

ヒト立位姿勢における外乱予測時の姿勢反応の調節と  
その神経機序に関する研究

藤尾 公哉

# 目次

第1章 序論	
第2章 研究小史および目的	
1. 伸張反射とその神経基盤.....	6
2. 姿勢反応を構成する筋活動応答とその神経基盤.....	16
3. 姿勢反応と予測.....	19
4. 本論文の位置づけ.....	25
第3章 研究Ⅰ：外乱の時間的・空間的予測が足関節底背屈筋の伸張反射応答に及ぼす影響	
1. 諸言.....	28
2. 方法.....	29
3. 結果.....	34
4. 考察.....	40
5. 小括.....	44
第4章 研究Ⅱ：外乱の時間的予測による足関節底背屈筋の皮質脊髄路興奮性の調節	
1. 諸言.....	46
2. 方法.....	47
3. 結果.....	54
4. 考察.....	66
5. 小括.....	72
第5章 研究Ⅲ：外乱の強度的・空間的予測による足関節底背屈筋の皮質脊髄路興奮性の調節	
1. 諸言.....	73
2. 方法.....	74
3. 結果.....	76
4. 考察.....	81
5. 小括.....	84
第6章 総括論議	
1. 予測による前脛骨筋の伸張反射の調節と皮質脊髄路興奮性の調節の関係.....	87
2. 足関節底屈筋・背屈筋間における予測の影響の差異.....	89
3. 外乱に対する前脛骨筋皮質脊髄路興奮性の変調の機能的意義.....	91
4. 伸張反射および皮質脊髄路興奮性の調節に関与する予測の神経基盤.....	92
5. 研究の限界.....	95
6. 結論.....	97
参考文献.....	98
略語一覧.....	110
謝辞.....	111

# 第1章

## 序論

1926年、Lancet誌に掲載されたドイツの生理学者 Rudolph Magnus による2編の論文を紐解くと、動物が姿勢を維持するためには多様な反射・反応が重畳していることに気付かされる。この論文で、彼は、除脳動物を巧みに用い、徹底的に損傷高位ごとの姿勢反射の違いを詳述した。これは、Charles Sherrington をはじめとする黎明期の研究者らの命題を汲むものであり、当時の生理学者たちが、中枢の異なる複数の反射の集合を重視して、静止位の理解に努めていたことがうかがわれる。特筆すべきは、十分な計測器を持たなかったはずの20世紀初頭にあつて、すでに、姿勢が能動的な過程を経て成立すること、そして、中枢神経系の多くの部位がこれに関与していることに気付いていた点であろう。Magnusはこの論文で、大脳皮質や基底核、小脳などの皮質・皮質下領域の関与については全くの未知であることを明記しており、その関与を否定するものではなかったことを付け加えたい。

彼らの時代からおおよそ100年を経て、今日では、当時想像もできなかった手法で姿勢制御の神経基盤にアプローチすることができるようになった。除脳動物だけでなく、直接ヒトを対象として、二足立位の測定が可能となったこと自体に、姿勢研究の大きな進歩を確認することができる。関連する神経科学の知識も飛躍的に拡大し、中枢神経系各領域の機能分担について多くが明らかになった。十分とはいええないまでも、過去には検証不可能であった姿勢制御に対する大脳皮質・皮質下領域の関与を解明するための素地が整いつつあることは間違いない。

本論文は、ヒトの二足立位を対象として、突発的な外乱によって生じる姿勢反応の神経制御メカニズムに迫ることを目的とするものである。外乱が生じてから最も早期に出現する筋活動応答に着目し、この神経基盤の一つである皮質脊髄路に対して「予測」が及ぼす

効果について検証した。古くから、多くの研究によって、自動的に誘発される姿勢反応が、実は継続中の課題や環境によって、柔軟に調節されることが実証されてきた。これらの多くは、状況に応じてこの反応が柔軟に調節されることを行動レベルで明らかにしたものの、その神経機序については未だ検証されていない課題が山積している。本論文では、皮質脊髄路という極めて限局的な、しかしながら、フィードバック誤差の素早い修正に重要な神経経路に焦点を絞った。同経路が、随時入力される感覚情報に加え、予測情報によってどのように調節されているかという観点から、3つの研究を行った。

本論文の目的は、外乱の予測が姿勢反応を構成する筋活動とその神経基盤の1つである皮質脊髄路に及ぼす影響を明らかにすることであった。予測要因を時間・空間・強度に分け、それぞれが筋活動応答と皮質脊髄路に対していかに影響を及ぼすか検討した。また、神経調節の相違をふまえて、足関節底屈筋と背屈筋の筋間の差異に着目した点も、本論文の特徴の1つである。本論文の研究成果は、最終的に、転倒・転落という高齢社会における喫緊の課題に対して、生理学的な観点からその機序解明に寄与することが期待される。

上記の目的を達成するために、本論文を以下の全6章から構成した。第2章では、姿勢反応研究の動向を知るために、神経機序の観点から先行研究を記述した。「筋活動」と「予測」をキーワードに、研究史を概観し、本研究の意義をこの流れの中に位置づけた。第3章では、外乱に対する予測要因を時間と空間に分け、それぞれの要因について、足関節底背屈筋の伸張反射応答に及ぼす影響について検討した。前脛骨筋とヒラメ筋における調節の差異をふまえ、それぞれの予測が持つ効果について明らかにした。第4章では、姿勢外乱の準備相における足関節底背屈筋の皮質脊髄路興奮性の調節について検討した。ここでは特に、時間的予測に注目し、外乱に対して同経路の興奮性が事前に調節されているか調べた。第5章では、さらに、この経路が外乱の強度および空間的予測によって変調するかを検討した。皮質脊髄路の調節が、外乱の強さと方位に応じてチューニングされているとすれば、姿勢を補償するという目的に即した、機能的にも重要な調節であると考えられる。

そして、第6章の総括論議では、第2章から第5章までの結果をふまえ、予測要因ごとの伸張反射と皮質脊髄路興奮性の調節の関係、筋間における予測の影響の差異、準備相における皮質脊髄路興奮性の変調の意義、それぞれの予測要因ごとに想定される神経機序の4点について議論した。

## 第2章

### 研究小史および目的

二足立位は、ヒトの運動を特徴づける最大の要素の1つである。重力環境下において、形態に由来する力学的な問題を克服するために、ヒトの立位姿勢は、随時、前庭・視覚・体性感覚情報を利用して調節される。このような感覚フィードバック制御に加えて、姿勢動揺を「予測」することも、安定した立位バランスの維持に貢献することが知られてきた(Fitzpatrick et al 1996, Gatev et al 1999, Loram et al 2004)。特に、突発的な外乱を契機に誘発される「姿勢反応」においては、「予測」は筋の反射応答を調節する重要な要因の1つである。

本章ではまず、「姿勢反応」で観察される非常に短い潜時の筋活動応答の特徴を整理し、これを調節する要因とその神経基盤に関する先行研究をまとめる。その上で、ヒト二足立位が予測に基づいて制御されている証拠を示し、これを支持する神経機序について概説する。そして、本章の最後に、この論文で扱う研究課題を明示し、その意義をこの研究史の流れの中に位置づける。

#### 1. 伸張反射とその神経基盤

##### (1) 伸張反射

通常、機械的な外乱に対する筋活動応答は、刺激から 100ms 前後の短い潜時で出現する。特に、急速な筋伸張によって誘発される筋活動応答を伸張反射と呼び、その研究史は 100 年以上に及ぶ。本章では、まず、この伸張反射の神経機序を中心に概説し、短い潜時の筋活動応答の一般的な特徴を整理することからはじめる。

一般に、伸張反射は刺激から筋活動発現までの潜時の長さによって、主に 2 つの成分に区分される。筋伸張に引き続き、筋活動電位に潜時 20–30 ms 前後(上肢筋)で出現する成分

が、短潜時伸張反射成分である(図 2-1A)。これは Ia 線維を求心路とする脊髄反射であり、外乱に対して定型的な活動パターンを示す。この成分の潜時は脊髄反射中枢から筋までの距離に比例するため、下腿筋群では潜時が長く 40-50ms 前後となる(図 2-1B)。これに引き続き、潜時 50 - 60 ms (下肢筋では 100 ms 前後)であられる筋活動電位上の成分が長潜時伸張反射成分である。この反射成分の存在を初めて指摘した報告は、Hammond ら(1956)であった。彼らは、手首にかかる外乱に対して、これに抗するように指示を与えた場合にのみ出現する筋活動応答を発見した。短潜時反射に遅れて出現するこの筋活動について、彼らの論文ですでに脊髄より高位の神経系の関与を推察している。この報告を契機に、長潜時反射の起源をめぐる検証がはじまることとなった。1970 - 80 年代には、長潜時反射が運動野を経由するものであることを、サル運動野を対象にして直接検証した研究がすすめられてきた。Evarts らの研究(1974)では、外乱に応答するサル運動野ニューロンの活動を計測し、外乱に抵抗する、または、抵抗せずに受ける、という課題指示に応じて、外乱負荷後 20ms 以降の活動が増減することを明らかにした。さらに、Cheney と Fetz は、運動野ニューロンから脊髄運動ニューロンに下行する単シナプス性の投射を同定し(Fetz & Cheney 1978)、外乱を加えた後に増大する運動野ニューロンの活動のタイミングと、筋活動応答のタイミングに関連があることを主張した(Cheney & Fetz 1984)。さらに、Tatton ら(1975)による感覚運動野損傷サルの研究の報告では、中心前回の病変により対側上腕筋の長潜時反射が消失することを明らかにしている。この報告を含め、複数の研究で長潜時成分が運動野を介する応答であることが実証されてきた。

ヒトを対象とした研究では、中枢神経系の損傷例を対象とした複数の病変研究を散見することができる。たとえば、Marsden ら(1977)は、感覚運動皮質や、運動野から脊髄運動ニューロンへの下行路が通過する内包に病変をもった例では、長潜時反射が消失することを報告している。そしてこれは、病変の回復によって改善することから、長潜時反射に運動野が関与することを主張した。Lee と Tatton ら(1975)は、多発性硬化症者 1 名の上肢筋の伸

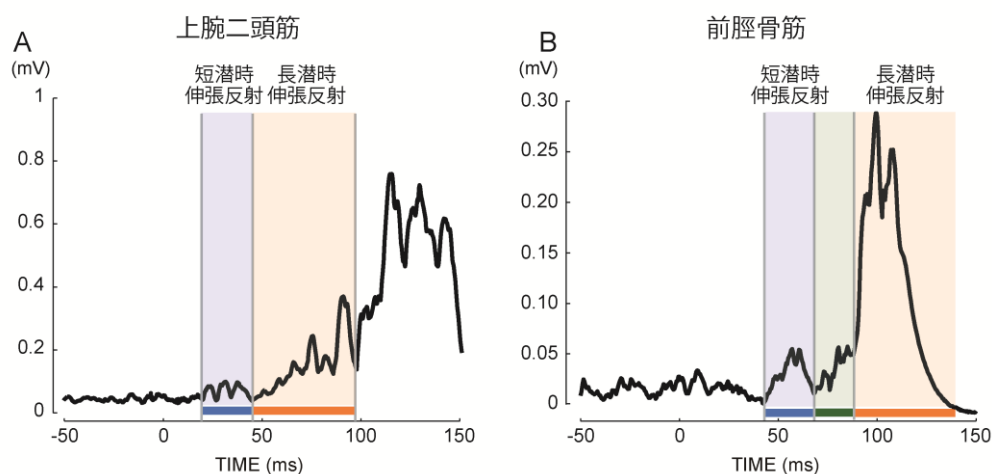


図 2-1 上・下肢の伸張反射応答の筋電図波形(自験例)

- A. 上肢肘屈筋(上腕二頭筋)の伸張反射  
 B. 下肢足関節背屈筋(前脛骨筋)の伸張反射

上・下肢では各伸張反射成分の潜時が異なることが確認できる。前脛骨筋では、短潜時と長潜時成分の間の応答を中潜時伸張反射と呼ぶ。両筋とも、外乱前にバックグラウンド・トルクに抗し予備緊張を高めていることが筋電図波形から確認できる。伸張反射は、背景筋活動が生じている条件でより大きく発現することが知られている。

張反射を調べ、脊髄後索病変側で長潜時成分のみ消失することを報告した。また、同じ論文で、固縮のあるパーキンソン病者では、反射応答が著明に増大し、インストラクションに応じた変調もみられないことを記述している。これらは、この反射成分が、上位中枢の関与を受けることを示唆するものと考えられるだろう。Matthews ら(1990)による Klippel-Feil 症候群の症例研究では、片側運動に伴い両側運動野が活動する病態の症例に対して、片側の背側骨間筋の伸張刺激を負荷すると長潜時成分のみ両側に出現することを観察した。これによって、より直接的に運動野が長潜時伸張反射に関与していることを説明している。

以上のように、外乱によって誘発される筋活動応答は、随意指令による反応時間よりも短い潜時で出現する応答であるにもかかわらず、運動課題に応じて調節される点に最大の



特徴がある。そしてこの反射成分は、上肢筋、特に手指の筋において、一次運動野を經由して生成されることが、動物およびヒトを対象とした研究で明らかにされてきた。このような性質をもつ長潜時伸張反射は、はたして反射と呼べるものなのか、という命題が多く、研究者たちの間で議論の的となってきた(Prochazka 1989, Pruszynski & Scott 2012)。反射とは異なる性質を強調し、preprogramed response、functional stretch reflex response、M3、Triggered postural response、early EMG response など、さまざまに呼称されてきた点にそのことは反映されている。これについては、今日においても明確な統一がはかられているわけではない。

## (2) 経頭蓋磁気刺激によるヒト伸張反射の神経基盤の検証

1980年代にはいと、より直接的にヒト運動野の活動をはかる手法が開発された。その先駆けは、Merton と Morton(1980)による直流電気刺激を用いた運動野刺激の手法である。当時、この画期的な手法は多くの関心をひいたものの、高電圧刺激により苦痛を伴うという欠点により、広く普及されるには至らなかった。これに代わる手法として、1985年 Bakerらによって経頭蓋磁気刺激(Transcranial Magnetic Stimulation: TMS)が開発された。電磁誘導による過電流を利用して運動皮質を刺激するこの手法は痛みを伴わない非侵襲的なものであり、神経系の評価の重要なツールの一つとして現在まで広く用いられている。

TMSは、伸張反射研究においても、1990年代初頭に利用されはじめ、ヒトを対象として運動野の関与をはかる研究が進められてきた。これまでに、TMSを用いた長潜時反射の経路の検証について、次の4つの方法が提案されている。一つ目は、伸張反射応答に対してさまざまなインターバルでTMSを行い、その増減によって運動野の貢献度をはかる方法である。これは、Dayら(1991)によって確立された実験パラダイムであり、彼らは運動閾値レベル以下の強度のTMSを、深指屈筋の長潜時反射が出現するタイミングに合わせて加えると、反射応答が促進されることを発見した(図2-2)。これは、長潜時反射の振幅と、TMSによって誘発される運動誘発電位の振幅の単純な総和では説明できず、また、短潜時反射のタイ

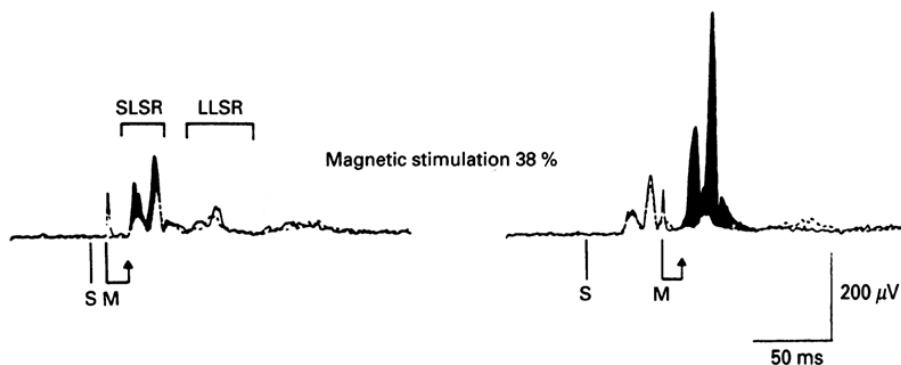


図 2-2 経頭蓋磁気刺激による伸張反射の促通

筋伸張(S)後に、短潜時(SLSR)および長潜時伸張反射(LLSR)に先行して磁気刺激を行う(M)と、それぞれの成分で促通効果(黒塗り)が異なることが確認できる。(Day ら 1991 Fig.8(上段)を改変)

ミングではこのような増大は認められなかった。このことから、TMS が経皮質ループに対して促通効果を与えたものと考察し、長潜時成分がこのループを介するものであると解釈している。この手法は、近年、Pruszynski ら(2011)によって、サル一次運動野のニューロン群の変調と関連することが報告されており、その妥当性が裏付けられている。また、下肢筋群についても、この方法を用いて、長潜時反射の神経基盤の検証が行われている。Petersen ら(1998)は、座位時の前脛骨筋の長潜時伸張反射応答に対して、TMS を同時に加え、手指の筋と同じように、これが促通されることを報告した。手指の筋と同じように下肢筋でも運動野を介した経皮質ループが機能しているかが議論の対象となっていたが、この研究はその存在を示す大きな根拠となった。

2つ目は、Kimura ら(2006)による TMS 後の silent period を利用する方法である。silent period とは、TMS 後に生じる筋活動の不応期であり、これは運動皮質内および脊髄内の抑制性介在ニューロンの賦活によって生じるものと考えられている(Ziemann et al 1993)。彼らは、この介在ニューロンが伸張反射のゲイン調節に関与しているかを調べるために、力場をかけた上肢リーチング中に、外乱と TMS を組み合わせて与える手法を提案した。すなわち、TMS 後に生じる silent period を長潜時伸張反射のタイミングに合わせることで、長潜時伸張反射

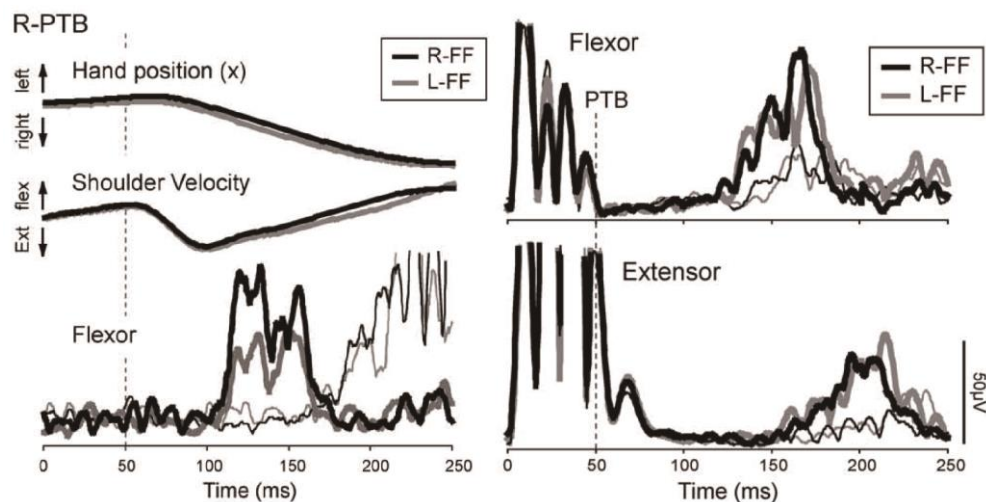


図 2-3 silent period に消失する力場に応じた長潜時伸張反射の調節

左下図：右または左方向の力場(R-FF または L-FF)に対して、右手で前方にリーチングしているときの右大胸筋の筋活動を示している。リーチング中に外乱が加わる試行(太線)では、50ms 時に右方向への外乱(R-PTB)が加わる。外乱がなく力場のみの試行(細線)と比較して、右大胸筋に反射応答が認められる。左方向への力場(L-FF)に対してリーチングする場合よりも、R-FF 時の方が、その応答が大きいことを確認することができる。

右上図：外乱(PTB)前に、TMS を行い、silent period を誘導している。この際、R-FF 時により増大していた筋活動応答の変調が消失し、L-FF 時と等しくなっている

(Kimura et al., 2006, Figure. 3A(左)、Figure.4A(右)を改変)

の調節に運動皮質由来の抑制性介在ニューロンが関与しているかを検討した。その結果、脊髄由来と考えられる反射成分は残存するものの、これに重畳していた応答が消失することを確認し、運動野がリーチング中の運動指令とともに、反射の調節に関与していることを明らかとした(図 2-3)。

3 つ目は、運動閾値レベル以下の強度で TMS を行うことで、皮質内抑制回路を賦活する方法(Kujirai et al 1993)を利用するものである。van Doornik ら(2004)は、運動閾値に対して 90% 強度の刺激を長潜時反射の 50ms 前に先行して刺激し、これによって前脛骨筋の長潜時反射

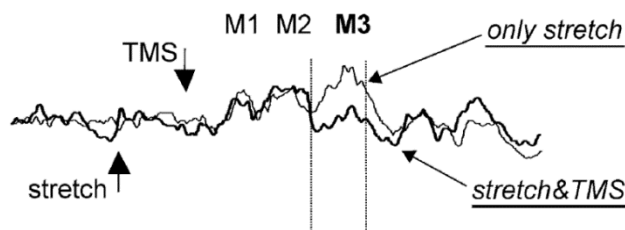


図 2-4 皮質内抑制回路の賦活による長潜時伸張反射の減少

伸張反射のタイミングに合わせて、運動閾値以下の TMS を加えると長潜時伸張反射(M3)のみ減少する。(van Doornik et al., 2004, Fig.1 c を改変, stretch: 筋伸張刺激, M1: 短潜時伸張反射, M2: 中潜時伸張反射)

が減少することを報告した(図 2-4)。同じ刺激を他のタイミングで付与しても、長潜時反射以外の成分では減少がみられないことから前脛骨筋の長潜時成分に運動野が貢献すると説明している。

4つ目の方法は、近年確立された反復磁気刺激(repetitive TMS; rTMS)後の皮質活動の変化を利用するものである(図 2-5, 2-6)。Tsuji & Rothwell(2002)は、rTMS により 2つの刺激周波数(0.1Hz と 1Hz)を用いて、手指の筋(第一背側骨間筋)を支配する運動野の促通性および抑制性変化を引き起こした後、同筋の伸張反射を計測した。その結果、両刺激条件それぞれの興奮性変化に対応して、長潜時伸張反射応答が増減することを示し、この成分に運動野が関与することを確認している。Zuur ら(2009)は、同様の手法を下肢筋にも適応し、前脛骨筋でも同様に rTMS 後に長潜時反射の応答量が減弱することを明らかにした。この研究においても、やはり上下肢の相違はなく、長潜時反射が運動野を経由する径路によって調節されていることが指摘されている。

以上のような TMS を用いた検証によって、ヒトの上・下肢筋の長潜時伸張反射に対して、運動野を経由する径路が関与することが示されている。運動野から脊髄運動ニューロンに直接下行する皮質脊髄路がこれを中継することで、非常に短い潜時での筋活動の応答が実現していると考えられる。

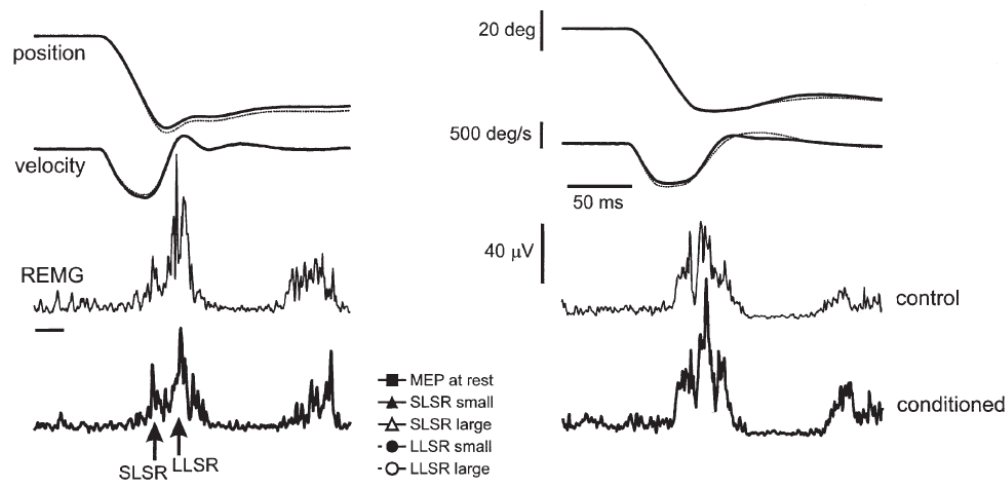


図 2-5 反復経頭蓋磁気刺激後の右第一背側骨間筋の伸張反射応答の変調

rTMS を試行後、左図では長潜時伸張反射の抑制(最下段、1Hz, 25 分間試行)、右図では増大(最下段、0.1Hz, 30 分間試行) が認められる。(Tsuji & Rothwell., 2002, 図 Fig. 1 を改変, SLSR: 短潜時伸張反射, LLSR: 長潜時伸張反射, REMG: rectified EMG)

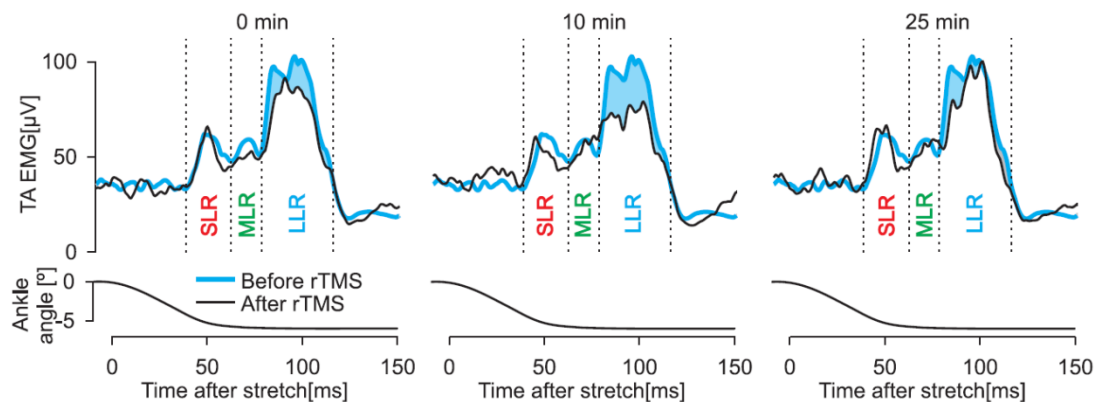


図 2-6 反復経頭蓋磁気刺激後の前脛骨筋の伸張反射応答の減少

左から rTMS 直後、10 分後、15 分後の前脛骨筋伸張反射の筋電図波形と足関節角度を示している。10 分後には長潜時伸張反射応答(LLR)が著明に減少していることが確認できる。(Zuur et al., 2009, 図 Fig. 1B から転載, SLR 短潜時伸張反射, MLR: 中潜時伸張反射)

### (3) 長潜時伸張反射の起源をめぐる論争

このように、長潜時反射が運動野を経由する径路によって調節されるとする報告は枚挙に暇がない。しかしながら、その過程においては、長潜時反射を脊髄由来とみる意見が報告されてきたことも事実である。その反論の一例として、たとえば、脊髄ネコ(Ghez & Shinoda 1978)や脊髄サル(Tracey et al 1980)でも、前肢への外乱に対して長潜時成分の応答が出現すること、また、運動感覚野・視床の損傷および除脳サルにおいても、すべての伸張反射成分が残存すること(Miller & Brooks 1981)などがあげられる。これらのことは、経皮質ループは長潜時反射の発現には必須ではなく、これに重畳する反射回路が存在することを示唆するものである。

また、Matthews ら(1989)は、より伝導速度の遅いグループ II 線維に着目している。この線維によって伝達された感覚入力が多シナプス反射を介して、長潜時反射を生成する可能性を提案した。このことを裏付けるために、彼らは、末梢神経を冷却することで、その遅延が短潜時成分よりも長潜時成分でより遅いことからこれを説明している(Matthews 1989)。さらに、ネコや健常者を対象として、グループ II 線維を介在する脊髄ニューロンを選択的に阻害する  $\alpha 2$  アゴニストを用いて、これを検討している研究もみられる(Corna et al 1995, Skoog 1996)。この薬効が中・長潜時成分に確認されることから、この線維によって伝達される皮膚感覚が潜時の長い応答に貢献していると結論付けている。

このように、潜時の長い反射では、複数の神経経路に由来する成分を重畳することで、全体を形成していると考えられる。しかしながら、このことは、上位中枢の関与を否定するものではないだろう。これまでの知見を勘案すると、Ia で中継される感覚情報の少なくとも一部が、運動野を経由し、これと同時に、脊髄内もしくは皮質下の神経回路を起源とする反射が混在すると考えるのが妥当であろう。

#### (4) 伸張反射にみられる筋間の差異

このように、いくつかの異論はあるものの、動物研究および TMS 研究によって、上・下肢筋の長潜時反射が皮質を経由する径路によって中継されることが強く裏付けられてきた。しかしながら、当初、これは上肢の遠位筋のみに適用される経路とみなされていたものである。その背景として、①巧緻動作を司る手指の筋では、運動皮質による制御が強いこと(Clough et al 1968)、②ハンチントン病者を対象としたモデル研究において、上肢の近位筋や下肢筋では残存する長潜時反射が、手指の筋のみ完全に消失すること(Thilmann et al 1991)、などがあげられる。実際に、Lentz ら(1983)は、サル<sup>1</sup>の運動野を傷害し、上肢近位筋(上腕二頭筋)と遠位筋(深指屈筋)では、長潜時反射に及ぼす影響が異なることを報告している。たしかに、解剖学的・生理学的な見地からみると、筋間でこの反射応答に相違があることは十分に想定できることかもしれない。

より興味深いのは、このような筋間の長潜時反射の相違が、同一セグメント内にも認められることである。たとえば、Kearney と Chan (1982)は、前脛骨筋と下腿三頭筋の伸張反射を比べ、前者では現在でいうところの長潜時反射にあたる複数シナプスを介した応答が認められる一方で、後者では潜時の短い短シナプス反射しか出現しないことを示している。同様の報告は、Toft ら(1989, 1991)の研究にもみられ、彼らの実験では強い随意収縮を促した場合にもヒラメ筋の長潜時伸張反射は認めることができなかった。Brouwer と Ashby(1992)は、TMS を用いて、下肢筋群間で誘発のされやすさの違いを運動単位レベルで検討した。その結果、筋間によって相対的な促通の程度が異なり、前脛骨筋で最も大きく誘発されることを明らかにしている。このように、下肢では同一セグメント内であっても、筋によって大脳皮質との連携が異なり、伸張反射の成分の配分が異なるものと考えられる。上記した TMS 研究において、長潜時反射に対し運動野の関与が明らかとなった下肢筋は、TA のみであったことも付け加えたい。

以上のように、長潜時伸張反射に経皮質ループが関与するという主張は、①動物実験、

②傷害・病変研究、③電気生理学的実験、から確認されている。他方、運動野の貢献は必ずしも必要ないとする報告も散見されていることから、これらを総合すると、長潜時成分が複数の神経経路に由来する応答を重畳するものであると想定できるだろう。Ia で中継される感覚情報の少なくとも一部が、運動野を経由し、同時に、脊髄内もしくは皮質下の神経基盤を中継する反射が混在すると考えることが妥当と思われる。いずれにしろ、単純な反応時間よりも 100ms 以上短い潜時の筋活動応答において、すでに、十分に大脳皮質の関与が見込まれる点を本節の結論としたい。

## 2. 姿勢反応を構成する筋活動応答とその神経基盤

### (1) 姿勢外乱によって誘発される筋活動応答

さて、このような上・下肢セグメントにおける伸張反射の知見は、姿勢反応で誘発される筋活動に対しても同様に当てはまるものであろうか。長潜時反射の経路として重要な運動野から脊髄への下行路が、立位の制御においてもやはり重要な役割を担うことを確認していきたい。

一般に、立位の姿勢反応研究では、支持面プラットフォームの傾斜・水平移動、または、体幹の牽引などの機械的な刺激路を姿勢外乱として利用する。採用する外乱によって潜時や賦活の順序は異なるが、最初の下肢筋活動応答が出現するのは、おおよそ刺激後 90-120ms 前後である。これは、前述の長潜時反射にあたる成分で、上位中枢の関与を想定しうる応答である。Ia 群感覚線維を求心路とする短潜時成分については、筋伸張を伴う場合にのみ認めることができる。

姿勢反応を構成する下肢筋活動応答は、①感覚刺激に由来として不随意に発現すること (Diener et al 1984, Nashner 1977, Nashner et al 1979)、②外乱特性に応じて定型的な時空間パターン(筋シナジー)をとること (Henry et al 2001, Moore et al 1988)、③外乱の強度(速度・変位量)



に応じて、デフォルトとなる筋活動応答が存在すること(Diener et al 1988, Nashner 1976)、などの特徴を持つ。伸張反射と同じように、姿勢反応の筋活動は、外乱に対してステレオタイプに振る舞う側面をもっており、これが‘automatic’と冠される所以である。

## (2) 立位姿勢反応を調節する諸要素

一方で、立位の姿勢反応においても、長潜時成分にあたる筋活動応答は、種々の要因によって変調することが知られている。たとえば、与えられた運動・認知課題をはじめ、周囲環境などの文脈を反映するものであり、刺激強度に相関しない応答を呈する点に特徴がある。ヒト姿勢反応を対象に、これについて検証した嚆矢となる研究は、1976年のNashnerらによるものであろう。彼らは、プラットフォームの傾斜と水平移動の外乱を突如入れ替えることで、それぞれの姿勢要求に応じた調節が下腿三頭筋の筋活動応答にみられることを明らかにした。外乱刺激によって不可避に誘発されるデフォルトとなる筋活動応答が、新たな外乱に適するように、応答特性を最適な効率に緩徐に改善していくことをこの研究ではじめて示している。これによって、Evartsら(1974)をはじめ、先達の研究者らによって提唱されていた *postural set* の概念を、ヒトの姿勢反応において実証したのである。

この研究を境に、1980 - 2000 年代初頭には、長潜時成分にあたる筋活動応答の変調を引き起こす要因について、行動レベルで検証した研究報告が蓄積されてきた。その代表的なものを表 2-1 にあげる。なかでも、運動とは一見関係のない高次の脳活動が姿勢反応に影響を及ぼす点が特徴的ではないだろうか。このことは、疫学研究で報告されている転倒の危険因子に、なぜ認知や注意の能力が含まれるのかを説明する根拠の一つとなるかもしれない(Brauer et al 2002, Hyndman & Ashburn 2003)。このように、単関節への外乱によって生じる伸張反射と、姿勢反応の筋活動は、その潜時に応じて、共通の特徴を有していることが明らかにされてきた。Magunusら(1926)の時代に想定されていたように、姿勢反応は決して不可変で自動的な反射の特徴を有するだけではないことを、これらの研究は説明している。

表 2-1 姿勢反応時の下肢筋活動に影響を及ぼす諸要素

運動課題	足部位置 McIlroy and Maki, 1993 ステッピング Burleigh et al., 1994 転倒指示 Weerdesteyn et al., 2008
環境	障害物 Zettel et al., 2002 視覚の制限 Scovli et al., 2007
順応・経験	外乱変化への対応 Nashner et al., 1976 同一外乱への適応 Horak et al., 1989
心理状態	高所 Carpenter et al., 2004 驚異 Hansen et al., 1988
姿勢条件	足底幅 Horak and Nashner et al., 1986 手すり Cordo and Nashner et al., 1982 足幅 Henry et al., 2001
認知課題	選択反応課題 Brauer et al., 2002 計算 Brown et al., 1999 追従課題 Quant et al., 2004
予測	タイミング Ackermann et al., 1991 強度 Beckley et al., 1991 方向 McChesney et al., 1996

### (3) 立位姿勢反応における皮質脊髄路の貢献

このように、非常に短い時間で柔軟な筋活動応答の調節を可能とするために、どのような神経機序が作用しているのであろうか。以下では、前節で話題とした長潜時伸張反射の経路の一部である運動野からの下行路である皮質脊髄路について注目する。

ヒト立位の姿勢反応を対象に、皮質脊髄路の貢献を最初に調べた研究は、Keck ら(1998)である。彼らは、経頭蓋磁気刺激を用いて、外乱の負荷前 40ms から負荷後 160ms までの前脛骨筋の皮質脊髄路興奮性の経時的変化を計測した。前述の Day ら(1991)の方法を用いて、運動野を介するループが姿勢反応時の筋活動応答に貢献しているかを調べたところ、運動誘発電位の増大は背景筋活動の増大と相関していた。そのため、彼らは、前脛骨筋の応答に対する同経路の関与を否定し、むしろ脊髄反射経路の関与を重視する考察をしている。この結論は、その後、Christensen ら(2001)や Taube ら(2006)、Zuur ら(2009)による TMS 研究によって覆されるが、姿勢反応の研究に上位中枢の関与を検証する実験パラダイムを持ち込んだ点で注目に値する。現在では、立位・歩行中の外乱への応答に、少なくとも前脛骨筋・ヒラメ筋の 2 筋については、皮質脊髄路がその一部を担うことでコンセンサスが得られている。

また、近年では、足関節底背屈筋の皮質脊髄路は、明らかな外乱が加わらずとも立位の

姿勢調節に関与していることが示唆されている(Tokuno et al 2009)。この経路の興奮性は、姿勢の安定度に応じて調節されており、不安定となる場面では、閾値下に増大し、逆に安定する場面では減少する。また、特筆すべきは、これが、トレーニングの影響を受ける点にあり、姿勢の安定性が向上するとともにやはりその興奮性は低下すると報告されている(Taube et al 2007)。これらの結果は、皮質脊髄路がヒトの立位制御において、重要な経路であることを示唆する。

このように、ヒト立位の姿勢制御において、皮質脊髄路は重要な神経基盤の1つであると考えられる。この経路が長潜時反射の構成に関与することを考慮すると、上述した姿勢反応を調節する諸要素によって、同経路の興奮性が調節を受けると推察することができる。しかしながら、これまでの研究では、これらの諸要素によって、実際に皮質脊髄路の興奮性がどのように調節されるか十分に検証されていない。本論文では、伸張反射を調節する「予測」に注目し、足関節底背屈筋の伸張反射と皮質脊髄路の興奮性がどのような影響を受けるかについて検討する。次節では、姿勢反応の制御における予測の役割を整理し、これに関与する神経基盤について、現在までに明らかになっている知見をまとめる。

### 3. 姿勢反応と予測

#### (1) 予測による姿勢反応の調節

前節では、姿勢反応における筋活動応答は、必ずしも外乱特性に応じてステレオタイプに決定されるものではないことを示した。とは言え、どのような刺激が、いつ、どの方位から、どの程度の強度を伴って負荷される外乱であるかは、デフォルトとなる筋活動応答の決定因の一つであることは間違いない(Moore et al., 1988; Diener et al., 1988)。そして、どのような外乱が加わるかを、前もって予測することもまた、この筋活動を調節する要因の1つである。先行研究では、外乱の予測について、時間(タイミング)・空間(方位)・強度(速度・

変位量)という3つの要因に区分し、それぞれが及ぼす影響について検証している。

#### a. 外乱の時間的予測

姿勢反応を課題として、外乱タイミングを与えた場合の筋活動応答の変化を明示的に検証した報告は、我々の知るところ Ackermann ら(1991)と Nakazawa ら(2009)による2編のみである。彼らは、外乱1秒前のタイミング情報によって床面の上方傾斜(toe-up)によって誘発される筋活動がいかに変調するかを調べた。その結果、姿勢の補償に作用する前脛骨筋の筋活動応答に潜時の短縮が認められた。同じ研究で、事象関連電位および運動誘発電位の変調についても追加して計測されており、潜時短縮の機序として筋紡錘の感度変調を背景とした脊髄反射の亢進をあげている。Nakazawa ら(2009)の研究では、事前の警告の影響を検証するという位置づけで落下3秒前からカウントダウンを与えた場合の下肢筋活動の変調について調べている。この研究では、可動式のプラットフォームを用いて、1cmの高さから落下した際の着地時の筋活動応答を計測しており、その結果、警告を与えた場合に前脛骨筋で有意にその平均筋電値が減少することを示した。両研究により、外乱の時間的予測は、筋活動応答の潜時および応答量の両者に作用する可能性を想定することができる。しかしながら、これについて追加検討している報告はみられない。

#### b. 外乱の空間的予測

外乱の方位情報が筋活動応答に与える効果には、否定的な見解が多い。Diener ら(1991)は、床面上下傾斜(toe-up / -down)の外乱前に提示した方位の指示は、姿勢の補償に働く前脛骨筋および腓腹筋の筋活動応答に対して影響を及ぼさないことを示した。この結果は、外乱の強度情報を同時に与えた場合にも同様であった。McChesney ら(1996)は、注意状態が外部イベントへの反応に影響することに注目し、前後のプラットフォーム移動外乱500ms前に、方向情報を含む警告音を与え、その効果を検証した。その結果、外乱の方位が不明な場合

でも警告音があった場合にのみ前脛骨筋・腓腹筋の筋活動応答の潜時が10ms前後短縮した。彼らの報告では明示されていないが、Nakazawa ら(2009)の研究と同じく、注意を促す事前の警告はタイミング予測と同義であり、この結果も時間的予測の効果を示すものと考えられるだろう。この研究でも方位の予測については筋活動応答に影響をもたらさなかった。Badke ら(1987)は、前後の床水平移動外乱の方位と発生タイミングの情報を組み合わせた際の応答の変化を調べている。その結果、健常者群ではその効果は認められなかったものの、脳卒中群で下肢4筋の平均潜時の短縮を確認した。この報告は、予測モダリティーの相違や各筋の詳細について詳しく検証しておらず、実験の設定にも不明な点が多い。しかしながら、脳卒中者群のみであるとはいえ、空間的予測による筋活動の調節の可能性を示唆する唯一の報告である。

#### c. 外乱の強度的予測

外乱の強度(速度・変位量)に対する予測効果の解釈には、上記のモダリティー以上により配慮を要する。Horak ら(1989)の研究は、姿勢反応の適応を含めてシステムティックにこれを検証している。彼らの一連の実験結果を要約すると、①強度の予測が可能な場合、誘発される筋活動および足関節トルクが強度に応じてスケールされる、②新規な外乱に対しては大きい応答を示し、繰り返されることで筋活動応答が減少する、③実際の外乱強度が予測と異なるとき、その選択肢となる強度のちょうど中間の応答になる、④異なる強度の外乱が不規則な順序で加わると、予測によるスケールが消失する、ということである。③に関しては、後に Beckley ら(1991)によって、より転倒リスクの高い外乱(rotation)が含まれる場合には、常に大きな外乱を見積もって準備していることが報告され、文脈を考慮して予備的に調節されていると考えられる。また、強度予測に関しては、いずれの研究においても潜時には影響を及ぼさなかった。

さらに、強度の予測は、中枢神経疾患患者を対象とした研究でも検証されてきた。小脳疾

患者では、同一の強度の外乱に対して繰り返し外乱を経験しても適切に応答のサイズをスケールリングができないこと(図 2-7)、また、パーキンソン病者では、外乱強度に対応してこのようなスケールリングをすることは最終的には可能だが、突如新しい強度に外乱が変化した際に順応するまでに時間を要することが知られている(Horak & Diener 1994, Horak et al 1996, Horak et al 1992, Timmann & Horak 1997)。これらの情報は、強度予測に対して小脳および大脳基底核が関与することを示唆する点で重要である。

このように、外乱の予測は、その要因ごとに筋活動に及ぼす効果が異なることが明らかとなっている。特に、強度的予測については、多くの研究で、筋活動の応答量を変調する要因であることが強く裏付けられてきた。他方、時間と空間の要因については、研究間の見解が一致しておらず、時間的予測については、そもそも検証数が少ない。予測による皮質脊髄路の変調を検証する前に、これらの予測が対象とする筋に対してどのような影響を及ぼしているかを検討しておく必要があるだろう。次項では、本項で示した外乱の予測の神経基盤について、これまでに明らかになっている知見を整理し、予測による姿勢反応の変調のメカニズムについて概観する。

## (2) 姿勢反応を調節する予測の神経基盤

上述のような外乱の予測による姿勢反応の調節が、いずれの神経系の貢献によって達成されているかについて、これまでのところ非常に限られた知見にしか言及することができない。予測と姿勢反応の関係については、脳波を用いてこれを検証した研究がその多くを占める。Jacobs ら(2008)は、姿勢外乱前に与える警告音が、準備相の脳活動と外乱負荷後の姿勢反応に及ぼす影響を調べている。警告音を付与した場合にのみ、外乱の準備相において Cz および Pz に随伴性陰性変動を確認し、これが外乱負荷後の COP の変動量と相関することを報告している。同じように、Mochizuki ら(2008, 2009)は、外乱前の警告音の影響について、準備相の活動に加えて、外乱によって誘発される N1 potential に注目している。Adkin

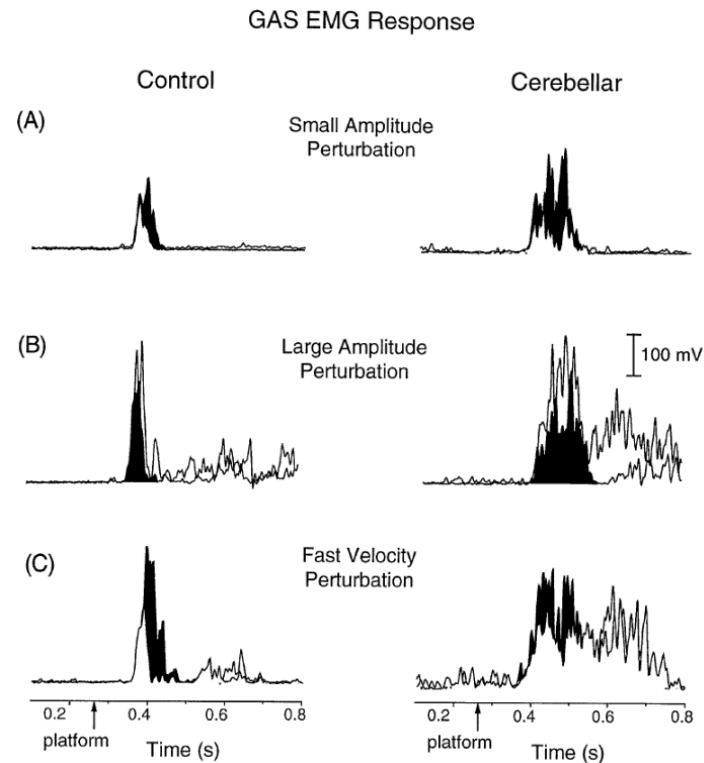


図 2-7 健常者と小脳疾患者の外乱の強度的予測による腓腹筋(GAS)の筋活動応答の変調

- (A) 小さな変位量の後方への床水平移動外乱を負荷した時の応答
- (B) 大きな変位量の後方への床水平移動外乱を負荷した時の応答
- (C) 早い移動速度の後方への床水平移動外乱を負荷した時の応答

影なしの波形は予測した場合、影ありの波形は予測できなかった場合の応答である。小脳疾患者

では、健常者と比較して全条件で応答が大きい(Timmann et al., 1997, 図 Fig. 2 から転載)

ら(2006)によると、この応答は、予測と実際との誤差を反映して増大する成分と考えられる。

さらに、Mochizuki ら(2009)は、自己タイミングで誘発する外乱と、外部タイミングで誘発される外乱に対する脳活動の相違を検討し、外乱タイミングが予測可能な場合には、①Cz における準備相の脳活動が出現すること、②N1 potential の応答が減少すること、③外部タイミン

グで規定した条件と自己タイミング条件との間に相違はみられないこと、などを明らかに

している。このように、外乱前に警告として付与するタイミング情報は、Cz、Pzといった運動野、補足運動野、感覚野の準備相の活動を変調する可能性が考えられる。また、N1 potential については、近年、Marlin ら(2014)によって、当初考えられていた誤差検出に働く前帯状皮質の活動ではなく、補足運動野がその起源であると報告されており、同部位が姿勢反応の準備において何らかの役割を担っていることが推察される。

一方、外乱強度の予測については、Smith ら(2012)が健常成人とパーキンソン病者を対象に検討しており、強度的予測が障害されるパーキンソン病者では、準備相における  $\beta$  帯の事象関連電位が、予測される強度と負の相関をみせることを示している。一方、健常者では、予測される外乱強度に応じた相違は認められず、この変化はパーキンソン病者がもつ強度の予測に応じたスケーリングの障害を示唆するものと考えられる。このことは、準備相の運動野の活動が、大脳基底核をはじめとしたパーキンソン病に関連する領域からの連絡を受けて成立していることを示唆している。さらに、この研究でも、事前の警告の有無が準備相の随伴性陰性変動に影響することが示されており、これは予測される外乱の強弱とは無関係に表出される活動であるようだ。

以上、整理すると、外乱の時間・強度の予測により姿勢反応を調節する神経基盤として、補足運動野を含む運動関連領野や大脳基底核などが重要な役割を担うものと考えられる。図2-8に予測を含めて、現在までに明らかになっている姿勢反応の調節に関与する主な神経基盤について、全体像を示す。



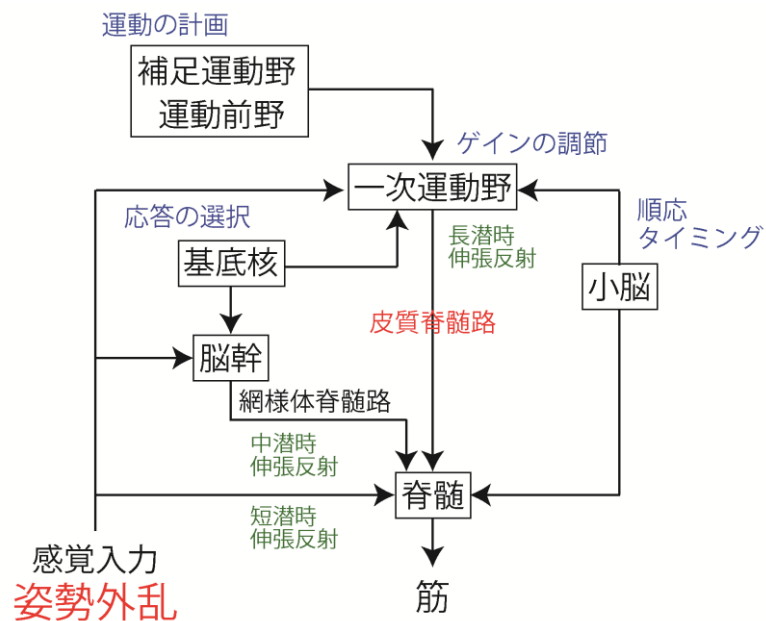


図 2-8 姿勢反応時の筋活動の調節に対して関与が想定される主な神経基盤

#### 4. 本論文の位置づけ

以上、姿勢反応を対象とした予測の神経基盤については、非常に限られた報告にしかアプローチすることができない。特に、長潜時反射の神経基盤として重要視されてきた皮質脊髄路に対する検証は、筆者の知るところ、これまでに報告はない。また、上記の脳波研究で明らかにされてきた知見についても、外乱を予測することによって関連する脳領域に何らかの変化がもたらされていることは示されているが、その正確な部位や変化が意味する点は明確ではない。また、これが実際に筋活動応答の制御にどのような影響を及ぼしているのかについても、未検証である。

これらの問題点に対して、本研究では姿勢外乱に対する時間的・空間的・強度的予測が、伸張反射および皮質脊髄路に対してどのような影響を及ぼすかについて検討した。予測の認知過程では、過去および現在の情報に加えて、将来の身体・環境の状態が取りまとめられる。潜在的な選択肢が限定され、計画・実行の情報があらかじめ与えられるために、予

測された知覚・運動の刺激に対して、よりすばやい認知、解釈が可能となる。本論文で扱う予測は、Bubic ら(2010)が提案した予測過程の特徴を示す 5 要因(type, specificity, level, domain, timescale)に基づき、以下のように定義した。時間的・空間的・強度的予測ともに、予測情報と外乱との関係を決定論的に定め、情報の信頼性は確率的に変動しないものとした。つまり、予測情報は常に信頼性が高く、外乱に対して特異的で両者の関連性は強い。それぞれの予測情報は、警告音・口頭指示により明示的に与え、被検者が探索する必要がないものとし、被検者がより容易に外乱を予測できるように設定した。時間的予測については、約 1 秒前に警告を与える方法を採用し、予測情報の付与から外乱までのタイムスケールを短く設定することで、警告を与えない場合との相違を明確にした。

本論文では、このように定義した予測が、伸張反射および皮質脊髄路に及ぼす影響について、以下の 2 点に注目した。1 点目は、予測の影響に筋間の差異があるかどうかという点である。上述したように、同一セグメント内の筋であっても、大脳皮質との連携が異なり、伸張反射の調節に相違があることが明らかになっている。下肢筋では、足関節底背屈筋の前脛骨筋とヒラメ筋でこのことが指摘されているが、予測による調節がこの両筋でどのように異なるかは不明である。「予測」が、上位中枢が関与する認知機能であることを考慮すると、大脳皮質との連携の相違によって、伸張反射および皮質脊髄路興奮性に及ぼす影響は異なることが推察される。

2 点目は、予測情報を与えた際、準備相から皮質脊髄路が調節を受けるかという点である。姿勢反応時の下肢筋活動が、予測を含めて種々の要因によって調節されることは表 2-1 に示した通りである。このような筋活動応答の調節は、文脈に応じて、外乱に対する中枢神経系の応答性を事前設定することで達成されると考えられる。時間的予測の効果を検証した複数の研究では、運動に関連する脳領域において準備相の段階から活動の変化を確認していた。これらの報告は、外乱に先立って中枢神経系の活動が変調している可能性を支持する知見と考えられる。もしそうであるならば、足関節底背屈筋の皮質脊髄路においても、

予測情報に応じて外乱の準備相から変調が認められるかもしれない。今回の研究では、外乱の準備相に焦点をあて、予測による足関節底背屈筋の皮質脊髄路興奮性の調節について検証した。

本論文の目的は、立位の制御において重要な役割を果たしている足関節底背屈筋の伸張反射とその神経基盤の1つである皮質脊髄路が、予測によってどのように調節されるかを解明することである。

## 第3章

# 研究 I：外乱の時間的・空間的予測が足関節底背屈筋の 伸張反射応答に及ぼす影響

### 1. 諸言

前章で概観したように、姿勢外乱の予測が筋活動応答におよぼす効果は、何を予測するかによって異なる。強度を予測することは、あらかじめそれに見合った筋活動の応答量をスケールリングすることに役立ち、これは、予測と実際に生じる感覚との差分が重要であることを示唆している。外乱の方位に関する予測は、筋活動応答には著明な影響を及ぼさないとする報告が多数であった。このことは、方位に応じてチューニングされる筋活動パターンは、予測による調節を受けないことを意味しているのかもしれない。一方、外乱の時間的予測については、立位の姿勢反応を対象として明確に検討している報告は、Ackermannら(1991)と Nakazawa ら(2009)の 2 編の論文のみであった。筆者の知るところでは、この予測要因は複数の脳波研究の対象となり、その神経機序が検討されている一方で、筋活動応答そのものに対する影響についてはほとんど調べられていない。

また、先行研究では、足関節底背屈筋の前脛骨筋(tibialis anterior muscle: TA)とヒラメ筋(soleus muscle: SOL)では、反射成分の分配が異なることが示唆されていた。同様に、長潜時反射の基盤となる皮質脊髄路についても、その連絡に差異を認めるとする報告があった。これらを勘案すると、外乱の予測が両筋間で必ずしも同じではなく、異なる影響を及ぼす可能性がある。

そこで、本章では、まず、外乱の時間的予測と空間的予測に注目し、足関節底背屈筋の伸張反射応答に及ぼす予測の影響を検証した。外乱の時間的予測の効果を明確にするため

に、外乱の方位に関する情報と組み合わせることで、これが、空間的予測が困難な場合にも有効かどうかを調べた。さらに、足関節底屈筋と背屈筋の筋間における予測の効果の差異について注目し、これを検証するために、立位での検討に加えて、背臥位でも同様のプロトコルで実験を行った。姿勢動揺を与えずに、足関節単独に外乱を加えた場合にも筋間の差異を確認することができれば、これが、立位制御に特異的ではない、各筋に固有の生理学的特徴に由来するものであることを想定できる。

## 2. 方法

### (1) 対象

本研究は、整形外科的疾患および神経学的な疾患の既往のない健常成人男性 12 名 (25.8±3.8 歳) を対象とした。研究に先立ち、十分に内容の説明を行い、書面にて参加の同意が得られた方に対して実験を行った。本研究はヘルシンキ宣言に準じて行ったものであり、東京大学倫理審査委員会および国立障害者リハビリテーションセンター倫理審査委員会の承諾を得て実施した。

### (2) 実験装置

国立障害者リハビリテーションセンター研究所運動機能系障害研究部によるカスタムメイドの外乱装置を用い、足関節軸を回転中心としたフットプレート傾斜の外乱を加え足関節底背屈筋の伸張反射を誘発した。本装置は、底背屈の 2 方向へのフットプレート回転が可能であり、任意に刺激間のインターバルおよび動作方向、速度を設定することができる。本研究では、立位および背臥位の両姿勢でランダムな順番で同外乱刺激を負荷した。フットプレートの動作は、10°、200°/sec で設定し、実験を通じて安定した一定強度の外乱を負荷できるように、足部とフットプレートをストラップで固定した。

### (3) 実験条件

本実験は、外乱に対する事前情報の有無により以下の 4 条件を設定した。すなわち、情報なし(No Cue)、タイミング情報(TIM)、方位情報(DIR)、タイミング情報および方位情報(TIM/DIR)である。タイミング情報は、外乱の発生時点について、外乱が負荷される 1 秒前に音合図で被検者に提示した。方位情報は、底背屈いずれかの外乱方向を各試行の開始時に口頭で被検者に伝えた。条件ごとに 1 ブロックずつ行い、試行順は被検者ごとにカウンターバランスを考慮した。試行数は、1 条件底屈 20 回・背屈 20 回合計 40 回とし、総計 160 回を実施した。試行間のインターバルは 10~20 秒、セット間の休憩は 5~10 分の設定とした。なお、外乱は両側足関節に負荷した。本研究は、実験姿勢を変えた以下の 2 実験を試行し、各実験は同日には行わず、必ず日を変えて実施した。

#### 実験 1: 立位時の外乱の時間的・空間的予測による TA および SOL 伸張反射応答の変調

立位中の足関節底背屈筋伸張反射応答に対する予測の効果を検証した。被検者には、両腕を体側に沿って下垂した静止立位を指示し、2.0m 前方のターゲットを見るよう促した。転倒対策のために、実験中は両側に手すりを置き、バランスを崩した際にはこれを支持するよう説明した。試行間で外乱が加わる際の姿勢を統一するために、被検者には意図して姿勢を変更することを避けるように指示した。

#### 実験 2: 背臥位時の外乱の時間的・空間的予測による TA および SOL 伸張反射応答の変調

実験 1 で認められた予測の効果が、立位に特異的なものであるかどうかについて検証した。本実験では、実験 1 と同じ 4 条件を背臥位で実施した。実験 1 で計測した立位時の背景筋活動と一致させるために、試行中は持続的な足関節底屈運動を指示し、ヒラメ筋の筋活動を促した。この際、筋活動量は検者がオシロスコープ上で確認し、目標値に見合うよう口頭で被検者にフィードバックした。外乱が負荷された後は、速やかにリラックスする

よう指示した。なお、フットプレート角度およびトルクについて、サンプリング周波数 2000Hz で外乱負荷前後 500ms の期間で記録した。

#### (4) 筋活動

両側の TA と SOL の筋活動を表面筋電図で計測した。剃毛、アルコール消毒および研磨による油分と角質の除去といった標準的プロトコルを励行した後、双極誘導の銀-塩化銀電極を筋腹に貼付した。その後、電極とコードのずれを防ぐために伸縮性のあるアンダーラップで下腿を覆い、電極の安定を担保した。測定された筋電値は、筋電図計(MEG-6108、日本光電)で 1000 倍に増幅した後、バンドパスフィルター(15-1000Hz)を通過させ、サンプリング周波数 2000Hz で記録した。信号の集録は外乱負荷のタイミングを基準とし、前後 500ms ずつ合計 1 秒間を記録した。

#### (5) 運動学的データ

実験 1 では、7 名の被検者に対して三次元動作解析装置を用いて、実験中の下肢関節角度変化を記録した。4 台の赤外線カメラ(OptiTrackV100:R2, NaturalPoint, Inc., USA)で、肩峰・上前腸骨棘(anterior superior iliac spine: ASIS)・大腿骨外側顆・下腿中央(大腿骨外側顆-腓骨外顆の midpoint)・母指前方のフットプレート上にそれぞれ貼付した 5 つのマーカの座標を記録した。足部はストラップで固定したため、足関節周辺のマーカ貼付は回避した。関節角度は、矢状面について算出し、4 つのセグメント間(肩峰-ASIS、ASIS-大腿骨外側顆、大腿骨外側顆-推定した足関節外顆、推定した足関節外顆-フットプレート上マーカ)のなす角度を下肢関節角度(股関節、膝関節、足関節)とした。足関節外顆位置の推定には、大腿骨外側顆と下腿中央のマーカを用い、これらを結ぶ線分を 2 倍した延長上の点と定義した。これらのデータはサンプリング周波数 100Hz で外乱発生 2 秒前から 1 秒後までを記録した。

## (6) 解析

集録した筋電値は、直流成分を減じた後に全波整流を施した。背景筋活動(Background EMG activities: BGA)およびフットプレートトルクは、試行ごとに外乱前 100ms のデータを用いて算出し、後者については左右下肢の荷重分布の指標とした。筋活動電位より得られる伸張反射応答については、TA および SOL のそれぞれで条件ごとに 20 施行分の加算平均波形を得た。

伸張反射の解析は、底背屈の二方向の外乱でそれぞれ伸張される筋を対象とした。すなわち、背屈外乱では SOL、底屈外乱では TA である。先行研究において、伸張反射は一般的に SLR、MLR、LLR の 3 成分に分割されるが(Toft et al., 1989; Zuur et al., 2009)、後者の 2 成分は視覚的に分割困難なケースがしばしば存在する。そこで、本研究ではこれらをまとめて後期成分と定義した(図 3-1)。前期(Early)・後期(Late)の各成分の積分筋電値(integrated EMG: iEMG)を、反射応答が確認されたすべての試行で算出した。この際、算出に用いる各反射成分の持続時間は、No cue 条件の加算平均波形において、BGA が平均値から標準偏差値の 3 倍を超えた時点を反射の出現時点とした。SOL では、先行研究の定義を採用し(Kimura et al 2003)、前期成分が出現したのち、20ms 以内に始まる新たな筋活動応答を後期成分とした。さらに、各筋の各成分に対して、反射応答の有無の割合を出現率として算出した。これは、外乱負荷後 40–60ms で出現が認められた応答を早期成分、60–120ms で出現した応答を後期成分として計算した。最終的に、ノイズの有無および反射応答の有無について、全試行を視認して確認した。潜時の同定には、各条件それぞれの加算平均波形を用い、上記した反射の出現時点の時刻を潜時と定義した。BGA が全試行の平均値から標準偏差値の 3 倍を超えた試行は、解析に含めず除外した(背屈: 0.7%、底屈: 1.8%)。

下肢関節角度およびフットプレート角度およびトルク値は、試行中の姿勢が同一であることを確認するために、外乱前 300ms の期間について各条件で比較した。フットプレート速度については、各試行で外乱後 50ms の平均値速度を算出し、同一の刺激が負荷されてい



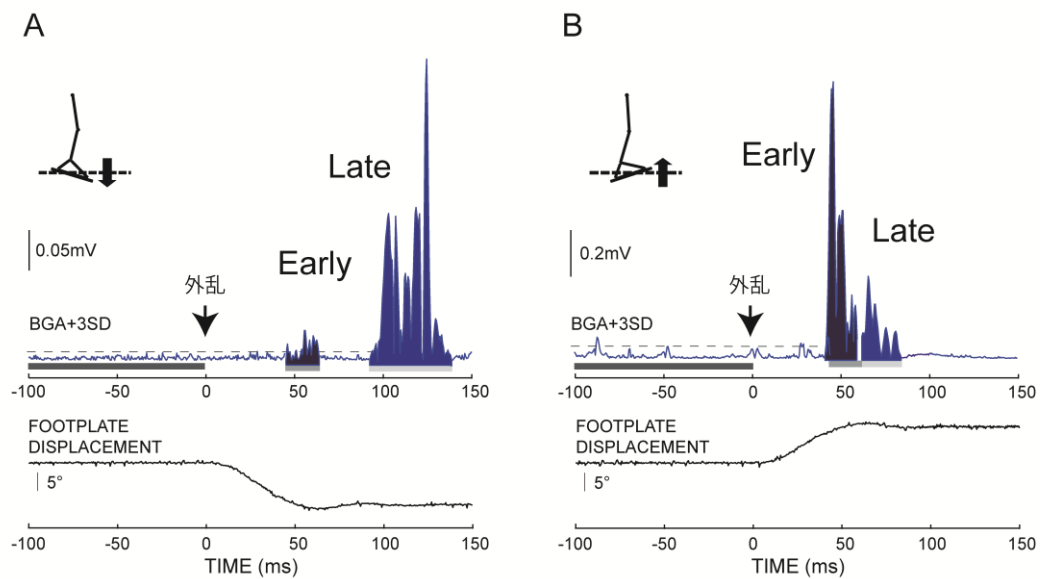


図 3-1 典型例における前後成分に分けた伸張反射応答 (左：前脛骨筋、右：ヒラメ筋)

A. 底屈外乱時の TA 伸張反射の生波形 B. 背屈外乱時の SOL 伸張反射の生波形

それぞれの筋で潜時に応じて前後成分に分類した。点線は BGA+3SD を示しており、これを超えた時点を反射の発生タイミングとした。

たかを確認した。

#### (7) 統計

各条件の iEMG、潜時、BGA、関節角度、フットプレート変位および速度は、それぞれ 4 水準の外乱情報 (No cue, TIM, DIR, TIM/DIR) を被検者内要因とする繰り返しの一元配置分散分析 (ANOVA) で検討した。球形性を仮定できない場合には、Greenhouse-Geiser による修正を行った。主効果が認められた場合には、事後解析として、ボンフェローニ補正を用いた多重比較を行った。また、伸張反射の誘発率には  $\chi^2$  二乗検定を適用した。有意水準は  $\alpha=0.05$  に定め、結果はすべて平均 $\pm$ 標準誤差で示した。

### 3. 結果

#### (1) 外乱の時間的・空間的予測が立位時の足関節底背屈筋の伸張反射応答に及ぼす影響

上述したように、本研究では底屈時の TA および背屈時の SOL の伸張反射応答を解析した。筋活動応答は両下肢より導出したが、左右ともに同様の結果であったため、三次元動作解析のためのマーカーを貼付した左側の結果のみ示した。背景筋活動は、両筋とも条件間に有意差は認められなかった(TA:  $F_{3,33} = 2.26, p = 0.10$ , SOL:  $F_{0.1,1.4} = 14.9, p = 0.83$ )。フットプレートの変位および速度変化についても条件間の有意な相違はみられなかった。フットプレートのトルクに有意な左右差はなく、左右下肢への均等な荷重が確認された。また、外乱前の立位中の下肢関節角度にも条件間の相違は認められなかった。以上より、条件間で同一の立位姿勢に対して同一の外乱が負荷されていることが確認できた。

図 3-2 に代表例の加算平均波形および下肢関節角度変化を示した。TA の筋活動応答は No cue および DIR 条件で、TIM および TIM/DIR 条件よりも小さかった。一方、SOL は 4 条件間で明らかな相違が見られなかった。全被検者のデータに対する統計解析の結果、TA-Late の積分筋電値において、外乱情報において主効果を認めた( $F_{1,4,15.4} = 14.7, p < 0.05$ 、図 3-3)。事後解析の結果、No cue および DIR 条件で、TIM および TIM/DIR 条件よりも有意に小さいことが明らかとなった。一方、TIM および TIM/DIR 条件の有意差は認められなかった。つまり、外乱方位の事前情報は、TA-Late の調節に貢献せず、時間的予測と空間的予測の組み合わせ効果は認められなかった。これと対照的に、TA-Early では 4 条件間の相違は見られなかった。一方、SOL では、SOL-Early、SOL-Late とともに 4 条件間で有意な差は認められなかった。潜時の平均については、先行研究と同程度であり(Toft et al., 1989; Nardone et al., 1990)、両筋ともに、両成分で条件間の有意差はなかった(表 3-1)。

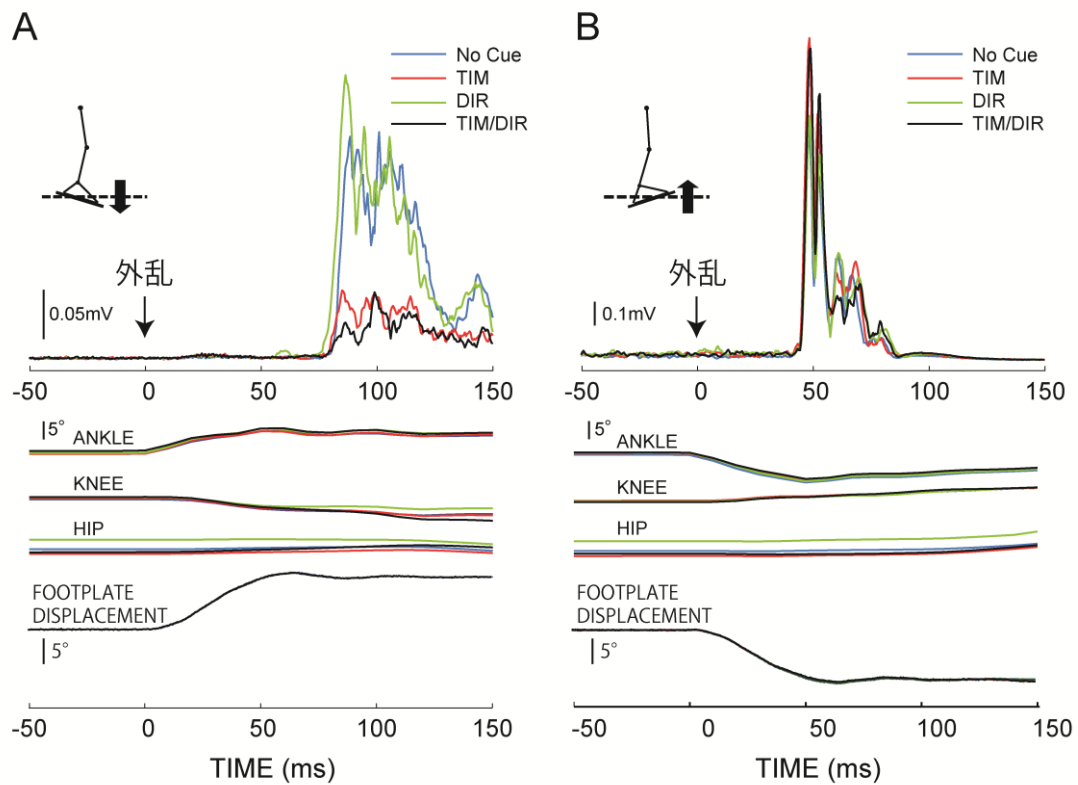


図 3-2 典型例の伸張反射応答の加算平均波形と下肢関節の角度変位

(左：前脛骨筋、右：ヒラメ筋)

A. 典型例における全試行の TA 伸張反射の加算平均波形と下肢三関節の角度変化

B. 典型例における全試行の SOL 伸張反射の加算平均波形と下肢三関節の角度変化

TA 伸張反射は、Early 成分がみられず、Late 成分ではタイミング情報のある 2 条件で応答が減少している。一方、SOL は Early 成分の応答が大きく、明らかな 4 条件間の相違は認められない。

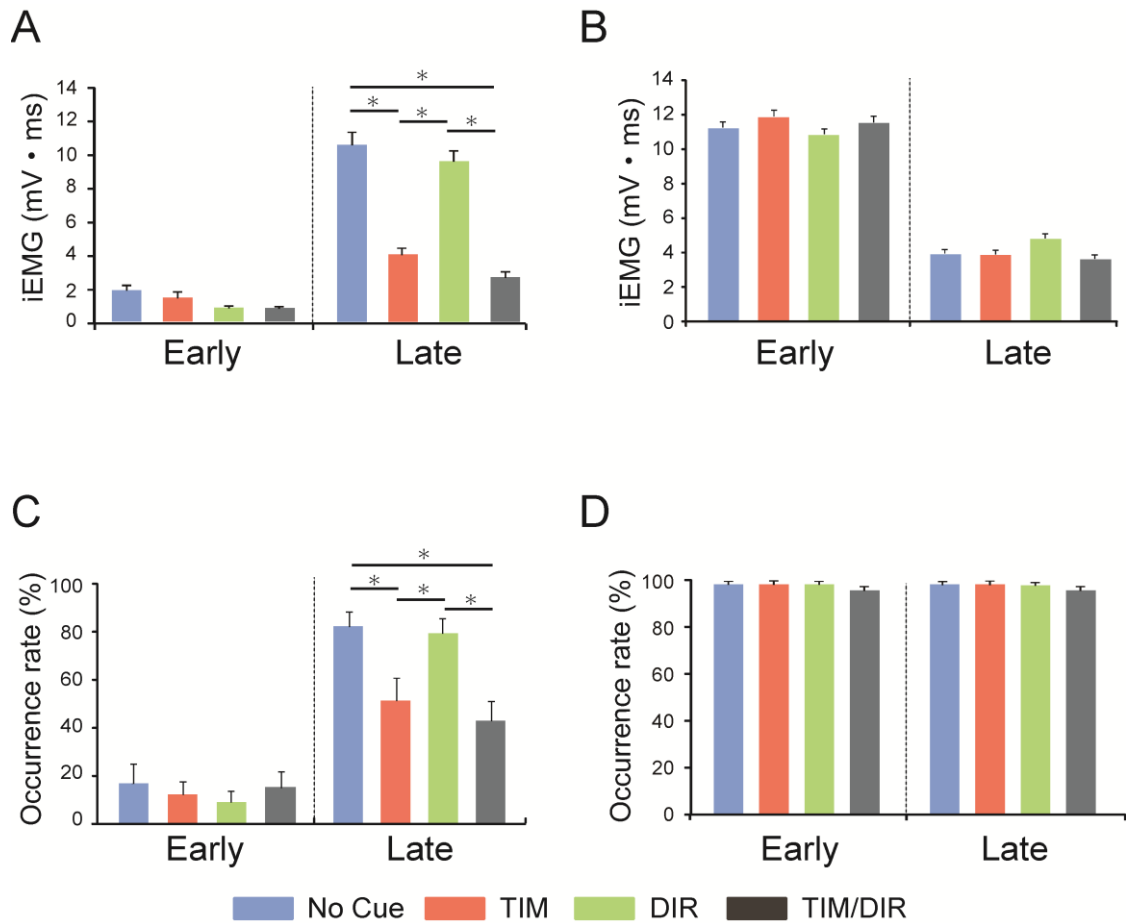


図 3-3 立位での前脛骨筋およびヒラメ筋伸張反射各成分の積分筋電値とその出現率

A. TA 伸張反射の各成分の積分筋電値 B. SOL 伸張反射の各成分の積分筋電値

C. TA 伸張反射の各成分の出現率 D. SOL 伸張反射の各成分の出現率

TA 伸張反射は、TIM および TIM/DIR 条件で積分筋電値および出現率ともに減少している。一

方、SOL 伸張反射でのこのような条件間の相違はみられない。

表 3-1 各筋における伸張反射成分の潜時

(A: 前脛骨筋、B: ヒラメ筋)

**A**

Position	Component	No-Cue	TIM	DIR	TIM/DIR
Standing	Early	45.4±1.4	49.2±1.6	47.7±1.2	46.5±1.0
	Late	86.6±1.4	89.5±2.4	87.3±1.6	92.0±3.4
Supine	Early	45.6	44.8	44.5	46.4
	Late	85.4±2.7	86.6±3.0	86.0±3.1	93.8±0.4

(ms)

**B**

Position	Component	No-Cue	TIM	DIR	TIM/DIR
Standing	Early	43.2±0.6	42.7±0.6	43.2±0.6	43.3±0.7
	Late	60.3±0.8	60.0±0.8	60.3±0.7	60.5±0.6
Supine	Early	43.3±0.9	43.5±0.8	43.0±0.8	43.6±0.9
	Late	59.9±0.9	59.0±0.9	59.5±0.9	59.4±1.0

(ms)

(2) 外乱の時間的・空間的予測が立位時の足関節底背屈筋の伸張反射の出現率に及ぼす影響  
先行研究と同様に、TA伸張反射の出現率はSOLの出現率と異なった。実験1では、TA-Earlyは12名の被検者中3名では認められなかった(平均出現率No Cue: 23.8%、TIM: 22.5%、DOR: 20.9%、TIM/DIR: 29.1%)。この成分では、出現率においても4条件間で相違は認められなかった。TA-Lateでは、反射の出現率が全被検者で有意に条件間の差がみられた(No Cue: 85.5%、TIM: 51.3%、DOR: 81.7%、TIM/DIR: 41.8%)。すなわち、2名の被検者を除いて、TIM、TIM/DIR条件で有意に反射の出現が減少した( $\chi^2 = 115.94, p < 0.05$ )。ゆえに、TA-Lateの反射の出現率は外乱に対する時間的予測の影響を強く受けることがわかった。SOLについては、SOL-EarlyおよびSOL-Lateともに時間的予測の影響も、空間的予測の影響も受けなかった(No Cue: 96.7%、TIM: 97.1%、DOR: 96.3%、TIM/DIR: 94.6%、両成分と同じ出現率)。

(3) 外乱の時間的・空間的予測が背臥位の足関節底背屈筋の伸張反射応答に及ぼす影響

実験1の結果が立位姿勢制御に特異的かどうかを検証するために、実験1と同じ4条件を用いて、背臥位で伸張反射応答に及ぼす時間的・空間的予測の影響を検証した。図3-4に代表例となる被検者の加算平均波形を示した。先行研究では、TA伸張反射の大きさおよび出現率はともに、背臥位で立位よりも大きく減少することが報告されている(Nakazawa et al., 2003)。実際、TA-Lateの出現率は、立位時と比較して明らかに減少していた(No Cue: 45.8%、TIM: 10.0%、DIR: 45.0%、TIM/DIR: 8.3%)。TIMおよびTIM/DIR条件では、No CueおよびDIR条件と比較して有意に応答の出現率が減少していた( $\chi^2 = 96.76, p < 0.05$ )。6名中3名の被検者で、TIMおよびTIM/DIR条件において、両反射成分の出現が見られなかった。他の3名においても、TIM・TIM/DIR条件では、TA-Lateの反射の大きさが、No CueおよびDIR条件よりも著明に減少していた(No Cue:  $2.9 \pm 0.7 \text{mV} \cdot \text{ms}$ 、TIM:  $1.8 \pm 0.3 \text{mV} \cdot \text{ms}$ 、DIR:  $2.8 \pm 0.6 \text{mV} \cdot \text{ms}$ 、TIM/DIR:  $0.7 \pm 0.2 \text{mV} \cdot \text{ms}$ )。しかしながら、本実験ではこれら反射サイズ

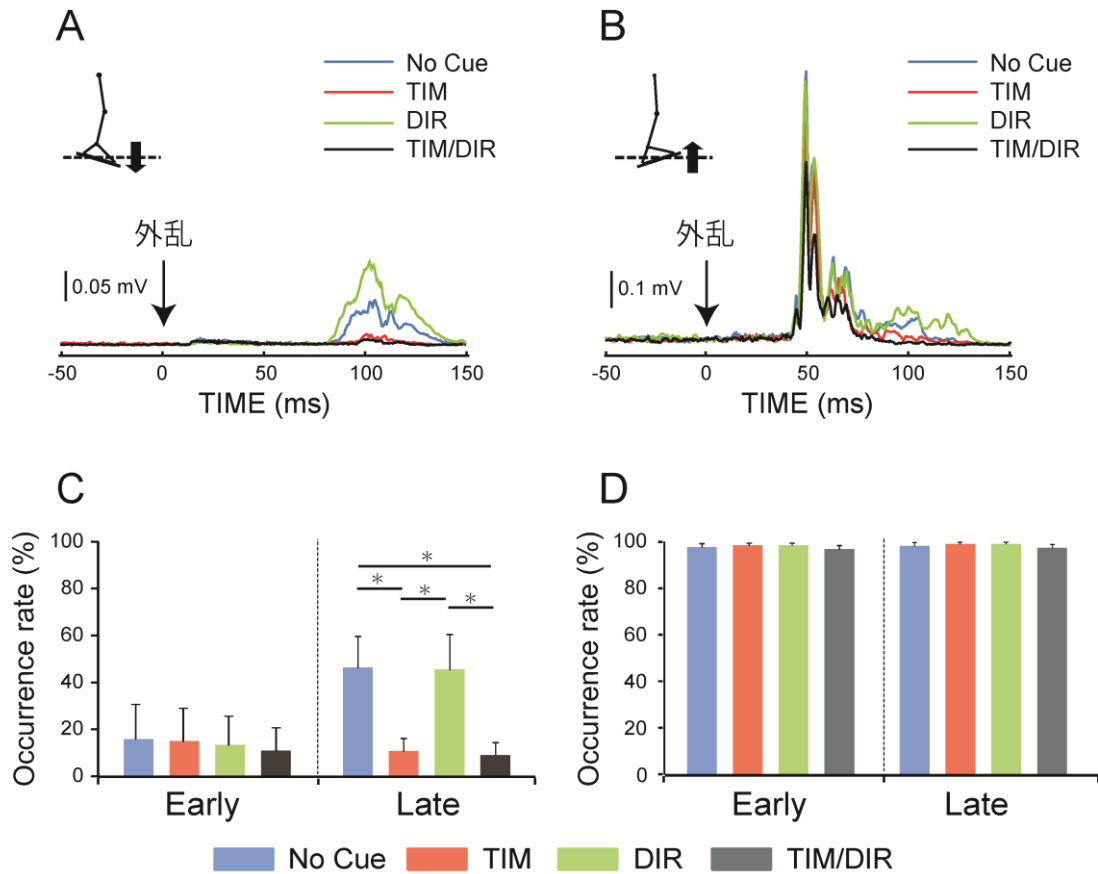


図 3-4 背臥位での前脛骨筋およびヒラメ筋伸張反射各成分の積分筋電値とその出現率

- A. 典型例における全試行の TA 伸張反射の加算平均波形
- B. 典型例における全試行の SOL 伸張反射の加算平均波形
- C. TA 伸張反射の各成分の出現率 D. SOL 伸張反射の各成分の出現率

背臥位では、立位と比較して TA 伸張反射応答は減弱する。その中で、立位と同様に、TIM および TIM/DIR 条件で積分筋電値および出現率ともに減少している。一方、SOL 伸張反射でのこのような条件間の相違はみられない。

については、TA 伸張反射応答の出現率が非常に低かったため、統計解析による比較は行われなかった。予測の効果に関して、実験 2 の結果は実験 1 の結果と同様であり、TA-Late は外乱発生の時間的予測の影響を強く受けることが明らかとなった。TA-Early については、1 名の被検者を除いて、反射の出現が観察できなかった(No Cue: 2.5%、TIM: 2.5%、DIR: 0.0%、TIM/DIR: 0.8%)。SOL については、実験 1 と同様に、積分筋電値および反射出現率ともに 4 条件間の有意差は認めなかった。実験 2 における両筋の背景筋活動は条件間で相違がみられなかった。また、潜時についても同様に、両筋、両成分について条件間の相違はみられなかった(表 3-1)。

#### 4. 考察

本研究の目的は、外乱の予測が筋伸張に由来する足関節の伸張反射応答に及ぼす影響を明らかにすることであった。我々は、時間的予測と空間的予測に焦点をあて、これらの単独および組み合わせ効果について、立位と背臥位の両姿勢の相違で検討した。その結果、時間的予測が可能な場合に、空間的予測の有無に関わらず TA の伸張反射応答後期成分の積分筋電値および反射出現頻度の減少が確認された。この効果は、立位・背臥位の姿勢の相違に関わらず認められ、立位姿勢の制御に特有の調節ではないことがわかった。一方、SOL については、TA のような時間的予測の効果は認められなかった。背景筋活動や外乱負荷前の関節角度の違いには条件間の相違を認めなかったことから、TA の変調は準備相における姿勢の変化に由来するものではないと考えられる。今回の実験では、実験の実施順序および外乱方位の順序を偏りなくランダムにしていることから、外乱への「慣れ」による反射応答の減少が結果に影響を及ぼすことはないと考えられる(Hansen et al 1988, Jackson et al 2009, Rothwell et al 1986)。結果をまとめると、①姿勢反応において、外乱の時間的予測は TA 伸張反射後期成分の調節に影響すること、②SOL と TA では予測の効果が異なること、③時



間的予測の効果は姿勢によらないこと、が明らかとなった。

#### (1) SOL と TA における時間的予測の効果の差異

TA と SOL の間でみられた時間的予測による変調の差異は、いくつかの先行研究の結果と類似するものであった。Nardone ら(1990)は、プラットフォームの傾斜および水平移動の外乱を負荷した際に上肢で手すりを支持させると、TA のみに応答の減少が見られることを報告している。これと同様に、Nakazawa ら(2009)の研究では、突然の床面の落下を外乱として TA の応答を観察すると、外乱前にカウントダウンを与えた条件や、指先で手すりに軽く触れる条件で同じく応答が減少することを明らかとしている。両研究とも、抗重力筋である SOL の応答には何ら変調を認めなかったことも共通する結果であった。このような筋間にみられる調節の差異は、各筋を支配する神経基盤の相違に帰するものであると考えられる。

TA と SOL の反射成分が異なる神経経路を経由している可能性があることは、潜時の比較から確認することができる。時間的予測の効果を受けた TA の後期成分は、潜時 80ms 以上の少なくとも一部の応答は、運動野からの下行路である皮質脊髄路が中継するものであると考えられる。SOL および TA の早期成分はそれぞれ潜時 43.2ms、45.4ms であり、Ia 線維由来の脊髄反射であると考えられ、SOL の後期成分 60.3ms は、先行研究の結果と比較しても運動野を経由する応答としては、やや短い潜時と考えられる(Taube et al., 2006)。一般に、SOL の応答は末梢神経からの情報に由来する脊髄神経機構での調節が優勢であると言われており(Armstrong 1988, Dietz 1992)、本研究の結果はこれを裏付けるものとする。一方、TA は短潜時成分の出現頻度が低く、本研究でも立位時の応答で 23.8%であった。この生理学的な背景として、経頭蓋磁気刺激を用いて運動野を刺激した場合、運動誘発電位を記録するために SOL では TA よりも強い刺激強度と高い脊髄運動ニューロンの事前興奮が必要であるとされている(Brouwer & Ashby 1992, Geertsens et al 2010)。このことは、TA で SOL よ

りも、皮質脊髄路を介した運動野から脊髄への促通性の連絡が強いことを示すものである。これらのことから、TAの後期成分は上位中枢からの連絡受け、時間的予測に対して鋭敏に反応した結果と考えられる。

## (2) 前脛骨筋における時間的予測の効果

外乱の時間的予測を扱う先行研究の多くは、上肢筋群を対象として随意課題を与えた場合の長潜時反射の変調について報告している(Rothwell et al 1980, Yamamoto & Ohtsuki 1989)。下肢筋群を対象とした数少ない研究では、立位時の外乱応答のみを対象としてきたが、今回の研究では、立位に加え背臥位での検証も行い、時間的予測の効果が立位と背臥位の両姿勢で類似することを観察した。

まず、機能的な面から考察すると、TAの伸張反射応答および出現頻度の減少は、今回の底屈外乱に対して姿勢を維持するために適当な変調であったと思われる。それは、足関節底背屈のプラットフォーム傾斜の外乱負荷時には、TAの強い反射応答は平衡維持にとって、むしろ阻害要因になると考えられるためである(Chong et al., 1999; Nashner et al., 1976)。また、外乱の大きさが予測できない場合には、より大きな外乱を見積もってTA伸張応答のサイズを事前に設定しているように(Beckley et al., 1991)、外乱負荷のタイミングが不確定な場合にも、応答のゲインを事前に大きく設定していると考えられるかもしれない。いずれの場合にしても、今回みられたTA伸張反射応答の減少は、立位の維持を達成するために適切な調節が行われた結果であると解釈できるだろう。

また、反射応答に影響する要因について考慮すると、伸張反射に重畳する驚愕反射の応答成分が、事前のタイミング情報によって減少しているということも考えられる。突発的な外乱負荷に伴う転倒恐怖や驚異といった心理的要因は、反射応答を増大することが報告されている(Carpenter et al., 2004; Hansen et al., 1988; Haridas et al., 2006)。仮に、外乱負荷の時間的な不確定性がこのような心理的变化を惹起するとすれば、姿勢の相違に関わらず、時

間的予測が可能な状況で伸張反射応答が減少することを説明するものかもしれない。

また、いくつかの研究では、潜時 80-90ms の TA 伸張反射応答は、type II 線維由来の成分であることが示唆されている(Corna et al 1995, Schieppati & Nardone 1997)。潜時の長い反射成分には皮質を介した回路に加え、多シナプス反射を介した脊髄の回路に由来する応答の成分が含まれるとの説もある。Corna ら(1995)は、この反射成分を中継する type II 線維は、皮質由来の下行性抑制系の影響を受けるとし、これが Ia 線維由来の反射成分との相違をもたらしていることを考察している。経頭蓋磁気刺激で下行性抑制系を賦活した検証では、長潜時伸張反射の振幅が TA において減少することも報告されている (van Doornik et al., 2004; Zuur et al., 2004)。したがって、この経路を介して、時間的予測による TA 伸張反射の減少が生じていることいえることも想定可能と考える。

### (3) 空間的予測による伸張反射への影響

時間的予測とは対照的に、外乱の方位に関する空間的予測は、TA と SOL 伸張反射に影響を及ぼさなかった。時間的予測と組み合わせた場合にも、相乗・相加効果は認められず、時間的予測単独と同様であった。この結果は、Diener ら(1991)の報告と一致しており、彼らは姿勢外乱に先立って視覚的な事前情報を与えた場合でも、伸張反射の潜時および積分筋電値ともに有意な変化を確認することはできなかった。姿勢外乱によって誘発される筋活動応答は、それぞれの外乱方位に応じた筋活動パターンをプログラムしている(Carpenter et al 2004, Moore et al 1988)。各筋の空間的・時間的な活動パターンが、上位中枢からの影響を受けず感覚入力のみから頑健に制御されているのであれば、空間的予測が影響を及ぼさないことも理解できる。除脳ネコにおいても、健常ネコと同様に、外乱の方位に応じた筋活動応答のチューニングカーブが描けることもこれを支持する知見と考えられる(Honeycutt et al 2009, Musienko et al 2012)。

加えて、本実験で採用した実験手法も今回の結果に影響したかもしれない。今回の研究

では、参加者に実験 1 において立位の維持を、実験 2 において、受動的に外乱を受けることを指示した。この課題要求では、外乱方位に関わらずあらかじめ最終的な目標の設定が可能である。つまり、目標の設定が外乱方位に依存しないため、この予測が効果を持たなかったのかもしれない。また、今回の実験では、外乱直前の姿勢を同一に保つことを指示したが、もし事前の予備的な姿勢調節を許可した場合には、当然ながら、空間的予測は伸張反射に影響を与える可能性は高い。これらの実験条件を整理することも、今後の研究の展開として考えられるだろう。

## 5. 小括

本研究の結果は、姿勢外乱に対する時間的予測によって、前脛骨筋伸張反射応答の中・長潜時成分(TA-Late)の積分筋電値および反射出現率が減少することを示した。これは、外乱方位の予測の有無に関わらず認められ、また、姿勢の違いの影響を受けない頑健な調節であることが確認された。これらの結果は、TA が予測によって強く調節される筋であることを示唆しており、外乱発生タイミングの時間的要因が、同筋の伸張反射の調節に重要であることを明示する。

前述したように、このような TA 伸張反射応答を調節する神経基盤として、一次運動野から脊髄運動ニューロンを連絡する皮質脊髄路は重要な候補の 1 つである。近年、同経路は、明らかな姿勢反応を伴わない場面でも立位の調節に貢献していることが報告されており、特に、姿勢が不安定となる場面で閾値下に興奮性を増大させていることが知られている。このような興奮性の調節が、不意のバランスの乱れに備えるためのものであれば、今回の研究で TA 伸張反射に認められた調節と同様に、同経路も時間的予測の影響を強く受けると推察できる。またこの場合、この変調は予測情報の付与にともなって、その準備相から影響をおよぼすと考えられる。次章では、皮質脊髄路に注目し、TA と SOL においてこの経路

が、外乱の予測に応じてどのように調節されるかを検証する。

## 第4章

### 研究II：外乱の時間的予測による足関節底背屈筋の 皮質脊髄路興奮性の調節

#### 1. 諸言

研究Iでは、外乱に対する時間的予測によってTA伸張反射の積分筋電値および出現頻度が減少することを示した。この変調を認めたTAの反射成分は、潜時85 - 95 msにあたり、皮質を含めた領域からの投射を想定しうるものと考えられた。次の研究では、候補となる神経経路の中から、運動野と脊髄運動ニューロンを直接連絡する皮質脊髄路に注目し、時間的予測との関連を調べた。

皮質脊髄路は、TAおよびSOLの長潜時反射を中継する経皮質ループの一部であり (Taube et al., 2006; Zuur et al., 2009)、この成分の柔軟な調節を支持する神経基盤の1つと考えられる。近年では、姿勢反応時だけでなく、明らかな筋活動の増大を伴わずとも立位環境の変化に応じて、その興奮性を増減していることが報告されている (Solopova et al., 2003, Tokuno et al., 2009)。たとえば、不安定板上での立位保持のように、姿勢動揺が増大する場面では、安静立位と比較して同経路の興奮性は増大し (Solopova et al., 2003)、また逆に、支持台にもたれかかり姿勢が安定する条件では減少する (Tokuno et al., 2009)。つまり、足関節底背屈筋の皮質脊髄路は、刻々の感覚フィードバック情報によって、随時、その興奮性が調節されていると考えられる。

このような皮質脊髄路に対する調節が、閾値下で行われていることに考慮すると、姿勢の不安定性に応じた同経路の興奮性上昇は、不意に生じうる姿勢動揺に対応するための予備的な調節と捉えることができるかもしれない。仮にそうであるならば、姿勢外乱を明示

する場面では、同経路の興奮性は外乱に先行して事前に増大すると考えられる。同時に、研究Ⅰでみられた時間的予測による長潜時反射の変調に、同経路が関わっているのであれば、外乱のタイミング情報を付与した場合には、この調節はより明確な興奮性の変化をもたらすと推察される。

本章では、立位の姿勢反応を調節する経路の一つとして、足関節底背屈筋の皮質脊髓路に着目し、同経路の興奮性が姿勢外乱に対して調節されるか、また、時間的予測によってこの経路がさらなる調節をうけるかを検証した。さらに、本研究では、これが予測に基づく調節であることを裏付けるための追加実験を行った。事前情報に基づいてそれぞれの試行の実験条件に見合った応答が得られるかを明らかにすることで、予測の影響と予測以外の要因による影響との鑑別を試みた。

## 2. 方法

### (1) 対象

実験の参加者は、健常成人男性 15 名(27.1±1.7 歳)で、明らかな整形外科的および神経学的な疾患の既往のない者を対象とした。15 名の参加者のうち 6 名(30.2±0.2 歳)が実験 2 に、9 名(29.7±1.7 歳、171.1±2.1cm)が実験 3 に参加した。実験は、ヘルシンキ宣言に基づき行われ、十分な説明の上、実験参加への同意が書面にて得られた方を対象とした。本実験は、東京大学大学院倫理審査委員会および国立障害者リハビリテーションセンター倫理審査委員会の承諾を得て行った。

### (2) 実験装置および課題

本研究では、外乱に先行する皮質脊髓路の予備調節について検証するために、経頭蓋磁気刺激装置(Magstim Co., Magstim-2000, UK)を用いて、TA および SOL の運動誘発電位

(Motor-evoked potential: MEP)を計測した。姿勢外乱には、3自由度を持つ6軸モーションプラットフォームシステム(Motion base-MB150, COSMATE)を用いた。本研究では、このプラットフォームを、水平面上に前方 6cm、25cm/sec の速度で並進移動させる動作を外乱として採用した。

参加者には、プラットフォームに固定した床反力計(Kyowa, Japan, サンプリング周波数 4kHz, 10Hz ローパスフィルター)上で立位を維持するように指示した。足部の初期位置を任意に決定した後、同位置をテープおよびマーカでトレースして、実験を通じて一定の足部のポジションを維持するよう説明した。さらに、予測される外乱に先行して意図的に頭部や四肢を動かさないように指示し、実験中は 1.5m 前方のモニターを注視するように説明した。モニターには、オンラインで算出した足圧中心動揺(Center of Pressure: COP)を投影し、これをフィードバック情報として、試行間でできるだけ同一の姿勢を保つように説明した。実験に先立ち、安静立位中の床反力を計測して、ターゲットとなる COP 位置を決定した。また、外乱に対して定常的に応答できるように、10 回の練習試行を行った。全参加者ともに、この練習試行によって同一位置に足部を保った状態で、外乱に抗して立位を維持できるようになったことを確認した。

### (3) 筋活動

表面筋電計を用いて、右 TA および SOL の筋活動を記録した。双極誘導による銀-塩化銀電極を各筋の筋腹に 1.5cm 離して貼付し、さらに、バンデージを薄く巻いて電極およびリード線を保護した。筋電図信号は、増幅器(日本光電、MEG-6108)を用いて 1000 倍に増幅した後、アナログ-デジタルコンバーター(PowerLab, ADINSTRUMENTS, サンプリング周波数 4000Hz)で集録した。被検者間で筋電図信号を標準化するために、腓骨神経および後脛骨神経に対する電気刺激(1 ms 矩形波)によって、TA および SOL のそれぞれの M-max を計測した。



#### (4) 経頭蓋磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation: TMS)

皮質脊髄路興奮性を検証するために、経頭蓋磁気刺激装置を用い、直径 110mm コーンコイルで左運動野に対する単発の磁気刺激を行った。座位で TA の応答が最も大きく誘発可能な最適部位(hotspot)を同定した後、安静立位中の運動誘発電位の運動閾値(MT: Motor Threshold)を決定した。本研究では、10 回の刺激中に 50 $\mu$ V 以上の応答が 5 回誘発できる刺激強度を MT と定義した。全参加者で、同部位の刺激によって、右 TA および SOL の運動誘発電位の計測が可能であった。全試行を通して同一箇所を刺激できるように、頭部上に hotspot の位置をマーカーペンで記載した上で、さらに、カスタムメイドのコイル定位装置を用いて、実験中オンラインで刺激位置を確認した。定位装置は、三次元動作解析装置 (OptitrackV100:R2, Natural point Inc., U.S., サンプリング周波数 100Hz)で集録した頭部座標およびコイル座標から、hotspot とコイルの変位を算出するものであった。そのため、あらかじめ被検者の頭部および TMS コイルにそれぞれ 3 か所計 6 か所の反射マーカーを貼付し、被検者の頭部とコイルの相対位置を計測した。検者はモニター上に提示されたコイル座標を確認して、最初に同定した hotspot 位置に合わせて各試行コイル位置を決定した。なお、TMS を操作する検査者は 1 名で統一し、検査者の相違による影響に配慮した。

実験 1 および実験 2 では、刺激-応答曲線から皮質脊髄路興奮性を検証するために、運動閾値の 80%から 130%まで 10%ごとに 6 段階の刺激強度を設定した。各刺激強度で 10 試行ずつ行い、刺激強度の実施順番はランダムとした。実験 3 では、実験条件を追加したため、試行する刺激強度を削減し、長時間の実験に伴う被検者の疲労の影響に配慮した。そのため、この実験では、TMS 強度は 4 強度(100%MT ~ 130%MT)に設定した。実験 1、2 と同様に、各刺激強度で得られた MEP から刺激-応答曲線を描写した。外乱試行における TMS のタイミングは、外乱負荷の 50ms 前とした。外乱負荷、TMS、COP フィードバックのタイムスケジュールは LabVIEW software (National Instruments, Japan)で管理し、試行ごとに相違のないように配慮した。図 4-1 にトライアルのタイム・コースを示した。

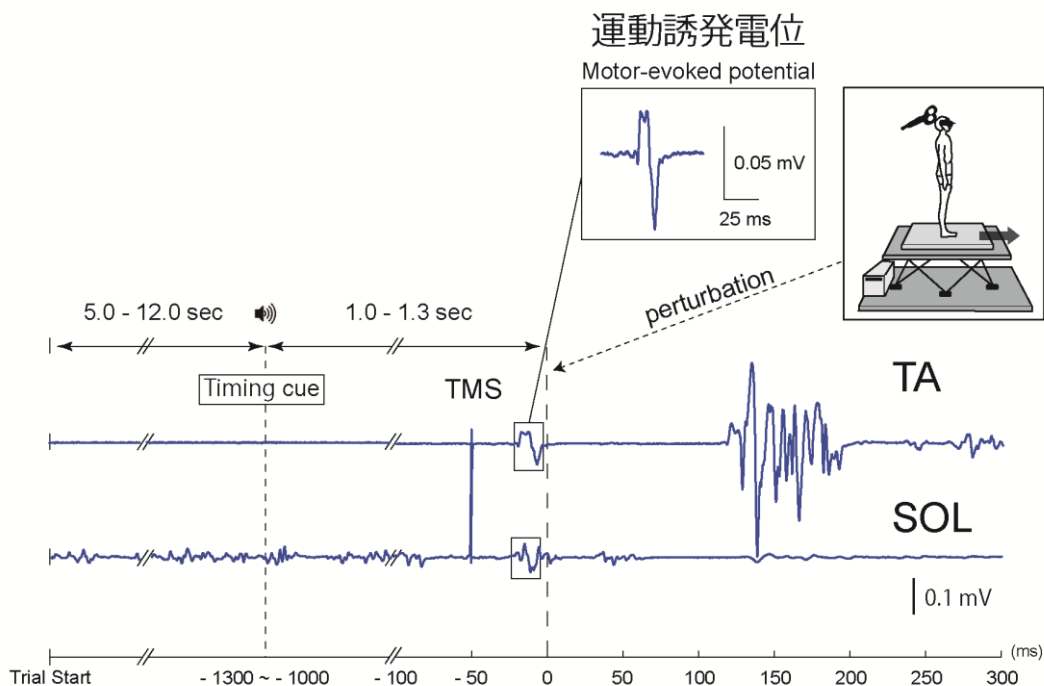


図 4-1 トライアルのタイム・コース

外乱の印加タイミングを 0ms として表記している。TMS は外乱の 50ms 前とした。Cue 条件では外乱前 1.0-1.3 秒前に音の合図を与え、外乱発生の予測が可能となるようにした。

#### (5) 実験条件

本研究では、以下の 3 つの実験を行った。両実験は、疲労の影響に配慮し、必ず別日に実施することとした。図 4-2 に 3 実験の実験条件と、各セットの実験デザインを図示した。

##### 実験 1: 外乱予測が前脛骨筋およびヒラメ筋皮質脊髓路の興奮性に及ぼす影響

姿勢外乱が負荷される前の準備相に、単発の TMS を行い、TA および SOL 運動誘発電位を計測した。実験条件は、3 条件を設定し、①外乱を加えない静止立位条件(No perturbation)、②外乱を負荷するがタイミング情報を与えない条件 (No cue)、③外乱負荷前にタイミング情報を与える条件 (Cue)、とした。本研究では、この 3 条件をそれぞれ単独で行うブロック・デザインを採用した。

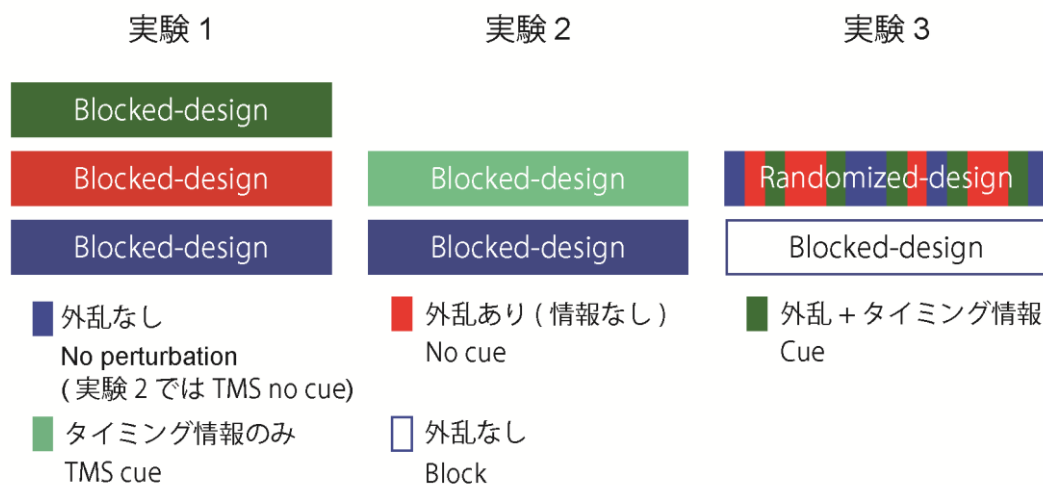


図 4-2 各実験で実施した実験条件および各セットのデザイン

実験 1、2 ではすべてのセットを単独の条件のみで構成した。実験 3 では、3 つの実験条件をランダム化したセットを含んだ。

TMS は、外乱を加える No Cue 条件および Cue 条件では、外乱負荷の 50ms 前とした。Cue 条件では、タイミング情報として外乱負荷 1.0 ~ 1.3 秒前に警告音を与えた。No perturbation 条件では、他の条件とインターバルが同程度になるように調整し、TMS を行った。試行のインターバルは 10 ~ 20 秒の間でランダムに設定した。各条件で異なる刺激強度を用いて 6 セット行い、1 セットは 10 試行とした(3 条件×6 強度×10 試行)。実験条件および刺激強度の順序はランダムにし、順序効果が生じないように配慮した。

#### 実験 2: 立位時の TMS に対する時間的予測の影響

立位時に運動閾値を超える強い強度で TMS を行うと、誘発された筋活動によって不可避に姿勢の動揺が観察される場合がある。筆者は、これが皮質脊髄路の興奮性変化に影響している可能性を除外するために、外乱を加えない状況で、タイミング情報が皮質脊髄路興奮性に及ぼす影響を検討した。すなわち、①TMS 前のタイミング情報なし条件(TMS no cue)、②タイミング情報あり条件(TMS cue)、の 2 条件を設定し、条件間の刺激-応答曲線の違い

について検討した。

実験3: 実験条件のランダム化が前脛骨筋およびヒラメ筋皮質脊髄路興奮性の調節に及ぼす影響

実験Ⅰで採用した3条件(①No perturbation、②No Cue、③Cue)の順番をランダム化して行うランダム・セッションと、④No perturbation 条件のみを行うブロック・セッション(Block)を設けた。実験Ⅰと同様に、Cue 条件では、外乱負荷前 1.0 ~ 1.3 秒前にタイミング情報として警告音を与えた。また、この実験では、試行開始時に3種類の音合図(①低音、②高音連続音、③高音弾発音)を与えることで、次のトライアルがいずれの条件にあたるかを教示した。なお、実験の開始に先立ち、開始音と実験条件の関係について十分に理解できるまで練習を行った。各条件1セット10回の試行とし、それぞれ異なる4強度のTMSを用いて実施した。それぞれの刺激強度で、ランダム・セッション2セット、ブロック・セッション1セットを実施した(10試行×3セット×4強度)。なお、セッションおよび刺激強度の順序はランダム化して行った。

#### (6) 解析

それぞれのMEPに対して、刺激から40ms後までに出現するEMG波形のpeak-to-peak amplitudeを算出した。MEP振幅と刺激強度の関係を評価するために、すべての被検者で刺激-応答曲線を描出した。前述したように、実験1、2では最も弱い刺激強度を80%MTに設定し、安静立位維持の閾値下にあたるレベルから、MEPを計測した。それぞれの刺激強度毎に平均振幅を計算し、各データポイントに対する線形回帰によって得られた傾き(スロープ)を、刺激-応答曲線のゲイン値として評価した。また、閾値上の刺激強度(100% - 130MT)については、条件間でMEP平均値を比較した。

さらに、実験Ⅰでは、時間的予測の影響を検討するために、No cue 条件と Cue 条件に対

して、No perturbation 条件で標準化した変化量を比較した。それぞれの刺激強度における No perturbation 条件の平均値を用いて、各条件各試行の MEP 振幅を除し、これを MEP ratio と定義した。実験 3 では、標準化に用いる値を各 TMS 強度の Block 条件の平均値とし、同様に他条件の MEP の変化量を比較した。

また、実験 1 では解析に先立ち、各刺激強度で MEP 応答の正規性をジャック・ベラテストで確認した。その結果、全被検者の平均で TA-MEP で 4.0%、SOL-MEP で 11.0% のデータで非正規であった。そこで、外れ値をノンパラメトリックの手法(三分位+四分位間隔×1.5 以上、一分位+四分位間隔×1.5 以下)で定義し、除外した。さらに、各セットの最初の TMS のトライアルは MEP が高く出る傾向があることが知られているため、あらかじめこれを除外した。背景筋活動(Background EMG activity: BGA)として、TMS 前 50ms 間の筋活動の Root-Mean square を求め、これを条件間で比較した。BGA が全試行の平均値±2SD を超えるトライアルは解析に含めず除外した。実験 2、3 でも上記の手法を採用し、同一のデータの前処理を行った。その後、すべての MEP を M-max で正規化し、セット内の平均値を扱った。さらに、MEP の応答量については、peak-to-peak amplitude による振幅の算出以外に、全波整流後の積分筋電値を用いた値も使用して、同様の計算を行った。その結果、peak-to-peak amplitude で計算した結果と同様であったため、結果には後者をのみを示した。

先行研究において、立位時の MEP は、TMS 時の前後スウェー方向が皮質脊髓路興奮性に影響を及ぼす可能性が示唆されている(Tokuno et al., 2009)。そのため、これに配慮して、実験 1 では前後スウェーごとに 2 グループに区分し、各グループの MEP 応答を比較した。スウェー方向の同定は、TMS50ms 前の平均 COP 速度の正負で定義した。それぞれのグループで、刺激-応答曲線のスロープ、100%MT 以上の MEP 振幅および BGA を各グループ間で比較した。

### (7) 統計

刺激-応答曲線のスロープについて、3水準の外乱情報(No perturbation, No cue, Cue)の要因に対して繰り返しのある一元配置分散分析を施した。実験1では、TMS時のCOP前後方向で分けられた2群の刺激-応答曲線のスロープに対して、3水準の外乱情報×6水準の刺激強度×2水準のCOP前後方向による繰り返しのある三元配置分散分析を施した。また、運動閾値上の刺激強度(100%MT - 130%MT)のMEPに対して、3水準の外乱情報×4水準の刺激強度による繰り返しのある二元配置分散分析を行った。実験2については、2条件(TMS no cue, TMS cue)間のスロープの相違を、t検定によって検討した。

また、実験1および実験3では、MEP ratioの比較のために、3水準の外乱情報×6水準の刺激強度による繰り返しのある2元配置分散分析を施した。BGAについても同様に、3水準の外乱情報×6水準の刺激強度による繰り返しのある二元配置分散分析を用いて検定した。

分散分析で主効果が認められた場合には、ボンフェローニ法を適用した多重比較を行った。交互作用については、有意であった場合にのみ記載した。有意差の判定を $p < 0.05$ と定義し、すべての結果は、 $\text{平均値} \pm \text{標準誤差}$ で示した。

## 3. 結果

### (1) 外乱予測がTAおよびSOL皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響(実験1)

全被検者で転倒などのトラブルはなく、すべての実験を完遂した。BGAは、二元配置分散分析の結果、TAでは両要因に主効果を認めなかった(外乱情報;  $F_{1,113.0} = 0.56$ ,  $p = 0.47$ , 刺激強度;  $F_{2,113.0} = 1.03$ ,  $p = 0.33$ , 平均値 No perturbation:  $2.83 \pm 0.34 \mu\text{V}$ , No Cue:  $2.80 \pm 0.23 \mu\text{V}$ , Cue:  $2.30 \pm 0.29 \mu\text{V}$ )。一方、SOLでは刺激強度について主効果を認めたものの、外乱情報について主効果はみられなかった(外乱情報;  $F_{2,026.0} = 0.73$ ,  $p = 0.73$ , 刺激強度;  $F_{5,065.0} = 3.41$ ,  $p$

< 0.05, 平均値 No perturbation:  $19.62 \pm 0.46 \mu\text{V}$ , No Cue:  $23.68 \pm 0.29 \mu\text{V}$ , Cue:  $19.62 \pm 0.52 \mu\text{V}$ ).

そのため、条件間の MEP 振幅の違いに、BGA の影響はなかったと考えられた。BGA と MEP の外れ値として除外された試行は、TA-MEP で 6.2%、SOL-MEP で 5.3%であった。全被検者で平均した運動閾値の TMS 強度は、最大出力の 51%であった。なお、MEP の潜時については、全条件で有意差が認められなかった(TA-MEP: No perturbation-  $35.9 \pm 0.6 \text{ ms}$ , No cue- $34.9 \pm 0.5 \text{ ms}$ , Cue- $34.7 \pm 0.6 \text{ ms}$  / SOL-MEP: No perturbation- $37.9 \pm 0.6 \text{ ms}$ , No cue-  $38.0 \pm 0.6 \text{ ms}$ , Cue- $38.6 \pm 0.8 \text{ ms}$ )。

代表例の MEP 波形と、全試行の MEP ratio を図 4-3 に示した。さらに、図 4-4 には別の 1 名の加算平均波形を示した。MEP 振幅は、TMS 強度が高くなるほど増大していることが確認できた。TA-MEP は、No Cue および Cue 条件で No perturbation 条件よりも増幅する傾向がみられた。一方、SOL-MEP では、TA-MEP のような著明な変化は認めず、条件間で振幅はほぼ同等であった。

全被検者の刺激-反応曲線のスロープを条件間で比較すると、TA-MEP で主効果を認め、事後解析では、No Cue および Cue 条件で No perturbation 条件よりも有意に高値を示した(図 4-5)。一方、No Cue および Cue 条件については、スロープに統計学的な相違は認められなかった(No perturbation,  $0.023 \pm 0.004$  vs No Cue,  $0.042 \pm 0.007$ ,  $p = 0.01$ , No perturbation,  $0.023 \pm 0.004$  vs Cue,  $0.050 \pm 0.009$ ,  $p = 0.01$ )。SOL-MEP については、刺激-反応曲線のスロープに条件間の相違はみられなかった( $F_{1,33} 18.1 = 0.31$ ,  $p = 0.83$ )。なお、回帰直線の適合度は、両筋とも十分に高い値であることを確認した(TA 平均  $R^2 = 0.86$ ; SOL 平均  $R^2 = 0.82$ )。

同様に、閾値レベル以上(>100%MT)の MEP 振幅に対して外乱情報および刺激強度について 2 元配置分散分析を適用した結果、TA-MEP では両要因でともに主効果を認め(外乱情報;  $F_{2,26} = 12.89$ ,  $p < 0.001$ , 刺激強度;  $F_{1,33} 17.3 = 23.66$ ,  $p < 0.001$ )、事後解析では、No Cue および Cue 条件で No perturbation 条件よりも有意に高値を示した。No Cue および Cue 条件については、スロープの比較結果と同様に、有意差は認められなかった。また、SOL-MEP で、外乱情報

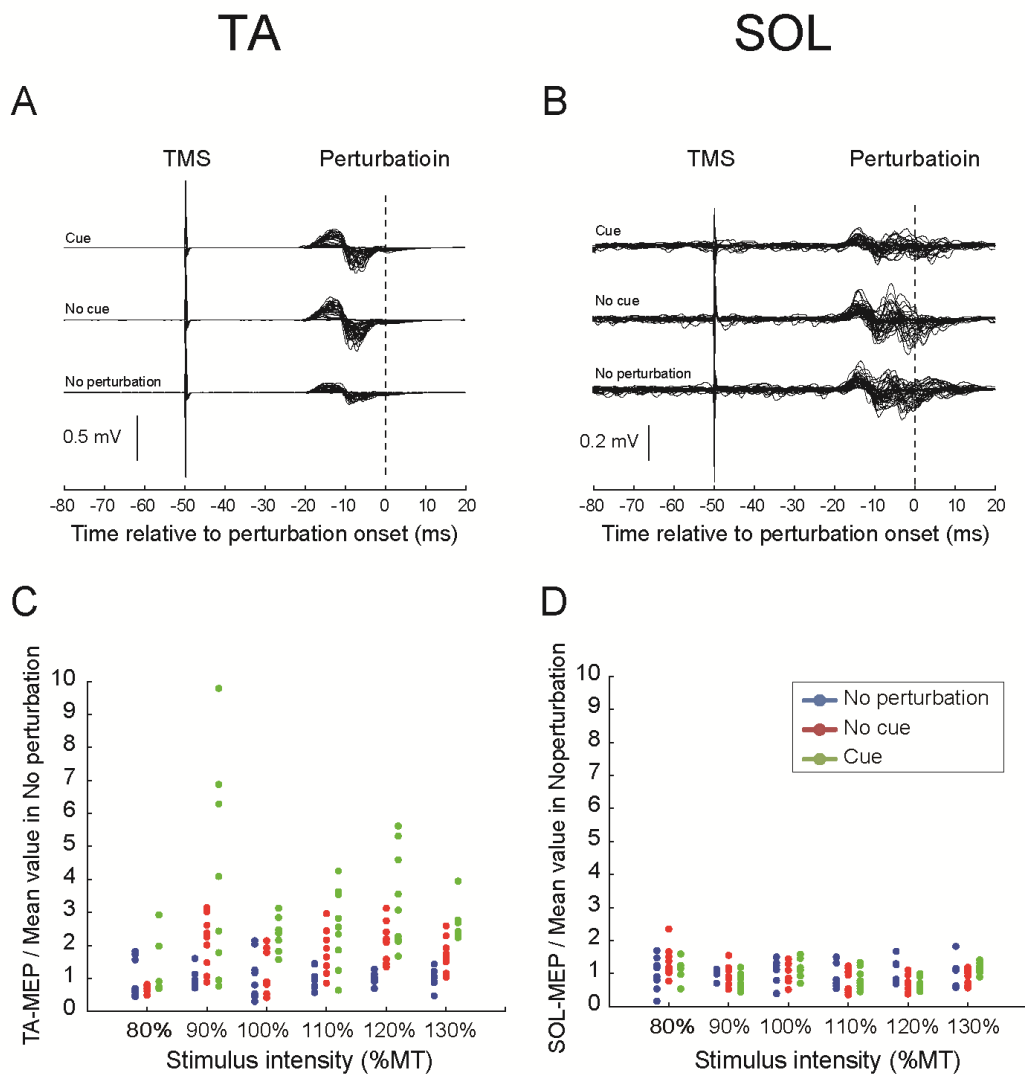


図 4-3 条件ごとの前脛骨筋(左段)およびヒラメ筋(右段)の運動誘発電位

- A. 典型例における全試行の TA-MEP の生波形
- B. 典型例における全試行の SOL-MEP の生波形
- C. 各刺激強度の No perturbation 条件の平均値で標準化した全試行の TA-MEP プロット
- D. 各刺激強度の No perturbation 条件の平均値で標準化した全試行の SOL-MEP プロット

TA-MEP は No perturbation 条件と比較して、No cue および Cue 条件で明らかな増大が認められる。一方、SOL-MEP については、条件間で変化が明瞭ではない。



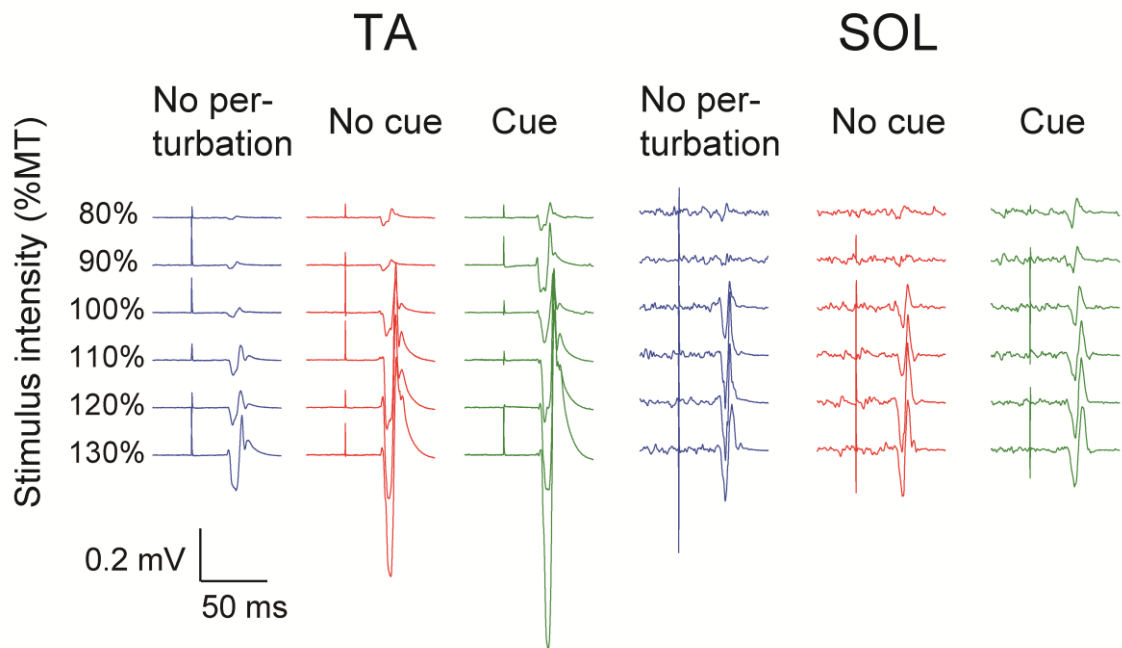


図 4-4 代表例 1 名の全セットの加算平均波形

図 4-3 とは異なる参加者の加算平均波形の例。この参加者でも、TA-MEP では No cue および Cue 条件で No perturbation 条件よりも増大している傾向が確認できる。一方、SOL-MEP では明らかな条件間の相違は認められない。また、両筋とも刺激強度が増すにつれて、MEP 振幅は増大している。

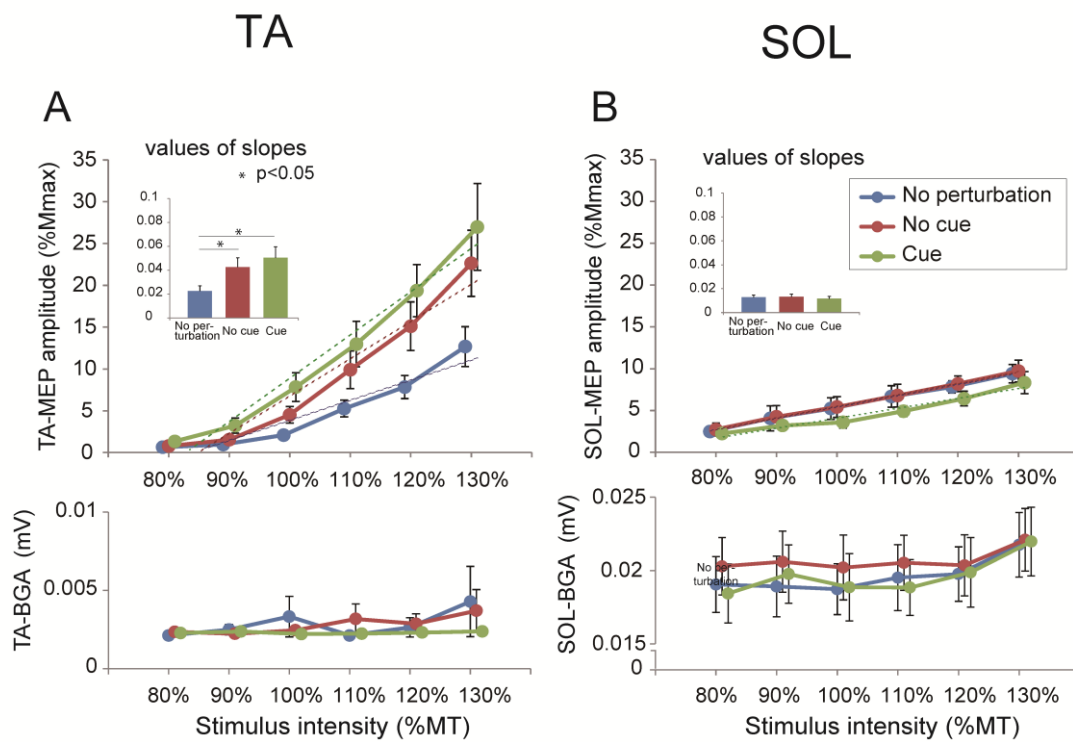


図 4-5 前脛骨筋およびヒラメ筋における刺激 - 応答曲線

A. TA の刺激-応答曲線の平均プロットおよびスロープ(上)と背景筋活動(下)

B. SOL の刺激-応答曲線の平均プロットおよびスロープ(上)と背景筋活動(下)

全参加者の平均プロットにおいても、TA-MEP では、曲線のゲインが No perturbation 条件よりも No cue および Cue 条件で大きいことが分かる。他方、SOL-MEP の平均プロットではその差が明らかではない。この条件間の相違は、背景筋活動の違いに由来するものではない。

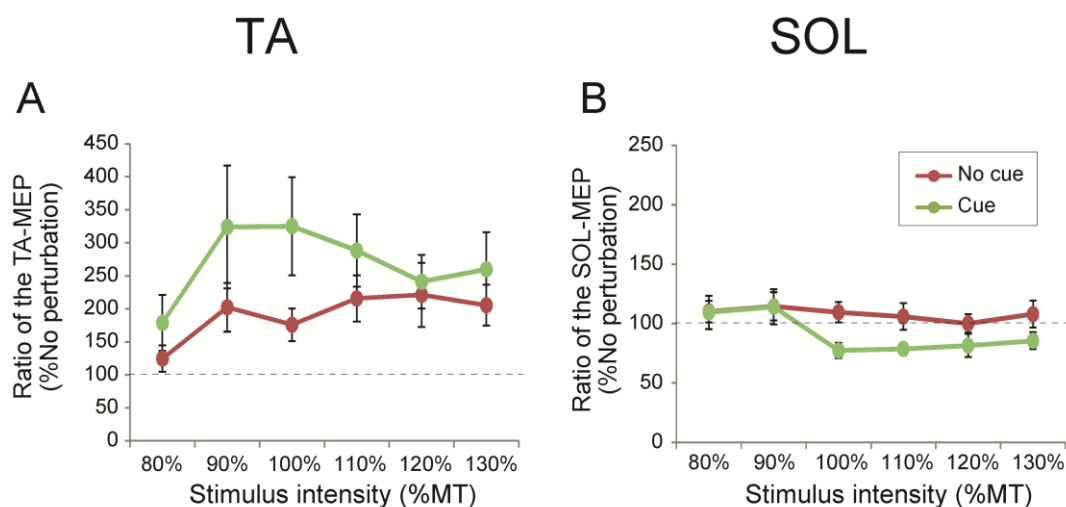


図 4-6 安静立位に対する両外乱条件の MEP 変化量

A. TA-MEP の No perturbation 条件に対する No cue および Cue 条件の変化量

B. SOL-MEP の No perturbation 条件に対する No cue および Cue 条件の変化量

両筋で条件の主効果を認め、TA では Cue 条件でより増大、SOL では Cue 条件より減少することを示している。

および刺激強度とともに主効果を認め(外乱情報;  $F_{2,26} = 11.45$ ,  $p < 0.001$ , 刺激強度;  $F_{1,91} = 24.86$ ,  $p < 0.001$ )、No perturbation 条件および No Cue 条件で、Cue 条件よりも有意に MEP 応答が大きかった(No perturbation vs Cue,  $p = 0.004$ , No Cue vs Cue,  $p = 0.003$ )。

また、MEP ratio については、両筋において外乱情報について主効果を認めた(TA-MEP, 外乱情報;  $F_{1,13} = 6.31$ ,  $p = 0.03$ , 刺激強度;  $F_{2,94} = 38.25$ ,  $p = 0.99$ ,  $p = 0.38$ , 外乱情報×刺激強度;  $F_{1,5} = 0.74$ ,  $p = 0.65$ , SOL-MEP, 外乱情報;  $F_{1,13} = 12.5$ ,  $p = 0.004$ , 刺激強度;  $F_{5,65} = 1.02$ ,  $p = 0.41$ , 外乱情報×刺激強度;  $F_{5,65} = 0.92$ ,  $p = 0.44$ , 図 4-6)。TA-MEP では Cue 条件で No cue 条件よりも有意に大きい変化量を示し、一方、ヒラメ筋では反対に Cue 条件で No cue 条件よりも有意に小さい値を示した。結果をまとめると、時間的予測が皮質脊髄路興奮性に及ぼす効果は、TA と SOL で相反していた。TA-MEP に関しては、時間的予測が与えられない条件でも、姿

勢外乱が想定される場合に、MEP 振幅が増大することが分かった。

さらに、TMS 時の COPCOP 前後方向による MEP の変調の違いについて検証したところ、全体の前方スウェーの割合は、それぞれ No perturbation 条件 53.1%、No cue 条件 50.6%、Cue 条件 56.7%、後方スウェーの割合は、それぞれ 46.9%、49.4%、43.3%であった。背景筋活動は、TA では 3 元配置分散分析の結果、前方・後方スウェー間での有意差は認めなかった(TA, 外乱情報;  $F_{1,01\ 5,05} = 0.78$ ,  $p = 0.42$ , 刺激強度;  $F_{1,03\ 5,13} = 0.99$ ,  $p = 0.37$ , COP 前後方向;  $F_{5,1} = 0.74$ ,  $p = 0.43$ )。一方、SOL では、COP 前後方向に関して主効果を認め、前方スウェー時に BGA が大きいことがわかった(SOL, 外乱情報;  $F_{1,88\ 9,38} = 1.54$ ,  $p = 0.26$ , 刺激強度;  $F_{2,32\ 11,60} = 1.83$ ,  $p = 0.20$ , COP 前後方向;  $F_{1,5} = 27.30$ ,  $p = 0.003$ )。TA および SOL の刺激-応答曲線については、両スウェー方向群で類似した曲線が確認できた。スロープについて、2 元配置分散分析を施したところ、先の結果を支持し、TA で外乱情報について主効果を認めた(外乱情報;  $F_{1,16\ 16,22} = 12.36$ ,  $p = 0.002$ , COP 前後方向;  $F_{1,14} = 0.002$ ,  $p = 0.97$ , 図 4-7)。事後解析の結果、No cue および Cue 条件で No perturbation 条件よりも有意に大きかった(No Cue vs No perturbation,  $p=0.008$ , Cue vs No perturbation,  $p=0.008$ )。スウェー方向については、主効果を認めなかった。そのため、スウェー方向に関わらず、TA-MEP は No cue および Cue 条件で、No perturbation 条件よりも有意に大きくなることがわかった。一方、SOL については COP 前後方向について主効果を認めた(外乱情報;  $F_{2,28} = 2.04$ ,  $p = 0.15$ , COP 前後方向;  $F_{1,14} = 10.03$ ,  $p = 0.007$ )。すなわち、SOL-MEP は前方スウェー時に、後方スウェーよりも大きくなることが示された。

## (2) 立位時の TMS に対する時間的予測の効果(実験 2)

実験 2 では、TA および SOL とともに BGA に条件間の有意な差は認められなかった(図 4-8、TA, 外乱情報;  $F_{1,5} = 0.84$ ,  $p = 0.40$ , 刺激強度;  $F_{1,46\ 7,30} = 1.25$ ,  $p = 0.32$ , TMS no cue:  $1.90 \pm 0.53$   $\mu\text{V}$ , TMS cue:  $1.83 \pm 0.31$   $\mu\text{V}$ , SOL, 外乱情報;  $F_{1,5} = 0.53$ ,  $p = 0.50$ , 刺激強度;  $F_{5,25} = 1.28$ ,  $p = 0.30$ , TMS no cue:  $12.66 \pm 0.40$   $\mu\text{V}$ , TMS cue:  $12.27 \pm 0.22$   $\mu\text{V}$ )。除外試行は、TA-MEP で全体の 4.4 %、

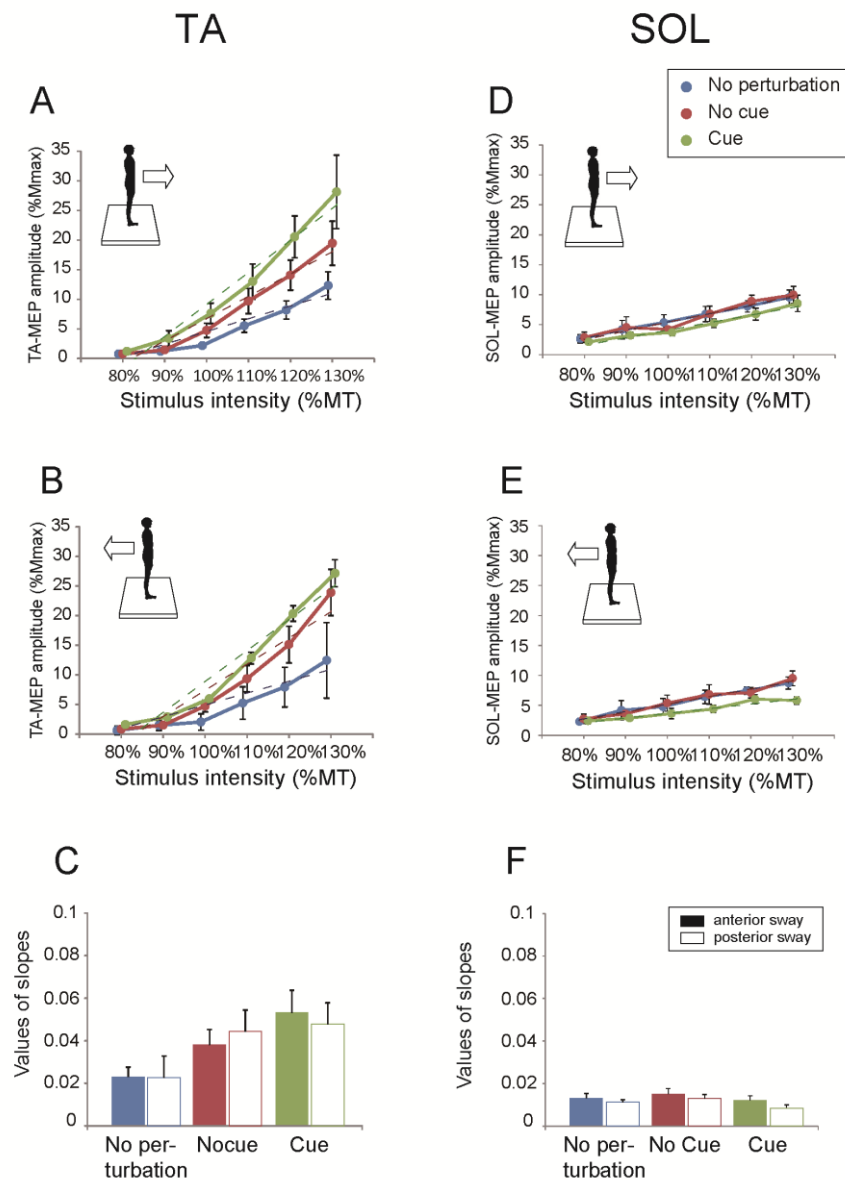


図4-7 TMS時のCOPの移動方向(前後)によるMEP振幅の比較

- A. TA-MEPの前方スウェー時の刺激-応答曲線
- B. TA-MEPの後方スウェー時の刺激-応答曲線
- C. TA-MEPの前方および後方スウェー時の刺激-応答曲線スロープの比較
- D. SOL-MEPの前方スウェー時の刺激-応答曲線
- E. SOL-MEPの後方スウェー時の刺激-応答曲線
- F. SOL-MEPの前方および後方スウェー時の刺激-応答曲線スロープの比較

TA-MEPでは、TMS時の前後スウェー方向の影響は認められない。SOL-MEPでは前方スウェー時に後方時よりも増大しているが、その差はわずかであることがわかる。

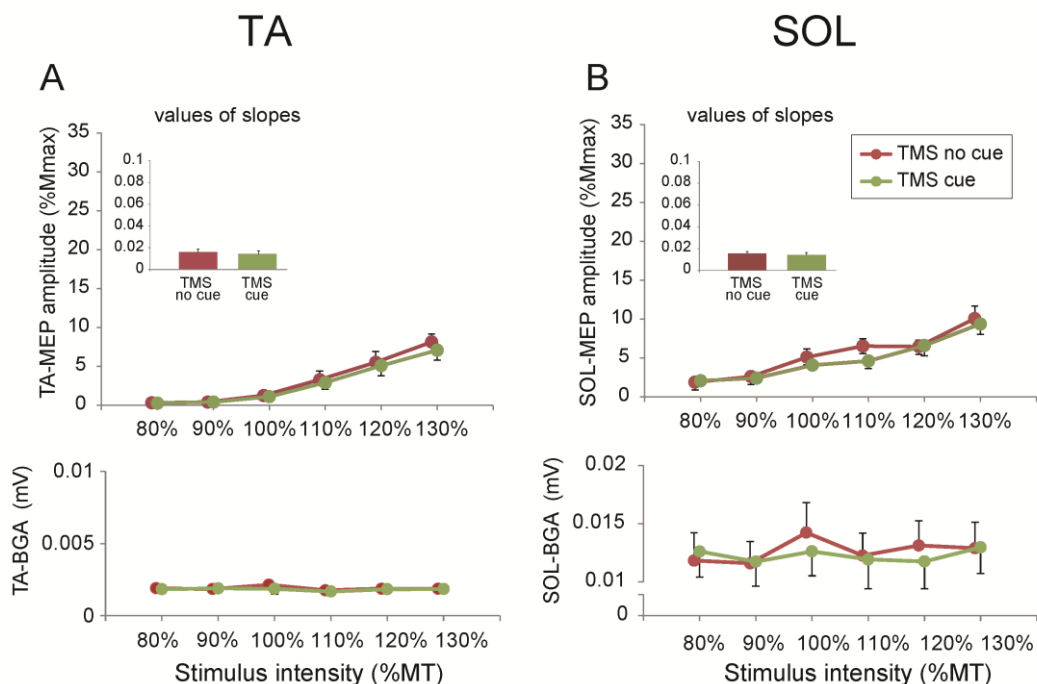


図 4-8 外乱を負荷しない状況で TMS 前のタイミング情報が

MEP 振幅におよぼす影響

- A. 警告音の有無による TA-MEP の刺激-応答曲線の比較
- B. 警告音の有無による SOL-MEP の刺激-応答曲線の比較

外乱が生じない場合には両筋で条件の主効果を認めず、TMS に先行する音合図は MEP に影響しない

SOL-MEP で 4.7%であった。MEP 振幅は、二元配置分散分析の結果、両筋ともに、外乱情報について主効果を認めなかった (TA-MEP, 外乱情報;  $F_{1,5} = 0.84, p = 0.40$ , 刺激強度;  $F_{1,46} = 7.30, p = 0.32$ , SOL-MEP, 外乱情報;  $F_{1,5} = 0.53, p = 0.50$ , 刺激強度;  $F_{5,25} = 1.28, p = 0.30$ , 図 4-8)。同様に、刺激-応答曲線のスロープについても、両筋ともに有意差は認められなかった (TA;  $t = 0.93, p = 0.40$ , SOL;  $t = 0.80, p = 0.46$ )。これらの結果から、TMS に先行するタイミング情報のみでは、皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響はないことがわかった。

## (3) 実験条件のランダムサイズが皮質脊髄路興奮性の調節に及ぼす影響(実験3)

TA、SOLともに背景筋活動に4条件間の有意差は認められなかった(TA, 外乱情報;  $F_{1.06, 8.51} = 1.14$ ,  $p = 0.32$ , 刺激強度;  $F_{1.13, 9.00} = 0.50$ ,  $p = 0.51$ , No perturbation:  $2.83 \pm 0.07 \mu\text{V}$ , No Cue:  $3.06 \pm 0.08 \mu\text{V}$ , Cue:  $3.11 \pm 0.06 \mu\text{V}$ , Block:  $3.47 \pm 0.27 \mu\text{V}$ , SOL, 外乱情報;  $F_{1.38, 11.05} = 1.11$ ,  $p = 0.39$ , 刺激強度;  $F_{3, 24} = 1.89$ ,  $p = 0.16$ , No perturbation:  $17.31 \pm 0.73 \mu\text{V}$ , No Cue:  $16.91 \pm 0.32 \mu\text{V}$ , Cue:  $17.13 \pm 0.66 \mu\text{V}$ , Block:  $18.64 \pm 0.27 \mu\text{V}$ )。前述した除外基準によって、解析対象外となったトリアルはTAで全体の3.1%、SOLで4.7%であり、実験1と同等の割合であった。

図4-9に1名の典型例について、TAおよびSOLの生波形、加算平均波形、各刺激強度のBlock条件の平均値で正規化した全トライアルのMEP ratioを示した。全被検者のデータに対して、二元配置分散分析を施した結果、実験1と同様に、TAでは外乱情報および刺激強度について主効果を認めた(TA, 外乱情報;  $F_{1.59, 12.69} = 22.10$ ,  $p = 0.008$ , 刺激強度;  $F_{3, 24} = 49.32$ ,  $p = 0.02$ , 図4-10)。事後解析の結果、TA-MEPはCue条件で他の条件よりも有意に大きいことがわかった (Cue vs No perturbation,  $p=0.008$ , Cue vs No Cue,  $p=0.03$ , Cue vs Block,  $p=0.003$ )。

一方、No cue条件とNo perturbation条件には有意な相違は認められなかった( $p=0.17$ )。Block条件と比較した場合、No cue条件およびNo perturbation条件の双方で有意差が認められた(Block vs No Cue,  $p=0.003$ , Block vs No Perturbation,  $p=0.02$ )。この結果を支持するように、TAでは刺激-応答曲線の傾きに対して一元配置分散分析において外乱情報について主効果を認めた(外乱情報;  $F_{3, 24} = 3.69$ ,  $p = 0.04$ , z 図4-10)。同様に、SOL-MEPの振幅にも主効果を認めた(外乱情報;  $F_{3, 24} = 4.79$ ,  $p = 0.009$ , 刺激強度;  $F_{1.57, 12.56} = 6.14$ ,  $p = 0.02$ )。しかしながら、刺激-応答曲線の傾きには条件間の相違は認められなかった(外乱情報;  $F_{1.47, 11.74} = 0.63$ ,  $p = 0.50$ )。刺激-応答曲線の直線回帰の適合度は、両筋とも高い値を示した(TA 平均  $R^2 = 0.87$ ; SOL 平均  $R^2 = 0.72$ )。

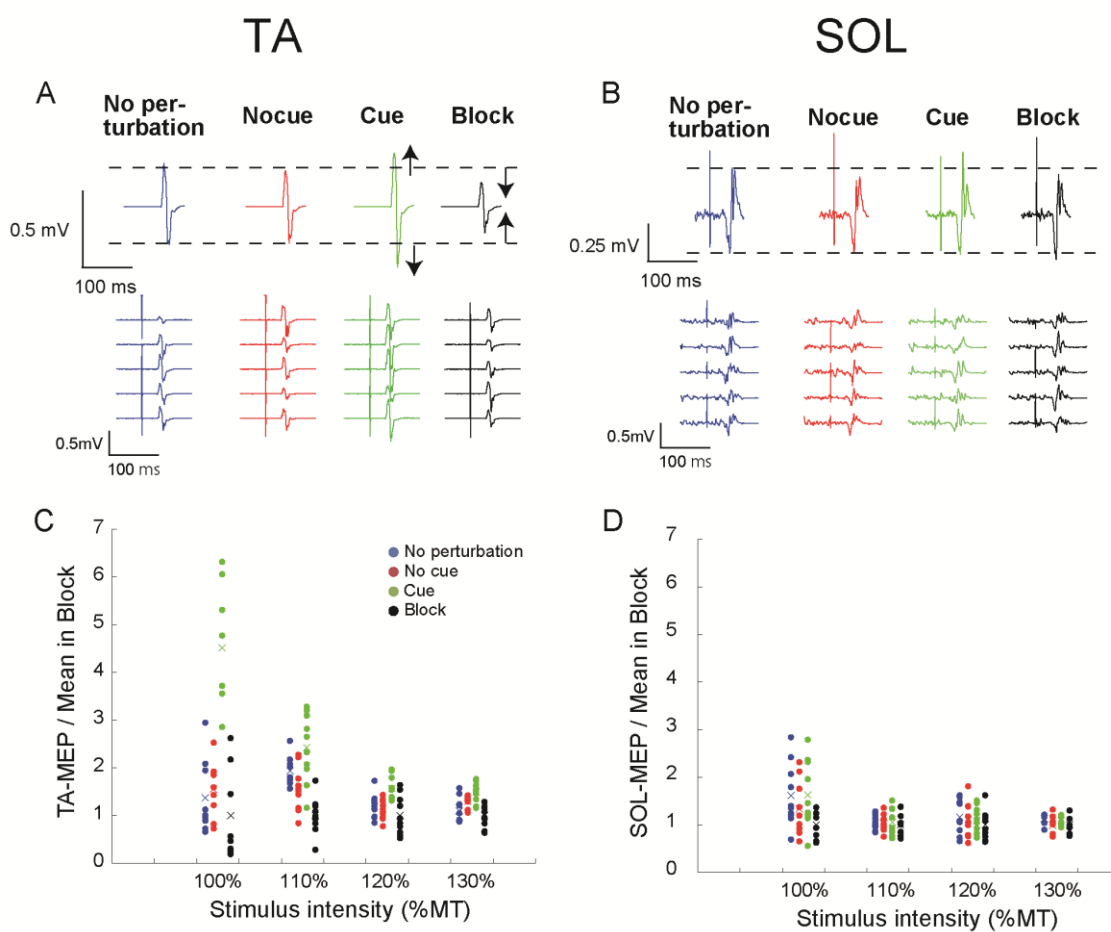


図 4-9 条件ごとの前脛骨筋(左段)およびヒラメ筋(右段)の運動誘発電位

- A. 典型例 1 名の TA-MEP の加算平均波形(上段、120%MT)と 5 試行の生波形(下段)
- B. 典型例の SOL-MEP の加算平均波形(上段、120%MT)と 5 試行の生波形(下段)
- C. 各刺激強度の No perturbation 条件の平均値で標準化した 1 名分の全試行 TA-MEP プロット
- D. 各刺激強度の No perturbation 条件の平均値で標準化した 1 名分の全試行 SOL-MEP プロット

TA-MEP は Block 条件で最も小さく、Cue 条件で最大となることがわかる。No cue 条件は同様に外乱が負荷されない Block 条件よりも大きい応答である。一方、SOL では TA のような条件間の明らかな相違は確認できない。



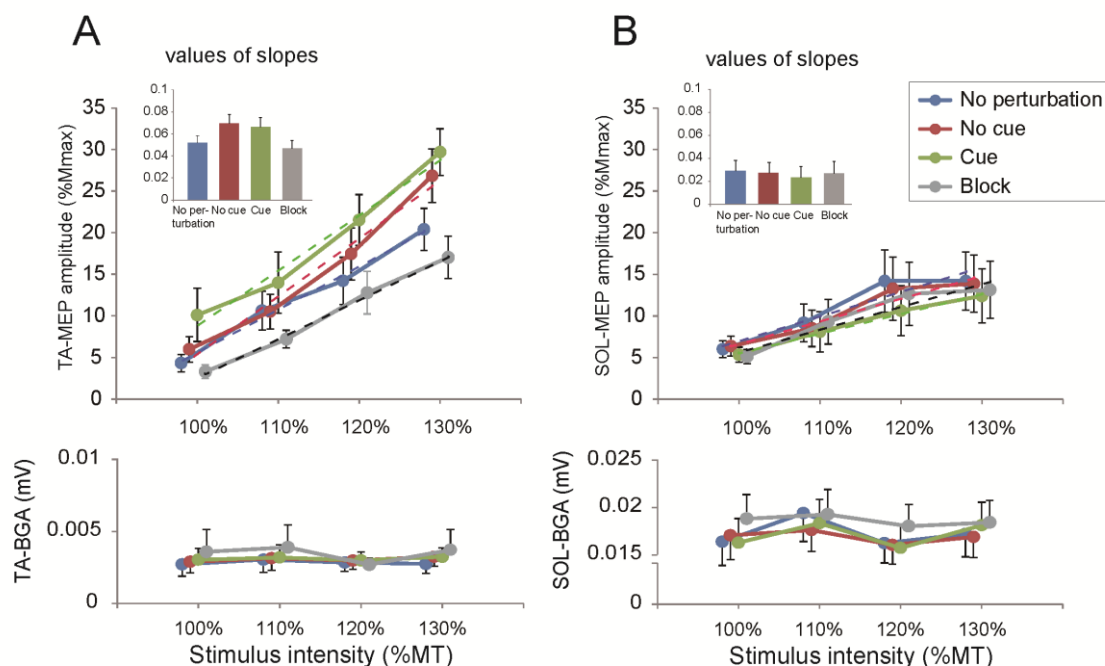


図 4-10 前脛骨筋およびヒラメ筋における刺激 - 応答曲線

A. TA の刺激-応答曲線の平均プロットおよびスロープ(上) と背景筋活動(下)

B. SOL の刺激-応答曲線の平均プロットおよびスロープ(上) と背景筋活動(下)

全参加者の平均プロットにおいても、TA-MEP では、Block 条件よりもその他の3条件で応答が大きいことが分かる。他方、SOL-MEP の平均プロットではその差が明らかではない。この条件間の相違は、背景筋活動の違いに由来するものではない。

刺激強度ごとに Block 条件の平均値で除した MEP ratio については、TA で外乱情報について主効果を認め、事後解析の結果、No cue 条件および Cue 条件で No perturbation 条件よりも有意に増大していた( $F_{1,24} 9.93 = 11.94, p = 0.03$ , No perturbation vs No Cue;  $p=0.03$ , No perturbation vs Cue;  $p=0.02$ 、図 4-11)。同様に、SOL でも外乱情報について主効果を認めた( $F_{2,16} = 4.79, p = 0.02$ )。しかしながら、事後解析では Cue 条件で最も小さい傾向を示したものの、有意差は認められなかった(No perturbation vs Cue;  $p=0.06$ , No cue vs Cue;  $p=0.06$ )。

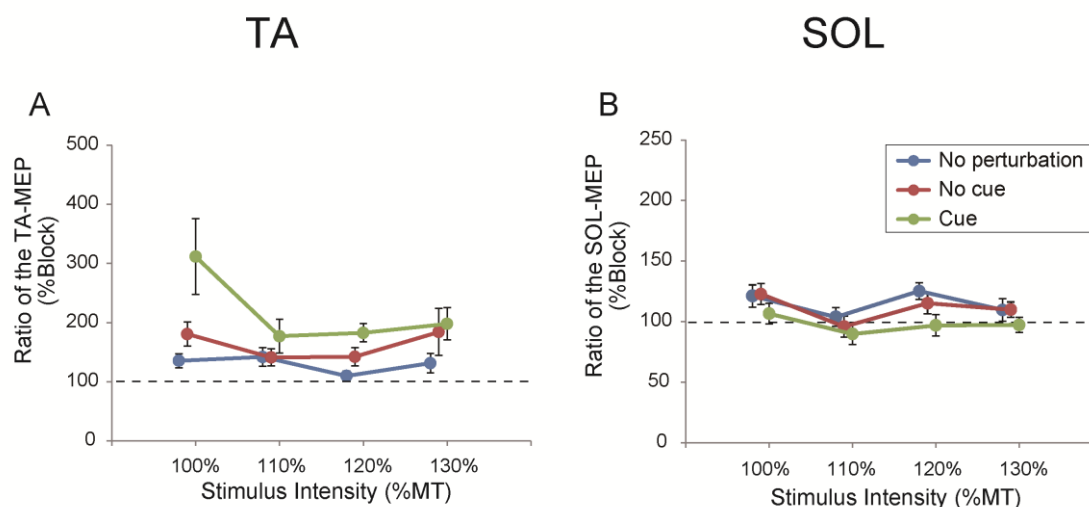


図 4-11 Block 条件に対するランダム・セッションの 3 条件の MEP 変化量

A. TA-MEP の Block 条件に対する No perturbation、No cue および Cue 条件の変化量

B. SOL-MEP の Block 条件に対する No perturbation、No cue および Cue 条件の変化量

両筋で外乱情報について主効果を認め、TA では Cue 条件でより増大、SOL では Cue 条件より減少することを示している。

#### 4. 考察

本研究では、姿勢外乱の準備相に足関節底背屈筋の皮質脊髓路の興奮性が調節されるか、また、これが外乱の時間的予測の影響を受けるかを検証した。本研究の結果は、TA 皮質脊髓路では、外乱に先行してその興奮性が上昇すること、さらに、時間的予測によってその変調が増幅すること示した。一方、SOL 皮質脊髓路については、TA のような明らかな変化はみられず、時間的予測を与えた場合にのみ有意な興奮性の減少を認めた。これらの結果は、足関節底背屈筋の皮質脊髓路が、感覚情報のフィードバックに加えて、予測情報を利用してその興奮性を決定していることを示唆している。実験 2 で確認したように、時間的予測の影響は、外乱を加えず音合図のみ与えた場合には認められず、姿勢外乱に抗するた

めの変調であると理解することができる。なお、今回明らかになった条件間の皮質脊髄路興奮性の相違は、TMS 時の立位前後スウェーとの間に一定の関係を認めず、この要因の影響はないことが確認できた。

さらに、実験 3 では、姿勢外乱に先行する皮質脊髄路の調節が、予測に基づく調節であることを裏付けるために、順次変化する実験条件に応じてこれが速やかに変調するかを検討した。実験 1 の 3 条件の試行順序をランダムとし、各試行前に付与した条件の情報に応じて皮質脊髄路の興奮性が増減するかを調べた。その結果、実験 1 と同様に、TA 皮質脊髄路は、外乱に対する時間的予測が可能な Cue 条件で、有意に大きくなることが分かった。このとき、外乱を与えない No perturbation 条件では、事前情報として外乱が負荷されることが明示されているにも関わらず、ブロック・デザインで行った Block 条件よりも有意に運動誘発電位が増幅される結果となった。またこの場合においても、SOL については、いずれの条件間でも明らかな差は認められなかった。

以上の結果から、①条件の試行順序に関わらず、外乱の時間的予測によって TA 皮質脊髄路興奮性が強く調節されること、②時間的予測によって、SOL では皮質脊髄路の興奮性が減少すること、③試行順序のランダム化に伴って、安静立位時の TA 皮質脊髄路の興奮性が増大すること、がわかった。

#### (1) 外乱に先行する足関節底背屈筋の皮質脊髄路興奮性の変調

皮質脊髄路は、TA および SOL の長潜時反射を中継し、立位の安定を維持するためのフィードバック応答の重要な経路の一つである。この経路は、立位が不安定となる場面において、筋活動の発揮を伴うことなく閾値下に興奮性が上昇することから、不意のバランスの乱れに対応するために予備的に調節されていると解釈できる。同様の興奮性上昇は、臥位・座位から立位へと姿勢を変換した場合にも確認することができ(Baudry et al 2015, Obata et al 2009)、これらのことも、足関節底背屈筋の皮質脊髄路の興奮性が、姿勢の安定性に応じて

調節されていることを支持する知見と考えられるだろう。

このような推察に対して、本研究では、姿勢外乱のパラダイムを用いることでより直接的に裏付けることができた。今回認められた TA 皮質脊髓路の興奮性の増大は、発生が予測される外乱に対して、足関節の安定性を補償するための調節であると解釈できる。また、この調節は、正確な時間的予測がない No cue 条件でも確認され、外乱発生のタイミングが不明な場合においても、ベースラインの興奮性を高く維持することで来たる外乱に備えていると推察することができる。これらの結果は、TA 皮質脊髓路の興奮性が、外乱に対する予測情報を利用して決定されていることを示唆するものである。

## (2) 時間的予測による皮質脊髓路興奮性の変化

研究 I で示したように、筋伸張や着地、床面の変位など機械的な刺激によって誘発される立位中の TA 筋活動応答は、時間的予測の影響を強く受ける(Ackermann et al., 1991; Nakazawa et al., 2009)。本研究の結果は、このような長潜時反射の調節に関わる経路の一つとして皮質脊髓路が関与している可能性を示している。興味深いことに、この変化は伸張反射にみられる調節と同様に、TA で SOL よりも著明であった。また、これは、時間的予測を与えない場合の興奮性の増大に、さらに累加する形で作用していた。姿勢外乱が負荷されない場面では、TMS に先行するタイミング情報の効果はなく、情報が意味する文脈が皮質脊髓路の調節に重要であると理解できる。

脳波を指標として、時間的予測の効果を検証した先行研究でも、今回の結果と同じように、姿勢外乱に先行する皮質活動の変化を報告している(Jacob et al., 2008; Mochizuki et al., 2009)。これらの研究では、運動野領域のチャンネル(Cz)において、警告音や外乱を負荷することに伴う事象関連電位が、予測によって変調することを示しており、さらに、この応答の変化がバランスの指標となる足圧中心動揺の変位量と相関することを報告している。本研究では、皮質脊髓路の興奮性変化と姿勢動揺との関係については未検討であるものの、

この経路は長潜時反射を中継する経路であるため、今回認められた変調は筋活動応答の調節の影響を及ぼしていると推察される。

### (3) 前脛骨筋とヒラメ筋における調節の差異

TA でみられた著明な皮質脊髄路興奮性の増大とは対照的に、SOL では時間的予測を付与した場合にのみ、わずかな減少が確認された。研究 I で明らかにした伸張反射の調節の差異と同様に、両筋間でみられたこのような不一致は、TA と SOL の機能的および生理学的な相違を反映するものと思われる。

まず、機能的な面については、各筋が働く外乱の方位が正対であることを考慮する必要があるだろう。TA は、後方へのスウェー時に前方への立ち直りに働く筋であり、今回の実験で使用した前方への床移動外乱に対して、姿勢を補償するために貢献する。一方、ヒラメ筋は姿勢の立ち直りには影響せず、むしろ活動することで後方への姿勢動揺を助長すると考えられる。そのため、TA で興奮性が上昇し、SOL で興奮性が減少したことは、機能的に妥当な結果と解釈でき、このことが、両筋間の調節の相違の原因の1つかもしれない。

加えて、生理学的な要因として、研究 I の考察でもあげたように、両筋間の皮質脊髄路の相違に由来するものが考えられる。これまでに、TA と SOL の運動誘発電位の応答は、非立位時においても異なる傾向をもつことが報告されてきた(Brouwer and Ashby 1990; Bawa et al., 2002)。例えば、Bawa ら(2002)の研究では、TA の刺激-応答曲線のゲインが SOL よりも高いことを明示しており、これは今回の結果と合致するものである。加えて、彼らは、SOL では運動ニューロンに対する抑制系の投射が密であることを根拠に挙げ、MEP の導出のために TA でよりも強い TMS が必要であることを説明している。サル皮質脊髄路を扱った近年の研究においても、SOL 皮質脊髄路では、脊髄運動ニューロンに対する抑制性の投射について TA よりも豊富な接続をもつことを報告している(Hudson et al 2013)。このような皮質脊髄路の質的な相違が、予測による調節の違いに反映されている可能性が考えられる。TA

と SOL にみられる皮質脊髄路の応答性の違いは、姿勢を変えた場合や、背景筋活動の随意収縮レベルを変えた場合などでも観察することができ(Lavoie et al., 1995; Obata et al., 2009)、これは立位姿勢反応の調節に対しても同様に認められることを本研究の結果は示唆している。

さらに、他の可能性として、TA 皮質脊髄路の興奮性の上昇に伴う、脊髄内での SOL に対する相反抑制の影響が考えられる。TA と SOL の運動ニューロンは相反抑制ニューロンの介在を受けており、これは皮質脊髄路を介して上位中枢によって調節されることが知られている(Kudina et al 1993, Nielsen & Kagamihara 1993)。Hoshiyama ら(1993)の TMS 研究では、手関節掌・背屈運動時に伸筋・屈筋間で MEP の相反的な変化を観察しており、掌屈時に手関節屈筋の MEP 増大と伸筋の MEP 減少、背屈時に伸筋の MEP 増大と屈筋の MEP 減少することを報告している。さらに近年では、主動作筋の興奮性の上昇量に対して、拮抗筋の抑制量が小さいことも報告されており(Gerachshenko & Stinear 2007)、これも今回みられた TA と SOL の変調に一致する知見とみなすことができるだろう。本研究において、両筋の相反的な MEP の変化は、TA の MEP 振幅が最も大きかった時間的予測が付与された条件でのみ確認された。この結果も、SOL の皮質脊髄路興奮性の抑制が、拮抗筋の興奮性の上昇に伴う相反抑制による可能性を後押しするものと考ええる。

しかしながら、いくつかの実験上の手法が今回の結果に影響した可能性について、考慮しておく必要があるかもしれない。今回、TMS 部位の最適位置の決定および TMS 強度の設定には、前脛骨筋の運動誘発電位を基準とした。一般に、下肢筋群の運動野支配領域は、互いに接近しており、先行研究でも同様の手法で両筋を同時に評価しているケースも散見されるが、これが SOL の刺激-応答曲線に影響している可能性を完全には除外できない。同様に、刺激強度についても、80-130%MT の 6 段階で幅広い強度で検証しているが、著しく SOL の運動閾値が TA と異なるケースでは結果に影響を及ぼす可能性がある。今後の研究ではこれらの点に注意して検証を加えるべきであろう。

#### (4) 皮質脊髄路の興奮性に影響する予測以外の諸要因

実験 1、2 の結果は、姿勢外乱に先行して TA 皮質脊髄路の興奮性が調節されることを明確に示した。しかしながら、これが外乱の予測によってもたらされた変調であると決定づけるのは早計かもしれない。少なくとも立位姿勢における外乱の影響について検討する際には、「予測」から「情動系の影響」を切り離して検討することはできない(Baumgartner et al 2007, Giovannelli et al 2013)。ランダム・セッションにおける外乱なし条件で TA 皮質脊髄路の興奮性が上昇していたのも、情動系の影響である可能性が否定できない。実際に、転倒恐怖によって、姿勢反応時の筋活動応答が増大し、皮膚反射経路の興奮性が亢進することは、従来からよく知られてきた(Carpenter et al., 2004; Haridas et al., 2005)。いずれの要因についても、姿勢外乱に伴って変化する可能性があるため、予測の影響を明らかにするためには、これらの要因を除外する必要があると考えた。

実験 3 の結果から、時間的予測による TA 皮質脊髄路の興奮性上昇は、試行ごとに変化する文脈に対応した調節であることがわかった。実験 1 の結果と合わせて解釈すると、時間的予測は、外乱が生じることによる興奮性の変化に加えて、これを調節するものと考えられる。一方で、ランダム・セッションにおいては、事前情報が提示されているにもかかわらず、外乱が負荷されない条件で同経路の興奮性が上昇していた。このことは、外乱の負荷に伴って上昇した興奮性は、安静レベルまですぐに減少しないことを意味している。筋活動の調節の観点から考えると、筋活動の発揮が必要ない場面でも皮質脊髄路の興奮性上昇が遷延することは、必ずしもこの経路が姿勢要求に対して最適に調節されているわけではないことを示唆するものである。今回の研究では、その要因を同定することはできないものの、予測以外の要因が関与する可能性があることを示唆する結果と考えられる。いずれにしろ、外乱に対する時間的予測は、TA と SOL の皮質脊髄路の興奮性の調節に貢献していることは間違いない。今後の研究では、安静時の覚醒度や注意をはかる指標を追加して、神経基盤の変化を検証することで、より明確に予測以外の要因の関与を解明することが可能と思われる。

れる。

## 5. 小括

本研究では、予測される外乱に対して、準備相において皮質脊髄路の興奮性が調節されることを明らかにした。この調節は、外乱タイミングの時間的予測が付与された場合に、さらに増大することがわかった。また、機能的・生理学的な相違をもつ TA と SOL では、外乱の予測が皮質脊髄路に及ぼす影響が異なることが示された。皮質脊髄路は立位の制御に重要な径路であり、その興奮性の変化は立位バランスを維持するための合理的な調節の一つと考えられる。研究Ⅰの結果を合わせて考慮すると、TA では、時間的予測によって皮質脊髄路と伸張反射がともに変調することが確認できた。

とは言え、TA の筋活動応答が、皮質脊髄路興奮性の変調に随伴して変化するものかは、この研究では十分に明らかにはなっていない。これを検証するためには、方位・強度を変えたいくつかの外乱に対して、同経路の興奮性の変化がどのように異なるかを比較することが最も直接的な方法だろう。また、このことは、前述した TA と SOL の筋間の差異が、単一外乱を用いたことよって生じたものかどうかを検証することにもなる。

次章では、外乱の強度的・空間的予測による足関節底背屈筋の皮質脊髄路の興奮性の調節について検討する。これによって、準備相にみられる同経路の興奮性が、機能的な意義を反映して、調節されているかどうかについて明らかにする。



## 第5章

### 研究Ⅲ：外乱の強度的・空間的予測による足関節底背屈筋の 皮質脊髄路興奮性の調節

#### 1. 諸言

前章では、外乱に先行して TA 皮質脊髄路の興奮性が変調すること、また、時間的予測がその変調を増幅することを明らかにした。しかしながら、この調節が機能的な意義をもつものかどうかについては、明確な解答が得られたわけではない。TA 皮質脊髄路に対する調節が、予測によってもたらされたことを裏付けるためにも、これが、予測される外乱の強度や方位に応じて変化するかどうかを明らかにする必要がある。

そこで、本章では、TA および SOL 皮質脊髄路の興奮性の変調が、外乱の空間的および強度的な予測によってさらなる調節を受けるかについて検討した。空間の要素である方位と、強度の要素である速度・変位量を変えた 3 種の外乱を用い、それぞれの外乱に対する皮質脊髄路興奮性の変化を比較した。仮に、外乱ごとの筋活動応答に応じた変調が確認されれば、この経路にみられる変化が機能的にも重要である可能性が示唆される。

サル運動野ニューロンでは、外乱への反応課題時に、事前に与えられたゴールに応じる形で、準備相の活動が変化することが知られている(Tanji et al., 1976)。さらに、この時に筋伸張刺激を加えると、これに呼応するように、長潜時伸張反射のゲインも調節されていることが明らかとなっている(Ahmadi-Pajouh et al 2012, Bonnet & Requin 1982)。これらの知見を参考にすると、立位の姿勢反応においても、準備相でみられる皮質脊髄路の興奮性の調節が、外乱負荷後の筋活動応答、つまり、外乱の強度と方位に応じてチューニングされていると想定できるだろう。

## 2. 方法

### (1) 対象

対象は、明らかな整形外科的および神経学的な疾患の既往のない 12 名の健常な男性 (27.3±1.6 歳、173.7±1.9 cm)であった。本実験は、東京大学大学院倫理審査委員会および国立障害者リハビリテーションセンター倫理審査委員会の承諾を得て行った。

### (2) 実験装置および課題

これまでの研究と同じ実験装置モーションプラットフォームシステム(Motion base MB-150)を用いた。本研究では、前後方向への床面水平移動の速度・変位量および方位を変えた 3 つの外乱を設定した(下記、実験条件参照)。各条件の開始前に 5-10 回練習を試行し、それぞれの外乱に対して定常的な応答が可能となった後に、本試行に移行した。全条件の外乱に対して、全参加者が練習試行の間にステップ反応することなく外乱に対して応答することができた。なお、研究Ⅱと同様、参加者には COP 位置をフィードバックし、試行ごとに姿勢を変えず、なるべく同一の姿勢をとるように指示した(第 4 章、p47 参照)。

### (3) 筋活動

本実験では、被検筋を右 TA、SOL として、それぞれの筋活動を記録した。これまでの研究と同様に、増幅器(日本光電、MEG-6108)を用いて、サンプリング周波数 4000Hz で集録した。筋電図信号の標準化には、各筋の M-max を用いた(第 4 章、p47 参照)。

### (4) 経頭蓋磁気刺激

TMS の刺激強度は、TA の運動閾値の 120%に設定した。定位装置を用いて頭部に対するコイル位置をモニタリングしながら、各試行の刺激部位を同一に保った。TMS のタイミン

グは、外乱開始前 50ms とした(第4章、p48 参照)。

#### (5) 実験条件

今回の研究では、強度および方位を変えた 3 種類の外乱を実験条件に対応させた。すなわち、①前方・弱(Low, 3.5cm, 10cm/s)、②前方・強(High, 7.0cm, 25cm/s)、③後方(Posterior, 7.0cm, 25cm/s)の 3 条件と、この 3 種類の外乱が順不同で加わる④ランダム(Random)条件、さらに、外乱を加えない⑤外乱なし条件(No perturbation)、を設けた。前方外乱では TA、後方外乱では SOL の筋活動が誘発される。今回の研究では、TMS によって誘発される筋活動応答と外乱によって誘発される応答を区別するために、キャッチ試行を追加した。これによって、研究Ⅱで未検討であった、外乱によって誘発される筋活動応答量に応じて準備相の皮質脊髄路興奮性が調節されているかという点について検証を加えた。この試行では、TMS を加えず、コイルを頭部に固定した状態で外乱を負荷した。各条件 1 セット 15 回で構成し、TMS 試行 10 回、キャッチ試行 5 回の内訳とした。なお、すべての試行で、外乱を負荷する 1.0 秒前に警告音を与え、外乱に対する準備を促した。

#### (6) 解析および統計

各試行の MEP を peak-to-peak amplitude で計算し、5 条件ごとに平均値を算出した。キャッチ試行については、外乱負荷後の筋活動応答を、直流成分を減じた後に全波整流し、積分筋電値(iEMG)を算出した。この際、先行研究に基づき、筋活動応答を、潜時によって 75ms のビンごとに早期成分(0 - 75 ms、Early)と後期成分(75 - 150ms、Late)の 2 成分に分割した(Oviedo and Ting et al., 2007)。試行ごとに、BGA+2SD を超えた 時点を応答の開始時点と定義し、早期成分と後期成分でそれぞれ BGA の値を除した後、iEMG を算出した。

統計解析は、MEP および iEMG に対して、5 水準の外乱情報(Low, High, Posterior, Random, No perturbation)を被検者内要因とする一元配置分散分析を行った。主効果が認められた場合

には、事後解析として、ボンフェローニ法を適用した多重比較を行った。有意水準は5%未満とした。

### 3. 結果

すべての被検者で実験を完遂し、実験中のトラブルはなかった。背景筋活動は、一元配置分散分析の結果、TA では平均値の差は極めて小さいものの、外乱情報に主効果を認めた ( $F_{2,27\ 25,02} = 6.05, p = 0.006$ , 図 5-1A)。事後解析の結果、Random 条件で、No perturbation 条件および Posterior 条件に対して、有意に大きいことが分かった (No perturbation vs Random  $p=0.013$ , Posterior vs Random  $p=0.014$ )。一方、SOL では外乱情報に主効果は認められなかった (SOL  $F_{11,1} = 1.27, p = 0.28$ , 図 5-1B)。BGA と MEP 振幅の相関を検討したところ、全参加者で平均した相関係数は小さく、MEP に対する BGA の影響はないものと考えられた (TA: 相関係数  $r=0.006\pm 0.061$  (-0.260 ~ 0.384, 全被検者の最小 - 最大); SOL:  $r=0.186\pm 0.049$  (-0.106 ~ 0.489)、図 5-1C-D)。また、MEP の潜時には、条件間で著明な差はなかった (表 5-1)。

各条件における代表例の MEP 波形および全試行の応答の分布を図 5-2 に示した。TA-MEP は、No perturbation、Posterior、Low、Random、High の順に増幅する傾向が確認された。一元配置分散分析の結果、TA-MEP で外乱情報に主効果を認めた ( $F_{2,37\ 26,11} = 14.96, p < 0.001$ , 図 5-3A)。事後解析の結果、TA-MEP の振幅は、No perturbation 条件と比較して、Low、High、Random 条件で有意に増大していることが分かった (vs Low,  $p=0.03$ ; vs High,  $p=0.002$ ; vs Random,  $p=0.009$ )。さらに、High 条件は Low および Posterior 条件よりも有意に大きい応答であった (vs Low,  $p=0.013$ ; vs Posterior,  $p=0.013$ )。また、Random 条件では、Posterior 条件よりも有意に増大していた (Random vs Posterior,  $p=0.013$ )。Low 条件と Posterior 条件の間には有意差を認めなかった。一方、SOL については外乱情報に主効果を認めなかった ( $F_{2,70\ 34,98} = 14.96, p = 0.06$ , 図 5-3B)。

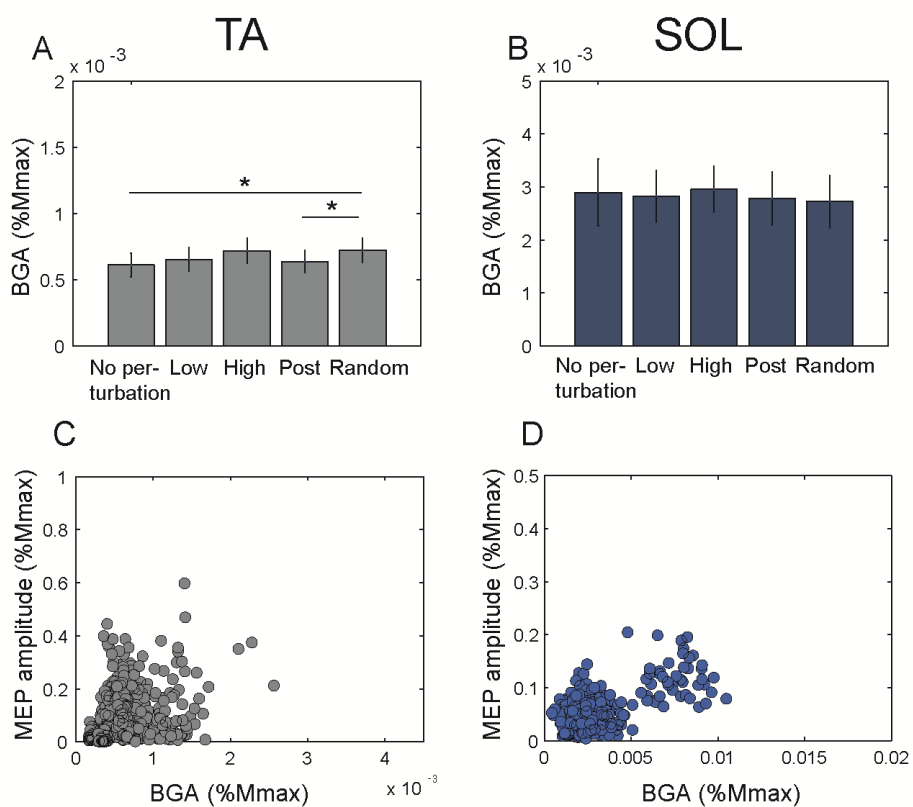


図 5-1 条件ごとの各筋の背景筋活動—運動誘発電位の相関

A – B. 全参加者の TA(A)、 SOL(B)の平均 BGA

C – D. TA-MEP(C)、 SOL-MEP(D))と各筋の BGA の関係

TA-BGA は各条件とも非常に小さく、BGA と MEP の間の相関は低い。SOL は、MEP と BGA に正の相関がみられる。

表 5-1 前脛骨筋、ヒラメ筋の運動誘発電位の潜時

	No per-turbation	Low	High	Posterior	Random
TA	36.5±0.8	36.0±0.6	36.3±0.6	35.8±0.6	35.9±0.6
SOL	38.3±1.3	38.9±1.3	38.4±1.1	39.0±1.1	38.7±1.4

(ms)

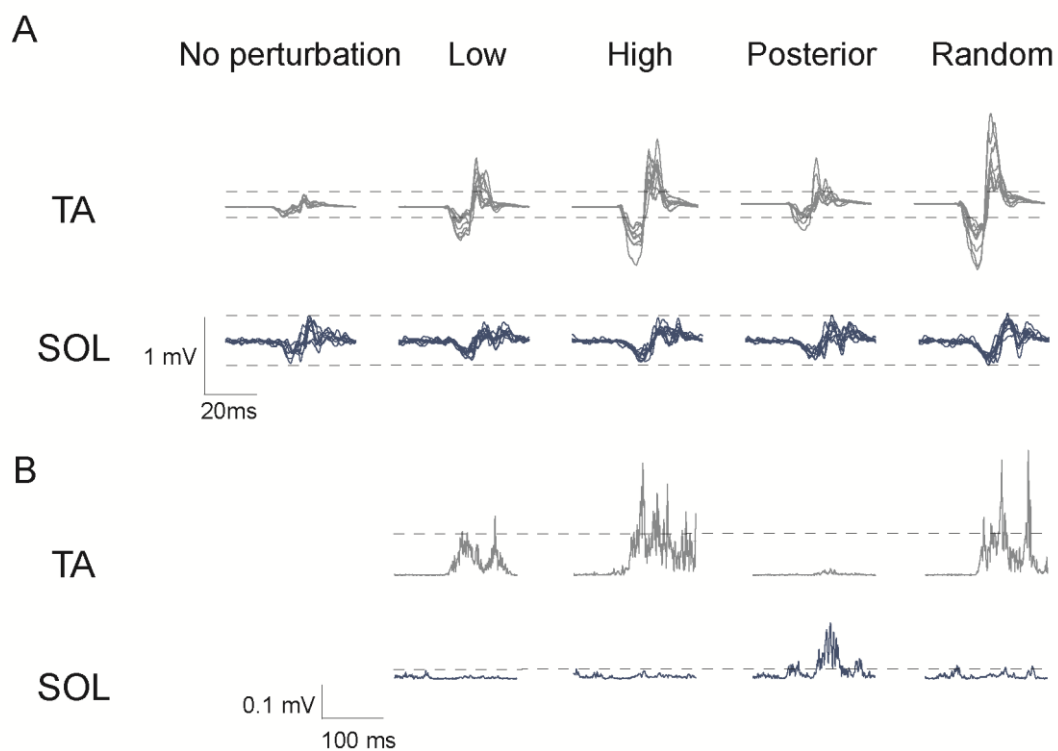


図 5-2 代表例 1 名の前脛骨筋およびヒラメ筋の運動誘発電位と

外乱負荷後の筋活動応答の生波形

- A. 各条件の運動誘発電位の生波形の全プロット
- B. 各条件の外乱誘発後の筋活動応答の生波形

TA-MEP は、No perturbation 条件と比較して外乱のある他条件で増幅する傾向が確認できる。

SOL-MEP は条件間の著明な相違を認めない。外乱後の筋活動応答は、強度および方位の相違を反映してそれぞれの筋で活動が異なることが確認できる(ただし、Random 条件は前方への強外乱試行を示している)。

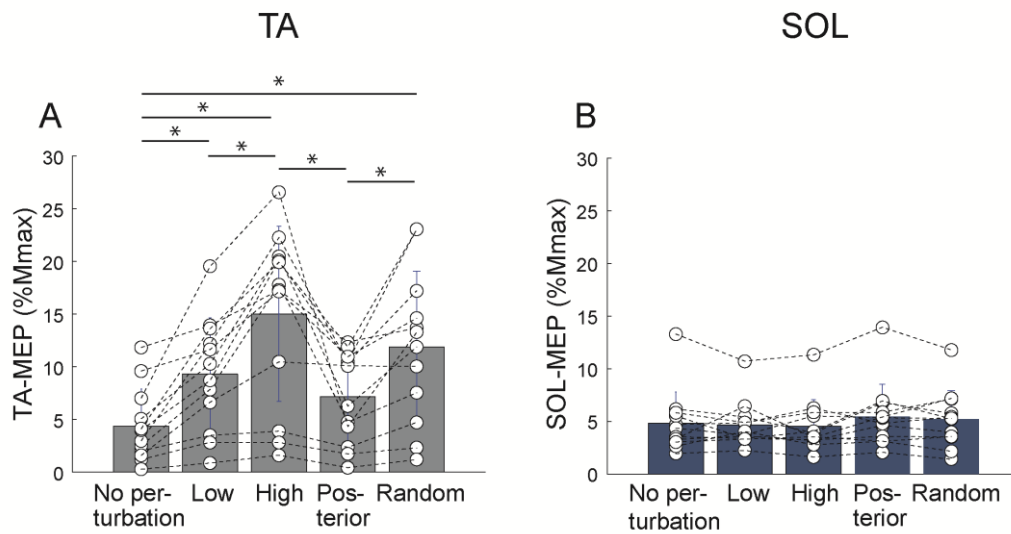


図 5-3 条件ごとの前脛骨筋、ヒラメ筋、内側腓腹筋の運動誘発電位の応答

E. 全参加者の平均 TA-MEP B. 全参加者の平均 SOL-MEP

TA-MEP は No perturbation 条件と比較して、Posterior 条件を除くすべての条件で増大している。Posterior, Low, Random, High 条件の順に増大する傾向が確認できる。一方、SOL-MEP では外乱情報に主効果はみられない。

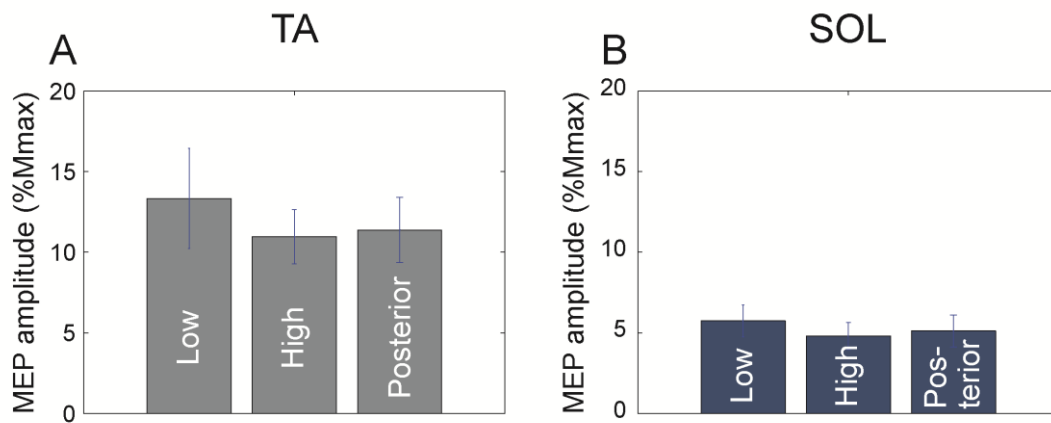


図 5-4 Random 条件における各外乱に対する運動誘発電位の応答

A. 全参加者の平均 TA-MEP B. 全参加者の平均 SOL-MEP

外乱の強度および方位が不明な場合、TA における条件間の相違は消失する

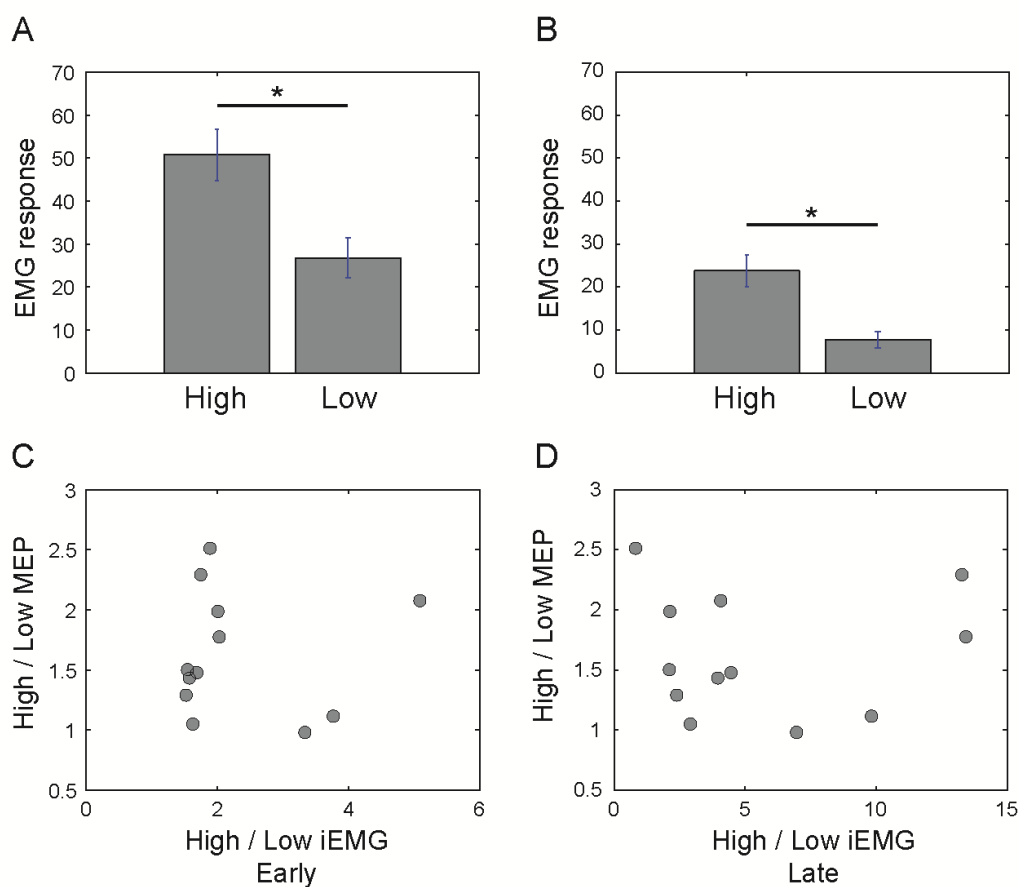


図 5-5 前脛骨筋のキャッチ・トライアルにおける High および Low 条件の筋活動応答の早期・後期成分の変化量と運動誘発電位の変化量の相関

- A. 全例の TA 積分筋電量の早期成分の比較
- B. 全例の TA 積分筋電量の後期成分の比較
- C. 早期成分の積分筋電値変化量(Early)と MEP 変化量の関係
- D. 後期成分の積分筋電値変化量(Late)と MEP 変化量の関係

前方への床水平移動外乱では、速度・変位量大きい High 条件で low 条件よりも TA 筋活動応答の積分筋電値が早期・後期成分ともに有意に大きいことがわかる。しかしながら、各参加者において、この変化量は準備相の運動誘発電位の変化量とは相関をもたない。



Random 条件内で計測した MEP については、外乱強度に応じた変調が認められなかった(図 5-4)。また、筋活動応答は、TA の筋活動応答で High 条件は Low 条件よりも有意に大きく、強度に応じた筋活動応答の相違を確認した(Early,  $t = 10.01$ ,  $p < 0.001$ ; Late,  $t = 5.77$ ,  $p < 0.001$ 、図 5-5A, B)。一方、両条件間の MEP の変化量と iEMG の変化量に関して、有意な相関は認められなかった(MEP ratio - Early ratio,  $p = 0.97$ ; MEP ratio - Late ratio,  $p = 0.94$ 、図 5-5C, D)。

#### 4. 考察

本研究では、足関節底背屈筋の皮質脊髄路の興奮性が、外乱の強度的・空間的予測によって調節されるかを検証した。その結果、TA 皮質脊髄路において、強度および方位に応じたスケールリングが準備相から行われていることが明らかとなった。一方、SOL についてはこのような変調は明らかでなく、これは、同筋が姿勢の補償のために活動する posterior 条件でも同様であった。これらのことから、予測される外乱に対応するための予備的な調節が、TA 皮質脊髄路に対して特異的に行われていると考えることができる。このことは、準備相における TA 皮質脊髄路の興奮性は、機能的な意義をもって変調していることを意味している。

##### (1) 外乱の強度的予測による皮質脊髄路興奮性の調節

複数の先行研究で、中枢神経系が、外乱の強度を予測することによって、それに見合った筋活動応答を事前にスケールリングしていることが報告されている(Horak et al., 1989; Horak and Diener, 1994; Beckley et al., 1991)。この予測に皮質脊髄路が関与しているかは不明であるが、運動野ニューロンの活動が外乱の強度と正の相関を示すという報告があることから(Beloozerova et al 2005, Beloozerova et al 2003)、運動野からの下行性投射が予測によっ

て影響を受ける可能性がある。

本研究の結果、TA 皮質脊髄路が強度的予測に対して鋭敏に反応し、準備相の段階で興奮性を変調していることが明らかになった。これまでに、強度的予測に関与する神経基盤についてはほとんど検証されておらず、筆者の知るところでは、唯一、Smith ら(2012)による脳波計を用いた健常者とパーキンソン者の比較研究に限られる。この研究で彼らは、強度の予測を付与した場合に、合図後に生じる一次運動野および補足運動野領域(Cz)の随伴性陰性変動が両群で増大することを示している。これが意味するところは十分に明らかではないが、筆者の研究でも、音合図後の相で皮質脊髄路の興奮性の変化を確認した点は、彼らの結果と一致するものである。また、Smith らはこの報告で、健常者群では、随伴性陰性変動にみられる脳活動の変化と姿勢反応の変化の間に関連を見出すことができなかった。本研究においても、同様に、TA 皮質脊髄路の興奮性の変化量と、筋活動応答の変化量との間に相関を見出すことはできなかった。これは、筋活動応答量が準備相の皮質脊髄路の興奮性のみで決定されているわけではないことを示唆すると考える。皮質脊髄路が筋活動を構成するための神経基盤の 1 つとはいえ、実際の応答のサイズは姿勢動揺量のフィードバック情報によって決定されるため、本研究で対象とした準備相の中枢神経系の活動との相関が明らかにならないことは、十分に考えられる。

## (2) 外乱の空間的予測による皮質脊髄路興奮性の調節

本研究では、TA 皮質脊髄路興奮性は同筋が姿勢補償に関わらない Posterior 条件では、静止立位時の興奮性と差がみられなかった。同強度で方位が正対の High 条件と比較すると、Posterior 条件では有意に MEP は小さく、このことは、外乱の空間的予測においても、立位の維持に要求される筋活動を反映して、TA 皮質脊髄路が調節されたと考えることができるだろう。外乱の方位は、それぞれに特異的な筋活動パターンを決定する(Macpherson, 1988)。したがって、今回の結果は、これを予測することで、応答が誘発されると目される筋に対

して重みを置いたゲイン調節が行われていると解釈できるのかもしれない。少なくとも、手指の随意運動の制御では、時空間的な運動指令のパターンが運動野に符号化されることが示されており、TMS で刺激することによってキネマティクスの組み合わせを再現することが可能である(Gentner & Classen 2006, Gentner et al 2010, Overduin et al 2015)。同様の知見が、姿勢反応時の方位特異的な筋活動パターンの調節に対して適用できるかは明らかでないが、今回の結果は、空間的予測によって皮質脊髄路の興奮性に対する調節が行われていることを示唆している。

さらに、今回の研究の結果においても、SOL では、皮質脊髄路興奮性の変化を確認できなかったことにも注目したい。これは、SOL が姿勢補償に働く Posterior 条件においても同様であり、この筋が外乱予測によって TA とは異なる調節を受けていること、もしくは予測による調節を受けていないことを意味するものである。またこのことは、筋間の差異が実験に用いた外乱特性によって規定されたものではなく、両者の生理学的な背景の違いに基づくものであることを示唆している。

### (3) 外乱の強度および空間的予測が不確実な場合の皮質脊髄路興奮性の調節

Horak ら(1989)は、外乱の強度が予測できない場合、想定される姿勢外乱のちょうど中間となる外乱強度に備えた準備が行われると述べている。一方、その後行われた Beckley ら(1991)の研究では、転倒の脅威となる外乱が含まれる場合にはこれに限らず、想定される姿勢外乱の中で最も大きい外乱を想定した調節が行われていると結論付けている。本研究では、外乱予測が不明な場合には、来たる外乱の強度・方位に応じた調節が TA で消失することを確認しており、その MEP 振幅はちょうど採用した3つ外乱に対する調節の平均値(Low:  $9.7 \pm 1.6\% M_{max}$ , High:  $14.8 \pm 2.3\% M_{max}$ , Posterior:  $7.3 \pm 1.2\% M_{max}$ , Random:  $11.5 \pm 1.9\% M_{max}$ )に近くなることがわかった。つまり、この結果は Horak ら(1989)の結果を支持すると考えられる。この理由として Beckley ら(1991)の意見を鑑みると、本研究で用いた床水平移動の外乱

(7cm, 25.0cm/sec)が Horak らのもの(12cm, 35cm/sec)よりも、変位量および速度ともに小さく、かつ、Beckley らが用いたフラットフォーム傾斜(10°)の外乱とは種類の異なるものであったからだと考えられる。Horak らと Beckley らの主張は、必ずしも対立しているわけではなく、条件に応じてそれぞれの調節がありうると思われる。仮に、本研究において、前方への外乱のみであったならば、最大強度に基づいた応答が観察できる可能性も否定できない。

## 5. 小括

本研究では、外乱の強度および空間の予測が皮質脊髄路興奮性に及ぼす影響を調べることで、前章で明らかにした TA 皮質脊髄路の調節が、機能的にも重要な意義をもつものかについて検討した。その結果、TA 皮質脊髄路の興奮性は、外乱の強度および方位に応じてチューニングされることが分かった。このことは、立位の神経機序の 1 つとして、予測情報に応じて TA 皮質脊髄路の興奮性を調節し、姿勢動揺に対応する神経メカニズムが備わっていると理解することができる。また、今回の結果は、前章で検討課題にあげた皮質脊髄路の興奮性におよぼす要因について、「予測」がやはり重要な要因であることを裏付けるものであると考える。

一方、SOL では、外乱に応じた変化は認められず、予測による皮質脊髄路の調節が、足関節背屈筋と底屈筋で異なることを裏付ける結果であった。

## 第6章

### 総括論議

本論文では、外乱の予測が足関節底背屈筋の伸張反射応答とその準備相の皮質脊髄路興奮性に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、3つの研究を行った(図6-1)。

研究Ⅰでは、時間的予測によって、TA伸張反射後期成分の積分筋電値および出現率が減少すること、一方でSOLにはその影響が認められないことが明らかとなった。先行研究と同じように、立位時の伸張反射においてもTAとSOLの間で反射成分の配分が異なり、これに応じて時間的予測の効果に差異が生じたと考えられた。また、この結果は、背臥位での検証においても同様に認められたことから、両筋間の生理学的な相違がその背景にあると想定された。その1つの候補として、長潜時反射を構成する神経基盤の一つである皮質脊髄路に着目し、これが時間的予測によって変調していると考えた。

研究Ⅱでは、TAおよびSOLの皮質脊髄路の興奮性が、外乱が予見される場面であらかじめ調節されているか、さらに、時間的予測がその調節に影響を及ぼすかについて検討した。外乱が負荷される直前に運動野へ経頭蓋磁気刺激を加えるという実験パラダイムを用いて、3つの実験を行った結果、TA皮質脊髄路の興奮性がすでに準備相から増大していること、時間的予測によって、その調節がさらに増幅することを確認した。他方、SOLでは著明な変化は認められず、時間的予測を与えた場合にのみ、わずかにその興奮性が減少することがわかった。

研究Ⅲでは、さらに、外乱の強度および空間的予測が足関節底背屈筋の皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響について検証した。その結果、TAの皮質脊髄路の興奮性は、同筋の筋活動応答が強く誘発される外乱の方位に対してより著明に増大すること、また、外乱の速度・変位量の影響を受け、これが大きいほど増大することがわかった。つまり、TA皮質脊髄路

の興奮性は、外乱の方位および強度に応じて調節されており、外乱負荷後に要求される筋活動応答を見積もった調節が行われていることが示唆された。

以上、3つの研究を総括すると、①TAの皮質脊髄路の興奮性は、姿勢外乱が予見される場面であらかじめ調節されること、②時間的予測はこの調節を増幅し、かつ、TA伸張反射の積分筋電値に影響を及ぼすこと、③外乱の空間的および強度的予測に応じて、TA皮質脊髄路の興奮性はスケールアップされること、④このような予測による調節はTAとSOLで影響が異なること、が明らかとなった。これらの結果に対して、まず、予測による伸張反射と皮質脊髄路興奮性の調節の関係について考察する。

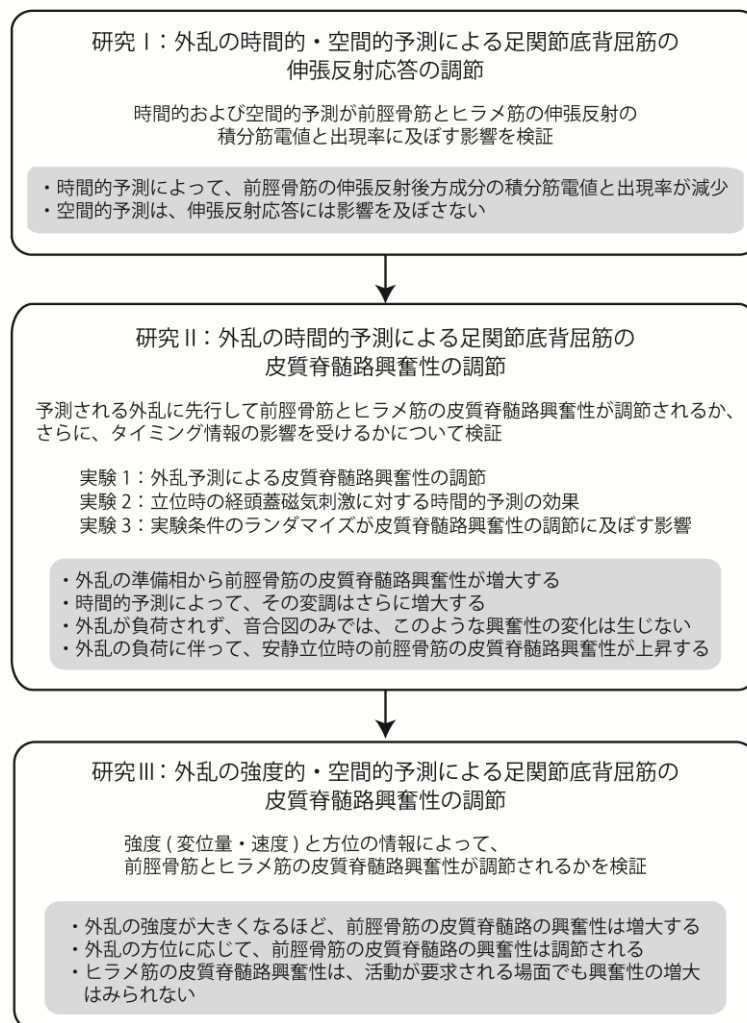


図 6-1 本論文の3つの研究課題と結果の要約

## 1. 予測による前脛骨筋の伸張反射の調節と皮質脊髄路興奮性の調節の関係

研究 I、II の結果から、外乱の時間的予測によって、TA の長潜時伸張反射ならびに皮質脊髄路の興奮性がともに調節されることがわかった。第 2 章で述べたように、姿勢反応時の筋活動応答には、複数の神経基盤が関与するが、時間的予測による TA 長潜時伸張反射の調節には、特に皮質脊髄路が重要であることを示唆する結果と考えられる。研究 III で示したように、外乱の強度および方位に応じた調節が TA 皮質脊髄路で行われることから、この経路が姿勢反応の調節に重要な役割を果たしていると考えられる。

しかしながら、時間的予測の影響が、伸張反射の積分筋電値および出現頻度を減少させる(研究 I)のに対して、皮質脊髄路に対しては興奮性を増大させる(研究 II)という、相反する結果であったことには考慮が必要である。研究 I では、足関節底屈の外乱を負荷することで、伸張反射に及ぼす時間的予測の影響を検出し、研究 II では前方への床水平移動の外乱を負荷することで、皮質脊髄路興奮性に対する時間的予測の影響を検出することができた。前者の外乱では、TA 伸張反射応答は姿勢動揺を増幅するが、逆に、後者の外乱においては、姿勢の補償に作用すると考えられる。平衡を維持するという目的に応じて、TA 伸張反射および皮質脊髄路の興奮性が、時間的予測によって合目的的に調節された結果、それぞれで相反する変化を示したと考える。

本論文では、研究 I で用いた足関節底屈の外乱に対して準備相に皮質脊髄路の興奮性がどのように変調するかは未検討である。研究 II で明らかにしたように、TA 皮質脊髄路興奮性が外乱の強度・方位に応じて変調することを考慮すると、伸張反射が減少する底屈外乱に対しては、予測が困難な場合よりも、皮質脊髄路興奮性は減少すると想定できるかもしれない。一方で、皮質脊髄路以外の経路からの投射がより重要な影響を及ぼしていると考えれば、伸張反射応答は減少するにも関わらず、皮質脊髄路の興奮性は増大するという可能性も否定できない。特に、運動前野から脳幹網様体を經由して脊髄に投射する網様体脊髄

路は、ネコ姿勢反応時の姿勢筋活動の調節に関与することが知られており (Stapley & Drew 2009)、ヒト姿勢反応においても重要な経路と考えられる。網様体ニューロンからの興奮性および抑制性投射は、体幹および近位筋の運動ニューロンとの連絡が強いことが知られているが、近年では、遠位の手指筋に対しても投射があることも確認されている (Cohen et al., 2010, Prut & Fetz 1999, Riddle et al 2009)。同様に、下肢伸張反射に関与する脊髓運動ニューロンに対しても、この経路を介した抑制性投射が存在すると仮定すれば、皮質脊髓路からの興奮性投射と重畳し、その結果、伸張反射では応答が減少する可能性も考えられる(図 6-2)。さらに、脊髓運動ニューロンには、補足運動野および運動前野からの下行路の入力がある。両神経部位ともに、脊髓へ直接下行する経路を有し、姿勢反応や長潜時伸張反射の調節に関与していることが示唆されている(Hummelshei et al 1986, Drum et al 1991)。特に、補足運動野は、外乱に対する運動野活動のプリセットに貢献していることも報告されており (Spieser et al 2012)、今回の予測による調節についても重要な役割を果たしていると推察される。

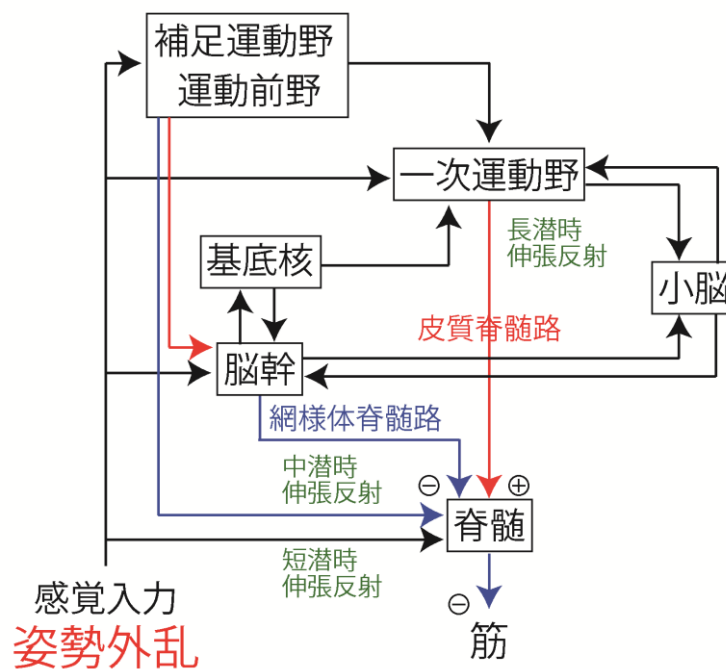


図 6-2 時間的予測による伸張反射および皮質脊髓路の調節に関与すると想定される経路



空間的予測については、先行研究と同様に、研究 I において TA 伸張反射に対する影響を明らかにすることはできなかった。この結果は、方位に規定される筋活動パターンが、応答のサイズを決める神経基盤とは異なる機序で調節されており、予測による調節を受けない可能性を示唆している。その一方で、TA 皮質脊髄路の興奮性については、筋活動が誘発される方位の外乱を予測した場合に、より増大するという結果が得られた。今回の研究では、伸張反射と皮質脊髄路興奮性で基準としている条件が異なることには注意が必要である。前者については、予測の有無によってその相違を検討し、後者については、外乱のない安静時立位を基準に検討した。TA 皮質脊髄路の興奮性は、外乱方位が不明な条件においても安静立位時よりも増大するため、空間的予測の有無に関わらず、興奮性が増大することになる。そのため、空間的予測は、皮質脊髄路興奮性の調節に影響する一方で、伸張反射においては差を検出することができなかったと解釈できるかもしれない。また、上記したように、皮質脊髄路以外の下行路および脊髄内の反射回路によって伸張反射が強く調節される場合にも、伸張反射と皮質脊髄路興奮性の調節に乖離が生じると考えられる。

## 2. 足関節底屈筋・背屈筋間における予測の影響の差異

本研究で明らかになった重要な知見の 1 つとして、予測の影響が TA と SOL で異なることがあげられる。SOL 伸張反射は、今回の研究においていずれの予測要因によっても影響を受けなかった。その理由として、SOL 伸張反射の潜時が TA よりも短く、脊髄反射由来の応答が主であることが考えられた。さらに、皮質脊髄路興奮性についても SOL では予測によって明らかな変調は認められず、時間的予測を与えた際にわずかな減少が観察されるのみであった。特に、研究 III では、SOL の筋活動が誘発される外乱条件においてもその変化はみられなかったことから、姿勢の補償の要不要に関わらず、SOL 皮質脊髄路は予測による調節を受けないことがわかった。このような TA と SOL の筋間にみられる差異は、両筋

がもつ生理学的な性質と、立位の制御という拮抗筋間で異なる筋活動形態に由来するものと考えられる。

第2章でもふれたように、TA と SOL で伸張反射の成分の配分が異なることは、Gottlieb & Agawal (1979)の報告を皮切りにいくつかの論文で確認することができる。この背景には、第2、3章で考察したように、両筋で皮質脊髄路の連絡に相違があることが想定され、TMS によって TA で SOL よりも容易に MEP を誘発できることなどがその根拠にあげられる。近年では筋組成由来による興奮性・抑制性投射の割合の違いから、このことが説明されており、TMS で評価する多様なニューロンの集合においては、SOL では抑制性下行性投射を含み、MEP が誘発されにくいと報告されている (Hudson et al., 2013)。本研究で明らかになった予測による調節の差異についても、このような筋間の生理学的特徴の違いに由来するものと考えられる。加えて、両筋で決定的に異なる立位時の背景筋活動の相違もこれに影響を及ぼしている可能性がある。Pruszyński ら(2014)の指摘によると、背景筋活動が要求される筋では、準備相における課題特異的な調節がマスクされる可能性がある。このことは、ヒトを対象とした TMS 研究において、バックグラウンド・トルクに抗している上肢筋では、外乱負荷前の皮質脊髄路興奮性に変化を認めない場合があることに裏付けられるかもしれない(Lewis et al 2006, Meziane et al 2009, Shemmell et al 2009)。特に、Meziane ら(2009)の研究では、本研究と同じように、外乱に抗する主動筋の拮抗筋にのみ、準備相における変化を認めている。この理由は明確ではないが、背景筋活動の賦活によって、皮質脊髄路以外の経路の影響がより強く反映される可能性も考えられるだろう。本論文では、立位の制御におよぼす予測の効果について明らかにすることを目的としており、SOL における背景筋活動の存在を前提として検討してきた。そのため、本論文中で TA と SOL にみられる差異の原因を解明することは困難だが、少なくとも、本研究の結果は、TA が「予測」の影響を強く受け、伸張反射および皮質脊髄路興奮性を調節していることを明確に示している。

### 3. 外乱に対する前脛骨筋皮質脊髄路興奮性の変調の機能的意義

第2章であげた疑問の1つは、上肢の伸張反射研究において明らかにされてきた外乱応答時の皮質脊髄路の役割が、はたして、立位の制御においても同様に当てはまるのだろうかということであった。本論文ではこの問いに答えるために、姿勢外乱に先行する同経路の興奮性の変化に注目した。上肢リーチングや外乱に対する抵抗・無抵抗課題では、課題要求に応じて準備相から運動関連領域に変調が認められることが、TMS や fMRI、脳波を用いた研究、もしくは伸張反射に対する調節から明らかにされている(Ahmadi-Pajouh et al 2012, Colebatch et al., 1979, de Graaf et al 2009, de Xivry et al, 2013 Kadota et al, 2014, Spieser et al 2010)。重要なのは、これらの結果がすべて、外乱準備相に認められる中枢神経系の活動変化と、パフォーマンスに関係があることを示していることである。つまり、外乱によって開始タイミングが規定される運動であっても、その準備の段階で目標を達成に向けた運動指令が中枢神経系にプリセットされていると考えられる。そして、本研究の結果は、このことが姿勢反応においても、当てはまることを示唆している。

とはいえ、本論文で検証した姿勢反応と先行研究で検討されてきた上肢の運動課題とは、準備相に認められる運動誘発電位の増減が反映するものは、必ずしも同じではない。Park ら(2004)や Lockhart と Ting(2007)、Welch と Ting(2012)がフィードバック・モデルを用いて検証したように、姿勢反応はフィードバック・ゲインを柔軟に変更することで力学的な制約に対応するシステムである。これによっではじめて、無数に存在する多様な外乱にうまく対応することが可能となる。一方、随意運動においては、あらかじめ目標に即して定型的な運動指令をプレプログラムしている可能性が示唆されており (Shemmel et al., 2009; Alibiglou and MacKinnon, 2012)、実際に、聴覚刺激を用いて、これを誘発することが可能である。両者の違いは、同じパラダイムを姿勢反応に当てはめても、随意運動課題のように外乱に応じた筋活動パターンを誘発できないことから裏付けられる(Campbell et al

2013)。このように、準備相で認められる皮質脊髄路興奮性の変調は、姿勢制御と随意運動で異なる準備を反映している可能性が想定され、その場合、前者では、姿勢反応のフィードバック・ゲインを、後者では運動指令を表現しているのかもしれない。そのような差異が想定されるにも関わらず、結果として両者で同じように皮質脊髄路の興奮性が調節されているのである。

#### 4. 伸張反射および皮質脊髄路興奮性の調節に関与する予測の神経基盤

本論文では、予測要因を時間・空間・強度の要因に区分して、それぞれの要因が伸張反射および皮質脊髄路におよぼす影響を検討してきた。各要因によってTA皮質脊髄路の興奮性は調節されたわけであるが、おそらくそれぞれの予測要因ごとにその神経機序は異なるものと考えられる。ここでは、各予測要因において、TA伸張反射および皮質脊髄路興奮性の調節に関与すると思われる予測の神経基盤について考察する。

まず、それぞれの予測情報の一次処理は、前運動野・補足運動野・前帯状回が担う可能性が想定されている (Gomez et al., 2004)。これに引き続き、前頭前皮質において、大脳基底核を介して、予測される応答が組織化され (Brunia, 1999)、脳幹網様体および一次運動野の活動に影響を及ぼすものと考えられる。

さらに、外乱の時間的予測においては、特に、小脳が運動野興奮性の調節に関わる候補の1つとしてあげられる。第2章でもふれたように、外乱に対して応答する運動野ニューロンおよび長潜時反射は、小脳の活動の影響を受ける。小脳歯状核・中位核は外乱の負荷後70ms以内に応答を開始するが(Strick 1983)、特に、小脳歯状核の応答には、反応指示にともなうセットが反映される。この神経核を冷却し一過性に傷害すると、運動野にみられる潜時70ms-110msで応答するニューロン数の減少と、さらには、反応課題における長潜時反射の変調が消失する(Hore & Vilis 1984, Meyerlohmann et al 1975)。これらの知見から、小脳は、

長潜時反射の調節に関与する部位であることがわかる。さらに、近年では、小脳は運動とは独立して、外部イベントのタイミング認知に貢献していることが示唆されており(Roth et al 2013)、小脳から運動野または脳幹神経核への連絡が時間的予測に応じた調節を行う上で重要な径路であることは十分に想定できる。

また、外乱の強度的予測については、パーキンソン病者を対象とした研究から、大脳基底核がこのような強度情報に基づく中枢神経系へのプリセットを担うことが示唆されている(Horak and Diener, 1994; Horak et al, 1992, 1996)。そのため、今回の研究で確認した皮質脊髄路の興奮性の変化についても、この部位からの連絡がその調節役を果たしている可能性が考えられる。大脳基底核は、一次運動野との間で皮質基底核ループを形成しており、外部イベントに対して最適な行動を選択する神経基盤としての役割を担う。このことを考慮しても、この部位が、外乱の強度に応じて皮質脊髄路の調節に寄与するという仮説を想定することができる。加えて、小脳からの連絡も強度に応じた皮質脊髄路興奮性の変調に関与しているかもしれない。ヒト小脳疾患患者では、外乱の強さを見積もった筋活動応答のスケールリングができないということは良く知られる現象である (Nashner 1976, Horak & Diener 1994, Timmann & Horak 1997)。上肢の伸張反射においては、小脳は三角筋・上腕筋長潜時反射の筋活動パターンの調節には関与しないものの、応答のサイズの決定に貢献していることが示唆されている(Kurter et al., 2013)。これらのことは、小脳は、時間的な予測情報の処理とともに、強度に応じた筋活動応答サイズの調節にも貢献することを示唆する。

最後に、空間的予測については、神経機序に関して不明な点が多い。前述したように、除脳ネコの研究から、方位に応じた筋活動パターンは脊髄の神経ネットワークで制御されている可能性が想定される(Honeycutt et al., 2009)。加えて、第4章でも考察したように、皮質脊髄路とは別の系で、高次運動野からの情報が網様体脊髄路を介して脊髄に入力される可能性も考えられる。より詳細な神経機序を明らかにするために、今後の研究では、TA 皮質脊髄路興奮性の調節が、皮質レベルで生じているものか、脊髄レベルの興奮性変化を反

映したものを鑑別することが重要であろう。

以上のように、小脳、大脳基底核、高次運動野、脊髄など様々な運動関連領域と神経連絡をもち、運動の情報が集約される運動野からの下行路であるからこそ、皮質脊髄路はそれぞれの予測要因の影響を著明に受けるものと考えられる。そして、このことによって極めて短時間のうちに、最適な応答を選択することを可能とする運動制御のシステムが構築されていると考えられる。

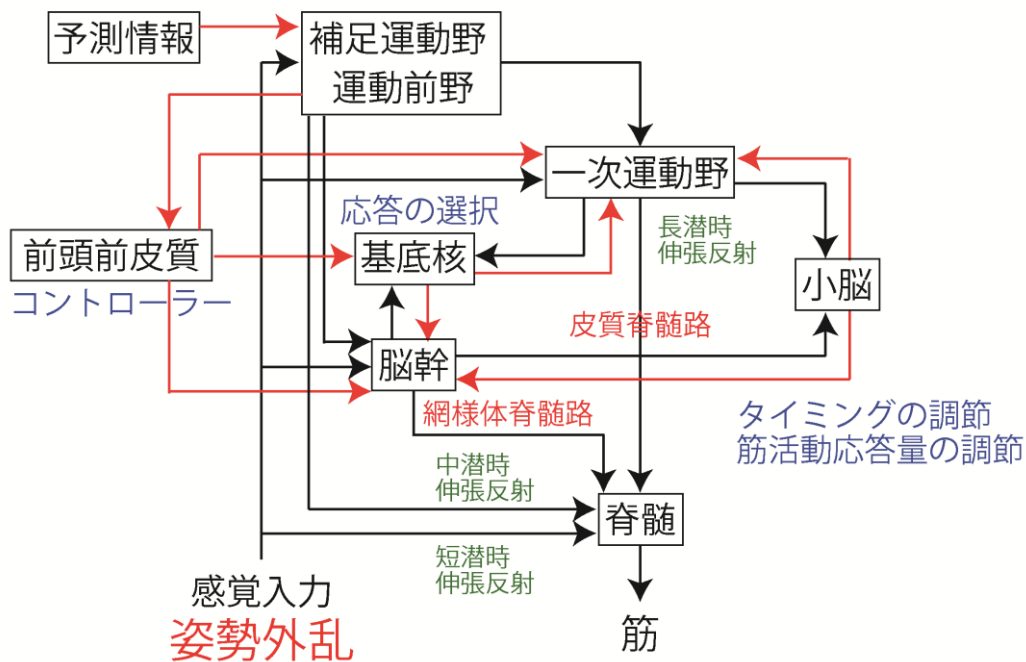


図 6-3 予測による皮質脊髄路興奮性の調節に関与すると想定される神経経路

## 5. 研究の限界

最後に、本論文で行った研究の限界について、以下に列挙したい。まず1つ目は、TMSの手法上の問題である。TMSによって誘発される運動誘発電位は、運動野ニューロンの興奮性に合わせて、脊髄運動ニューロンの興奮性の増減によっても影響を受けることが広く認識されている(Taylor et al 2006)。これを鑑別するために、一般的に、脊髄運動ニューロンの興奮性を示すHoffman反射を別途計測する必要があるのだが、これはTAではうまく計測できないことが多い。この代替案として、頸部にTMSを行いcervicomedullary MEPを記録する方法や、経頭蓋電気刺激が用いられることがある。このような手法の組み合わせによって、神経高位の同定をはかることが今後の研究においては必要と考えられる。少なくとも、上肢の随意反応課題においては、運動の準備相における脊髄の貢献度は小さいことが確かめられているが(Bonnet & Requin 1982; Cohen et al., 2010)、立位の制御においても同様のことが言えるかは不明と言わざるを得ない。本研究が示している結果は、あくまでも、運動野および脊髄ニューロンを合わせた経皮質ループの下行路の興奮性であり、その変調がどの中枢神経高位で生じているかは不問としていることには配慮が必要だろう。

また、本研究で対象とした皮質脊髄路興奮性は、外乱に対する予備的な変調に限定されるものであり、刺激入力後の変化については未検証である。先にも述べたように、準備相では不活動であっても、外乱負荷後に至適方位を変える運動野ニューロンも存在するため(Pruszynski et al, 2014)、準備相の評価のみでその応答のすべてが把握できるわけではない。TMS方法の工夫が必須ではあるが、外乱負荷後の皮質脊髄路の興奮性の変化について検討することも今後の課題の1つであろう。

本論文の研究IIの結果は、実験条件のプロトコルによって、安静時の状態の皮質脊髄路興奮性が変調する結果を示していた。このことは、予測以外の要因の影響についても考慮し、その鑑別をはかる必要性を示唆するものである。一般に、皮質脊髄路の興奮性は、注

意・覚醒、脅威などの、生理学的・心理学的要因によって変調しうるため(Sibley et al., 2010; Baumgartner et al., 2007; Giovannelli et al., 2013)、いずれの状態を基準として安静時の興奮性を決めるかには、より一層の配慮が必要と考える。おそらく、これを検討するには、運動誘発電位だけでなく、皮膚電位など自律神経活動の指標をはじめとした種々のパラメーターを同時に計測することが不可欠である。

また、研究Ⅰと研究Ⅱ、Ⅲで用いた外乱誘発の装置が異なるため、結果の解釈には注意を要する。足関節底屈の外乱負荷時の伸張反射応答と前方への床移動外乱によって誘発される筋活動応答では、潜時、応答の大きさ・長さが異なる(図 6-4)。それぞれの筋活動応答に対して、各予測要因が同様に影響を及ぼすかどうかは明らかでない。本論文では、立位姿勢の維持という目的に対して筋活動応答が調節されると考え、これに影響する予測要因は一致することを前提とした。今後の研究では、この点についても詳細な検討が必要と考える。

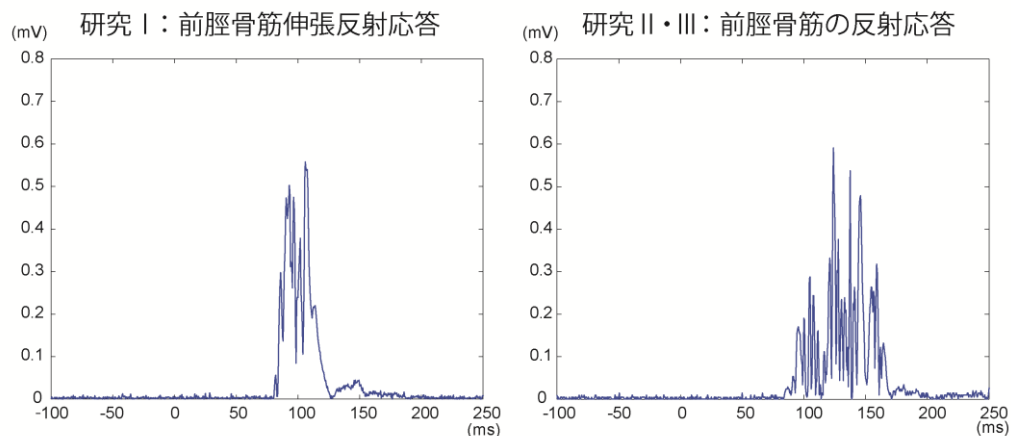


図 6-4 外乱の種類(左: 底屈、右: 前方への床移動)による前脛骨筋筋活動応答の違い



## 6. 結論

本論文で行った研究の結果から、TAが「予測」の影響を強く受ける筋であり、特に、外乱に対する時間的予測によって伸張反射および皮質脊髄路の興奮性が調節されることが明らかになった。TA皮質脊髄路は、外乱が負荷される準備相からすでに変調しており、外乱負荷後の筋活動応答の調節に、同経路が関与している可能性が示唆される。また、TA皮質脊髄路は、時間的予測に加え、強度的・空間的予測のいずれによっても調節を受けることが明らかとなった。他方、SOLではいずれの予測要因によっても、伸張反射および皮質脊髄路の両者でこのような調節は認められなかった。以上の結果から、予測による立位の制御において、TAでは皮質脊髄路が重要な役割を果たしていること、また、神経制御が異なる足関節底屈筋と背屈筋では、予測による調節が異なることが明らかとなった。

## 参考文献

- Ackermann H, Scholz E, Koehler W, Dichgans J. 1991. Influence of posture and voluntary background contraction upon compound muscle action-potentials from anterior tibial and soleus muscle following transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 81: 71-80
- Adkin AL, Quant S, Maki BE, McIlroy WE. 2006. Cortical responses associated with predictable and unpredictable compensatory balance reactions. *Exp. Brain Res.* 172: 85-93
- Ahmadi-Pajouh MA, Towhidkhal F, Shadmehr R. 2012. Preparing to reach: selecting an adaptive long-latency feedback controller. *J Neurosci* 32: 9537-45
- Alibiglou L, MacKinnon CD. 2012. The early release of planned movement by acoustic startle can be delayed by transcranial magnetic stimulation over the motor cortex. *J Physiol* 590: 919-36
- Armstrong DM. 1988. The supraspinal control of mammalian locomotion. *J. Physiol.-London* 405: 1-37
- Badke MB, Duncan PW, Difabio RP. 1987. Influence of prior knowledge on automatic and voluntary postural adjustments in healthy and hemiplegic subjects. *Phys. Ther.* 67: 1495-500
- Barker AT, Jalinous R. 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1: 1106-07
- Baudry S, Collignon S, Duchateau J. 2015. Influence of age and posture on spinal and corticospinal excitability. *Exp. Gerontol.* 69: 62-9
- Baumgartner T, Willi M, Jancke L. 2007. Modulation of corticospinal activity by strong emotions evoked by pictures and classical music: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport* 18: 261-5
- Bawa P, Chalmers GR, Stewart H, Eisen AA. 2002. Responses of ankle extensor and flexor motoneurons to transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neurophysiology* 88: 124-32
- Beckley DJ, Bloem BR, Remler MP, Roos RAC, Vandijk JG. 1991. Long latency postural responses are functionally modified by cognitive set. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 81: 353-58
- Belozerova IN, Sirota MG, Orlovsky GN, Deliagina TG. 2005. Activity of pyramidal tract neurons in the cat during postural corrections. *Journal of Neurophysiology* 93: 1831-44
- Belozerova IN, Sirota MG, Swadlow HA, Orlovsky GN, Popova LB, Deliagina TG. 2003. Activity of different classes of neurons of the motor cortex during postural corrections. *J. Neurosci.* 23: 7844-53
- Benedetti-Cecchi L, Tamburello L, Maggi E, Bulleri F. 2015. Experimental Perturbations Modify the

- Performance of Early Warning Indicators of Regime Shift. *Curr Biol* 25: 1867-72
- Bonnard M, Spieser L, Meziane HB, de Graaf JB, Pailhous J. 2009. Prior intention can locally tune inhibitory processes in the primary motor cortex: direct evidence from combined TMS-EEG. *Eur J Neurosci* 30: 913-23
- Bonnet M, Requin J. 1982. Long loop and spinal reflexes in man during preparation for intended directional hand movements. *J Neurosci* 2: 90-6
- Brauer SG, Woollacott M, Shumway-Cook A. 2002. The influence of a concurrent cognitive task on the compensatory stepping response to a perturbation in balance-impaired and healthy elders. *Gait Posture* 15: 83-93
- Brouwer B, Ashby P. 1992. Corticospinal projections to lower-limb motoneurons in man. *Exp. Brain Res.* 89: 649-54
- Brown LA, Jensen JL, Korff T, Woollacott MH. 2001. The translating platform paradigm: perturbation displacement waveform alters the postural response. *Gait Posture* 14: 256-63
- Brown LA, Shumway-Cook A, Woollacott MH. 1999. Attentional demands and postural recovery: The effects of aging. *J. Gerontol. Ser. A-Biol. Sci. Med. Sci.* 54: M165-M71
- Brunia CH. 1999. Neural aspects of anticipatory behavior. *Acta Psychol (Amst)* 101: 213-42
- Bubic A, von Cramon DY, Schubotz RI. 2010. Prediction, cognition and the brain. *Front Hum Neurosci* 4: 1- 15
- Burleigh A, Horak F. 1996. Influence of instruction, prediction, and afferent sensory information on the postural organization of step initiation. *Journal of Neurophysiology* 75: 1619-28
- Burleigh AL, Horak FB, Malouin F. 1994. Modification of postural responses and step initiation - evidence for goal-directed postural interactions. *Journal of Neurophysiology* 72: 2892-902
- Campbell AD, Squair JW, Chua R, Inglis JT, Carpenter MG. 2013. First trial and StartReact effects induced by balance perturbations to upright stance. *J Neurophysiol* 110: 2236-45
- Carpenter MG, Frank JS, Adkin AL, Paton A, Allum JHJ. 2004. Influence of postural anxiety on postural reactions to multi-directional surface rotations. *Journal of Neurophysiology* 92: 3255-65
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, et al. 1997. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48: 1398-403
- Cheney PD, Fetz EE. 1984. Corticomotoneuronal cells contribute to long-latency stretch reflexes in the rhesus-monkey. *J. Physiol.-London* 349: 249-72
- Chong RKY, Horak FB, Woollacott MH. 1999. Time-dependent influence of sensorimotor set on automatic responses in perturbed stance. *Exp. Brain Res.* 124: 513-19
- Christensen LOD, Andersen JB, Sinkjaer T, Nielsen J. 2001. Transcranial magnetic stimulation and stretch reflexes in the tibialis anterior muscle during human walking. *J. Physiol.-London* 531: 545-57

- Clough JF, Kernell D, Phillips CG. 1968a. The distribution of monosynaptic excitation from the pyramidal tract and from primary spindle afferents to motoneurons of the baboon's hand and forearm. *J Physiol* 198: 145-66
- Cohen O, Sherman E, Zinger N, Perlmutter S, Prut Y. 2010. Getting ready to move: transmitted information in the corticospinal pathway during preparation for movement. *Curr Opin Neurobiol* 20: 696-703
- Colebatch JG, Gandevia SC, McCloskey DI, Potter EK. 1979. Subject instruction and long latency reflex responses to muscle stretch. *J. Physiol.-London* 292: 527-34
- Cordo PJ, Nashner LM. 1982. Properties of postural adjustments associated with rapid arm movements. *Journal of Neurophysiology* 47: 287-382
- Corna S, Grasso M, Nardone A, Schieppati M. 1995. Selective depression of medium-latency leg and foot muscle responses to stretch by  $\alpha_2$ -agonist in humans. *J. Physiol.-London* 484: 803-9
- Day BL, Riescher H, Struppeler A, Rothwell JC, Marsden CD. 1991. Changes in the response to magnetic and electrical-stimulation of the motor cortex following muscle stretch in man. *J. Physiol.-London* 433: 41-57
- de Graaf JB, Frolov A, Fiocchi M, Nazarian B, Anton JL, et al. 2009. Preparing for a Motor Perturbation: Early Implication of Primary Motor and Somatosensory Cortices. *Hum. Brain Mapp.* 30: 575-87
- de Xivry JJO, Ahmadi-Pajouh MA, Harran MD, Salimpour Y, Shadmehr R. 2013. Changes in corticospinal excitability during reach adaptation in force fields. *Journal of Neurophysiology* 109: 124-36
- Diener HC, Dichgans J, Guschlbauer B, Mau H. 1984. The significance of proprioception on postural stabilization as assessed by ischemia. *Brain Res.* 296: 103-9
- Diener HC, Horak F, Stelmach G, Guschlbauer B, Dichgans J. 1991. Direction and amplitude precuing has no effect on automatic posture responses. *Exp. Brain Res.* 84: 219-23
- Diener HC, Horak FB, Nashner LM. 1988. Influence of stimulus parameters on human postural responses. *Journal of Neurophysiology* 59: 1888-905
- Dietz V. 1992. Human neuronal control of automatic functional movements - interaction between central programs and afferent input. *Physiol. Rev.* 72: 33-69
- Dietz V, Quintern J, Berger W. 1984. Corrective reactions to stumbling in man - functional-significance of spinal and transcortical reflexes. *Neuroscience Letters* 44: 131-35
- Dietz V, Quintern J, Berger W. 1986. Stumbling reactions in man - release of a ballistic movement pattern. *Brain Res.* 362: 355-57
- Dietz V, Quintern J, Berger W, Schenck E. 1985. Cerebral potentials and leg muscle emg responses associated with stance perturbation. *Exp. Brain Res.* 57: 348-54

- Dietz V, Quintern J, Sillem M. 1987. Stumbling reactions in man - significance of proprioceptive and pre-programmed mechanisms. *J. Physiol.-London* 386: 149-63
- Dum RP, Strick PL. 1991. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* 11: 667-89
- Evarts EV, Tanji J. 1974. Gating of motor cortex reflexes by prior instruction. *Brain Res.* 71: 479-94
- Fetz EE, Cheney PD. 1978. Muscle fields of primate corticomotoneuronal cells. *Journal De Physiologie* 74: 239-45
- Fitzpatrick R, Burke D, Gandevia SC. 1996. Loop gain of reflexes controlling human standing measured with the use of postural and vestibular disturbances. *Journal of Neurophysiology* 76: 3994-4008
- Gatev P, Thomas S, Kepple T, Hallett M. 1999. Feedforward ankle strategy of balance during quiet stance in adults. *J. Physiol.-London* 514: 915-28
- Geertsen SS, Zuur AT, Nielsen JB. 2010. Voluntary activation of ankle muscles is accompanied by subcortical facilitation of their antagonists. *J. Physiol.-London* 588: 2391-402
- Gentner R, Classen J. 2006. Modular organization of finger movements by the human central nervous system. *Neuron* 52: 731-42
- Gentner R, Gorges S, Weise D, Kampe KA, Buttmann M, Classen J. 2010. Encoding of Motor Skill in the Corticomuscular System of Musicians. *Curr. Biol.* 20: 1869-74
- Gerachshenko T, Stinear JW. 2007. Suppression of motor evoked potentials in biceps brachii preceding pronator contraction. *Exp. Brain Res.* 183: 531-9
- Ghez C, Shinoda Y. 1978. Spinal mechanisms of functional stretch reflex. *Exp. Brain Res.* 32: 55-68
- Giovannelli F, Banfi C, Borgheresi A, Fiori E, Innocenti I, et al. 2013. The effect of music on corticospinal excitability is related to the perceived emotion: A transcranial magnetic stimulation study. *Cortex* 49: 702-10
- Gomez CM, Vaquero E, Vazquez-Marrufo M. 2004. A neurocognitive model for short-term sensory and motor preparatory activiriy in humans. *Psicologica* 25: 217-229
- Gosseries O, Thibaut A, Boly M, Rosanova M, Massimini M, Laureys S. 2014. Assessing consciousness in coma and related states using transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography. *Ann Fr Anesth Reanim* 33: 65-71
- Gottlieb GL, Agarwal GC. 1979. Response to sudden torques about ankle in man - myotatic reflex. *Journal of Neurophysiology* 42: 91-106
- Grospretre S, Ruffino C, Lebon F. 2016. Motor imagery and cortico-spinal excitability: A review. *Eur J Sport Sci* 16: 317-24
- Hammond PH, Merton PA, Sutton GG. 1956. Nervous gradation of muscular contraction. *Br. Med. Bull.* 12: 214-8
- Hansen PD, Woollacott MH, Debu B. 1988. Postural responses to changing task conditions. *Exp.*

- Brain Res.* 73: 627-36
- Haridas C, Zehr EP, Miaszsek JE. 2005. Postural uncertainty leads to dynamic control of cutaneous reflexes from the foot during human walking. *Brain Res.* 1062: 48-62
- Henry SM, Fung J, Horak FB. 2001. Effect of stance width on multidirectional postural responses. *Journal of Neurophysiology* 85: 559-70
- Honeycutt CF, Gottschall JS, Nichols TR. 2009. Electromyographic Responses From the Hindlimb Muscles of the Decerebrate Cat to Horizontal Support Surface Perturbations. *Journal of Neurophysiology* 101: 2751-61
- Horak FB, Diener HC. 1994. Cerebellar control of postural scaling and central set in stance. *Journal of Neurophysiology* 72: 479-93
- Horak FB, Diener HC, Nashner LM. 1989. Influence of central set on human postural responses. *Journal of Neurophysiology* 62: 841-53
- Horak FB, Frank J, Nutt J. 1996. Effects of dopamine on postural control in Parkinsonian subjects: Scaling, set, and tone. *Journal of Neurophysiology* 75: 2380-96
- Horak FB, Nashner LM. 1986. Central programming of postural movements - adaptation to altered support-surface configurations. *Journal of Neurophysiology* 55: 1369-81
- Horak FB, Nutt JG, Nashner LM. 1992. Postural inflexibility in parkinsonian subjects. *J. Neurol. Sci.* 111: 46-58
- Hore J, Vilis T. 1984. Loss of set in muscle responses to limb perturbations during cerebellar dysfunction. *Journal of Neurophysiology* 51: 1137-48
- Hoshiyama M, Kitamura Y, Koyama S, Watanabe S, Shimojo M, Kakigi R. 1996. Reciprocal change of motor evoked potentials preceding voluntary movement in humans. *Muscle Nerve* 19: 125-31
- Huber R, Maki H, Rosanova M, Casarotto S, Canali P, et al. 2013. Human cortical excitability increases with time awake. *Cereb Cortex* 23: 332-8
- Hudson HM, Griffin DM, Belhaj-Saif A, Cheney PD. 2013. Cortical output to fast and slow muscles of the ankle in the rhesus macaque. *Front Neural Circuits* 7: 1-11
- Hummelsheim H, Wiesendanger M, Bianchetti M. 1986. The supplementary motor area modulates perturbation-evoked discharges of neurones in the precentral motor cortex. *Neurosci Lett* 67: 119-22
- Hyndman D, Ashburn A. 2003. People with stroke living in the community: Attention deficits, balance, ADL ability and falls. *Disabil Rehabil* 25: 817-22
- Jackson ND, Gutierrez GM, Kaminski T. 2009. The effect of fatigue and habituation on the stretch reflex of the ankle musculature. *J. Electromyogr. Kinesiol.* 19: 75-84
- Jacobs JV, Fujiwara K, Tomita H, Furune N, Kunita K, Horak FB. 2008. Changes in the activity of the cerebral cortex relate to postural response modification when warned of a perturbation.

- Clin. Neurophysiol.* 119: 1431-42
- Kadota H, Hirashima M, Nozaki D. 2014. Functional modulation of corticospinal excitability with adaptation of wrist movements to novel dynamical environments. *J. Neurosci.* 34: 12415-24
- Kearney RE, Chan CWY. 1982. Contrasts between the reflex responses of tibialis anterior and triceps surae to sudden ankle rotation in normal human-subjects. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 54: 301-10
- Keck ME, Pijnappels M, Schubert M, Colombo G, Curt A, Dietz V. 1998. Stumbling reactions in man: influence of corticospinal input. *Electromyogr. Mot. Control-Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 109: 215-23
- Kimura T, Haggard P, Gomi H. 2006. Transcranial magnetic stimulation over sensorimotor cortex disrupts anticipatory reflex gain modulation for skilled action. *J. Neurosci.* 26: 9272-81
- Kimura T, Nozaki D, Nakazawa K, Akai M, Ohtsuki T. 2003. Gradual increment/decrement of isometric force modulates soleus stretch reflex response in humans. *Neuroscience Letters* 347: 25-8
- Klein PA, Olivier E, Duque J. 2012. Influence of reward on corticospinal excitability during movement preparation. *J Neurosci* 32: 18124-36
- Kudina L, Ashby P, Downes L. 1993. Effects of cortical stimulation on reciprocal inhibition in humans. *Exp. Brain Res.* 94: 533-38
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, et al. 1993. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J. Physiol.-London* 471: 501-19
- Kurtzer I, Trautman P, Rasquinha RJ, Bhanpuri NH, Scott SH, Bastian AJ. 2013. Cerebellar damage diminishes long-latency responses to multijoint perturbations. *J Neurophysiol* 109: 2228-41
- Labruna L, Fernandez-del-Olmo M, Ivry RB. 2011. Comparison of different baseline conditions in evaluating factors that influence motor cortex excitability. *Brain Stimul* 4: 152-5
- Lavoie BA, Cody FWJ, Capaday C. 1995. Cortical control of human soleus muscle during volitional and postural activities studied using focal magnetic stimulation. *Exp. Brain Res.* 103: 97-107
- Lee RG, Tatton WG. 2015. Motor Responses to Sudden Limb Displacements in Primates with Specific CNS Lesions and in Human Patients with Motor System Disorders. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques* 2: 285-93
- Lenz FA, Tatton WG, Tasker RR. 1983. The effect of cortical-lesions on the electro-myographic response to joint displacement in the squirrel-monkey forelimb. *J. Neurosci.* 3: 795-805
- Lewis GN, MacKinnon CD, Perreault EJ. 2006. The effect of task instruction on the excitability of spinal and supraspinal reflex pathways projecting to the biceps muscle. *Exp. Brain Res.* 174: 413-25
- Lockhart DB, Ting LH. 2007. Optimal sensorimotor transformations for balance. *Nat Neurosci* 10:

- 1329-36
- Lofberg O, Julkunen P, Paakkonen A, Karhu J. 2014. The auditory-evoked arousal modulates motor cortex excitability. *Neuroscience* 274: 403-8
- Loram ID, Maganaris CN, Lakie M. 2004. Paradoxical muscle movement in human standing. *J Physiol* 556: 683-9
- Macpherson JM. 1988. Strategies that simplify the control of quadrupedal stance. II. Electromyographic activity. *J Neurophysiol* 60: 218-31
- Magnus R. 1926a. Some results of studies in the physiology of posture. *Lancet* 2: 531-36
- Magnus R. 1926b. Some results of studies in the physiology of posture. *Lancet* 2: 585-88
- Maki BE, Whitelaw RS, McIlroy WE. 1993. Does frontal-plane asymmetry in compensatory postural responses represent preparation for stepping. *Neuroscience Letters* 149: 87-90
- Mandelblat-Cerf Y, Novick I, Paz R, Link Y, Freeman S, Vaadia E. 2011. The neuronal basis of long-term sensorimotor learning. *J Neurosci* 31: 300-13
- Marlin A, Mochizuki G, Staines WR, McIlroy WE. 2014. Localizing evoked cortical activity associated with balance reactions: does the anterior cingulate play a role? *Journal of Neurophysiology* 111: 2634-43
- Marsden CD, Merton PA, Morton HB, Adam J. 1977. Effect of lesions of sensorimotor cortex and capsular pathways on servo responses from human long thumb flexor. *Brain* 100: 503-26
- Matthews PBC. 1989. Long-latency stretch reflexes of 2 intrinsic muscles of the human hand analyzed by cooling the arm. *J. Physiol.-London* 419: 519-38
- Matthews PBC, Farmer SF, Ingram DA. 1990. On the localization of the stretch reflex of intrinsic hand muscles in a patient with mirror movements. *J. Physiol.-London* 428: 561-77
- McChesney JW, Sveistrup H, Woollacott MH. 1996. Influence of auditory precuing on automatic postural responses. *Exp. Brain Res.* 108: 315-20
- McIlroy WE, Maki BE. 1993. Task constraints on foot movement and the incidence of compensatory stepping following perturbation of upright stance. *Brain Res.* 616: 30-38
- Merton PA, Morton HB. 1980a. Stimulation of the cerebral-cortex in the intact human subject. *Nature* 285: 227-27
- Meyerlohmann J, Conrad B, Matsunami K, Brooks VB. 1975. Effects of dentate cooling on precentral unit-activity following torque pulse injections into elbow movements. *Brain Res.* 94: 237-51
- Meziane HB, Spieser L, Pailhous J, Bonnard M. 2009. Corticospinal control of wrist muscles during expectation of a motor perturbation: A transcranial magnetic stimulation study. *Behav. Brain Res.* 198: 459-65
- Miller AD, Brooks VB. 1981. Late muscular responses to arm perturbations persist during supraspinal dysfunctions in monkeys. *Exp. Brain Res.* 41: 146-58



- Mochizuki G, Sibley KM, Cheung HJ, McIlroy WE. 2009. Cortical activity prior to predictable postural instability: Is there a difference between self-initiated and externally-initiated perturbations? *Brain Res.* 1279: 29-36
- Mochizuki G, Sibley KM, Esposito JG, Camilleri JM, McIlroy WE. 2008. Cortical responses associated with the preparation and reaction to full-body perturbations to upright stability. *Clin. Neurophysiol.* 119: 1626-37
- Moore SP, Rushmer DS, Windus SL, Nashner LM. 1988. Human automatic postural responses - responses to horizontal perturbations of stance in multiple directions. *Exp. Brain Res.* 73: 648-58
- Mummel P, Timmann D, Krause UWH, Boering D, Thilmann AF, et al. 1998. Postural responses to changing task conditions in patients with cerebellar lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 65: 734-42
- Musienko P, Courtine G, Tibbs JE, Kilimnik V, Savochin A, et al. 2012. Somatosensory control of balance during locomotion in decerebrated cat. *Journal of Neurophysiology* 107: 2072-82
- Nakazawa K, Kawashima N, Akai M. 2009. Effect of different preparatory states on the reflex responses of ankle flexor and extensor muscles to a sudden drop of support surface during standing in humans. *J Electromyogr Kinesiol* 19: 782-8
- Nardone A, Giordano A, Corra T, Schieppati M. 1990. Responses of leg muscles in humans displaced while standing - effects of types of perturbation and of postural set. *Brain* 113: 65-84
- Nashner LM. 1976. Adapting reflexes controlling human posture. *Exp. Brain Res.* 26: 59-72
- Nashner LM. 1977. Fixed patterns of rapid postural responses among leg muscles during stance. *Exp. Brain Res.* 30: 13-24
- Nashner LM, Woollacott M, Tuma G. 1979. Organization of rapid responses to postural and locomotor-like perturbations of standing man. *Exp. Brain Res.* 36: 463-76
- Nielsen J, Kagamihara Y. 1993. The regulation of presynaptic inhibition during cocontraction of antagonistic muscles in man. *J. Physiol.-London* 464: 575-93
- Obata H, Sekiguchi H, Nakazawa K, Ohtsuki T. 2009. Enhanced excitability of the corticospinal pathway of the ankle extensor and flexor muscles during standing in humans. *Exp. Brain Res.* 197: 207-13
- Overduin SA, d'Avella A, Roh J, Carmena JM, Bizzi E. 2015. Representation of muscle synergies in the primate brain. *J. Neurosci.* 35: 12615-24
- Park S, Horak FB, Kuo AD. 2004. Postural feedback responses scale with biomechanical constraints in human standing. *Exp Brain Res* 154: 417-27
- Petersen N, Christensen LOD, Morita H, Sinkjaer T, Nielsen J. 1998. Evidence that a transcortical pathway contributes to stretch reflexes in the tibialis anterior muscle in man. *J.*

- Physiol.-London* 512: 267-76
- Prochazka A. 1989. Sensorimotor gain-control: a basic strategy of motor system. *Prog. Neurobiol.* 33: 281-307
- Pruszynski JA, Kurtzer I, Nashed JY, Omrani M, Brouwer B, Scott SH. 2011. Primary motor cortex underlies multi-joint integration for fast feedback control. *Nature* 478: 387-390
- Pruszynski JA, Omrani M, Scott SH. 2014. Goal-dependent modulation of fast feedback responses in primary motor cortex. *J Neurosci* 34: 4608-17
- Pruszynski JA, Scott SH. 2012. Optimal feedback control and the long-latency stretch response. *Exp. Brain Res.* 218: 341-59
- Prut Y, Fetz EE. 1999. Primate spinal interneurons show pre-movement instructed delay activity. *Nature* 401: 590-94
- Quant S, Adkin AL, Staines WR, Maki BE, McIlroy WE. 2004a. The effect of a concurrent cognitive task on cortical potentials evoked by unpredictable balance perturbations. *BMC Neurosci.* 5: 18
- Quant S, Adkin AL, Staines WR, McIlroy WE. 2004b. Cortical activation following a balance disturbance. *Exp Brain Res* 155: 393-400
- Riddle CN, Edgley SA, Baker SN. 2009. Direct and indirect connections with upper limb motoneurons from the primate reticulospinal tract. *J Neurosci* 29: 4993-9
- Roth MJ, Synofzik M, Lindner A. 2013. The cerebellum optimizes perceptual predictions about external sensory events. *Curr Biol* 23: 930-5
- Rothwell JC, Day BL, Berardelli A, Marsden CD. 1986. Habituation and conditioning of the human long latency stretch reflex. *Exp. Brain Res.* 63: 197-204
- Rothwell JC, Traub MM, Marsden CD. 1980. Influence of voluntary intent on the human long-latency stretch reflex. *Nature* 286: 496-98
- Schieppati M, Nardone A. 1997. Medium-latency stretch reflexes of foot and leg muscles analysed by cooling the lower limb in standing humans. *J. Physiol.-London* 503: 691-98
- Scovil CY, Zettel JL, Maki BE. 2008. Stepping to recover balance in complex environments: Is online visual control of the foot motion necessary or sufficient? *Neuroscience Letters* 445: 108-12
- Shemmell J, An JH, Perreault EJ. 2009. The differential role of motor cortex in stretch reflex modulation induced by changes in environmental mechanics and verbal instruction. *J. Neurosci.* 29: 13255-63
- Sibley KM, Mochizuki G, Esposito JG, Camilleri JM, McIlroy WE. 2008. Phasic electrodermal responses associated with whole-body instability: presence and influence of expectation. *Brain Res* 1216: 38-45
- Sibley KM, Mochizuki G, Frank JS, McIlroy WE. 2010. The relationship between physiological

- arousal and cortical and autonomic responses to postural instability. *Exp. Brain Res.* 203: 533-40
- Silvanto J, Muggleton N, Walsh V. 2008. State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. *Trends Cogn Sci* 12: 447-54
- Sinkjaer T, Toft E, Andreassen S, Hornemann BC. 1988. Muscle-stiffness in human ankle dorsiflexors - intrinsic and reflex components. *Journal of Neurophysiology* 60: 1110-21
- Skoog B. 1996. A comparison of the effects of two antispastic drugs, tizanidine and baclofen, on synaptic transmission from muscle spindle afferents to spinal interneurons in cats. *Acta Physiol. Scand.* 156: 81-90
- Smith BA, Jacobs JV, Horak FB. 2012. Effects of magnitude and magnitude predictability of postural perturbations on preparatory cortical activity in older adults with and without Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 222: 455-70
- Solopova IA, Kazennikov OV, Deniskina NB, Levik YS, Ivanenko YP. 2003. Postural instability enhances motor responses to transcranial magnetic stimulation in humans. *Neuroscience Letters* 337: 25-28
- Spieser L, Aubert S, Bonnard M. 2013. Involvement of SMAp in the intention-related long latency stretch reflex modulation: a TMS study. *Neuroscience* 246: 329-41
- Spieser L, Meziane HB, Bonnard M. 2010. Cortical mechanisms underlying stretch reflex adaptation to intention: a combined EEG-TMS study. *Neuroimage* 52: 316-25
- Stapley PJ, Drew T. 2009. The pontomedullary reticular formation contributes to the compensatory postural responses observed following removal of the support surface in the standing cat. *J Neurophysiol* 101: 1334-50
- Strick PL. 1983. The influence of motor preparation on the response of cerebellar neurons to limb displacements. *J. Neurosci.* 3: 2007-20
- Tanji J, Evarts EV. 1976. Anticipatory activity of motor cortex neurons in relation to direction of an intended movement. *J Neurophysiol* 39: 1062-8
- Tatton WG, Forner SD, Gerstein GL, Chambers WW, Liu CN. 1975. Effect of postcentral cortical-lesions on motor responses to sudden upper limb displacements in monkeys. *Brain Res.* 96: 108-13
- Taube W, Gruber M, Beck S, Faist M, Gollhofer A, Schubert M. 2007. Cortical and spinal adaptations induced by balance training: correlation between stance stability and corticospinal activation. *Acta Physiol.* 189: 347-58
- Taube W, Schubert M, Gruber M, Beck S, Faist M, Gollhofer A. 2006. Direct corticospinal pathways contribute to neuromuscular control of perturbed stance. *J Appl Physiol (1985)* 101: 420-9
- Taylor JL, Todd G, Gandevia SC. 2006. Evidence for a supraspinal contribution to human muscle fatigue. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 33: 400-05

- Thilmann AF, Schwarz M, Topper R, Fellows SJ, Noth J. 1991. Different mechanisms underlie the long-latency stretch reflex response of active human muscle at different joints. *J. Physiol.-London* 444: 631-43
- Timmann D, Horak FB. 1997. Prediction and set-dependent scaling of early postural responses in cerebellar patients. *Brain* 120: 327-37
- Tjernstrom F, Fransson PA, Hafstrom A, Magnusson M. 2002. Adaptation of postural control to perturbations - a process that initiates long-term motor memory. *Gait Posture* 15: 75-82
- Toft E, Sinkjaer T, Andreassen S. 1989. Mechanical and electromyographic responses to stretch of the human anterior tibial muscle at different levels of contraction. *Exp. Brain Res.* 74: 213-19
- Toft E, Sinkjaer T, Andreassen S, Larsen K. 1991. Mechanical and electromyographic responses to stretch of the human ankle extensors. *Journal of Neurophysiology* 65: 1402-10
- Tokuno CD, Taube W, Cresswell AG. 2009. An enhanced level of motor cortical excitability during the control of human standing. *Acta Physiol (Oxf)* 195: 385-95
- Torres-Oviedo G, Ting LH. 2007. Muscle synergies characterizing human postural responses. *J Neurophysiol* 98: 2144-56
- Tracey DJ, Walmsley B, Brinkman J. 1980. Long-loop reflexes can be obtained in spinal monkeys. *Neuroscience Letters* 18: 59-65
- Tsuji T, Rothwell JC. 2002. Long lasting effects of rTMS and associated peripheral sensory input on MEPs, SEPs and transcortical reflex excitability in humans. *The Journal of Physiology* 540: 367-76
- van Doornik J, Masakado Y, Sinkjaer T, Nielsen JB. 2004. The suppression of the long-latency stretch reflex in the human tibialis anterior muscle by transcranial magnetic stimulation. *Exp. Brain Res.* 157: 403-6
- Weerdesteyn V, Laing AC, Robinovitch SN. 2008. Automated postural responses are modified in a functional manner by instruction. *Exp. Brain Res.* 186: 571-80
- Welch TDJ, Ting LH. 2008. A feedback model reproduces muscle activity during human postural responses to support-surface translations. *Journal of Neurophysiology* 99: 1032-38
- Yamamoto C, Ohtsuki T. 1989. Modulation of stretch reflex by anticipation of the stimulus through visual information. *Exp. Brain Res.* 77: 12-22
- Zettel JL, McIlroy WE, Maki BE. 2002. Can stabilizing features of rapid triggered stepping reactions be modulated to meet environmental constraints? *Exp Brain Res* 145: 297-308
- Ziemann U, Netz J, Szelenyi A, Homberg V. 1993. Spinal and supraspinal mechanisms contribute to the silent period in the contracting soleus muscle after transcranial magnetic stimulation of human motor cortex. *Neuroscience Letters* 156: 167-71
- Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, Rosanova M, Strafella A, et al. 2015. TMS and drugs revisited

2014. *Clin Neurophysiol* 126: 1847-68

Zuur AT, Christensen MS, Sinkjaer T, Grey MJ, Nielsen JB. 2009. Tibialis anterior stretch reflex in early stance is suppressed by repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 587: 1669-76

## 略語一覧

BGA: background EMG activity 背景筋活動

EMG: electromyographic 筋電図記録の

L-FF: leftward-force field 左方向への力場

LLR: long-latency stretch reflex 長潜時伸張反射

LLSR: long-latency stretch reflex 長潜時伸張反射

MEP: motor-evoked potential 運動誘発電位

MLR: medial-latency stretch reflex 中潜時伸張反射

PTB: perturbation 外乱

REMG: rectified EMG 全波整流した筋電図波形

R-FF: rightward-force field 右方向への力場

R-PTB: rightward-perturbation 右方向への外乱

SLR: short-latency stretch reflex 短潜時伸張反射

SLSR: short-latency stretch reflex 短潜時伸張反射

SOL: soleus muscle ヒラメ筋

TA: tibialis anterior muscle 前脛骨筋

TMS: transcranial magnetic stimulation 経頭蓋磁気刺激

## 謝辞

本研究は、東京大学大学院総合文化研究科の中澤公孝教授の指導のもとに行われた。研究室の門を叩いてから5年間、筆者にこのような研究の機会を与え、時に厳しく、時に穏やかに、批判と助言を下さり続けたことに心より謝意を表す。

また、国立障害者リハビリテーションセンター研究所運動機能系障害研究部の河島則天氏には、実験面での指導に加えて、日々のディスカッションの中で、研究に対する視座を高める時間を過ごさせていただいた。深く感謝する。

九州工業大学教養教育院の小幡博基准教授には、本論文のすべての研究に対して、最も多くの時間を割き、そして、最も多くの指摘を与えていただいた。研究の計画から論文の執筆に至るまで、長きに渡って指導をいただいたこと、心より感謝する。

また、抄読会やミーティングの場で多くの助言を与えて下さった東京大学大学院総合文化研究科の工藤和俊准教授、実験室の使用を容認し、温かく見守って下さった芝浦工業大学山本紳一郎教授に、深く感謝の意を表す。

在学中の5年間、長きに渡り貴重な意見の提供者として協力をいただいた東京大学大学院総合文化研究科の進矢正宏助教、小川哲也助教、ならびに中澤・工藤研究室のOB・OG、ポスドク、研究員、大学院生の皆様に深く御礼を申し上げます。

国立障害者リハビリテーションセンター研究所運動機能系障害研究部の面々には、実験の被検者として、あるいは、良きディスカッションのパートナーとしてご協力をいただいた。一人一人の研究員、研究生の顔ぶれを思い出しながら、ここに感謝の意を表す。

医療法人社団愛友会伊奈病院の鈴木大地氏には、遠方より足繁く、実験に参加していただいた。時に強引な筆者の依頼を、快く引き受けてくれたことを心から感謝する。

そして、最後に、5年間、付かず離れず、絶妙の距離感を保ち続けてくれた妻の綾美に対し、最大級の感謝の言葉を記しつつ、本稿を終えることにしたい。