

博士論文

脳梁を介したヒト運動機能調節の
経頭蓋磁気刺激法による解明

堤 涼 介

脳梁を介したヒト運動機能調節の
経頭蓋磁気刺激法による解明

東京大学大学院 医学系研究科 脳神経医学専攻 神経内科学

指導教員：辻 省次 教授

申請者：堤 涼介

目 次

【要旨】	3
【略語一覧】	4
【序文】	5
1. 脳梁について.....	5
2. 経頭蓋磁気刺激について.....	7
3. 本研究の実験構成.....	14
【第1章】 軽度認知機能障害における大脳半球運動野間抑制の減少	18
[目的]	19
[方法]	21
[結果]	26
[考察]	31
【第2章】 大脳半球運動野間抑制と感覚入力による運動野抑制の相互作用とその刺激強度依存性	36
[目的]	37
[方法]	39
[結果]	48
[考察]	58
【第3章】 一次運動野反復単相性4連発経頭蓋磁気刺激（QPS）による対側一次運動野への長期効果誘導と大脳半球運動野間調節への影響	63
[目的]	64
[方法]	68
[結果]	78
[考察]	88
【結論】	95
【引用文献】	98
【倫理面への配慮】	115
【謝辞】	116

【要旨】

ヒトにおける脳梁を介した両側一次運動野（M1）間の機能調節に注目し、経頭蓋磁気刺激法（TMS）を用いて非侵襲的に分析した。まず、軽度認知機能障害患者において、両側 M1 間の抑制機能（IHI）が異常であることを示した。これは感覚入力による M1 抑制（SAI）の異常とは独立した変化であった。次に、健康人で IHI と SAI は相互に抑制することを明らかにした。さらに、反復 TMS による脳可塑性変化が対側半球にも誘導されることを示し、これは脳梁を介した抑制系・促通系両方の調節機構の変化を伴っていた。以上、ヒトの脳梁を介した M1 間の連絡が重要な皮質間調節の一つであり、神経可塑性機能にも関わることを明らかにした。

【略語一覧】

AD; Alzheimer's disease アルツハイマー病
AMT; active motor threshold 収縮時運動閾値
CCS; contralateral conditioning stimulus 対側半球からの条件刺激
CS; conditioning stimulus 条件刺激
CMCT; central motor conduction time 中枢伝導時間
FDI; first dorsal interosseous muscle 第一背側骨間筋
ICF; intracortical facilitation 皮質内促通
IHF; interhemispheric facilitation 大脳半球運動野間促通
IHI; interhemispheric inhibition (transcallosal inhibition) 大脳半球運動野間抑制
ISI; interstimulus interval 刺激間隔
LICI; long-interval intracortical inhibition 長潜時皮質内抑制
LIHI; long-latency interhemispheric inhibition 長潜時大脳半球運動野間抑制
LTD; long-term depression 長期抑圧
LTP; long-term potentiation 長期増強
M1; primary motor cortex 一次運動野
MCI; mild cognitive impairment 軽度認知機能障害
MEP; motor evoked potential 運動誘発電位
MNS; median nerve stimulation 正中神経刺激
MSO; maximum stimulus output 機械の最大出力値
PAS; paired associative stimulation 連合対刺激
QPS; quadripulse TMS 反復単相性4連発経頭蓋磁気刺激
RMT; resting motor threshold 安静時運動閾値
rTMS; repetitive TMS 反復経頭蓋磁気刺激
SAI; short-latency afferent inhibition 感覚入力による一次運動野抑制
SICF; short-interval intracortical facilitation 短潜時皮質内促通
SICI; short-interval intracortical inhibition 短潜時皮質内抑制
SIHI; short-latency interhemispheric inhibition 短潜時大脳半球運動野間抑制
ST; sensory threshold 感覚閾値
TBS; theta burst stimulation シータバースト刺激
TMS; transcranial magnetic stimulation 経頭蓋磁気刺激
TS; test stimulation 試験刺激

【序文】

1. 脳梁について

ヒトの脳神経系において脳梁は左右の大脳半球をつなぐ最大の線維であり、多くの脳機能において重要な役割を果たしていると考えられる（図1）[1]。脳梁を構成する線維の多くは左右の半球の相同する部分をつなぎ、左右半球間の機能調節に役立っていると考えられている。脳梁を通る神経線維は、大部分が大脳皮質の III 層に存在する錐体細胞に由来し、多くの終末は興奮性のグルタミン酸を神経伝達物質とした asymmetric type のシナプスを形成している。動物実験では、終末のシナプスは NMDA 受容体と非 NMDA 受容体の両方に働き、脳梁の活動により単シナプス性の興奮性シナプス後電位を誘発することが多いが、中には終末シナプス周囲の抑制性介在ニューロンを介して二シナプス性に抑制

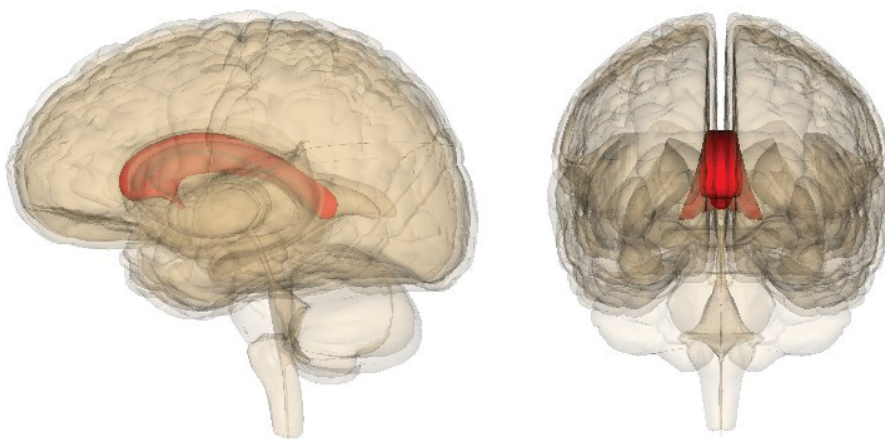


図1 ヒトの脳梁の概観

(BodyParts3D, © 1998 ライフサイエンス統合データベースセンター licensed under CC表示 継承2.1 日本)

性シナプス後電位を誘発することがあると知られている[2]。

左右の脳半球間の連絡は機能的に重要であり、脳梁の離断症候群では左手の失行を始めとした高次機能障害が生じる。脳梁を介した一次運動野間の連絡機能は、左右の協調運動などに関わっていると考えられるが、臨床症状として捉えられることは少なく、検査法もあまりない。また、神経疾患では、多発性硬化症、脳血管障害、腫瘍などで脳梁に病変が見られるほか、脳梁菲薄化を伴う痙性対麻痺や筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病（Alzheimer's disease、以下 AD）などの神経変性疾患でも脳梁の異常が知られている。

本研究では、ヒトにおいて脳梁を介した運動機能調節はどうなっているのかという点に興味を持ち、特に一次運動野（primary motor cortex、以下 M1）間の連絡に注目した。脳梁を介した抑制機能などの運動機能調節については、動物をはじめ[3]、ヒトでもその機能が研究されているが[4, 5]、これらがヒトの脳でどのように働き、中枢神経疾患でどのような障害が生じるかについては、ヒトに対する介入的研究の制約から未解明の点が多い。そこで本研究では、ヒトの神経細胞を非侵襲的に刺激できる経頭蓋磁気刺激（transcranial magnetic stimulation、以下 TMS）の手法を用いて、脳梁を介したヒト運動機能調節について解明することを目指した。

2. 経頭蓋磁気刺激について

TMS はヒト大脳皮質の神経細胞を非侵襲的に刺激する方法である。急速に変化する電流をコイル内に流すことによって、誘導磁場の変化を介して脳内に渦電流を惹起し、神経細胞を電氣的に刺激することができる（図 2、図 3） [6]。頭皮上から直接高圧電気刺激をおこなっても神経細胞を刺激することができるが、強い痛みを伴うため応用しにくい。一方、TMS では刺激に伴う痛みがほとんどなく、臨床応用に向いている点が特徴であり、ヒトにおける神経活動を測定する重要な手法の一つとなっている。

Barker は手の M1 を TMS で刺激して手内筋より初めて運動誘発電位（motor evoked potential、以下 MEP）を記録した[7]。TMS により MEP が誘発される機序は、主として M1 内の介在ニューロンが刺激され、興奮性シナプスを介して間接的に錐体細胞が刺激され、皮質脊髄路を通過して筋を収縮するものと考えられ



図 2 経頭蓋磁気刺激装置

左：刺激装置本体、右：8 の字型コイル

ている。ヒトで硬膜外電極を用いて記録すると、TMS 後には、錐体細胞の軸索を直接刺激したと考えられる D-wave (direct wave) とよばれる下行電位よりも遅い潜時の、間接的に錐体細胞が刺激されて誘発された I-wave (indirect waves) が約 1.5 ms 間隔で複数記録される[8]。このように、皮質内でシナプスを介した反応であるため、TMS により誘発される MEP 振幅は M1 内の興奮性の変化を間接的に反映し、抑制や促通の指標になると考えられている。

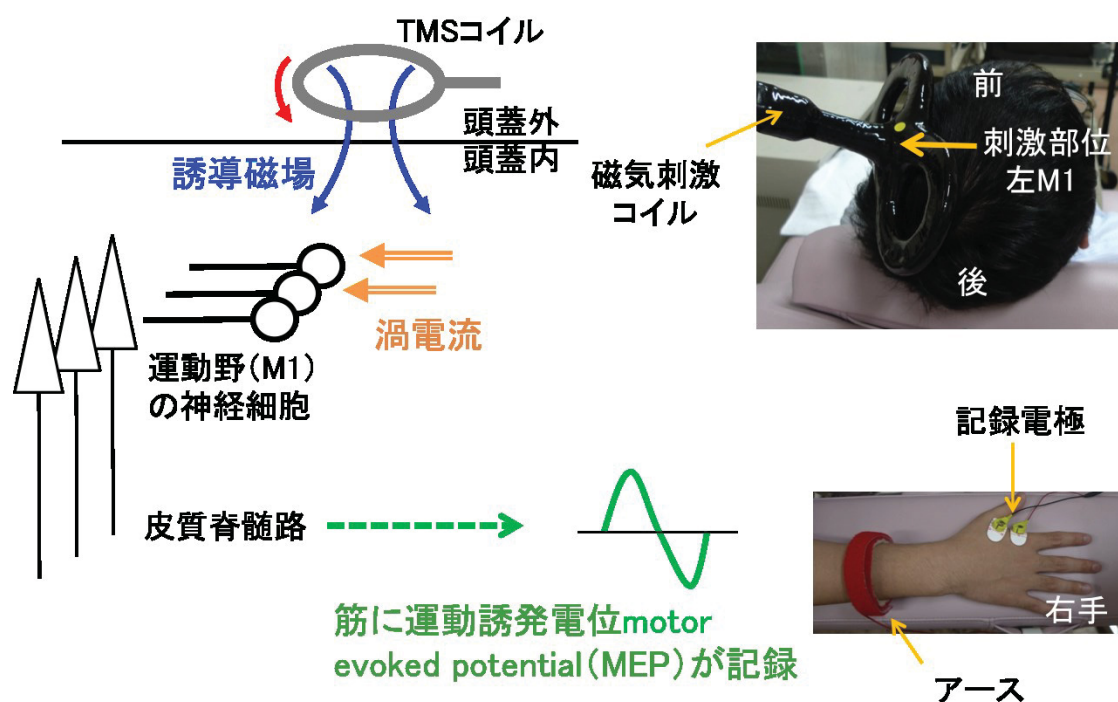


図3 経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位記録の機序

- 1 頭蓋外においた TMS コイルに、持続の短い電流が流れる。
- 2 誘導磁場がコイルに垂直な方向に生じ、頭蓋骨を通じて頭蓋内に達する。
- 3 誘導磁場の急激な時間変化により、脳内に渦電流が惹起される。
- 4 神経細胞が刺激され、皮質脊髄路を通過して筋に運動誘発電位が記録される。

TMS を用いた実験では、種々の条件刺激を与えたあとの MEP の振幅の変化を調べることで、条件刺激の M1 への影響を調べる conditioning-test paradigm とよばれる方法が広く用いられている。具体的には、M1 への単発 TMS による試験刺激 (test stimulus、以下 TS) による MEP 振幅を、M1 への単発 TMS に加えてある条件刺激 (conditioning stimulus、以下 CS) を加えた時の MEP 振幅と比較し、CS での MEP 振幅が TS での MEP 振幅よりも大きければその CS は促通性の効果、小さければ抑制性の効果を及ぼしたと判断する (図 4)。これまでに、TS と同じ M1 に CS を与えることで M1 の皮質内での促通性・抑制性の現象[9, 10, 11, 12, 13]があることが報告されている。また、小脳や前頭前野など M1 以外の脳部位と M1 との興奮性の調節機構や[14, 15, 16, 17]、感覚入力による M1 抑制 (short-latency afferent inhibition、以下 SAI) [18]の存在、すなわち感覚野が M1 へ及ぼす影響も明らかとなっている [19]。そして、この手法を用いて、両側 M1 間の結合をみる方法も開発されている。まず、M1 間の抑制をみるものとして、6~7 ms 以上の潜時で見られる大脳半球運動野間抑制 (interhemispheric inhibition、以下 IHI) があり[20]、逆に M1 間の促通をみるものとして、4~5 ms の潜時で見られる大脳半球運動野間促通 (interhemispheric facilitation、以下 IHF) が知られている[21]。この方法を用いることにより、両側運動野間の抑制および促通性の調節機能が比較的簡単に調べることができるため、本研究ではこれらの方法を

用いた。この方法の利点は、M1 皮質内の調節機能や他の皮質と M1 の連絡を調べる方法と類似の方法を用いているため、これらとの相互作用を調べるのが容易な点である。

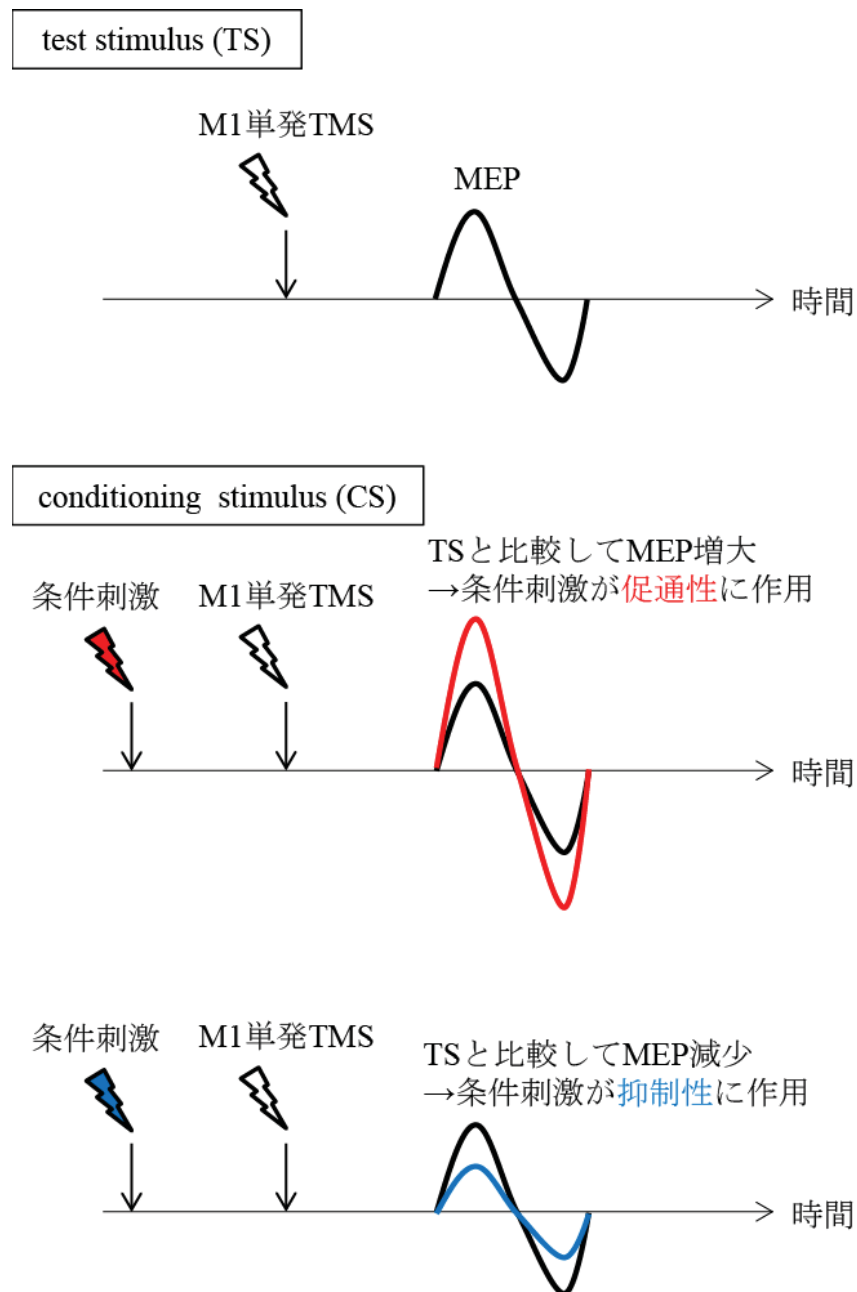


図4 Conditioning-test paradigm

TS のときの MEP (黒線) と比較し、条件刺激を与えた場合に MEP が大きくなった場合 (赤線) は促通性、MEP が小さくなった場合 (青線) は抑制性である。

このうち、今回主に用いた IHI は、左右半球の M1 間の潜時が 6~12 ms 程度でみられる大脳半球運動野間抑制機能である（図 5、図 6） [22]。TMS を用いた IHI の測定が脳梁を介した機能であるということに関しては、IHI が、皮質の抑制系を介さない電気刺激では抑制されないこと [20]、皮質下病変の患者では抑制効果が保たれること [23]、脳梁欠損の患者では抑制効果が消失すること [24]、脊髄硬膜外電極による記録から抑制が M1 の介在ニューロンを介していると推定されること [25] が報告されており、間接的ではあるものの TMS による IHI が脳梁機能を反映する証拠であると考えられている。また、神経疾患において、TMS による IHI の抑制効果の障害が報告されており、正常人やパーキンソン病患者での鏡像運動 [26, 27]、ジストニア [28, 29]、多発性硬化症 [30] などがあげられる。

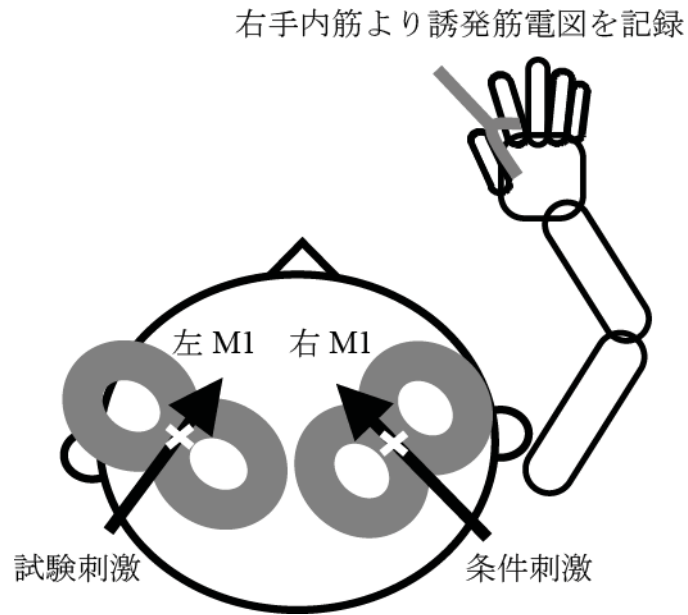


図5 IHIの方法(模式図)

右 M1 による左 M1 に対する抑制をみる場合、右 M1 に条件刺激を先行させ、左 M1 に試験刺激を与え、右手内筋より運動誘発電位を測定する。

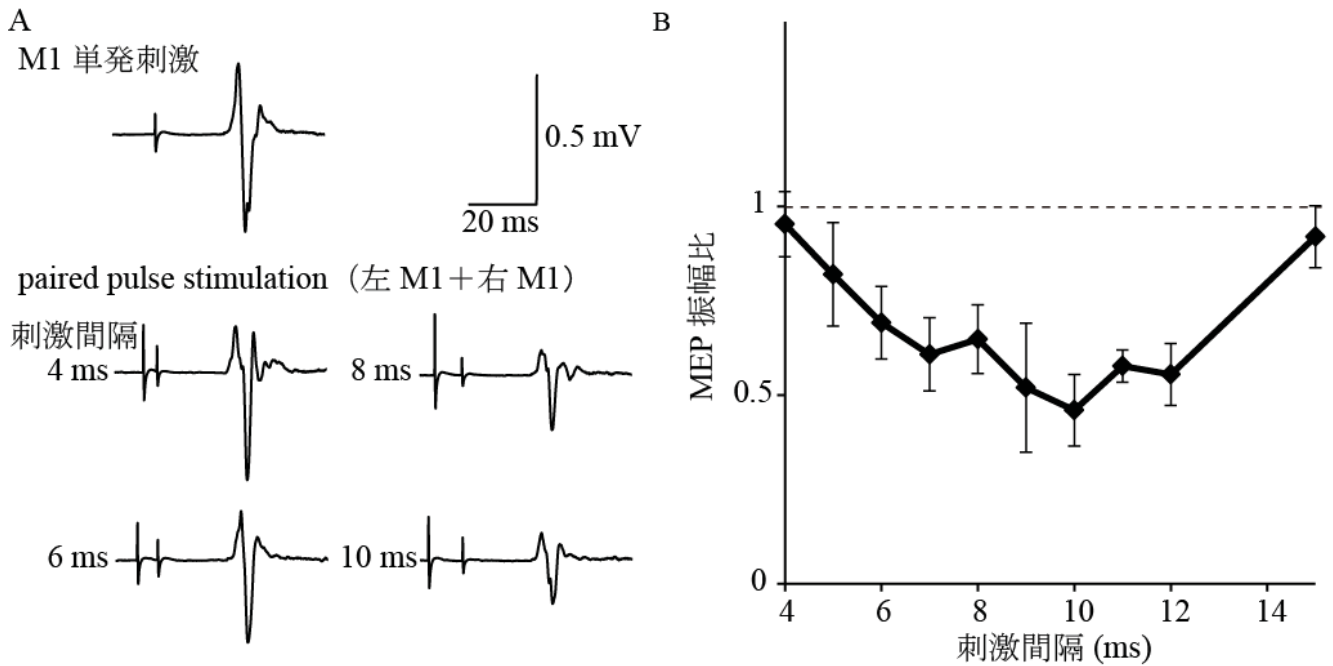


図6 健常者における IHI

A. 代表的な MEP 波形。M1 単発刺激に比べ、paired pulse stimulation では刺激間隔が 6、8、10 ms のときに MEP 振幅が小さくなっている。

B. 健常者 7 名の平均値。刺激間隔 6~12 ms において IHI を認める。

また、TMS は conditioning-test paradigm のみではなく、反復して与えることによって（反復経頭蓋磁気刺激 repetitive TMS、以下 rTMS）、脳可塑性の変化を誘導することもでき、近年注目されている。神経は、繰り返し刺激を受けるとシナプスの長期増強（long-term potentiation、以下 LTP）や長期抑圧（long-term depression、以下 LTD）が誘導される。これはシナプス可塑性と呼ばれ、学習や記憶の基盤になっている生理機能である。運動野においてもこの神経可塑性変化が運動の調節に関わっていると考えられている。この可塑性変化は、rTMS を与えた後に長時間持続する M1 の興奮性変化によって検出することができ、種々の刺激法が開発されてきている。近年、われわれも反復単相性 4 連発経頭蓋磁気刺激（quadripulse transcranial magnetic stimulation、以下 QPS）という新しい方法を開発し[31, 32]、従来の方法より強力で持続時間の長い効果を誘発できている。こうした rTMS の手法を用いることにより、ヒトの運動野の可塑性変化が他の領域にどのように影響するかも調べることができる。また、可塑性変化を起こすことにより神経疾患の治療にも応用することが試みられている。

3. 本研究の実験構成

以上のように、ヒトの脳梁を介した両側運動野間の機能調節は重要であり、TMS による手法はこれを解明するにあたって有効であると考えられる。そこで、本研究ではこの点について、多角的に検討するため、

1. 神経変性疾患における運動野間抑制機能の異常を TMS を用いて検出し、診断や病態機序を解明する
2. 運動野間抑制機能と他の運動野抑制機能のパラメーターとの相互作用について検討し、その機序を解明する
3. 運動野への長期効果誘導の対側への影響と脳梁機能の関わりを調べることで、リハビリテーションなどへの応用における脳梁の役割を解明する

の3点を明らかにすることを目的とした。

まず本研究の第1章として「軽度認知機能障害における大脳半球運動野間抑制の減少」というテーマで実験をおこなった。代表的な神経疾患のひとつであるADでは、MRIでの形態学的な異常[33]だけでなく、fMRIでのconnectivityや脳波でのcoherenceなど脳梁での機能異常が示唆されており、軽度認知機能障害(mild cognitive impairment、以下MCI)でも同様であると考えられている。これらの疾患において、運動機能が注目されることはあまりないが、これらの患者

において運動機能に関連した functional MRI での異常の報告もあり、高次機能に限局しない異常が示唆されている[34]。さらに認知症患者では、両側 M1 間の連絡線維があるとされる脳梁幹部において萎縮がみられるとの報告もあり[35]、認知機能障害患者において脳梁を介した運動機能調節を検討することは、疾患概念や病態機序を広く捉える上で重要と考えられた。そこで、本研究ではまず、臨床的には運動機能異常を示していない MCI 患者において、TMS による IHI が異常であるかを検討し、脳梁機能について解明することを目的とした。また、別の抑制機能である SAI は AD で障害されていることが知られており、MCI においても異常であるかを検討し、運動野に対する皮質間抑制系について解明することも目的とした。

次に第 2 章として「大脳半球運動野間抑制と感覚入力による運動野抑制の相互作用とその刺激強度依存性」というテーマで実験をおこなった。SAI は感覚野と運動野の連関を示すものであり、これまでの薬理的な検討からコリン作動性の機序が考えられている[36]。これまで TMS で解明されている様々な抑制性・促通性回路の間には、相互作用がみられるものが多数報告されている[37]。例えば、IHI が存在すると短潜時皮質内抑制 (short-interval intracortical inhibition、以下 SICI) が減少し、長潜時皮質内抑制 (long-interval intracortical inhibition、以

下 LICI) が存在すると IHI が減少することや[38]、SICI と SAI の相互抑制[39]、LICI と SAI の相互抑制[40]が報告されている。このようにヒトの脳内には多くの種類の抑制性介在ニューロンが存在し[41]、抑制機能間の相互作用も重要な役割を果たしている可能性が考えられる。これまで IHI と SAI の相互作用については報告がなかったため、これらの相互作用についてより詳細に技術的な検討をおこなう必要があると考え、この実験をおこなった。IHI と SAI は両者とも他部位の皮質から M1 皮質への調節機能を検出する効果であり、両者の相互作用を検討することで脳内における抑制機能の調整機構について解明することを目的とした。

最後に本研究の第 3 章では、「一次運動野反復単相性 4 連発経頭蓋磁気刺激 (QPS) による対側一次運動野への長期効果誘導と大脳半球運動野間調節への影響」というテーマで実験をおこなった。

近年、脳卒中患者において rTMS などによる非侵襲的脳刺激法のリハビリテーションへの応用が注目されている。脳梗塞では障害側から健常側への IHI が異常であるため[42]、健常側から障害側の脳への抑制のみが相対的に強くなり、障害側の機能回復を阻害しているのではないかという半球間対立モデルが提唱されている。このことから、健常側では脳活動を抑制する方向、障害側では脳活動

を活性化する方向に rTMS を与える方法がリハビリテーションとして現在試みられているが、まだその方法が確立されているとはいえない[43]。また、実際には、rTMS などの非侵襲的脳刺激法と IHI などの半球間調節との関係については、これまであまり検討されておらず、治療への応用が考えられているにもかかわらず、その理論的基盤は不十分である。神経可塑性変化の対側への影響が、従来の両側 M1 間の抑制を介した興奮バランスの変化という仮説のみで説明することにも疑問が残る。そこで本研究では、脳可塑性誘導と大脳半球運動野間調節への影響という点について、これまで主に注目されていた抑制機能だけでなく、促通機能にも焦点をあて、詳細に検討した。実際の患者においては、病変部位や程度、機能障害の程度などの個人差が大きいため、まずは健常人において研究をおこない、その後の患者への応用の基盤を目指すこととした。

【第 1 章】

軽度認知機能障害における大脳半球運動野間抑制の減少

Tsutsumi R, et al. Reduced interhemispheric inhibition in mild cognitive impairment.

Exp Brain Res 218: 21–26, 2012. [44]

[目的]

MCI は、正常加齢と AD をはじめとする認知症の間の移行状態であると考えられている[45, 46]。近年の voxel-based morphometry や diffusion tensor imaging などの新しい MRI 技術を用いた研究で、MCI や AD 患者における脳梁を含む白質の変化が示されている[33]。病理学的な研究でも AD 患者における脳梁の萎縮がみられており、半球間の結合不全が起きる可能性が示唆されている[47]。しかしながら、MCI や AD における脳梁の萎縮が、どのような機能的な変化を引き起こすのかはまだ不明である。我々は、これらの疾患においては、皮質-皮質間の連絡が障害されているのではないかと考え、この研究において MCI 患者を対象に、TMS を用いて皮質-皮質間の連絡を評価することを目指した。

TMS は、非侵襲的にヒトの脳を刺激できる方法であり、皮質の興奮性を評価する方法として AD 患者にも応用されている[48, 49]。特に、SAI [18]は、AD で減少すると報告されている[36]。しかしながら、両側 M1 間の IHI についてはこれまで調べられていない。二発刺激による TMS 法を用い、一側半球の TMS による CS を 10 ms 程度の刺激間隔 (interstimulus interval、以下 ISI) で対側半球の TMS 前に与えると、MEP が抑制されることが知られている[20]。この抑制は、CS 側の M1 から脳梁を介した促通性線維により活性化された、TS 側の M1 皮質内の抑制系により生じると考えられている[50]。

この研究では、MCI 患者における脳梁機能について IHI を指標として評価した。また、同時に他の評価方法として、感覚野と M1 の皮質-皮質間連絡を推定するものとして SAI を、M1 の皮質内機能を推定するものとして SICI、皮質内促進（intracortical facilitation、以下 ICF）も同時に測定した[10]。

[方法]

対象

12名の記憶障害を伴うMCI患者と16名の健常高齢者を対象とした。対象者は全員右利きであった。MCI患者は東京大学医学部附属病院神経内科、大阪市立大学医学部附属病院神経内科の受診者から抽出した。MCIの診断は、神経内科専門医によって、診断基準に沿っておこなわれた[45]。平均年齢はMCI患者（女性7名、男性5名）で 72.3 ± 9.3 歳（平均 \pm SD、以下同様）、健常者（女性11名、男性5名）で 68.1 ± 4.9 歳であった。全てのMCI患者は記憶障害を訴えており、検査時の平均のMMSEスコア[51]は 25.3 ± 2.4 （21～29の範囲）であった。平均の罹病期間は 3.3 ± 1.8 年（1～6年の範囲）であった。全ての患者でMRIによる海馬の萎縮がみられたが、これは本研究とは無関係の放射線科専門医によって診断された。他の画像所見としては、12名のMCI患者のうち、7名はPIB-PET検査を受けており、全員が異常なアミロイド蓄積を認めた[52]。また、他の5名はIMP-SPECT検査を受けており、全員が側頭頭頂葉における血流低下を認めた。これらの結果から、National Institute on Aging and Alzheimer's Association workshopのrecommendationに従い[53]、全ての患者が高度ないしは中等度のMCIであり、AD病理が背景にある可能性が高いと判断した。12名のMCI患者のうち5名はドネペジルを定期的に内服していた。

全ての対象者もしくはその介護者がこの研究に参加する同意書を書面で提出した。基本的には、本人と介護者同席のもとに同意書を取得したが、本人の判断能力が不十分な場合は、家族等の介護者による承諾とした。本研究はヘルシンキ宣言の倫理指針に基づき、両大学の倫理委員会で承認を得ておこなった。

記録

両側の第一背側骨間筋 (first dorsal interosseous muscle、以下 FDI) より直径 9 mm の Ag/AgCl 電極を用い、belly-tendon 法により表面筋電図を記録した。表面筋電図の反応は 100~3000 Hz にフィルターされたアンプ (Biotop; GE Marquette Medical Systems Japan) に入力された。その後 10 kHz のサンプリング周波数にてデジタル化され、コンピューターに保存し、後に解析をおこなった (TMS bistim tester; Medical Try System)。

経頭蓋磁気刺激 (TMS)

実験の間、対象者は椅子に楽に座り、オシロスコープモニターで確認しながら、FDI を安静状態に保つようにした。TMS の刺激は、磁気刺激装置より単相性の TMS パルスを出力した (Magstim 200; Magstim Co.)。各試行間の間隔は 8 ± 0.5 s に設定した。あらかじめ、安静時運動閾値 (resting motor threshold、以下

RMT)、収縮時運動閾値(active motor threshold、以下 AMT)と中枢伝導時間(central motor conduction time、以下 CMCT)をそれぞれ測定し、皮質脊髄路の異常がないことを確認した。RMTは安静にしたFDIにおいて、 $50\mu\text{V}$ の振幅のMEPが10回中5回以上得られる最低の機械出力値とし、機械の最大出力値(maximum stimulus output、以下MSO)の割合(%MSO)で示した。AMTはFDIを随意収縮(最大収縮の5~10%)したときに、 $100\mu\text{V}$ の振幅のMEPが10回中5回以上得られる最低の機械出力値とした。CMCTも従来の方法で測定した[54]。

実験1：大脳半球運動野間抑制 IHI

TSは左M1に対しておこない、CSは右M1にTSよりISI4、6、8、10、12msそれぞれ先行しておこなった。両方の刺激には8の字コイル(各円の外径が9cm)を用い、FDIからMEPを誘導するのに最適な場所にコイルをおいた(頭頂部より約5cm側方)。TSのコイルは頭皮上にコイルが接線方向になるように置き、傍矢状線から 45° の角度をつけ、コイルの中心で電流が前内側から後外側へ流れるようにした。CSのコイルは矢状線方向に置き、コイルの中心で電流が内側から外側へ流れるようにした。TSとCSの刺激強度は、安静時のFDIにおいて、それぞれ単発刺激をした際のMEPの頂点間振幅が平均で $0.5\sim 1\text{mV}$ になるように設定した。それぞれのISIごとにCSの入った8試行(5条件×8試行)と、

TS のみの CS なしの 16 試行をランダムにおこなった。

実験 2：感覚入力による運動野抑制 SAI

この実験では、AD で減少しているとされる SAI [36] と IHI を比較し、これら 2 つの皮質の抑制機能をあらわす指標が相関関係にあるかどうかを調べた。SAI の測定方法としては、TS は左 M1 への TMS とし、CS は手首における右正中神経刺激とした。正中神経刺激は持続時間 0.2 ms の矩形電気刺激（陰極を近位側）とし、TS より 20 ms 先行して与えた。CS の刺激強度は、母指の筋収縮がわずかにみえる強度にした。CS の入った 10 試行と、TS のみの CS なしの 20 試行をランダムにおこなった。

実験 3：短潜時皮質内抑制 SICI と皮質内促通 ICF

この実験では、M1 皮質内の興奮性が異常かどうかを測定した。MCI 患者 12 名中 9 名、対照群 16 名中 13 名がこの SICI と ICF の実験に参加した。CS と TS のペア刺激は、左 M1 においた一つのコイルから bistim module (Magstim Co.) を用いておこなった。CS の刺激強度は AMT の 90% に設定した。SICI では、CS は TS の ISI 2、3、4 ms それぞれ前に与え、ICF では、CS は TS の ISI 8、10、15 ms それぞれ前に与えた。それぞれの ISI ごとに CS の入った 9 試行（6 条件×9 試行）と、TS のみの CS なしの 18 試行をランダムにおこなった。

データ解析

年齢、身長、RMT、AMT、CMCT、各実験における TS の MEP 振幅について、MCI 群と対照群でスチューデントの t 検定を用いて比較した。MCI 群の中で、年齢、MMSE スコア、罹病期間について、ドネペジル内服群と非内服群でスチューデントの t 検定を用いて比較した。3 つの実験それぞれで、CS 下の MEP と非 CS 下 (TS のみ) の MEP との平均頂点間振幅の比を各個人、ISI ごとに求めた。MCI 群と対照群においてこの MEP 振幅比を ISI ごとに平均して比較をおこなった。

実験 1 と実験 3 : MCI 群と対照群の間で、CS の MEP 振幅比に与える影響を比較するため、2 要因による反復測定分散分析を実行した。MCI 群と対照群を群間因子、ISI を群内 (反復測定) 因子とし、独立 (説明) 変数は MEP 振幅比とした。必要に応じて Greenhouse-Geisser による非球面性の補正をおこなった。

実験 2 : MCI 群と対照群の間で SAI を比較するためスチューデントの t 検定を用いた。MEP 振幅比はドネペジル内服群と非内服群でも同様に比較した。

IHI と MMSE もしくは SAI の間の相関は線形回帰分析を用いて解析した。この解析では、IHI の値は ISI 10 ms での MEP 振幅比を代表値とした。

統計学的解析は PASW Statistics 18.0.0 (IBM Corporation) を用いておこなった。

p 値 < 0.05 を有意と判断した。

[結果]

年齢、身長、RMT、AMT、CMCT、各実験における TS の MEP 振幅のそれぞれについて、2 群間で有意差を認めなかった (表 1)。MCI 群の中では、ドネペジル内服群と非内服群の間で、年齢、MMSE スコア、罹病期間に有意差を認めなかった (表 2)。

表 1 2 群間の各種パラメーターの比較

	MCI 群 (12 名)	対照群 (16 名)	<i>p</i>
年齢 (年)	72.3 (9.3)	68.1 (4.9)	0.13
身長 (cm)	157.9 (6.4)	156.5 (7.6)	0.69
RMT (%MSO)	46.3 (12.5)	46.9 (7.7)	0.88
AMT (%MSO)	32.0 (7.9)	33.6 (6.6)	0.56
CMCT (ms)	6.7 (1.3)	6.8 (0.49)	0.89
MEP 振幅			
(mV)			
実験 1 TS	0.87 (0.61)	0.75 (0.35)	0.52
実験 1 CS	0.53 (0.27)	0.63 (0.38)	0.45
実験 2 TS	0.87 (0.41)	0.77 (0.36)	0.49
実験 3 TS	0.68 (0.35)	0.55 (0.39)	0.43

MCI 群と対照群で有意差は認めなかった [平均 (SD)]。RMT ; 安静時運動閾値、AMT ; 収縮時運動閾値、CMCT ; 中枢伝導時間、TS ; 試験刺激、CS ; 条件刺激。

表 2 MCI 患者の背景

	ドネペジル 内服群 (5 名)	ドネペジル 非内服群 (7 名)	<i>p</i>
年齢 (年)	76.2 (3.7)	69.4 (11.3)	0.18
MMSE スコア	25.0 (2.2)	25.4 (2.6)	0.78
罹病期間 (年)	4.2 (1.5)	2.6 (1.7)	0.12

ドネペジル内服群と非内服群の間で有意差を認めなかった [平均 (SD)]。

実験 1 : IHI

平均のタイムコースでは、対照群と比較して MCI 群で IHI の減少を認めた [$F(1,26) = 14.3, p = 0.001$]。ISI は有意な効果を認めたが [$F(4,104) = 3.8, p = 0.02$]、群と ISI の間の相互作用に有意な効果は認めなかった [$F(4,104) = 1.4, p = 0.24$] (図 7)。MCI 群において、ドネペジル内服群と非内服群に有意な差は認めなかった [群間 $F(1,10) = 0.005, p = 0.95$; ISI $F(4,40) = 0.5, p = 0.63$; 群 \times ISI $F(4,40) = 1.1, p = 0.35$]。

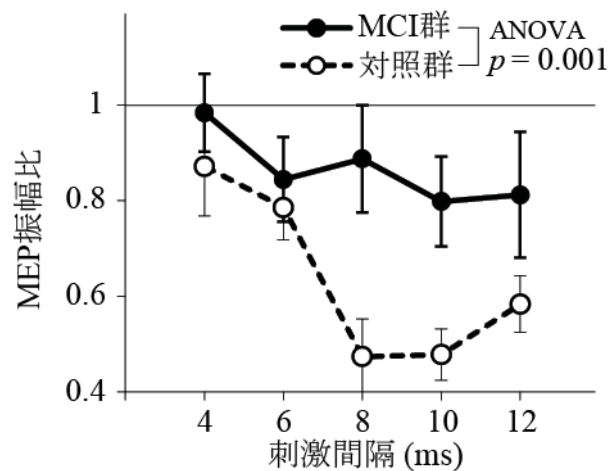


図 7 IHI の平均タイムコース。

MCI 患者 (黒丸) において対照群 (白丸) と比較して IHI が減少した。エラーバーは標準誤差を示す。

実験 2 : SAI

SAI は、MCI 群(0.85 ± 0.43)において、対照群(0.50 ± 0.25 ; $P = 0.01$)と比較して有意に減少していた (図 8)。MCI 群において、ドネペジル内服群(0.90 ± 0.32)と非内服群(0.82 ± 0.52 ; $p = 0.78$)では有意な差は認めなかった。

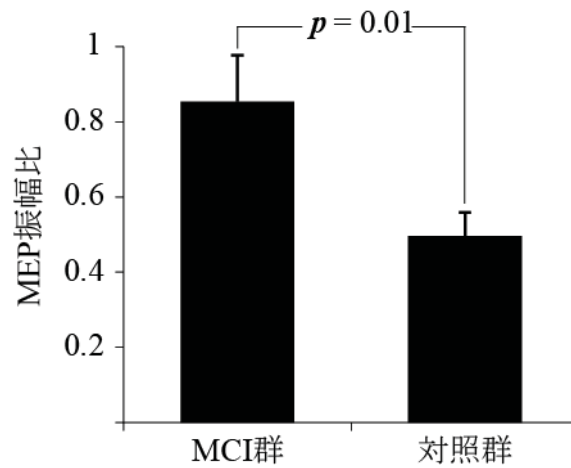


図 8 SAI の結果。

ISI 20 ms における MEP 振幅比は、対照群と比べて MCI 群で有意に大きかった。エラーバー標準誤差を示す。

実験 3 : SICI と ICF

MCI 群と対照群において、SICI [群間 $F(1,20) = 3.3, p = 0.08$; ISI $F(2,40) = 2.6, p = 0.09$; 群×ISI $F(2,40) = 0.3, p = 0.72$] も ICF [群間 $F(1,20) = 0.2, p = 0.70$; ISI $F(2,40) = 2.4, p = 0.11$; 群×ISI $F(2,40) = 0.8, p = 0.44$] も有意差を認めなかった (図 9)。

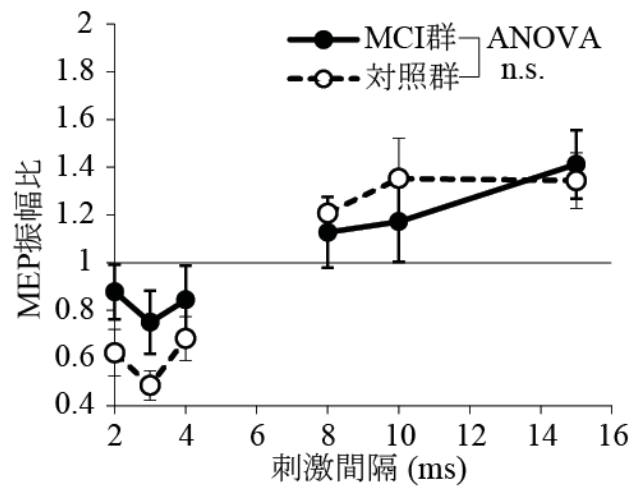


図 9 SICI と ICF の平均タイムコース。

MCI 群 (黒丸) と対照群 (白丸) において有意差を認めなかった。エラーバーは標準誤差を示す。

MCI 患者において、IHI と MMSE スコアに有意な相関は見られなかった($R^2 = 0.002, p = 0.91$, 図 10A)。IHI と SAI の間にも、MCI 群($R^2 = 0.15, p = 0.22$)、対照群($R^2 = 0.09, p = 0.26$)、全参加者($R^2 = 0.02, p = 0.48$)のいずれでも有意な相関は見られなかった (図 10B)。

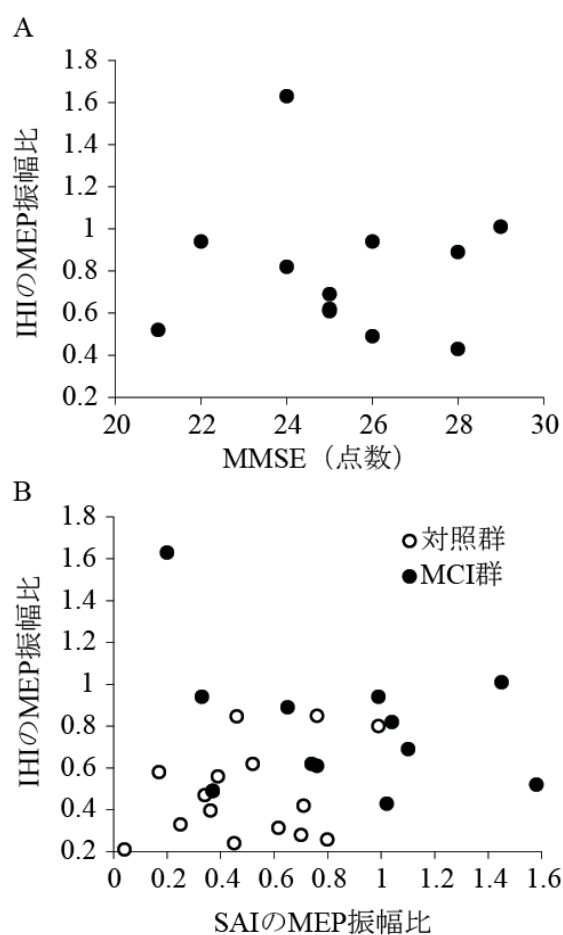


図 10 相関関係の散布図

- A. MCI 患者の IHI と MMSE スコアの相関では、有意な相関は認めなかった。
 B. IHI と SAI の相関では、MCI 群 (黒丸)、対照群 (白丸)、全参加者のいずれでも有意な相関は認めなかった。

[考察]

本研究では、まず MCI 患者において IHI が有意に減少していることを示した。別の感覚野と M1 の間の皮質-皮質間結合のパラメーターを示す SAI もまた MCI 患者において減少していた。しかしながら、それぞれの減少の程度は関連しなかった。一方、M1 内の抑制・促通機能を示す SICI と ICF は MCI により障害されていなかった。

MCI 患者における IHI の異常

IHI が脳梁を介した経路の機能を反映しているため、上記の結果は MCI 患者で M1 における大脳半球運動野間の皮質-皮質間結合の障害を示していると考えられる。

この障害を引き起こしているメカニズムとして、最も考えられるのは、脳梁自体が MCI において障害されており、IHI の減少は対側 M1 からの入力減少によるというものである。多くの MRI の研究において、MCI や AD 患者の脳梁の構造変化を示している[33, 55, 56]。他にも fMRI を用いた研究で、記憶障害を伴う MCI 患者において一次運動感覚野間の結合が変化しているとの報告もある[57]。これらの報告は MCI において脳梁が一次的に障害されている仮説を支持するものと考えられた。

二つ目に考えられる説明としては、M1 内において脳梁線維と結合している介在ニューロンに障害があるというものである。これらの介在ニューロンは、直接的にあるいは他の介在ニューロンの機能障害により二次的に障害されている可能性がある。例えば、2つのCSを用いたTMSの研究において、SICIに関連する介在ニューロンが、IHIに関連する介在ニューロンに影響を与えた報告がある[58]。今回の患者群でもSICIは減少する傾向が見られたが、統計学的に有意な差ではなかった。これらの結果から、軽度のSICI異常の可能性について完全に否定することは、対象者の数が少なく軽度の異常を検出できなかった可能性もあり、できないといえる。しかしながら、SICIが強く障害されていた訳ではなく、この異常のみで今回みられたIHI異常を説明できるものではないと考えられた。これらの議論から、この説明は結果の一部を説明しうる可能性はあるものの、もっともらしい説明にはならないと考えられた。

三つ目に、SAIの減少がIHIに影響を及ぼした可能性も考えられる。しかしながら、これら2つの異常の程度に有意な相関が見られなかったことから、この可能性は考えにくい。今回見られたIHIの減少はSAIの減少とは独立に生じていると考えられた。AD患者でドネペジルがSAIを正常化させたことから、SAIは皮質のコリン系回路に関連するものであるとされている[36, 59, 60, 61]。そのためIHIの減少はコリン系回路の異常とは関連がない可能性が考えられた。今回

の患者では、IHI も SAI もドネペジル内服による影響は受けなかった。

IHI の程度と MMSE スコアに相関は見られなかった。その理由としては、MMSE スコアが MCI 患者におけるわずかな認知機能の差を検出できなかったためと考えられる。このことから、通常の認知機能検査では検出できない AD 病理の早期検出に IHI が役立つ可能性が示唆された。

TMS による他の皮質興奮性の評価

今回の MCI 患者では、SICI と ICF はいずれも正常であった。これまでの報告では、早期発症 AD [62]や AD に転換した MCI [63]での SICI 減少を報告しているが、高い個人間のばらつきが見られていた。ICF についてはこれまで一定した見解が得られていない。以前の報告では SICI や ICF は AD の早期診断に有用ではないと結論づけられている[63]。今回の研究でも SICI と ICF は正常であったが、SICI については MCI で減少している傾向にあり、MCI で SICI が軽度減少している可能性は否定できないと考えられた。しかし、MCI や AD 早期において皮質内回路である SICI や ICF は決定的な影響は受けていないと結論づけることができた。

一方 SAI は AD 患者で減少しているが、以前の論文において MCI 患者で SAI が正常であると報告されているものがある[64]。この違いは MCI の背景病理の

多様さによるものの可能性が考えられる。今回の研究では、半分以上の MCI 患者において PIB-PET 検査でアミロイド蓄積を確認しており、将来 AD に転換する割合が高いと考えられる。そのため、AD 病理が背景にある MCI 患者では、早期であっても SAI が異常になるのではないかと考えられた。

本研究において、2つの施設における検査が混在していることの影響については、まず、機械については、一部の刺激装置については東京大学から大阪市立大学に搬送して同一の機械でおこなったが、それ以外については、設定を同一にして均一性を確保した。また、刺激強度については、機械の出力値の絶対値ではなく、被験者ごとに筋電図の振幅を指標として設定しているため、機械の違いの結果への影響は無視できるものと考えられた。さらに、検査者は同一人が2施設にまたがっておこなったため、それによるバイアスは排除した。被験者のリクルートについては、それぞれの病院において神経内科専門医の判断で外来からリクルートしているため、選択バイアスの可能性は否定できないと考えられた。

まとめ

MCI 患者では皮質-皮質間結合の機能が皮質内機能よりも強く障害されてい

る可能性が考えられた。二つの皮質-皮質間結合機能をあらわす指標であると考
えられる SAI と IHI の異常を組み合わせることで、AD に転換する可能性のある
早期 MCI 患者の診断に有用である可能性が考えられた。以上の議論をふまえ、
MCI 患者では SAI の機能と独立して、両側 M1 をつなぐ脳梁連絡機能が一次的
に障害されていると結論づけた。このことから、脳梁を介した両側 M1 の抑制機
構は神経変性疾患における機能的異常の一つの指標になることが示された。

【第2章】

大脳半球運動野間抑制と感覚入力による運動野抑制の相互作用と

その刺激強度依存性

Tsutsumi R, et al. Conditioning intensity dependent interaction between short-latency interhemispheric inhibition and short-latency afferent inhibition. *J Neurophysiol* 108: 1130–1137, 2012. [65]

[目的]

目的を持った運動をおこなう際に、M1 は多くの入力因子により修飾を受けている。例えば、体性感覚、視覚、聴覚、小脳、基底核入力などである。これらの入力は M1 に対し、独立にあるいは相互的に作用する。この章では対側 M1 からの入力と、感覚野からの入力の関係に注目した。

これまでの報告では、M1 に対する体性感覚入力は対側 M1 からの脳梁を介した入力と関連があることが示唆されている。例えば、短時間の感覚入力の喪失は IHI を減少させたり[66]、片麻痺のある慢性期の脳卒中患者では、健常側の手の表面麻酔により麻痺側の手の一過性の部位特異性を伴った運動機能の改善を認めたりする[67]などの報告がある。これらの結果は、M1 に対する感覚入力と脳梁からの入力の関係の重要性を示している。

TMS によって調べられる IHI [20]には二つの相、ISI 10 ms 前後の短潜時 IHI (short-latency interhemispheric inhibition、以下 SIHI) と、ISI 40~50 ms 前後の長潜時 IHI (long-latency interhemispheric inhibition、以下 LIHI) があることが知られている。この二つの IHI は別の神経細胞集団によって起きていると考えられている[68, 69, 70]。我々は、この研究では SIHI を用いたが、これは SIHI が短時間で作用し、SAI と直接的に相互作用を起こすと考えたためである。SAI は末梢の体性感覚刺激により ISI 20 ms 前後で M1 を抑制するものである[18]。また、IHI

と SAI 以外にもいくつも他部位からの抑制性の作用が知られている。

これら抑制性の神経回路同士の相互作用については、これまでいくつか報告されているものの、あまり詳細には調べられていない。例えば、SICI は SIHI により減少し、SIHI は LICI により減少する[38]。最近の報告では、SICI と SAI の相互抑制[39]や LICI と SAI の相互抑制[40]も報告されている。

これらの既報告から推定すると SIHI と SAI の間にも抑制性の相互作用があるのではないかとの仮説が立てられる。しかしながら、抑制性効果の閉塞・飽和などでも同じような結果が見られる可能性がある。そのため、この研究では SIHI と SAI の相互作用について、刺激強度依存性を調べることとし、六つの異なる刺激強度の組み合わせを用いて実験をおこなった。これまでの報告では、IHI に対しては CS 強度による影響[70]、SAI に対する CS 強度の影響[71]、SAI に対する TS と CS 強度の影響[72]が知られている。そのためこの研究においては、SIHI と SAI について、弱い効果と飽和した効果のそれぞれが得られる CS 強度を用いて実験をおこなった。

[方法]

対象

11名の右利きの健常被験者に同意を得たのち実験をおこなった。被験者は女性2名、男性9名、平均年齢37.5歳±7.8 (SD)、29～49歳の範囲であった。いずれの被験者も神経学的、精神的、その他の医学的な問題はなく、TMSに対する禁忌にも該当しなかった。本研究はヘルシンキ宣言の倫理指針に基づき、東京大学倫理委員会の承認を得ておこなった。

記録

両側FDIより直径9mmのAg/AgCl表面電極を用い、belly-tendon法によりMEPを記録した。表面筋電図の反応は100～3000Hzにフィルターされたアンプ (Biotop; GE Marquette Medical Systems Japan) に入力された。その後10kHzのサンプリング周波数にてデジタル化され、コンピューターに保存し、後に解析をおこなった (TMS bistim tester; Medical Try System)。

TMS

以下の実験の間、被験者は椅子に楽に座り、オシロスコープモニターで確認しながら、FDIを安静状態に保つようにした。TMSの刺激は、磁気刺激装置より単相性のTMSパルスを出力した (Magstim 200; Magstim Co.)。各試行間の間

隔は 6 ± 0.5 s に設定した。あらかじめ、左半球の RMT と AMT、右半球の RMT を測定しておいた。RMT は安静にした FDI において、 $50 \mu\text{V}$ の振幅の MEP が 10 回中 5 回以上得られる最低の機械出力値とした。AMT は FDI を随意収縮（最大収縮の 5~10%）したときに、 $100 \mu\text{V}$ の振幅の MEP が 10 回中 5 回以上得られる最低の機械出力値とした。

実験デザイン

まず、SIHI（実験 1）と SAI（実験 2）のそれぞれについて TS と CS 強度による影響を調べた。その後、両方の CS を同時に与えることで、SIHI と SAI の相互作用について調べた（実験 3）。異なる刺激強度の CS を与え、それぞれの CS の与えた効果について比較検討した（図 11）。

実験 1：SIHI

全 11 名の被験者がこの実験に参加した。TS は左 M1、CS は対側半球からの条件刺激（contralateral conditioning stimulus、以下 CCS）として、右 M1 に TS より 10 ms 先行して与えた。両方の刺激には 8 の字コイル（各円の外径が 9 cm）を用い、FDI から MEP を誘導するのに最適な場所にコイルを置いた（頭頂部より約 5 cm 側方）。TS のコイルは頭皮上にコイルが接線方向になるように置き、

傍矢状線から 45° の角度をつけ、コイルの中心で電流が前内側から後外側へ流れるようにした。CS のコイルは矢状線方向に置き、コイルの中心で電流が内側から外側へ流れるようにした。TS の刺激強度は、安静時の FDI において、それぞれ単発刺激をした際の MEP の頂点間振幅が 0.6 mV (TS0.6mV) もしくは 0.3

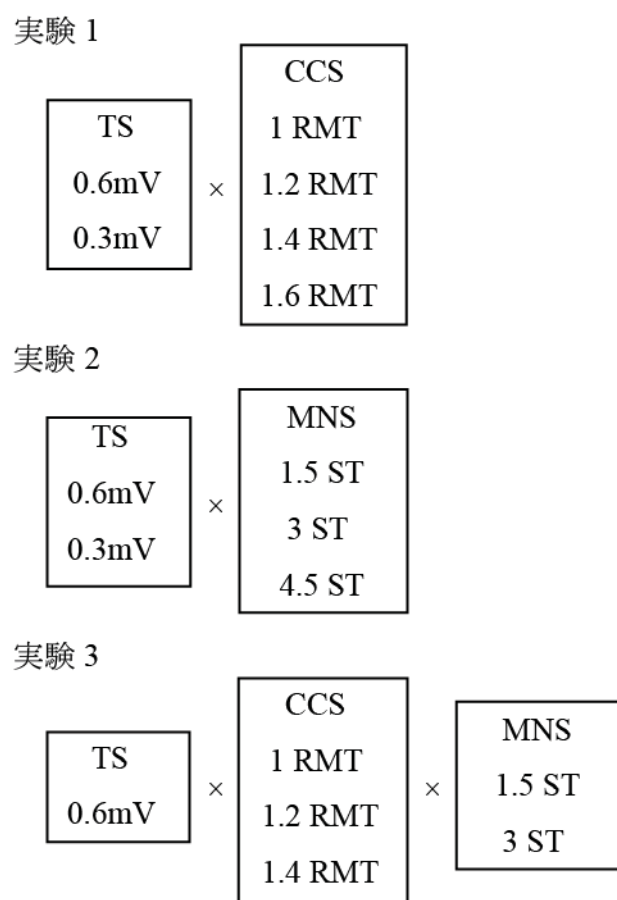


図 11 実験デザインと各実験のパラメーター条件。

TS の刺激強度は左 M1 における TMS で誘発される MEP の平均振幅であらわされている。

対側への CS の刺激強度 (CCS) は右 M1 の RMT を基準とした倍率、右正中神経の刺激強度 (MNS) は刺激に対する感覚閾値 ST を基準とした倍率であらわされている。

mV (TS0.3mV) となるようにした。CS の刺激強度は、右 M1 の RMT を基準として 1 倍 (CCS1)、1.2 倍 (CCS1.2)、1.4 倍 (CCS1.4)、1.6 倍 (CCS1.6) の 4 種類とした。

実験 2 : SAI

11 名中 7 名が実験 2 に参加した。被験者は女性 1 名、男性 6 名、平均年齢 37.3 歳±7.3 (SD)、29~46 歳の範囲であった。TS は左 M1 に対する TMS であり、CS は手首における右正中神経刺激 (median nerve stimulation、以下 MNS) であった。MNS は持続時間 0.2 ms の矩形電気刺激 (陰極を近位側) とし TS より先行して与えた。CS と TS の刺激間隔 ISI は、2 ms 刻みで定めた SAI の値が最大になる ISI を個人ごとに設定した。最適な ISI は個人により 18~22 ms の範囲であり、平均は 19.8 ms±1.1 (SD) であった。MNS に対する感覚閾値 (sensory threshold、以下 ST) を事前に測定した。TS の刺激強度は実験 1 と同様に TS0.6mV もしくは TS0.3mV とし、CS の刺激強度は、右正中神経の ST を基準として 1.5 倍 (MNS1.5)、3 倍 (MNS3)、4.5 倍 (MNS4.5) の 3 種類とした。

実験 3 : SIHI と SAI の間の相互作用

全 11 名の被験者がこの実験に参加した。TS と CS はいずれも実験 1 と実験 2 と同様に設定した。TS の刺激強度はすべて TS0.6mV とした。CS の刺激強度には 6 種類の異なった刺激強度の組み合わせを用いた。それぞれ CCS と MNS の組み合わせにより、CCS1+MNS1.5、CCS1.2+MNS1.5、CCS1.4+MNS1.5、CCS1+MNS3、CCS1.2+MNS3、CCS1.4+MNS3 とした (図 11)。それぞれの刺激条件の組み合わせについて、8 つの異なる configuration で刺激をおこなった (表 3)。Configuration 3A-3D では TS0.6mV での SIHI と SAI の影響を調べた。Configuration 3E-3H では、MEP の振幅を小さくそろえるため、TS の刺激強度を弱めて刺激をおこなった。Configuration 3E と 3F では、TS の刺激強度を configuration 3C で MNS の条件刺激での MEP 振幅と同じになるようにそろえた ($0.6\text{mV}_{\text{MNS}}$)。Configuration 3G と 3H では、TS の刺激強度を configuration 3B で CCS の条件刺激での MEP 振幅と同じになるようにそろえた ($0.6\text{mV}_{\text{CCS}}$)。Configuration 3A-3D、3E と 3F、3G と 3H、は TS の刺激強度が異なるため、それぞれ別のセッションとして実験をおこなった。

データ解析

各実験において、CS の入った 15 試行と、TS のみの CS なしの 15 試行をランダムにおこなった。CS 下の MEP と非 CS 下 (TS のみ) の MEP との平均頂点間振幅の比 (MEP 振幅比) を各個人、条件ごとに求めた。

それぞれの実験が、TS 刺激強度による MEP 振幅の違いにより影響がなかったことを確認するため、各条件を群内因子とした 1 要因による反復測定分散分析をおこなった。

表 3 実験 3 のデザイン

Configuration	TS (左 M1)	CCS (右 M1)	MNS (右正中神経)
3A	0.6 mV		
3B	0.6 mV	1/1.2/1.4 RMT	
3C	0.6 mV		1.5/3 ST
3D	0.6 mV	1/1.2/1.4 RMT	1.5/3 ST
3E	0.6 mV _{MNS}		
3F	0.6 mV _{MNS}	1/1.2/1.4 RMT	
3G	0.6 mV _{CCS}		
3H	0.6 mV _{CCS}		1.5/3 ST

Configuration 3A-3D では、TS0.6mV に設定され、SIHI と SAI の効果を見た。

3E/3F では、3C の MEP にあわせて TS を減弱させた TS0.6mV_{MNS} を用いた。3G/3H

では、3B の MEP にあわせて TS を減弱させた TS0.6mV_{CCS} を用いた。

実験 1 と実験 2

TS 条件と CS 条件をいずれも群内因子とした 2 要因による反復測定分散分析をおこなった。CS の刺激強度に対する post hoc 分析はボンフェローに補正による多重比較でおこなった。必要に応じて非球面性の補正のため Greenhouse-Geisser 補正をおこなった。

実験 3

まず、SAI の SIHI に対する効果を評価するため、「SIHI without SAI」と「SIHI with SAI」を比較した。「SIHI without SAI」は通常の SIHI と同様であり、*configuration 3F* (CCS) / *configuration 3E* (TS0.6mV_{MNS}) の MEP 振幅比で求められた。「SIHI with SAI」は 2 つの CS が与えてあり (CCS と MNS)、*configuration 3D* (CCS+MNS) / *configuration 3C* (MNS) の MEP 振幅比で求められた。これは SAI の SIHI に対する効果を見る際には SIHI の値を比較する必要があるためである。調整された TS (*configuration 3E*) を用いた理由としては、分母に当たる部分の MEP 振幅を同じにそろえるためである。まず、調整された単発 MEP の振幅 (*configuration 3C* と *3E*) をそれぞれの条件で paired t 検定をおこなった。その後、2 要因による反復測定分散分析を、「6 つの刺激条件の組み合わせ」「MNS の有無 (without SAI または with SAI)」をいずれも群内因子としておこなった。

同じ刺激条件の組み合わせで SAI の有無の効果を比較するため、ボンフェローに補正による多重比較で post hoc 分析をおこなった。

さらに逆に、SIHI の SAI に対する効果を評価するため、「SAI without SIHI」と「SAI with SIHI」を比較した。「SAI without SIHI」は通常の SAI と同様であり、*configuration 3H* (MNS) / *configuration 3G* (TS0.6mV_{CCS}) の MEP 振幅比で求められた。「SAI with SIHI」は 2 つの CS が与えてあり、*configuration 3D* (CCS+MNS) / *configuration 3B* (CCS) の MEP 振幅比で求められた。これは SIHI の SAI に対する効果を見る際には SAI の値を比較する必要があるためである。まず、調整された単発 MEP の振幅 (*configuration 3B* と *3G*) をそれぞれの条件で paired t 検定をおこなった。その後、2 要因による反復測定分散分析を、「6 つの刺激条件の組み合わせ」「CCS の有無 (without SIHI または with SIHI)」をいずれも群内因子としておこなった。同じ刺激条件の組み合わせで SIHI の有無の効果を比較するため、ボンフェローに補正による多重比較で post hoc 分析をおこなった。

相関解析

相互作用の強さと SIHI もしくは SAI の程度の相関を分析するため、重回帰分析をおこなった。相互作用の強さは MEP 振幅比の差として計算した。SAI の SIHI に対する効果は、 $\Delta\text{SIHI} = (3D/3C) - (3F/3E)$ として求め、SIHI の SAI に対する効

果は、 $\Delta SAI = (3D/3B) - (3H/3G)$ として求めた。目的変数は $\Delta SIHI$ もしくは ΔSAI であり、説明変数は $SIHI$ として $3F/3E$ 、 SAI として $3H/3G$ を設定した。

統計学的解析は PASW Statistics 18.0.0 (IBM) を用いた。 p 値 < 0.05 を有意と判断した。

[結果]

左 M1 の RMT の平均は $48.3 \pm 8.8\%$ (SD) MSO、左 M1 の AMT は $32.6 \pm 6.6\%$ MSO、右 M1 の RMT は $55.4 \pm 10.1\%$ MSO であった。

TS による MEP 振幅は、いずれの実験のどの条件においても有意な差を認めなかった ($p > 0.56$ 、表 4)。実験 3 では、調整された TS の MEP 振幅は、「SIHI without SAI (3E の TS0.6mV_{MNS})」と「SIHI with SAI (3C の TS0.6mV+MNS)」の間 ($p > 0.60$ 、表 4) でも、「SAI without SIHI (3G の TS0.6mV_{CCS})」と「SAI with SIHI (3B の TS0.6mV+CCS)」の間 ($p > 0.67$ 、表 4) でも、全ての刺激条件の組み合わせにおいて有意な差を認めなかった。実験 1 と実験 3 において、対側 FDI の MEP 振幅は、CCS の刺激強度を上げるに従って増加した ($p < 0.01$ 、図示なし)。

表 4 条件ごとの試験刺激の平均 MEP 振幅±標準誤差 (mV)

	Experiment 1				P value
	CCS1	CCS1.2	CCS1.4	CCS1.6	
TS0.6mV	0.58 ± 0.04	0.60 ± 0.03	0.60 ± 0.04	0.59 ± 0.07	0.96
TS0.3mV	0.31 ± 0.04	0.29 ± 0.02	0.31 ± 0.03	0.31 ± 0.03	
	Experiment 2				P value
	MNS1.5	MNS3	MNS4.5		
TS0.6mV	0.62 ± 0.03	0.65 ± 0.05	0.58 ± 0.12		0.83
TS0.3mV	0.36 ± 0.04	0.31 ± 0.01	0.33 ± 0.04		
	Experiment 3				P value
	CCS1+MNS1.5	CCS1.2+MNS1.5	CCS1.4+MNS1.5	CCS1+MNS3	
TS0.6mV	0.52 ± 0.04	0.56 ± 0.04	0.60 ± 0.04	0.58 ± 0.04	0.66
Intensity	65.8 ± 4.3%	66.0 ± 4.5%	64.2 ± 4.8%	66.9 ± 4.2%	
	Effect of SAI on SIHI				P value
	TS0.6mV+MNS	TS0.6mV _{MNS}	Intensity	P value	
TS0.6mV+MNS	0.46 ± 0.05	0.46 ± 0.06	0.52 ± 0.06	0.35 ± 0.04	0.30 ± 0.03
TS0.6mV _{MNS}	0.45 ± 0.05	0.46 ± 0.04	0.52 ± 0.05	0.34 ± 0.04	
Intensity	63.8 ± 4.3%	62.7 ± 4.5%	65.4 ± 5.0%	63.0 ± 4.5%	0.31 ± 0.03
P value	0.60	0.88	0.96	0.83	61.6 ± 4.8%
	Effect of SIHI on SAI				P value
	TS0.6mV+CCS	TS0.6mV _{CCS}	Intensity	P value	
TS0.6mV+CCS	0.45 ± 0.05	0.40 ± 0.04	0.36 ± 0.04	0.51 ± 0.05	0.34 ± 0.04
TS0.6mV _{CCS}	0.46 ± 0.05	0.42 ± 0.05	0.37 ± 0.04	0.50 ± 0.06	
Intensity	63.8 ± 4.8%	62.9 ± 4.0%	62.7 ± 4.3%	68.0 ± 4.8%	0.35 ± 0.04
P value	0.81	0.72	0.67	0.69	64.5 ± 4.7%

実験 1 : SIHI に対する TS と CS の刺激強度による影響

SIHI に対する TS と CS の刺激強度による影響を図に示した (図 12)。CS 刺激強度は SIHI の程度に有意な効果があった [$F(3,30) = 26.3, p < 0.001, \text{partial } \eta^2 = 0.73$]。TS 刺激強度による効果は傾向がみられるのみであり [$F(1,10) = 3.9, p = 0.08, \text{partial } \eta^2 = 0.28$]、TS と CS 刺激強度に対する二因子交互作用は有意でなかった [$F(3,30) = 0.09, p = 0.96, \text{partial } \eta^2 = 0.01$]。Post hoc 分析では、CCS1 と CCS1.2 の間 ($p = 0.006$)、CCS1.2 と CCS1.4 の間 ($p = 0.02$) に有意差を認めたが、CCS1.4 と CCS1.6 の間には有意差を認めなかった ($p = 1.00$)。TS の刺激強度は TS0.6mV において $67.9 \pm 4.4\%$ MSO (140.9% RMT 相当)、TS0.3mV において $61.8 \pm 4.6\%$ MSO (127.2% RMT 相当) であった。

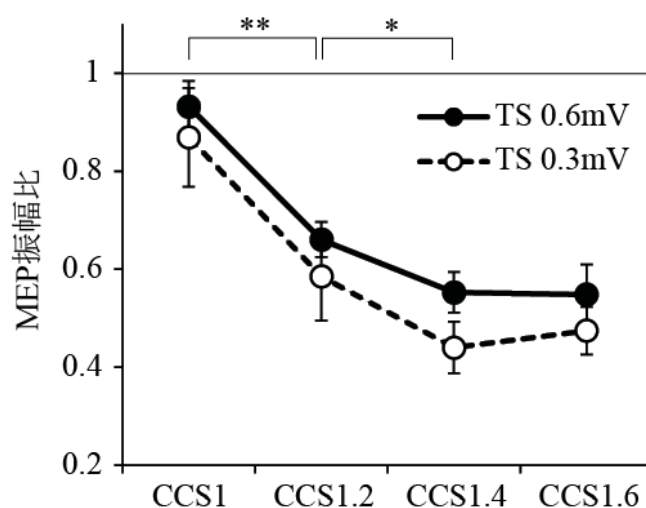


図 12 SIHI に対する TS と CS の刺激強度による影響。CS 刺激強度は SIHI に有意な効果を示したが、TS 刺激強度は有意な効果が見られなかった。

エラーバーは標準誤差を示す。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

実験 2 : SAI に対する TS と CS の刺激強度による影響

SAI に対する TS と CS の刺激強度による影響を図に示した (図 13)。CS 刺激強度は SAI の程度に有意な効果があった [$F(2,12) = 28.9, p < 0.001, \text{partial } \eta^2 = 0.83$]。TS 刺激強度による効果 [$F(1,6) = 0.03, p = 0.86, \text{partial } \eta^2 = 0.01$]、TS と CS 刺激強度に対する二因子交互作用 [$F(2,12) = 0.11, p = 0.76, \text{partial } \eta^2 = 0.02$] はいずれも有意でなかった。TS と CS に対する二因子交互作用においてのみ Greenhouse-Geisser 補正を適用した。Post hoc 分析では、MNS1.5 と MNS3 の間に有意差を認めたが ($p = 0.003$)、MNS3 と MNS4.5 の間には有意差を認めなかった ($p = 0.85$)。TS の刺激強度は TS0.6mV において $67.3 \pm 4.7\%$ MSO (139.2% RMT 相当)、TS0.3mV において $63.3 \pm 4.4\%$ MSO (130.7% RMT 相当) であった。

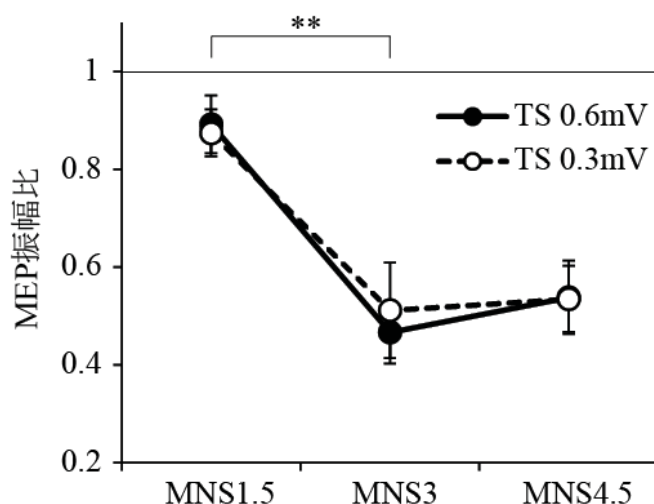


図 13 SAI に対する TS と CS の刺激強度による影響。CS 刺激強度は SAI に有意な効果を示したが、TS 刺激強度は有意な効果が見られなかった。

エラーバーは標準誤差を示す。** $p < 0.01$

実験 3

SAI の SIHI に対する効果

一人の被験者の代表的な波形 (CCS1.4+MNS3 の条件) を図 14 に示した。

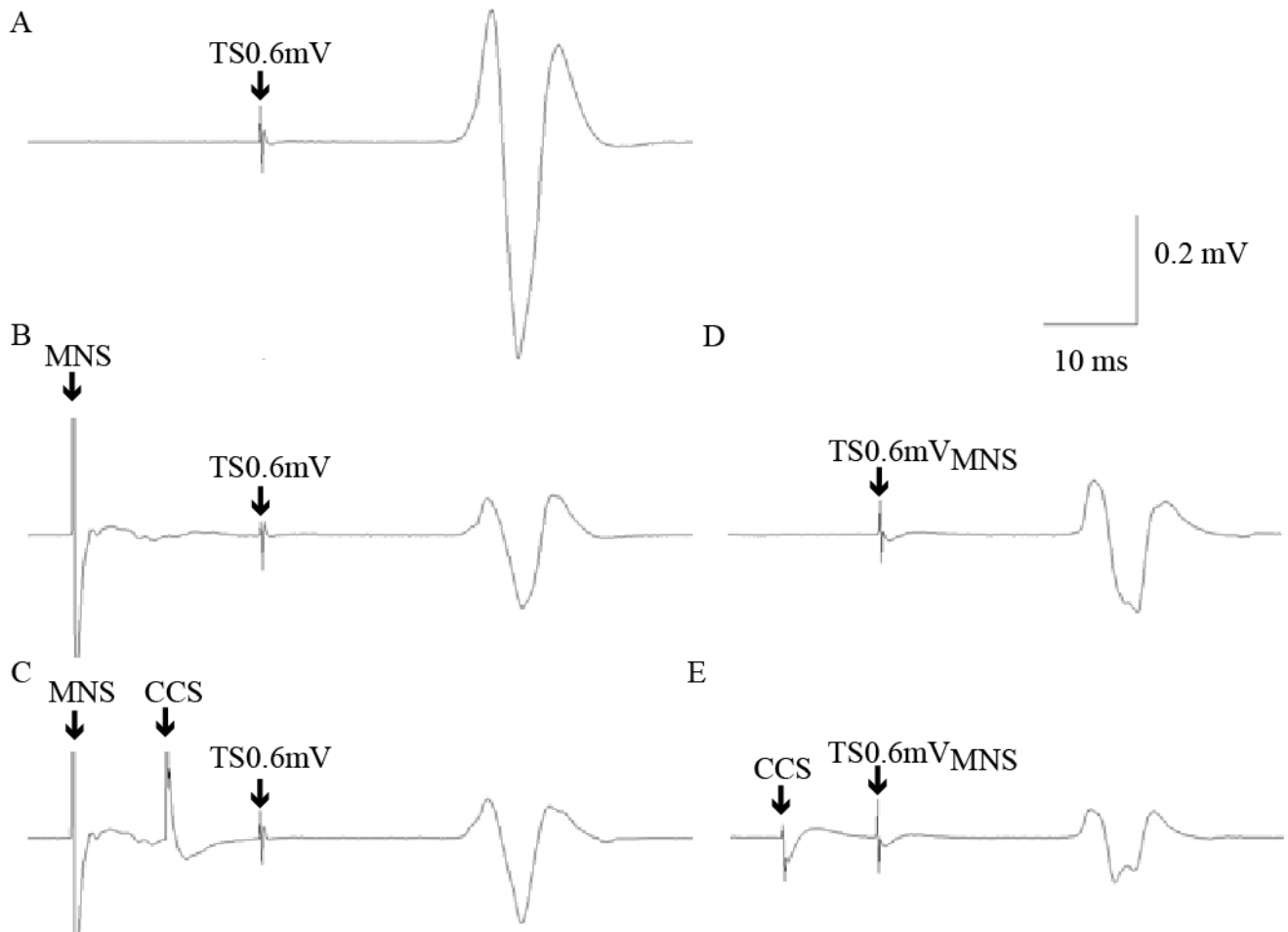


図 14 実験 3 で 1 名の被験者の右 FDI から得られた代表的な MEP 波形 (CS1.4+MNS3)。SAI の SIHI に対する効果が示されている。

- A. TS 単独で 0.6 mV MEP (*configuration 3A*)。B. TS0.6mV+MNS (*3C*)。C. TS0.6mV+CCS+MNS (*3D*)。D. B と同じ MEP となるように調整した TS (*3E*)。E. D の TS0.6mV_{MNS}+CCS (*3F*)。

「SIHI with SAI (C/B)」が「SIHI without SAI (E/D)」より大きくなっている。分母の B と D の MEP が TS を調整したことによって同じになっている。

「SIHI with SAI」は図 14 の C/B (=configuration 3D/3C) であり、「SIHI without SAI (通常の SIHI)」は図 14 の E/D (=configuration 3F/3E) であり、図 14 の B と D で MEP の大きさが同じ程度になっている。各条件における平均のデータを図 15 に示した。

SIHI の程度に対し、刺激組み合わせ条件が有意な効果を示し [$F(5,50) = 10.5, p < 0.001, \text{partial } \eta^2 = 0.51$]、SAI は効果の傾向を認めた [$F(1,10) = 4.7, p = 0.055, \text{partial } \eta^2 = 0.32$]。刺激組み合わせ条件と SAI による二因子交互作用は有意であった [$F(5,50) = 2.9, p = 0.023, \text{partial } \eta^2 = 0.23$]。Post hoc 分析において SAI は SIHI に対し 2 つの刺激組み合わせ条件 (CCS1.2+MNS3 と CCS1.4+MNS3) で有意な効果を示した (表 5)。

SIHI の SAI に対する効果

各条件における平均のデータを図 16 に示した。SAI の程度に対し、刺激組み合わせ条件が有意な効果を示し [$F(5,50) = 5.9, p = 0.01, \text{partial } \eta^2 = 0.37$]、SIHI は効果の傾向を認めた [$F(1,10) = 4.4, p = 0.063, \text{partial } \eta^2 = 0.31$]。刺激組み合わせ条件と SAI による二因子交互作用は有意でなかった [$F(5,50) = 1.1, p = 0.39, \text{partial } \eta^2 = 0.10$]。Post hoc 分析において SIHI は SAI に対し 2 つの刺激組み合わせ条件 (CCS1.2+MNS3 と CCS1.4+MNS3) で有意な効果を示した (表 5)。

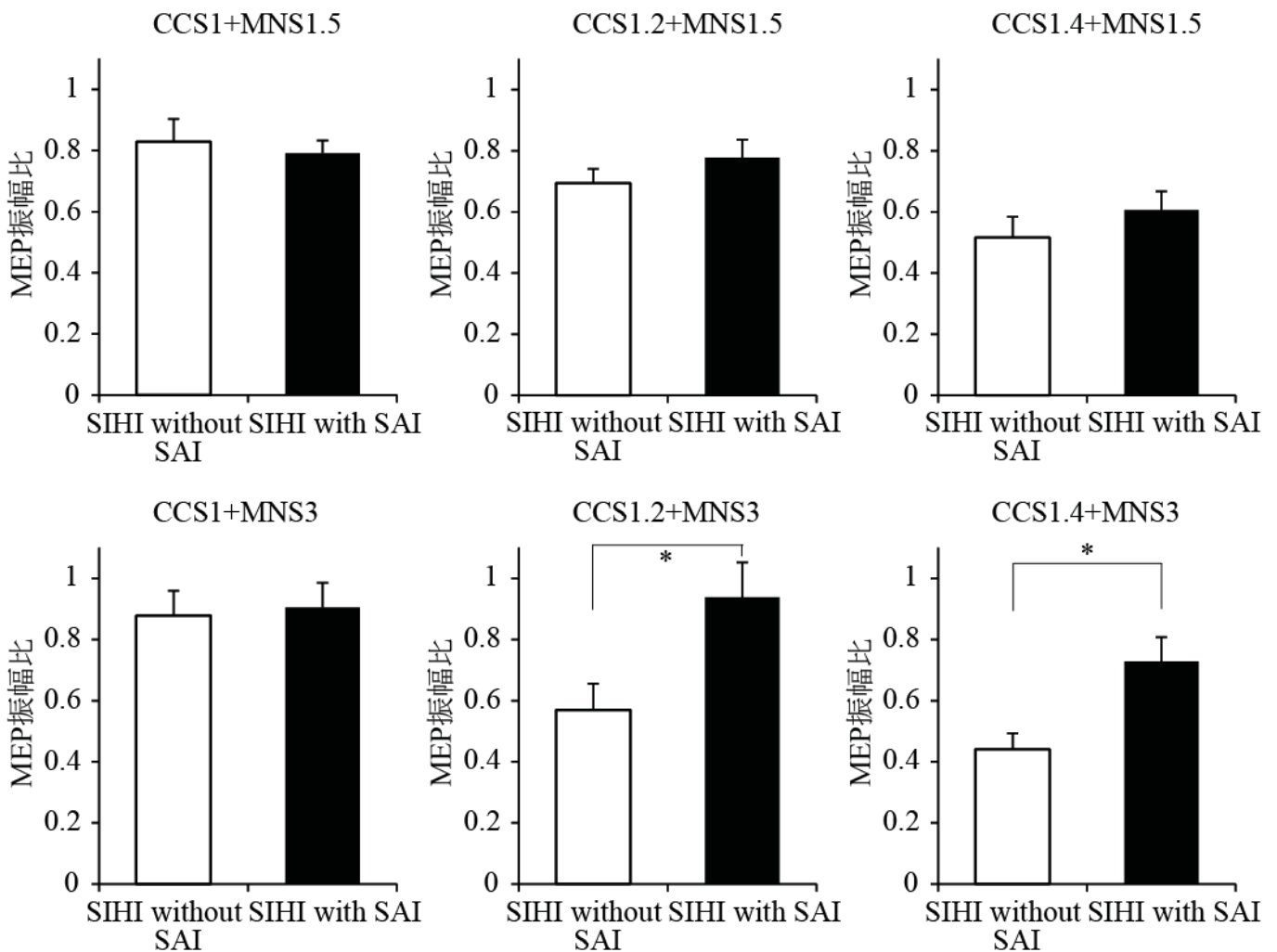


図 15 SAI の SIHI に対する効果。全体の解析では SIHI に対して SAI は効果がある傾向がみられた。Post hoc 解析では CCS1.2+MNS3 と CCS1.4+MNS3 の 2 つの条件において有意な効果を認めた。エラーバーは標準誤差を示す。* $p < 0.05$

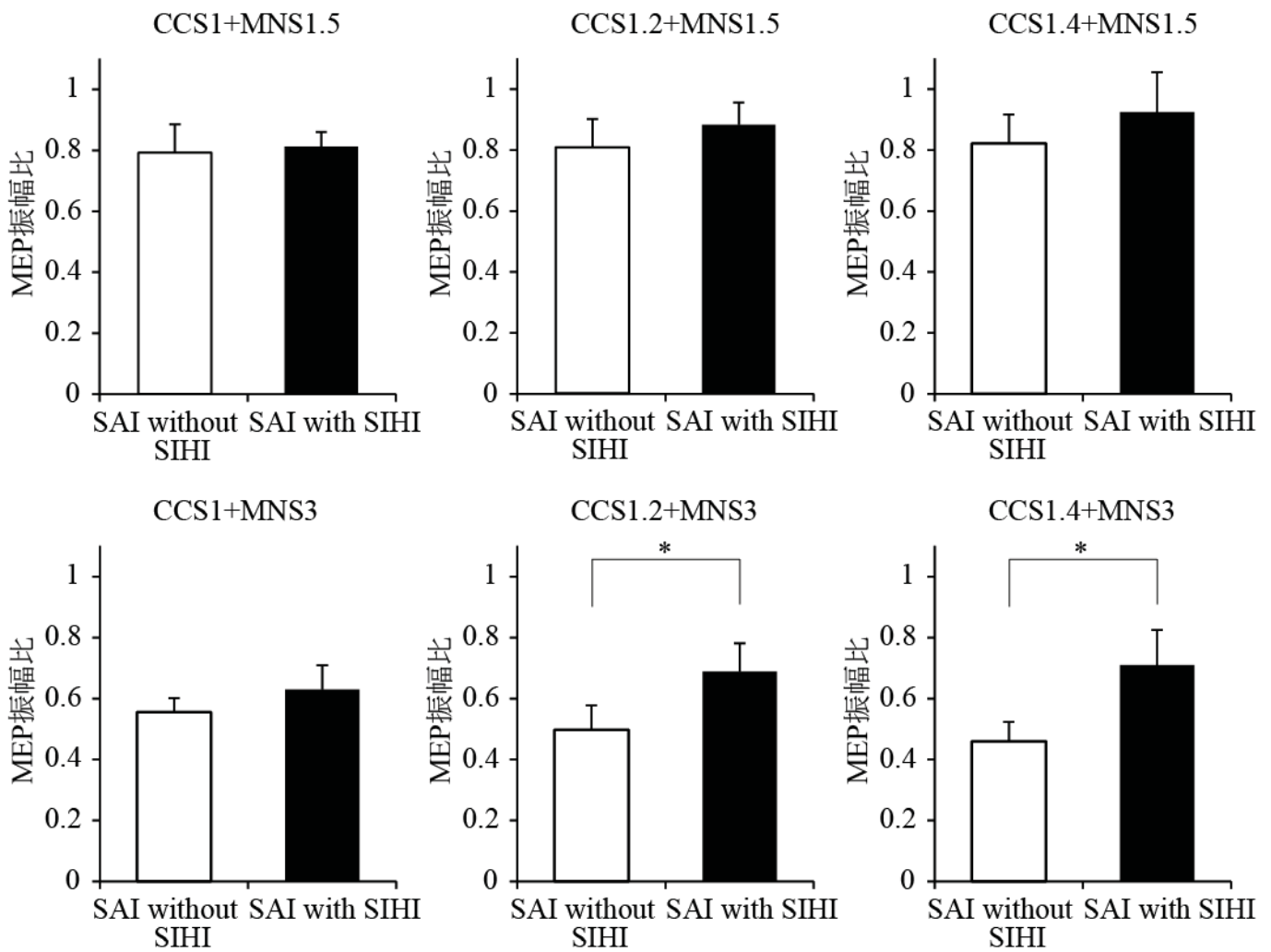


図 16 SIHI の SAI に対する効果。全体の解析では SAI に対して SIHI は効果がある傾向がみられた。Post hoc 解析では CCS1.2+MNS3 と CCS1.4+MNS3 の 2 つの条件において有意な効果を認めた。

エラーバーは標準誤差を示す。* $p < 0.05$

相関解析

SAI の SIHI に対する効果では、重回帰分析によるモデルに有意な効果を認め
た[$F(2,63) = 28.4, p < 0.001$]。標準偏回帰係数は SIHI が-0.68 ($p < 0.001$)、SAI
が-0.04 ($p = 0.71$) であった。相関係数は 0.69、決定係数は 0.46 であった。SIHI
の SAI に対する効果では、重回帰分析によるモデルに有意な効果を認めた[F
(2,63) = 12.9, $p < 0.001$]。標準偏回帰係数は SIHI が-0.28 ($p = 0.01$)、SAI が-0.42
($p < 0.001$) であった。相関係数は 0.54、決定係数は 0.29 であった。各要素の
散布図は図 17 に示した。

表 5 実験 3 における統計学的数値のまとめ

条件	MEP 差	F (1,10)	p	partial η^2
SAI の SIHI に対する効果				
CCS1 + MNS1.5	0.04 (0.08)	0.23	0.64	0.02
CCS1.2 + MNS1.5	0.08 (0.07)	1.66	0.23	0.14
CCS1.4 + MNS1.5	0.09 (0.07)	1.57	0.24	0.14
CCS1 + MNS3	0.03 (0.13)	0.04	0.84	0.004
CCS1.2 + MNS3	0.37 (0.15)	6.01	0.034*	0.38
CCS1.4 + MNS3	0.29 (0.10)	8.01	0.018*	0.45
SIHI の SAI に対する効果				
CCS1 + MNS1.5	0.02 (0.09)	0.06	0.82	0.01
CCS1.2 + MNS1.5	0.07 (0.08)	0.98	0.35	0.09
CCS1.4 + MNS1.5	0.10 (0.13)	0.59	0.46	0.06
CCS1 + MNS3	0.08 (0.06)	1.68	0.22	0.14
CCS1.2 + MNS3	0.19 (0.08)	6.03	0.034*	0.38
CCS1.4 + MNS3	0.25 (0.11)	4.96	0.050*	0.33

MEP 差は平均 (標準誤差) (mV) で示す。* $p < 0.05$

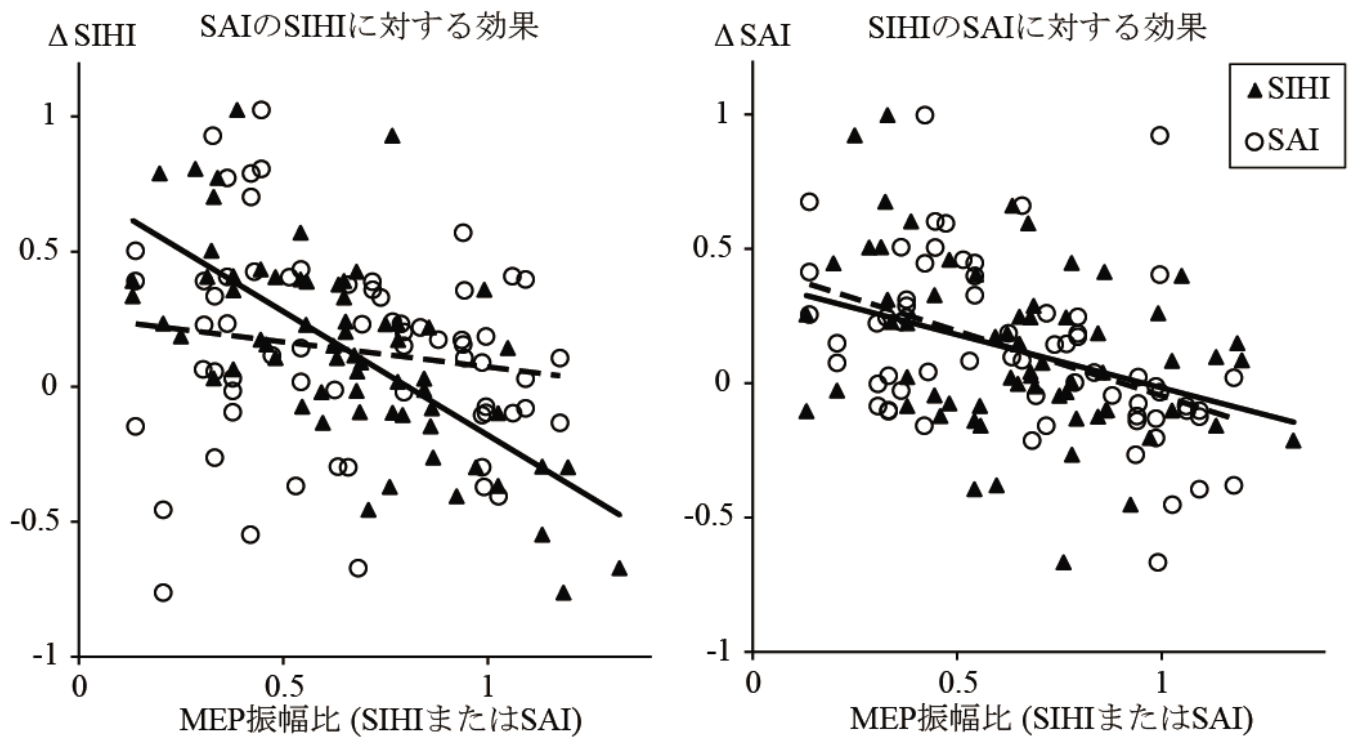


図 17 相互作用の強さと SIHI あるいは SAI の程度との相関。

SIHI あるいは SAI が強いほど、両者間の相互作用が強い傾向が見られた。黒三角形は SIHI を示し、実線が線形回帰直線である。白丸は SAI を示し、破線が線形回帰直線である。

横軸は SIHI あるいは SAI の MEP 振幅比を示す。縦軸は MEP 振幅比の変化を示し、左図では $\Delta SIHI$ (「SIHI without SAI」と「SIHI with SAI」との間の差)、右図では ΔSAI (「SAI without SIHI」と「SAI with SIHI」との間の差) である。

[考察]

この研究では、SIHI と SAI の間の相互作用について検討をおこなった。これらの関係では、一方の抑制により他方の抑制が減少することが示されたが、これは CS の刺激強度が十分強く、両方の抑制が正常に見られる時のみにみられた。

SIHI と SAI の刺激条件依存性

実験 1 において、SIHI が作用するには、CS が閾値以上でなくてはならず、より強い CS が深い抑制につながったが、CS の刺激強度は 1.4 RMT で飽和状態に達した。より強い CS が大きな SICI を引き起こすことは以前の報告と一致していた[70]。強い TS による大きな MEP の方が抑制は浅い傾向がみられるが、この差は統計学的には有意ではなかった。これらの TS による影響も以前の報告と同様の傾向が見られた[20, 38, 68]。実験 2 では、より強い CS が SAI のより深い抑制につながったが、CS の刺激強度は 3 ST で飽和状態に達した。この結果は以前の報告と一致していた[71, 72]。今回用いた TS の刺激強度の範囲内では SAI には影響は見られなかった。

SIHI と SAI の相互作用

SIHI の存在により、SAI の効果は CCS1.2+MNS3 と CCS1.4+MNS3 の条件にお

いて減弱した。SAI の存在による SIHI に対する逆方向の減弱効果もまた同様の条件においてみられた。これら 2 つの CS 刺激強度は抑制効果を引き起こすのに十分強い刺激強度であった。他の刺激強度では、有意な相互作用を起こすのに刺激が不十分であったと考えられた。

SIHI と SAI の間には両方向性の抑制性の相互作用が認められた。この相互作用は CS がそれぞれの抑制を十分に惹起できる刺激強度でのみ見られた。この相互作用について最も考えやすい説明は、SIHI と SAI の介在ニューロンが直接的にお互いを抑制する相互作用を発揮したというものである。同じような直接的な抑制性相互作用が示唆された報告はこれまでもいくつかあり、SAI と LICI [40]、SAI と SICI [39]、LIHI と LICI [73]などが知られている。今回の研究での新しい点としては、SIHI と SAI の相互作用が CS の刺激強度依存性である点である。これは、相関解析において SIHI の程度と SAI の SIHI に対する効果が有意に相関した点からもいえる。さらに、SIHI の SAI に対する効果と SIHI もしくは SAI の程度にも有意な相関がみられた。SAI の程度と SAI の SIHI に対する効果には有意な相関がみられなかったが、これは SAI の方が SIHI よりも相互作用が弱いためと考えられた。このことから、SIHI と SAI の相互作用における SIHI の優位性が示唆された。

別の説明の可能性としては、抑制効果の閉塞もしくは飽和効果が考えられる。

2つの抑制性介在ニューロンが皮質内のどこかの共通の神経に結合していた場合、一方のシステムにより生成された抑制がほぼ最大値に達しているとき、他の抑制系のシステムはそれにさらに抑制を追加することができない状態となる可能性がある。相互作用がCS刺激強度の十分強いときしか起きなかったことは、この説明を支持する可能性も考えられる。他の刺激組み合わせ条件で相互作用が起きなかったのは、合計の抑制効果量が最大に達していなかったためであると説明できるかもしれない。この仮説をもとにすると、CS刺激強度がより弱い場合、例えばCCS1.2+MNS3の場合、相互作用はより強い条件、例えばCCS1.4+MNS3よりも弱いはずである。しかし、今回の結果からは、この2つの刺激組み合わせ条件では相互作用は同程度であった。このことから、SIHIとSAIの相互作用は、部分的には作用しているかもしれないものの、閉塞もしくは飽和効果によって説明することは難しいのではないかと考えられた。

2つの抑制性回路であるSIHIとSAIがお互いに抑制しあう相互作用の生理学的な意味としては、M1を過剰な抑制から保護する役割があるかもしれないと考えられた。SIHIとSAIに関連して、SICIとLICIという2つの抑制性回路を介して、これまで調べられた相互作用も全て抑制性の効果を示していた。今回の結果とあわせ、SIHIはSICIを減少させ、SICIはSAIを減少させ、SAIはSIHIを減少させた。また、SAIはLICIを減少させ、LICIはSIHIを減少させ、SIHIは

SAI を減少させた[38, 39, 40]。このことは、特定の神経回路で一方向性の相互作用が起きるのではなく、過剰な抑制を防ぐ共通の機構となっている可能性が考えられた。今回の研究において相互の抑制性作用を示したが、残念ながらその詳細な機序については明確ではない。この相互作用の機序と生理学的な意味の解明にはさらなる研究が必要であると考えられた。

本研究にはいくつかの限界がある。ひとつは LIHI である。LIHI は SIHI とは異なる神経細胞集団によって起きていると考えられている。SIHI と LIHI は長潜時の感覚入力による M1 抑制に対して異なった相互作用を示すとされる[68]。このことから、SIHI と LIHI が SAI に対して異なった相互作用を示す可能性も考えられる。LIHI と SAI の間の相互作用をさらに研究することで、皮質内回路のさらなる解明につながると考えられる。

もう一つの限界としては、左右半球間の差異があげられる。今回の研究では優位（左）半球を実験に用いた。IHI について両側半球を比較する報告も見られている。いくつかの報告では、脳梁を介した優位半球から非優位半球への抑制が反対方向よりも強かったとされるが[74, 75]、半球間で差がなかったとの報告もある[76, 77, 78]。これらの報告を考慮すると、半球の非対称性について理解するために、将来的に非優位半球での実験も検討する必要があると考えられる。

以上まとめると、SIHI と SAI は両方の CS 強度が十分であるときのみ相互作用を引き起こし、一方の抑制が存在すると他方の抑制が減弱するというものであった。SIHI と SAI の介在ニューロンが直接的にお互いを抑制する相互作用を刺激強度依存性に発揮したことが解明された。IHI と SAI という二種類の皮質間抑制機構の間に、相互を抑制する機能があることが初めて示された。

【第3章】

一次運動野反復単相性4連発経頭蓋磁気刺激（QPS）による
対側一次運動野への長期効果誘導と大脳半球運動野間調節への影響

Tsutsumi R, et al. Effects of the motor cortical quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) on the contralateral motor cortex and interhemispheric interactions. *J Neurophysiol* 111: 26–35, 2014. [79]

[目的]

脳梁は両側の M1 を結び、動物だけでなく[80, 81]、ヒトにおいても[82, 83]両手を使った運動制御に重要な役割を果たしている。TMS を用いることで脳梁を介した連絡をヒトで非侵襲的に調べることができ、両側 M1 間の IHI と IHF の両方を TMS の二発刺激法により測定することができる[20, 21, 76, 84, 23, 85, 86]。また、IHI は手指運動のタスクにより変わることが知られている[87, 88]。これらの報告から、脳の可塑性変化にともなって大脳半球運動野間調節が変化する可能性が考えられる。

ヒトの運動野における可塑性を調べるために、様々な種類の rTMS がこれまで開発されてきている[89, 90]。通常、rTMS は M1 に対しておこなわれ、その効果の指標としては、刺激された M1 への単発 TMS による MEP 振幅を使うことが多い。rTMS は皮質-皮質間結合を用いて刺激していない部位の可塑性変化を誘導することもできると考えられる。刺激された M1 と対側半球の M1 の可塑性変化についてはこれまでいくつか調べられているが、その結果は一定でない。M1 への 1 Hz rTMS 後には刺激側には抑圧の効果を誘導するとされるが、対側 M1 からの MEP 振幅の変化について、増大したとする報告も減少したとする報告もあり、刺激プロコールの違いなどが原因としてあげられている[91, 92, 93, 94, 95, 96]。他の報告では刺激側に増強効果を誘導されるとされる 5 Hz M1 rTMS 後に

対側 MEP 振幅が増大したが、0.5 Hz M1 rTMS 後には変化が見られなかったというものもある[97]。Theta burst stimulation（以下 TBS）[98, 99]という不均一なリズムによる rTMS を用いた研究でも結果は一定しておらず、同側 M1 には抑圧効果を誘導する持続性 TBS により対側 M1 刺激の MEP 振幅が増大[100, 101]もしくは減少[102]、また、同側 M1 には増強効果を誘導する間欠的 TBS により対側 M1 刺激による MEP が減少する[101, 103]という報告がみられる。最近の paired associative stimulation（以下 PAS）[104, 105]という感覚入力と M1 刺激を組み合わせた rTMS による研究では刺激側の増強効果誘導の結果、対側 M1 での MEP 増大を認めた[106]。このように刺激側の rTMS の効果と対側 M1 の変化には一定の結果が得られていない。さらに、これら対側の MEP 変化と IHI の変化の関係性についても一定の結果が得られていない。IHI は 1 Hz rTMS で減少するという報告があるが、2 つの報告の間で MEP の変化については相違がみられた[92, 95]。TBS では IHI は変化しなかったという報告[101]、PAS 後には IHI が減少したという報告[106]もみられた。

我々は最近新しい rTMS の方法として QPS を報告した[31, 32]。QPS は刺激した M1 に対し、両方向性の可塑性を誘導することができる。今回の研究で対側の非刺激側 M1 での MEP の長期効果をみるために QPS を用いた理由としては以下のことがあげられる。長期効果の個人内変動は M1 の皮質内回路により影響され

ている可能性がある[107]。これまでの報告で用いられている rTMS は、従来型 rTMS、PAS、TBS などがあるが、いずれも刺激された M1 において、MEP 振幅の変化に加え、皮質内抑制や促通の変化も見られている。刺激された M1 における抑制と促通のバランスは、対側の非刺激側 M1 に複雑な影響を与える可能性がある。なぜなら、SICI や LICI の存在により IHI を減弱する[58]など関連する影響を与える可能性があるためであり、これが個人内変動の原因となりうる。一方、QPS は短潜時皮質内促通 (short-interval intracortical facilitation、以下 SICF) と MEP を変化させる一方、SICI や LICI に影響を与えない。そのため、QPS により対側 M1 に生じた変化は、他の方法で見られるこのような関連する効果の影響を受けない単純なものであると考えられる。さらに他の方法、特に TBS は主効果の個人間変動も大きいことが知られている[107]。それに加え、個人間変動についていえば、PAS や TBS の効果は BDNF 遺伝子多型による影響を受けるとされる[108]。しかしながら QPS は BDNF による個人間変動が少ない[109]。そのため、QPS を用いることで変動幅を小さくすることで、QPS による対側 M1 への効果を研究しやすい状態となる。これが本研究で QPS を用いた理由である。

われわれは、脳梁線維における伝達効率の変化が対側 M1 に対して興奮性変化を引き起こすのではないかとの仮説を考え、刺激した M1 の可塑性変化が起きたとしても、脳梁機能が変化しない場合には対側 M1 に対して効果を及ぼさないの

ではないかと考えた。

この研究では、M1 に対する QPS が対側 M1 に対して可塑性を誘導するかどうかを調べ、同時に QPS 前後での皮質内回路や大脳半球運動野間調節を比較した。

[方法]

対象

12名の健常被験者に対し同意を得たのちに実験をおこなった。被験者は女性2名、男性10名、平均年齢38.4歳±7.1 (SD)、30～49歳の範囲であった。いずれの被験者も神経学的、精神的、その他の医学的な問題はなく、TMSに対する禁忌にも該当しなかった[110]。全ての被験者は右利きであった[111]。本研究の被験者12名のうち、10名は第2章の被験者と同一であったが、この2つの研究の間は6か月以上空いており、お互いの実験への影響はないと考えられた。本研究はヘルシンキ宣言の倫理指針に基づき、東京大学倫理委員会の承認を得ておこなった。

記録

両側FDIより直径9mmのAg/AgCl表面電極を用い、belly-tendon法によりMEPを記録した。表面筋電図の反応は100～3000Hzにフィルターされたアンプ(Biotop; GE Marquette Medical Systems Japan)に入力された。その後10kHzのサンプリング周波数にてデジタル化され、コンピューターに保存し、後に解析をおこなった(TMS Bistim Tester; Medical Try System)。

皮質の興奮性は両側FDIからのMEPの頂点間振幅で評価をおこなった。実験

5を除く各実験の間、対象者は椅子に楽に座り、オシロスコープモニターで確認しながら、FDIを安静状態に保つようにした。不用意に筋の随意収縮が混入した試行は解析から除外した。

TMS

TMSの刺激は、手持ちの8の字コイル（各円の外径が9 cm; Magstim Co.）を用いた。単発の单相性TMSパルスは磁気刺激装置（Magstim 200; Magstim Co.）を用いて出力した。両側FDIからMEPを誘導するのに最適な場所（FDIのホットスポット）は実験のたびに決めた。8の字コイルは頭皮上にコイルが接線方向になるように置き、ハンドルが後ろ斜め45°の方向になる位置に置いた。1 cm刻みで前後左右方向に動かして刺激し、最も大きな反応が得られる最適な場所を決めた。その場所にペンで頭皮上に印をつけ、実験を通じてコイルを同じ場所に置けるようにした。

それぞれの実験の前に、両側FDIのRMTとAMTを測定した。RMTは安静にしたFDIにおいて、50 μ Vの振幅のMEPが10回中5回以上得られる最低の機械出力値とした[112]。AMTはFDIを随意収縮（最大収縮の5~10%）したときに、100 μ Vの振幅のMEPが10回中5回以上得られる最低の機械出力値とした。刺激強度は機械出力の1%単位で変えて値を決めた。

QPS は、特注の結合装置につながれた 4 つの磁気刺激装置 (Magstim 200²; Magstim Co.) から単相性 TMS パルスを出力した (図 18)。この装置は 4 つの刺激装置から連続した 4 発の単相性磁気刺激を一つのコイルから出力することができる。QPS プロトコールは、4 つの単相性 TMS が ISI 5 ms (以下 QPS-5) や ISI 50 ms (以下 QPS-50) ごとに出力され、この 4 連発バーストがバースト間刺激 5 s (0.2 Hz) で 30 分間続くというものである (図 19A)。これにより全部で 360 バースト、計 1440 発の刺激が与えられる。この実験で ISI 5 ms と 50 ms の 2 つのパラメーターを用いた理由としては、QPS-5 が刺激された M1 での LTP 様効果が最も見られる刺激条件であること、QPS-50 が刺激された M1 での LTD 様効果が最も見られる刺激条件であるためである[32]。

QPS は左 M1 に対しておこなった。8 の字コイルは FDI から MEP を誘導する



図 18 QPS 用の磁気刺激装置

4 台の磁気刺激装置からの出力が一つのコイルを通して出力される

のに最適な場所に、頭皮上にコイルが接線方向になるように置き、傍矢状線から 45° の角度をつけ、コイルの中心で電流が前内側から後外側へ流れるようにした。QPS の刺激強度は右 FDI の AMT の 90% とした。この刺激強度を用いた理由としては、可塑性の誘導が十分におこなえる刺激強度であると確認されているためである[31]。両側 FDI は QPS の間、安静に保たれた。

実験デザイン

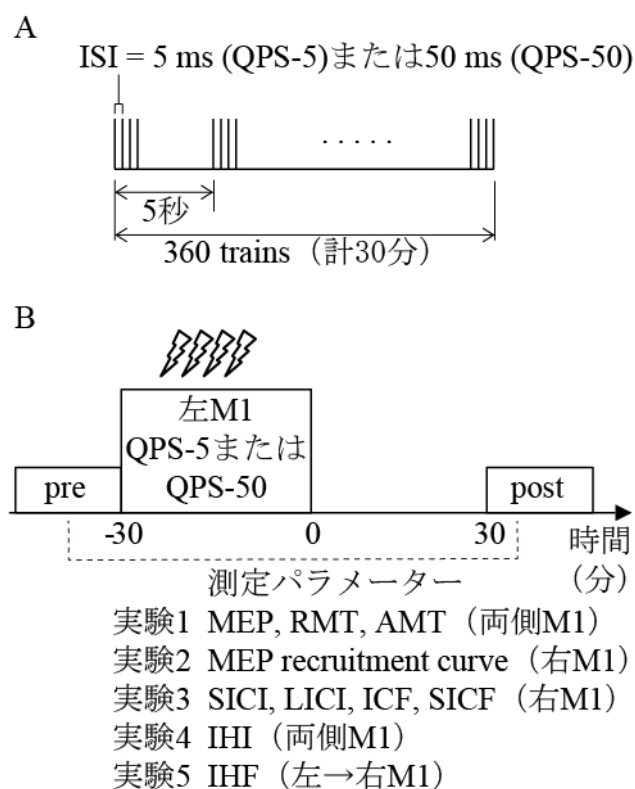


図 19 QPS の刺激プロトコール (A) と実験デザイン (B)

A. 4 連発の単相性 TMS パルスが 5 s おきに 30 分繰り返される。それぞれのパルス内の ISI は 5 ms (QPS-5) と 50 ms (QPS-50) に設定した。

B. QPS-5 もしくは QPS-50 が左 M1 に 30 分間与えられたが、その前 (pre) と QPS 終了後 30 分 (post) でそれぞれのパラメーターを測定した。

QPS の対側 M1 に対する効果を調べるため、左 M1 に対する QPS の前 (pre) と 30 分間の QPS 終了後から 30 分後 (post) において様々なパラメーターを測定した (図 19B)。それぞれのパラメーターの測定には 10~15 分を要した。そのため、パラメーターの測定を 5 つの実験に分割しておこなうこととした。各実験は同じ被験者においては 1 週間以上あけておこなった。実験の順番はランダム化し、被験者間で公平にバランスがとれるようにした。

実験 1：両側の MEP、AMT、RMT に対する QPS の影響

実験 1 では、MEP を両側 FDI から記録した。全 12 名の被験者が参加した。MEP は右 M1 もしくは左 M1 の FDI のホットスポットでの単発 TMS により記録した。QPS 前の pre 評価時に、MEP の振幅が 0.5 mV 前後になるように左右それぞれの刺激強度を設定し、同じ刺激強度を QPS 後の post 評価時にも用いた。6 ±0.5 s 間隔で 20 試行の単発 TMS をそれぞれの半球でおこなった。両側で RMT と AMT もそれぞれの評価時に測定した。

実験 2：非刺激側 M1 の MEP リクルートカーブに対する QPS の影響

左 FDI に対する MEP リクルートカーブ (刺激強度-振幅曲線) の実験に 12 名中 8 名が参加した。左 FDI に対するホットスポットに単発 TMS を与えた。6

±0.5 s 間隔で 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160% RMT の刺激強度の単発 TMS を 10 試行ずつランダムに与えた。

実験 3 : 非刺激側 M1 の SICI、LICI、ICF、SICF に対する QPS の影響

対側 M1 の興奮性と抑制性回路を TMS を用いた二発刺激で検討した。SICI と ICF [10]、LICI [9, 113]、SICF [11, 13]を 12 名中 9 名で調べた。この実験では、TMS は QPS と反対側の右 M1 に与え、MEP は左 M1 から記録した。

SICI は ISI 3 ms において、CS の刺激強度を 70%, 80%, 90% AMT とした。ICF は ISI 10 ms と 15 ms において、CS の刺激強度を 90% AMT とした。LICI は ISI 100 ms において、CS の刺激強度を 110% RMT とした。TS の刺激強度は安静にした左 FDI で 0.5 mV 前後の MEP 振幅が得られる強さとした。

SICF は ISI 1.3, 1.5, 1.7 ms において実験をおこなった[11, 13, 114]。1 発目の刺激 (TS) の刺激強度は安静にした左 FDI で 0.5 mV 前後の MEP 振幅が得られる強さ、2 発目の刺激 (CS) は 90% AMT とした。

AMT は QPS 後に有意差を持って変化しなかったため、CS の刺激強度は同じ値を用いた。一方 TS の刺激強度は刺激後にも 0.5 mV 前後の MEP 振幅が得られるように調整をおこなった。

実験 4 : IHI に対する QPS の影響

全 12 名の被験者が参加した。実験は既報告と同様に二発刺激法を用いておこなった[20, 115]。TS は左もしくは右 M1 であり、CS は対側の M1 に TS より 10 もしくは 40 ms 先行して与えた。2 つの 8 の字コイルを用い、FDI のホットスポット上においた。両方のコイルは頭皮上にコイルが接線方向になるようにおき、傍矢状線から 45° の角度をつけ、コイルの中心で電流が前内側から後外側へ流れるようにした。TS と CS の刺激強度は QPS の前後ともに 0.5 mV 前後の MEP 振幅が得られる強さに設定した。

実験 5 : IHF に対する QPS の影響

12 名中 8 名の被験者が参加した。花島らはヒト運動野において、潜時が早い IHF があり、脳梁を通るものであると報告した[21]。この潜時の早い促通効果は I3 に対する反応として観察されたことから、I3 の変化を観察するため、FDI を軽度随意収縮した状態でおこなった。TS は右 M1、CS は左 M1 に、TS に 4 ms 先行して与えた。2 つの 8 の字コイルを用い、FDI のホットスポット上においた。右 M1 においた TS 用のコイルは頭皮上にコイルが接線方向になるように置き、コイルの中心で電流が後方から前方へ流れるように後ろ向きに置いた。左 M1 においた CS 用のコイルは矢状線方向に置き、コイルの中心で電流が内側から外側へ流れるようにした。CS の刺激強度は右 FDI の 120% AMT とした。TS の刺

激強度は左 FDI の弱収縮（最大収縮力の約 10%）において 0.3 mV 前後の MEP 振幅が得られる強さに設定した。収縮力は実験の間、オシロスコープモニターで確認した。

データ解析

実験 1

MEP 振幅の絶対値について 2 要因による反復測定分散分析をおこなった。それぞれの筋において QPS (QPS-5 と QPS-50) と TIME (pre と post) を群内因子とした。運動閾値については、%MSO を、QPS (QPS-5 と QPS-50)、CONTRACTION (RMT と AMT)、TIME (pre と post) を群内因子として、3 要因による反復測定分散分析をおこなった。

実験 2

QPS (QPS-5 と QPS-50)、TIME (pre と post)、INTENSITY (7 条件、100~160% RMT) を群内因子として、3 要因による反復測定分散分析をおこなった。

実験 3~5

各実験において、CS ごとにそれぞれ 10 試行と、TS のみの CS なしの 10 試行をランダムに与えた。CS 下の MEP と非 CS 下 (TS のみ) の MEP との平均頂点間振幅の比を各条件、個人ごとに求めた。

SICI では QPS (QPS-5 と QPS-50)、INTENSITY (70%、80%、90% AMT)、TIME (pre と post) を、ICF では QPS (QPS-5 と QPS-50)、ISI (10 ms と 15 ms)、TIME (pre と post) を、SICF では QPS (QPS-5 と QPS-50)、ISI (1.3 ms、1.5 ms、1.7 ms)、TIME (pre と post) を、IHI では左右ごとに QPS (QPS-5 と QPS-50)、ISI (10 ms と 40 ms)、TIME (pre と post) を、それぞれ群内因子として、3 要因による反復測定分散分析をおこなった。LICI と IHF では QPS (QPS-5 と QPS-50) と TIME (pre と post) を群内因子として、2 要因による反復測定分散分析を実行した。実験が条件間の試験刺激の MEP 振幅の違いによって影響を受けていないことを確認するために、QPS-5 の前後、QPS-50 の前後それぞれで非条件刺激下 (試験刺激のみ) の MEP を対象に paired t 検定をおこなった。

相関解析

MEP 振幅の変化と大脳半球運動野間調節の間に関連がないかどうか検討するために相関解析をおこなった。QPS-5 の条件において、 $\Delta\text{MEP}_{\text{LFDI}}$ (左 FDI の QPS 後の MEP 振幅 - QPS 前の MEP 振幅) を目的変数とし、 $\Delta\text{MEP}_{\text{RtFDI}}$ (右 FDI の QPS 後の MEP 振幅 - QPS 前の MEP 振幅)、 ΔIHI (左→右 M1 の 10 ms における IHI の QPS 後の MEP 振幅比 - QPS 前の MEP 振幅比)、 ΔIHF (左→右 M1 の IHF の QPS 後の MEP 振幅比 - QPS 前の MEP 振幅比) の 3 つを説明変数として重回

帰分析をおこなった。QPS-50 については MEP 変化が有意でなかったため解析をおこなわなかった。

必要に応じて非球面性の補正のため Greenhouse-Geisser 補正をおこなった。統計学的解析は PASW Statistics 18.0.0 (IBM) を用いた。 p 値 < 0.05 を有意と判断した。

[結果]

実験 1：両側の MEP、AMT、RMT に対する QPS の影響

左 M1 に対する QPS 後、単発 TMS による左 M1 の MEP（右 FDI で記録）は QPS-5 後に増大し、QPS-50 後に減少した（図 20A）。QPS の主効果[$F(1,11) = 4.7, p = 0.053$]に傾向は認められたが、TIME の主効果[$F(1,11) = 0.7, p = 0.43$]は認めなかった。QPS×TIME の交互作用[$F(1,11) = 21.6, p < 0.001$]を有意に認めた。単純主効果検定では、QPS-5 の TIME による変化[$F(1,11) = 8.4, p = 0.015$]、QPS-50 の TIME による変化[$F(1,11) = 11.7, p = 0.006$]をいずれも有意に認めた。

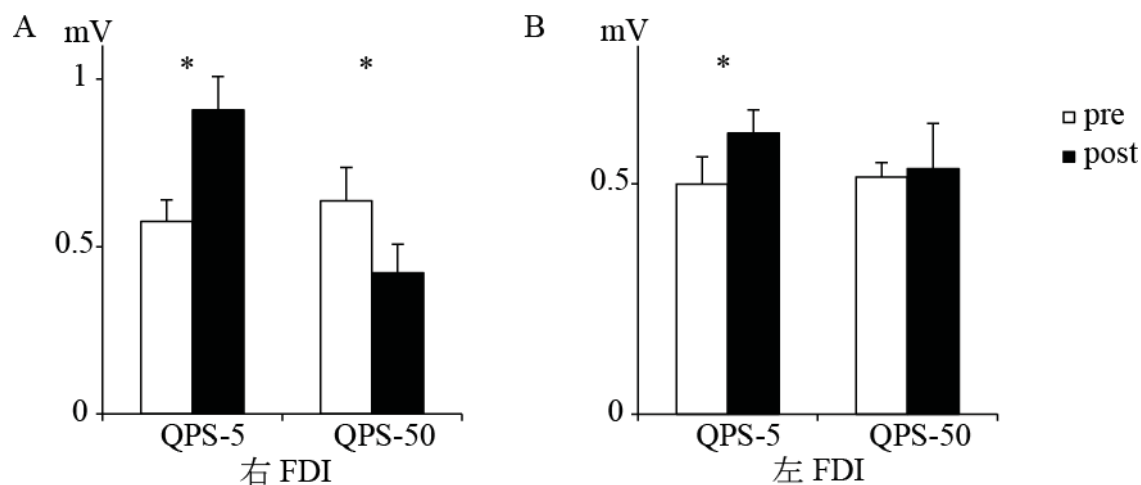


図 20 MEP 振幅の変化

- A. 左 M1 への単発 TMS に対する MEP 振幅（右 FDI 記録）は QPS-5 後に増大し、QPS-50 後に減少した。
- B. 右 M1 への単発 TMS に対する MEP 振幅（左 FDI 記録）は QPS-5 後に増大した。縦軸は MEP 振幅（mV）、エラーバーは標準誤差を示す。* $p < 0.05$

左 M1 に対する QPS 後、単発 TMS による右 M1 の MEP (左 FDI で記録) は QPS-5 後に増大したが、QPS-50 後には有意には変化しなかった (図 20B)。QPS の主効果 [$F(1,11) = 0.3, p = 0.62$]、TIME の主効果 [$F(1,11) = 1.9, p = 0.19$]、QPS × TIME の交互作用 [$F(1,11) = 1.0, p = 0.34$] はいずれも有意ではなかった。単純主効果検定では、QPS-5 の TIME による変化 [$F(1,11) = 8.9, p = 0.012$] を有意に認めたが、QPS-50 の TIME による変化 [$F(1,11) = 0.04, p = 0.84$] は認めなかった。

両半球の RMT も AMT も QPS-5 でも QPS-50 でも変化は見られなかった (表 6)。左 M1 では、CONTRACTION の主効果 [$F(1,11) = 63.6, p < 0.001$] を有意に認めたが、QPS の主効果 [$F(1,11) = 0.001, p = 0.97$]、TIME の主効果 [$F(1,11) = 0.001, p = 0.97$]、QPS × CONTRACTION × TIME の交互作用 [$F(1,11) = 1.04, p = 0.33$] はいずれも有意ではなかった。単純-単純主効果検定では、どの条件でも TIME による変化を認めなかった。右 M1 では、CONTRACTION の主効果 [$F(1,11) = 102.5, p < 0.001$] を有意に認めたが、QPS の主効果 [$F(1,11) = 1.54, p = 0.24$]、TIME の主効果 [$F(1,11) = 3.3, p = 0.094$]、QPS × CONTRACTION × TIME の交互作用 [$F(1,11) = 0.70, p = 0.42$] はいずれも有意ではなかった。単純-単純主効果検定では、どの条件でも TIME による変化を認めなかった。

実験 2：非刺激側 M1 の MEP リクルートカーブに対する QPS の影響

リクルートメントカーブでは QPS-5 後に MEP 振幅の有意な増大を認めた (図 21A) が、QPS-50 後には変化は認めなかった (図 21B)。

INTENSITY の主効果 [$F(1,42) = 24.7, p < 0.001$] を有意に認め、TIME の主効果 [$F(1,7) = 5.5, p = 0.052$] には傾向を認めたが、QPS の主効果 [$F(1,7) = 1.0, p = 0.35$] は認めなかった。QPS × TIME × INTENSITY の交互作用 [$F(6,42) = 1.2, p = 0.32$] は有意でなかった。単純-単純主効果検定では、QPS-5 において TIME による変化を 130% RMT [$F(1,7) = 9.5, p = 0.018$]、150% RMT [$F(1,7) = 7.6, p = 0.028$]、160% RMT [$F(1,7) = 6.3, p = 0.040$] で有意に認め、120% RMT [$F(1,7) = 4.5, p = 0.071$]、140% RMT [$F(1,7) = 4.3, p = 0.077$] でも効果の傾向を認めた。QPS-50 ではどの刺激強度でも TIME による変化を認めなかった。

表 6 QPS 前後の皮質の運動閾値 (%MSO)

		QPS-5 前	QPS-5 後	QPS-50 前	QPS-50 後
左 M1	RMT	47.2 (2.8)	46.1 (3.0)	46.7 (2.9)	47.5 (3.1)
	AMT	29.2 (1.6)	28.8 (1.8)	28.3 (1.9)	28.8 (1.9)
右 M1	RMT	49.9 (3.3)	51.8 (3.3)	48.9 (2.7)	49.8 (3.5)
	AMT	33.2 (1.8)	33.7 (1.7)	30.9 (1.5)	32.0 (2.1)

RMT ; 安静時運動閾値、AMT ; 収縮時運動閾値を平均 (標準誤差) で表示。

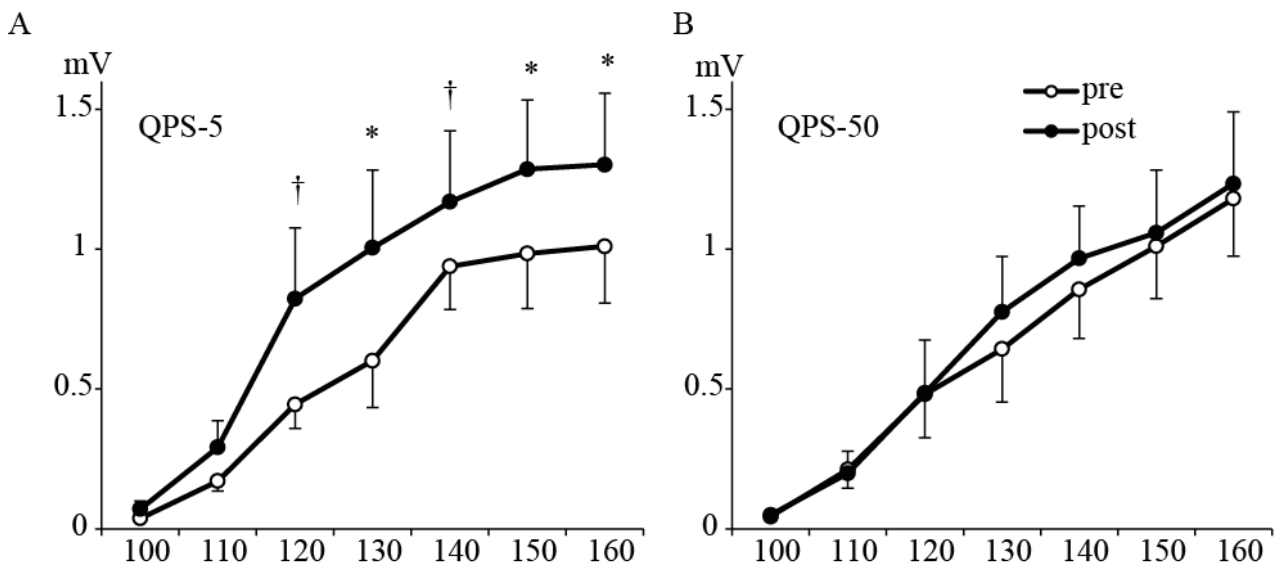


図 21 MEP 振幅のリクルートメント曲線

A. 右 M1 への単発 TMS に対する MEP 振幅（左 FDI 記録）は QPS-5 後に増大した。

B. QPS-50 後には変化しなかった。横軸は個人の RMT を基準にした%表示、縦軸は MEP 振幅（mV）、エラーバーは標準誤差を示す。* $p < 0.05$ 、† $p < 0.1$

実験 3：非刺激側 M1 の SICI、LICI、ICF、SICF に対する QPS の影響

TS による MEP 振幅はどの条件でも TIME によって変化しなかった (表 7)。

QPS-5 と QPS-50 のいずれの後でも SICI、LICI、ICF、SICF に有意な変化は認めなかった (図 22)。

SICI では、INTENSITY の主効果 [$F(2,16) = 10.7, p = 0.001$] を認め、70% と 90% AMT ($p = 0.018$)、80% と 90% AMT ($p = 0.012$) の間に差を認めた。QPS の主効果 [$F(1,8) = 0.008, p = 0.93$]、TIME の主効果 [$F(1,8) = 0.02, p = 0.89$]、QPS × INTENSITY × TIME の交互作用 [$F(2,16) = 0.04, p = 0.96$] のいずれも有意ではなかった。単純-単純主効果ではどの条件でも TIME による変化を認めなかった。

LICI では、QPS の主効果 [$F(1,8) = 0.007, p = 0.93$]、TIME の主効果 [$F(1,8) = 0.004, p = 0.95$]、QPS × TIME の交互作用 [$F(1,8) = 0.001, p = 0.97$] いずれも有意ではなかった。単純主効果検定ではどの条件でも TIME による変化を認めなかった。

表 7 各実験での試験刺激による MEP 振幅 (mV)

	QPS-5 前	QPS-5 後	<i>p</i>	QPS-50 前	QPS-50 後	<i>p</i>
SICI/ICF/LICI	0.46 (0.07)	0.46 (0.11)	0.97	0.49 (0.07)	0.48 (0.08)	0.83
SICF	0.45 (0.10)	0.45 (0.09)	0.99	0.51 (0.08)	0.48 (0.08)	0.81
IHI (右→左)	0.57 (0.06)	0.70 (0.10)	0.34	0.63 (0.10)	0.68 (0.22)	0.56
IHI (左→右)	0.50 (0.06)	0.54 (0.06)	0.60	0.51 (0.03)	0.49 (0.07)	0.72
IHF	0.34 (0.03)	0.33 (0.01)	0.69	0.36 (0.08)	0.33 (0.05)	0.64

各パラメーターを平均 (標準誤差) で表示。

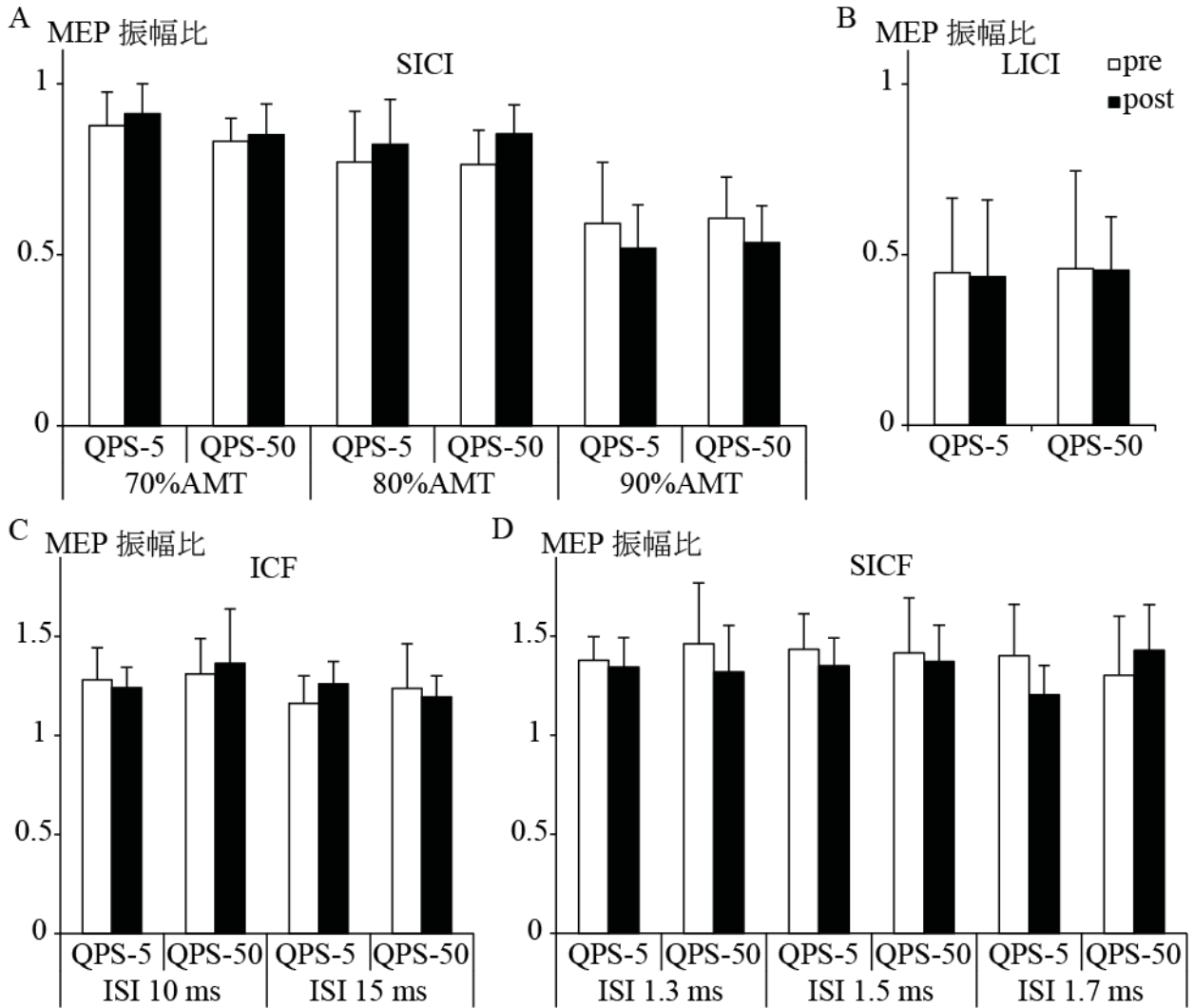


図 22 皮質内抑制・促通の変化

A. 右 M1 の SICI (70、80、90% AMT) は変化しなかった。

B. 右 M1 の LICI は変化しなかった。

C. 右 M1 の ICF (ISI 10 ms、15 ms) は変化しなかった。

D. 右 M1 の SICF (ISI 1.3 ms、1.5 ms、1.7 ms) は変化しなかった。

エラーバーは標準誤差を示す。

ICF では、QPS の主効果 $[F(1,8) = 0.06, p = 0.82]$ 、ISI の主効果 $[F(1,8) = 1.8, p = 0.21]$ 、TIME の主効果 $[F(1,8) = 0.06, p = 0.82]$ 、QPS×ISI×TIME の交互作用 $[F(1,8) = 0.62, p = 0.45]$ いずれも有意ではなかった。単純－単純主効果検定ではどの条件でも TIME による変化を認めなかった。

SICF では、QPS の主効果 $[F(1,8) = 0.05, p = 0.83]$ 、ISI の主効果 $[F(2,16) = 0.39, p = 0.68]$ 、TIME の主効果 $[F(1,8) = 0.07, p = 0.80]$ 、QPS×ISI×TIME の交互作用 $[F(2,16) = 2.5, p = 0.11]$ いずれも有意ではなかった。単純－単純主効果検定ではどの条件でも TIME による変化を認めなかった。

実験 4 : IHI に対する QPS の影響

左 M1 に対する QPS 後、左→右 M1 の IHI (ISI 10 ms) は QPS-5 後に増大したが、QPS-50 後には変化せず、右→左 M1 の IHI も変化しなかった (図 23)。

左→右 M1 の IHI (左 FDI 記録) では、QPS の主効果 $[F(1,11) = 1.6, p = 0.23]$ 、ISI の主効果 $[F(1,11) = 0.02, p = 0.89]$ 、TIME の主効果 $[F(1,11) = 2.8, p = 0.13]$ 、QPS×ISI×TIME の交互作用 $[F(1,11) = 4.0, p = 0.07]$ のいずれも有意ではなかった。単純－単純主効果検定では、QPS-5 の ISI 10 ms のときのみ TIME による有意差を認めた $[F(1,11) = 11.7, p = 0.006]$ 。

右→左 M1 の IHI (右 FDI 記録) では、QPS の主効果 $[F(1,11) = 0.07, p = 0.79]$ 、

ISI の主効果[$F(1,11) = 1.38, p = 0.26$]、TIME の主効果[$F(1,11) = 0.03, p = 0.87$]、
 QPS×ISI×TIME の交互作用[$F(1,11) = 0.03, p = 0.86$]のいずれも有意ではなかつた。
 単純-単純主効果検定ではどの条件でも TIME による変化を認めなかつた。

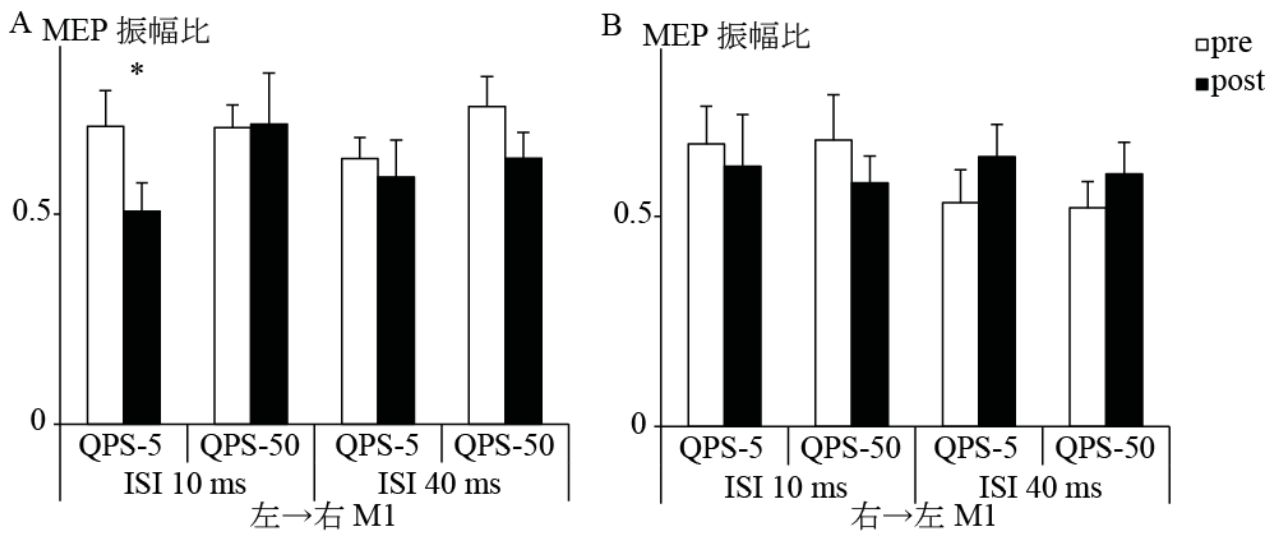


図 23 IHI の変化

A. 左→右 M1 の ISI 10 ms での IHI は QPS-5 後に増大し QPS-50 後で変化しなかつた。

B. 右→左 M1 の IHI は変化なかつた。エラーバーは標準誤差を示す。* $p < 0.05$

実験 5 : IHF に対する QPS の影響

左 M1 に対する QPS 後、左→右 M1 の IHF は QPS-5 後に増大したが、QPS-50 後には変化しなかった (図 24)。QPS の主効果[$F(1,7) = 0.63, p = 0.45$]、TIME の主効果[$F(1,7) = 1.5, p = 0.26$]、QPS×TIME の交互作用[$F(1,7) = 1.1, p = 0.33$]はいずれも有意ではなかった。単純主効果検定では、QPS-5 後に IHF に有意な変化を認めたが[$F(1,7) = 7.7, p = 0.027$]、QPS-50 後には変化を認めなかった[$F(1,7) < 0.001, p = 0.99$]。

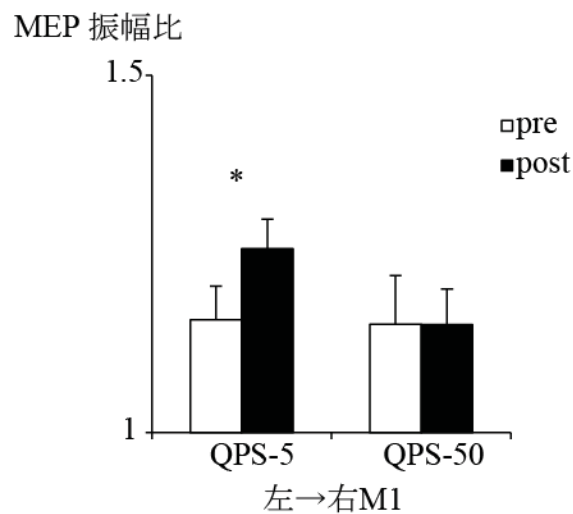


図 24 IHF の変化

左→右 M1 の IHF は QPS-5 後に増大したが QPS-50 後では変化しなかった。

エラーバーは標準誤差を示す。* $p < 0.05$

相関解析

重回帰分析によるモデルに有意な効果を認めた [$F(3,8) = 5.79, p = 0.044$]。標準偏回帰係数は $\Delta\text{MEP}_{\text{RtFDI}}$ が -0.27 ($t = -0.87, p = 0.43$)、 ΔIHI が -0.36 ($t = -1.47, p = 0.20$)、 ΔIHF が 0.89 ($t = 3.15, p = 0.025$) であった。 $\Delta\text{MEP}_{\text{LrFDI}}$ と相関が見られたのは ΔIHF のみであった。相関係数は 0.88 、決定係数は 0.78 であった。 $\Delta\text{MEP}_{\text{LrFDI}}$ と ΔIHF の間の散布図を図 25 に示した。

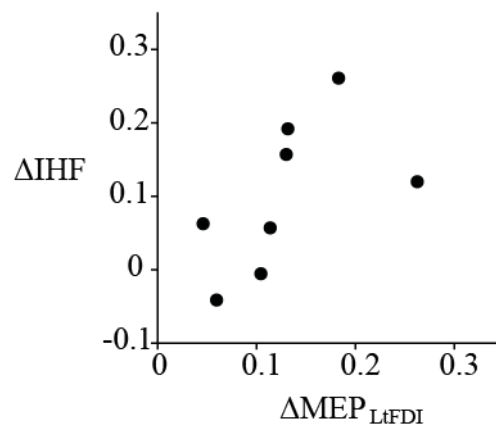


図 25 MEP 振幅変化と IHF 変化の相関

QPS-5 後に、左→右 M1 の IHF の変化が右 M1 への単発 TMS に対する MEP 振幅 (左 FDI 記録) と有意に相関した。

横軸は MEP 振幅の変化 (mV)、縦軸は IHF の MEP 振幅比の変化を示す。

[考察]

本研究では、対側 M1 に対する QPS が M1 への可塑性を誘導し、大脳半球運動野間調節の変化を伴ったことを示した。左 M1 に対する QPS-5 は、刺激した左 M1 に LTP 様の変化をもたらすが、非刺激側の右 M1 にも LTP 様変化をもたらした。一方、左 M1 に対する QPS-50 は、刺激した左 M1 に LTD 様の変化をもたらすが、非刺激側の右 M1 には有意な変化を起さなかった。非刺激側の右 M1 の RMT、AMT、皮質内抑制（SICI と LICI）、皮質内促通（ICF と SICF）は QPS-5 の後でも QPS-50 の後でも変化しなかった。左→右 M1 の IHI の抑制の程度と IHF の促通の程度はいずれも左 M1 の QPS-5 後に有意に増加し、左 FDI の MEP 振幅の変化は IHF の変化と有意な相関が見られた。これは、M1 の rTMS により、IHI だけでなく IHF が変化し、さらに対側の MEP 振幅に有意な相関が見られたのは IHF であったことを示した最初の報告である。さらに、両手の MEP 振幅の変化が相関しなかったことから、2 つの半球の可塑性変化が独立に起きている可能性が考えられた。

rTMS による対側 M1 の変化

これまでの報告では、rTMS で刺激側 M1 に LTP 様の変化を起こした場合、対側 M1 では様々な反応が見られた。5 Hz rTMS と PAS は非刺激側 M1 の MEP を

増大させた[97, 106]。この両側の M1 で同じ方向に変化する結果は今回の結果と一致するものがある。一方、刺激側 M1 に LTP 様変化を引き起こす iTBS は、対側 M1 の興奮性を低下させた[101, 103]。rTMS で刺激側 M1 に LTD 様の変化を起こす場合でも同様に、対側 M1 の反応は一定ではなかった。1 Hz rTMS 後には、対側 M1 について興奮性の増大も減少も報告されている[91, 92, 93, 94, 95, 96]。刺激側 M1 に LTD 様変化を引き起こす cTBS も、対側 M1 について促通[98, 101]も抑制[102]もみられた。これら rTMS の遠隔効果はプロトコルの違いによって起きている。しかしながら、最近の QPS を除いた rTMS の様々なプロトコルの効果の違いを見た報告では、どの rTMS プロトコル後でも対側 M1 に有意な効果は見られなかったとされた[90]。本研究では、QPS-5 が対側 M1 にも同方向性に作用する有意な効果を誘導したことを示した。

対側 M1 の変化と大脳半球運動野間調節効果

対側 M1 の可塑性変化と IHI や IHF などの大脳半球運動野間の調節効果の変化については、これまであまり明らかにされてこなかった。非刺激側 M1 に LTP 様変化を起こした際の IHI の変化は、これまでいくつか報告されている[92, 95, 101, 106]。TBS は IHI に変化を生じず[101]、1 Hz rTMS と PAS (25 ms) は MEP 増大と IHI 減少を同時に認めた[92, 106]。これらの報告での共通の解釈としては、

IHI の減少が非刺激側 M1 を脱抑制させたというものである。本研究では、QPS-5 が非刺激側 M1 の MEP を増大させ、刺激側から非刺激側 M1 への IHI も増大させたことを示した。これは、QPS-5 による対側 M1 への LTP 様変化はこれまで他のプロトコールで報告されているものとは異なる機序で生じている可能性を示唆した。本研究では、QPS 後の IHI の変化について初めて調べたが、刺激側から非刺激側 M1 への IHI もまた QPS-5 後に増大した。

今回の研究では、QPS-5 後の対側 M1 に対する LTP 様変化が、抑制性・促進性両方の大脳半球運動野間調節の変化を伴っていることが示された。さらに、IHI の増大が非刺激側 M1 での LTP 様変化の程度と有意に相関した一方、IHI の減少とは相関がなかった。これら 3 つの変化について、以下のように説明できるのではないかと考えた。刺激側 M1 で LTP 様変化が起きた際、脳梁を介した興奮性の結合と抑制性の結合が両方増強される (図 26)。シナプス増強は脳梁線維で生じ、非刺激側 M1 の興奮性もしくは抑制性の介在ニューロンに対し可塑性変化が生じる。脳梁を介して興奮性に作用するニューロンは対側の錐体細胞に短い潜時で作用し、抑制性に作用するニューロンは介在ニューロンを介してより長い潜時で対側の錐体細胞に作用すると考えられる。MEP を生じさせる TMS は潜在的な興奮性介在ニューロンに作用し、抑制性介在ニューロンではないと考えられるため、LTP 様変化の後に対側 M1 の興奮性が増強したと考えられ

た。今回見られた3つの変化について、他の説明も考えられる。しかしながら、これら3つの因果関係を探ることは本研究の主目的とはしていない。背景にある機序は明らかではないものの、QPS-5が他のrTMSとは異なってこれらの変化を引き起こしたことは確かである。一方、QPS-50では脳梁機能の変化が見られず、対側M1でのMEP変化も見られなかった。この点については後述する。

もう一つ注目する点は、IHIにおいてISI 10 msと40 msで効果が異なった点である。SIHI (ISI 10 ms)は増強が見られたが、LIHI (IHI 40 ms)は変化が見られなかった。この乖離についてはGilioらの報告[92]と一致しており、SIHIとLIHIが異なるメカニズムで生じているという説を支持するものである[68]。さらに、SIHIとLIHIはGABA_AとGABA_Bといった、神経伝達物質のシステムによる修

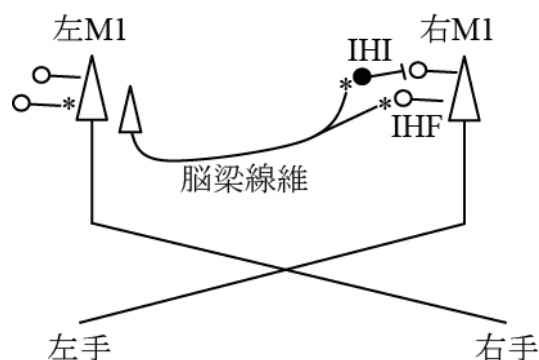


図 26 M1のQPSが対側M1と大脳半球運動野間調節に影響する機序(模式図)
 左M1に対するQPSは左M1の錐体細胞にLTP様変化を引き起こすだけでなく、左→右M1の脳梁線維に対してもLTP様変化を引き起こす。右M1において促進性、抑制性の両方の介在ニューロンが増強される。*は増強されたシナプスの部位を示す。

飾が異なると報告されている[116]。神経伝達システムの違いが SIHI と LIHI の違いを説明できるものであるかもしれないと考えられた。

LTP と LTD の違い

本研究では、対側 M1 への効果は刺激側 M1 に LTP 様効果を誘導する QPS-5 でのみ見られ、刺激側 M1 に LTD 様効果を誘導する QPS-50 では見られなかった。QPS-50 が対側 M1 に LTD 様変化を誘導することができなかった理由として、一つの単純な可能性としては、QPS-50 の効果が QPS-5 よりも弱く、対側 M1 に可塑性変化を起こすほど強力ではなかったことが考えられる。他の可能性としては、QPS-5 と QPS-50 が脳梁線維と錐体路線維に異なって作用するというものである。これら 2 つの線維は生理学的にも異なった特徴を持っていることから[117, 118, 119]、rTMS に対する反応も異なることが考えられる。また刺激プロトコールに依存した影響も考えられる。1 Hz rTMS での報告では、刺激強度、コイルの向き、他の条件刺激のパラメーターが結果に影響するといわれている[91, 92, 93, 94, 95, 96]。興味深いことに、rTMS のプロトコールによらず、対側 M1 に対しては促進性の効果を示す場合が多く、抑制性の効果を示すことは少ない。

臨床応用

臨床応用の観点からは、IHI は脳卒中患者で注目されている[43]。脳卒中患者への rTMS の効果についてはこれまでいくつか報告されている。健常側に低頻度 (≤ 1 Hz) 刺激を与え対側に対する IHI を減弱したり[120, 121, 122]、患側に高頻度 (> 1 Hz) 刺激を与え刺激半球の興奮性を増大させたりする[123]ことがおこなわれている。これらの方法は脳卒中が IHI で異常であるという報告[42]や、rTMS 後に IHI が減少するという報告[122, 124]をもとにしている。我々はこの研究で rTMS 後に IHI だけでなく IHF も変化することを示した。その機序については明らかではないが、この結果が、片麻患者の運動機能回復に対して rTMS による新しいアプローチにつながる可能性があるのではないかと考えた。

本研究の限界としては、評価時間の問題が挙げられる。今回は QPS 終了後 30 分後でのみ刺激後の評価をおこなった。このタイミングを選んだ理由としては、刺激側 M1 でこの時間に最も強い効果が見られたためである[32]。しかし、他のタイミングで異なる効果が見られる可能性も否定できない。他の点としては、IHF を随意収縮でおこなったことがある。TBS や PAS では筋収縮により可塑性変化が消失することが知られている。今回用いた IHF の方法は I3 を誘導するため筋を弱収縮させておこなった[21]。筋収縮は QPS では可塑性に与える影響はそれほど大きくないと報告もあり[125]、今回の実験に用いた筋収縮は実験結果に深刻な影響は与えなかったと考えた。

さらに、ヒトで大脳半球運動野間調節を研究する際には、年齢[126]、優位半球と非優位半球の潜在的な違い[74, 75, 76, 77, 78]を交絡因子として考慮する必要がある。この研究では、全ての参加者は右利きであり、そのため優位半球から非優位半球への影響をみた。大脳半球運動野間調節への年齢と優位側の影響は、将来の課題である。さらに、性差もまた交絡因子になる可能性があり、これもまた検討課題である[77, 127]。被験者の人数が限られていることも限界点である。今回ポジティブに出た結果は、少人数でも統計学的に有意な結果が出たため、人数による影響は少ないと考えられるが、いくつかのネガティブに出た結果には人数の少なさが影響した可能性もある。また、IHI や IHF が脳梁を介したものであると知られてはいるものの、QPS による対側への影響が脳梁ではなく別の皮質下を介している可能性も完全には否定できない。そのためには脳梁無形成の患者での結果が参考になると思われる。これら様々な困難な点もあるが、ヒトにおける脳梁のメカニズムとその調節機序について、さらなる研究が必要であると考えられた。

まとめると、左 M1 への QPS-5 は対側の右 M1 への MEP 増大をもたらした。左→右 M1 の SIHI と IHF も増大し、IHF が右 M1 の MEP 変化と有意に相関した。これらの結果から、対側への LTP 様効果の発現は、脳梁を介した大脳半球運動野間調節効果に関連していると考えられた。

【結論】

第1章では、MCI患者においてTMSによるIHIが異常であることを初めて示し、脳梁機能の障害を示唆した。IHIとともに皮質間の運動野抑制を示すSAIも異常であり、正常であった皮質内機能と比較して、皮質間機能が異常になりやすいとも考えられた。これら高次機能以外の障害も早期から出現することが認知機能障害の特徴の一つである可能性が示唆された。優位半球と非優位半球で検査結果が異なる可能性や、同一患者での経時変化については今後検討が必要と考えられた。

第2章では、IHIとSAIについて、それぞれ相互抑制がみられることを解明した。これは、これまでSAIとSICIやSAIとLICIといった抑制系回路においても相互抑制作用がみられており、抑制系回路による脳内の過剰な抑制を防ぐ生理的な機構である可能性が考えられた。本実験では、この相互作用について刺激強度依存性という方法で詳細な検討をおこない、刺激強度が強い場合のみこの相互抑制がみられることを示した。一方、刺激強度が弱く、単独では抑制が見られない状態では、相互作用が存在しなかった。神経回路間の相互作用については、これまでも多数報告されているが、今回示したような刺激強度依存性

の報告はこれまでなく、今後の類似研究の参考になる結果と思われた。IHI と SAI という 2 つの他皮質から M1 への調節機能間の相互作用の存在が明らかになり、神経疾患での結果の解釈や刺激介入による皮質間調節の変化を解釈する上で重要な知見であった。

第 3 章では、脳可塑性誘導と大脳半球運動野間調節への影響について実験をおこない、脳可塑性誘導が対側 M1 にも及ぶこと、それと同時に大脳半球運動野間調節も変化することを示した。今回の実験では、これまでの先行研究とは異なり、大脳半球運動野間調節として、促通系 (IHF) と抑制系 (IHI) の両方を指標としたことが特徴的であった。いずれの指標も変化したことから、脳梁線維を介して刺激と対側の M1 においてもシナプス可塑性が変化したことが示唆された。これまでの脳卒中における半球間対立モデルでは、IHI のみをその機序として考えていたが、今回の結果からは促通系である IHF の存在も考慮する必要があると結論した。これは、動物実験などで示されている脳梁における興奮性シナプスの重要性にも一致していると考えられた。IHF については、神経疾患でもこれまであまり検討されておらず、今後注目すべき調節機能であると考えられた。さらに、この実験において刺激対側に可塑性変化を及ぼせる可能性を示したが、これは脳梁を介したヒト運動機能調節において、単なる刺激側の興

奮性の変化の結果によって対側に二次的な影響が生じるだけではなく、対側半球に直接変化を誘導できる可能性が考えられた。しかし、刺激方法によってその効果の発現パターンが異なったり、同じ刺激方法でも個人により効果が異なったりすることも知られており、今後はこのような点にも注目して研究をすすめていく必要があると考えられた。実際の患者では、健常者と異なる点も多く、臨床応用には技術的な困難も伴うが、今後は、このような課題を克服し、リハビリテーションなどと組み合わせた研究をおこなうことで、治療介入方法の新たな開発につながることを期待された。

本研究では、脳梁を介したヒト運動機能調節について TMS を用いて多角的に検討することを目的としたが、研究を通じて、IHI の変化が疾患の診断や病態機序の解明に役立つ可能性を示唆し、皮質間調節機構について明らかにした。また、運動野の長期効果誘導と運動野間調節の関連を明らかにし、今後のリハビリテーションなどへの臨床応用の理論的基盤につながる結果を示した。特に IHF というこれまで調べられていなかった運動野間調節機能の重要性を示し、今後注目すべき調節機能であることを示した。このように脳梁を介した運動機能調節について幅広く異なった角度からの解明を目指し、いずれの実験からも、脳梁を介した運動機能調節について新たな知見を得ることができた。

【引用文献】

1. Zaidel E, Iacoboni M (editors). The parallel brain: The cognitive neuroscience of the corpus callosum. A Bradford Book, The MIT Press. 2003.
2. Conti F, Manzoni T. The neurotransmitters and postsynaptic actions of callosally projecting neurons. *Behav Brain Res* 64: 37–53, 1994.
3. Asanuma H, Okuda O. Effects of transcallosal volleys on pyramidal tract cell activity of cat. *J Neurophysiol* 25: 198–208, 1962.
4. Geffen GM, Jones DL, Geffen LB. Interhemispheric control of manual motor activity. *Behav Brain Res* 64: 131–140, 1994.
5. Bloom JS, Hynd GW. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychol Rev* 15: 59–71, 2005.
6. Edwards MJ, Talelli P, Rothwell JC. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders. *Lancet Neurol* 7: 827–840, 2008.
7. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1: 1106–1107, 1985.
8. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109: 397–401, 1998.
9. Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85: 355–364, 1992.

10. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471: 501–509, 1993.
11. Tokimura H, Ridding MC, Tokimura Y, Amassian VE, Rothwell JC. Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101: 263–272, 1996.
12. Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 498: 817–823, 1997.
13. Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 511: 181–190, 1998.
14. Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, Hanajima R, Kanazawa I. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol* 37: 703–713, 1995.
15. Pinto AD, Chen R. Suppression of the motor cortex by magnetic stimulation of the cerebellum. *Exp Brain Res* 140: 505–510, 2001.
16. Mochizuki H, Huang Y-Z, Rothwell JC. Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J Physiol* 561: 331–338, 2004.
17. Koch G, Franca M, Mochizuki H, Marconi B, Caltagirone C, Rothwell JC. Interactions between pairs of transcranial magnetic stimuli over the human left dorsal premotor cortex differ from those seen in primary motor cortex. *J Physiol* 578: 551–562, 2007.

18. Tokimura H, Di Lazzaro V, Tokimura Y, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol* 523: 503–513, 2000.
19. Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, Perez MA, Ragert P, Rothwell JC, Cohen LG. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol* 586: 325–351, 2008.
20. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 453: 525–546, 1992.
21. Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, Furubayashi Y, Shiiro Y, Uesugi H, Kanazawa I. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol* 531: 849–859, 2001.
22. 堤涼介、代田悠一郎、宇川義一. Paired pulse stimulation—大脳半球間抑制 IHI と小脳抑制 CBI. *臨床神経生理学* 40: 227–233, 2012.
23. Boroojerdi B, Diefenbach K, Ferbert A. Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. *J Neurol Sci* 144: 160–170, 1996.
24. Meyer BU, Röricht S, Woiciechowsky C. Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol* 43: 360–369, 1998.
25. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 124: 520–524, 1999.

26. Li J-Y, Espay AJ, Gunraj CA, Pal PK, Cunic DI, Lang AE, Chen R. Interhemispheric and ipsilateral connections in Parkinson's disease: relation to mirror movements. *Mov Disord* 22: 813–821, 2007.
27. Hübers A, Orekhov Y, Ziemann U. Interhemispheric motor inhibition: its role in controlling electromyographic mirror activity. *Eur J Neurosci* 28: 364–371, 2008.
28. Beck S, Shamim EA, Richardson SP, Schubert M, Hallett M. Inter-hemispheric inhibition is impaired in mirror dystonia. *Eur J Neurosci* 29: 1634–1640, 2009.
29. Nelson AJ, Hoque T, Gunraj C, Ni Z, Chen R. Impaired interhemispheric inhibition in writer's cramp. *Neurology* 75: 441–447, 2010.
30. Wahl M, Hübers A, Lauterbach-Soon B, Hattingen E, Jung P, Cohen LG, Ziemann U. Motor callosal disconnection in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 32: 846–855, 2011.
31. Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Arai N, Furubayashi T, Inomata-Terada S, Yugeta A, Matsumoto H, Shirota Y, Ugawa Y. Quadro-pulse stimulation is more effective than paired-pulse stimulation for plasticity induction of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 118: 2672–2682, 2007.
32. Hamada M, Terao Y, Hanajima R, Shirota Y, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Matsumoto H, Ugawa Y. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 586: 3927–3947, 2008.
33. Di Paola M, Spalletta G, Caltagirone C. In vivo structural neuroanatomy of corpus callosum in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using different MRI techniques: a review. *J Alzheimers Dis* 20: 67–95, 2010.

34. Agosta F, Rocca MA, Pagani E, Absinta M, Magnani G, Marcone A, Falautano M, Comi G, Gorno-Tempini M, Filippi M. Sensorimotor network rewiring in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 31: 515–525, 2010.
35. Zhu M, Gao W, Wang X, Shi C, Lin Z. Progression of corpus callosum atrophy in early stage of Alzheimer's disease: MRI based study. *Acad Radiol* 19: 512–517, 2012.
36. Di Lazzaro V, Oliviero A, Tonali PA, Marra C, Daniele A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Masullo C, Rothwell JC. Noninvasive in vivo assessment of cholinergic cortical circuits in AD using transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 59: 392–397, 2002.
37. Ni Z, Müller-Dahlhaus F, Chen R, Ziemann U. Triple-pulse TMS to study interactions between neural circuits in human cortex. *Brain Stimul* 4: 281–293, 2011.
38. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R. The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 543: 317–326, 2002.
39. Alle H, Heidegger T, Krivánková L, Ziemann U. Interactions between short-interval intracortical inhibition and short-latency afferent inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 587: 5163–5176, 2009.
40. Udupa K, Ni Z, Gunraj C, Chen R. Interactions between short latency afferent inhibition and long interval intracortical inhibition. *Exp Brain Res* 199: 177–183, 2009.
41. Markram H, Toledo-Rodriguez M, Wang Y, Gupta A, Silberberg G, Wu C.

- Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat Rev Neurosci* 5: 793–807, 2004.
42. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 55: 400–409, 2004.
43. Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol* 5: 708–712, 2006.
44. Tsutsumi R, Hanajima R, Hamada M, Shirota Y, Matsumoto H, Terao Y, Ohminami S, Yamakawa Y, Shimada H, Tsuji S, Ugawa Y. Reduced interhemispheric inhibition in mild cognitive impairment. *Exp Brain Res* 218: 21–26, 2012.
45. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 256: 240–246, 2004.
46. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B, International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. Mild cognitive impairment. *Lancet* 367: 1262–1270, 2006.
47. Tomimoto H, Lin JX, Matsuo A, Ihara M, Ohtani R, Shibata M, Miki Y, Shibasaki H. Different mechanisms of corpus callosum atrophy in Alzheimer’s disease and vascular dementia. *J Neurol* 251: 398–406, 2004.
48. Pepin JL, Bogacz D, de Pasqua V, Delwaide PJ. Motor cortex inhibition is not

- impaired in patients with Alzheimer's disease: evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 170: 119–123, 1999.
49. Alagona G, Bella R, Ferri R, Carnemolla A, Pappalardo A, Constanzo E, Pennisi G. Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer disease: motor cortex excitability and cognitive severity. *Neurosci Lett* 314: 57–60, 2001.
50. Chen R. Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 154: 1–10, 2004.
51. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189–198, 1975.
52. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergström M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausén B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Långström B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. *Ann Neurol* 55: 306–319, 2004.
53. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the national institute on aging and Alzheimer's association workgroup. *Alzheimers Dement* 7: 270–279, 2011.
54. Ugawa Y, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Marsden CD. Magnetic stimulation over the spinal enlargements. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 52: 1025–1032, 1989.
55. Chua TC, Wen W, Slavin MJ, Sachdev PS. Diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a review. *Curr Opin Neurol* 21: 83–

92, 2008.

56. Douaud G, Jbabdi S, Behrens TEJ, Menke RA, Gass A, Monsch AU, Rao A, Whitcher B, Kindlmann G, Matthews PM, Smith S. DTI measures in crossing-fibre areas: increased diffusion anisotropy reveals early white matter alteration in MCI and mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* 55: 880–890, 2011.
57. Agosta F, Rocca MA, Pagani E, Absinta M, Magnani G, Marcone A, Falautano M, Comi G, Gorno-Tempini ML, Filippi M. Sensorimotor network rewiring in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 31: 515–525, 2010.
58. Lee H, Gunraj C, Chen R. The effects of inhibitory and facilitatory intracortical circuits on interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 580: 1021–1032, 2007.
59. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Marra C, Daniele A, Ghirlanda S, Gainotti G, Tonali PA. Motor cortex hyperexcitability to transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 75: 555–559, 2004.
60. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Marra C, Ghirlanda S, Ranieri F, Gainotti G, Tonali P. Neurophysiological predictors of long term response to AChE inhibitors in AD patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 76: 1064–1069, 2005.
61. Nardone R, Bergmann J, Kronbichler M, Kunz A, Klein S, Caleri F, Tezzon F, Ladurner G, Golaszewski S. Abnormal short latency afferent inhibition in early Alzheimer's disease: a transcranial magnetic demonstration. *J Neural Transm* 115: 1557–1562, 2008.

62. Pierantozzi M, Panella M, Palmieri MG, Koch G, Giordano A, Marciani MG, Bernardi G, Stanzione P, Stefani A. Different TMS patterns of intracortical inhibition in early onset Alzheimer dementia and frontotemporal dementia. *Clin Neurophysiol* 115: 2410–2418, 2004.
63. Olazarán J, Prieto J, Cruz I, Esteban A. Cortical excitability in very mild Alzheimer's disease: a long-term follow-up study. *J Neurol* 257: 2078–2085, 2010.
64. Sakuma K, Murakami T, Nakashima K. Short latency afferent inhibition is not impaired in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 118: 1460–1463, 2007.
65. Tsutsumi R, Shirota Y, Ohminami S, Terao Y, Ugawa Y, Hanajima R. Conditioning intensity dependent interaction between short-latency interhemispheric inhibition and short-latency afferent inhibition. *J Neurophysiol* 108: 1130–1137, 2012.
66. Werhahn KJ, Mortensen J, Kaelin-Lang A, Boroojerdi B, Cohen LG. Cortical excitability changes induced by deafferentation of the contralateral hemisphere. *Brain* 125: 1402–1413, 2002.
67. Floel A, Nagorsen U, Werhahn KJ, Ravindran S, Birbaumer N, Knecht S, Cohen LG. Influence of somatosensory input on motor function in patients with chronic stroke. *Ann Neurol* 56: 206–212, 2004.
68. Chen R, Yung D, Li J-Y. Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 89: 1256–1264, 2003.
69. Kukaswadia S, Wagle-Shukla A, Morgante F, Gunraj C, Chen R. Interactions between long latency afferent inhibition and interhemispheric inhibitions in the human motor cortex. *J Physiol* 563: 915–924, 2005.
70. Ni Z, Gunraj C, Nelson AJ, Yeh I-J, Castillo G, Hoque T, Chen R. Two phases of

- interhemispheric inhibition between motor related cortical areas and the primary motor cortex in human. *Cereb Cortex* 19: 1654–1665, 2009.
71. Fischer M, Orth M. Short-latency sensory afferent inhibition: conditioning stimulus intensity, recording site, and effects of 1 Hz repetitive TMS. *Brain Stimul* 4: 202–209, 2011.
72. Ni Z, Charab S, Gunraj C, Nelson AJ, Udupa K, Yeh I-J, Chen R. Transcranial magnetic stimulation in different current directions activates separate cortical circuits. *J Neurophysiol* 105: 749–756, 2011.
73. Udupa K, Ni Z, Gunraj C, Chen R. Effect of long interval interhemispheric inhibition on intracortical inhibitory and facilitatory circuits. *J Physiol* 588: 2633–2641, 2010.
74. Netz J, Ziemann U, Hömberg V. Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. *Exp Brain Res* 104: 527–533, 1995.
75. Bäumer T, Dammann E, Bock F, Klöppel S, Siebner HR, Münchau A. Laterality of interhemispheric inhibition depends on handedness. *Exp Brain Res* 180: 195–203, 2007.
76. Salerno A, Georgesco M. Interhemispheric facilitation and inhibition studied in man with double magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101: 395–403, 1996.
77. De Gennaro L, Bertini M, Pauri F, Cristiani R, Curcio G, Ferrara M, Rossini PM. Callosal effects of transcranial magnetic stimulation (TMS): the influence of gender and stimulus parameters. *Neurosci Res* 48: 129–137, 2004.
78. Nelson AJ, Hoque T, Gunraj C, Ni Z, Chen R. Bi-directional interhemispheric

- inhibition during unimanual sustained contractions. *BMC Neurosci* 10: 31, 2009.
79. Tsutsumi R, Hanajima R, Terao Y, Shirota Y, Ohminami S, Shimizu T, Tanaka N, Ugawa Y. Effects of the motor cortical quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) on the contralateral motor cortex and interhemispheric interactions. *J Neurophysiol* 111: 26–35, 2014.
80. Donchin O, Gribova A, Steinberg O, Bergman H, Vaadia E. Primary motor cortex is involved in bimanual coordination. *Nature* 395: 274–278, 1998.
81. Gribova A, Donchin O, Bergman H, Vaadia E, Cardoso De Oliveira S. Timing of bimanual movements in human and non-human primates in relation to neuronal activity in primary motor cortex and supplementary motor area. *Exp Brain Res* 146: 322–335, 2002.
82. Maki Y, Wong KFK, Sugiura M, Ozaki T, Sadato N. Asymmetric control mechanisms of bimanual coordination: an application of directed connectivity analysis to kinematic and functional MRI data. *Neuroimage* 42: 1295–1304, 2008.
83. Liuzzi G, Hörniss V, Zimmerman M, Gerloff C, Hummel FC. Coordination of uncoupled bimanual movements by strictly timed interhemispheric connectivity. *J Neurosci* 31: 9111–9117, 2011.
84. Ugawa Y, Hanajima R, Kanazawa I. Interhemispheric facilitation of the hand area of the human motor cortex. *Neurosci Lett* 160: 153–155, 1993.
85. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 124: 520–524, 1999.
86. Bäumer T, Bock F, Koch G, Lange R, Rothwell JC, Siebner HR, Münchau A.

- Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. *J Physiol* 572: 857–868, 2006.
87. Perez MA, Wise SP, Willingham DT, Cohen LG. Neurophysiological mechanisms involved in transfer of procedural knowledge. *J Neurosci* 27: 1045–1053, 2007.
88. Bologna M, Caronni A, Berardelli A, Rothwell JC. Practice-related reduction of electromyographic mirroring activity depends on basal levels of interhemispheric inhibition. *Eur J Neurosci* 36: 3749–3757, 2012.
89. Ziemann U, Paulus W, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Byblow WD, Berardelli A, Siebner HR, Classen J, Cohen LG, Rothwell JC. Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimul* 1: 164–182, 2008.
90. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, Capone F, Musumeci G, Ranieri F, Ricci V, Briani P, Di Iorio R, de Waure C, Pasqualetti P, Profice P. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *J Neurophysiol* 105: 2150–2156, 2011.
91. Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R. Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 250: 141–144, 1998.
92. Gilio F, Rizzo V, Siebner HR, Rothwell JC. Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex. *J Physiol* 551: 563–573, 2003.
93. Plewnia C, Lotze M, Gerloff C. Disinhibition of the contralateral motor cortex by low-frequency rTMS. *Neuroreport* 14: 609–612, 2003.
94. Schambra HM, Sawaki L, Cohen LG. Modulation of excitability of human motor

- cortex (M1) by 1 Hz transcranial magnetic stimulation of the contralateral M1. *Clin Neurophysiol* 114: 130–133, 2003.
95. Pal PK, Hanajima R, Gunraj CA, Li J-Y, Wagle-Shukla A, Morgante F, Chen R. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on interhemispheric inhibition. *J Neurophysiol* 94: 1668–1675, 2005.
96. Heide G, Witte OW, Ziemann U. Physiology of modulation of motor cortex excitability by low-frequency suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 171: 26–34, 2006.
97. Gorsler A, Bäumer T, Weiller C, Münchau A, Liepert J. Interhemispheric effects of high and low frequency rTMS in healthy humans. *Clin Neurophysiol* 114: 1800–1807, 2003.
98. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45: 201–206, 2005.
99. Huang Y-Z, Chen R-S, Rothwell JC, Wen H-Y. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clin Neurophysiol* 118: 1028–1032, 2007.
100. Stefan K, Gentner R, Zeller D, Dang S, Classen J. Theta-burst stimulation: remote physiological and local behavioral after-effects. *Neuroimage* 40: 265–274, 2008.
101. Suppa A, Ortu E, Zafar N, Deriu F, Paulus W, Berardelli A, Rothwell JC. Theta burst stimulation induces after-effects on contralateral primary motor cortex excitability in humans. *J Physiol* 586: 4489–4500, 2008.
102. Ishikawa S, Matsunaga K, Nakanishi R, Kawahira K, Murayama N, Tsuji S, Huang Y-Z, Rothwell JC. Effect of theta burst stimulation over the human sensorimotor cortex on motor and somatosensory evoked potentials. *Clin*

Neurophysiol 118: 1033–1043, 2007.

103. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Ranieri F, Meglio M, Tonali PA, Rothwell JC. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 586: 3871–3879, 2008.
104. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 123: 572–584, 2000.
105. Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 543:699–708, 2002.
106. Shin H-W, Sohn YH. Interhemispheric transfer of paired associative stimulation-induced plasticity in the human motor cortex. *Neuroreport* 22: 166–170, 2011.
107. Hamada M, Murase N, Hasan A, Balaratnam M, Rothwell JC. The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. *Cereb Cortex* 23: 1593–1605, 2013.
108. Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, Houlden H, Bhatia K, Greenwood R, Rothwell JC. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol* 586: 5717–5725, 2008.
109. Nakamura K, Enomoto H, Hanajima R, Hamada M, Shimizu E, Kawamura Y, Sasaki T, Matsuzawa D, Sutoh C, Shirota Y, Terao Y, Ugawa Y. Quadri-pulse stimulation (QPS) induced LTP/LTD was not affected by Val66Met polymorphism

- in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Neurosci Lett* 487: 264–267, 2011.
110. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120: 2008–2039, 2009.
111. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97–113, 1971.
112. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH, Maertens de Noordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg C. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91: 79–92, 1994.
113. Wassermann EM, Samii A, Mercuri B, Ikoma K, Oddo D, Grill SE, Hallett M. Responses to paired transcranial magnetic stimuli in resting, active, and recently activated muscles. *Exp Brain Res* 109: 158–163, 1996.
114. Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Enomoto H, Shiio Y, Mochizuki H, Furubayashi T, Uesugi H, Iwata NK, Kanazawa I. Mechanisms of intracortical I-wave facilitation elicited with paired-pulse magnetic stimulation in humans. *J Physiol* 538: 253–261, 2002.
115. Gerloff C, Cohen LG, Floeter MK, Chen R, Corwell B, Hallett M. Inhibitory influence of the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human cortex and pyramidal tract. *J Physiol* 510: 249–259, 1998.
116. Irlbacher K, Brocke J, Mechow JV, Brandt SA. Effects of GABA(A) and

- GABA(B) agonists on interhemispheric inhibition in man. *Clin Neurophysiol* 118: 308–316, 2007.
117. Hallman LE, Schofield BR, Lin CS. Dendritic morphology and axon collaterals of corticotectal, corticopontine, and callosal neurons in layer V of primary visual cortex of the hooded rat. *J Comp Neurol* 272: 149–160, 1988.
118. Kasper EM, Lübke J, Larkman AU, Blakemore C. Pyramidal neurons in layer 5 of the rat visual cortex. III. Differential maturation of axon targeting, dendritic morphology, and electrophysiological properties. *J Comp Neurol* 339: 495–518, 1994.
119. Molnár Z, Cheung AFP. Towards the classification of subpopulations of layer V pyramidal projection neurons. *Neurosci Res* 55: 105–115, 2006.
120. Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, Wagner T, Rigonatti SP, Marcolin MA, Pascual-Leone A. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 64: 1802–1804, 2005.
121. Kirton A, Chen R, Friefeld S, Gunraj C, Pontigon A-M, Deveber G. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomised trial. *Lancet Neurol* 7: 507–513, 2008.
122. Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, Provinciali L, Ceravolo MG. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology* 78: 256–264, 2012.
123. Corti M, Patten C, Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: a focused review. *Am J Phys Med Rehabil* 91: 254–270, 2012.

124. Kirton A, Deveber G, Gunraj C, Chen R. Cortical excitability and interhemispheric inhibition after subcortical pediatric stroke: plastic organization and effects of rTMS. *Clin Neurophysiol* 121: 1922–1929, 2010.
125. 門脇傑. 磁気刺激の効果に対する随意運動の影響. *臨床神経生理学* 40: 375, 2012.
126. Fling BW, Seidler RD. Fundamental differences in callosal structure, neurophysiologic function, and bimanual control in young and older adults. *Cereb Cortex* 22: 2643–2652, 2012.
127. Weis S, Hausmann M. Sex hormones: modulators of interhemispheric inhibition in the human brain. *Neuroscientist* 16: 132–138, 2010.

【倫理面への配慮】

本研究は、以下の東京大学医学部倫理委員会の承認を得ておこなった。

審査番号 2422 : 経頭蓋的磁気刺激を用いた大脳機能検査の神経疾患における
変化と、年齢を合致させた正常ボランティアとの比較研究

審査番号 1435-(2) : 不均一連発磁気刺激法を用いた、ヒト大脳皮質興奮性調節
とその治療応用に関する研究

【謝辞】

本研究遂行においてご指導を賜りました、東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 神経内科学教室 辻省次教授、寺尾安生講師、花島律子助教、福島県立医科大学 神経内科学講座 宇川義一教授に深謝いたします。

また、東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 神経内科学教室 濱田雅先生、代田悠一郎先生、大南伸也先生、清水崇宏先生、田中信行先生、寺田さとみ先生、弓削田晃弘先生、松田俊一先生、松本英之先生、岡部慎吾先生、福島県立医科大学 神経内科学講座 榎本雪先生、大阪市立大学医学部 老年内科・神経内科 嶋田裕之先生、山川義宏先生にも多くのご協力、ご助言をいただきました。ここに厚く御礼申し上げます。