

論文の内容の要旨

論文題目

Cortical and spinal neural interactions between multiple muscles in humans

(筋間神経相互作用に關与する皮質・脊髄内神経機構)

氏名 佐々木 睦

【背景・目的】

ヒトの身体運動の多くは、日常生活からスポーツ活動に至るまで、上肢や下肢、体幹といった異なる複数の身体部位が協調して働くことによって達成される。例えば歩行動作は一見単純な身体運動に見えるものの、上肢や下肢、体幹筋の複雑な協調的活動により達成される。この時、動作の意識は“歩く”という抽象的なもので、各身体部位をそれぞれどのように動かすか、といったことは意識されない。それにも拘らず、上肢や下肢、体幹筋は適切なタイミング・強さでそれぞれ協調し活動する。異なる身体部位が協調して活動することは動作解析や筋電図などの行動レベルでの研究により明らかとされてきた。一方で、ヒト生体における中枢神経活動の測定の困難さから、その背景にある神経メカニズムは未解明な点が多かった。行動レベルでの複数身体部位間の協調を参照すると、上肢や下肢、体幹の協調的な運動の背景には単なる見かけ上の協調に留まらず、協調運動を円滑に行うための神経学的な結合性の存在が推察される。異なる身体部位間に神経学的な結合性が存在するならばそれぞれを完全に分離して制御する必要がなく、複数筋の協調的制御を半ば自動的に達成できることになる。異なる身体部位が神経学的結合を持って制御されるか否かを調べる為には、ある身体部位が運動をする条件で、異なる身体部位の筋制御動態を調べる必要がある。すなわち、ある筋を制御する神経活動に依存して他方の筋を支配する神経活動が変調した場合、それらの筋は神経学的に結合性を有していると言える。

上記を踏まえ、本博士論文では異なる複数筋間における神経学的な結合性に関し、そのメカニズムと機能を明らかにすることを目的とした。研究1では上肢-下肢間における皮質、脊髄神経

回路内での神経相互作用について調べることを目標とした。続く研究2、3では上肢-下肢間において確認されたような神経相互作用が体幹-四肢間においても存在するか否かを調べ、その神経メカニズムを皮質および皮質下機構に分けて調べることを目標とした。研究4では上肢-体幹-下肢間で明らかとなった神経相互作用の機能(運動との関連)に注目し検討することを目標とした。研究5では、異なる筋間に存在する神経相互作用性の皮質内メカニズムについて、一次運動野内の異なる介在ニューロン群の寄与を調べることで、詳細なメカニズムの解明をすることを目標とした。

【研究1：上肢-下肢間における神経相互作用】

上肢-下肢の協調運動の背景には単なる見かけ上の協調に留まらず、神経学的結合が存在することが予想できる。上肢-下肢において、一方の運動に依存してもう一方の運動を変調させるような神経メカニズムが存在する場合、ヒトは上肢-下肢を完全に分離して制御する必要がなく、協調的な四肢制御を達成できることになる。研究1では、上肢の運動中に、下肢の神経制御を調べ、上肢の運動に依存して下肢を制御する神経活動が変調するか否かを調べ、上肢-下肢間における神経相互作用を検討した。下肢を制御する神経活動として、随意運動の主要な指令伝達経路である皮質脊髄路の興奮性を経頭蓋磁気刺激(TMS)により評価し、脊髄神経回路の興奮性の指標となる脊髄反射を経皮的脊髄電気刺激により評価した。対側、同側によらず、上肢の筋活動が始まる直前(運動準備)から下肢筋の皮質脊髄路興奮性が増大され、上肢の筋活動が開始されると皮質脊髄路興奮性に加え脊髄反射も増大した。すなわち、上肢-下肢間においては、上肢の運動に依存して下肢を制御する皮質や脊髄における神経活動が変調することを明らかにした。この結果は上肢-下肢は神経学的に結合し制御されていることを示唆している。さらにこの神経学的結合に対する皮質及び脊髄神経機構の貢献度は運動のフェーズによって変調し、特に運動準備段階では主に皮質内機構、運動が実行されると脊髄内機構が貢献することが明らかになった。

【研究2：体幹-四肢間における神経相互作用】

上肢-下肢間において確認されたような神経相互作用が体幹-四肢間においても存在するか否かを調べた。上肢の運動は体幹筋や下肢筋の皮質脊髄路興奮性を増大させ、体幹の運動は上肢筋の皮質脊髄路興奮性を増大させた。すなわち、これは体幹、四肢の一方が運動すると、同時にもう一方の皮質脊髄路興奮性を増大させる相互的な結合が存在することを示す。この結果は体幹筋は四肢筋と神経学的に結合し制御されていることを明らかにした。

【研究3：体幹-四肢神経相互作用の皮質、皮質下機構における神経メカニズム】

研究2では、体幹と四肢の筋が皮質脊髄路を介して神経学的に結合し、相互作用していることを明らかにした。一方で、研究2で用いた、大脳皮質一次運動野に対する単発TMSによって評価される皮質脊髄路興奮性は皮質および皮質下(脊髄運動ニューロン)の合計の神経活動を反映している。そのため、皮質脊髄路興奮性を評価するのみでは神経学的結合が皮質に由来するか、

あるいは皮質下に由来するかといった切り分けができず、その詳細なメカニズムは不明である。頸髄延髄接合部に対して磁気刺激を与えて皮質脊髄路の軸索を刺激することによって生じる誘発電位 (CMEP) を測定することで、皮質下 (脊髄) の興奮性を評価する手法が提案されている (Taylor and Gandevia 2004)。研究 3 では TMS と頸髄延髄磁気刺激を組み合わせ、体幹-四肢の神経学的結合が皮質内機構、あるいは皮質下機構のどちらに依るものかを検討した。研究 2 と同様に体幹筋の皮質脊髄路興奮性は上肢筋の収縮によって増大した。一方で脊髄運動ニューロンの興奮性の指標である CMEP は上肢筋の収縮によって安静時に比較し有意な増大は見られなかった。すなわち、体幹-上肢が神経的に相互作用するメカニズムの大部分は皮質内の神経回路によるものと考えられた。

【研究 4：上肢-下肢、体幹-四肢間における神経相互作用の機能的意義】

研究 1-3 により上肢-体幹-下肢は、それぞれ個別で制御されているわけではなく、ある一部位の運動が、その他の身体部位の神経活動を変調するような、神経学的結合性が皮質内や脊髄内に存在していることを明らかにした。研究 4 では上肢-体幹-下肢間の神経学的結合の機能に関して検討した。すなわち、行われる運動の種類や強度に合わせて、結合性を強める (あるいは弱める) 変調が見られた場合、異なる筋間における神経相互作用は、筋間の協調的な運動に寄与している可能性が考えられる。上肢運動として手関節の屈曲または伸展運動を、様々な運動強度で行い、運動の種類や強度に依存して体幹筋や下肢筋などの神経学的結合の程度が変調するか否かを検証した。その結果、運動の種類や強度に依存して、上肢-体幹-下肢間の神経学的結合の程度が変調し、さらに体幹筋の中でも屈筋 (腹直筋) や伸筋 (脊柱起立筋) など、機能の異なる筋では、上肢運動に対する神経活動の変調の程度が異なることも明らかとなった。この結果は上肢-体幹-下肢間における神経学的結合は運動の種類や強度によってその結合強度が変わり、異なる筋間の協調運動に寄与している可能性を示唆した。

【研究 5：異なる身体部位間における神経相互作用の皮質内メカニズム】

研究 1-3 により特に皮質内の神経回路が異なる筋間の神経相互作用に寄与している可能性が考えられた。そこで研究 5 では神経相互作用に対する一次運動野の異なる介在ニューロン群の寄与を調べた。TMS 刺激時の刺激コイルの向きにより生体に流れる電流の向きを変えることができる。皮質の神経細胞に対して異なる向きの電流を流すことで、各階層に存在する介在ニューロン群を選択的に賦活することが可能である (Di Lazzaro and Rothwell 2014)。この技術を用い、研究 1-4 と同様のパラダイムにおいて皮質内の詳細なメカニズムを調べる。特に身体に対して皮質内電流が後ろから前に流れる PA (posterior-anterior) 刺激では early indirect (I) wave と呼ばれる反応が観察され、この反応は皮質脊髄ニューロンに対して単シナプス性に接続している介在ニューロン群の活動を反映する。これに対し PA 刺激とは 180 度反転させた皮質内電流が前から後ろに流れる AP (anterior-posterior) 刺激では late I wave と呼ばれる反応が観察され、この反応は皮質脊髄ニューロンに対して多シナプス性に接続している介在ニューロン群の活動を反映する (Ziemann

and Rothwell 2000)。さらに異なる刺激間隔を用いた二連発 TMS によって誘発される反応を調べることで皮質内抑制、皮質内促通機構の活動を評価することができることが知られている (Tokimura et al. 1996; Ziemann et al. 1998)。これらの刺激法を用いて、上肢-下肢間における神経相互作用の皮質内の詳細なメカニズムを検討した。その結果、上肢-下肢間の神経相互作用には、AP 刺激反応性介在ニューロン群の活動が寄与している可能性が明らかとなった。特に皮質内抑制機構を抑制 (=脱抑制) し、皮質内促通機構の活動をさらに促進するような変調によって神経相互作用が達成されている可能性が明らかとなった。これらの結果は、異なる身体部位を制御する神経活動の協調的な変調が、一次運動野内の特定の介在ニューロン群の働きにより達成されている可能性を示唆した。

【まとめ】

本研究では、上肢-体幹-下肢といった異なる筋間には皮質脊髄路を介して相互作用するメカニズムが存在することを明らかにした。この神経相互作用は皮質内、および脊髄内神経機構の働きにより達成され、異なる身体部位の協調的制御を担う神経制御メカニズムの一つである可能性が示唆された。特に実験 5 では異なる身体部位間の神経相互作用に寄与する可能性のある皮質内介在ニューロン群が明らかとなった。これらの介在ニューロンへのニューロンモジュレーションなどを用いた選択的な介入は身体の協調運動を向上させる可能性があり、新たなリハビリテーション法の開発などに貢献することが期待される。