

論文審査の結果の要旨

論文題目：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

論文提出者氏名 藤尾 公哉

本論文の目的は、姿勢外乱の予測が足関節底背屈筋の伸張反射応答とその神経基盤に及ぼす影響を解明することであった。外乱の特性を、時間(タイミング)・空間(方位)・強度(速度・変位量)の3要因に分類し、それぞれの予測要因が、足関節底背屈筋の伸張反射とその中継路である皮質脊髄路の興奮性に及ぼす影響を検討した。論文はで実施した3つの研究から構成される。

研究Ⅰ：外乱の時間的・空間的予測による足関節底背屈筋の伸張反射応答の変調 (第3章)

本研究では、健常成人男性12名(25.8±3.8歳)を対象に、外乱に対する時間的および空間的予測が、前脛骨筋(TA)とヒラメ筋(SOL)の伸張反射応答に及ぼす影響について検討した。外乱予測による伸張反射の調節が、立位の制御に特異的かどうかを明らかにするために、姿勢の安定が得られている臥位でも同じ実験を行った。サーボモーターを介して、足関節底・背屈の機械的刺激(10°、200°/sec)を負荷し、伸張筋の筋活動応答を記録した。得られた伸張反射応答を、潜時に応じて前期・後期成分に分け、それぞれの筋で各成分の積分筋電値および出現頻度を算出した。実験条件は、①予測なし、②時間的予測のみ、③空間的予測のみ、④時間的+空間的予測の4条件とした。その結果、TAの伸張反射後期成分で、時間的予測による有意な積分筋電値および出現頻度の減少が確認された。この変化は、立位と臥位で同様の傾向を示した。一方、空間的予測については、伸張反射への影響がみられなかった。また、SOLについては、両予測によって明らかに変調が認められなかった。これらの結果から、時間的予測によって前脛骨筋の伸張反射が調節されること、また、筋によって予測の影響が異なることが明らかとなった。

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 (第4章)

研究Ⅰで明らかとなった時間的予測によるTA伸張反射の調節の神経基盤として、皮質脊髄路に注目した。本研究では、以下の3つの実験を行った。実験1では、健常成人15名(27.1±1.7歳)を対象に、TAおよびSOLの皮質脊髄路の興奮性が、外乱予測に伴って準備相から調節されるかを検討した。経頭蓋磁気刺激(TMS)を用いて、6つの刺激強度で外乱50ms前の運動誘発電位(MEP)を計測した。得られたMEPから、刺激-応答曲線のスロープ(増幅のゲイン)、各強度における平均振幅、安静立位条件からの変化量についてそれぞれ算出した。実験の条件は、①外乱なし、②外乱+時間的予測なし、③外乱+時間的予測あり、の3条件とした。その結果、②③の外乱条件では、①外乱なし条件と比較して、TAのMEPにおいて、有意に刺激-応答曲線のスロープと平均振幅が増大することが分かった。また、②③のMEPの変化量を比較すると、時間的予測を与え

た条件で、より増大することが明らかとなった。一方、SOLについては、著明な変化は認められず、時間的予測が可能な条件でのみ、MEPのわずかな減少が確認された。以上の結果から、外乱を予測することによって、準備相からTA皮質脊髄路興奮性が調節されることが明らかとなった。

実験2では、6名の参加者(30.2±0.2歳)を対象に、TMS刺激に対する予測が、TAおよびSOLの皮質脊髄路興奮性に及ぼす影響を検討した。この実験では外乱をまったく加えずに、TMSに先行する音合図によって、皮質脊髄路の興奮性が調節されるかを検証した。その結果、TA、SOLともに両条件間の相違は認められなかった。このことから、姿勢外乱の有無が、実験1でみられた皮質脊髄路興奮性の変調を誘起していることが分かった。

さらに、実験3では、9名の参加者(29.7±1.7歳)を対象に、実験1で認めた皮質脊髄路興奮性の変調が、予測に基づく調節であることを裏付けるための検証を行った。実験1の3条件①-③の順番をランダム化し、各条件のMEPを計測するとともに、外乱なし条件のみで構成したブロック・セッションを追加した。参加者には、次のトライアルで行う実験条件を事前に明示することで、施行順序がランダムになった場合にも、実験1と同様に、それぞれの条件に応じた調節が行われるかを検証した。その結果、実験1と同様に、外乱+時間的予測の条件で他の条件よりも有意なTA皮質脊髄路の興奮性の増大が認められた。ランダム・セッションとブロック・セッションの外乱なし条件について比較すると、施行順序がランダム化された場合、有意に応答が増大することがわかった。SOLについては、いずれの条件間においても有意な差は認められなかった。これらの結果から、TA皮質脊髄路の興奮性の変調については、予測と予測以外の要因が複合して、これに関与している可能性が推察された。また、時間的予測は外乱の準備相においてTA皮質脊髄路に対する調節因子であることが確認された。

以上の結果より、研究Iで明らかにした伸張反射に対する調節と同様に、外乱の時間的予測がTA皮質脊髄路興奮性の調節に重要であること、一方、SOLではその影響が小さいことが明らかとなった。

### 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（第5章）

研究Ⅲでは、外乱に対して予備的に変調するTA皮質脊髄路興奮性は、外乱の強度や方位に応じて異なるかどうかを検証した。12名の参加者(27.3±1.6歳)に対して、強度および方位を変えた3種類の外乱、①前方への強い床移動(7.0cm、25cm/s)、②前方への弱い床移動(3.5cm、10cm/s)、③後方への床移動(7.0cm、25cm/s)、に対するTAおよびSOL皮質脊髄路興奮性の変化を検証した。実験条件には、この3外乱をそれぞれ単独で負荷する条件に加え、④①-③をランダムに負荷するランダム条件、⑤外乱なし条件の計5条件とした。ランダム条件では、参加者に次のトライアルで加わる外乱についての事前情報を与えなかった。その結果、TA皮質脊髄路興奮性は、最も大きな筋活動応答が要求される①条件で、最も大きくなることがわかった。また、後方への床移動条件(③)では、外乱なし条件(⑤)と有意な相違は認められなかった。一方、SOLについては、条件間の相違は認められなかった。このことから、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スケールアップされていることが明らかとなった。

## 総合論議（第6章）

本論文では、予測要因ごとに、TA および SOL の伸張反射と皮質脊髄路興奮性に及ぼす影響について検討した。その結果、TA 伸張反射応答は時間的予測によって変調し、同時に、準備相の皮質脊髄路興奮性が増大することが明らかとなった。さらに、TA 皮質脊髄路の興奮性は、強度的・空間的予測の影響を受け、外乱の強度・方位に応じて調節されることがわかった。一方、SOL については、伸張反射および皮質脊髄路の両者に対して、予測の影響は明らかでなかった。

このような筋間における予測の影響の差異は、両筋の生理学的な相違が要因の 1 つであると考えられる。SOL 皮質脊髄路は、脊髄運動ニューロンに対して抑制性に接続が多く、運動誘発電位が得られにくいことが知られており、さらに、TA とは伸張反射の成分が異なることが報告されている。両筋間で、予測による皮質脊髄路の調節が異なり、その結果、伸張反射の調節においても相違が認められたと考えられる。

本論文の結論として、TA は「予測」の影響を強く受ける筋であり、特に、外乱の時間的予測によって伸張反射が調節されること、そして、その神経基盤の 1 つである、皮質脊髄路の興奮性が、時間的・空間的・強度的予測によって変調することが明らかとなった。予測による立位の制御において、TA ではこの経路が重要な役割を果たしている可能性があり、抗重力筋である SOL とは、予測による制御が異なることが明らかとなった。

審査会では複数の修正を要する点が指摘されたが、論文の本筋を覆すものではなく、本論文により得られた知見の価値が損なわれるものではないことから、方法および結果の解釈にかかわる数箇所の加筆修正が為されたことが確認された後、博士（学術）の学位に十分値することが全会一致で承認された。本論文の結果の一部は、既に国際誌に原著論文として掲載されている。この事実は関連する学会からもその学術的価値が認められたことの証左であって、本論文の学術的意義をゆるぎないものとしている。

以上を総合的に審議した結果、本審査委員会は本論文が博士（学術）の学位を授与するにふさわしいと認定するものである。