

[研究助成 (C)]

上一下肢間の協調運動の巧拙による差異の検証と脳刺激による 協調運動能力への介入

Verification of differences in coordination skills between upper and lower limbs and intervention for
the interlimb coordination ability by non-invasive brain stimulation

2207003



研究代表者	東京大学 大学院総合文化研究科	博士後期 課程	加 藤 辰 弥
共同研究者	東京大学 大学院総合文化研究科	教 授	中 澤 公 孝
	東京大学 大学院総合文化研究科	博士前期 課程	石 川 慶 一

[研究の目的]

上肢と下肢を同時に制御することで一つの動作目標を達成する上一下肢協調は、日常生活やスポーツ場面において欠かせない。上一下肢協調能力の低下は、日常生活の質を低下させることが報告されている (Rahman et al. 2008; Zwicker et al. 2013)。そのため、上一下肢協調に関わる神経活動を明らかにすることは、ヒトの四肢運動を制御する中枢神経系の働きの解明に繋がるだけでなく、人々がより生活や運動を楽しむための素地としての上一下肢協調トレーニングやリハビリテーション手法の開発に繋がる点においても重要である。

従来、上一下肢協調は、同位相または逆位相で手関節と足関節を屈曲伸展する律動運動課題 (Swinnen and Carson 2002) や上肢と下肢を同時に瞬発的に動かす反応課題 (Gooijers et al. 2021; Van Hoornweder et al. 2022) を用いて調べられてきた。しかし、これらの課題は日常生活やスポーツ場面で多く見られる継続的かつ柔軟な上肢と下肢の力調整 (e. g., 片足立をしながらの靴下の着用, 車の運転) という上一下肢協調の側面を含まない。したがって、本研究は、上一下肢協調の神経基盤を解明するために、上肢と下肢の継続的かつ柔軟な力調整を要する運

動課題を作成することを目的とした。加えて、その課題中の脳活動を計測することで上一下肢協調の巧拙に関わる脳活動を明らかにすることを目的とした。最終目標として、上一下肢協調能力の獲得をアシストする非侵襲的脳刺激手法を提案することを見据えている。

[研究の内容, 成果]

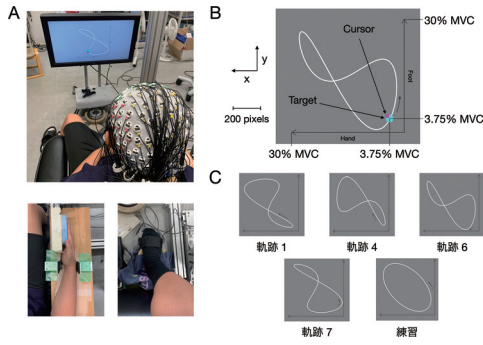
1. 方法

1-1. 実験参加者

神経疾患の既往歴がない 23 名の右利き健康成人 (年齢 20.7 ± 3.2 歳, 男性 18 名, 女性 5 名) が実験に参加した。

1-2. 実験セットアップ

参加者はモニター (NEC Multisync V321; 32-in., 1366×738 pixels, 30 Hz) から 120 cm 離れて椅子に座った。右腕は回内して木製の肘置きの上に置かれ、掌の側に歪みゲージ (LCB 03K025L, A&D Company Ltd, Tokyo, Japan) が設置された。右足は歪みゲージの上に置かれ、バンドで 90 度の足関節角度に固定された (図 1A)。歪みゲージはデータ収録機器によって 1,000 Hz でサンプリングされた (USB-6361, National Instruments, TX, USA)。モニターには、MATLAB (MathWorks, Natick, MA,



(A) 実験セットアップ。(B) 協調運動課題の図式。手関節屈曲によってカーソルが左に動き、足関節背屈によってカーソルは上に動く。ターゲットは最大随意収縮力 (MVC) の 3.75% の地点からスタートし、白線を一周する。(C) 本試行と練習試行のターゲットの軌跡。軌跡 2, 3, 5, 8 はそれぞれ、軌跡 1, 4, 6, 7 の逆回りであった。

図 1 実験セットアップと運動課題

USA) 上で動作する Psychtoolbox 3 (Brainard 1997; Pelli 1997; Kleiner et al. 2007) で制御された視覚刺激が表示された。

運動課題の前に手関節屈曲と足関節背屈の最大随意収縮力 (maximum voluntary contraction: MVC) を計測した。両関節とも、参加者は関節角度が変わらぬよう力を発揮し、2 回の 3 秒間力発揮の平均をその人の MVC とした。参加者の頭部には 127 ch 脳波計が被せられ、運動課題中の脳波が計測された (図 1A)。

1-3. 運動課題

運動課題は、白線に沿って動くターゲット (シアン色、直径 15°) の中に点カーソル (黒またはマゼンダ色、直径 7.5°) をできる限り収め続ける、というものであった。カーソルは手関節屈曲と足関節背屈の力で動き、手関節屈曲が水平方向 (左が正)、足関節背屈が垂直方向の移動に対応した (上が正) (図 1B)。カーソルの中心がターゲット内にあると、カーソルは黒色からマゼンダ色になった。ターゲットの中にカーソルが 1 秒間入るとターゲットは動き出した。ターゲットは、手関節屈曲と足関節背屈の 3.75% MVC の地点からスタートし、0-30% MVC の間で 6.7 秒かけて白線を一周した (図 1B)。ターゲットの動きは以下の式によって制御された。

$$x_t = \cos(h_{1x}\omega t + \phi_x) + \cos(h_{2x}\omega t - \pi)$$

$$y_t = \sin(h_{1y}\omega t + \phi_y) + \sin(h_{2y}\omega t - \pi/2)$$

同じスタート地点から始まる 8 つの軌跡が用いられた。半数の軌跡はもう半数の軌跡の逆回りであった (図 1C)。各軌跡のパラメータは表 1 に記す。

表 1 ターゲット軌跡のパラメータ

軌跡	h_{1x}	$\phi_x (^{\circ})$	h_{2x}	h_{1y}	$\phi_y (^{\circ})$	h_{2y}
1	1	-120	2	1	-30	1
2	1	120	2	1	-150	1
3	1	120	1	1	-150	2
4	1	-120	1	1	-30	2
5	2	120	1	1	-30	1
6	2	-120	1	1	-150	1
7	1	120	1	2	-30	1
8	1	-120	1	2	-150	1
練習	1	120	1	1	-30	1

参加者がカーソル操作と試行の流れを理解するために、単純な楕円軌跡を用いた練習試行が 1 回だけ本試行の前に行われた (図 1C)。参加者は休息を挟みながら 8 試行を 18 セット繰り返した。

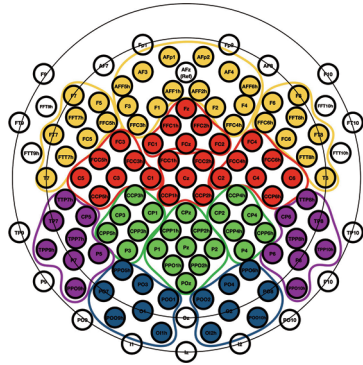
1-4. 解析

運動課題の成績は、ターゲット周回中のターゲットとカーソルの中心間の距離をエラーとして評価した。18 セットは 6 セットごとに分割し、最初の 6 セットを学習初期、最後の 6 セットを学習後期として解析した。また、課題の学習過程を定量化するため、学習曲線に対して指数関数 $[y = a + b \cdot e^{-cx}]$ のフィッティングを行った。 a は課題成績のプラトー、 $a + b$ は初期エラー、 c は学習速度を反映する。

脳波解析は解析ソフト EEGLAB (Delorme and Makeig 2004) のコードを元に、MATLAB 上で行った。フィルター処理の後、試行開始 1 秒前から 8 秒後までの区間の脳波を抽出し、独立成分分析によって眼球運動や筋電位など脳活動ではない成分を除外した。最後に全電極の平均電位による基準化を行い、試行開始 0.5 秒後から 6.5 秒後を抽出した。最後に、体積伝導効果を逡減するため、CSD toolbox による補正を行った (Perrin et al. 1989; Kayser and Tenke

2006)。

得られた脳波から、パワースペクトル密度 (Power spectral density: PSD) を算出した。特に、 θ (4-8 Hz), α (9-13 Hz), β (14-30 Hz), γ (31-45 Hz) の周波数帯の PSD を算出した。また、運動課題成績との相関解析のために、電極を 14 の関心領域に分類し、各領域の PSD を算出した。



prefronto-central and prefrontal right and left areas (黄); fronto-central, central right and left, and central areas (赤); parieto-central and parietal right and left areas (緑); temporal right and left areas (紫); and occipital right and left areas (紺)

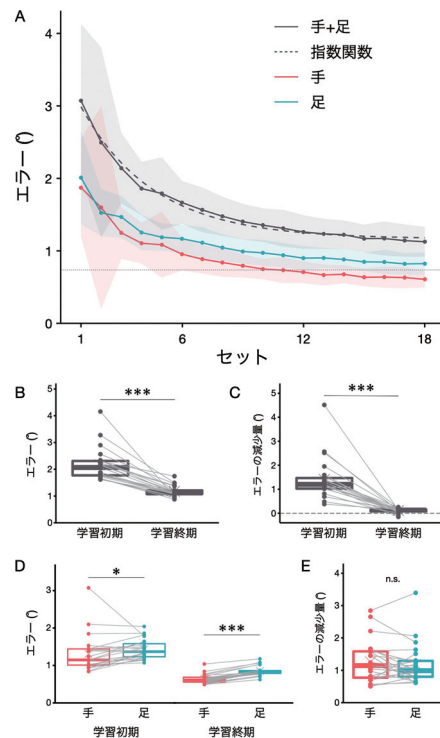
図2 電極配置と14の関心領域

2. 結果

2-1. 運動課題

18セットを通して全ての参加者において課題成績の向上がみられた (図3A; セット1: $3.1 \pm 1.1^\circ$, セット18: $1.1 \pm 0.2^\circ$, $p < 0.001$)。特に、学習終期に比べて学習初期でエラーが多く (図3B; 学習初期: $2.2 \pm 0.6^\circ$, 学習終期: $1.2 \pm 0.2^\circ$, $p < 0.001$)、6セットを通じてエラーが大きく減少した学習初期に対して学習終期ではほとんどエラーは減少しなかった (図3C; 学習初期: $1.4 \pm 0.9^\circ$, 学習終期: $0.1 \pm 0.1^\circ$, $p < 0.001$)。これらの結果は、学習初期に上-下肢協調能力が急速に向上したことを示唆する。

手と足では、学習初期と終期の両方において、手のほうがエラーが少なかった (図3D; 学習初期: [手] $1.3 \pm 0.5^\circ$ [足] $1.4 \pm 0.3^\circ$, $p = 0.011$, 学習終期: [手] $0.6 \pm 0.1^\circ$ [足] $0.9 \pm 0.1^\circ$, $p < 0.001$)。しかし、18セットを通じたエラーの減少量は手と足で有意差はなかった (図3E;



(A) 18セットを通じての課題成績。(B) 学習初期と終期のエラー。(C) 学習初期と終期の6セットを通じてのエラー減少量。(D) 手と足のエラー。(E) 手と足の18セットを通じてのエラーの減少量。

図3 運動課題成績

手: $1.3 \pm 0.6^\circ$, 足: $1.2 \pm 0.6^\circ$, $p = 0.48$)。すなわち、上肢と下肢において並行した制御能力の向上がみられた。

2-2. 脳波

図4に学習初期と終期の Power Spectrum Density (PSD) マップと、初期と終期の PSD の差の t 値を示す。 θ 帯は、学習初期に左前頭前野から前頭葉中央部のパワーが高まっていた。 α 帯は、学習初期に右頭頂と後頭中央のパワーが低かった。 β 帯は、学習初期に右側頭のパワーが高まっていた。 γ 帯は、学習初期に頭頂、側頭、後頭のパワーが高まっていた。学習初期と終期におけるこれらの PSD の差は、上-下肢協調能力の獲得やその遂行に関わる脳活動を反映する。

加えて、上-下肢協調運動能力と脳波の関係を調べるため、学習初期のエラーとエラーの減少量、学習曲線における学習速度(c)と初期エラー($a+b$)に対する学習初期の PSD の相関、学習終期のエラーと学習曲線におけるプラトー

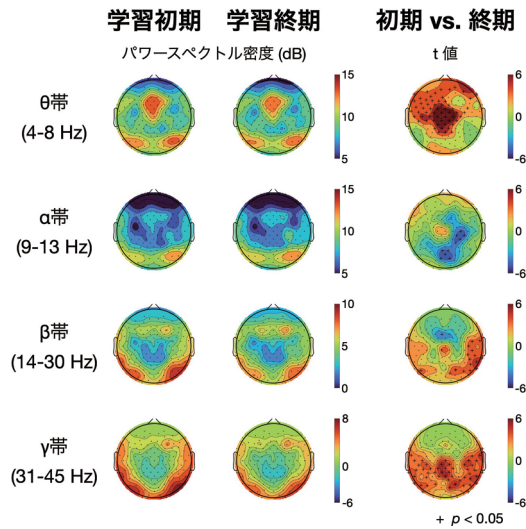


図4 パワースペクトル密度 (PSD) マップ

表2 運動課題成績と PSD の相関

		θ帯	
		Spearman's r	p value
学習速度(c) との相関	central left	0.558	0.0485
	parietal left	0.572	0.0390
初期エラー(a+b) との相関	prefrontal right	0.590	0.0318

(a) に対する学習終期の PSD の相関を調べた。有意であった相関関係を表2に示す。学習速度と central left, parietal left の学習初期の θ 帯パワーに正の相関がみられた。すなわち、学習初期に左感覚運動野の θ 帯パワーが高い人ほど上一下肢協調課題の学習速度が速かった。また、初期エラーと prefrontal right の学習初期の θ 帯パワーに正の相関がみられた。これは、新規な上一下肢協調運動への適応能力が低い人ほど右前頭前野の θ 帯のパワーが高いことを示す。

運動学習では対側感覚運動野の β 帯の活動との相関が多く報告されているものの、本研究では θ 帯パワーと運動学習速度に相関がみられた。先行研究では、 θ 帯の対側運動野の運動課題中 θ 帯パワーが高い人ほどピンチフォース学習の上達が大きいたことが報告されている (van der Cruysen et al. 2021)。また、系列反応課題の運動学習中に θ 帯のパワー増大が大きいパーキンソン病の患者ほど学習を保持できなかった

(Meissner et al. 2018)。これらの結果と同様に、上一下肢協調能力の獲得には対側 θ 帯の活動が重要であることが示唆された。

また、課題開始直後のエラーと右前頭前野の θ 帯パワーに正の相関がみられた。右前頭前野は運動の抑制や脱力との関係が報告されている (Krämer et al. 2013; Spraker et al. 2009)。すなわち、右前頭前野の活動が大きいほど、運動の抑制を要していることを示す。したがって、新規な上一下肢協調運動への適応が低い人では不要な運動を抑制するために右前頭前野の θ 帯パワーが高まっていることが推察される。

[今後の研究の方向, 課題]

本研究では、上一下肢協調の巧拙による神経活動の差異を検証するために、上肢と下肢の力調整課題を作成した。上肢と下肢において並行した制御能力の向上がみられたものの、本運動課題が、上肢と下肢の協調ではなく両者の独立した制御により達成されていた可能性は残る。従って、力によってカーソルが動く割合 (ゲイン) を上肢または下肢のどちらか一方において途中で変更した際に、上肢と下肢の双方にその影響が出るのか、あるいはゲインが変更された肢にのみ適応が生じるのかなどを検証することで、本運動課題が、上肢と下肢の協調により達成されていることを明確にする必要がある。また、本研究の最終目標として掲げた上一下肢協調能力への非侵襲的脳刺激手法による介入にも着手したい。学習中の対側感覚運動野の θ 帯の活動が高いほど、上一下肢協調能力の学習速度が速かった。ゆえに、経頭蓋交流電気刺激を用いて対側感覚運動野を θ 帯のリズムで刺激することが上一下肢協調の学習速度を早める可能性がある。このように、本研究成果を上一下肢協調能力を高めるトレーニングやリハビリテーション手法の新たな提案に繋げていく。

[参考文献]

- ・ Brainard DH (1997) The Psychophysics Toolbox. *Spat Vis* 10: 433-436.
- ・ Delorme A, Makeig S (2004) EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 134: 9-21.
- ・ Gooijers J, De Luca A, Zivari Adab H, et al (2021) Indices of callosal axonal density and radius from diffusion MRI relate to upper and lower limb motor performance. *Neuroimage* 241: 118433.
- ・ Kayser J, Tenke CE (2006) Principal components analysis of Laplacian waveforms as a generic method for identifying ERP generator patterns: II. Adequacy of low-density estimates. *Clin Neurophysiol* 117: 369-380.
- ・ Krämer UM, Solbakk A-K, Funderud I, et al (2013) The role of the lateral prefrontal cortex in inhibitory motor control. *Cortex* 49: 837-849.
- ・ Meissner SN, Krause V, Südmeyer M, et al (2018) The significance of brain oscillations in motor sequence learning: Insights from Parkinson's disease. *NeuroImage Clin* 20: 448-457.
- ・ Pelli DG (1997) The VideoToolbox software for visual psychophysics: transforming numbers into movies. *Spat Vis* 10: 437-442.
- ・ Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echallier JF (1989) Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 72: 184-187.
- ・ Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M (2008) Quality of life in Parkinson's disease: The relative importance of the symptoms. *Mov Disord* 23: 1428-1434.
- ・ Spraker MB, Corcos DM, Vaillancourt DE (2009) Cortical and Subcortical Mechanisms for Precisely Controlled Force Generation and Force Relaxation. *Cereb Cortex* 19: 2640-2650.
- ・ Swinnen S, Carson R. (2002) The control and learning of patterns of interlimb coordination: past and present issues in normal and disordered control. *Acta Psychol (Amst)* 110: 129-137.
- ・ van der Cruysen J, Manoochehri M, Jonker ZD, et al (2021) Theta but not beta power is positively associated with better explicit motor task learning. *Neuroimage* 240: 118373.
- ・ Van Hoornweder S, Mora DAB, Depestele S, et al (2022) Age and Interlimb Coordination Complexity Modulate Oscillatory Spectral Dynamics and Large-scale Functional Connectivity. *Neuroscience* 496:

1-15.

- ・ Zwicker JG, Harris SR, Klassen AF (2013) Quality of life domains affected in children with developmental coordination disorder: a systematic review. *Child Care Health Dev* 39: 562-580.

[成果の発表, 論文など]

学術雑誌等に発表した論文

- [1] **Kato T**, Sasaki A, and Nakazawa K. "Disinhibition of short-latency but not long-latency afferent inhibition of the lower limb during upper-limb muscle contraction." *NeuroReport*, 2023, in press.
- [2] **Kato T**, Sasaki A, Kaneko N, Endo N, Yuasa A, Milosevic M, Watanabe K, and Nakazawa K. "Corticospinal excitability and somatosensory information processing of the lower limb muscle during upper limb voluntary or electrically induced muscle contractions." *European Journal of Neuroscience*, 2022: 55(7), 1810-1824.

国際会議における発表

- [3] **Kato T**, Sasaki A, Ishikawa K, and Nakazawa K. "Changes in interlimb corticospinal facilitation between upper and lower limbs after interlimb coordination task" *Neural Control of Movement (NCM)*, Dublin, Ireland, July 2022. (ポスター発表)
- [4] **Kato T**, Kaneko N, Sasaki A, Yamaguchi A, and Nakazawa K. "Effects of remote muscle contractions on sensorimotor integration." *FENS Virtual Forum*, online, July 2020. (ポスター発表)

国内学会・研究会における発表

- [5] **Kato T**, Sasaki A, and Nakazawa K. "Short- and long-latency afferent inhibition in the motor cortex and spinal cord by peripheral somatosensory stimulation in the lower limb." *The 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society*, Okinawa, June-July 2022. (ポスター発表)
- [6] 加藤辰弥, 佐々木睦, 中澤公孝. 「体性感覚誘発電位と運動皮質内求心性抑制を指標とした上-下肢間感覚運動統合」第 15 回 Motor Control 研究会, online, 2021 年 9 月. (ポスター発表)
- [7] **Kato T**, Kaneko N, Yamaguchi A, and Nakazawa K. "Effects of the upper-limb voluntary and involuntary contractions on the corticospinal tract and the somatosensory cortex of the lower-limb." *The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society*, online, July 2020. (Short movie)