

広範な脳領域の可塑的变化を誘導する
連合性ペア刺激法の開発
ー運動パフォーマンスの向上を目指してー

東京大学大学院 金子 直 嗣
(共同研究者) 同 佐々木 睦
東京国際大学, 東京大学 一寸木 洋 平

**Development of Paired Associative Stimulation Method to Induce Plastic
Changes in a Wide Range of Brain Regions
-Aiming to Improve Motor Performance-**

by

Naotsugu Kaneko, Atsushi Sasaki
The University of Tokyo
Yohei Masugi
Tokyo International University, The University of Tokyo

ABSTRACT

It is known that paired associative stimulation (PAS) can induce plastic changes in the central nervous system. The PAS involves the pairing of the electrical single pulse stimulation to a peripheral nerve and single pulse of transcranial magnetic stimulation (TMS) over the primary motor cortex. The purpose of the present study is to investigate the effect of PAS involving transcutaneous spinal cord stimulation (tSCS) and TMS on corticospinal excitability of multiple lower-limb muscles. Ten healthy males participated in the present study. In total, 120 paired stimuli were given to each subject every 9 seconds for 18 minutes. Before and after PAS, corticospinal excitability was evaluated in the rectus femoris (RF), vastus medialis (VM),

biceps femoris long head (BF), tibialis anterior (TA), soleus (SOL), and medial gastrocnemius (MG) muscles. The results showed that PAS facilitated corticospinal excitability in the BF, SOL, and MG muscles. Furthermore, facilitatory effect of PAS on corticospinal excitability was observed 30 minutes after PAS. These results indicated PAS combining tSCS and TMS could widely induce plastic changes in excitability of the lower-limb motor cortex. However, PAS did not facilitate corticospinal excitability in the RF, VM, and TA muscles. These results also showed a difference in facilitatory effect of PAS on corticospinal excitability among lower-limb muscles, suggesting the existence of a hierarchy of plastic changes in the primary motor cortex. These findings have elucidated the neural mechanism underlying plasticity changes and may provide beneficial information related to motor learning and neurorehabilitation.

要 旨

中枢神経系の可塑性変化を人工的に誘導させる有効な介入方法として、連合性ペア刺激 (Paired Associative Stimulation: PAS) がある。PAS は、末梢の感覚神経に対する電気刺激と脳の一次運動野に対する経頭蓋磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation: TMS) を特定のタイミングで同期させる手法である。本研究の目的は、経皮的脊髄刺激 (transcutaneous Spinal Cord Stimulation: tSCS) と TMS を組み合わせた PAS が中枢神経系に与える影響について明らかにすることであった。健康成人男性 10 名を対象に、18 分間、120 回の PAS による介入を行い、介入前後における下肢 6 筋 (大腿直筋, 内側広筋, 大腿二頭筋, 前脛骨筋, ヒラメ筋, 腓腹筋) の皮質脊髄路興奮性を評価した。評価は TMS を用いて、皮質脊髄路興奮性を反映する運動誘発電位を各筋から記録した。その結果、大腿二頭筋, ヒラメ筋, 腓腹筋の複数筋で、PAS 介入による運動誘発電位の増大が認められた。したがって、tSCS と TMS の PAS が広範な一次運動野の下肢支配領域において可塑的变化を誘導して、皮質脊髄路興奮性を増大させることが示された。

緒 言

脳や脊髄などの中枢神経系には、長期的なトレーニング等により特定の神経回路が機能的に再編する性質がある。例えば、卓越した運動パフォーマンスを発揮するアスリートの脳神経回路¹⁾や脊髄反射回路²⁾の興奮性が健常者と異なることが示されている。長期的なトレーニングによるこのような中枢神経系の可塑的变化を人工的に誘導することができれば、アスリートの運動パフォーマンスをより向上させることが可能になると考えられる。

近年、中枢神経系の可塑性変化を人工的に誘導させる有効な介入方法として電気刺激や磁気刺激を用いた非侵襲的な脳刺激法が注目されている。その代表的な脳刺激法として、連合性ペア刺激 (Paired Associative Stimulation: PAS) がある。PAS は、末梢の感覚神経に対する電気刺激と脳の一次運動野に対する経頭蓋磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation: TMS) を特定のタイミングで同期させる手法であり、繰り返し行うことで中枢神経系の興奮性を長期的に増大または減少させる³⁻⁵⁾。具体的には、右上肢の正中神経に対する電気刺激と左半球の一次運動野に対する TMS を

組み合わせた PAS が、皮質脊髄路興奮性を長期的に増大させることが報告されている³⁾。PAS による可塑的变化の特徴として、電気刺激した感覚神経と関連する脳領域においてのみ特異的に生じることが挙げられる³⁾。既存の PAS では、表層にある感覚神経への電気刺激と TMS のペア刺激が一般的である。深層を走行する感覚神経への電気刺激は困難のため、既存の PAS では深層の感覚神経に関連した脳領域では可塑的变化を誘導できない。

本研究では、この問題を解決するために経皮的脊髄刺激 (transcutaneous Spinal Cord Stimulation: tSCS) を応用した。tSCS は、腰背部に貼付した表面電極を介して、複数の感覚神経が収束する脊髄後根に電気刺激する手法である⁶⁻⁸⁾。従来の PAS で用いられる電気刺激は 1 つの感覚神経を刺激するのに対して、tSCS は複数の感覚神経が収束する脊髄後根を電気刺激できる。したがって、tSCS と TMS を組み合わせた PAS は広範な脳領域の可塑的变化を一度に誘導できる可能性があると考えた。また、tSCS は、困難とされてきた深層の感覚神経に対する電気刺激を可能にし、既存の PAS では介入できなかった脳領域に対しても可塑的变化を誘導できる。以上のことから、本研究の目的は、tSCS と TMS のペア刺激を繰り返し行う PAS が中枢神経系に与える影響について明らかにすることであった。「tSCS と TMS を組み合わせた PAS が広範な脳領域において人工的な可塑的变化を誘導する」と仮説を立て、その検証を行った。

1. 研究方法

1. 1 被検者

被検者は、重篤な中枢神経疾患の既往歴を持たない非アスリートの健常成人男性 10 名 (平均 ± 標準偏差, 年齢: 26.0 ± 3.3 歳, 身長: 177.5 ± 5.1 cm, 体重: 70.9 ± 8.7 kg) であった。本研究は東京大

学倫理審査委員会の承認のもと、全ての被検者からインフォームドコンセントを得た上で実施された。

1. 2 表面筋電図

下肢 6 筋から表面筋電図を記録した。被検筋は右下肢の大腿直筋, 内側広筋, 大腿二頭筋長頭 (以下, 大腿二頭筋), 前脛骨筋, ヒラメ筋, および腓腹筋内側頭 (以下, 腓腹筋) とした。電極はディスプレイ電極 (Vitrode F-150S, 日本光電工業社製, 日本) を用いて、電極間距離は 20 mm とした。筋電図信号は、入力箱 (JB640J, 日本光電工業社製, 日本) を介して増幅器 (AB-611J, 日本光電工業社製, 日本) に送られて、15 Hz-1 kHz の帯域通過フィルタ処理を通して 1000 倍に増幅された。筋電図信号は AD 変換器 (Powerlab 16SP, ADInstruments 社製, オーストラリア) を用いてコンピュータのハードディスクに記録した。サンプリング周波数は 4 kHz とした。

1. 3 実験プロトコル

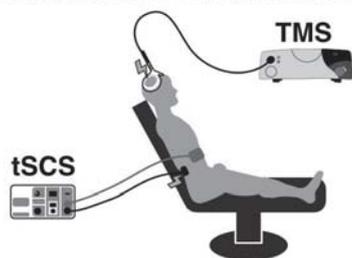
本実験は PAS による介入とその前後の評価により構成された。実験中、被検者には半座位 (膝関節伸展 0 度, 股関節屈曲 60 度) で安静を維持するように指示した (図 1-A)。実験に先立ち、TMS, tSCS および PAS の設定を行なった。

1. 3. 1 経頭蓋磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation: TMS)

TMS には経頭蓋磁気刺激装置 (Magstim200, Magstim 社製, イギリス) およびダブルコイル (Magstim 社製, イギリス) を使用した。左半球の一次運動野へ TMS を行い、大腿直筋の運動誘発電位 (Motor Evoked Potential: MEP) の振幅が最も大きい場所 (Hotspot) にコイルの位置を決めた。コイルナビゲーションシステム (BrainSight, Rogue Research 社製, カナダ) を用いて、コイルの位置と向きが一定になるよう

A. 本研究のPAS

経皮的脊髄刺激 tSCS + 経頭蓋磁気刺激 TMS



B. 9秒間隔で120回のPAS (18分間)



図1 連合性ペア刺激 (Paired Associative Stimulation: PAS) による介入

A: 半座位で安静状態を維持し、経皮的脊髄刺激 (tSCS) と経頭蓋磁気刺激 (TMS) のPAS介入を行なった。B: 介入はPASを9秒間隔で120回行なった(18分間)。ビープ音が鳴った3秒後に、tSCSとTMSのPASを行なった。

にした。介入および評価における TMS の刺激強度を決めるために、まず安静時運動閾値を調べた。TMS を 10 回行い、50% の確率 (5 回) で大腿直筋から記録された MEP の最大振幅値が $50 \mu\text{V}$ を超える最小の強度を安静時運動閾値とした ($53.5 \pm 7.9\%$ 最大刺激出力)。

1. 3. 2 経皮的脊髄刺激 (transcutaneous Spinal Cord Stimulation: tSCS)

tSCS には定電流刺激装置 (DS7A, Digitimer 社製, イギリス) を使用し、パルス幅が 1ms の矩形波電流刺激を用いた。陽極電極 ($100\text{mm} \times 75\text{mm}$) は剣状突起と臍の間の腹部に、陰極電極 ($50\text{mm} \times 50\text{mm}$) は背部正中線の腰椎棘突起直上の皮膚に貼付した。実験に先立って、陰極は下肢筋群から最も大きな反応が得られた位置に貼付した。結果的に、全ての被検者において陰極電極の貼付位置は第 1 と第 2 腰椎棘突起間であった。次に、tSCS の強度を漸増させてその反応を測定した。全ての被検筋から反応が得られた最小の強度を運動閾値とした ($80.1 \pm 13.0\text{mA}$)。最後に、強度を運動閾値に設定して 50ms の間隔を空けた二

連発刺激を行ない、2 回目の刺激により誘発される反応の減衰を確認した。感覚神経に二連発刺激を与えると、2 回目の刺激により誘発される反応は減衰する⁹⁾。したがって、tSCS が感覚神経に対して刺激できていたことを確認した。このことから、PAS の介入において、tSCS による感覚入力是一次感覚野に到達していたと考えられる。また、tSCS により筋に誘発される反応は感覚神経由来の反射であることが示された。

1. 3. 3 連合性ペア刺激 (Paired Associated Stimulation: PAS)

本研究における PAS は、末梢の感覚神経に対する tSCS と皮質一次運動野に対する TMS を特定のタイミングで同期させるペア刺激である (図 1-A)。先行して tSCS を行い、一定の時間差で TMS を行う。tSCS の刺激強度は運動閾値、TMS の刺激強度は運動閾値の 1.2 倍とした¹⁰⁾。PAS の刺激間隔は、tSCS と TMS を 10 回ずつ行い、得られた大腿直筋の反射と MEP の潜時から式¹⁰⁾を用いて求められた ($17.2 \pm 4.2\text{ms}$)。

$$\text{PASの刺激間隔} = \text{MEPの潜時} - \text{反射の潜時} + 1.5[\text{ms}] \quad (\text{式}1)$$

PAS の刺激間隔は、tSCS による感覚入力が入一次感覚野に到達して一次運動野に与えられる TMS と相互作用するタイミングだと考えられている。

1. 3. 4 評価と介入

PAS 介入前後に皮質脊髄路興奮性を評価した。TMS によりそれぞれの下肢筋から誘発される MEP の大きさは、皮質脊髄路の興奮性を反映している。評価に用いる TMS の刺激強度は安静時運動閾値の 1.2 倍とした¹⁰⁾。評価は介入前、介入直後、5 分後、10 分後、20 分後、30 分後 (Pre, Post0, post5, post10, post20, post30) に行なった。1 回の評価で TMS を 16 回行い、下肢 6 筋に誘発される MEP を記録した。

介入は PAS を 9 秒間隔で 120 回行なった (18

分間, 図 1-B). ビープ音が鳴った 3 秒後に, 算出した刺激間隔で tSCS と TMS の PAS を行なった. ビープ音と PAS はプログラミングソフトウェア (LabVIEW, National Instruments 社製, アメリカ) と AD 変換器 (NI USB-6259, National Instruments 社製, アメリカ) により制御された. PAS による皮質脊髄路興奮性の促通効果は, 介入時に自身の身体へ注意を向けることで更に高まり, 反対に認知タスクを課して外部に注意が向いている際には消失する¹¹⁾. したがって, 被検者には, 半座位で安静を維持した状態で, ビープ音呈示から刺激までの間は自身の大腿に注意を向けるように指示した.

1. 4 データ分析・統計処理

TMS により誘発された MEP の最大振幅値を算出した. 介入前における MEP の平均値を 100% として, 介入直後, 5 分後, 10 分後, 20 分後, 30 分後の平均値を正規化し, MEP の変化率を算出した.

統計処理は, 統計ソフトウェア (SPSS, IBM 社製, アメリカ) による Friedman 検定および Wilcoxon の符号順位検定を用いた. 有意水準は 5% 未満とした.

2. 結果

図 2 に MEP の典型波形を示す. 介入前の評価における MEP 振幅値の平均および標準誤差は以下の通りであった: 大腿直筋 = 0.364 ± 0.099 mV; 内側広筋 = 0.159 ± 0.062 mV; 大腿二頭筋 = 0.0545 ± 0.0074 mV; 前脛骨筋 = 0.493 ± 0.104 mV; ヒラメ筋 = 0.177 ± 0.031 mV; 腓腹筋 = 0.129 ± 0.020 mV. 表 2, 図 3 に PAS 介入後の各評価における MEP の変化率を示す. 大腿直筋と内側広筋において, PAS 介入前後における MEP の有意な変化は認められなかった. 一方, 大腿二頭筋, ヒラメ筋, 腓腹筋において, PAS 介入直後および 30 分後に MEP の有意な増大が認められた. 前脛骨筋において, PAS 介入直後では MEP の変化が認められなかったが, 介入 10 分後および 30 分後に MEP の有意な増大が認められた.

3. 考察

本研究では, tSCS と TMS を組み合わせた PAS が誘導する中枢神経系の可塑的变化について調べた. PAS 介入前後において, 下肢 6 筋を対象に皮質脊髄路興奮性の変化を反映する MEP の変化を記録した. 本研究の結果, PAS 介入直後およ

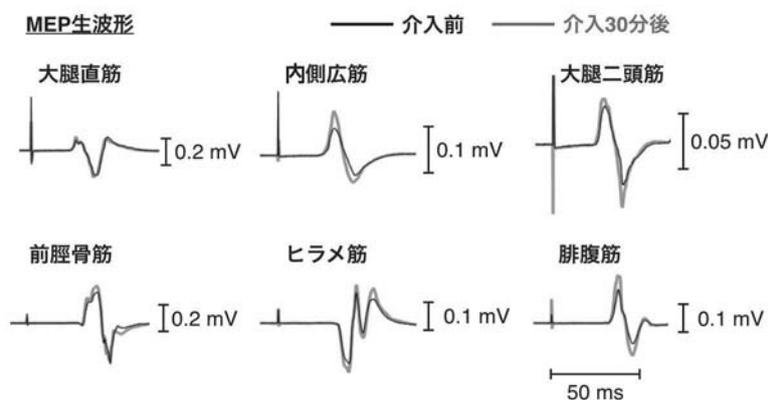


図2 各筋における介入前, 介入30分後のMEP典型波形 (n=1)
介入前 (黒線) に比べて, 介入30分後 (グレー線) のMEPが増大していることがわかる

表 1 Pre 評価を100%として正規化したMEPの変化率 (平均±標準誤差%)

筋	Pre	Post0	Post5	Post10	Post20	Post30
大腿直筋	100 ±0	124.8 ±18.4	103.9 ±8.6	123.2 ±17.0	113.9 ±15.5	118.4 ±10.5
内側広筋	100 ±0	127 ±18.4	108.8 ±12.1	120.8 ±11.1	122 ±12.0	128.4 ±12.0
大腿二頭筋	100 ±0	159.9 ±21.7	145 ±21.6	132.3 ±8.6	141.2 ±9.8	166.5 ±12.9
前脛骨筋	100 ±0	101.6 ±4.9	107.4 ±5.7	118.7 ±5.3	110.5 ±6.8	129.8 ±7.6
ヒラメ筋	100 ±0	125.4 ±11.4	107.3 ±3.3	113.1 ±5.9	116.6 ±6.3	130 ±6.2
腓腹筋	100 ±0	128.4 ±9.6	110.6 ±5.2	111.8 ±4.8	118.8 ±6.1	126.6 ±5.7

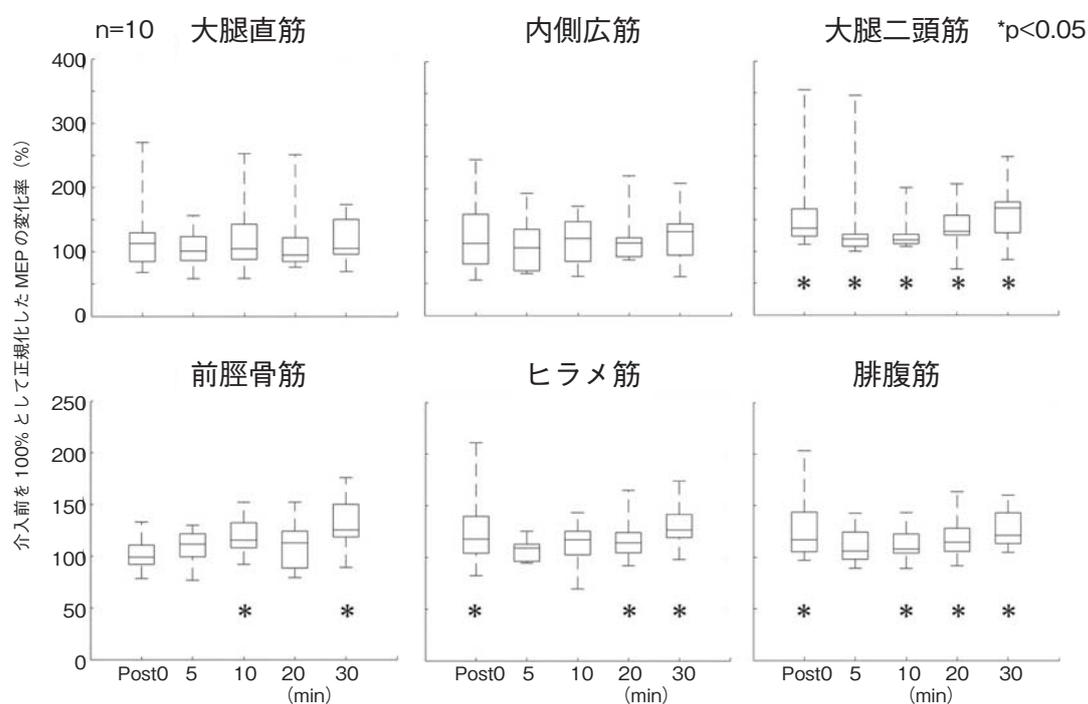


図3 各筋におけるPAS介入後の変化率

縦軸は介入前のMEPを100%として正規化したMEPの変化率を示す。横軸は介入後評価のタイミングを示す。箱ひげ図では、箱中の横線が中央値、箱の下端が第一四分位(25%)、箱の上端が第三四分位(75%)、ひげの両端が最大値および最小値を表す。図中の*は有意差があることを示す(p<0.05)。

表2 Friedman検定とWilcoxonの符号順位検定の結果(p値)

筋	Friedman検定	Wilcoxonの符号順位検定 (Preと比較)				
		Post0	Post5	Post10	Post20	Post30
大腿直筋	0.757	/	/	/	/	/
内側広筋	0.353	/	/	/	/	/
大腿二頭筋	<0.001	0.005	0.005	0.005	0.007	0.005
前脛骨筋	0.030	0.959	0.241	0.009	0.203	0.009
ヒラメ筋	0.008	0.047	0.074	0.059	0.022	0.007
腓腹筋	0.001	0.007	0.139	0.037	0.022	0.005

び30分後において、大腿二頭筋、ヒラメ筋、腓腹筋の皮質脊髄路興奮性を反映するMEPの増大が認められた(表1, 図3)。

従来のPASによる可塑的变化はHebb則に基づくシナプス結合の増強だと考えられている。Hebb則とは、「シナプス前ニューロンからシナ

プス後ニューロンに対する興奮性入力と、シナプス後ニューロンの脱分極が同期する対刺激を反復した場合、入力特異的にシナプス結合が増強もしくは抑制される」というものである¹²⁾。本研究におけるPASでは、一次運動野内の錐体細胞に対するtSCSからの一次感覚野を経由した感覚入力とTMSからの介在ニューロンを経由した入力を同期させた。したがって、本研究のtSCSとTMSを組み合わせたPASは、従来のPASと同様に、一次運動野におけるシナプス結合の増強を誘導できると考えた。結果として、tSCSとTMSを組み合わせたPASは、大腿二頭筋、ヒラメ筋、腓腹筋の皮質脊髄路興奮性を30分以上持続して増大させた。一般的に、興奮性の増大が30分以上持続する場合、可塑的变化の一種であるシナプス結合の長期増強が誘導されたと捉えられている³⁾。更に、本研究におけるPASは、複数の下肢筋における皮質脊髄路興奮性を増大させた。一次運動野及び一次感覚野には体部位局在性が存在し、中心前回の上の方から下肢、体幹、上肢、顔といった順にそれぞれの筋を支配する領域が配列している。本研究で用いたtSCSは、脊髄後根にある神経束を電気刺激する手法であり、感覚神経を経由して複数の下肢筋にそれぞれ対応した一次感覚野に入力を与えることができる。また、介入と評価におけるTMSでは同じ刺激強度を用いており、PAS介入前のTMSにおいて全ての被検筋からMEPが誘発された(図2)。これは、PAS介入で用いたTMSが6つの被検筋に対応する一次運動野内の錐体細胞へ入力を与えていたことを示す。したがって、tSCSとTMSを組み合わせたPASは、6つの下肢筋に対して同時に介入することを可能にし、3つの下肢筋における皮質脊髄路興奮性の増大を誘導した(筋間の相違については後述する)。PASの皮質脊髄路興奮性に対する促進効果が複数の下肢筋において認められたことは、より広範な一次運動野の下肢支配領域にお

いて可塑的变化が誘導されたことを示す。以上の結果は、「tSCSとTMSを組み合わせたPASが広範な脳領域において人工的な可塑的变化を誘導する」という本研究の仮説を支持した。

従来のPASでは、表層の感覚神経における電気刺激とTMSの組み合わせが一般的であり、介入できる下肢筋は前脛骨筋とヒラメ筋のみであった¹³⁾。本研究のPASでは、大腿二頭筋、ヒラメ筋、腓腹筋における皮質脊髄路興奮性を増大させた(表1, 図3)。大腿二頭筋は、電気刺激が困難な深層の感覚神経により支配されているため、従来のPASでは介入することのできない筋である。しかしながら、本研究ではPASにtSCSを用いることで、深層の感覚神経に対する電気刺激を可能にし、大腿二頭筋の皮質脊髄路興奮性を増大することに成功した(表1, 図3)。また、本研究のPASは、ヒラメ筋と腓腹筋の皮質脊髄路興奮性も増大させた。したがって、tSCSとTMSを組み合わせたPASは大腿二頭筋を含む複数の下肢筋と対応する一次運動野の可塑的变化を誘導することが示された。これらの介入効果は、従来のPASでは誘導できない独自の効果だと言える。

PASは脳の可塑的变化を人工的に誘導できることから、脳の可塑性を評価する手法としても使われてきた。例えば、パーキンソン病の患者に対してPASを実施した研究では、健常者において認められた皮質脊髄路興奮性の長期的な増大が、パーキンソン病の患者では誘導されなかったことを報告している¹⁴⁾。この結果はパーキンソン病の患者では一次運動野の可塑性が低下していることを示している。他にも、健常者を対象として、第一背側骨間筋、短母指外転筋、浅指屈筋、総指伸筋におけるPASの介入効果を比較した研究がある¹⁵⁾。この先行研究の結果、PASの皮質脊髄路興奮性に対する促進効果は、前腕筋群よりも手内在筋群の方が高く、前腕伸筋群よりも前腕屈筋群の方が高いことが示された。この結果は、手内

在筋群, 前腕屈筋群, 前腕伸筋群の順に一次運動野の可塑性が高いことを示す。すなわち, 一次運動野の可塑性には階層性が存在することを示唆している。本研究では, PAS 介入後に大腿二頭筋, ヒラメ筋, 腓腹筋における皮質脊髄路興奮性の増大が認められた一方で, 大腿直筋, 内側広筋, 前脛骨筋においては同様の効果が認められなかった。本研究の tSCS と TMS の PAS では, 大腿直筋の MEP および脊髄反射をもとに刺激強度と刺激間隔を設定した。しかしながら, PAS の介入効果は設定基準とした大腿直筋では認められず, 大腿二頭筋, ヒラメ筋, 腓腹筋において有意に認められた (表 1, 図 3)。これらの結果は, PAS の介入効果が下肢筋間で異なることを示しており, 先行研究で示唆された一次運動野の可塑性における階層性の存在を支持する。すなわち, 一次運動野の可塑性は, 大腿直筋の支配領域よりも大腿二頭筋, ヒラメ筋, 腓腹筋の支配領域の方が高いことが示唆された。

一次運動野の可塑性における階層性は解剖学的要因と機能的要因が関与していると考えられる。PAS の介入効果は坐骨神経および脛骨神経の支配を受ける筋において認められた。PAS の介入効果が認められなかった大腿直筋と内側広筋は大腿神経の支配を受ける。したがって, PAS の筋間における介入効果の相違は感覚神経と関係しており, 大腿神経支配の筋よりも坐骨神経および脛骨神経支配の筋の方が PAS の影響を受けやすい可能性がある。また, 機能的観点からみると, PAS の介入効果は下肢屈筋群において認められた。大腿二頭筋は股関節の伸展時に働くが, 作用は膝関節の屈曲である。ヒラメ筋は足関節の底屈時, 腓腹筋は膝関節の屈曲時と足関節の底屈時に働く。上肢前腕部においても, 屈筋群の方が伸筋群よりも PAS による皮質脊髄路興奮性の促通効果が高いことから¹⁵⁾, 伸筋群よりも屈筋群の方が一次運動野の可塑性が高いことが示唆された。

デサントスポーツ科学 Vol. 41

従来の PAS では, 感覚神経への電気刺激と TMS の刺激間隔を 25ms にすると皮質脊髄路興奮性の促通効果が認められ, 10ms にすると抑制効果が認められる⁵⁾。これは細胞レベルのスパイクタイミング依存可塑性の原理に基づくものであり, PAS は刺激間隔を変えることで皮質脊髄路興奮性を意図した方向へ増大または減少することができる。本研究では tSCS と TMS の刺激間隔を皮質脊髄路興奮性が増大方向に変化するように設定した。今後の研究では, PAS の応用と一次運動野の可塑性のさらなる理解のために, 皮質脊髄路興奮性に対する抑制効果があるのか, あるならばその効果に筋間の相違は存在するのか検討していく。

4. 結 論

tSCS と TMS を用いた PAS を 18 分間, 120 回繰り返すことで, 皮質脊髄路興奮性の増大が認められた。この促通効果は従来の PAS では介入できなかった大腿二頭筋を含む複数の下肢筋において認められた。したがって, 本研究の PAS はより広範な一次運動野の下肢支配領域における可塑的变化を人工的に誘導することに成功した。また本研究で確認された PAS の介入効果における筋間の相違は, 一次運動野の可塑性における階層性を示唆している。本研究で明らかとなった中枢神経系の可塑的变化に関する知見は, スポーツ現場における運動パフォーマンスの向上や臨床現場における運動機能の回復を目指した介入手法の開発に繋がる。

謝 辞

本研究に助成いただいた公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚く御礼申し上げます。また, 本研究を遂行するにあたり東京大学の中澤公孝教授から多大なご協力をいただきました。心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Naito E., Hirose S., Efficient foot motor control by Neymar's brain, *Front. Hum. Neurosci.*, **8**, 1–7 (2014)
- 2) Ogawa T. et al., Enhanced stretch reflex excitability of the soleus muscle in experienced swimmers, *Eur. J. Appl. Physiol.*, **105**, 199–205 (2009)
- 3) Stefan K., Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation, *Brain*, **123**, 572–584 (2000)
- 4) Stefan K., Kunesch E., Benecke R., Cohen L.G., Classen J., Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation, *J. Physiol.*, **543**, 699–708 (2002)
- 5) Wolters Sand brink, F., Schloftmann A., Kunesch E., Sfefan K., Cohen L.G., Benecke R., Classen J., A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex, *J. Neurophysiol.*, **89**, 2339–2345 (2003)
- 6) Courtine G., Harkema S.J., Dy C. J., Gerasimenko Y. P., Dyhre-Poulsen P., Modulation of multisegmental monosynaptic responses in a variety of leg muscles during walking and running in humans, *J. Physiol.*, **582**, 1125–1139 (2007)
- 7) Masugi Y., Kawashima N., Inoue D., Nakazawa K., Effects of movement-related afferent inputs on spinal reflexes evoked by transcutaneous spinal cord stimulation during robot-assisted passive stepping, *Neurosci. Lett.*, **627**, 100–106 (2016)
- 8) Masugi Y., Sasaki A., Kaneko N., Nakazawa K., Remote muscle contraction enhances spinal reflexes in multiple lower-limb muscles elicited by transcutaneous spinal cord stimulation, *Exp. Brain Res.*, **237**, 1793–1803 (2019)
- 9) Andrews J.C., Stein R.B., Roy F.D., Reduced postactivation depression of soleus h reflex and root evoked potential after transcranial magnetic stimulation, *J. Neurophysiol.*, **114**, 485–492 (2015)
- 10) Dixon L., Ibrahim M.M., Santora D., Knikou M., Paired associative transspinal and transcortical stimulation produces plasticity in human cortical and spinal neuronal circuits, *J. Neurophysiol.*, **116**, 904–916 (2016)
- 11) Stefan K., Wycislo M., Classen J., Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention, *J. Neurophysiol.*, **92**, 66–72 (2004)
- 12) Hebb DO., The organization of behavior. A neuro psychological the ory. New York wiley (1949)
- 13) Carson R.G., Kennedy N.C., Modulation of human corticospinal excitability by paired associative stimulation, *Front. Hum. Neurosci.*, **7**, 1–28 (2013)
- 14) Ueki Y., Miwa T., Kotb M.A., Sawada H., Saiki H., Ikeda A., Begum T., Reza F., Nagamine T., Fukuyama H., Altered plasticity of the human motor cortex in Parkinson's disease, *Ann. Neurol.*, **59**, 60–71 (2006)
- 15) Foyosal K.M.R., Baker S.N.A., hierarchy of corticospinal plasticity in human hand and forearm muscles, *J. Physiol.*, **597**, 2729–2739 (2019)