

審査の結果の要旨

論文題目：Cortical and spinal neural interactions between multiple muscles in humans
(筋間神経相互作用に関与する皮質・脊髄内神経機構)

論文提出者氏名 佐々木 睦

本論文はヒトが複数身体部位を制御するための神経基盤に関して、異なる筋間における神経的結合性という観点から、その存在の有無、特性、およびメカニズムを明らかにすることを目的とするものである。この目的を達成するために、異なる筋間の神経的結合の存在の有無に関して 3 つ、その特徴に関して 1 つ、メカニズムに関して 1 つの合計 5 つの研究が実施された。本論文の主要な内容はそれら 5 つの研究の結果から構成されている。研究 1-2 では上肢-下肢間、および体幹-四肢間における神経的結合の有無がそれぞれ検討され、研究 3 ではそれらの神経的結合に対する皮質内、脊髄内神経機構の寄与が検討された。さらに研究 4 では神経的結合のタスク依存的変調について、研究 5 では神経的結合の皮質内神経回路における詳細なメカニズムについて議論されている。

研究 1 では、上肢運動中に、安静状態にある下肢の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が検討された。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。その結果、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することが明らかとなった。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た。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。

次に、研究 2 では、上肢-下肢間において確認された神経的結合が体幹-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。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した。この結果は体幹筋が四肢筋と神経学的に結合し制御されていることを示唆した。

研究 3 では、TMS と皮質下の神経興奮性を評価できる手法である頸髄延髄磁気刺激を組み合わせ、体幹-四肢の神経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。一方で皮質下の神経興奮性は上肢筋の収縮によって変調しなかった。これらの結果は体幹-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であることを示唆している。

次に研究 4 では上肢-体幹-下肢間の神経的結合の機能に関して検討された。行われる運動の種類や強度に合わせるように、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的結合は、筋間の協調的な運動に寄与している可能性が考えられたため、この神経的結合のタスク依存的変調が検討された。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との神経的結合の程度が変調するか否かが検証された。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。この結果により上肢-体幹-下肢間における神経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が示唆された。

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的結合に寄与している可能性が考えられたため、研究 5 では神経的結合に対する一次運動野の異なる介在ニューロン群の寄与が検討された。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、各階層に存在する異な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。この技術を用いて、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が検討された。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。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、皮質内促進機構の活動を評価することができる。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が検討された。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、皮質内促進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ことを示唆した。

以上をまとめると、研究 1-2 では上肢-体幹-下肢といった異なる身体部位間には皮質脊髄路を介して互いの神経活動を変調可能な神経的結合性が存在することを明らかにした。研究 3 では特に皮質内の神経機構が異なる身体部位間の神経的結合に寄与することを示した。神経的結合の機能に関しては研究 4 により、その結合性がタスクに依存して変調することから、神経的結合が実動作に対して寄与している可能性が示された。また研究 5 では神経的結合に関与する詳細な皮質内メカニズムが検討され、皮質内の特定の介在ニューロン群の働きが重要であることを明らかにした。これらの研究により、異なる身体部位間にある神経的結合性は、ヒトが複数身体部位を制御するための神経メカニズムの一つである可能性が示唆された。本論文における成果はヒトの随意運動に関する神経制御メカニズムの一端を新たに明らかにしたことに加え、身体の協調運動制御を向上させるトレーニング法開発のための基礎知見となるなど、スポーツ・リハビリテーション分野への応用も期待される。審査会では、本博士論文全体の完成度が優れていることに加え、構成される一つ一つの研究

の学術的価値が高いことが評価された。一方、本博士論文が人間の運動制御基盤における新たな発見をもたらしているものの、機能的側面との関連についても言及してはどうかとの意見もあったため、第7章の **Perspectives and future directions** 中に加筆する事とされた。その他に関しては本研究の学術的価値を揺るがすような懸念点はみられず、表記ミスなど微々たる修正が求められたのみであった。本論文提出者は筆頭著者として原著論文を国際誌に5編、国内誌に1編、総説（招待）論文を1編掲載している。さらに、国際機能的電気刺激学会では最優秀学生演題賞（Vodivnik Award）を受賞した。本学大学院生として、これらの卓越した研究業績を上げている点も審査委員会においては高く評価された。以上を総合的に審議した結果、本審査委員会は本論文が博士（学術）の学位を授与するにふさわしいと認定するものである。