

中京大学博士審査学位論文

大学院スポーツ科学研究科

両手同時筋力発揮の神経制御に関する研究

Neural control of simultaneous bimanual force generation

2022年3月19日 学位授与

中京大学大学院スポーツ科学研究科スポーツ科学専攻

彦坂 幹斗

目次

論文の構成.....	I
第1章 緒言	1
1.1 研究の動機と本論文の構成.....	1
1.2 文献研究.....	3
1.3 研究の目的.....	8
第2章 片手握力による神経筋疲労が両手同時握力に及ぼす影響（研究課題1）.....	10
2.1 目的.....	10
2.2 方法.....	11
2.3 結果.....	17
2.4 考察.....	23
第3章 両側一次運動野への経頭蓋直流電気刺激が両手同時握力に及ぼす影響（研究課題2）.....	30
3.1 目的.....	30
3.2 方法.....	31
3.3 結果.....	37
3.4 考察.....	43
第4章 総括	48
4.1 右利きの左一次運動野の両側性支配.....	48
4.2 力生成システムの非対称性について.....	50
4.3 スポーツやリハビリテーションへの応用.....	52
4.4 本研究の限界と今後の展望.....	54
第5章 結言	55
謝辞.....	56
参考文献.....	57

論文の構成

本論文は、下記の公表された論文に基づき作成されたものである。

1. Mikito Hikosaka and Yu Aramaki, Neuromuscular Fatigue in Unimanual Handgrip Does Not Completely Affect Simultaneous Bimanual Handgrip, *Frontiers in Human Neuroscience*; 15, 2021; DOI: 10.3389/fnhum.2021.763580

(主に第 2 章を構成)

2. Mikito Hikosaka and Yu Aramaki, Effects of Bilateral Transcranial Direct Current Stimulation on Simultaneous Bimanual Handgrip Strength, *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 2021; DOI: 10.3389/fnhum.2021.674851

(主に第 3 章を構成)

第1章 緒言

1.1 研究の動機と本論文の構成

現代の日常生活において、両手運動は欠かすことのできない動作パターンの1つである。例えば、瓶のふたを開けたり、コーヒー豆を挽いたり、釣り竿のリールのハンドルを回す動作が挙げられる。これらの動作に共通しているのは、片方の手は物体を安定させ、もう一方の手は目的を達成するための主動的な役割を果たすことである。これは、上肢運動と物体情報を統合させながら、両手の協調的な動作を遂行する高度な運動パフォーマンスであるといえよう。その他にも、ピアノ演奏のような芸術的活動やスポーツパフォーマンスなど、我々は多様な動作パターンの両手運動を習得し実行することができる。特に、スポーツにおいては、上肢の筋力向上のためのベンチプレスやボートのローイング、水泳のバタフライのような「両手同時」の筋力発揮だけでなく、ランニングや水泳のクロールのように「両手を交互」に動かす動作もまた重要である。このように協調的かつ多様性のある両手運動を、我々はどのように制御しているのだろうか。

これまでに、片手だけで行う運動（片手運動）と両手同時に動かす運動（両手運動）の制御システムや、両手の同名筋を同時に動かす運動（同位相運動）と両手の異名筋を同時に動かす運動（逆位相運動）の制御システムが異なることが報告されてきた（Swinnen, 2002）。そして、これらの運動制御システムの相違の背景には、片手-両手運動の間、両手運動でも同位相-逆位相運動の間で異なる神経メカニズムが関与することが示されてきた（1.2を参照）。実際に、中枢神経系の様々な階層における神経回路が交錯していること（Carson, 2005）から、両手運動は、複雑な神経回路の混線、すなわち、神経クロストークの影響を受けている。この神経クロストークを克服、もしくは、うまく利用することで両手運動が遂行されていると考えられる。

そのような中で、例えば、スポーツにおいて、両手同時に筋力発揮をするベンチプレスは、両手を交互に動かす水泳のクロールにどのような影響を与えるのか、脳卒中や頸髄損

傷のような中枢神経系の障害によって、上肢の麻痺を有する患者の両手運動の機能を回復させるためには、どのようなリハビリテーション手法が効果的なのかなどという科学に対する要求がある。実際に、トレーニングの特異性の原則が示すように、両側性の運動パフォーマンスを向上させるためには、両側性トレーニングが有効であること (Rube and Secher, 1991)、両側性トレーニングも片側性トレーニングも両方取り入れることが重要であるという指針 (McCurdy et al., 2005; ACSM, 2009)、麻痺手のリハビリテーションには患側の片手運動だけではなく、両手運動の訓練も有効であること (Winstein et al., 2016) が示されている。従って、両手運動の神経制御について研究することは、基礎的な神経科学だけではなく、実用的なスポーツ科学やリハビリテーション科学としての価値がある。

本研究では、両手運動の中でも、特に両手同時筋力発揮に焦点を置いた。なぜなら、前述したように両手同時筋力発揮は、実際のスポーツ動作として求められることも、トレーニングやリハビリテーションの手法として活用されることもあるためである。一方で、両手同時の筋力発揮時においても、興味深い両手運動の相互干渉が生じるため (1.2.3 を参照)、両手運動時の神経クロストークの影響を推測するのに課題として適している。従って、本研究ではまず、協調的かつ多様性のある両手運動の運動制御に関する研究を精査し、スポーツ/リハビリテーション科学と神経科学の 2 つの観点から本研究の意義と目的を明確にする。次に、2 つの基礎的な実験を通して、両手同時筋力発揮の運動制御システムとそれを構成する神経制御について調査し議論する。最終的に、実験によって得られた知見に基づき、両手同時筋力発揮の運動制御システムおよび、それを構成する神経制御のスポーツやリハビリテーションへの応用可能性について検討する。

1.2 文献研究

1.2.1 両手運動の相互干渉

両手運動は、単なる左右の片手運動の和ではない。例えば、ピアノの練習をする時、片手ずつではうまく弾けるよう覚えたはずの動作でも、両手を合わせたとたんに弾けなくなる。これは、同じ右手の運動でも片手だけで運動する時の右手の運動制御と両手同時に運動する時の右手の運動制御では、その運動制御システムが異なることを示している。このように、両手運動には左手と右手の運動制御システムに特異的な相互干渉が生じる (Swinnen, 2002)。この両手運動の相互干渉については、これまでに指運動 (Kelso, 1984) や手の運動 (Spijkers and Heuer, 1995)、腕到達運動 (Diedrichsen et al., 2004) のような運動課題で研究されてきた。Kelso (1984) は、示指を周期的に動かす課題において、左右の異名筋を同時に動かす逆位相運動の速度を徐々に上げていくと、左右の指を同期させ同名筋を同時に動かす同位相運動に引き込まれることを報告した。これは、両手運動において、同位相運動に特異的な運動制御システムが存在することを示している。このような両手運動の相互干渉には、運動制御システムを司る中枢神経系はどのように関与しているのだろうか。例えば、Aramaki et al. (2006b) は、示指と中指を交互にタッピングする課題中の脳活動を機能的磁気共鳴画像法 (fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging) で記録したところ、左手だけでタッピングする時よりも両手の同名指を同時 (同位相) にタッピングする時の方が右一次運動野の活動が少ないことを報告した。他にも、片手ずつタッピングする時の脳活動の和よりも、両手の異名筋を同時 (逆位相) にタッピングする時の方が右運動前野背側部や左小脳の活動が大きいこと (Aramaki et al., 2010) や逆位相タッピングから同位相タッピングへの転移現象に関連する脳活動が一次運動野よりも上位の運動関連領域にあること (Aramaki et al., 2006a) などが確認されている。すなわち、同じ手の運動でも片手だけ運動する時と両手で運動する時の運動制御システムの違いが、脳をはじめとする中枢神経系の活動に起因している可能性が示されてきた。

1. 2. 2 両手運動の運動制御システム

Nozaki et al. (2006)は、片手運動と両手運動の制御システムの違いについて、運動学習のパラダイムを用いて研究し、同一の腕の制御システムとして、1) 片手運動時のみに動員されるコントローラ、2) 両手運動時にのみに動員されるコントローラ、3) 片手運動時も、両手運動時もどちらでも動員される共通のコントローラがある、という興味深い仮説を提案した。実験では、片腕だけで行う腕到達運動（片腕運動）または、もう一方の腕の運動を同時に付け足して行う腕到達運動（両腕運動）を用いて、腕到達課題時に課せられた力場に適応させた（Nozaki et al., 2006）。その結果、片腕運動での学習効果は、両腕運動に部分的にしか転移せず、反対のパターンにおいても、両腕運動の学習効果は、片腕運動に部分的にしか転移しなかった（Nozaki et al., 2006）。その後の彼らの研究では、片腕運動での運動学習が、両腕運動での運動学習の後に生じた両腕運動のパフォーマンスのプラトーを打破し、両腕運動のパフォーマンスをさらに高めること、またその反対のパターンも同様に起こることを報告した（Hayashi and Nozaki, 2016）。同一の腕の運動制御に3つの制御コントローラが存在するというこの仮説は非常に興味深いですが、現在のところ、腕到達運動の力場学習の実験パラダイムを利用した検証しかされていない。そこで、本研究では、筋力発揮とそれによって生じる「疲労」の文脈を取り入れた別の実験パラダイムにより、この仮説を検証することとする。運動学習の実験パラダイムから明らかとなったこの仮説は、楽器演奏や新規の動作の習得が求められる麻痺手を有する患者の上肢運動の学習を促進させるのに役立つと考えられる（Nozaki et al., 2006; Hayashi and Nozaki, 2016）が、随意的な筋力発揮においても、同じ手の運動制御に3つの制御コントローラが適用されるのであれば、スポーツやリハビリテーションへの応用可能性は拡大することが期待される。例えば、片手の筋力トレーニングで鍛えた後に、両手の筋力トレーニングに切り替えることで、更なるトレーニング効果が期待できるかもしれない。このようにスポーツの実践的な観点および、リハビリテーションの臨床的な観点からみると、片手と両手の運動制御システムについて調査することは意義深い。

1. 2. 3 両側同時の筋収縮による発揮筋力の低下

前節で解説した Kelso (1984)の両手指運動の相転移と同様に、両側同時の随意的な筋力発揮においても興味深い相互干渉が生じる。これは、片側だけで発揮した最大筋力よりも両側同時に発揮した最大筋力が低下する現象、両側性機能低下として知られている (Henry and Smith, 1961; Ohtsuki, 1981; Škarabot et al., 2016)。Henry and Smith (1961)は、片手で筋力発揮した時の右手握力に比べて、両手で筋力発揮した時の右手握力が約 3% 低いことを報告した。この両側性機能低下は、非利き手よりも利き手の方が生じやすいこと (Carr et al., 2020)、利き手に関わらず筋力の強い側に生じやすいこと (Cornwell et al., 2012)、上肢よりも下肢の方が影響が大きいこと (Magnus and Farthing, 2008)、性差がないこと (Carr et al., 2020)、トレーニングによって可塑性があること (Taniguchi, 1997)、反応時間でも見られること (Gazzaniga and Sperry, 1966)など様々な観点から研究が進んできた。両側性機能低下に関与する可能性のある神経メカニズムとして、1) 注意の分散、2) 相反性神経支配、3) 大脳半球間抑制が考えられている (Ohtsuki, 1994)。注意の分散については、筋力発揮に必要なリソースが分配されることで筋力が低下するのではないかという問題に基づいているが、異なる肢体で同時に筋力発揮をしても両側性機能低下は生じなかったこと (Howard and Enoka, 1991)から、これが両側性機能低下の主な要因であることには議論の余地がある。相反性神経支配については、脊髄以下で生じる反応として、二重の相反性神経支配を介した反射的抑制が考えられているが、両側の主働筋と拮抗筋の収縮で筋力が増大しないことが確認されている (Ohtsuki, 1983)。そのような中で、脳活動を記録したデータに基づき、大脳半球間抑制が両側性機能低下の要因となる神経メカニズムであることが主張されてきた (Škarabot et al., 2016)。大脳半球間抑制は、一側の脳活動が左右の大脳半球を結合する脳梁を渡って、もう一側の脳活動を抑制するという現象である (Ferber et al., 1992)。例えば、両手握力時の脳波 (EEG: Electroencephalography)から検出された運動準備電位は、片手握力時のそれよりも小さいこと (Oda and Moritani, 1995)や、両側の示指伸展筋力発揮中の一次運動野の活動は片側の示指伸展筋力発揮中よりも少

ないこと (Post et al., 2007), 両側同名筋を収縮している時に, 一次運動野へ経頭蓋磁気刺激 (TMS: Transcranial Magnetic Stimulation)を与えると, 刺激側と同側の筋に生じるサイレントピリオドが強くなること (Perez et al., 2014)などが報告されている. さらに, 脳梁断術を受けた分離脳の患者を対象として, 脳梁の機能に関する研究も行われてきた. 健常者では, 両手の選択反応時間が片手の時に比べて遅延するのに対し, 分離脳の患者は, 両手の選択反応時間が片手の時と同じであること (Gazzaniga and Sperry, 1966)や両手の描画運動に相互干渉が生じないこと (Kennerley et al., 2002) が報告されている. このように, 大脳半球間抑制と両側性機能低下の関係性を表すエビデンスが積み上げられてきた. しかしながら, 両手運動は大脳半球間抑制だけではなく, その他の神経回路の影響も受ける可能性もあるため, その明確な神経メカニズムには議論の余地がある.

1.2.4 神経クロストーク

大脳皮質から脊髄へ下降する神経の多くは錐体交叉して, 対側性の皮質脊髄路を形成しており (Davidoff, 1990), これが片手運動の主要な運動経路であると考えられる. 一方で, 中枢神経系の様々な階層における神経回路が交錯していること (Carson, 2005)から, 両手運動は, 複雑な神経クロストークの影響を受ける. 例えば, 皮質脊髄路の一部の神経は錐体交叉せずに同側の脊髄に下降する (Davidoff, 1990). 実際に, ニューロイメージング研究からも, 同側性の運動経路が存在する可能性が示されてきた. 例えば, 左片手運動をしても左一次運動野が賦活すること (Kim et al., 1993)や, 一次運動野への TMS によって誘発される運動誘発電位が対側の筋だけではなく, 同側の筋にも出現すること (Ziemann et al., 1999), 同側の筋から導出された運動誘発電位の振幅が大きい人ほど両手運動の相互干渉を受けやすいこと (Kagerer et al., 2003)などが確認されている. また, 片手運動に伴い非運動側の皮質脊髄路の興奮性が増大する, Cross-activation 現象も報告されている (Ziemann and Hallett, 2001; Uehara and Funase, 2014; Cabibel et al., 2020). さらに, サルの一次運動野からは, 両手運動の時にのみ活動する両手運動ニューロンが発見されている

(Aizawa et al., 1990; Donchin et al., 1998). そして、前項で述べたように、大脳半球間抑制が両手運動の神経制御に関与していることにも異論の余地はない。その他にも、補足運動野や運動前野のような特定脳領域の活動 (Sadato et al., 1997) やネットワーク的な活動 (Walsh et al., 2008) が両手運動に関与することが報告されているが、運動の周波数や難易度によって両手運動に関与する脳活動パターンは異なることも指摘されている (Swinnen and Gooijers, 2015). このように、両手運動には複雑な神経クロストークが関与しており、それも多様な運動パラメータ (主働筋, 周波数, 難易度や位相など) によって異なる可能性がある。本研究では、この運動パラメータの一つとして、筋力発揮に焦点を当てる。これは、多様な両手運動の神経メカニズムを明らかにするという神経科学の基礎的研究の観点からみると、両手同時筋力発揮の神経制御について調査することは「脳がどのようにして両手運動を制御しているのか」を理解することの一助となるはずである。

1.3 研究の目的

前節で概説した内容から、片手と両手の運動制御システムについて調査することがスポーツパフォーマンスの向上やリハビリテーションの促進として役立つという実用的意義、両手同時筋力発揮の神経制御について調査することが多様な両手運動の神経メカニズムを理解するという科学的意義という2つの意義を導き出した。同じ手の筋力発揮でも片手だけ発揮する時と両手同時に発揮する時とは異なる制御コントローラが動員される可能性があり、それを構成する神経メカニズムは筋力発揮に特異的なものであると推察される。この点が明らかになれば、運動制御システムのスポーツやリハビリテーションへの応用可能性や両手運動の神経メカニズムについての理解の発展が見込める。従って、本研究は、両手同時筋力発揮の運動制御システムおよび、それを構成する特異的な神経制御を明らかにすることを目的とした。

本研究では、実験的な操作による神経レベルの変調（理由）として表出する運動レベルの変化（帰結）を観察することにより、両手同時筋力発揮の運動制御システムとその神経メカニズムについて調査する。従って、fMRI や EEG, TMS などを用いた脳機能および神経回路の評価は行っていない。実際には、先行研究で蓄積されてきた両手運動に関わる複雑な神経回路を運動レベルの変化が説明できるまで簡略なモデルに落とし込むことで、間接的に両手運動の神経制御について考察する。そこで、脳機能や神経回路を直接計測せずとも、運動レベルの変化（本研究では、握力と筋活動）からその役割を推測することができるような研究課題を2つ設計した。Nozaki et al. (2006)が、同一の腕の制御システムとして、1) 片手運動時のみに動員されるコントローラ、2) 両手運動時にのみに動員されるコントローラ、3) 片手運動時も、両手運動時もどちらでも動員される共通のコントローラがある、という仮説を提案するために「運動学習」の実験パラダイムを採用した一方で、研究課題1では、筋力発揮によって生じる「疲労」に着目した。すなわち、同じ手の筋力発揮でも、力生成システムが片手/両手固有の力生成領域と共通の力生成領域の3つの構成要素に分かれていると仮定し、片手だけで行う筋力発揮を疲労させた時、片手だけで行う筋力発揮

と両手同時に行う筋力発揮はどのような影響を受けるか調査する。研究課題2では、同じ手の運動でも、片手だけ運動する時と両手同時に運動する時とでは、随意運動の運動指令の中枢である一次運動野の活動が異なること (Aramaki et al., 2006b)を踏まえて、一次運動野の活動レベルに着目した。実験では、非侵襲的な電気刺激によって一次運動野を修飾することで、一次運動野の興奮性が片手と両手の筋力発揮にどのように貢献しているか推測する。本研究を通して、片手の筋力発揮と両手同時の筋力発揮における運動制御システムの違いを明確にし、そのシステムを構成する成分となる神経メカニズムを活かした具体的なトレーニング、リハビリテーション手法を提案することを目指す。

第2章 片手握力による神経筋疲労が両手同時握力に及ぼす影響（研究課題 1）

2.1 目的

最大随意筋力 (MVC: Maximal Voluntary Contraction) を低下させる神経筋疲労は、疲労側の筋力低下や対側性の皮質脊髄路の興奮性を低下させる (Brasil-Neto et al., 1993; Gandevia et al., 1996) が、非疲労側の筋力や皮質脊髄路に悪影響を及ぼすこともある (Martin and Rattey, 2007; Doix et al., 2013; Aboodarda et al., 2016). また、片腕運動を疲労させた状況下における、疲労側の大脳半球から非疲労側の大脳半球への半球間の相互干渉が変化する可能性 (Bäumer et al., 2002; Takahashi et al., 2009) を踏まえると、片手運動による神経筋疲労が両手運動に悪影響を及ぼす可能性が考えられる。すなわち、片手筋力発揮の神経筋疲労によって生じた過剰な大脳半球間抑制が両手同時筋力発揮を阻害し、両側性機能低下の大きさを助長させることが起こり得る。一方で、同じ手の筋力発揮でも、力生成システムが片手固有の力生成領域、両手固有の力生成領域、オーバーラップする領域で構成されていると仮定した場合、片手運動で生ずる神経筋疲労が片手運動と両手運動に与える影響は異なることが予想される。同一の肢体を制御するコントローラが片手運動と両手運動で異なるのであれば、片手運動で生ずる神経筋疲労は、片手固有の力生成領域とオーバーラップする力生成領域で生じるだろう。この時、両手固有の力生成領域では、神経筋疲労は生じていないため、両手運動への神経筋疲労は、オーバーラップ分しか影響しないことが推測される。すなわち、片手運動を疲労させた状況下では、片手で発揮した筋力の低下よりも両手で発揮した筋力の低下の方が少なく、上述した疲労による過剰な大脳半球間抑制の影響とは逆の反応として、両側性機能低下の大きさが緩和する可能性がある。従って、研究課題 1 では、片手筋力発揮によって生じた神経筋疲労が、片手筋力発揮と両手同時筋力発揮に及ぼす影響を明らかにするために、最大下の片手握力を維持する疲労課題の前後の片手握力と両手握力を計測し、両者への神経筋疲労の影響を比較した。

2.2 方法

2.2.1 研究対象者

16名の健常な成人男性（年齢: 22.1 ± 1.1 歳; 身長: 171.5 ± 5.0 cm; 体重: 67.2 ± 5.7 kg）が実験に参加した。サンプルサイズは、G*Power 3.1 を用いて、検定力 0.95、有意水準 0.05、効果量 1.26 の統計量をもとに推定した。検定力は、タイプ I エラーとタイプ II エラーを同じ水準で制御するため、1-0.05 で算出した。効果量は、予備実験に基づき算出した。最終的に、実験からの 20% の離脱率とカウンターバランスを考慮して、16 名というサンプルサイズが決定された。研究対象者の Edinburg Handedness Test (Oldfield, 1971) おけるスコアは 70 から 100 であり、全員右利きであった。研究対象者は、神経的または精神的な疾患の既往歴、筋骨格系や神経筋の傷害を有しておらず、手や腕の特異的なトレーニングを実施していなかった。本実験は、ヘルシンキ宣言に基づいて設計され、研究対象者から書面によるインフォームドコンセントを得た。また本実験は、中京大学大学院スポーツ科学研究科倫理委員会の承認（承認番号: 2020-03）を得て実施した。

2.2.2 実験デザイン

片手握力発揮による疲労が片手握力と両手握力および、それらの筋電図的活動に及ぼす影響の違いを評価するため、研究対象者は、最大下の片手握力疲労課題の Pre と Post に、最大握力テストを行った。最大下の片手握力疲労課題は、左手疲労 (LF: Left-hand fatigue) 条件と右手疲労 (RF: Right-hand fatigue) 条件の 2 条件が実施された。実験セッションはクロスオーバーデザインを採用し、無作為化は乱数生成を用いて行った。実験セッションは 1 週間の間隔を空け、日内変動を最小限に抑えるため、同じ時間帯に行われた。研究対象者には、各セッションの 24 時間前からアルコール摂取を避け、12 時間前からカフェインと薬の摂取、激しい運動を避けるよう指示した。Figure 1 には、実験の概要を示した。

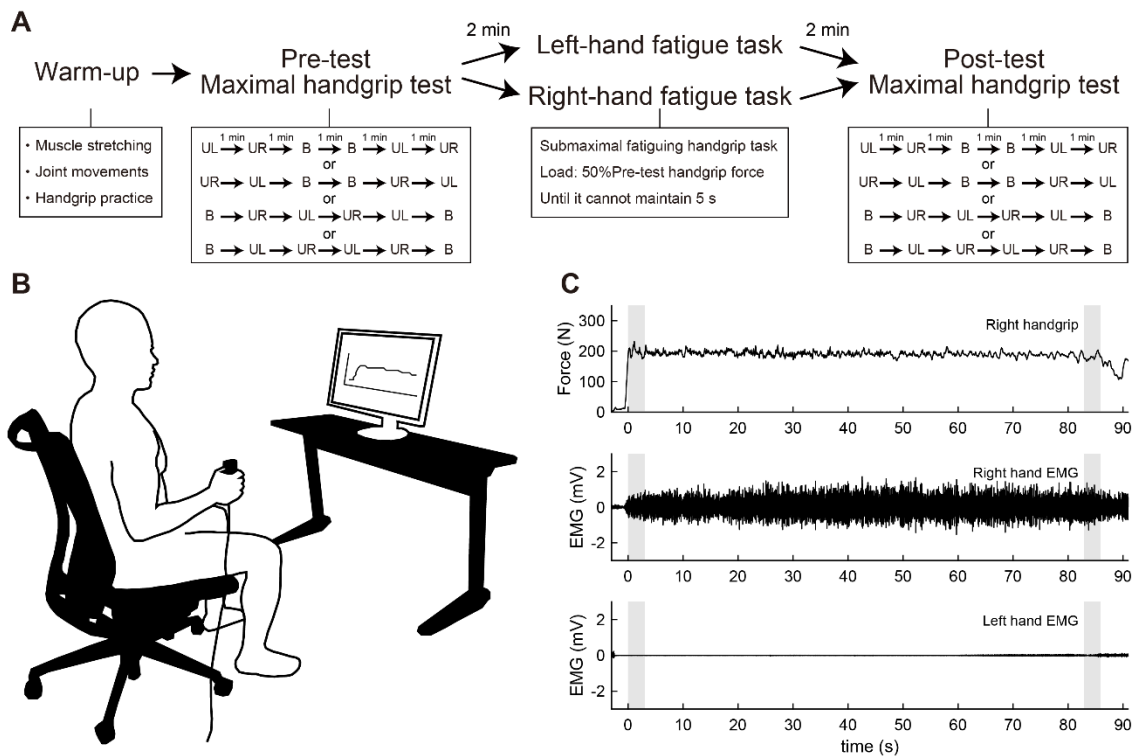


Figure 1 (A) Experimental procedure. Participants first performed a warm-up with muscle stretching, joint movements, and handgrip practice. Participants then performed the maximal handgrip test before and after the submaximal fatiguing handgrip task. UL, unimanual left handgrip; UR, unimanual right handgrip; B, bimanual handgrip. (B) Experimental setup during the submaximal fatiguing handgrip task. The participant's handgrip force and the target line for 50% of pre-test unimanual handgrip force were visually fed back via a 27-inch display located 1 m in front of the participant. (C) Row data traces from a single participant for handgrip force and electromyography (EMG) signal during the right-hand fatigue task. Gray shaded areas indicate the first 3 s and last 3 s of the task. Top, right handgrip force; middle, EMG of right-hand; bottom, EMG of left-hand.

2.2.3 最大握力テスト

握力は、握力計 (MLT004/ST, ADInstruments, New Zealand) と AD 変換器 (PL3516, ADInstruments, New Zealand) を用いて、サンプリング周波数 1000Hz で記録された。記録データは、ソフトウェア (LabChart 8, ADInstruments, New Zealand) の中で、カットオフ周波数 20Hz のオンラインのローパスフィルターによって、平滑化された。表面筋電図の信号は、ワイヤレス筋電図センサー (pico, cometa, Italy) を用いて、最大握力テスト中の浅指屈筋から記録された。使い捨ての Ag/AgCl 電極は、先行研究 (Kong et al., 2010) に基づき、橈骨斜線と第二中節骨を結んだ線において、橈骨斜線から 1/4 かつ僅か尺側に貼付された。筋電図の信号は、AD 変換器 (PL3516, ADInstruments, New Zealand) を用いて、サンプリング周波数 1000Hz で記録され、センサー内で通過帯域 10–500Hz のバンドパスフィルターがかけられた。記録した筋電図の信号は、全波整流し、カットオフ周波数 10Hz の 4 次のゼロ位相 Butterworth ローパスフィルターによって平滑化された。研究対象者は、実験実施者の“Ready? Go.”の合図の後に、可能な限り速くかつ強く握るように指示され、“Stop.”の合図までの 3 秒間最大握力を発揮し続けた。このテストでは、片手握力と両手握力の順番効果を最小限にするために、カウンターバランスを取った。研究対象者は、2 回の左片手握力 (UL: Unimanual left) と右片手握力 (UR: Unimanual right)、両手握力 (BL: Bimanual left; BR: Bimanual right) をそれぞれ、1 分間の休息を挟んで実施した。テスト中の研究対象者の姿勢は、肩関節内転位かつ自然な回旋位、肘関節屈曲 90 度、前腕は自然な回旋位を保ち、手関節背屈 0 度から 30 度、尺屈 0 度から 15 度であり、その姿勢から可能な限り動かないように指示された (Figure 1B)。各試技の握力は、3 秒間の筋力発揮の最大値おける 2 回計測の平均値を解析対象とした。さらに、両側性機能低下は、次の式により算出した。

$$\text{両側性機能低下} = \frac{(\text{両手握力} - \text{片手握力})}{\text{片手握力}} \times 100$$

なお、両側性機能低下は、左右の手それぞれ算出するため、この式における両手握力は、

左（または右）両手握力、片手握力は、左（または右）片手握力を意味する。筋活動は、握力発揮中の筋電図の最大値の 10%を超えたタイミングを始点、最大値の 10%を下回ったタイミングを終点として、この区間の平均筋活動量（ARV: Average rectified value）を算出した。各試技の ARV は、2 回計測の平均値を解析対象とした。

2.2.4 最大下の片手握力疲労課題

最大下の片手握力疲労課題におけるデータの記録は、最大握力テストと同じセットアップで行った。この課題では、研究対象者は、Pre の最大握力テストの片手握力 50%強度を維持し続けた。疲労課題中、前方 1m に設置された 27 インチのディスプレイに片手握力 50%強度のターゲットラインと、研究対象者の発揮する握力がフィードバックされた。研究対象者は、最大握力テストと同じ姿勢を維持し、可能な限り動かないように指示された。疲労課題は、片手握力 50%強度が連続した 5 秒間維持できなくなるまで握り続け、このタイミングを課題が完了するまでの時間（TTF: Time to task failure）とした。疲労課題では、神経筋疲労の程度を評価するために、課題の最初の 3 秒間と最後の 3 秒間の ARV と中央周波数（MDF: Median Frequency）を算出した。疲労課題中の ARV は、各研究対象者の Pre の最大握力テストの ARV を基準にして正規化した。MDF は、時間窓（最初の 3 秒間と最後の 3 秒間）内の生データに対して高速フーリエ変換（FFT: fast Fourier transform）法を用いて算出した。その後、FFT を 2 乗してパワースペクトル密度を求め、その中央値を MDF とした。Figure 1C は、1 人の研究対象者の右手疲労課題における右片手握力と筋電図信号の生データのトレースを示す。

2.2.5 実験手順

研究対象者は合計 3 回実験室を訪れ、1 回の慣れ試行と 2 回の実験を受けた。慣れ試行では、まず実験実施者から実験についての説明を受けた後、最大握力テストおよび最大下の片手握力疲労課題の練習を行った。実験セッションでは、研究対象者はまず、筋肉のス

ストレッチ、関節の自動運動、握力の練習などのウォーミングアップを行った。具体的には、手関節の屈筋・伸筋のストレッチを 10 秒間、手関節の屈曲・伸展と内旋・外旋、指関節の屈曲・伸展をそれぞれ 10 回行った後、主観的な最大努力の 70% で左右の片手握力と両手握力を行った。その後、研究対象者は、Pre-test として、最大握力テストを行った。2 分間の休息の後、LF 条件または RF 条件で最大下の片手握力疲労課題を実施した。疲労課題終了後、2 分間の休息をとり、Post-test として最大握力テストを行った。Figure 1A は、実験手順を示す。

2.2.6 データの信頼性

データの信頼性を検証するために、Pre-test の握力 (Day1 vs. Day2) について、paired t-test および級内相関係数分析を行った。その結果、Pre-test の握力は、すべての課題において、Day1 と Day2 の間に有意差はなく (all $ps > 0.1$)、級内相関係数は 0.789~0.912 の範囲であり、日内変動はほとんどないことがわかった。

2.2.7 統計解析

最大下の片手握力疲労課題における TTF を paired t-test を用いて、疲労条件間で比較した。最大下の片手握力疲労中の ARV および MDF を、paired t-test を用いて、最初の 3 秒間と最後の 3 秒間で比較した。各疲労条件における Pre-test と Post-test の握力の対比を評価するために、paired t-test を用いて比較した。

Post-test の握力と ARV は、各被験者の Pre の値に対して正規化し、モード (片手 vs. 両手) または疲労条件 (LF vs. RF) による疲労効果の違いを評価した。アприオリな比較として、モードによって片手疲労の影響が異なるという仮説に基づいて、Post の片手と両手の握力および ARV を paired t-test を用いて比較した。さらに、疲労条件間の疲労効果の違いを評価するために、疲労側の握力と ARV の Post の値について、paired t-test を行った。

両側性機能低下の負の値は、片手握力に比べて両手握力が低いことを示すため、one-

sample t-test を用いてゼロと比較した。本研究の仮説によると、片手握力と両手握力で片手疲労の影響が異なる場合には、両側性機能低下の大きさが変化すると予想される。従って、アプリアリな比較として、両側性機能低下の経時的な変化 (Pre vs. Post) を評価するために paired t-test を行った。さらに、偏相関分析により、片手疲労時の両手握力における左手と右手の力生成能力の関係性を評価した。LF 条件と RF 条件でそれぞれ左片手握力または右片手握力をコントロールすることにより、Pre で正規化した Post の左両手握力と右両手握力との偏相関係数を求めた。t-test による p 値は、t-test の数に応じて Holm-Bonferroni 法で補正した。効果量 d は、平均値の差を標準偏差で割って算出し、 ≥ 0.2 が小さな効果量、 ≥ 0.5 が中程度の効果量、 ≥ 0.8 が大きな効果量とした (Cohen, 1992)。すべてのデータは平均値±標準偏差として報告した。統計的有意性は、 $\alpha < 0.05$ とした。統計解析には IBM SPSS Statistics 26 を用いた。

2.3 結果

2.3.1 最大下の片手疲労課題

LF 条件と RF 条件の間に TTF の差は認められなかった ($t[15] = -1.729$, $p = 0.104$, $d = 0.44$; Table 1). 疲労課題の最後の 3 秒間の ARV は, 両条件ともに疲労課題の最初の 3 秒間の ARV よりも有意に大きかった (LF, $t[15] = -2.478$, $p = 0.026$, $d = 0.87$; RF, $t[15] = -3.403$, $p = 0.008$, $d = 1.09$; Table 1). 疲労課題の最後の 3 秒間の MDF は, 両条件ともに疲労課題の最初の 3 秒間の MDF よりも有意に低かった (LF, $t[15] = 11.761$, $p = 0.002$, $d = 2.18$; RF, $t[15] = 7.693$, $p = 0.002$, $d = 1.56$; Table 1).

Table 1 Average rectified value (ARV) and median frequency (MDF) of flexor digitorum superficialis in the first 3 s and last 3 s during the submaximal fatiguing handgrip task and time to task failure (TTF).

	LF condition				P-value	RF condition				P-value
	First		Last			First		Last		
ARV (%Pre)	71.8	± 14.3	98	± 40.4	0.026	66.5	± 11.5	93.8	± 33.5	0.008
MDF (Hz)	109.6	± 18.5	73.6	± 14.2	0.002	98.4	± 24.1	65.8	± 16.9	0.002
TTF (s)			91.1	± 26.5				81.8	± 14.5	0.104

LF, left-hand fatigue; RF, right-hand fatigue. Data are presented as mean \pm SD.

2.3.2 Pre-test と Post-test の握力の比較

LF 条件では, 疲労側である左片手握力と左両手握力が有意に低下した (UL, $t[15] = 9.169$, $p = 0.008$, $d = 1.41$; BL, $t[15] = 8.206$, $p = 0.008$, $d = 1.40$; Table 2). 非疲労側の右片手握力と右両手握力には有意な筋力低下は観察されなかった (UR, $t[15] = 2.460$, $p = 0.104$, $d = 0.29$; BR, $t[15] = 2.457$, $p = 0.104$, $d = 0.34$; Table 2). RF 条件では, 疲労側の右片手握力と右両手握力が有意に低下した (UR, $t[15] = 6.487$, $p = 0.008$, $d = 1.57$; BR,

$t[15] = 5.519, p = 0.008, d = 1.22$; Table 2). 非疲労側の左片手握力と左両手握力には、有意な筋力低下は観察されなかった (UL, $t[15] = 1.945, p = 0.142, d = 0.19$; BL, $t[15] = 1.440, p = 0.171, d = 0.23$; Table 2).

Table 2 Handgrip force at pre and post submaximal fatiguing handgrip task.

Handgrip force	LF condition			RF condition		
	Pre	Post	P-value	Pre	Post	P-value
Unimanual left (N)	358 ± 42	301 ± 38	0.008	353 ± 41	345 ± 43	0.142
Unimanual right (N)	392 ± 47	378 ± 55	0.104	389 ± 51	316 ± 42	0.008
Bimanual left (N)	357 ± 37	303 ± 41	0.008	347 ± 47	337 ± 45	0.171
Bimanual right (N)	385 ± 48	368 ± 52	0.104	384 ± 50	332 ± 33	0.008

LF, left-hand fatigue; RF, right-hand fatigue. Data are presented as mean ± SD.

2.3.3 片手握力と両手握力及び筋活動への片手疲労による影響の違い

片手握力と両手握力との片手疲労による影響の違いを評価するために、Pre-test の値で正規化した Post-test の片手握力と両手握力を paired t-test を用いて比較した。RF 条件では、右両手握力が右片手握力よりも有意に大きかった (BR, 87.2 ± 8.5 vs. UR, 81.8 ± 10.6 %, $t[15] = -3.198, p = 0.036, d = 0.57$)。一方で、左両手握力と左片手握力には有意差はなかった (BL, 97.7 ± 4.8 vs. UL, 97.3 ± 7.8 %, $t[15] = 0.239, p = 1.000, d = 0.06$)。LF 条件では、左両手握力と左片手握力 (BL, 84.7 ± 7.3 vs. UL, 84.4 ± 6.6 %, $t[15] = -0.174, p = 1.000, d = 0.04$)、右両手握力と右片手握力 (BR, 95.6 ± 7.5 vs. UR, 96.1 ± 6.6 %, $t[15] = 0.264, p = 1.000, d = 0.07$)の間にはどちらも有意差はなかった。これらの結果は、Figure 2A に示した。

握力と同様に、RF 条件では、Post-test の右両手握力の ARV は、右片手握力の ARV よりも大きかったが (BR, 99.3 ± 15.4 vs. UR, 91.4 ± 9.7 %, $t[15] = -2.605, p = 0.120, d = 0.61$)、有意ではなかった。左両手握力と左片手握力の ARV の間にも、有意差はなかった (BL, 98.6 ± 8.1 vs. UL, 98.9 ± 6.0 %, $t[15] = 0.179, p = 1.000, d = 0.05$)。LF 条件では、

左両手握力と左片手握力の ARV (BL, 95.4 ± 10.5 vs. UL, 92.3 ± 8.7 %, $t[15] = -1.289$, $p = 1.000$, $d = 0.33$), 右両手握力と右片手握力の ARV (BR, 96.1 ± 15.2 vs. UR, 97.6 ± 11.2 %, $t[15] = 0.486$, $p = 1.000$, $d = 0.12$)の間にはどちらも有意差はなかった。これらの結果は、Figure 2B に示した。

また、Post-test の疲労側の握力と ARV については、LF 条件と RF 条件の間に有意差はなかった (Handgrip, LF-UL vs. RF-UR, $t[15] = -1.530$, $p = 0.735$, $d = 0.30$; LF-BL vs. RF-BR, $t[15] = 0.970$, $p = 1.000$, $d = 0.31$; ARV, LF-UL vs. RF-UR, $t[15] = -0.469$, $p = 1.000$, $d = 0.09$; LF-BL vs. RF-BR, $t[15] = 0.925$, $p = 1.000$, $d = 0.29$)。

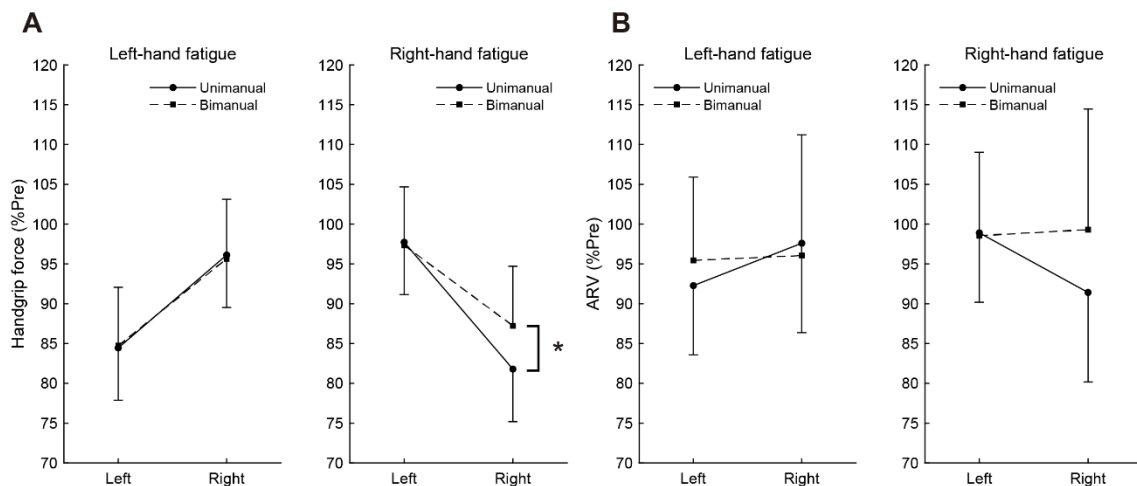


Figure 2 The post-test handgrip force (A) and average rectified value (ARV) of flexor digitorum superficialis (B), normalized to pre-test. Circles and linear lines indicate unimanual handgrip task, and squares and dashed lines indicate bimanual handgrip task, respectively. Data are presented as mean \pm SD. * $p < 0.05$.

2.3.4 両側性機能低下について

Figure 3 は、Pre-test と Post-test の両側性機能低下の大きさを示したものである。Pre-test における、右手の両側性機能低下は RF 条件でも (-1.39 ± 5.46 %, $t[15] = -1.014$, $p = 1.000$, $d = 0.25$), LF 条件でも (-1.66 ± 6.90 %, $t[15] = -0.964$, $p = 1.000$, $d = 0.24$)有

意ではなかったが、小さな効果量が観察された。Post-test では、RF 条件において、右両手握力が右片手握力よりも大きく、有意ではないが中程度の効果量が観察された ($5.66 \pm 7.75 \%$, $t[15] = 2.922$, $p = 0.088$, $d = 0.73$)。Post-test における右手の両側性機能低下は、LF 条件では観察されなかった ($-2.26 \pm 5.80 \%$, $t[15] = -1.555$, $p = 0.987$, $d = 0.39$)。Pre-test の左手の両側性機能低下は、LF 条件でも ($0.23 \pm 5.31 \%$, $t[15] = 0.172$, $p = 1.000$, $d = 0.04$)、RF 条件でも ($-1.54 \pm 5.47 \%$, $t[15] = -1.125$, $p = 1.000$, $d = 0.28$)有意ではなかった。Post-test では、LF 条件でも ($0.79 \pm 9.38 \%$, $t[15] = 0.336$, $p = 1.000$, $d = 0.08$)、RF 条件でも ($-2.07 \pm 6.25 \%$, $t[15] = -1.327$, $p = 1.000$, $d = 0.33$)左手に有意な両側性機能低下は観察されなかった。

疲労課題によって誘発された両側性機能低下の変化を評価するために、両側性機能低下の値を paired t-test を用いて Pre-test と Post-test で比較した。RF 条件では、両側性機能低下に Pre-test と Post-test との間で有意差が認められた ($t[15] = -3.038$, $p = 0.032$, $d = 1.49$)。一方で、左手の両側性機能低下には有意な変化は観られなかった ($t[15] = 0.323$, $p = 1.000$, $d = 0.13$)。LF 条件では、右手の両側性機能低下 ($t[15] = 0.320$, $p = 1.000$, $d = 0.13$)、左手の両側性機能低下 ($t[15] = -0.285$, $p = 1.000$, $d = 0.10$)には有意な変化は観られなかった。

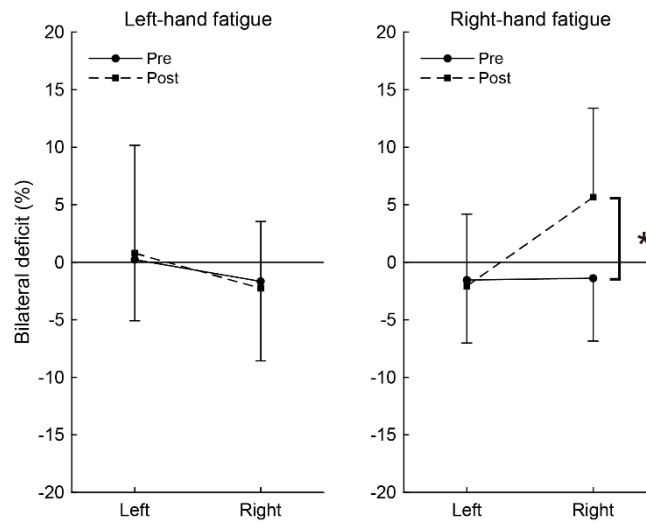


Figure 3 Bilateral deficit in handgrip force. Negative values indicate lower bimanual handgrip force compared with unimanual handgrip force, and positive values indicate higher bimanual handgrip force compared with unimanual handgrip force. Circles and linear lines indicate the values at pre-test, and squares and dashed lines indicate the values at post-test. Data are presented as mean \pm SD. * $p < 0.05$.

2.3.5 両手握力中の左手と右手の関係性

各条件における疲労側の片手握力の筋力低下をコントロールした上で、偏相関分析を行った結果、RF 条件において、Pre-test で正規化した Post-test の右両手握力と左両手握力の間には有意な正の相関関係が認められた (partial $r = 0.713$, $p = 0.003$; Figure 4). 一方で、LF 条件においては、左両手握力と右両手握力の間には明らかな関係性は認められなかった (partial $r = 0.461$, $p = 0.084$; Figure 4).

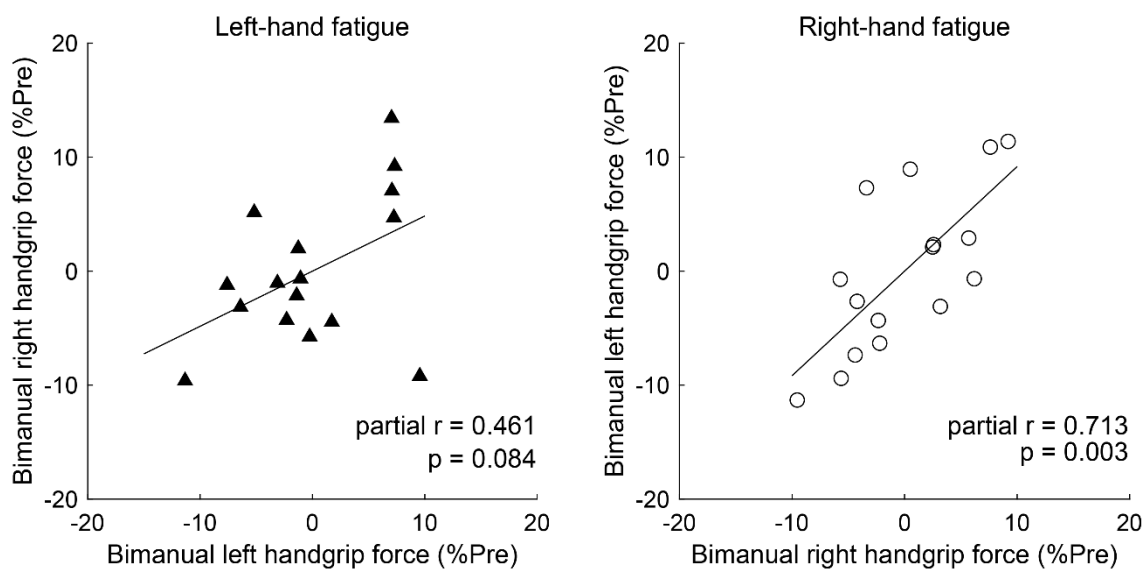


Figure 4 Partial correlation of the left- and right-hand in bimanual handgrip force controlling for unimanual handgrip force. Partial correlation coefficients were used to determine the relationship between post-test bimanual left (BL) and right (BR) handgrip force normalized by the pre-test by controlling for unimanual left (UL) or right (UR) handgrip force in the LF and RF conditions, respectively. Data are plotted as residuals of each variable adjusted by control variable. The linear line indicates least squares regression.

2.4 考察

本研究では、片手疲労課題による神経筋疲労が片手握力と両手握力に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。その結果、最大下の片手疲労課題の TTF や疲労側の握力に生じた神経筋疲労は、LF 条件と RF 条件で同程度であったにも関わらず、片手握力と両手握力への影響は異なった。実際には、筆者の予想通り、右手については、片手握力の筋力低下よりも両手握力の筋力低下の方が少なかった。この疲労側の両手握力の筋力低下の軽減は、RF 条件では認められたが、LF 条件では認められなかった。これらの結果は、右手については、片手握力発揮による神経筋の疲労は、両手同時握力発揮に完全には影響しないことを示している。

2.4.1 片手疲労による両手握力と筋活動の低下が少ないことについて

LF 条件と RF 条件の両方で、疲労側の片手握力と両手握力は顕著に低下した (Table 2)。神経筋疲労は、両条件で同程度であったが (すなわち、LF 条件と RF 条件の間で TTF や Post-test の疲労側の握力間に差はなかった)、RF 条件における右両手握力の 13% の筋力低下は、右片手握力の 18% の筋力低下よりも有意に小さかった (Figure 2A)。同様に、右両手握力の筋活動の低下は、右片手握力の筋活動の低下よりも小さく、有意ではないが中程度の効果量が観察された ($d = 0.61$; Figure 2B)。先行研究では、片手運動で生じた神経筋疲労は、両手操作のパフォーマンスや力の調整にほとんど影響しないことが報告されている (Feeney et al., 2017)。また、片側下肢の疲労運動は、両側下肢の運動パフォーマンスよりも疲労側の片側下肢の運動パフォーマンスを有意に低下させることが報告されている (Matkowski et al., 2011)。今回の結果は、片側性の神経筋疲労の条件下で両側性運動の機能低下が軽減するという観点において、これらの先行研究と一致していた。従って、片手握力発揮による神経筋疲労によって、力生成システムにおける片手固有の力生成領域とオーバーラップする力生成領域の運動出力が減少するものの、この時に両手同時発揮を行う

と、部分的に疲労しているオーバーラップする力生成領域と、まだ疲労していない両手固有の力生成領域が運動出力を発生させ、筋力低下を抑えることができるという証拠が得られた (Figure 5). すなわち、これらの結果は、Nozaki et al. (2006)が運動学習の観点から提案した、同一の腕の制御システムとして、1) 片手運動時のみに動員されるコントローラ、2) 両手運動時にのみに動員されるコントローラ、3) 片手運動時も、両手運動時もどちらも動員される共通のコントローラがある、という仮説を強化するものであり、同じ右手の筋力発揮でも右手だけで行う筋力発揮と両手同時に行う筋力発揮ではその制御コントローラが異なることを示している。

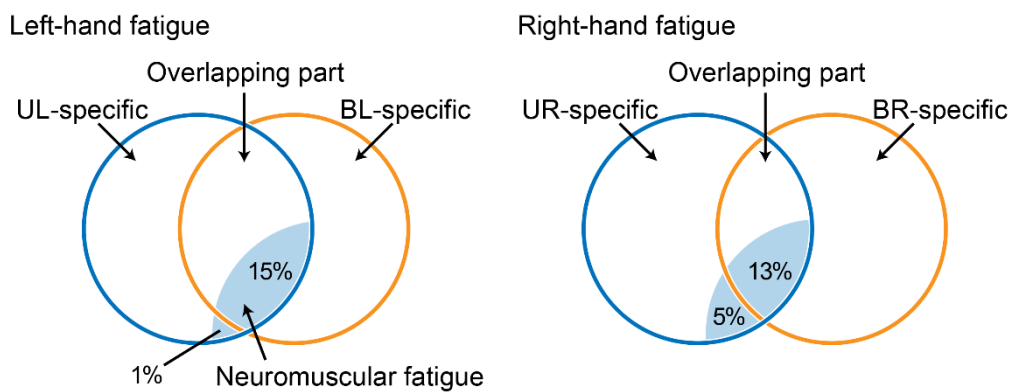


Figure 5 Venn diagram showing the relationship between a force-generating system and unimanual neuromuscular fatigue, based on previous studies (Nozaki et al., 2006; Hayashi and Nozaki, 2016). Circles indicate unimanual-specific (blue) or bimanual-specific (orange) force-generating parts, and the common area of two circles indicates an overlapping force-generating part. Light blue shaded areas indicate neuromuscular fatigue caused by the fatigue task. UL, unimanual left; BL, bimanual left; UR, unimanual right; BR bimanual right.

これまでの報告 (Henry and Smith, 1961; Ohtsuki, 1981; Carr et al., 2020)と同様に、Pre-test では、右手の両側性機能低下を示す傾向がどちらの条件でも観られたが (LF, $d =$

0.24; RF, $d = 0.25$), RF 条件では, 両側性機能低下が消失しているだけでなく, むしろ Post-test の右両手握力は, 右片手握力よりも大きくなった (Figure 3). 先行研究では, エリート重量挙げ選手 (Howard and Enoka, 1991) やボート選手 (Secher, 1975) において, 両側性の運動能力が片側性の運動能力よりも大きくなる両側性機能促進が報告されている. また, 両側性トレーニングによって両側性機能低下の大きさが低下することも報告されている (Häkkinen et al., 1996; Taniguchi, 1997). さらに, 両側性の筋力トレーニングは, 両側性の疲労耐性能力を向上させるが, 片側性の疲労耐性能力は向上させないことも報告されている (Rube and Secher, 1991). これらの現象は, トレーニングの特異性の原則を反映していると考えられる. 一方で, 本研究で観察された右両手握力が右片手握力よりも大きくなる現象は, 両側性機能促進やトレーニングの特異性の原則のような反応ではなく, 力生成システムにおける両手固有の力生成領域の動員によって説明できると考えている. これは, 本研究で確認された現象が一過性の疲労状態で誘発される潜在的な機能であり, 長期的なトレーニングによる神経筋活動の変化を伴わないからである. これらの知見は, 片手と両手の力生成システムには 3 つの成分が関与しているという先述した考え方を支持し, それを構成する成分の動員が MVC を決定することを示唆している.

イオン濃度の変化による活動電位への影響や筋小胞体からの Ca^{2+} 放出の減少のような片手運動によって生じる末梢性疲労 (Allen et al., 2008) の影響は, ほとんどの場合, 片手運動でも両手運動でも同等であると考えられる. これは, 同じ効果器を使用していることから, これらの動作では主働筋も同じであるとみなすことができる. 一方で, 脊髓や脳へ求心性フィードバックによる抑制機構や一次運動野からの運動指令の減少のような片手運動によって生じた中枢性疲労 (Gandevia, 2001; Taylor et al., 2016) は, 必ずしも片手運動と両手運動に同程度に影響するとは限らない. なぜなら, 両手運動には片手運動では生じない特異的な神経クロストークが関与するためである. 片手疲労課題による末梢性疲労の影響が片手握力と両手握力で同等であったと仮定すると, 片手握力の筋力低下と両手握力の筋力低下の程度の違いは, 中枢性疲労の影響を反映していると考えられる. 従って, 両

手固有の力生成領域に關与する神経活動が中枢性疲労を補償したと推測することができる。

2.4.2 両手握力の筋力低下が少なかったことの神経的な要因

両手握力中の左手と右手の筋力発揮の關係を偏相関分析したところ、RF 条件では Post-test の右両手握力と左両手握力に正の相関が認められた (Figure 4)。この結果は、右片手握力が疲労している状態において、両手握力中の左手と右手の筋力発揮が同期していることを示しており、両手に共通の運動指令が伝達されていることを示唆している。Aramaki et al. (2006b)は、右利きの研究対象者が左手だけでタッピングする時よりも両手の同名指を同時 (同位相) にタッピングする時の方が右一次運動野の活動が少ないことを報告した。この結果は、両手のタッピングの際に、左一次運動野から両手への運動指令が伝達されることで、右一次運動野のリソースが減少することを示唆している。さらに、fMRI (Kim et al., 1993), EEG (Oda and Moritani, 1996), TMS (Ziemann and Hallett, 2001)などの研究により、右利きの脳には機能的な左右差があり、左半球が右半球よりも両側性の神経支配を行っている可能性が報告されている。もし、左一次運動野に由来する両手同時筋力発揮の神経制御が右片手握力の神経筋疲労によって活性化されたのであれば、両手握力の筋力低下は左右どちらも、片手握力の筋力低下よりも小さくなると考えられる。実際に、握力の低下を個人別に分析すると、右片手握力 < 右両手握力、左片手握力 < 左両手握力という傾向を示す研究対象者が9名いた (Figure 6)。しかしながら、7名の研究対象者では、右両手握力と左両手握力の変化が一致しないパターンが観られ (Figure 6)、両手握力の筋力低下の軽減には個人差がある可能性も示唆された。従って、両手同時筋力発揮の神経制御は、単一の神経回路で決定されるのではなく、神経の相互作用の総和として決定される可能性もあるだろう。両手同時筋力発揮の神経制御を担う詳細な神経メカニズムを調べるためには、fMRI や TMS を用いて行動データと神経生理学的パラメータの關係を評価する必要がある。

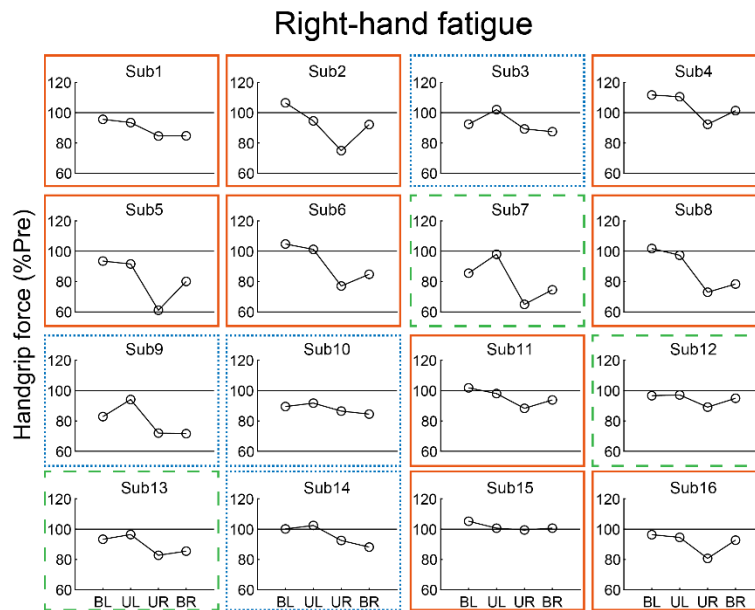


Figure 6 Individual data from post-test handgrip force normalized by a pre-test in the right-hand fatigue condition. Nine subjects showed greater bimanual left (BL) and right (BR) handgrip force compared with unimanual left (UL) and right (UR) performance (orange solid rectangle). Three subjects exhibited greater BR handgrip force than UR performance but lower BL handgrip force than UL performance (green dashed rectangle). Four subjects showed a pattern in which BL and BR handgrip force were reduced more than UL and UR performance (blue dotted rectangle).

2.4.3 力生成システムの左右差について

RF 条件とは対照的に、LF 条件では、左片手握力と左両手握力が同程度に低下した (Figure 2A)。これは、左手の力生成システムにおける両手固有の力生成領域が小さく、オーバーラップしている部分が大きかったことが考えられる (Figure 5)。もし、左片手握力と左両手握力が同じメカニズムで 15%筋力低下するのであれば、神経筋疲労のほとんどはオーバーラップする力生成領域で生じたのだろう。さらに、左片手握力と左両手握力の筋力低下の差が 1%しかないということは、RF 条件に比べて片手固有の力生成領域の疲労が少なかったことを意味している (Figure 5)。このことから、本研究における右利きの研究対象

者の左手系の両手固有の力生成領域は、右手系のそれよりも動員できる余地が少なかったと考えられる。両手操作において、右利きの人は右手で把持し、左手で物体の安定化を好むことが報告されている (Stone et al., 2013)。このような使用する手の好みが存在するようには、力生成システムにおける両手固有の力生成領域の動員にも左右差があるのだろう。別の可能性として、片側の筋収縮時に同側の一次運動野が活性化するような、Cross-activation (Uehara and Funase, 2014; Cabibel et al., 2020)が影響していることも挙げられる。この現象は、右利きの人の非利き手 (左手)を使って行うとより顕著になり、左片手運動時にはより両側の脳の活性化が誘発される (Ziemann and Hallett, 2001)。すなわち、左手については、片手運動でも両手運動でも両側一次運動野の影響を受けているために、力生成システムを構成する成分には左右差がある可能性もある。いずれにしても、片手握力の疲労による両手握力の筋力低下の軽減は、右利きの研究対象者における利き手 (右手)に特有の力生成システムを反映しているのではないだろうか。しかしながら、本研究では、右利きの研究対象者のみのデータに限られていた。また、LF 条件では左両手握力の筋活動が左片手握力の筋活動よりもわずかに大きいように見え ($d = 0.33$; Figure 2B)、LF 条件での両手握力中の左手と右手の筋力発揮に関係がある傾向があった (Figure 4)。このように、利き手と力生成システムとの関係を明らかにするには、更なる研究が必要である。

2.4.4 実験の限界

本研究の限界として、片手筋力発揮の疲労が両手筋力発揮に及ぼす影響を調査したものの、両手筋力発揮の疲労が片手筋力発揮に及ぼす影響は不明のままであることが挙げられる。これらの影響を総合的に調査し、力生成システムにおける片手固有の力生成領域、両手固有の力生成領域、オーバーラップする力生成領域を特定するためには、更なる研究が必要である。さらに、先行研究では、片側性の膝伸筋の疲労が両側性機能低下の大きさを増大させることが判明しており (Owings and Grabiner, 1998)、片側性の疲労が片側性運動と両側性運動に及ぼす影響は、上肢と下肢で異なる可能性も考えられる。また、「握力」

という課題に特有の現象である可能性も否定できないため、この知見の解釈には注意が必要である。また、本研究では神経筋疲労の程度を測定することができなかったため、神経筋疲労がどこから生じているのかを検出することができなかった。そのため、力生成システムの神経メカニズムについては、推測の域をでない。神経筋疲労の詳細を確認するためには、一次運動野への TMS による Voluntary activation や、末梢の運動神経への電気刺激による Twitch interpolation などの電気生理学的な研究が必要である。

2.4.5 研究課題 1 のまとめ

右手の神経筋疲労は右片手握力とその筋活動を低下させたが、右両手握力の筋力低下は右片手握力の筋力低下よりも小さかった。また、右片手握力の疲労時には、右両手握力は右片手握力よりも大きかった。これらの結果は、右手においては、片手握力発揮による神経筋疲労が両手同時筋力発揮に完全には影響しないことを示している。そのメカニズムとして、片手疲労課題では力生成システムの片手固有の力生成領域とオーバーラップする力生成領域が疲労するが、両手同時筋力発揮ではまだ疲労していない両手固有の力生成領域が運動出力を生成するため、筋力低下が軽減されるということが示唆された。

第3章 両側一次運動野への経頭蓋直流電気刺激が両手同時握力に及ぼす影響（研究課題 2）

3.1 目的

経頭蓋直流電気刺激（tDCS: transcranial Direct Current Stimulation）は、伝統的に極性依存的な神経修飾を誘導すると考えられており、陽極刺激は皮質脊髄路の興奮性を増大させ、陰極刺激は皮質脊髄路の興奮性を低下させることが報告されている（Nitsche and Paulus, 2000）。パフォーマンスレベルで tDCS の刺激効果を調査した研究では、一次運動野への陽極刺激による対側肢の片手運動機能の改善が確認されており、陽極刺激が対側性の運動経路を促進させることが示唆されている。特に、Krishnan et al. (2014) は、左一次運動野の陽極刺激により、右肘関節屈曲・伸展 MVC とその筋活動がコントロール条件と比べて、増大したことを報告している。Cogiamanian et al. (2007) は、右一次運動野への陽極刺激により、左肘関節屈曲 30%MVC の維持課題において、疲労による運動持続時間の短縮が他の刺激条件よりも抑えられることを報告した。しかしながら、ほとんどの tDCS の研究では片側性の単関節運動しか検討されていないため、両側性運動に対する tDCS の効果はあまり知られていないのが現状である。

第一章で述べたように、両手運動には中枢神経系の様々な階層レベルでの神経クロストークが関与しているため、両手運動に対する tDCS の効果は、片手運動に対する効果とは異なる可能性がある。従って、片手運動を促進させるような tDCS でも、必ずしも両手運動を同程度に促進させるとは限らないという仮説を立てた。すなわち、tDCS によって引き起こされる両手運動の改善は、片手運動の改善よりも大きく、あるいは小さくなる可能性がある。そこで、研究課題 2 では、tDCS が両手同時筋力発揮にどのような影響を与えるかを評価するために、両側一次運動野への tDCS が片手握力と両手握力に与える影響を検証した。

3.2 方法

3.2.1 研究対象者

21名の健常な成人男性（年齢: 21.7 ± 0.8 歳）が実験に参加した。サンプルサイズは、PANGEA v0.2 (Westfall, 2016)を用いて、検定力 0.8、有意水準 0.05、効果量 0.5、反復回数 2 の統計量をもとに推定した。検定力は、タイプ II エラーを 80%の水準で制御するため、1-0.2 で算出した。効果量は、中程度の効果量を想定した。研究対象者の Edinburg Handedness Test (Oldfield, 1971)におけるスコアは 60 から 100 であり、全員右利きであった。研究対象者は、神経的または精神的な疾患の既往歴、筋骨格系や神経筋の傷害を有しておらず、手や腕の特異的なトレーニングを実施していなかった。本実験は、ヘルシンキ宣言に基づいて設計され、研究対象者から書面によるインフォームドコンセントを得た。また本実験は、中京大学大学院スポーツ科学研究科倫理委員会の承認（承認番号: 2019-25）を得て実施した。

3.2.2 実験デザイン

両側一次運動野への tDCS が片手握力と両手握力および、それらの筋電図的活動に及ぼす影響を評価するため、研究対象者は、3種類の刺激条件の tDCS のいずれかを受けた後に、最大握力テストを行った。刺激条件は、右一次運動野に陽極刺激、左一次運動野に陰極刺激を与える「RaLc 条件」、右一次運動野に陰極刺激、左一次運動野に陽極刺激を与える「RcLa 条件」、コントロール条件としての疑似的な偽刺激を与える「Sham 条件」の3種類とした。実験セッションは、二重盲検法かつプラセボ対照試験、クロスオーバーデザインを採用し、無作為化は乱数生成を用いて行った。実験セッションは3日以上の間隔を空け、日内変動を最小限に抑えるため、同じ時間帯に行われた。実際に、3日から10日間の間隔が置かれた。研究対象者には、各セッションの24時間前からアルコール摂取を避け、12時間前からカフェインと薬の摂取、激しい運動を避けるよう指示した。Figure 7 には、

実験の概要を示した。

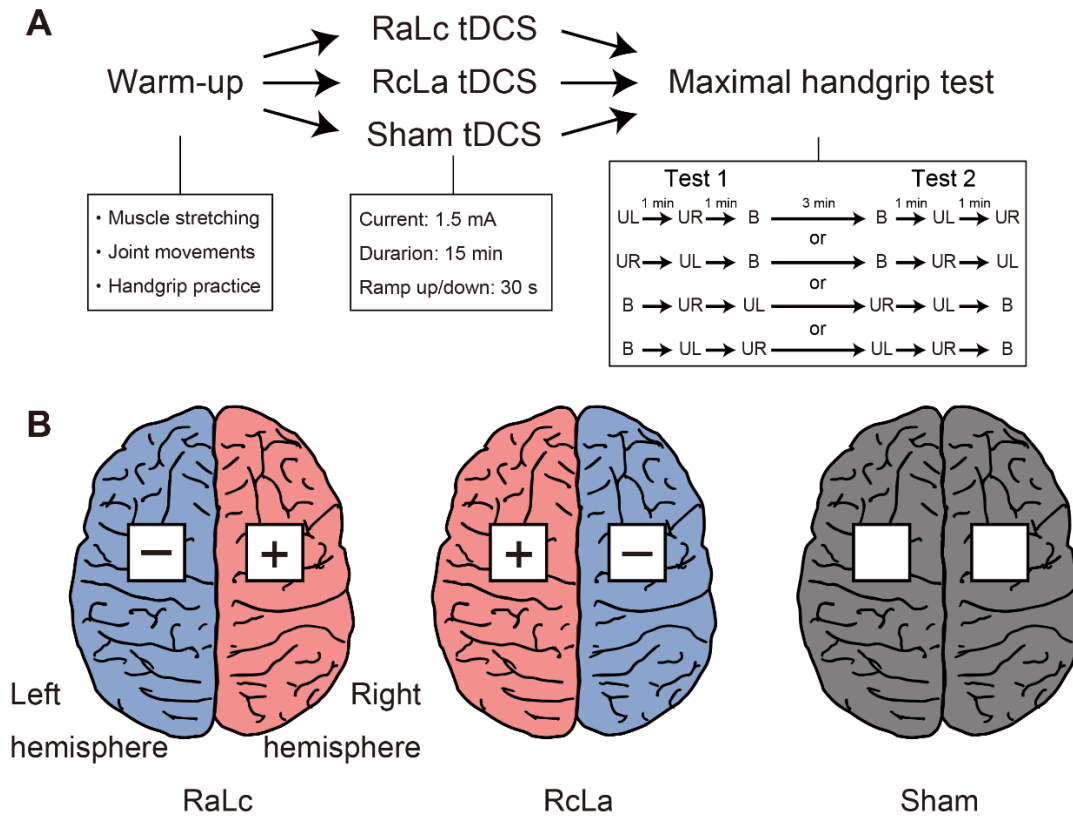


Figure 7 (A) Experimental procedure. Participants first performed a warm-up with muscle stretching, joint movements, and handgrip practice. Subsequently, participants received each bilateral transcranial direct current stimulation (tDCS) applied to the bilateral primary motor cortex (M1) for 15 min. Finally, participants performed Test 1 and Test 2 to measure handgrip strength. RaLc, the anode on the right M1 and the cathode on the left M1; RcLa, the cathode on the right M1 and anode on the left M1; UL, unimanual left handgrip; UR, unimanual right handgrip; B, bimanual handgrip. (B) Each tDCS montage left, RaLc; middle, RcLa; right, Sham condition.

3. 2. 3 経頭蓋直流電気刺激 (tDCS)

tDCS は、バッテリー駆動の電気刺激装置 (DC Stimulator Plus, NeuroConn, Germany) を用いて、5×5cm のゴム製の電極と 0.9%NaCl に浸したスポンジパッドを用いて行った。tDCS のパラメータは、先行研究 (Furuya et al., 2014; Tazoe et al., 2014) で報告されたものを参考にした。これまでのニューロイメージング研究では、脳波の国際 10–20 法で C3 と C4 の周辺に一次運動野の活動が確認されているため (Okamoto et al., 2004)、両側の一次運動野として頭皮上の座標 C3 と C4 に電極を配置した。RaLc 条件と RcLa 条件では、1.5mA の電流を 15 分間与えた (Ramp up/down time: 30 秒)。これらの刺激パラメータによる tDCS は、陽極刺激側の皮質脊髄路の興奮性を増大させ、陰極刺激側の皮質脊髄路の興奮性を低下させることが報告されている (Tazoe et al., 2014)。Sham 条件では、30 秒後に電流をオフにした。刺激中、参加者はリラックスした姿勢で座り、特定のことを考えないように指示された。刺激セッションの終わりに、International Federation of Clinical Neurophysiology のガイドライン (Antal et al., 2017) に基づいて、研究対象者は不快感を報告し、「あなたはあなたが本物の刺激それとも偽の刺激を受けたと思いますか」という問いに回答した。

3. 2. 4 最大握力テスト

握力は、握力計 (MLT004/ST, ADInstruments, New Zealand) と AD 変換器 (PL3516, ADInstruments, New Zealand) を用いて、サンプリング周波数 1000Hz で記録された。記録データは、ソフトウェア (LabChart 8, ADInstruments, New Zealand) の中で、カットオフ周波数 20Hz のオンラインのローパスフィルターによって、平滑化された。表面筋電図の信号は、ワイヤレス筋電図センサー (pico, cometa, Italy) を用いて、最大握力テスト中の浅指屈筋から記録された。使い捨ての Ag/AgCl 電極は、橈骨斜線と第二中節骨を結んだ線において、橈骨斜線から 1/4 かつ僅か尺側に貼付された。筋電図の信号は、AD 変換器 (PL3516, ADInstruments, New Zealand) を用いて、サンプリング周波数 1000Hz で記録さ

れ、センサー内で通過帯域 10–500Hz のバンドパスフィルターがかけられた。記録した筋電図の信号は、全波整流し、カットオフ周波数 10Hz の 4 次のゼロ位相 Butterworth ローパスフィルターによって平滑化された。研究対象者は、実験実施者の“Ready? Go.”の合図の後に、可能な限り速くかつ強く握るように指示され、“Stop.”の合図までの 5 秒間最大握力を発揮し続けた。このテストでは、片手握力と両手握力の順番効果を最小限にするために、カウンターバランスを取った。研究対象者は、テスト 1 として、左片手握力 (UL: Unimanual left) と右片手握力 (UR: Unimanual right), 両手握力 (BL: Bimanual left; BR: Bimanual right) をそれぞれ、1 分間の休息を挟んで実施した。テスト 1 の終了から 3 分休息を挟み、研究対象者は、テスト 2 として、左片手握力と右片手握力、両手握力をそれぞれ、1 分間の休息を挟んで実施した。テスト中の研究対象者の姿勢は、肩関節内転位かつ自然な回旋位、肘関節屈曲 90 度、前腕は自然な回旋位を保ち、手関節背屈 0 度から 30 度、尺屈 0 度から 15 度であり、その姿勢から可能な限り動かないように指示された。各試技の握力は、5 秒間の筋力発揮の最大値を解析対象とした。さらに、両側性機能低下の解析には、各試技の握力の 2 回の計測値を平均し、次の式により算出した。

$$\text{両側性機能低下} = \frac{(\text{両手握力} - \text{片手握力})}{\text{片手握力}} \times 100$$

なお、両側性機能低下は左右の手それぞれ算出するため、この式における両手握力は、左 (または右) 両手握力、片手握力は、左 (または右) 片手握力を意味する。筋活動は、最大握力発揮時の $\pm 125\text{ms}$ の区間を積分して解析した (IEMG: Integrated Electromyography)。

3.2.5 実験手順

研究対象者は合計 4 回実験室を訪れ、1 回の慣れ試行と 3 回の実験を受けた。慣れ試行では、まず実験実施者から実験についての説明を受けた後、最大握力テストの練習を行った。実験セッションでは、研究対象者はまず、筋肉のストレッチ、関節の自動運動、握力の練習などのウォーミングアップを行った。具体的には、手関節の屈筋・伸筋のストレッチ

チを 10 秒間、手関節の屈曲・伸展と内旋・外旋、指関節の屈曲・伸展をそれぞれ 10 回行った後、主観的な最大努力の 70%で左右の片手握力と両手握力を行った。その後、研究対象者は、15 分間の tDCS のセッションを受けた。刺激後、研究対象者は、最大握力テストを行った。Figure 7A には、実験手順を示した。

3.2.6 統計解析

握力と IEMG の分析には、R 3.6.3 と lme4 パッケージ (Bates, 2019)を用いて、線形混合効果モデル (LMEM: Linear Mixed-Effects model analysis)解析を行った (Bates et al., 2015)。LMEM 解析では、学習効果や疲労効果、時系列パラダイムを考慮することができる (Baayen et al., 2008)。本研究では、先行研究 (Barr et al., 2013; Brauer and Curtin, 2018)に基づいて、最大 LMEM 解析を適用した。固定効果として、刺激条件 (RaLc, RcLa, and Sham)、手 (left and right)、モード (unimanual and bimanual)の合計 12 種類とその交互作用をこのモデルに含めた。また、これらの固定効果に関連する 12 の被験者別ランダム効果もモデルに含められた。さらに、実験日 (Day1, Day2, and Day3)、テスト (Test1 and Test2)、握力の順番効果 (Order1, Order2, and Order3)について、合計 8 つの被験者ごとのランダム切片と傾きをモデルに含めた。IEMG の解析では、最大 LMEM が収束しなかったため、テストと握力の順序効果のランダム効果をモデルから除外した。次に、lmerTest パッケージ (Kuznetsova et al., 2017)を用いて、Satterthwaite の自由度近似を適用した三要因分散分析によって、交互作用と主効果の F 値と p 値を算出した。さらに、刺激条件の水準間の t 値と p 値を算出し、Benjamini-Hochberg (BH)法を用いて p 値を補正した。刺激条件に関連する交互作用または、主効果が有意であった場合、片手握力および両手握力に対する tDCS の効果が異なるという仮説に基づいて、各試技の刺激条件間を対比するために、emmeans パッケージ (Lenth, 2020)を用いてサブセットの事後検定を推定値に対して行い、t 値と p 値を算出した。p 値は BH 法を用いて補正した。推定値の効果量 westfall's d は、推定平均値の差をランダム効果の分散の総和の平方根で割ることで計算した

(Westfall et al., 2014; Judd et al., 2017).

両側性機能低下は、片側検定の one-sample t-test を用いてゼロと比較し、平均値を標準偏差で割ることで効果量 d を算出した。副作用とプラセボ効果は、Friedman test を用いて分析した。これらの統計解析には、IBM SPSS Statistics 26 を用いた。効果量は、 ≥ 0.2 が小さな効果量、 ≥ 0.5 が中程度の効果量、 ≥ 0.8 が大きな効果量であるとした (Cohen, 1992)。本文中のデータは観測値の平均値±標準偏差として報告した。統計的有意性は、 $\alpha < 0.05$ とした。

3.3 結果

3.3.1 握力と筋活動の線形混合効果モデル解析

握力と IEMG の LMEM 解析の結果を Table 3 に示す。LMEM 解析に基づいた三要因分散分析では、固定効果間の有意な交互作用は観られなかった (all $p_s > 0.05$; Table 3)。しかしながら、刺激条件、手、モードに有意な主効果が観られた (Stimulation: $F[2, 14.3] = 10.295$, $p = 0.002$; Hand: $F[1, 20.0] = 12.164$, $p = 0.002$; Mode: $F[1, 20.5] = 12.917$, $p = 0.002$; Table 3)。刺激条件についてのサブセットの検定では、RcLa 条件の方が Sham 条件よりも握力が大きかった ($t[16] = 4.304$, $p = 0.002$, $d = 0.11$)。一方で、RaLc 条件と Sham 条件の間には、有意差は認められなかった ($t[21] = 1.394$, $p = 0.178$, $d = 0.06$)。また、RcLa 条件と RaLc 条件の間にも、有意差は認められなかった ($t[13] = 1.442$, $p = 0.178$, $d = 0.05$)。IEMG については、LMEM 解析に基づいた三要因分散分析では、固定効果間の有意な交互作用は認められなかった (all $p_s > 0.05$; Table 3)。有意な主効果は、手についてのみ認められた ($F[1, 20.0] = 11.953$, $p = 0.002$; Table 3)。

Table 3 Summary of linear mixed-effects model analysis of variance.

	Effect	F-value	dfN	dfD	P-value
Handgrip force	Stimulation	10.295	2	14.3	0.002
	Hand	12.164	1	20.0	0.002
	Mode	12.917	1	20.5	0.002
	Stimulation×Hand	0.708	2	24.8	0.502
	Stimulation×Mode	0.048	2	21.1	0.953
	Hand×Mode	1.908	1	22.5	0.181
	Stimulation×Hand×Mode	0.405	2	27.8	0.671
IEMG	Stimulation	0.159	2	19.9	0.854
	Hand	11.953	1	20.0	0.002
	Mode	0.075	1	26.2	0.786
	Stimulation×Hand	1.598	2	20.3	0.227
	Stimulation×Mode	0.008	2	29.0	0.992
	Hand×Mode	0.018	1	71.4	0.894
	Stimulation×Hand×Mode	0.344	2	35.9	0.711

IEMG, integrated electromyography; dfN, degrees of freedom numerator; dfD, degrees of freedom denominator.

握力については、刺激条件間の違い (RcLa > Sham)が明らかになったため、片手握力と両手握力の刺激効果の程度が異なるという仮説を確認するために、各試技の推定値に対して、刺激条件間の対比を行った。その結果、Sham 条件よりも RcLa 条件の左右の両手握力の方が有意に大きかった (BL: Sham, 350 ± 76 vs. RcLa, 357 ± 69 N, Estimate = 11 N, SE = 4, $t[29.5] = 2.501$, $p = 0.018$, westfall's $d = 0.10$; BR: Sham, 370 ± 86 vs. RcLa, 381 ± 82 N, Estimate = 15 N, SE = 5, $t[17.3] = 2.841$, $p = 0.011$, westfall's $d = 0.14$; Figure 8)。個人別に観ると、左両手握力は 14 名、右両手握力は 15 名、Sham 条件よりも RcLa 条件の方が大きな握力を示した。右片手握力については、Sham 条件よりも RcLa 条件の方が有意に大きく (UR: Sham, 379 ± 86 vs. RcLa, 389 ± 80 N, Estimate = 14 N, SE = 5, $t[22.4] = 2.726$, $p = 0.012$, westfall's $d = 0.13$; Figure 8)、17 名の研究対象者が、RcLa 条件で右片手握力の大きい値を示した。左片手握力についても、Sham 条件よりも

RcLa 条件の方が有意に大きく (Sham, 357 ± 76 vs. RcLa, 362 ± 71 N, Estimate = 9 N, SE = 4, $t[29.9] = 2.158$, $p = 0.039$, westfall's $d = 0.08$; Figure 9), 14 名の研究対象者が, RcLa 条件で左片手握力の大きい値を示した. 一方で, RaLc 条件では, 少数の研究対象者が個々の観測値で高い握力を示したものの, 低い握力を示す研究対象者も混在し, その結果は一貫していなかった. 視覚化のために, Figure 8A には両手握力, Figure 9A には片手握力について, 各個人のテスト 1 とテスト 2 にわたる観測値の平均値をプロットし, Figure 8B には両手握力, Figure 9B には片手握力の Sham 条件に対する握力の変化率を示した.

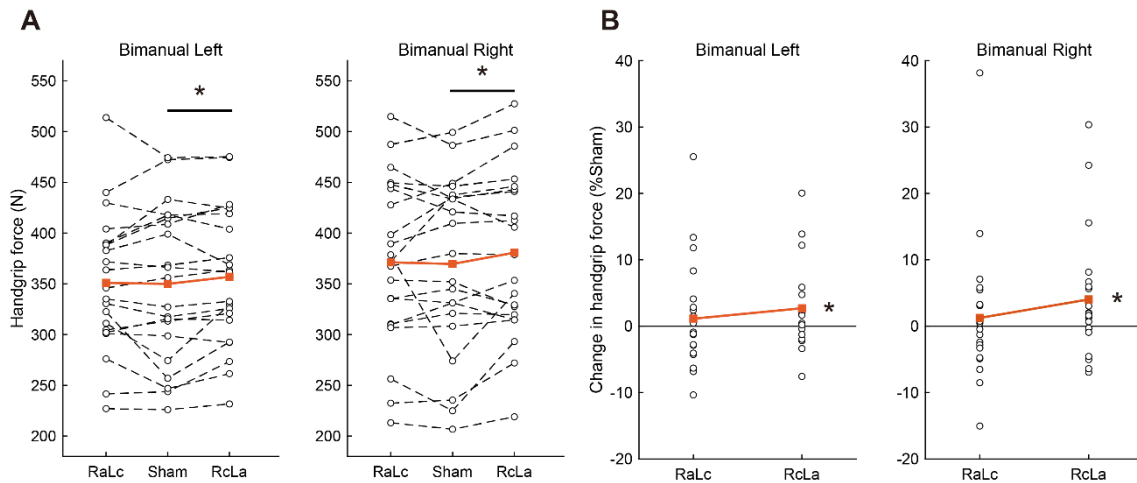


Figure 8 Individual bimanual handgrip force (A) and change in bimanual handgrip force relative to the Sham condition (B). White circles show individual data, while orange squares and solid lines show the averaged data. A positive value change indicates greater handgrip force. Data were averaged across Test 1 and Test 2 in each task. RaLc, the anode on the right primary motor cortex (M1) and the cathode on the left M1; RcLa, the anode on the left M1 and cathode on the right M1. * $p < 0.05$.

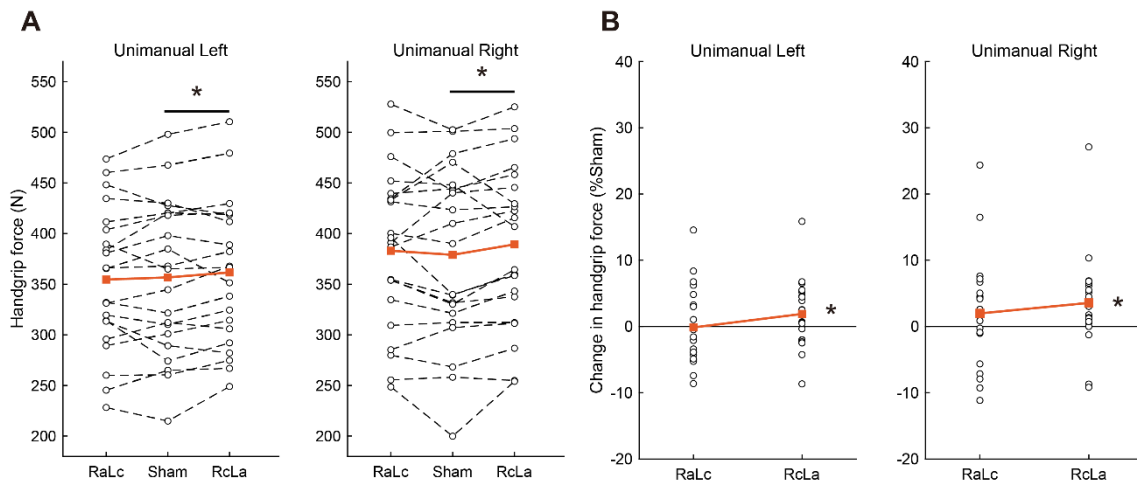


Figure 9 Individual unimanual handgrip force (A) and change in unimanual handgrip force relative to the Sham condition (B). White circles show individual data, while orange squares and solid lines show the averaged data. A positive value change indicates greater handgrip force. Data were averaged across Test 1 and Test 2 in each task. RaLc, the anode on the right primary motor cortex (M1) and the cathode on the left M1; RcLa, the anode on the left M1 and cathode on the right M1. * $p < 0.05$.

3.3.2 両側性機能低下

Figure 10 は、各刺激条件の両側性機能低下の大きさを示したものである。右手については、RaLc 条件 ($-3.39 \pm 5.31 \%$, $t[20] = -2.922$, $p = 0.004$, $d = 0.64$)と RcLa 条件 ($-2.24 \pm 5.59 \%$, $t[20] = -1.832$, $p = 0.041$, $d = 0.40$) で両側性機能低下が確認された。Sham 条件では、統計的有意ではなかったものの、小さな効果量が観られ、両側性機能低下が発生する傾向があった ($-2.47 \pm 6.73 \%$, $t[20] = -1.679$, $p = 0.055$, $d = 0.37$)。左手については、Sham 条件 (Sham: $-1.83 \pm 5.63 \%$, $t[20] = -1.491$, $p = 0.076$, $d = 0.33$)と RcLa 条件 ($-1.19 \pm 3.79 \%$, $t[20] = -1.441$, $p = 0.083$, $d = 0.31$)で統計的有意ではなかったが、小さな効果量が観られ、両側性機能低下が発生する傾向があった。RaLc 条件では、有意な両側性機能低下は観察されず、小さな効果量にも満たなかった ($-0.75 \pm 4.92 \%$, $t[20] = -0.701$, $p = 0.246$, $d = 0.15$)。

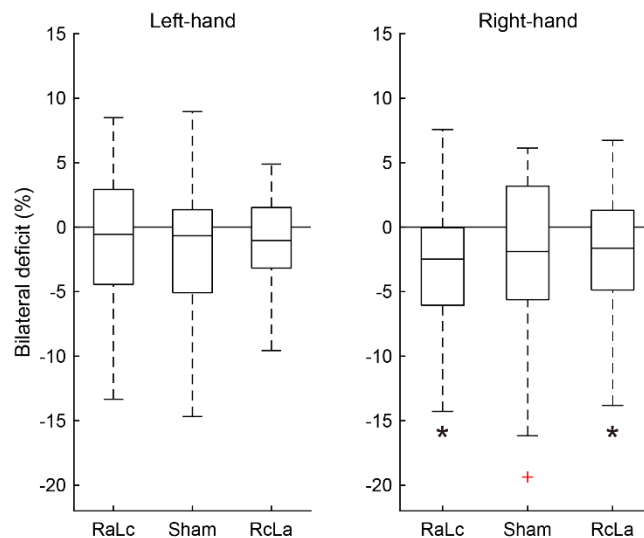


Figure 10 Bilateral deficit in handgrip force following the stimulation condition. The horizontal line in the boxes indicates the median, the boxes extend to the 25th and 75th percentiles, the whiskers extend to the extreme values, and the cross represents the outlier. Negative values indicate lower bimanual handgrip force compared with unimanual handgrip force. RaLc, the anode on the right primary motor cortex (M1) and the cathode on the left M1; RcLa, the anode on the left M1 and cathode on the right M1. * $p < 0.05$.

3.3.3 副反応とプラセボ効果

実験終了時に、研究対象者が報告した tDCS の不快感、頭皮の赤み、プラセボ効果は、Table 4 にまとめた。重大な副反応は確認されなかったが、一部の研究対象者には、電極直下の痒み、痛み、ヒリヒリ感、温かさ、赤みが確認された。また、「あなたはあなたが本物の刺激それとも偽の刺激を受けたと思いますか」という質問に対して、半数の研究対象者が「分からない」と答え、明らかなプラセボ効果がなかったことが示された。

Table 4 Adverse effects and placebo effects.

	RaLc				RcLa				Sham				P-value
	None	Mild	Moderate	Strong	None	Mild	Moderate	Strong	None	Mild	Moderate	Strong	
Itching	18	2	1	0	18	3	0	0	18	3	0	0	1.000
Pain	17	4	0	0	14	7	0	0	17	4	0	0	0.223
Burning	21	0	0	0	21	0	0	0	21	0	0	0	-
Warmth	19	2	0	0	19	2	0	0	18	3	0	0	0.846
Metallic	21	0	0	0	21	0	0	0	21	0	0	0	-
Fatigue	21	0	0	0	21	0	0	0	19	2	0	0	0.135
Alertness	21	0	0	0	20	1	0	0	19	2	0	0	0.368
Tingling	14	7	0	0	17	4	0	0	16	5	0	0	0.311
Redness	16	3	2	0	12	8	1	0	17	3	1	0	0.895
	Real	Placebo	I don't know		Real	Placebo	I don't know		Real	Placebo	I don't know		P-value
Real	7	2	12		6	3	12		7	3	11		0.293

Values indicate the number of participants. RaLc, the anode on the right primary motor cortex (M1) and the cathode on the left M1; RcLa, the anode on the left M1 and cathode on the right M1.

3.4 考察

本実験では、両側一次運動野への tDCS が片手握力および両手握力に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。両手握力に対する tDCS の効果は、片手握力に対するその効果とは異なると予想していたが、RcLa 条件では右片手握力だけではなく、左右の両手握力が Sham 条件よりも大きかった。さらに、左片手握力も Sham 条件よりも RcLa 条件の方が大きかった。これらの結果は、右一次運動野への陰極刺激、左一次運動野への陽極刺激を与える RcLa tDCS が、大きな片手握力と両手握力を生み出すことができる脳状態を引き起こす可能性を示唆している。また、これらの刺激応答は非対称的であり、電極配置を反対にした RaLc 条件では観察されなかった。

3.4.1 RcLa tDCS が両手握力に及ぼす影響

我々の知る限り、本研究は両手同時握力に対する両側一次運動野への tDCS の効果を調べた初めての研究である。右一次運動野に陰極、左一次運動野に陽極を固定した RcLa 条件では、Sham 条件に比べて右両手握力が大きかった (Figure 8)。実際には、一次運動野への陽極刺激は、運動誘発電位の振幅の増大 (Nitsche and Paulus, 2000)、MVC の増大 (Krishnan et al., 2014)、筋持久力の向上 (Cogiamanian et al., 2007)、運動学習の促進 (Fan et al., 2017) など、対側肢の運動パフォーマンスの向上をもたらす。従って、RcLa 条件での右両手握力が大きくなるのは、左一次運動野からの右手への皮質脊髄路の興奮性が増大することに起因すると考えられる。RcLa 条件では、右一次運動野が陰極刺激を受けていたにも関わらず、右両手握力に加えて、左両手握力も Sham 条件よりも大きかった (Figure 8)。tDCS の極性依存効果 (Nitsche and Paulus, 2000) を仮定すると、RcLa 条件では、右一次運動野への陰極刺激により右一次運動野からの左手への皮質脊髄路の興奮性を低下させる可能性がある。しかしながら、RcLa 条件では左両手握力は低下せず、むしろ Sham 条件よりも高い値を示した。これは、RcLa 条件では、左一次運動野が陽極刺激を受けていた

ことから、左一次運動野からの同側性の運動経路 (Ziemann et al., 1999) の促通が影響したのではないだろうか。また、サルの脳からは、両手運動の時だけに活動する両手運動ニューロン (Aizawa et al., 1990; Donchin et al., 1998) が発見されており、この両手運動ニューロンのような神経回路が活性化することで左右の両手握力が増大した可能性もあるだろう。しかしながら、tDCS によるこれらの神経回路の活性化を実証する直接的な証拠がまだないことから、その詳細は明らかではない。一方で、最近の研究では、tDCS の極性依存効果 (Nitsche and Paulus, 2000) に関わらず、一次運動野への陰極刺激でも皮質脊髄路の興奮性を増大させることが報告されている (Batsikadze et al., 2013; Wiethoff et al., 2014)。実際に、Batsikadze et al. (2013) は、一次運動野への 1.0mA の陰極刺激は、対側性の皮質脊髄路の興奮性を低下させるが、2.0mA の陰極刺激は、対側性の皮質脊髄路の興奮性を増大させると報告した。本研究では、電流強度が 1.5mA であったため、RcLa 条件における右一次運動野への陰極刺激が右一次運動野から左手への皮質脊髄路の興奮性を増大させた可能性も否定はできない。しかしながら、陰極刺激でも皮質脊髄路の興奮性が増大するのであれば、電極配置を反対にした RaLc 条件で握力の増大が観察されなかったことを説明できない。そのため、左右の両手握力の増大は、RcLa tDCS による左一次運動野への陽極刺激に特有の効果ではないかと考えている。

3. 4. 2 RcLa tDCS が片手握力に及ぼす影響

RcLa 条件では、右片手握力も Sham 条件に比べて大きかった (Figure 9)。この結果は、前項でも述べたように、左一次運動野への陽極刺激による、左一次運動野から右手への皮質脊髄路の興奮性の促進と関連していると考えられる。また、この対側肢の片手運動の機能促進は、電極を両側一次運動野に配置した刺激パターンでも確認されている。実際に、両側一次運動野への tDCS は、手指の精緻運動の向上 (Vines et al., 2008) や反応時間の短縮 (Karok et al., 2017) など、陽極刺激側と対側の片手運動の改善をもたらす。本研究では、上述した両側一次運動野への tDCS による陽極刺激側の片手運動の改善を示す既往の知見

を再現し、RcLa 条件で右片手握力が大きな筋力を発揮できることを実証した。また、興味深いことに、RcLa 条件では、右一次運動野が陰極刺激を受けていたにも関わらず、左片手握力は Sham 条件よりも大きかった (Figure 9)。最近の研究では、両側一次運動野への tDCS が、左右の片手運動の運動学習を促進することが示されている (Waters et al., 2017)。さらに、運動学習の促進に付随して、学習した片手運動中の脳活動の増大も確認しており、これは両側一次運動野への tDCS が極性に依存しない神経可塑性を引き起こすことが示唆されている (Waters et al., 2017)。このことから、陰極刺激を受けた一次運動野が神経支配する運動肢でも、片手運動は悪化するのではなく、改善する可能性もあると考えられる。これは、皮質脊髄路の興奮性や運動課題によっては、単なる極性依存的な効果ではなく、刺激パラメータと評価指標に関連した影響が生じる可能性を示している。従って、Sham 条件よりも RcLa 条件の左片手握力が大きかったのは、左一次運動野への陽極刺激による左一次運動野の両側性支配の活性化、もしくは、右一次運動野への陰極刺激による右一次運動野から左手への運動経路の活性化の 2 つのパターンが考えられる。もし、後者のように極性非依存的な影響が生じていたのであれば、電極配置を反対にした RaLc 条件でも左右の片手握力と両手握力が増大することが予想される。しかしながら、本研究では、RaLc 条件では、いずれの試技においても握力の増大は観察されなかった。そのため、陰極刺激による皮質脊髄路の活性化という仮説では、本研究の全体的な結果を説明できない。従って、RcLa 条件で観察された左片手握力の増大も、tDCS の伝統的に示されてきた極性依存的な効果、すなわち、陽極刺激による左一次運動野の活性化に起因しているのではないかと推測している。

3.4.3 RaLc tDCS の効果

RcLa 条件とは対照的に、RaLc 条件では Sham 条件に比べて片手握力および両手握力が大きくなることは観察されなかった (Figure 8, 9)。本研究では、RcLa と RaLc の tDCS による筋力発揮の変化は異なっており、これらの刺激効果は非対称である可能性が示された。

しかしながら、握力のデータについて、RcLa 条件と RaLc 条件の間には有意差がなかったため、その効果が電極位置に依存するかどうかについては明確な結論を出すことができない。従って、脳の左右差と tDCS の電流の流れる方向、利き手などを考慮した更なる研究が必要である。

3.4.4 両側性機能低下について

本研究では、Sham 条件において、左右どちらの握力においても両側性機能低下の傾向が観られたが、これは有意ではなかった (Figure 10)。この結果については、両側性機能低下の大きさや出現に高いばらつきがあり、可塑性もあることが影響していると考えられる (Škarabot et al., 2016)。右手握力の両側性機能低下は、RaLc 条件と RcLa 条件で観察されたが、Sham 条件からの明らかな変化は観察されなかった (Figure 10)。RcLa 条件では、片手握力と両手握力の双方が増大したため、その比率を示す両側性機能低下には明らかな変化は生じなかったと考えられる。一方で、RaLc 条件では、両側性機能低下が増強されるようにも見えるが、これが右片手握力の増大によるものなのか、右両手握力の低下によるものなのかは判断できなかった。左手については、RaLc 条件と RcLa 条件では明らかな両側性機能低下は観察されなかった。右手の反応と同様に、RcLa 条件においては、左片手握力も左両手握力も増大したため、両側性機能低下の程度には影響しなかったと考えられる。従って、本研究における両側性機能低下に対する両側一次運動野への tDCS の効果の正しい解釈は不明のままである。

3.4.5 実験の限界

研究課題 2 の限界は、Pre/Post の測定が行われなかったことである。本研究では、最大握力を繰り返すことによる疲労効果を考慮して、刺激後の握力と Sham 条件を比較するように実験デザインを設計した。しかしながら、tDCS が握力を増大させるかどうかを明らかにするために、Pre/Post の実験デザインで確認する必要があるだろう。また、もう一つの

限界として、単一の脳領域に対する刺激効果を比較していないため、陽極刺激と陰極刺激の効果を明確に分離することができないことが挙げられる。今後の研究では、空間的分解能の高い tDCS を用いて単一の脳領域への刺激効果と比較検討する必要がある。本研究では、TMS による運動誘発電位の振幅や大脳半球間抑制などの神経生理学的パラメータを評価していないため、特定の神経回路の変化を検出することは困難であった。運動レベルの変化は、トレーニングやリハビリテーションへの応用を考えると実用的意義を含意しているが、tDCS の効果のメカニズムを調査するためには、神経生理学的なパラメータも合わせて評価する必要がある。さらに、握力は比較的単純な運動課題ではあるが、屈筋と伸筋の両方の筋収縮を伴う。今回の研究では、浅指屈筋の筋活動に刺激効果は観られなかったが、屈筋と伸筋の運動指令の干渉が生じている可能性もあるため (Hoozemans and van Dieën, 2005)、その解釈には注意が必要である。また、グループデータでは条件間の違いが明らかになったが、個人データでは握力に対する tDCS の反応にばらつきがあった。今後、tDCS のスポーツへの応用を模索するためには、刺激効果の個人間変動 (Wiethoff et al., 2014) および個人内変動 (Chew et al., 2015) を明らかにする研究が必要である。上述したように、実験的制約や限界は大きいですが、運動課題や刺激パラメータによって tDCS の効果は異なるため、様々な実験パラダイムにおける tDCS の効果を検討した研究を報告する必要があると考えている。

3.4.6 研究課題2のまとめ

研究課題2では、両側一次運動野への tDCS が片手握力と両手同時握力に及ぼす影響を調査した。その結果、左一次運動野に陽極刺激、右一次運動野に陰極刺激を与える tDCS では、左右の片手握力と両手握力が大きくなる可能性が示された。これらの結果は、右利きの左一次運動野が両側性支配であるという仮説からすると、tDCS によって左一次運動野から両手への運動指令が増大することで、左右の片手握力と両手握力が増大したことが示唆される。

第4章 総括

ここでは、研究課題1と2の結果に基づき、両手同時筋力発揮の運動制御システムおよび、それを構成する神経制御について考察する。そして、本研究で得られた知見のスポーツやリハビリテーションへの応用可能性について議論する。

4.1 右利きの左一次運動野の両側性支配

研究課題1では、最大努力の50%強度の片手握力を疲労困憊まで維持する課題によって生じる神経筋疲労が、片手で発揮した時の握力と両手同時に発揮した時の握力に及ぼす影響の違いを調査した。その結果、右手については、片手握力の神経筋疲労による片手握力の筋力低下よりも両手握力の筋力低下の方が少ないことが明らかとなった。これは、片手疲労課題で生じた神経筋疲労が、力生成システムにおける片手固有の力生成領域とオーバーラップする領域の運動出力を減少させた一方で、両手筋力発揮時には、まだ疲労していない両手固有の力生成領域からの運動出力が動員されることで、両手握力の筋力低下が抑えられたのだと考えられる。これは、Nozaki et al. (2006)が運動学習の観点から提案した、同一の腕の制御システムとして、1) 片手運動時のみに動員されるコントローラ、2) 両手運動時のみに動員されるコントローラ、3) 片手運動時も、両手運動時もどちらでも動員される共通のコントローラがある、という仮説を強化するものであり、同じ右手の筋力発揮でも右手だけで行う筋力発揮と両手同時に行う筋力発揮ではその制御コントローラが異なることを示している。それでは、両手運動時のみに動員されるコントローラ、すなわち、本研究における両手固有の力生成領域を構成する神経メカニズムには何が影響しているのだろうか。片手握力でも両手握力でも筋力発揮に使われる効果器は同じであることから、末梢性疲労の影響が片手握力と両手握力で同等であったことを前提とすると、研究課題1の結果は、両手握力では中枢性疲労の影響が少なかった可能性を示している。これは、片手筋力発揮で生じた中枢性疲労による筋力低下を補償するような両手同時筋力発揮に特異

的な神経制御が動員されたことを示唆するものである。そこで、研究課題2の知見からこの神経制御について検討することを試みる。

研究課題2では、両側一次運動野へのtDCSが片手握力と両手握力に及ぼす影響を調査した。その結果、左一次運動野に陽極刺激、右一次運動野に陰極刺激を与えるtDCSが左右の片手握力と両手握力を高める可能性があることが分かった。tDCSの極性依存効果からすると、左一次運動野への陽極刺激は、左一次運動野の興奮性を増大させる(Nitsche and Paulus, 2000)。そこで、様々な研究で支持されている「右利きの左半球の両側性支配」という仮説を受け入れると研究課題2の結果の解釈がしやすくなる。例えば、右利きの左一次運動野は、左片手運動でも賦活すること(Kim et al., 1993)や、左片手運動中に左一次運動野をTMSで刺激すると右手の運動誘発電位が増大すること(Ziemann and Hallett, 2001)、反復TMSで左一次運動野を活動を抑制すると左片手運動に悪影響が生じること(van den Berg et al., 2011)、右手の片手運動と両手運動に関わるEEGの活動パターンが類似していること(Oda and Moritani, 1996)や、左半球から右半球への大脳半球間抑制が強いこと(Netz et al., 1995; Hayashi et al., 2008)が確認されている。その他にも、右利きの左一次運動野における手指の空間的表象は右一次運動野よりも広がっていること(Volkman et al., 1998)や、左半球の中心溝が深いこと(Amunts et al., 1996)など、構造的な左右非対称も報告されている。また、左半球が右手だけではなく、左手の運動にも関与するということは、左半球の脳卒中の患者は両側性の運動機能障害を呈すること(Schaffer et al., 2020)とも見解は一致する。すなわち、研究課題2においては、左一次運動野への陽極刺激によって、左一次運動野から両手への運動指令が増大することで、左右の片手握力と両手握力が増大したのではないかと考えられる。この結果は、間接的に、左一次運動野が左右の片手筋力発揮および両手筋力発揮に関与することを示唆するものである。もし、この神経制御が機能しているのであれば、研究課題1の結果も説明することができる。右手疲労条件では、右片手握力発揮時に動員される左一次運動野から右手への運動出力が減少したことで、右片手握力の筋力低下が生じたけれども、両手握力発揮時に特

異的に動員される左一次運動野から両手への運動出力が減少していなかったために、右両手握力の筋力低下が少なかったと推測することができる。反対に、左手疲労条件では、左片手握力発揮時に動員される右一次運動野から左手への運動出力は減少したことで、左片手握力の筋力低下が生じたけれども、両手握力発揮時に特異的に動員される右一次運動野から両手への運動出力は元来少ないために、左片手握力と左両手握力が同程度筋力低下したと推測することができる。これらの知見から見えてくるのは、右利きの左半球は単なる両側性支配をしているのではなく、両手同時筋力発揮の神経制御のドメインとしての役割である。これは、両手運動時の左一次運動野の活動が主動的な役割を果たすこと (Aramaki et al., 2006b) とも見解が一致しており、両手運動の時だけに働く両手運動ニューロン (Aizawa et al., 1990; Donchin et al., 1998) のような神経回路が左半球に多くあると仮定すると、本研究の結果をうまく説明することができる (Aramaki, 2014)。

以上のことから、同じ手の筋力発揮でも、力生成システムが片手固有の力生成領域、両手固有の力生成領域、片手運動でも両手運動でも動員されるオーバーラップする力生成領域の3つの構成要素に分かれていることが示唆された。また、左一次運動野の興奮性を高めるような tDCS によって両手握力が増大したことから、両手固有の力生成領域を構成する神経メカニズムとして、右利きにおける左一次運動野が右手運動だけではなく左手運動にも関与するという、左半球の両側性支配が両手同時筋力発揮に特異的な神経制御の1つである可能性を示している。

4.2 力生成システムの非対称性について

両側性機能低下は、その出現にばらつきや可塑性があり、明確な神経メカニズムは議論の余地がある (Škarabot et al., 2016)。そこで、具体的な神経メカニズムではなく、力生成システムの観点から両側性機能低下についての考察を試みる。もし、大脳半球間抑制が両側性機能低下の決定的な要因であった場合、右利きの人において、左半球から右半球への大脳半球間抑制が強い (Netz et al., 1995; Hayashi et al., 2008) にも関わらず、左手よりも

右手に両側性機能低下が生じやすい傾向 (Henry and Smith, 1961; Ohtsuki, 1981; Carr et al., 2020)があることは辻褃が合わない。本研究においても、疲労側半球から非疲労側半球への大脳半球間抑制が増強する可能性 (Bäumer et al., 2002; Takahashi et al., 2009)があったにも関わらず、片手握力を疲労させても非疲労側の両側性機能低下が助長されなかったこと、陽極刺激側から陰極刺激側への大脳半球間抑制が増強する可能性 (Tazoe et al., 2014)があったにも関わらず、左一次運動野への陽極刺激、右一次運動野への陰極刺激の tDCS で左右の両手握力が増大したことが確認された。これらの結果は、大脳半球間抑制だけが両側性機能低下を引き起こす要因ではないことを示唆している。そこで、研究課題 1 で示したように力生成システムにおける 3 つの成分の動員が最大随意筋力を決定づけると考えると両側性機能低下も理解がしやすくなる。すなわち、右手系については、片手と両手の力生成システムは分離しており、両手固有の力生成領域の方が片手固有の力生成領域よりも小さいために、右手の両側性機能低下が発生しやすいのではないだろうか (Figure 11)。左手系については、片手と両手の力生成システムの大部分がオーバーラップしており、両手固有の力生成領域と片手固有の力生成領域の大きさが同等であることから、左手の両側性機能低下は比較的発生しづらいと考えられる (Figure 11)。故に、Figure 11 に示したように、片手と両手の力生成システムは、左右非対称的に表現することができる考えた。この左右非対称性の力生成システムは、大脳半球間抑制や同側性の運動経路、両側性の神経支配などによる抑制性または興奮性の入力 of 総和として構成され、最終的な運動出力を発出するのだから。そして、この力生成システムを構成する神経回路の貢献割合がトレーニングによって変化すること、すなわち、この背景にある神経可塑性が、片手のトレーニングによって片手よりも両手同時の筋力発揮の方が強くなること (Taniguchi, 1997)や、麻痺手の機能回復に患側の片手だけでなく、両手のリハビリテーションが有益である (Winstein et al., 2016)ことを裏付けているのではないだろうか。

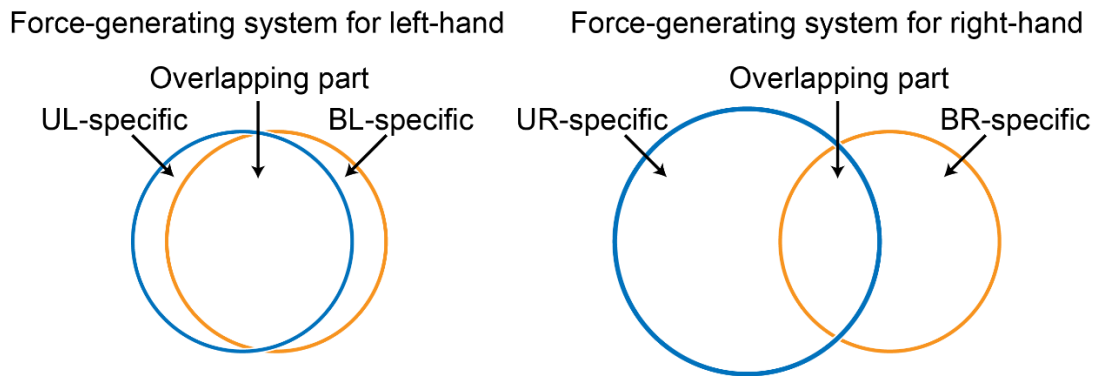


Figure 11 Venn diagram showing the hypothesis of force-generating systems for left- and right-hand. Circles indicate unimanual-specific (blue) or bimanual-specific (orange) force-generating parts, and the common area of two circles indicates an overlapping force-generating part. UL, unimanual left; BL, bimanual left; UR, unimanual right; BR bimanual right.

4.3 スポーツやリハビリテーションへの応用

この節では、本研究で扱った実験操作のスポーツトレーニングやリハビリテーションへ応用可能性を検討する。研究課題1で得られた知見を応用すれば、片手筋力発揮を事前に疲労させることで、その後の両手同時筋力発揮の神経制御のリソースを高めることが可能となるだろう。例えば、本研究の運動課題である握力と活動パターンが類似する「単関節運動」での応用例を考えた場合、ウェイトトレーニングでは、まずは片手トレーニングで鍛えて、その後両手トレーニングに切り替えることで、両手筋力発揮の更なるトレーニング効果が期待できる。また、両手運動パフォーマンスを高めるために、分習法として片手ずつトレーニングすることが有益な方法の1つとなる可能性が、腕到達課題を用いた研究から示唆されている (Hayashi and Nozaki, 2016) ことから、ボートのローイングや水泳のバタフライのような上肢や全身を使う「多関節運動」のパフォーマンスの練習にも本研究の知見を拡張できるかもしれない。さらに、脳卒中の後遺症として、麻痺手を有する患者は、麻痺手だけで発揮する筋力よりも、両手同時に発揮する筋力の方が強くなることが報

告されており (Kang and Cauraugh, 2018), これは両手同時筋力発揮の神経制御が動員されるという本研究の見解と一致する。従って, これらの知見は, 麻痺手のリハビリテーションには患側の片手運動だけではなく, 両手運動の訓練も有効であるという見解 (Winstein et al., 2016)を支持するものである。研究課題 2 の結果を踏まえると, 左一次運動野へ陽極刺激によって片手と両手の筋力発揮の両方を向上させることができるかもしれない。実際に, 脳への電気刺激がスポーツパフォーマンスを高めるためのツールとして, スポーツ科学の分野で大きな関心を集めている (Colzato et al., 2016; Reardon, 2016; Edwards et al., 2017)。この技術がドーピングに該当するかどうかに関わらず, スポーツへの応用は基礎研究で徹底的に検討する必要がある。これまでの研究では, tDCS によるスポーツパフォーマンスの向上は, 実験的なサイクリング課題の持久力向上 (Vitor-Costa et al., 2015; Angius et al., 2018)や上肢や下肢の単関節運動の持久力や MVC の向上 (Cogiamanian et al., 2007; Tanaka et al., 2009; Krishnan et al., 2014; Abdelmoula et al., 2016; Washabaugh et al., 2016), ジャンプパフォーマンスの改善 (Hikosaka and Aramaki, 2018; Lattari et al., 2020; Grosprêtre et al., 2021)などで報告されてきた。しかしながら, 多くのスポーツでは多肢の協調運動が行われるため, これらの研究結果が tDCS がスポーツパフォーマンスの向上に直結するかどうかを示すかどうか不明なままであった。研究課題 2 における RcLa 条件では, 左右の片手握力および両手握力が大きくなることが分かった。その効果量は比較的小さかった (Estimate = 9 to 15 N, westfall's d = 0.08 to 0.14)が, この知見は, 1/1000 秒や 1cm が勝敗を左右するスポーツにおいては, 実用的な重要性を持つと考えられる。また, 臨床研究では, 脳卒中患者における両側一次運動野への tDCS の有効性が報告されている (Lindenberg et al., 2010)。本研究では, 健常者の両手の運動能力が向上することが明らかとなり, これは運動機能障害を持つ患者の治療やニューロリハビリテーションに tDCS を応用するための証拠となり得る。また, tDCS を実的に利用する上で, 刺激を適用しても明らかな筋力低下が確認されなかったことや, 副反応が少なかったことも重要である。個人レベルでみれば, 筋力低下の傾向が観られる研究対

象者はいたものの、統計的に有意な筋力低下はいずれの条件でも観察されなかった。これは、刺激パターンを反対にしても同じであった。慢性的な麻痺や障害に苦しむ患者のリハビリテーションや身体能力の限界に挑戦するスポーツパフォーマンスにおいて、運動機能向上に繋がる可能性がゼロではないことにはツールとして特別な価値がある。それぞれのアウトカムで効果測定をしていくことや、長期的な使用による安全性を考慮する必要があるが、本研究で得られた成果は、麻痺手のリハビリテーションやウエイトトレーニングのような両手筋力発揮が要求されるシチュエーションで両側一次運動野への tDCS を併用することで両手筋力発揮のトレーナビリティを高めることができるかもしれない。

4.4 本研究の限界と今後の展望

本研究では、実験的な操作による神経レベルの変調（理由）として表出する運動レベルの変化（帰結）を観察することにより、間接的に両手運動の神経制御について考察した。これらの議論は、fMRI や EEG, TMS を用いた脳機能および神経回路を評価していないため、推測の域を出ない。しかしながら、観測した運動レベルの変化から、片手筋力発揮と両手筋力発揮の神経制御の違いを捉えることができたことも事実である。筆者は、この実験的アプローチから両手運動の神経制御の解明に取り組むことが、実用的なスポーツ科学やリハビリテーション科学だけでなく、基礎的な神経科学としても扱えると考えている。今後は、運動レベルの変化に合わせて、脳機能や神経回路の特性を調査し、そのエビデンスを確認する研究が求められる。また、本研究で得られた知見は、「握力」という運動課題に特有の現象である可能性も否定できないため、これら解釈には注意が必要である。精緻な指先のコントロールを伴う運動や多関節をダイナミックに動かす運動では異なる結果が得られる可能性がある。この問題点を解決することは、本研究のスポーツやリハビリテーションへの応用可能性を拡大させるだけでなく、多様な両手運動の脳機能を解明するエビデンスにつながるだろう。

第5章 結言

本研究は、両手同時筋力発揮の運動制御システムおよび、それを構成する特異的な神経制御を明らかにすることを目的とした。研究課題1では、右手については、片手握力疲労時の両手握力の筋力低下は、片手握力の筋力低下よりも少ないことが分かった。これは、片手疲労課題では力生成システムの片手固有の力生成領域とオーバーラップする力生成領域が疲労したが、両手同時筋力発揮ではまだ疲労していない両手固有の力生成領域からの運動出力が生成されたため、両手握力の筋力低下が軽減したと推察される。これらの知見は、同じ手の筋力発揮でも、力生成システムが片手固有の力生成領域、両手固有の力生成領域、片手運動でも両手運動でも動員されるオーバーラップする力生成領域の3つの構成要素に分かれていることを示している。研究課題2では、左一次運動野に陽極刺激、右一次運動野に陰極刺激を与える経頭蓋直流電気刺激が左右の片手握力と両手握力を増大させる可能性を示した。これは、右利きにおける左一次運動野が右手運動だけではなく左手運動にも関与するという左半球の両側性支配という仮説を受け入れると解釈がしやすい。すなわち、左一次運動野への陽極刺激によって、左一次運動野から両手への運動指令が増大し、両手握力を高めたと推測される。故に、研究課題1で示した両手固有の力生成領域を構成する成分として、右利きの左半球の両側性支配が関与している可能性が推察され、この神経メカニズムが両手同時筋力発揮の特異的な神経制御の1つであることが示唆された。

謝辞

本学位論文は、指導教員である中京大学スポーツ科学部 荒牧勇教授の格別なるご指導のもとに執筆されました。荒牧先生は、いつも私の可能性を信じ、尊重していただき、研究者としての資質を示してくださいました。荒牧先生の奇想天外な思考にいつも魅了され、研究の面白さと研究の意義について熟考することの必要性を痛感しました。荒牧先生と共に研究に励むことが出来た6年間は、私の人生にとって貴重な財産です。ここに甚大なる謝意を表します。

中京大学スポーツ科学部 山田憲政教授と大家利之准教授には、本論文の副査として貴重なご教示を賜りました。先生方の的確なご指摘により、本論文の質が格段に向上したと存じております。心より御礼申し上げます。

中京大学スポーツ科学部 倉持梨恵子准教授には、研究活動だけでなく、アスレティックトレーナーとしての活動に多大なご支援を賜りました。この場を借りて深く感謝致します。

実験参加を快く引き受けてくださった実験参加者の皆様、荒牧研究室の大学院生の皆様には、データ収集にご尽力頂きました。ご協力ありがとうございました。

最後に、大学院へ進学する機会を与えていただき、学生生活を経済的、精神的に支えてくれた家族に厚く感謝致します。

参考文献

- Abdelmoula, A., Baudry, S., and Duchateau, J. (2016). Anodal transcranial direct current stimulation enhances time to task failure of a submaximal contraction of elbow flexors without changing corticospinal excitability. *Neuroscience* 322, 94-103.
- Aboodarda, S.J., Šambaher, N., and Behm, D.G. (2016). Unilateral elbow flexion fatigue modulates corticospinal responsiveness in non-fatigued contralateral biceps brachii. *Scand J Med Sci Sports* 26(11), 1301-1312.
- ACSM (2009). American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 41(3), 687-708.
- Aizawa, H., Mushiake, H., Inase, M., and Tanji, J. (1990). An output zone of the monkey primary motor cortex specialized for bilateral hand movement. *Exp Brain Res* 82(1), 219-221.
- Allen, D.G., Lamb, G.D., and Westerblad, H. (2008). Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev* 88(1), 287-332.
- Amunts, K., Schlaug, G., Schleicher, A., Steinmetz, H., Dabringhaus, A., Roland, P.E., et al. (1996). Asymmetry in the human motor cortex and handedness. *Neuroimage* 4(3 Pt 1), 216-222.
- Angius, L., Mauger, A.R., Hopker, J., Pascual-Leone, A., Santarnecchi, E., and Marcora, S.M. (2018). Bilateral extracephalic transcranial direct current stimulation improves endurance performance in healthy individuals. *Brain Stimul* 11(1), 108-117.
- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmüller, J., Brunoni, A.R., Chen, R., et al. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol* 128(9), 1774-1809.

- Aramaki, Y. (2014). THE NEURAL BASIS OF BIMANUAL MOVEMENTS. *Japanese Journal of Physiological Anthropology* 19(3), 173-177.
- Aramaki, Y., Honda, M., Okada, T., and Sadato, N. (2006a). Neural correlates of the spontaneous phase transition during bimanual coordination. *Cereb Cortex* 16(9), 1338-1348.
- Aramaki, Y., Honda, M., and Sadato, N. (2006b). Suppression of the non-dominant motor cortex during bimanual symmetric finger movement: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience* 141(4), 2147-2153.
- Aramaki, Y., Osu, R., and Sadato, N. (2010). Resource-demanding versus cost-effective bimanual interaction in the brain. *Exp Brain Res* 203(2), 407-418.
- Baayen, R.H., Davidson, D.J., and Bates, D.M. (2008). Mixed-effects modeling with crossed random effects for subjects and items. *Journal of Memory and Language* 59(4), 390-412.
- Barr, D.J., Levy, R., Scheepers, C., and Tily, H.J. (2013). Random effects structure for confirmatory hypothesis testing: Keep it maximal. *J Mem Lang* 68(3).
- Bates, D. (2019). *Package 'lme4'* [Online]. Available: <https://github.com/lme4/lme4/> [Accessed 10 Nov 2020].
- Bates, D., Machler, M., Bolker, B.M., and Walker, S.C. (2015). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software* 67(1), 1-48.
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M.F., and Nitsche, M.A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol* 591(7), 1987-2000.
- Bäumer, T., Münchau, A., Weiller, C., and Liepert, J. (2002). Fatigue suppresses ipsilateral intracortical facilitation. *Exp Brain Res* 146(4), 467-473.
- Brasil-Neto, J.P., Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Cammarota, A., Cohen, L.G., and

- Hallett, M. (1993). Postexercise depression of motor evoked potentials: a measure of central nervous system fatigue. *Exp Brain Res* 93(1), 181-184.
- Brauer, M., and Curtin, J.J. (2018). Linear mixed-effects models and the analysis of nonindependent data: A unified framework to analyze categorical and continuous independent variables that vary within-subjects and/or within-items. *Psychol Methods* 23(3), 389-411.
- Cabibel, V., Hordacre, B., and Perrey, S. (2020). Implication of the ipsilateral motor network in unilateral voluntary muscle contraction: the cross-activation phenomenon. *J Neurophysiol* 123(5), 2090-2098.
- Carr, J.C., Bemben, M.G., Black, C.D., Ye, X., and DeFreitas, J.M. (2020). Bilateral deficit in strength but not rapid force during maximal handgrip contractions. *Eur J Sport Sci*, 1-8.
- Carson, R.G. (2005). Neural pathways mediating bilateral interactions between the upper limbs. *Brain Res Rev* 49(3), 641-662.
- Chew, T., Ho, K.A., and Loo, C.K. (2015). Inter- and Intra-individual Variability in Response to Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) at Varying Current Intensities. *Brain Stimul* 8(6), 1130-1137.
- Cogiமானian, F., Marceglia, S., Ardolino, G., Barbieri, S., and Priori, A. (2007). Improved isometric force endurance after transcranial direct current stimulation over the human motor cortical areas. *Eur J Neurosci* 26(1), 242-249.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychol Bull* 112(1), 155-159.
- Colzato, L.S., Nitsche, M.A., and Kibebe, A. (2016). Noninvasive Brain Stimulation and Neural Entrainment Enhance Athletic Performance—a Review. *Journal of Cognitive Enhancement* 1(1), 73-79.
- Cornwell, A., Khodiguian, N., and Yoo, E.J. (2012). Relevance of hand dominance to the

- bilateral deficit phenomenon. *Eur J Appl Physiol* 112(12), 4163-4172.
- Davidoff, R.A. (1990). The pyramidal tract. *Neurology* 40(2), 332-339.
- Diedrichsen, J., Nambisan, R., Kennerley, S.W., and Ivry, R.B. (2004). Independent on-line control of the two hands during bimanual reaching. *Eur J Neurosci* 19(6), 1643-1652.
- Doix, A.C., Lefèvre, F., and Colson, S.S. (2013). Time course of the cross-over effect of fatigue on the contralateral muscle after unilateral exercise. *PLoS One* 8(5), e64910.
- Donchin, O., Gribova, A., Steinberg, O., Bergman, H., and Vaadia, E. (1998). Primary motor cortex is involved in bimanual coordination. *Nature* 395(6699), 274-278.
- Edwards, D.J., Cortes, M., Wortman-Jutt, S., Putrino, D., Bikson, M., Thickbroom, G., et al. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation and Sports Performance. *Front Hum Neurosci* 11, 243.
- Fan, J., Voisin, J., Milot, M.H., Higgins, J., and Boudrias, M.H. (2017). Transcranial direct current stimulation over multiple days enhances motor performance of a grip task. *Ann Phys Rehabil Med* 60(5), 329-333.
- Feeney, D., Jelaska, I., Uygur, M., and Jaric, S. (2017). Effects of Unilateral Muscle Fatigue on Performance and Force Coordination in Bimanual Manipulation Tasks. *Motor Control* 21(1), 26-41.
- Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J.C., Day, B.L., Colebatch, J.G., and Marsden, C.D. (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 453, 525-546.
- Furuya, S., Klaus, M., Nitsche, M.A., Paulus, W., and Altenmüller, E. (2014). Ceiling effects prevent further improvement of transcranial stimulation in skilled musicians. *J Neurosci* 34(41), 13834-13839.

- Gandevia, S.C. (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 81(4), 1725-1789.
- Gandevia, S.C., Allen, G.M., Butler, J.E., and Taylor, J.L. (1996). Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. *J Physiol* 490 (Pt 2), 529-536.
- Gazzaniga, M.S., and Sperry, R.W. (1966). Simultaneous double discrimination response following brain bisection. *Psychonomic Science* 4(7), 261-262.
- Grosprêtre, S., Grandperrin, Y., Nicolier, M., Gimenez, P., Vidal, C., Tio, G., et al. (2021). Effect of transcranial direct current stimulation on the psychomotor, cognitive, and motor performances of power athletes. *Sci Rep* 11(1), 9731.
- Häkkinen, K., Kallinen, M., Linnamo, V., Pastinen, U.M., Newton, R.U., and Kraemer, W.J. (1996). Neuromuscular adaptations during bilateral versus unilateral strength training in middle-aged and elderly men and women. *Acta Physiol Scand* 158(1), 77-88.
- Hayashi, M.J., Saito, D.N., Aramaki, Y., Asai, T., Fujibayashi, Y., and Sadato, N. (2008). Hemispheric asymmetry of frequency-dependent suppression in the ipsilateral primary motor cortex during finger movement: a functional magnetic resonance imaging study. *Cereb Cortex* 18(12), 2932-2940.
- Hayashi, T., and Nozaki, D. (2016). Improving a Bimanual Motor Skill Through Unimanual Training. *Front Integr Neurosci* 10, 25.
- Henry, F.M., and Smith, L.E. (1961). Simultaneous vs. Separate Bilateral Muscular Contractions in Relation to Neural Overflow Theory and Neuromoter Specificity. *Research Quarterly. American Association for Health, Physical Education and Recreation* 32(1), 42-46.
- Hikosaka, M., and Aramaki, Y. (2018). The Effect of Anodal Transcranial Direct Current

Stimulation Over The Primary Motr Cortex on Jump Height. *BULLETIN OF RESEARCH INSTITUTE OF HEALTH AND SPORT SCIENCES CHUKYO UNIVERSITY*32, 49-53.

Hoozemans, M.J., and van Dieën, J.H. (2005). Prediction of handgrip forces using surface EMG of forearm muscles. *J Electromyogr Kinesiol* 15(4), 358-366.

Howard, J.D., and Enoka, R.M. (1991). Maximum bilateral contractions are modified by neurally mediated interlimb effects. *J Appl Physiol (1985)* 70(1), 306-316.

Judd, C.M., Westfall, J., and Kenny, D.A. (2017). Experiments with More Than One Random Factor: Designs, Analytic Models, and Statistical Power. *Annu Rev Psychol* 68, 601-625.

Kagerer, F.A., Summers, J.J., and Semjen, A. (2003). Instabilities during antiphase bimanual movements: are ipsilateral pathways involved? *Exp Brain Res* 151(4), 489-500.

Kang, N., and Cauraugh, J.H. (2018). Bilateral movements increase sustained extensor force in the paretic arm. *Disabil Rehabil* 40(8), 912-916.

Karok, S., Fletcher, D., and Witney, A.G. (2017). Task-specificity of unilateral anodal and dual-M1 tDCS effects on motor learning. *Neuropsychologia* 94, 84-95.

Kelso, J.A. (1984). Phase transitions and critical behavior in human bimanual coordination. *Am J Physiol* 246(6 Pt 2), R1000-1004.

Kennerley, S.W., Diedrichsen, J., Hazeltine, E., Semjen, A., and Ivry, R.B. (2002). Callosotomy patients exhibit temporal uncoupling during continuous bimanual movements. *Nat Neurosci* 5(4), 376-381.

Kim, S.G., Ashe, J., Hendrich, K., Ellermann, J.M., Merkle, H., Ugurbil, K., et al. (1993). Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science* 261(5121), 615-617.

- Kong, Y.K., Hallbeck, M.S., and Jung, M.C. (2010). Crosstalk effect on surface electromyogram of the forearm flexors during a static grip task. *J Electromyogr Kinesiol* 20(6), 1223-1229.
- Krishnan, C., Ranganathan, R., Kantak, S.S., Dhaher, Y.Y., and Rymer, W.Z. (2014). Anodal transcranial direct current stimulation alters elbow flexor muscle recruitment strategies. *Brain Stimul* 7(3), 443-450.
- Kuznetsova, A., Brockhoff, P.B., and Christensen, R.H.B. (2017). lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models. *Journal of Statistical Software* 82(13).
- Lattari, E., Campos, C., Lamego, M.K., Legey, S., Neto, G.M., Rocha, N.B., et al. (2020). Can Transcranial Direct Current Stimulation Improve Muscle Power in Individuals With Advanced Weight-Training Experience? *J Strength Cond Res* 34(1), 97-103.
- Lenth, R. (2020). Package 'emmeans' [Online]. Available: <https://CRAN.R-project.org/package=emmeans> [Accessed 10 Nov 2020].
- Lindenberg, R., Renga, V., Zhu, L.L., Nair, D., and Schlaug, G. (2010). Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 75(24), 2176-2184.
- Magnus, C.R., and Farthing, J.P. (2008). Greater bilateral deficit in leg press than in handgrip exercise might be linked to differences in postural stability requirements. *Appl Physiol Nutr Metab* 33(6), 1132-1139.
- Martin, P.G., and Rattey, J. (2007). Central fatigue explains sex differences in muscle fatigue and contralateral cross-over effects of maximal contractions. *Pflugers Arch* 454(6), 957-969.
- Matkowski, B., Place, N., Martin, A., and Lepers, R. (2011). Neuromuscular fatigue differs following unilateral vs bilateral sustained submaximal contractions. *Scand J Med Sci Sports* 21(2), 268-276.

- McCurdy, K.W., Langford, G.A., Doscher, M.W., Wiley, L.P., and Mallard, K.G. (2005). The effects of short-term unilateral and bilateral lower-body resistance training on measures of strength and power. *J Strength Cond Res* 19(1), 9-15.
- Netz, J., Ziemann, U., and Hömberg, V. (1995). Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. *Exp Brain Res* 104(3), 527-533.
- Nitsche, M.A., and Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527 Pt 3, 633-639.
- Nozaki, D., Kurtzer, I., and Scott, S.H. (2006). Limited transfer of learning between unimanual and bimanual skills within the same limb. *Nat Neurosci* 9(11), 1364-1366.
- Oda, S., and Moritani, T. (1995). Movement-related cortical potentials during handgrip contractions with special reference to force and electromyogram bilateral deficit. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 72(1-2), 1-5.
- Oda, S., and Moritani, T. (1996). Cross-correlation studies of movement-related cortical potentials during unilateral and bilateral muscle contractions in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 74(1-2), 29-35.
- Ohtsuki, T. (1981). Decrease in grip strength induced by simultaneous bilateral exertion with reference to finger strength. *Ergonomics* 24(1), 37-48.
- Ohtsuki, T. (1983). Decrease in human voluntary isometric arm strength induced by simultaneous bilateral exertion. *Behav Brain Res* 7(2), 165-178.
- Ohtsuki, T. (1994). *Changes in Strength, Speed, and Reaction Time Induced by Simultaneous Bilateral Muscular Activity*. San Diego: Academic Press.
- Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S., et al. (2004). Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping.

- Neuroimage* 21(1), 99-111.
- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9(1), 97-113.
- Owings, T.M., and Grabiner, M.D. (1998). Fatigue effects on the bilateral deficit are speed dependent. *Med Sci Sports Exerc* 30(8), 1257-1262.
- Perez, M.A., Butler, J.E., and Taylor, J.L. (2014). Modulation of transcallosal inhibition by bilateral activation of agonist and antagonist proximal arm muscles. *J Neurophysiol* 111(2), 405-414.
- Post, M., van Duinen, H., Steens, A., Renken, R., Kuipers, B., Maurits, N., et al. (2007). Reduced cortical activity during maximal bilateral contractions of the index finger. *Neuroimage* 35(1), 16-27.
- Reardon, S. (2016). 'Brain doping' may improve athletes' performance. *Nature* 531(7594), 283-284.
- Rube, N., and Secher, N.H. (1991). Effect of training on central factors in fatigue following two- and one-leg static exercise in man. *Acta Physiol Scand* 141(1), 87-95.
- Sadato, N., Yonekura, Y., Waki, A., Yamada, H., and Ishii, Y. (1997). Role of the supplementary motor area and the right premotor cortex in the coordination of bimanual finger movements. *J Neurosci* 17(24), 9667-9674.
- Schaffer, J.E., Maenza, C., Good, D.C., Przybyla, A., and Sainburg, R.L. (2020). Left hemisphere damage produces deficits in predictive control of bilateral coordination. *Exp Brain Res* 238(12), 2733-2744.
- Secher, N.H. (1975). Isometric rowing strength of experienced and inexperienced oarsmen. *Med Sci Sports* 7(4), 280-283.
- Škarabot, J., Cronin, N., Strojnik, V., and Avela, J. (2016). Bilateral deficit in maximal force production. *Eur J Appl Physiol* 116(11-12), 2057-2084.

- Spijkers, W., and Heuer, H. (1995). Structural Constraints on the Performance of Symmetrical Bimanual Movements with Different Amplitudes. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A* 48(3), 716-740.
- Stone, K.D., Bryant, D.C., and Gonzalez, C.L. (2013). Hand use for grasping in a bimanual task: evidence for different roles? *Exp Brain Res* 224(3), 455-467.
- Swinnen, S.P. (2002). Intermanual coordination: from behavioural principles to neural-network interactions. *Nat Rev Neurosci* 3(5), 348-359.
- Swinnen, S.P., and Gooijers, J. (2015). "Bimanual Coordination," in *Brain Mapping*.), 475-482.
- Takahashi, K., Maruyama, A., Maeda, M., Etoh, S., Hirakoba, K., Kawahira, K., et al. (2009). Unilateral grip fatigue reduces short interval intracortical inhibition in ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 120(1), 198-203.
- Tanaka, S., Hanakawa, T., Honda, M., and Watanabe, K. (2009). Enhancement of pinch force in the lower leg by anodal transcranial direct current stimulation. *Exp Brain Res* 196(3), 459-465.
- Taniguchi, Y. (1997). Lateral specificity in resistance training: the effect of bilateral and unilateral training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 75(2), 144-150.
- Taylor, J.L., Amann, M., Duchateau, J., Meeusen, R., and Rice, C.L. (2016). Neural Contributions to Muscle Fatigue: From the Brain to the Muscle and Back Again. *Med Sci Sports Exerc* 48(11), 2294-2306.
- Tazoe, T., Endoh, T., Kitamura, T., and Ogata, T. (2014). Polarity specific effects of transcranial direct current stimulation on interhemispheric inhibition. *PLoS One* 9(12), e114244.
- Uehara, K., and Funase, K. (2014). Contribution of ipsilateral primary motor cortex activity to the execution of voluntary movements in humans: A review of recent

- studies. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine* 3(3), 297-306.
- van den Berg, F.E., Swinnen, S.P., and Wenderoth, N. (2011). Involvement of the Primary Motor Cortex in Controlling Movements Executed with the Ipsilateral Hand Differs between Left- and Right-handers. *Journal of Cognitive Neuroscience* 23(11), 3456-3469.
- Vines, B.W., Cerruti, C., and Schlaug, G. (2008). Dual-hemisphere tDCS facilitates greater improvements for healthy subjects' non-dominant hand compared to uni-hemisphere stimulation. *BMC Neurosci* 9, 103.
- Vitor-Costa, M., Okuno, N.M., Bortolotti, H., Bertollo, M., Boggio, P.S., Fregni, F., et al. (2015). Improving Cycling Performance: Transcranial Direct Current Stimulation Increases Time to Exhaustion in Cycling. *PLoS One* 10(12), e0144916.
- Volkman, J., Schnitzler, A., Witte, O.W., and Freund, H. (1998). Handedness and asymmetry of hand representation in human motor cortex. *J Neurophysiol* 79(4), 2149-2154.
- Walsh, R.R., Small, S.L., Chen, E.E., and Solodkin, A. (2008). Network activation during bimanual movements in humans. *Neuroimage* 43(3), 540-553.
- Washabaugh, E.P., Santos, L., Claflin, E.S., and Krishnan, C. (2016). Low-level intermittent quadriceps activity during transcranial direct current stimulation facilitates knee extensor force-generating capacity. *Neuroscience* 329, 93-97.
- Waters, S., Wiestler, T., and Diedrichsen, J. (2017). Cooperation Not Competition: Bihemispheric tDCS and fMRI Show Role for Ipsilateral Hemisphere in Motor Learning. *J Neurosci* 37(31), 7500-7512.
- Westfall, J. (2016). *PANGEA: Power ANalysis for GEneral Anova designs* [Online]. Available: <https://jakewestfall.shinyapps.io/pangea/> [Accessed 19 July 2019].
- Westfall, J., Kenny, D.A., and Judd, C.M. (2014). Statistical power and optimal design in

- experiments in which samples of participants respond to samples of stimuli. *J Exp Psychol Gen* 143(5), 2020-2045.
- Wiethoff, S., Hamada, M., and Rothwell, J.C. (2014). Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul* 7(3), 468-475.
- Winstein, C.J., Stein, J., Arena, R., Bates, B., Cherney, L.R., Cramer, S.C., et al. (2016). Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 47(6), e98-e169.
- Ziemann, U., and Hallett, M. (2001). Hemispheric asymmetry of ipsilateral motor cortex activation during unimanual motor tasks: further evidence for motor dominance. *Clinical Neurophysiology* 112(1), 107-113.
- Ziemann, U., Ishii, K., Borgheresi, A., Yaseen, Z., Battaglia, F., Hallett, M., et al. (1999). Dissociation of the pathways mediating ipsilateral and contralateral motor-evoked potentials in human hand and arm muscles. *J Physiol* 518 (Pt 3), 895-906.