MI，下段）時における 3 条件下（安静；Rest，外転；Abd，内転；Add）での FDI の F 波生波形を示す。点線の左側が M 波，右側が F 波を表している。



** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$

図 5-4：FDI の F 波出現率平均値

運動遂行（図左，ME）時と運動イメージ想起（図右，MI）時における 3 条件下（安静；Rest，外転；Abd，内転；Add）での FDI の F 波出現率を示す。

表 5-1 : FDI の F 波振幅比と潜時の平均値

運動遂行 (ME) 時と運動イメージ想起 (MI) 時における 3 条件下 (安静 ; Rest, 外転 ; Abd, 内転 ; Add) での F 波振幅比 (F/M ratio) と潜時 (Latency) の結果を示す。(a : Rest との有意差, b : Abduction との有意差, c : Adduction との有意差, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, † : $p < 0.1$)

	FDI		
	Rest	Abduction	Adduction
F/M ratio (ME)	0.57±0.44 b**	2.00±0.83 a,** c**	0.57±0.26 b**
Latency (ME)	28.0±1.7 b*	27.2±1.8 a*, c†	27.8±1.9 b†
F/M ratio (MI)	0.51±0.43 b**	0.63±0.47 a**	0.58±0.57
Latency (MI)	28.3±1.7 b*, c†	28.0±1.8 a*	28.0±1.63 a†

5-3-2 : ADM

運動遂行時における F 波出現率について、刺激タイミングによる有意な主効果が得られた ($F=9.92$, $p=0.001$)。安静時 ($81.7 \pm 16.7\%$) と比較して外転時 ($95.0 \pm 5.8\%$)、内転時 ($92.2 \pm 11.4\%$) において有意に F 波出現率が上昇した (図 5-5)。

運動イメージ想起時の F 波出現率については、刺激タイミングによる有意な主効果が得られた ($F=3.594$, $p=0.041$)。多重比較の結果、安静時 ($83.6 \pm 18.5\%$)、と比較して外転イメージ想起時 ($87.9 \pm 16.8\%$) に有意に F 波出現率が上昇した (内転時 : $86.7 \pm 16.3\%$) (図 5-5)。

運動遂行時の ADM の F 波振幅比について、刺激タイミングによる有意な主効果が得られた ($F=18.9$, $p < 0.0005$)。多重比較の結果、安静時 ($0.94 \pm 0.39\%$) と比較して外転時 ($1.51 \pm 0.48\%$)、内転時 ($1.20 \pm 0.52\%$) において有意に F 波振幅比が増大した。さらに、内転時より外転時の方が有意に高値を示した (表 5-2)。

運動イメージ想起時の ADM の F 波振幅比について、刺激タイミングによる有意な主効果が得られなかった ($F=1.12$, $p=0.34$, 安静時 $0.87 \pm 0.34\%$, 外転イメージ想起時 $0.96 \pm 0.44\%$, 内転イメージ想起時 $0.90 \pm 0.34\%$) (表 5-2)。

運動遂行時における ADM の F 波潜時について、刺激タイミングによる有意な主効果が得られた ($F=4.814$, $p=0.016$)。多重比較の結果としては、有意な変化は認められなかったものの安静時 ($27.5 \pm 1.7\text{ms}$) と比較して、外転イメージ想起時 ($27.0 \pm 1.8\text{ms}$) において F 波潜時が短縮する傾向を認めた ($p=0.083$) (内転イメージ想起時 $27.1 \pm 1.9\text{ms}$) (表 5-2)。

運動イメージ想起時の ADM の F 波潜時について、刺激タイミングによる有意な主効果は認められなかった ($F=0.521$, $p=0.600$, 安静時 $27.4 \pm 1.8\text{ms}$, 外転イメージ想起時 $27.3 \pm 1.7\text{ms}$, 内転イメージ想起時 $27.3 \pm 1.7\text{ms}$) (表 5-2)。

運動遂行時における背景筋電図振幅値については、刺激タイミングによる有意な主効果が得られ ($F=10.98$, $p<0.0005$), 安静時 ($2.77\pm0.71\mu V$) と比較して外転時 ($7.01\pm0.24\mu V$), 内転時 ($6.62\pm4.89\mu V$) において有意に増大した。

運動イメージ想起時の背景筋電図振幅値については、刺激タイミングによる有意な主効果が得られなかった ($F=1.22$, $p=0.31$, 安静時 $2.45\pm0.62\mu V$, 外転イメージ想起時 $2.50\pm0.67\mu V$ 、内転イメージ想起時 $2.34\pm0.62\mu V$)。

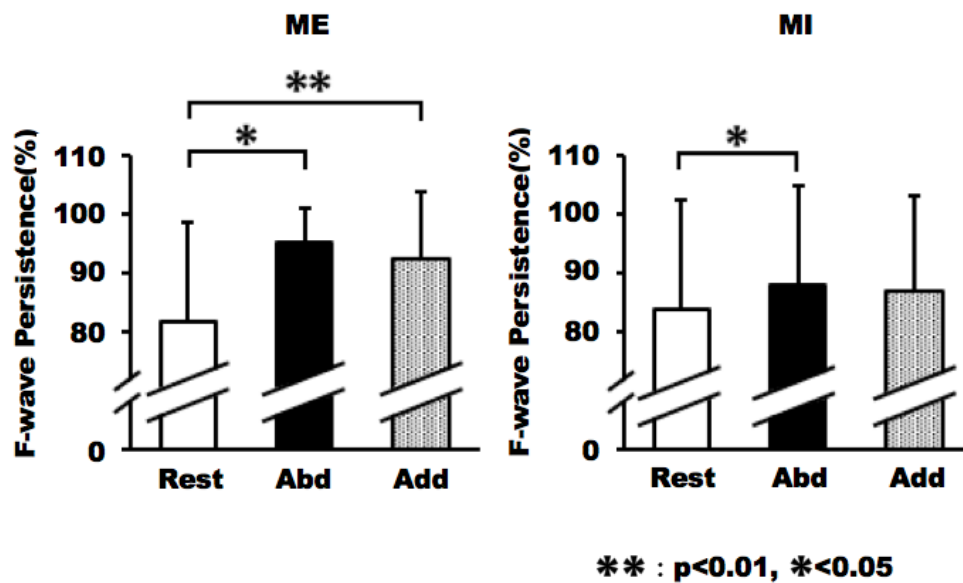


図 5-5 : ADM の F 波出現率平均値

運動遂行 (図左, ME) 時と運動イメージ想起 (図右, MI) 時における 3 条件下 (安静 ; Rest, 外転 ; Abd, 内転 ; Add) での ADM の F 波出現率を示す。

表 5-2 : ADM の F 波振幅比と潜時の平均値

運動遂行 (ME) 時と運動イメージ想起 (MI) 時における 3 条件下 (安静 ; Rest, 外転 ; Abd, 内転 ; Add) での F 波振幅比 (F/M ratio) と潜時 (Latency) の結果を示す。(a : Rest との有意差, b : Abduction との有意差, c : Adduction との有意差, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, † : $p < 0.1$)

	ADM		
	Rest	Abduction	Adduction
F/M ratio (ME)	0.94±0.39 b**, c*	1.51±0.48 a**, c*	1.20±0.52 a*, b*
Latency (ME)	27.5±1.71 b†	27.0±1.83 a†	27.1±1.86
F/M ratio (MI)	0.86±0.34	0.96±0.44	0.90±0.34
Latency (MI)	27.4±1.77	27.3±1.65	27.3±1.68

5-4 : 考察

5-4-1 : 運動遂行課題における FDI の F 波について

運動遂行課題時における F 波出現率については、安静時と比較して示指外転時のみでなく、示指内転時においても有意に増大した。このことから運動遂行時の脊髓興奮性は運動の主動作筋のみでなく拮抗筋においても上昇する可能性があると考ええる。一方で、運動遂行時における拮抗筋の脊髓興奮性は低下することが一般的に抑制されることが明らかにされている^{66, 113, 114)}。しかしながら、これらの先行研究では等尺性収縮実施時のデータを用いており、拮抗筋の筋収縮が伴わない状態であることが多く、本研究とは実験条件が異なる。本研究と同様な関節運動を伴う課題を用いたものとして、MacKinnon ら²⁷⁾の研究がある。彼らの研究では、手関節伸展運動時の橈側手根屈筋の H 反射を時系列的に記録した。その結果、橈側手根屈筋の H 反射振幅は主動作筋 (橈側手根伸筋) の収縮開始の直前から抑制されるものの、それ以降橈側手根屈筋の遠心性収縮に伴う筋活動開始のタイミングに合わせて基準値より上昇傾向となることが明らかとなった。本研究で用いた実験方法上、主動作筋の筋活動開始のタイミングと刺激タイミングの関係を厳密に明示することは出来ないものの、示指内転時に FDI の背景筋電図は安静時より有意に上昇していたことから、関節運動を伴う運動中の拮抗筋において脊髓興奮性が高まるという結果はその先行研究結果と矛盾しないものと考ええる。

5-4-2 : 運動イメージ想起課題における FDI の F 波について

本研究結果より、FDI の F 波出現率、潜時、F/M 比は安静時と比較して示指外転イメージ想起課題で有意に上昇した。これらの結果は、運動イメージ想起により、主動作筋を支配する脊髓興奮性が増加することを示唆する。運動イメージ想起時の主動作筋を支配する脊髓興奮性変化については、上昇するとするもの^{87, 92-94)}、あるいは変化ないとするもの^{8, 9, 19, 22)}が存在し、これま

で一定の見解が得られてこなかった。この解釈について筆者ら⁹⁵⁾は、H 反射と伸張反射の方法論上の相違に着目して、運動イメージ想起課題時における脊髄興奮性変化を調査した。その結果、運動イメージ想起時の主動作筋において H 反射振幅は変化しないものの、伸張反射振幅は上昇することが明らかとなった。先行研究により、I a 入力に対するシナプス前抑制の感度は H 反射で高く、伸張反射では低いことが明らかにされている¹¹⁵⁾。このことから、筆者らは運動イメージ想起時において、上位中枢からの下行性入力による脊髄神経細胞の興奮性の向上と I a 入力に対するシナプス前抑制の上昇の両者が生じている可能性を指摘した。この推察を本研究に当てはめて考慮すると、I a 入力に対するシナプス前抑制の影響を受けない F 波では、運動イメージ想起に伴う脊髄興奮性向上の影響を受けて、F 波出現率が上昇することが生じうると考える。

一方、本研究結果より F 波出現率は示指外転イメージ想起時だけでなく、示指内転イメージ想起時においても有意に上昇した。このことは、運動イメージ想起時の脊髄興奮性は主動作筋だけでなく、拮抗筋においても上昇する可能性を示唆する。運動イメージ想起時の拮抗筋の脊髄興奮性について調査した研究は少ないものの、筆者らが行った研究でも同様の結果が得られている⁹⁵⁾。このように運動イメージ想起は脊髄興奮性を主動作筋、拮抗筋によらず非特異的に上昇させる作用を有していると考ええる。

5-4-3：拮抗筋を対象とした磁気刺激と F 波による結果の比較

運動遂行時の拮抗筋について第 4 章と本章の結果をまとめると、背景筋電図と F 波出現率は上昇するにも関わらず MEP 振幅は変化しなかった。よって、運動遂行時の拮抗筋においては、脊髄興奮性上昇に伴い筋活動が出現するにも関わらず、皮質脊髄路全体としての興奮性は変化しないことが明らかとなった。このことは、運動遂行時の拮抗筋においては、運動野以外の領域の活動に起因する脊髄興奮性の向上と運動野における相反抑制の両者が関与した結果として、筋活動が上昇するにも関わらず皮質脊髄路興奮性が変化しないという一見矛盾するような結果に結びついた可能性を示唆する。

運動イメージ想起課題では MEP 振幅が有意に低下した一方で、F 波振幅が有意に上昇した。また、この時の背景筋電図は変化しなかったことから、運動イメージ想起時の拮抗筋を支配する脊髄運動ニューロンプールの興奮性は、閾値下で上昇する一方で、皮質領域での相反抑制が生じている可能性があると考ええる。

5-4-4：運動遂行課題における ADM の F 波について

運動遂行課題における ADM の F 波変化と関連の深い背景筋電図振幅変化について、示指外転、内転時ともに有意に増大した。この結果は、本研究において示指運動の際に、なるべく他指を動かさないような指示が与えられたものの、実際には ADM の収縮が伴っていたことを示す。このような、ある運動に伴って生じる非随意的な運動は *enslaving phenomenon*^{116, 117)} と呼ばれ、完全に独立した運動遂行の困難性を示すものであり、多くの先行研究でも報告されている。よって、示指運動に伴う ADM の筋活動の出現は本研究におけ

る特異的な現象ではなく、一般的な現象であると解釈できる。

また、ADM の F 波については、示指外転、内転運動時ともに振幅比と出現率が増大した。この結果は、示指の運動方向に関わらず、周辺筋に該当する ADM を支配する脊髄興奮性は有意に増大することを示唆する。F 波は、脊髄運動ニューロンの興奮性を反映することから、筋収縮時にその興奮性が高まることは明らかであり、上記のような本研究結果は妥当なものであると考える。

5-4-5：運動イメージ想起課題における ADM の F 波について

運動イメージ想起課題における ADM の F 波出現率は示指外転イメージ想起時のみ安静時と比較して有意に増大した一方で、示指内転イメージ想起時には増大しなかった。このように、運動イメージ想起時の ADM の脊髄興奮性変化は示指の運動方向に依存して上昇する、あるいは変化しないことが示唆された。運動イメージ想起が運動に関与しない筋を支配する脊髄興奮性に与える影響について調査した先行研究は少ない。母指の屈曲運動イメージ想起課題において、その運動と直接関連のない ADM から F 波を記録した Stinear らの報告では、F 波振幅、出現率ともに有意な変化はなかったことが示されている²³⁾。一方、Cowley ら¹¹⁸⁾は足関節底屈イメージ想起時のヒラメ筋と橈側手根屈筋から H 反射を導出した。その結果、運動イメージ想起時ヒラメ筋のみでなく、運動と直接関連のない橈側手根屈筋の H 波振幅が有意に上昇することを報告した。筋活動を導出する部位、脊髄興奮性を評価する手法、運動イメージ想起を行う部位等が先行研究結果の相違の要因として想定できるが、運動イメージ想起の方向により、周辺筋の脊髄興奮性が上昇する、あるいは変化しないという本研究結果は、これらの先行研究結果と大きく矛盾するものではないといえる。

5-4-6：周辺筋を対象とした磁気刺激と F 波による結果の比較

磁気刺激により得られた結果と F 波によって得られた運動遂行時の結果をまとめると、示指内転・外転運動ともに、ADM の背景筋電図振幅と F 波出現率・振幅比が安静時と比較し有意に上昇した。さらに示指外転運動時の F 波振幅比は内転時よりも有意に増大した。それにも関わらず、MEP 振幅は示指内転運動時に上昇するのみであり、示指外転時には有意な増大は認められなかった。このことは、示指の運動方向により、ADM を支配する神経機構に対する影響が明らかに異なることを示している。本研究からその理由を明らかにすることは出来ないものの、示指運動時における小指の機能的な役割の相違に関連する可能性がある。示指外転と小指外転それぞれの主動作筋である FDI と ADM は、手の開排運動として機能的に共同筋として作用する機会が多い。一方、本研究では、なるべく独立した示指の外転運動を遂行するような課題が付与された。よって、示指外転運動に随伴する ADM の収縮によって生じる小指外転運動を最小限にするため、ADM を支配する皮質運動野興奮性を抑制するような入力が増大したものと考ええる。その結果として、示指外転運動時において ADM の背景筋電図と脊髄興奮性が上昇するにも関わらず、MEP 振幅が変化しないという一見矛盾する現象の一因になったと考える。

運動イメージ想起時の結果として、示指外転イメージ想起時に周辺筋に該

当する ADM の F 波出現率が有意に増大したにも関わらず，MEP 振幅の有意な変化は認められなかった。この結果は，前述の運動遂行時と類似する結果である。すなわち，示指外転運動イメージ時には ADM を支配する脊髄興奮性が上昇する一方で，その作用を相殺する運動野での抑制が生じた結果として，皮質脊髄路興奮性の変化が生じなかった可能性がある。しかしながら，これらの推察は TMS と F 波による間接的な検証結果に基づくものであり，今後皮質領域における興奮性変化を検証する二連発磁気刺激法などの手法を用いた検証が必要である。一方，示指内転運動イメージ想起時には F 波，MEP 振幅ともに変化は認められなかった。つまり，運動イメージ想起が周辺筋を支配する皮質運動野，脊髄にもたらす影響は示指運動イメージ想起の方向によって異なることを示唆する。

第 6 章 第 4 研究：運動イメージ想起が拮抗筋を支配する皮質内抑制神経回路の興奮性に及ぼす影響の検証

6-1：はじめに

第 4 章と第 5 章までの研究で、動画観察下での運動イメージ想起によって、拮抗筋を支配する皮質脊髄路興奮性が有意に低下するにも関わらず脊髄興奮性は高まるという一見矛盾するような結果が得られた。また、随意運動時の拮抗筋においても、脊髄興奮性と背景筋電図振幅の両者が上昇するにも関わらず、MEP 振幅が変化しないという運動イメージ想起時と類似するような結果が得られた。これらの結果は、運動イメージ想起時、あるいは運動遂行時において拮抗筋を支配する皮質領域において脊髄興奮性上昇の影響を相殺する抑制が生じる可能性を示唆する。しかしながら、この仮説は皮質脊髄路興奮性変化と脊髄興奮性変化、あるいは背景筋活動変化によって得られた間接的な推察である。よって、より直接的にこの仮説を支持するために、皮質内抑制性神経回路の興奮性変化について検証する必要がある。

運動遂行時の皮質内抑制について調査した先行研究において、運動遂行時の主動作筋を対象とした SICI は減弱することが明らかにされている。つまり、運動遂行において皮質内抑制性神経回路の脱抑制が重要な役割を果たしていると考えられている⁷⁷⁾。また、運動イメージ想起時の皮質内抑制についても同様の研究報告がなされている。Kumru ら⁷⁾の単純反応課題を用いた調査では、運動イメージ想起開始 50ms 前から主動作筋から得られた SICI が有意に低下し、MEP が上昇することが明らかになった。よって、運動イメージ想起時の皮質脊髄路興奮性変化に対して、皮質内抑制の減弱が貢献する可能性が報告されている。このように、運動遂行時と運動イメージ想起時の主動作筋の SICI は同様に脱抑制をもたらすことで、皮質脊髄路興奮性の向上に寄与していると考えられている。

一方で、拮抗筋を対象とした SICI の変化についての報告は少ない。Reynolds ら⁶⁹⁾の報告では、手掌屈、背屈の等尺性収縮を対象とした研究において、拮抗筋から得られる SICI は変化しないことを示した。しかしながら、本研究で実施している関節運動を伴う動作時の研究成果は報告されていない。また、運動イメージ想起時の拮抗筋の SICI 変化を記録した研究も我々の知限り存在しない。

このような背景から、本研究では、運動イメージ想起時の拮抗筋における SICI 変化について調査することで、運動イメージ想起時の拮抗筋を支配する皮質脊髄路興奮性低下が SICI の上昇に起因するものであるか、さらには随意運動時の SICI 変化との相違について調査することを目的とした。

6-2：方法

6-2-1：研究協力者

研究協力者は 13 名の健常成人男女 (21.3 ± 0.6 歳、男性 6 名、女性 7 名) とした。協力者はエディンバラ利き手調査に基づき全員右利きであった。本研究は茨城県立医療大学倫理委員会にて承認後、実施された。また、実験開始前には協力者に対して実験に関する十分な説明を行い、書面に基づく同意

を得た上で実施された。

6-2-2：課題

第 2, 3 研究で実施した方法と同様に, 研究協力者は前方のモニタに提示された右示指の運動 (安静相 8 秒, 外転相 1 秒, 内転相 1 秒) の観察下で同じ運動, または運動イメージ想起課題を実施した。

6-2-3：表面筋電図

表面筋電図は, 第 1 から第 3 研究と同様の方法にて FDI と ADM から導出した。筋活動はアンプにより適切な倍率に増幅するとともに, 低域遮断周波数 5Hz, 高域遮断周波数 1000Hz のバンドパスフィルターを通過させた。そして, A/D 変換機 (NI USB6361, National Instruments 社製) を使用し, サンプリング周波数 10KHz にて A/D 変換し, パーソナルコンピュータに取り込んだ。

6-2-4：TMS

TMS には Magstim200² (Magstim 社製) を用いた。コイルは 8 字コイルを使用し, 左運動野に対してハンドルを後方かつ正中線から 45° 外側に向けて刺激を行った。刺激部位は本研究における被験筋である FDI から最も安定した MEP が導出される部位とした。試験刺激強度は 1mV 程度の MEP が FDI から導出できる強度に設定した。条件刺激強度の決定に当たり, まず右示指外転運動の最大随意収縮 (Maximum Voluntary Contraction ; MVC) を測定した上, 10%MVC 遂行下で運動時閾値 (Active Motor Threshold ; AMTh) を測定した。AMTh は 10 回中 5 回以上 200 μ V 以上の MEP 振幅が得られる最低の刺激強度とした。そして, AMTh 以下でかつ安静時に試験刺激による MEP 振幅が 30%程度抑制される強度を条件刺激強度 ($84.2 \pm 7.3\%$) として採用した。刺激タイミングは運動課題, 運動イメージ想起課題ともに協力者に提示した動画の運動を基準とし, 安静開始 6 秒後 (安静時), 外転開始 0.5 秒後 (外転時), 内転開始 0.5 秒後 (内転時) の 3 種類とした (図 6-1)。また, 単発刺激と二連発刺激の順序はランダムとした。刺激回数は両課題ともに各刺激タイミングにおいて 12 回以上とした。

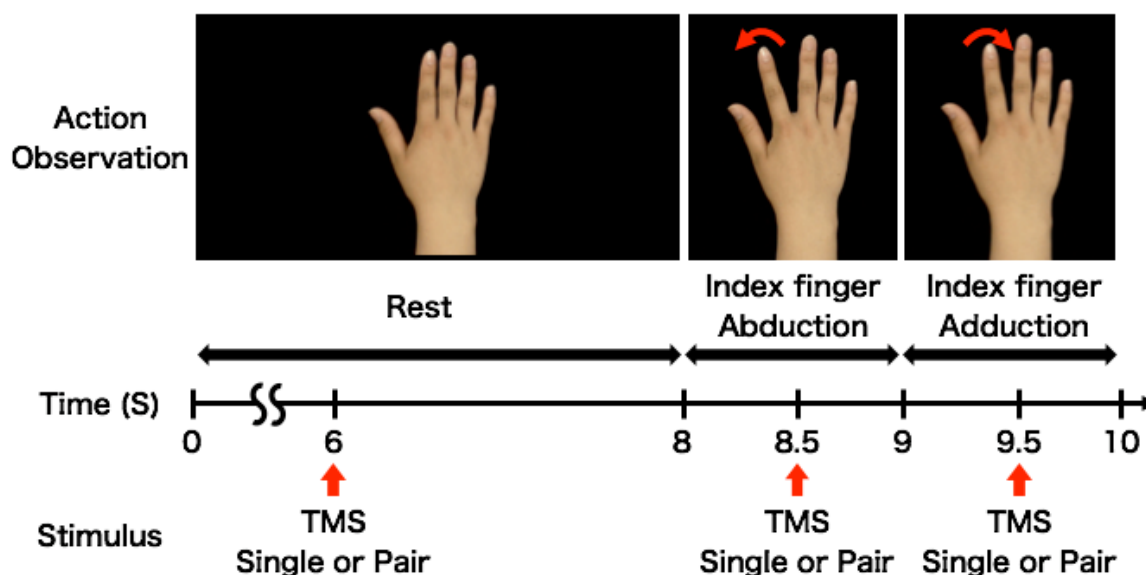


図 6-1：課題と刺激タイミング

TMS による単発刺激，または二連発刺激は安静時（Rest，安静開始 6 秒後），示指外転運動または運動イメージ想起開始 0.5 秒後，示指内転運動または運動イメージ想起開始 0.5 秒後に実施した。

6-2-5：データ解析

運動課題における安静時，運動イメージ想起課題の全タイミングにおいて，明らかな筋活動が認められた試技については解析の対象から除外し，データ収録を追加で実施した。さらに，オフライン解析にて刺激前 50ms に筋活動が認められた場合，解析の対象から除外した。運動課題，運動イメージ想起課題ともに単発刺激に対する二連発刺激時の MEP 振幅の割合（Conditioned MEP(%)）と刺激前 50ms の背景筋電図平均振幅値を解析の対象とした。Conditioned MEP(%)は以下の方法により算出した。

$$\text{Conditioned MEP}(\%) = (\text{二連発刺激による MEP} / \text{単発刺激による MEP}) \times 100$$

ここで，Conditioned MEP の値が大きいほど二連発刺激による MEP の抑制率が低く，逆に小さいほど二連発刺激による MEP の抑制率が高いことを意味する。Conditioned MEP については刺激タイミング（安静時，外転時，内転時の 3 水準）を要因とした一元配置分散分析を実施した。また，刺激前 50ms の背景筋電図については，刺激タイミングの要因に加えて刺激方法（単発刺激，二連発刺激の 2 水準）の要因を加えた二元配置分散分析を実施した。有意水準は $p=0.05$ とした上，ボーンフェローニ法による多重比較を実施した。また，試験刺激単独による MEP 振幅，試験刺激強度について，刺激タイミングを要因とした一元配置分散分析を実施した。

6-3：結果

6-3-1：運動遂行時の結果

運動遂行課題において試験刺激の単発刺激による MEP 振幅は刺激タイミングを要因とした一元配置分散分析の結果、有意差はなかった ($F=0.207$, $p=0.814$, 安静 $0.95 \pm 0.10\text{mV}$, 外転 $1.00 \pm 0.17\text{mV}$, 内転 $0.96 \pm 0.24\text{mV}$)。また、この MEP 振幅を誘発するのに必要であった試験刺激強度については、刺激タイミングによる主効果が有意であり ($F=84.5$, $p<0.0005$)、安静時 ($65.2 \pm 9.8\%$)、内転時 ($64.6 \pm 12.4\%$) と比較して外転時 ($40.2 \pm 5.9\%$) で有意に低値を示した (表 6-1)。二連発刺激による FDI の Conditioned MEP について、刺激タイミングを要因とした有意な主効果 ($F=10.72$, $p<0.0005$) が得られた。多重比較より、安静時 ($69.4 \pm 11.9\%$) と比較して外転時 ($140.6 \pm 62.6\%$) に Conditioned MEP が有意に高値を示した (図 6-3)。また、内転時 ($88.4 \pm 24.4\%$) においても安静時と比較して増大する傾向は認められたものの有意差はなかった ($p=0.053$)

背景筋電図については、刺激タイミングと刺激方法 (単発と二連発の 2 水準) の交互作用は見られなかった ($F=2.35$, $p=0.12$, 安静単発 $2.28 \pm 0.63 \mu\text{V}$, 安静二連発 $2.31 \pm 0.64 \mu\text{V}$, 外転単発 $102.04 \pm 44.7\%$, 外転二連発 $110.78 \pm 52.41 \mu\text{V}$, 内転単発 $16.18 \pm 7.25\%$, 内転二連発 $14.59 \pm 7.57 \mu\text{V}$)。刺激タイミングの要因については有意な主効果が見られ ($F=60.23$, $p<0.0005$)、安静時と比較して、外転時、内転時に有意に増大した。さらに、内転時と比較して外転時に有意に高値を示した。刺激方法については有意な主効果は認められなかった ($F=1.89$, $p=0.21$)。

表 6-1. 運動遂行時における 3 条件下での刺激条件と結果

運動遂行 (ME) 時における 3 条件下 (Rest, Abduction, Adduction) での試験刺激強度 (Test stimulus intensity, 最大出力強度に対する割合 (%)), 試験刺激単独による MEP 振幅 (Test MEP amplitude (mV)), 二連発刺激による MEP 振幅 (Conditioned MEP amplitude (mV)), 単発刺激時の MEP に対する二連発刺激時の MEP の割合 (Conditioned MEP (%)) を示す。

	ME					
	Rest		Abduction		Adduction	
	Average	SD	Average	SD	Average	SD
Test stimulus intensity (%MSO)	65.2	9.8	40.2	9.8	64.6	12.4
Test MEP amplitude (mV)	0.95	0.11	1.00	0.17	0.95	0.26
Conditioned MEP amplitude (mV)	0.69	0.13	1.42	0.71	0.83	0.21
Conditioned MEP (% Test alone)	69.4	11.9	140.6	62.6	88.4	24.4

6-3-2：運動イメージ想起時の結果

運動イメージ想起課題において、刺激タイミングを要因とした一元配置分散分析の結果、試験刺激の単発刺激による MEP 振幅は有意差が認められなかった ($F=0.025$, $p=0.975$, 安静: $0.97 \pm 0.18\text{mV}$, 外転イメージ: $0.96 \pm 0.21\text{mV}$, 内転イメージ $0.96 \pm 0.19\text{mV}$)。また、この MEP 振幅を誘発するのに必要であった試験刺激強度については、外転イメージ ($61.9 \pm 9.5\%$) と比較して安静 ($66.1 \pm 10.3\%$), 内転イメージ ($70.2 \pm 12.4\%$) において有意に高値を示した ($F=22.95$, $p<0.0005$)。また安静と比較して内転において有意に高値を示した (表 6-2)。二連発刺激による Conditioned MEP について、刺激タイミングを要因とした一元配置分散分析の結果、有意な主効果は得られなかった (図 6-2, $F=2.00$, $p=0.16$, 安静 $70.8 \pm 14.6\%$, 外転イメージ $86.4 \pm 29.1\%$, 内転イメージ $83.6 \pm 17.0\%$)

背景筋電図については、刺激タイミングと刺激方法の交互作用 ($F=1.47$, $p=0.25$), 刺激タイミング ($F=0.63$, $p=0.54$), 刺激方法 ($F=2.16$, $p=0.17$) の各主効果についても有意な変化はなかった (安静単発 $1.88 \pm 0.40 \mu\text{V}$, 安静二連発 $2.01 \pm 0.47 \mu\text{V}$, 外転イメージ単発 $2.06 \pm 0.43\%$, 外転イメージ二連 $2.11 \pm 0.46 \mu\text{V}$, 内転イメージ単発 $2.13 \pm 0.55\%$, 内転イメージ二連発 $2.06 \pm 0.76 \mu\text{V}$)。

表 6-2. 運動イメージ想起時の 3 条件下での刺激条件と結果

運動イメージ想起 (MI) 時における 3 条件下 (Rest, Abduction, Adduction) での試験刺激強度 (Test stimulus intensity, 最大出力強度に対する割合 (%)), 試験刺激単独による MEP 振幅 (Test MEP amplitude (mV)), 二連発刺激による MEP 振幅 (Conditioned MEP amplitude (mV)), 単発刺激時の MEP に対する二連発刺激時の MEP の割合 (Conditioned MEP (%)) を示す。

	MI					
	Rest		Abduction		Adduction	
	Average	SD	Average	SD	Average	SD
Test stimulus intensity (%MSO)	66.1	10.3	61.9	9.5	70.2	12.4
Test MEP amplitude (mV)	0.96	0.18	0.96	0.22	0.94	0.19
Conditioned MEP amplitude (mV)	0.68	0.15	0.79	0.21	0.78	0.19
Conditioned MEP (% Test alone)	70.8	14.6	86.4	29.1	83.6	17.0

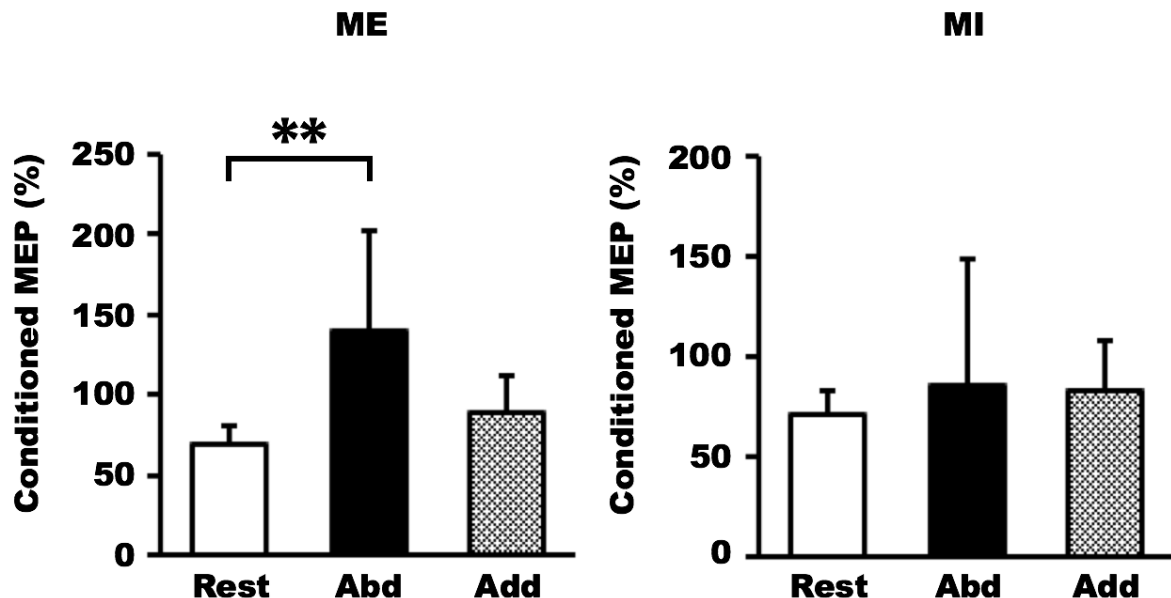


図 6-2：二連発刺激による SICI 平均値

運動遂行（ME）時と運動イメージ想起（MI）時における 3 条件下（安静；Rest，外転；Abd，内転；Add）での Conditioned MEP（単発刺激時の MEP 振幅に対する二連発刺激時の MEP 振幅）について示す。

6-4：考察

6-4-1：随意運動時における SICI の変化

示指外転運動時における主動筋から得られる Conditioned MEP は安静時と比較して有意に高値を示した。この結果は、随意運動時の主動筋の SICI が減弱することを示唆しており、先行研究と一致する^{77, 119)}。

一方、示指内転運動遂行時の拮抗筋に該当する FDI に関しては、第 4 章、第 5 章までの研究より背景筋電図振幅の上昇を伴う脊髓興奮性の向上が認められたにも関わらず、MEP 振幅に有意な変化がなかったことが示されている。よって、皮質レベルにおいて抑制性神経回路の興奮性が増大することが予測され、特に SICI が重要な役割を果たすとの仮説から本章における実験を実施した。しかしながら、運動遂行時の拮抗筋においては安静時と有意な SICI の変化はなく、むしろ SICI が減弱傾向 ($p=0.053$) を示した。よって、運動遂行時の拮抗筋を支配する皮質領域で生じると想定された抑制現象に SICI は関与しないことが示唆された。このことから、運動遂行時の拮抗筋については、SICI 以外の皮質での抑制機構が関与する可能性があると考ええる。このような随意運動時に生じる抑制現象に貢献する神経機構に関連していくつかの報告がなされている。Hallett らの研究グループでは、随意運動時における非主動筋の皮質脊髓路興奮性は抑制され、その現象に長・短潜時求心抑制^{120, 121)}が貢献していることを明らかにした。一方、長潜時皮質内抑制²⁵⁾、小脳抑

制¹²²⁾、半球間抑制¹²³⁾、背側運動前野-皮質抑制¹²⁴⁾はこの抑制に関与しないことが明らかにされている。これらの知見をまとめると、長・短潜時求心性抑制の増強が、本研究で認められた背景筋電図が上昇する一方で、皮質脊髄路興奮性は変化しないという一見矛盾するような結果に影響を与えた可能性があると考ええる。ただし、これらの先行研究と本研究とでは、対象筋や刺激タイミングが異なることから、単純な比較は出来ず更なる検証が必要である。

拮抗筋における SICI 変化について調査した先行研究は少ない。Reynolds ら⁶⁹⁾は手背屈または掌屈の等尺性収縮時において拮抗筋の SICI が変化しないことを報告した。本研究結果との相違の原因の一つとして、関節運動の有無による感覚入力の違いが挙げられる。関節運動を伴った課題を実施した本研究では、等尺性収縮課題を用いた先行研究と異なり、示指内転運動に伴う FDI の筋紡錘からの求心性入力の増大が想定される。Rosenkranz ら¹²⁵⁾の報告では振動刺激による筋紡錘からの Ia 入力の増大により、当該筋の SICI が減弱することを報告している。よって、関節運動の有無による拮抗筋の Ia 入力の差異が本研究結果と先行研究における結果の相違につながった可能性があると考ええる。

6-4-2：運動イメージ想起時の SICI 変化

本研究結果より、示指外転・内転の運動イメージ想起時の Conditioned MEP は安静時と比較して変化しなかった。つまり、示指運動イメージ想起の方向に関わらず、GABA_Aによる皮質内抑制の程度は変化しないことが示唆された。運動イメージ想起時の SICI について調査した研究は少ない。Takemi ら¹²⁶⁾は持続的な手関節屈曲運動イメージ想起課題時の SICI と脳波による事象関連脱同期について調査した。その結果、運動イメージ想起による事象関連脱同期が 15%に到達した条件下において、安静時と比較した有意な MEP 振幅の増大と SICI の減弱が生じることを示した。しかしながら、この研究においては背景筋電図結果が提示されておらず、微細な筋収縮による影響を否定することはできない。また、Stinear ら¹⁰⁾は、1Hz の音刺激に合わせて 5~20%MVC の強度による母指外転イメージ想起を行う課題により、主動作筋に該当する短母指外転筋の MEP 振幅が有意に上昇するとともに、SICI が減弱したことを報告した。一方、同じ報告内で Stinear らは、同様のタイミングにて示指屈曲によるマウスのクリックを繰り返しイメージ想起させる課題において主動作筋に該当する FDI の SICI は変化しないことが明らかにされた。このような課題による SICI の差異について、Stinear らは SICI の減弱が認められた前者の研究では、実際の運動遂行課題時における主動作筋の背景筋電図振幅が、SICI の減弱が認められなかった後者の課題と比較して 4 倍も大きかったことから、運動イメージ想起に用いた実際の運動強度の影響を挙げている。以上のように、運動イメージ想起時の主動作筋に生じる SICI 変化は、実動作に要求される筋活動量によって減弱または変化しない可能性があり、有意差はないものの平均値としては安静時よりも SICI が減弱傾向であった本研究結果（安静 70.8±14.6%，外転 86.2±29.1%）は過去の先行研究結果と比較して矛盾しない結果であるといえる。

示指内転運動イメージ想起時の拮抗筋に該当する FDI における SICI に関

して、拮抗筋を支配する皮質脊髄路興奮性は抑制されること、さらにはこの抑制に脊髄運動ニューロンプールの興奮性は関与せず、むしろ増大することが前章までの研究で明らかになっている。よって、本章における当初の仮説として、運動イメージ想起時の拮抗筋における SICI は増強することが想定された。しかしながら、本章における結果より、この運動イメージ想起時の拮抗筋における SICI は安静時と比較して有意な変化がないことが明らかにされた。つまり、運動イメージ想起時の拮抗筋における皮質脊髄路興奮性低下は、SICI の変化によって生じるものではない可能性が高いということである。先行研究において、運動イメージ想起における拮抗筋の SICI を対象とした研究は我々の知る限り存在せず、本研究は運動イメージ想起に伴う SICI の役割に関する重要な研究であると考ええる。一方で、SICI による効果は刺激間間隔^{43, 48, 49)}やコイルの向き^{41, 42)}による影響を受けて変化することが明らかにされている。今後、これらの刺激条件を変化させて運動イメージ想起における SICI の効果を検証する必要がある。

SICI に代わるメカニズムについて、本研究結果から直接的に言及できないものの、皮質領域で生じる抑制としていくつかの候補が挙げられる。まずは、短潜時求心性抑制¹²⁰⁾、長潜時求心性抑制¹²¹⁾といった感覚入力に伴って生じる抑制である。しかしながら、運動イメージ想起時には背景筋電図が安静時と比較して有意差はなく、筋収縮や関節運動に伴う感覚入力自体が生じていないと想定されることから、これらの求心性抑制が関与する可能性は低いと考える。また、長潜時皮質内抑制²⁵⁾、小脳抑制¹²²⁾、半球間抑制¹²³⁾、運動前野抑制¹²⁴⁾といった抑制も候補として挙げられる。いずれも、安静時、あるいは運動遂行時の役割は調査されているものの、運動イメージ想起中の役割については調査されていない。一方で、前述の通りこれらの抑制機構は随意運動時の筋選択的な抑制への関与は否定的であり、運動イメージ想起時の関与は低い可能性が高いと考える。これらのことから、まだ検証されていない皮質内での抑制機構が本研究結果に関与した可能性があると考ええる。

一方、皮質内で生じる抑制以外の候補として、前述の脊髄における Ia 抑制性介在神経細胞の閾値下での興奮性変化の影響が挙げられる。まず、上位中枢の脊髄相反抑制への関与について、ネコを対象とした Ethier ら³¹⁾の報告では、脊髄での抑制性伝達の遮断に寄与するストリキニーネ注入による相反抑制の変化を、皮質内微小電気刺激を用いて検証した。その結果、トリキニーネ注入後において主動筋を支配する錐体細胞の電気刺激により、主動筋から得られる誘発電位が上昇したのみでなく、従来は筋活動が出現しなかった拮抗筋にも筋活動が誘発されたことが明らかになった。このことは、運動野の錐体細胞は解剖学的に主動筋だけでなく拮抗筋を支配する脊髄運動神経細胞にも興奮性の接続を有すること、さらには、通常この上位中枢から拮抗筋への興奮性の伝達は、脊髄内の抑制性介在ニューロンの作用を介して、遮断されていることを示唆する。すなわち、上位中枢に起因する相反抑制に対し、この脊髄抑制性介在ニューロンの作用が重要な役割を果たしている可能性が高い。また、ヒトを対象とした Ia 抑制性介在神経細胞の興奮性変化に関する報告として Tanaka は、腓骨神経への条件刺激と脛骨神経への試験刺激を用いて足関節背屈運動時の拮抗筋に当たるヒラメ筋の Ia 相反抑制

について調査した¹²⁷⁾。その結果、Ia 抑制性介在神経細胞の興奮性増大は、主動作筋の筋収縮前、すなわち末梢からの感覚入力に依存せず上位中枢からの下行性入力により生じることが明らかになった。さらに、この現象は主動作筋を支配する脊髓興奮性の向上と同時に生じることが示された。これらの知見をもとに、本研究において運動イメージ想起時の主動作筋を支配する脊髓興奮性が上昇した結果を考慮すると、拮抗筋を支配する脊髓神経細胞に接続するIa 抑制性介在神経細胞の閾値下での興奮性上昇が同時に生じるという解釈は合理的なものであるといえる。今後、この仮説を検証するために運動イメージ想起時に条件刺激を用いた脊髓反射の実験を行う必要があると考える。

第 7 章：総括

7-1：本研究によって得られた知見

一連の研究では、我々ヒトの巧緻的な運動を支える神経基盤として、大脳皮質運動野における抑制性の神経活動が重要であるという知見に基づき、運動遂行と運動イメージ想起時の主動作筋、拮抗筋ならびに周辺筋を支配する神経機構における抑制性の神経活動に着目した神経生理学的研究を実施した。

第 3 章では、運動イメージ想起時に随意運動と同様な周辺抑制が生じるかについて、従来まで考慮されてこなかった、TMS の刺激タイミングに着目した研究を実施した。その結果、平均値としては随意運動時に生じるような周辺抑制が運動イメージ時には生じなかった。一方で、随意運動時の周辺抑制の程度と運動イメージ想起時の周辺抑制の程度には中等度の正の相関が認められた。このことから、運動イメージ想起時には随意運動時に動員されるような周辺抑制機構に関連する神経機構が少なくとも一部は動員されている可能性があると考ええる。さらに、運動イメージ想起の鮮明度が高い群においては、低い群に比べて周辺抑制度が高い結果が得られた。すなわち、運動イメージ想起の鮮明度は、運動イメージ想起時の選択的な皮質脊髓路興奮性の上昇に関与する可能性があると考ええる。

第 3 章の結果より、運動イメージ想起の鮮明度が周辺抑制度に影響を与えることが示唆されたことから、4 章以降では、より運動イメージ想起を鮮明に行いやすいような動画の観察下で運動イメージ想起を実施する課題を用いた。具体的には示指外転と内転が繰り返される動画の観察下において同じ運動遂行、あるいは運動イメージ想起を実施し、TMS の単発刺激を実施した。その結果、運動遂行時には拮抗筋と周辺筋の一部において背景筋電図が上昇するにも関わらず、皮質脊髓路興奮性が変化しないという結果が得られた。このことから、運動遂行時の拮抗筋あるいは一部の周辺筋においては、筋収縮の発生に寄与する神経機構と皮質興奮性を抑制させる神経機構の両者が関与した結果として、背景筋電図と皮質脊髓路興奮性変化が乖離するような結果につながった可能性があると考えられる。一方、運動イメージ想起時の拮抗筋においては皮質脊髓路興奮性が安静時と比較して有意に低下するという結果が得られた。すなわち、運動イメージ想起時の拮抗筋を支配する皮質脊髓路に対しては何らかの抑制性の入力が存在することを示唆する。

第 4 章で用いた単発磁気刺激による結果は、皮質脊髓路興奮性を反映するもので、皮質興奮性と脊髓興奮性のどちらが変化したかを明らかにすることはできない。そこで第 5 章では、第 4 章での成果を踏まえ、同様の課題を用いて随意運動、あるいは運動イメージ想起時の拮抗筋、周辺筋を支配する脊髓興奮性変化を明らかにすることを目的とした。結果として、随意運動時の拮抗筋や周辺筋において筋収縮を伴った脊髓興奮性の向上が認められた。よって、随意運動時の拮抗筋と一部の周辺筋では、TMS の影響を受けにくい運動野以外の活動に起因する筋収縮を伴った脊髓興奮性の向上が、皮質興奮性の抑制によって相殺された結果として、皮質脊髓路全体としての興奮性が変化しない結果につながったと考えられる。同様に運動イメージ想起においても拮抗筋、一部の周辺筋を支配する脊髓興奮性が上昇した。このことから、第 4 章において認められた運動イメージ想起時の拮抗筋を支配する皮質脊髓路興奮

性の抑制は、脊髄でなく皮質で生じている可能性が高いといえる。さらに、運動イメージ想起により一部の周辺筋において脊髄興奮性が向上するにも関わらず、皮質脊髄路興奮性が変化しなかったという結果が得られた。よって、その作用は弱いものの前述の拮抗筋で生じるような皮質興奮性の抑制が生じている可能性があると考ええる。

第6章では、第4, 5章より得られた運動遂行時ならびに運動イメージ想起時の拮抗筋を支配する皮質領域では抑制が生じるという仮説を説明するメカニズムとして SICI に着目し、第4, 5章と同様の課題時における二連発磁気刺激法を用いた検証を実施した。結果として、随意運動時の拮抗筋においても主動作筋と同様に SICI が減弱する傾向が認められた。このことから、運動遂行時の拮抗筋を支配する皮質領域に生じると想定された抑制に対して、SICI は関与しないことが示唆された。したがって、SICI 以外の抑制（例えば、短潜時求心性抑制）が関与する可能性があると考ええる。一方、運動イメージ想起時の拮抗筋においては SICI の変化は認められなかった。よって、運動遂行時と同様に運動イメージ想起時においても、拮抗筋を支配する皮質脊髄路興奮性の抑制に対して SICI は関与せず、それ以外の抑制機構が関与するものと考ええる。

本研究において得られた知見は、運動イメージ想起と随意運動の類似性、あるいは相違点という観点からヒトの運動制御機構に関わる新規的知見であるといえる。特に運動遂行時、運動イメージ想起時の拮抗筋において皮質興奮性の低下と脊髄興奮性の上昇という反対の興奮性変化を呈する可能性を示唆する知見は、運動の最終出力部である脊髄運動ニューロンプールに対する一次運動野とそれ以外の運動関連領域の役割の相違に関連する重要な神経科学的知見であると考ええる。また、この知見は、損傷部位の違いによる筋緊張や運動機能の相違といった臨床症状の病態を考慮する上でも興味深い知見である。今後、この皮質興奮性の抑制に関連する神経機構を同定することで、より直接的にこのメカニズムを検証するとともに、臨床症状との関連からもデータの蓄積が必要であると考ええる。

さらに、運動イメージ想起によって生じる拮抗筋を支配する皮質脊髄路興奮性低下は、随意運動遂行中には認められない運動イメージ想起に特異的な現象であり、運動イメージ想起の臨床応用の観点から興味深い。すなわち、この知見は、運動遂行時に主動作筋と拮抗筋が同時収縮しやすい高齢者や運動学習の初期過程、あるいは非選択的な皮質脊髄路興奮性上昇がその病態の一因と考えられているフォーカルハンドジストニアといった症例に対して、運動イメージ想起を応用するための理論的根拠の一つになり得る。今後、運動イメージ想起を用いた長期的な介入効果とそのメカニズムの解明、さらには症例での効果検証を重ねることで、運動イメージ想起を用いた介入の新たな活用方法の確立に貢献できると考える。

7-2：本研究の限界

一連の研究における限界として以下の五点が挙げられる。

まず一点目は、対象筋についてである。本研究では、主動作筋と拮抗筋として FDI、周辺筋として ADM を対象とした。よって、本研究で得られた効果

がそれ以外の筋においても得られるかは不明である。特に本研究の対象である手内筋と外在筋、あるいは下肢筋においては大きく機能的な役割が異なるため、今後更なる検証が必要である。

二点目として、協力者の年齢が挙げられる。本研究では平均 20 歳程度の若年健常者を対象としている。よって、本研究において得られた結果を一般化するには注意を要す。特に、高齢者は皮質抑制機構が低下していることが先行研究によって明らかにされている¹²⁸⁾。したがって、本研究で得られた運動遂行、運動イメージ想起における抑制性の神経活動を示唆する現象が高齢者でも得られるかは不明である。今後協力者の年齢による効果の相違を検討する必要があると考える。

三点目は、課題で用いた運動速度についてである。本研究で対象とした運動または運動イメージ想起の速度は 1 秒間ずつの示指外転と示指内転である。運動速度により、拮抗筋の筋活動開始のタイミングは大きく異なることが予測され、本研究結果に与える影響は大きいと考える。運動速度を変化させた際の更なるデータの蓄積が必要である。

四点目は、刺激タイミングについてである。本研究では動画中の示指の運動開始から終了までの中間地点で磁気刺激または電気刺激を実施した。よって、厳密に運動あるいは運動イメージ想起の中間地点での刺激となり得てはいない。しかしながら、運動遂行のみの課題であれば、実際の筋活動開始、あるいは関節角度変化を基準としたタイミングで刺激を行うことは可能であるが、運動イメージ想起課題ではこの方法を使用することはできない。よって、動画のタイミングに合わせた刺激タイミングの規定は本研究の目的を達成する上では妥当なものであったと考える。今後、この動画における示指運動の複数のタイミングに合わせて刺激を行うことで、神経活動の時系列での変化について調査する必要があると考える。

五点目は、TMS の刺激方法についてである。前述の通り、TMS によって生じる MEP、あるいはそれを構成する Decending Volley は刺激コイルの向きの影響を受ける^{41, 42, 48, 49)}。また、SICI の効果は刺激間隔によっても影響を受けることが示唆されている。よって、今後刺激コイルの向きや SICI の間隔に着目した検証が必要である。

謝辞

本論文は指導教員である茨城県立医療大学理学療法学科 大橋ゆかり教授の指導のもとに行われました。大橋ゆかり教授には、研究の計画、遂行から論文の作成に当たり終始的確かつ丁寧にご指導をいただきました。心より感謝申し上げます。

茨城県立医療大学理学療法学科 橘香織准教授には、副指導教員として暖かいご指導をいただき、深く感謝致します。

主査を務めていただきました茨城県立医療大学医科学センター 河野豊教授には実験方法上の課題、プレゼンテーションの方法等について丁寧にご指導いただきました。副査を務めていただいた茨城県立医療大学理学療法学科 富田和秀教授には、特に本研究の臨床応用の観点から重要なご示唆をいただきました。また、茨城県立医療大学医科学センター 角友起准教授には、論文の構成や神経生理学的観点から、実験の今後の方向性についてご指導いただきました。学外審査員を務めていただいた神奈川県立保健福祉大学理学療法専攻 菅原憲一教授には、本研究で用いた運動イメージ想起のメカニズム、経頭蓋磁気刺激の方法論等について示唆に富むご指導をいただきました。ご多忙中にも関わらず快く審査をお引き受けいただいた4名の先生方に深く感謝申し上げます。

慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 金子文成特任准教授には、学部時代から現在に至るまで変わらぬ熱心なご指導をいただきました。金子先生からは、研究者としての姿勢、在り方、考え方について身を持って学びました。魅力ある研究の世界へ導いていただいた金子先生に心より御礼申し上げます。

茨城県立医療大学の多くの学生には研究協力者として協力いただきました。長時間に渡る実験にご協力いただいたことに関し、心より感謝致します。

最後に、仕事や家事、育児の中で支え続けてくれた妻、綾美と、いつも無邪気な笑顔で力を与えてくれた陽人、日々人に感謝致します。

2018年3月4日
青山敏之

引用文献

- 1) Decety J, Grezes J. Neural mechanisms subserving the perception of human actions. *Trends Cogn Sci*. 1999;3(5):172-178.
- 2) Kaneko F, Murakami T, Onari K, Kurumadani H, Kawaguchi K. Decreased cortical excitability during motor imagery after disuse of an upper limb in humans. *Clinical neurophysiology*. 2003;114(12):2397-2403.
- 3) Case LK, Pineda J, Ramachandran VS. Common coding and dynamic interactions between observed, imagined, and experienced motor and somatosensory activity. *Neuropsychologia*. 2015; 79(Pt B):233-245.
- 4) Hanakawa T, Immisch I, Toma K, Dimyan MA, Van Gelderen P, Hallett M. Functional properties of brain areas associated with motor execution and imagery. *Journal of neurophysiology*. 2003;89(2):989-1002.
- 5) Hanakawa T, Dimyan MA, Hallett M. Motor planning, imagery, and execution in the distributed motor network: a time-course study with functional MRI. *Cerebral cortex*. 2008;18(12):2775-2788.
- 6) Ehrsson HH, Geyer S, Naito E. Imagery of voluntary movement of fingers, toes, and tongue activates corresponding body-part-specific motor representations. *Journal of neurophysiology*. 2003;90(5):3304-3316.
- 7) Kumru H, Soto O, Casanova J, Valls-Sole J. Motor cortex excitability changes during imagery of simple reaction time. *Experimental brain research*. 2008;189(3):373-378.
- 8) Facchini S, Muellbacher W, Battaglia F, Boroojerdi B, Hallett M. Focal enhancement of motor cortex excitability during motor imagery: a transcranial magnetic stimulation study. *Acta Neurol Scand*. 2002;105(3):146-151.
- 9) Kasai T, Kawai S, Kawanishi M, Yahagi S. Evidence for facilitation of motor evoked potentials (MEPs) induced by motor imagery. *Brain research*. 1997;744(1):147-150.
- 10) Stinear CM, Byblow WD. Modulation of corticospinal excitability and intracortical inhibition during motor imagery is task-dependent. *Experimental brain research*. 2004;157(3):351-358.
- 11) Fourkas AD, Avenanti A, Urgesi C, Aglioti SM. Corticospinal facilitation during first and third person imagery. *Experimental brain research*. 2006;168(1-2):143-151.
- 12) Mizuguchi N, Sakamoto M, Muraoka T, et al. The modulation of corticospinal excitability during motor imagery of actions with objects. *PloS one*. 2011;6(10):e26006.
- 13) Lebon F, Byblow WD, Collet C, Guillot A, Stinear CM. The modulation of motor cortex excitability during motor imagery depends on imagery quality. *The European journal of neuroscience*. 2012;35(2):323-331.
- 14) Park WH, Li S. No graded responses of finger muscles to TMS during motor imagery of isometric finger forces. *Neurosci Lett*. 2011;494(3):255-259.

- 15) Kaneko F, Hayami T, Aoyama T, Kizuka T. Motor imagery and electrical stimulation reproduce corticospinal excitability at levels similar to voluntary muscle contraction. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 2014;11:94.
- 16) Fourkas AD, Bonavolonta V, Avenanti A, Aglioti SM. Kinesthetic imagery and tool-specific modulation of corticospinal representations in expert tennis players. *Cerebral cortex*. 2008;18(10):2382-2390.
- 17) Liepert J, Neveling N. Motor excitability during imagination and observation of foot dorsiflexions. *J Neural Transm*. 2009;116(12):1613-1619.
- 18) Stinear CM, Byblow WD, Steyvers M, Levin O, Swinnen SP. Kinesthetic, but not visual, motor imagery modulates corticomotor excitability. *Experimental brain research*. 2006;168(1-2):157-164.
- 19) Hashimoto R, Rothwell JC. Dynamic changes in corticospinal excitability during motor imagery. *Experimental brain research*. 1999;125(1):75-81.
- 20) Fadiga L, Buccino G, Craighero L, Fogassi L, Gallese V, Pavesi G. Corticospinal excitability is specifically modulated by motor imagery: a magnetic stimulation study. *Neuropsychologia*. 1999;37(2):147-158.
- 21) Helm F, Marinovic W, Kruger B, Munzert J, Riek S. Corticospinal excitability during imagined and observed dynamic force production tasks: Effortfulness matters. *Neuroscience*. 2015;290:398-405.
- 22) Yahagi S, Shimura K, Kasai T. An increase in cortical excitability with no change in spinal excitability during motor imagery. *Perceptual and motor skills*. 1996;83(1):288-290.
- 23) Stinear CM, Byblow WD. Motor imagery of phasic thumb abduction temporally and spatially modulates corticospinal excitability. *Clinical neurophysiology*. 2003;114(5):909-914.
- 24) Sohn YH, Hallett M. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol*. 2004;56(4):595-599.
- 25) Sohn YH, Hallett M. Surround inhibition in human motor system. *Experimental brain research*. 2004;158(4):397-404.
- 26) Hoshiyama M, Kitamura Y, Koyama S, Watanabe S, Shimojo M, Kakigi R. Reciprocal change of motor evoked potentials preceding voluntary movement in humans. *Muscle & nerve*. 1996;19(2):125-131.
- 27) MacKinnon CD, Rothwell JC. Time-varying changes in corticospinal excitability accompanying the triphasic EMG pattern in humans. *J Physiol*. 2000;528(Pt 3):633-645.
- 28) Keller A. Intrinsic synaptic organization of the motor cortex. *Cerebral cortex*. 1993;3(5):430-441.
- 29) Beck S, Hallett M. Surround inhibition in the motor system. *Experimental brain research*. 2011;210(2):165-172.
- 30) Matsumura M, Sawaguchi T, Oishi T, Ueki K, Kubota K. Behavioral deficits induced by local injection of bicuculline and muscimol into the primate motor and premotor cortex. *Journal of neurophysiology*. 1991;65(6):1542-1553.

- 31) Ethier C, Brizzi L, Giguere D, Capaday C. Corticospinal control of antagonistic muscles in the cat. *The European journal of neuroscience*. 2007;26(6):1632-1641.
- 32) Jacobs KM, Donoghue JP. Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science*. 1991;251(4996):944-947.
- 33) Beck S, Schubert M, Richardson SP, Hallett M. Surround inhibition depends on the force exerted and is abnormal in focal hand dystonia. *J Appl Physiol*. 2009;107(5):1513-1518.
- 34) Beck S, Richardson SP, Shamim EA, Dang N, Schubert M, Hallett M. Short intracortical and surround inhibition are selectively reduced during movement initiation in focal hand dystonia. *The Journal of neuroscience*. 2008;28(41):10363-10369.
- 35) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-1107.
- 36) Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*. 2000;406(6792):147-150.
- 37) Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, et al. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol*. 1989;412:449-473.
- 38) Rossini PM, Burke D, Chen R, et al. 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. *Clinical neurophysiology*. 2015;126(6):1071-1107.
- 39) 松本英之, 宇川義一. 磁気刺激法の安全性に関するガイドライン. *臨床神経生理学*. 2011;39(1):34-45.
- 40) Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neurosci Lett*. 1996;210(1):45-48.
- 41) Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, et al. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1998;109(5):397-401.
- 42) Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, et al. The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Experimental brain research*. 2001;138(2):268-273.
- 43) Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. 1993;471:501-519.
- 44) Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, et al. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Experimental brain research*. 1998;119(2):265-268.

- 45) Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol.* 1997;498 (Pt 3):817-823.
- 46) Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, et al. Effects of lorazepam on short latency afferent inhibition and short latency intracortical inhibition in humans. *J Physiol.* 2005;564(Pt 2):661-668.
- 47) Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol.* 1996;40(3):367-378.
- 48) Hanajima R, Furubayashi T, Iwata NK, et al. Further evidence to support different mechanisms underlying intracortical inhibition of the motor cortex. *Experimental brain research.* 2003;151(4):427-434.
- 49) Fisher RJ, Nakamura Y, Bestmann S, Rothwell JC, Bostock H. Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. *Experimental brain research.* 2002;143(2):240-248.
- 50) Orth M, Snijders AH, Rothwell JC. The variability of intracortical inhibition and facilitation. *Clinical neurophysiology.* 2003;114(12):2362-2369.
- 51) Ortu E, Deriu F, Suppa A, Tolu E, Rothwell JC. Effects of volitional contraction on intracortical inhibition and facilitation in the human motor cortex. *J Physiol.* 2008;586(Pt 21):5147-5159.
- 52) 柳澤 信夫, 柴崎 浩. 臨床神経生理学. 医学書院 (東京), 2008 年: 92-95
- 53) Fisher MA. H reflexes and F waves. *Fundamentals, normal and abnormal patterns. Neurologic clinics.* 2002;20(2):339-360
- 54) Mastaglia FL, Carroll WM. The effects of conditioning stimuli on the F-response. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 1985;48(2):182-184.
- 55) Fisher MA. F-waves--physiology and clinical uses. *ScientificWorldJournal.* 2007;7:144-160.
- 56) Lin JZ, Floeter MK. Do F-wave measurements detect changes in motor neuron excitability? *Muscle & nerve.* 2004;30(3):289-294.
- 57) Cheney PD, Fetz EE, Palmer SS. Patterns of facilitation and suppression of antagonist forelimb muscles from motor cortex sites in the awake monkey. *Journal of neurophysiology.* 1985;53(3):805-820.
- 58) Shinoda Y, Zarzecki P, Asanuma H. Spinal branching of pyramidal tract neurons in the monkey. *Experimental brain research.* 1979;34(1):59-72.
- 59) Shinoda Y, Yokota J, Futami T. Divergent projection of individual corticospinal axons to motoneurons of multiple muscles in the monkey. *Neurosci Lett.* 1981;23(1):7-12.
- 60) Andersen P, Hagan PJ, Phillips CG, Powell TP. Mapping by microstimulation of overlapping projections from area 4 to motor units of the baboon's hand. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1975;188(1090):31-36.

- 61) Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Hess G, Donoghue JP. Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat Neurosci.* 1998;1(3):230-234.
- 62) Capaday C, Devanne H, Bertrand L, Lavoie BA. Intracortical connections between motor cortical zones controlling antagonistic muscles in the cat: a combined anatomical and physiological study. *Experimental brain research.* 1998;120(2):223-232.
- 63) Isomura Y, Harukuni R, Takekawa T, Aizawa H, Fukai T. Microcircuitry coordination of cortical motor information in self-initiation of voluntary movements. *Nat Neurosci.* 2009;12(12):1586-1593.
- 64) Donoghue JP, Sanes JN. Organization of adult motor cortex representation patterns following neonatal forelimb nerve injury in rats. *The Journal of neuroscience.* 1988;8(9):3221-3232.
- 65) Ziemann U, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *The Journal of neuroscience.* 1998;18(17):7000-7007.
- 66) Kagamihara Y, Tanaka R. Reciprocal inhibition upon initiation of voluntary movement. *Neurosci Lett.* 1985;55(1):23-27.
- 67) Day BL, Rothwell JC, Marsden CD. Transmission in the spinal reciprocal Ia inhibitory pathway preceding willed movements of the human wrist. *Neurosci Lett.* 1983;37(3):245-250.
- 68) Pierrot-Deseilligny E, Burke D. *The Circuitry of the human spinal cord.* Cambridge University Press (London), 2012: 486-496
- 69) Reynolds C, Ashby P. Inhibition in the human motor cortex is reduced just before a voluntary contraction. *Neurology.* 1999;53(4):730-735.
- 70) Bertolasi L, Priori A, Tinazzi M, Bertasi V, Rothwell JC. Inhibitory action of forearm flexor muscle afferents on corticospinal outputs to antagonist muscles in humans. *J Physiol.* 1998;511 (Pt 3):947-956.
- 71) Hortobagyi T, del Olmo MF, Rothwell JC. Age reduces cortical reciprocal inhibition in humans. *Experimental brain research.* 2006;171(3):322-329.
- 72) Beck S, Hallett M. Surround inhibition is modulated by task difficulty. *Clinical neurophysiology.* 2010;121(1):98-103.
- 73) Kang SY, Hallett M, Sohn YH. Synchronized finger exercise reduces surround inhibition. *Clinical neurophysiology.* 2012;123(11):2227-2231.
- 74) Shin HW, Sohn YH, Hallett M. Hemispheric asymmetry of surround inhibition in the human motor system. *Clinical neurophysiology.* 2009;120(4):816-819.
- 75) Sugawara K, Tanabe S, Higashi T, Suzuki T, Tsurumi T, Kasai T. Functional plasticity of surround inhibition in the motor cortex during single finger contraction training. *Neuroreport.* 2012;23(11):663-667.
- 76) Shin HW, Kang SY, Hallett M, Sohn YH. Reduced surround inhibition in musicians. *Experimental brain research.* 2012;219(3):403-408.

- 77) Ridding MC, Taylor JL, Rothwell JC. The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.* 1995;487 (Pt 2):541-548.
- 78) Liepert J, Classen J, Cohen LG, Hallett M. Task-dependent changes of intracortical inhibition. *Experimental brain research.* 1998;118(3):421-426.
- 79) Heise KF, Zimerman M, Hoppe J, Gerloff C, Wegscheider K, Hummel FC. The aging motor system as a model for plastic changes of GABA-mediated intracortical inhibition and their behavioral relevance. *The Journal of neuroscience.* 2013;33(21):9039-9049.
- 80) Jeannerod M. Mental imagery in the motor context. *Neuropsychologia.* 1995;33(11):1419-1432.
- 81) Jackson PL, Lafleur MF, Malouin F, Richards C, Doyon J. Potential role of mental practice using motor imagery in neurologic rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(8):1133-1141.
- 82) Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *Journal of neurophysiology.* 1980;43(1):118-136.
- 83) Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, et al. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *Journal of neurophysiology.* 1995;73(1):373-386.
- 84) Porro CA, Francescato MP, Cettolo V, et al. Primary motor and sensory cortex activation during motor performance and motor imagery: a functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of neuroscience.* 1996;16(23):7688-7698.
- 85) Roth M, Decety J, Raybaudi M, et al. Possible involvement of primary motor cortex in mentally simulated movement: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport.* 1996;7(7):1280-1284.
- 86) Abbruzzese G, Trompetto C, Schieppati M. The excitability of the human motor cortex increases during execution and mental imagination of sequential but not repetitive finger movements. *Experimental brain research.* 1996;111(3):465-472.
- 87) Kiers L, Fernando B, Tomkins D. Facilitatory effect of thinking about movement on magnetic motor-evoked potentials. *Electroencephalography and clinical neurophysiology.* 1997;105(4):262-268.
- 88) Rossini PM, Rossi S, Pasqualetti P, Tecchio F. Corticospinal excitability modulation to hand muscles during movement imagery. *Cerebral cortex.* 1999;9(2):161-167.
- 89) Stinear CM, Fleming MK, Byblow WD. Lateralization of unimanual and bimanual motor imagery. *Brain research.* 2006;1095(1):139-147.
- 90) Li S, Stevens JA, Rymer WZ. Interactions between imagined movement and the initiation of voluntary movement: a TMS study. *Clinical neurophysiology.* 2009;120(6):1154-1160.

- 91) Yahagi S, Kasai T. Facilitation of motor evoked potentials (MEPs) in first dorsal interosseous (FDI) muscle is dependent on different motor images. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;109(5):409-417.
- 92) Bonnet M, Decety J, Jeannerod M, Requin J. Mental simulation of an action modulates the excitability of spinal reflex pathways in man. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1997;5(3):221-228.
- 93) Hale BS, Raglin JS, Koceja DM. Effect of mental imagery of a motor task on the Hoffmann reflex. *Behavioural brain research*. 2003;142(1-2):81-87.
- 94) Li S, Kamper DG, Stevens JA, Rymer WZ. The effect of motor imagery on spinal segmental excitability. *The Journal of neuroscience*. 2004;24(43):9674-9680.
- 95) Aoyama T, Kaneko F. The effect of motor imagery on gain modulation of the spinal reflex. *Brain research*. 2011;1372:41-48.
- 96) Malouin F, Richards CL, Jackson PL, Lafleur MF, Durand A, Doyon J. The Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ) for assessing motor imagery in persons with physical disabilities: a reliability and construct validity study. *Journal of neurologic physical therapy : JNPT*. 2007;31(1):20-29.
- 97) 林司佳子, 長谷川善輝, 笠井達哉, 矢作晋. 運動イメージによる運動誘発電位の出現動態. 剣道の鍛錬者と非鍛錬者の運動誘発電位 (MEP) による検討. *体育学研究*. 2001;46(1):47-59.
- 98) Hayashi S, Shimura K, Kasai T. Rapid plastic changes of human primary motor cortex with repetitive motor practice and transcranial magnetic stimulation. *Perceptual and motor skills*. 2005;101(2):575-586.
- 99) Tremblay F, Leonard G, Tremblay L. Corticomotor facilitation associated with observation and imagery of hand actions is impaired in Parkinson's disease. *Experimental brain research*. 2008;185(2):249-257.
- 100) Malouin F, Richards CL, Desrosiers J, Doyon J. Bilateral slowing of mentally simulated actions after stroke. *Neuroreport*. 2004;15(8):1349-1353.
- 101) Yue G, Cole KJ. Strength increases from the motor program: comparison of training with maximal voluntary and imagined muscle contractions. *Journal of neurophysiology*. 1992;67(5):1114-1123.
- 102) Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *Journal of neurophysiology*. 1995;74(3):1037-1045.
- 103) Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2009;8(8):741-754.
- 104) Tamir R, Dickstein R, Huberman M. Integration of motor imagery and physical practice in group treatment applied to subjects with Parkinson's disease. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2007;21(1):68-75.
- 105) Wright DJ, Williams J, Holmes PS. Combined action observation and imagery facilitates corticospinal excitability. *Frontiers in human neuroscience*. 2014;8:951.

- 106) Sakamoto M, Muraoka T, Mizuguchi N, Kanosue K. Combining observation and imagery of an action enhances human corticospinal excitability. *Neuroscience research*. 2009;65(1):23-27.
- 107) Taube W, Mouthon M, Leukel C, Hoogewoud HM, Annoni JM, Keller M. Brain activity during observation and motor imagery of different balance tasks: An fMRI study. *Cortex*. 2015;64:102-114.
- 108) Wright CJ, Smith D. The effect of PETTLEP imagery on strength performance. *International Journal of Sport and Exercise Psychology*. 2009;7(1):18-31.
- 109) Sun L, Yin D, Zhu Y, et al. Cortical reorganization after motor imagery training in chronic stroke patients with severe motor impairment: a longitudinal fMRI study. *Neuroradiology*. 2013;55(7):913-925.
- 110) Aoyama T, Kaneko F, Ohashi Y, Nagata H. Surround inhibition in motor execution and motor imagery. *Neurosci Lett*. 2016;629:196-201.
- 111) Hasegawa Y, Kasai T, Kinoshita H, Yahagi S. Modulation of a motor evoked response to transcranial magnetic stimulation by the activity level of the first dorsal interosseous muscle in humans when grasping a stationary object with different grip widths. *Neuroscience Letters*. 2001;299:1-4.
- 112) Ikai T, Findley TW, Izumi S, et al. Reciprocal inhibition in the forearm during voluntary contraction and thinking about movement. *Electromyography and clinical neurophysiology*. 1996;36(5):295-304.
- 113) Shindo M, Harayama H, Kondo K, Yanagisawa N, Tanaka R. Changes in reciprocal Ia inhibition during voluntary contraction in man. *Experimental brain research*. 1984;53(2):400-408.
- 114) Tanaka R. Reciprocal Ia inhibition during voluntary movements in man. *Experimental brain research*. 1974;21(5):529-540.
- 115) Morita H, Petersen N, Christensen LO, Sinkjaer T, Nielsen J. Sensitivity of H-reflexes and stretch reflexes to presynaptic inhibition in humans. *Journal of neurophysiology*. 1998;80(2):610-620.
- 116) Slobounov S, Chiang H, Johnston J, Ray W. Modulated cortical control of individual fingers in experienced musicians: an EEG study. *Electroencephalographic study*. *Clinical neurophysiology*. 2002;113(12):2013-2024.
- 117) Slobounov S, Johnston J, Chiang H, Ray W. The role of sub-maximal force production in the enslaving phenomenon. *Brain research*. 2002;954(2):212-219.
- 118) Cowley PM, Clark BC, Ploutz-Snyder LL. Kinesthetic motor imagery and spinal excitability: the effect of contraction intensity and spatial localization. *Clinical neurophysiology*. 2008;119(8):1849-1856.
- 119) Stinear CM, Byblow WD. Role of intracortical inhibition in selective hand muscle activation. *Journal of neurophysiology*. 2003;89(4):2014-2020.
- 120) Voller B, St Clair Gibson A, Dambrosia J, et al. Short-latency afferent inhibition during selective finger movement. *Experimental brain research*. 2006;169(2):226-231.

- 121) Voller B, St Clair Gibson A, Lomarev M, et al. Long-latency afferent inhibition during selective finger movement. *Journal of neurophysiology*. 2005;94(2):1115-1119.
- 122) Kassavetis P, Hoffland BS, Saifee TA, et al. Cerebellar brain inhibition is decreased in active and surround muscles at the onset of voluntary movement. *Experimental brain research*. 2011;209(3):437-442.
- 123) Beck S, Shamim EA, Richardson SP, Schubert M, Hallett M. Inter-hemispheric inhibition is impaired in mirror dystonia. *The European journal of neuroscience*. 2009;29(8):1634-1640.
- 124) Houdayer E, Beck S, Karabanov A, Poston B, Hallett M. The differential modulation of the ventral premotor-motor interaction during movement initiation is deficient in patients with focal hand dystonia. *The European journal of neuroscience*. 2012;35(3):478-485.
- 125) Rosenkranz K, Rothwell JC. Differential effect of muscle vibration on intracortical inhibitory circuits in humans. *J Physiol*. 2003;551(Pt 2):649-660.
- 126) Takemi M, Masakado Y, Liu M, Ushiba J. Event-related desynchronization reflects downregulation of intracortical inhibition in human primary motor cortex. *Journal of neurophysiology*. 2013;110(5):1158-1166.
- 127) Tanaka R. Reciprocal Ia inhibition and voluntary movements in man. *Progress in brain research*. 1976;44:291-302.
- 128) Peinemann A, Lehner C, Conrad B, Siebner HR. Age-related decrease in paired-pulse intracortical inhibition in the human primary motor cortex. *Neurosci Lett*. 2001;313(1-2):33-36.

博士論文に関連する研究業績

原著論文

- 1) Aoyama T., Kaneko F. The effect of motor imagery on gain modulation of the spinal reflex. Brain Res. 2011 Feb 4;1372:41-8
- 2) Aoyama T., Kaneko F., Hayami T., Shibata E. The effects of kinesthetic illusory sensation induced by a visual stimulus on the corticomotor excitability of the leg muscles. Neurosci Lett. 2012 Apr 11;514(1):106-9
- 3) Kaneko F, Hayami T, Aoyama T, Kizuka T. Motor imagery and electrical stimulation reproduce corticospinal excitability at levels similar to voluntary muscle contraction. J Neuroeng Rehabil. 2014 Jun 5;11(1):94.
- 4) 青山敏之, 金子文成, 澤田辰徳, 速水達也, 青木信裕: ロボティックデバイスによる脳梗塞症例の上肢運動失調評価とその回復過程, 理学療法学 41(7): 447~454, 2014
- 5) Kaneko F, Shibata E, Hayami T, Nagahata T, Aoyama T: The association of motor imagery and kinesthetic illusion prolongs the effect of transcranial direct current stimulation on corticospinal tract excitability, Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation 2016 13:36
- 6) Aoyama T, Kaneko F, Ohashi Y, Nagata F: Surround inhibition in motor execution and motor imagery. Neurosci Lett. 2016 Aug 26: 629

学会発表

- 1) 青山 敏之, 金子 文成, 大橋 ゆかり: 運動遂行と運動イメージ想起がもたらす皮質脊髄路への抑制性入力の違い, 第 51 回日本理学療法学術大会 (札幌) 2016 年 5 月
- 2) 青山 敏之, 金子 文成, 大橋 ゆかり: 運動イメージ想起によって拮抗筋を支配する皮質・脊髄に生じる興奮性変化, 第 10 回 Motor Control 研究会 (横浜) 2016 年 9 月