

論文の内容の要旨

論文題目

Neural mechanisms of human bipedal locomotion: Roles of the cortex and spinal neural circuits

(ヒト二足歩行の神経制御機序～大脳皮質と脊髄神経回路の役割～)

氏名 横山 光

【背景】

ヒトや四足動物の歩行運動を制御する神経機構は 1 世紀以上前から研究されてきたが(Sherrington, 1910; Shik et al., 1966; Kiehn, 2016)、その全容はいまだ解明されていない。これまでに、四足動物を対象とした研究により脊髄が四肢の協調的な筋活動パターンを生成するということが解明され、ヒトでも同様な機能を有することが示唆されている。また、大脳皮質は四足動物の定常歩行時には顕著な活動を示さないものの、近年のニューロイメージング技術の発展によりヒトの歩行においては大脳皮質運動野での活動が確認されている(Enders and Nigg, 2015)。以下に脊髄、大脳皮質における歩行制御に関する知見の概要をそれぞれ述べる

脊髄による歩行制御

歩行の筋活動を生成する重要な神経回路の一つが、脊髄に存在する中枢パターン生成器 (central pattern generators: CPG) である。CPG は歩行時の左右・屈筋伸筋交互性の筋活動を生成する。近年の遺伝学的手法の発達により、四足動物を対象として CPG の詳細が解明されつつある(Kiehn, 2016)。しかしながら、遺伝学的手法等の直接的な手法を用いてヒトの CPG の構造や機能を調べることは不可能である。現在のところ、脊髄損傷患者の脊髄硬膜外電気刺激により下肢のステッピング様運動が導出された事実からヒトの脊髄内に少なくともステッピング運動を生成する神経回路が存在することが確実に考えられているにとどまり(Dimitrijevic et al., 1998; Danner et al., 2015)、その詳細は明らかではない。しかしながら、脊髄歩行回路のメカニズムはネコ、マウス、カエルといった脊椎動物間では高い共通性が示されており(Kiehn, 2016)、ヒトにも遺伝的に保存されている可能性がある。

大脳皮質による歩行制御

四足動物は大脳皮質を除去されても定常的な歩行は可能であり(Liddle and Phillips, 1944)、皮質下の神経機構が歩行制御の多くを担うと考えられる。一方、大脳皮質を損傷したヒトは歩行が困難である (Dietz, 2002)。また、近年の脳波解析技術の向上により、歩行時の皮質-筋間のコヒーレンスが確認されている(Wagner et al., 2012)。すなわち、四足動物とは異なりヒトの歩行の筋活動制御には脊髄に加えて大脳皮質も不可欠な役割を担うと推察される。従って、脊髄歩行回路の詳細説明のみではヒトの歩行制御の理解は不十分であり、大脳皮質を含めた中枢神経系による歩行制御を解明する必要がある。

研究の目的

上記を踏まえ、本研究ではヒト二足歩行における脊髄と大脳皮質による筋活動制御メカニズムを解明することが目的である。上述の目的を達成するために、脊髄、大脳皮質それぞれに関して3つ、2つの合計5つの研究を行った。研究1-3では筋電図を応用して間接的にヒト脊髄の歩行回路について検討し、近年の動物で解明された知見との比較を行った。また、研究4と5では筋電図と脳波測定を同時に行い大脳皮質活動が筋活動生成にどのように関わるかを検討した。以下に各研究の概要を示す。

【研究1】脊髄歩行モジュールの速度依存性

近年、CPGを構成する脊髄ニューロンは移動運動速度により動員されるニューロンの種類が異なることが、げっ歯類や魚類を用いた研究で多数報告されている (Kiehn, 2016)。研究1では筋電図から因子分析を応用して脊髄神経回路の要素と想定される歩行モジュールを抽出することにより、脊髄神経回路の速度依存性がヒトにも存在するかを検証した。遅い歩行から速い走行における広範囲の速度で歩行モジュールを抽出した結果、クラスター分析により異なる歩行モジュールセットが動員される6つの速度域に分割された。具体的には、ヒトの移動運動において歩行・走行間のみならず、歩行内・走行内でもある速度を境に動員される歩行モジュールが異なることが示された。この結果はヒトにおいても速度に依存して、活動する脊髄神経回路が異なることを示唆している。

【研究2】脊髄運動ニューロンの速度に応じた変化

CPGが存在する脊髄の腰髄・仙髄のうち、腰髄上部のニューロン群が速い歩行において、歩行リズムを司るペースメーカーとしての役割を担うことがマウスの研究において報告されている (Talpalar et al., 2010)。本研究では、解剖学的知見に基づいて筋電図から脊髄運動ニューロン活動を推定する手法により、ヒトCPGにおける歩行速度と腰髄活動の関係性を検討した。広範囲の速度で推定された腰髄・仙髄内の運動ニューロン活動パターンはクラスター分析により、低速歩行、高速歩行、走行に別れた。そして、速度上昇に従い腰髄の活動割合が上昇していた。これらの結果はマウスの研究で確認された脊髄CPGの特徴と一致している。この結果は、ヒトCPGにおいて系統発生を経てもなお腰髄上部がペースメーカーの役割を有することを示唆するものである。

【研究3】腰髄上部から仙髄下部への神経活動の伝播

歩行動作一周中にCPG活動は腰髄上部から仙髄下部へ伝播することがネコとカエルの研究で示されている(Cuellar et al., 2009; Saltiel et al., 2015)。このメカニズムは一度腰髄上部に指令が入るとCPG全体の活動

を引き起こし、一周期の下肢動作を自動生成するために働くと考えられる。研究2でヒトの腰髄・仙髄の運動ニューロン活動を推定したがこの現象は確認されなかった。その原因として、ヒト2足歩行に特異的な踵接地由来の筋活動が、脊髄上部から下部への神経活動の伝播現象をマスクした可能性がある。そこで、本研究では接地の影響を除き、より純粋なCPGを評価可能とされる空中ステップを用いた(Ivanenko et al., 2002)。空中ステップしている際の筋電図を計測し、研究1の方法で歩行モジュールを抽出し、研究2の方法で各モジュールの腰髄・仙髄内での活動を推定した。一周期のステップ中の筋活動は4つのモジュールで構成され(A-D)、A-B-C-Dの順で活動し、活動部位が腰髄上部から仙髄下部に移った。この結果は、ヒトの脊髄にも腰髄から仙髄へ神経活動を伝播するメカニズムが存在し、適切な順番で歩行モジュールを活性化させる役割を担う可能性を示唆している。

ここまでの脊髄レベルの研究1-3の結果を図1にまとめる。

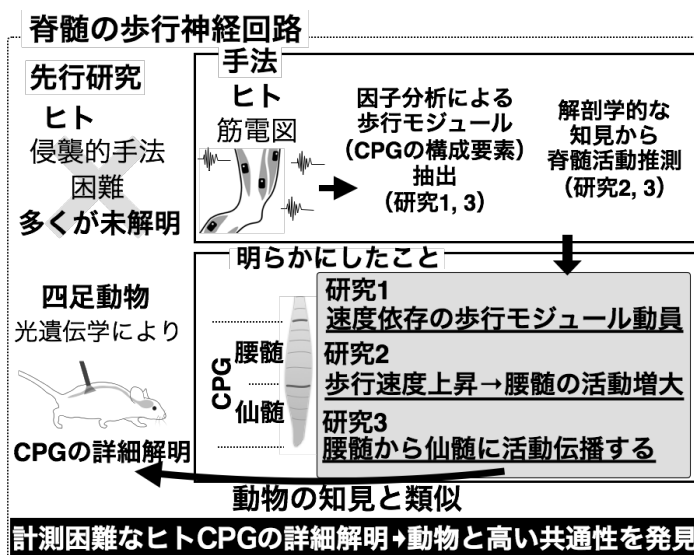


図1. 研究1-3 (脊髄レベル) の概要

【研究4】脳波から歩行モジュール活動のデコーディング

次に研究4では大脳皮質活動が歩行モジュール活動に関与するか、また、どの大脳皮質活動情報(部位、周波数など)が歩行モジュール活動に寄与するか検討を行った。そのために、筋電図、脳波測定と機械学習手法を組み合わせ、脳活動に潜む筋活動制御情報を解読する脳情報デコーディング(Bouton et al., Nature, 2016)を行った(図2)。すなわち、脳波から歩行モジュールを予測する脳情報デコーダ(線形モデル)、筋活動を予測する脳情報デコーダをそれぞれ構築し、デコーダの予測精度から大脳皮質の関与の度合いを、デコーダモデルの重み付け係数から寄与する大脳皮質情報を検討した。以下の3つの結果を得た。(1)歩行モジュールデコーダの方が筋活動デコーダより予測精度が高かった、(2)脳情報デコーダが予測した歩行モジュール活動は実測のデータと弱-中程度の相関があった(相関係数 = 0.2-0.6)、(3)デコーディングには運動感覚野下肢支配領域、 α - β 帯(8-25Hz)、モジュール活動より40-70ms先行した大脳情報の貢献が大きかった。この結果は、大脳皮質が結果(3)で示した皮質情報を介して、歩行モジュール活動に関与することを示唆している(図2)。

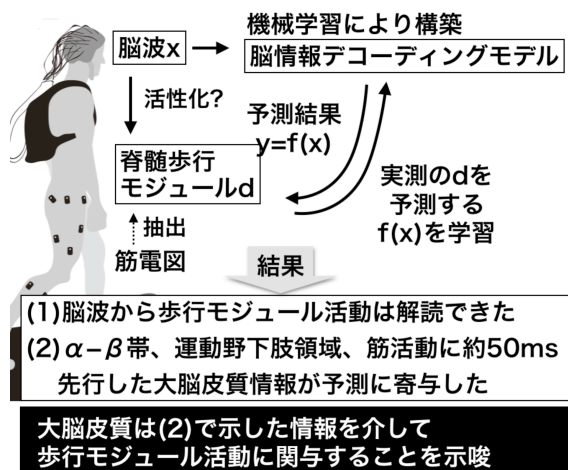


図2 研究4の概要

【研究 5】 大脳皮質による歩行筋活動の随意的な調節

研究 5 では歩行を随意的に調節する際の大脳皮質による筋活動制御を検討した。プロジェクターから光をトレッドミル上に投影してその上に接地する歩行課題 (precision stepping, 図 3A) と通常歩行を行い、その時の脳波と筋電図を計測した。大脳皮質による随意的な筋活動の調節様式を明らかにするために、脳波と筋電図の関係を directed transfer function (DTF)を用いて検討した。DTF は複数の構成要素からなるシステム内での結合の方向性と強さを評価する手法である。以下の 2 つの結果を得た。(1) precision stepping、通常歩行中ともに運動野から筋への結合性が、筋から運動野、非運動野から筋、筋から非運動野への結合性より強かった、(2) precision stepping は通常歩行に比べ、遊脚期の β 周波帯 (15-25 Hz) における運動野から筋への結合性が有意に強かった (図 3B)。これらの結果は随意的な歩行調節時には大脳皮質による筋活動調節の貢献度が増大すること、運動野から筋へ向かう β 周波数帯での情報の流れが歩行を随意的に調節する際には重要な役割を担うことを示唆している。

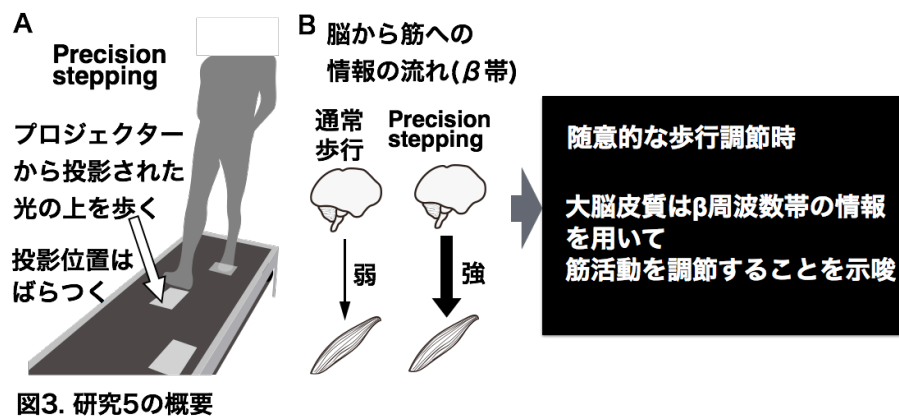


図3. 研究5の概要

【まとめ】

研究 1-3 では、一貫してヒトの歩行脊髄回路は動物で明らかにされた特徴を有するという結果を得た。これらの結果は形態学的な違いや進化系統距離を超えて脊髄の歩行制御メカニズムの大部分がヒトとその他の脊椎動物とで共通であることの間接的な証拠となる。大脳皮質における制御に関しては、研究 4 により運動野下肢支配領域の活動が脊髄モジュールの活動に関与することが示された。また、研究 5 は随意的な歩行調節時には β 周波数領域における大脳皮質活動から筋活動への因果性結合が増大することを示した。

上記の 5 つの研究は、動物と類似した特徴をもつ脊髄歩行回路により生成された筋活動パターンに、大脳皮質が修飾を行うことでヒト特異的な直立 2 足歩行が遂行されることを示している。脊髄歩行回路において、少数の歩行モジュールが基本的な筋活動パターンを生成し、筋制御を簡略化している。また、この脊髄モジュールの活性化には脊髄内の動員システムや大脳皮質の運動野下肢領域が関与する。このうち、定常歩行時における大脳皮質によるモジュールの活性化は、他の動物では見られず、ヒト特異的な 2 足直立歩行に適した筋活動の生成に関わると考えられる。また、障害物回避時のような微細な動作調節を要する歩行時には、大脳皮質による筋活動調節への貢献度がさらに増大し、安定した歩行が遂行される。

加えて、本研究で用いた脳情報解読方法や、特定した歩行中の筋活動・脊髄活動に関連する脳情報は、脳活動から歩行制御信号を汲み取りロボットにより身体をサポートする、ブレイン・マシーン・インターフェイス構築のための重要な基礎知見となるなど、リハビリテーション分野への応用が期待される。