

2014 年度 芝浦工業大学大学院

博 士 論 文

題目：『下肢ステッピング動作が上肢運動の神経制御機構に
及ぼす影響』

—Effects of the leg stepping on the neural control of the arm motion—

| | |
|------|-------------------------|
| 専 攻 | 理工学研究科（博士課程） 機能制御システム専攻 |
| 学籍番号 | NB11103 |
| ふりがな | きたむら たく |
| 氏 名 | 喜多村 拓 |
| 指導教員 | 山本 紳一郎 |

目次

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | 序論 | 4 |
| 1.1 | 序 | 4 |
| 1.2 | 運動誘発電位と Hoffmann (H-)反射 | 10 |
| 1.2.1 | 運動誘発電位 (MEP) | 10 |
| 1.2.2 | Hoffmann (H-) 反射 | 12 |
| 2 | 研究小史 | 16 |
| 2.1 | Central Pattern Generator | 16 |
| 2.2 | 歩行中の四肢間反射 | 19 |
| 2.3 | 脊髄固有路と協調運動 | 20 |
| 2.4 | 四肢の Hoffmann (H) 反射と歩行 | 22 |
| 2.5 | 四肢の皮質脊髄路と歩行 | 27 |
| 3 | 研究仮説 | 34 |
| 4 | 研究課題 1: 歩行運動中の運動誘発電位を高精度で計測可能にする磁気刺激コイル定位システムの構築 | 37 |
| 4.1 | 目的 | 37 |
| 4.2 | システム構成および概要 | 41 |
| 4.3 | 回転行列 | 43 |
| 4.4 | 座標変換アルゴリズム | 47 |
| 4.5 | 評価実験 | 51 |
| 4.5.1 | コイル位置 | 51 |
| 4.5.2 | 実験手順 | 51 |
| 4.5.3 | 評価項目 | 52 |
| 4.5.4 | 統計 | 53 |
| 4.6 | 結果及び評価 | 53 |
| 5 | 研究課題 2: 下肢ステッピングが上肢随意指令伝達経路に及ぼす影響 | 57 |
| 5.1 | 目的 | 57 |
| 5.2 | 方法 | 58 |
| 5.2.1 | 被検者 | 58 |
| 5.2.2 | 実験セットアップ | 58 |
| 5.2.3 | 下肢ステッピング課題 | 60 |
| 5.2.4 | 経頭蓋的磁気刺激 (TMS) | 61 |
| 5.2.5 | データ処理 | 62 |
| 5.2.6 | 統計 | 62 |
| 5.3 | 結果 | 63 |
| 5.3.1 | ステッピング課題中の背景筋活動 | 63 |
| 5.3.2 | ステッピング課題中の MEP 振幅の変化 | 66 |
| 5.4 | 考察 | 68 |

| | | |
|-------|---------------------------------------|-----|
| 5.4.1 | 方法論的考察 | 68 |
| 5.4.2 | FCR における MEP の変動について | 69 |
| 6 | 研究課題 3: 下肢ステッピングが上肢脊髄反射機構に及ぼす影響 | 71 |
| 6.1 | 目的 | 71 |
| 6.2 | 方法 | 72 |
| 6.2.1 | 被検者 | 72 |
| 6.2.2 | 実験セットアップ | 72 |
| 6.2.3 | 下肢ステッピング課題 | 73 |
| 6.2.4 | 正中神経電気刺激 | 74 |
| 6.2.5 | データ処理 | 75 |
| 6.2.6 | 統計 | 75 |
| 6.3 | 結果 | 76 |
| 6.3.1 | 下肢ステッピング課題中の筋活動変化 | 76 |
| 6.3.2 | ステッピング課題中の H 反射振幅の変化 | 78 |
| 6.4 | 考察 | 81 |
| 6.4.1 | 方法論的考察 | 81 |
| 6.4.2 | 下肢ステッピングが上肢 H 反射経路に対して及ぼす影響 | 82 |
| 7 | 総括論議 | 85 |
| 7.1 | 下肢ステッピングの随意指令が上肢運動制御機構に対する影響 | 85 |
| 7.2 | 下肢ステッピングの体性感覚情報が上肢運動制御機構に対する影響 | 89 |
| 7.3 | 上肢神経制御機構に対する考えられうる修飾経路 | 91 |
| 7.4 | 機能的意義 | 96 |
| 8 | 結論 | 98 |
| 9 | Publication | 99 |
| | 参考文献 | 102 |
| | 図表目次 | 110 |
| | 謝辞 | 112 |

1 序論

1.1 序

歩行運動は日常生活において重要な活動であり、ひとたび歩行機能を喪失すると QOL の著しい低下を招く (矢野 1995)。そのため、脊髄損傷による歩行機能障害者にとって再び歩けるようになることはリハビリテーションにおける一つの目標であると考えられる。歩行機能再獲得を目的としたトレーニングの主流となりつつある免荷式歩行トレーニング (Body weight support treadmill training: BWSTT, 図 1.1A) は, Wernig らによって提唱され, 特に脊髄損傷患者において効果があることがいわれている (Wernig et al., 1995; 中澤と河島, 2004)。この BWSTT は, 患者の立位姿勢をハーネスと免荷機構によって支持し, テッドミル上で患者の脚を交互にステップングさせるトレーニング手法で, 近年では Lokomat (Hocoma AG, Volketswil, Switzerland, 図 1.1B) の様に機械化がなされ, 徒手によるトレーニングより長時間で安定した BWSTT の付加が可能になった。この BWSTT の理論背景となっているのが, 中長期的なトレーニング期間中に繰り返しの歩行様の下肢運動によって, 脊髄の歩行運動時に活動する神経回路網を賦活し, 使用依存的な神経可塑性が起こる, という考えである (河島と緒方, 2013)。特に Central pattern generator (CPG) は歩行時における脚部の屈曲と伸展の筋活動パターンを作り出す神経回路網であり, それぞれ拮抗筋の関係にある屈筋群と伸筋群を支配する中枢 (Half center) が互いに互いの活動を抑制しあっているモデルとして描かれる事が多い (Half center model : Brown 1914, 図 1.2A)。BWSTT ではこうした CPG の活動を動員することが最大の課題となる。

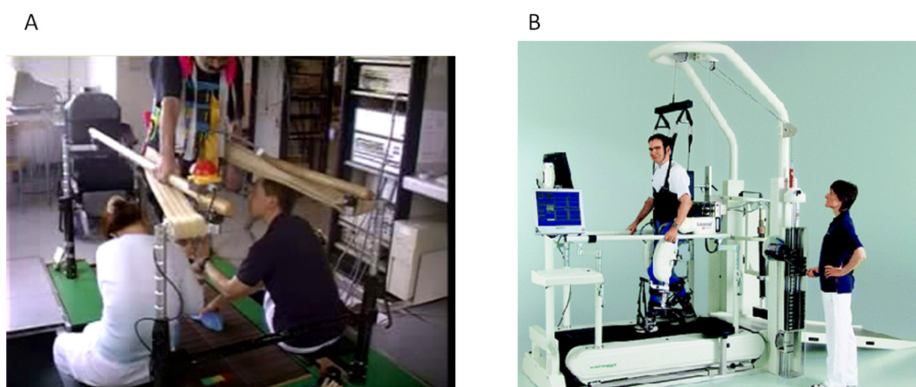


図 1.1 免荷式歩行トレーニングの訓練風景 (A) とロボット型自動歩行補助装置 Lokomat (B)。(A は Hocoma 社配布の動画のキャプチャ, B は Hocoma 社ホームページより転載)

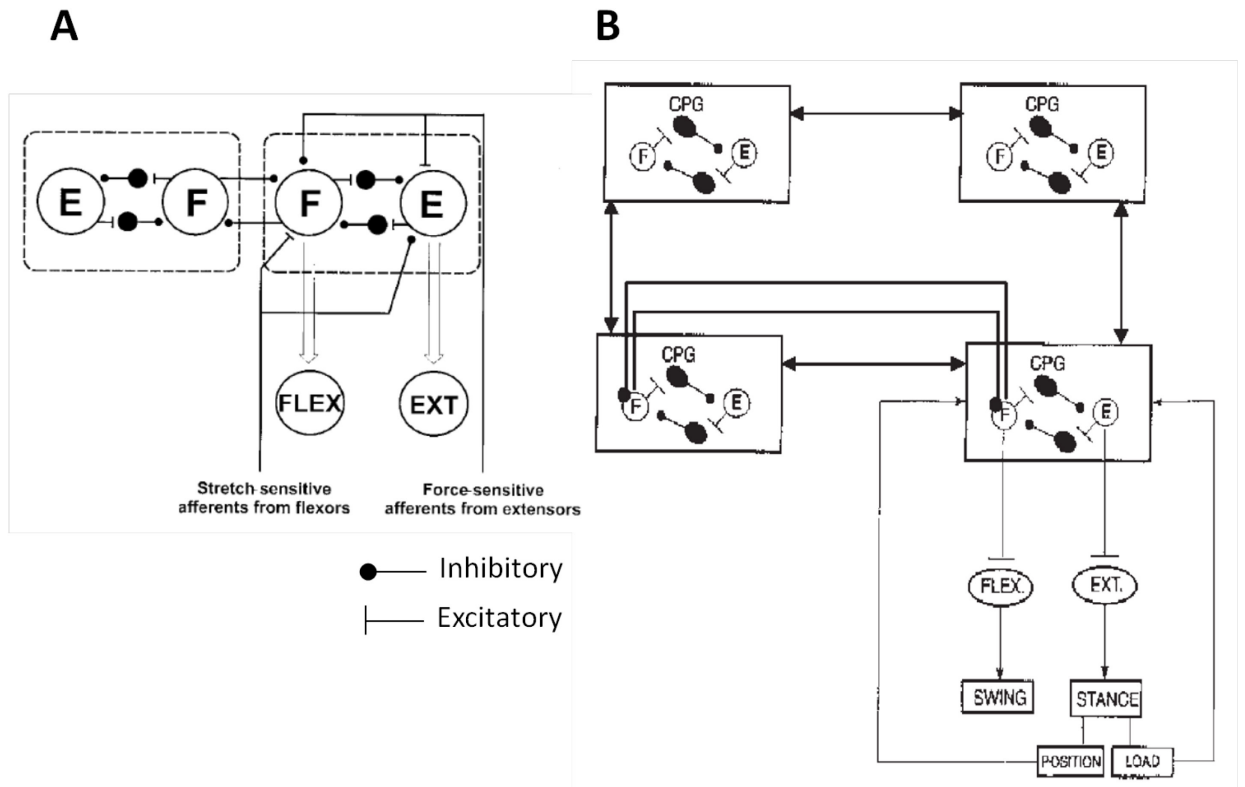


図 1.2 CPGのHalf center modelの模式概念図 (A, Pang and Jang, 2000, Figure10 より転載) と四肢間のCPGの協調の概念図 (B, Zehr and Duysens, 2004, Fig.2 より転載). ⊕は伸展のハーフセンター, ⊖は屈曲のハーフセンターを表す. ハーフセンターモデルでは, 片方のハーフセンターが働いている時, もう一方のハーフセンターモデルに対して抑制性的の入力がなされる. 屈曲伸展のハーフセンターが交互に活動することで, 歩行の屈曲伸展のパターンが生成される.

CPG は一般的に中脳歩行誘発野 (Midbrain locomotor region : MLR) からの指令を網様体脊髄路を介して賦活されることが知られているが, MLR から脊髄への投射が著しく減衰した脊髄損傷患者の場合, 股関節の伸展情報と下肢に掛かる荷重情報が CPG の賦活に重要な役割を持つことが知られている (Dietz and Harkema, 2004). 先ほどの BWSTT は繰り返しの股関節伸展と荷重情報を脊髄に入力し, CPG を賦活させていたのである. ネコを用いた研究では, 後肢に掛かる荷重情報は後肢の屈筋群の活動を抑制し (Duysens and Peason, 1980), 股関節伸展の情報は立脚期から遊脚期への移行に重要な役割を持っていることが知られている (Akazawa et al., 1982). さらに, ヒトの新生児の原始歩行 (Infant stepping) から立脚期から遊脚期への移行タイミング決定する因子について調べた研究では, 遊脚に移行する脚 (同側脚) の股関節伸展と同側脚に掛かる荷重の減少 (脱荷重情報) に加えて, 対側脚に十分な荷重がかかっていない状況では同側脚の遊脚は開始さ

れないことが示され、対側脚から入力される体性感覚情報も CPG の活動に重要な役割を持っていることがわかった (Pang and Yang, 2000). このことはある体肢のから入力される体性感覚情報、もしくはその肢を支配する CPG 活動状況が、別の肢を支配する CPG のパターン生成に対して影響をおよぼすことを意味する. 現在では、前-後、左-右の四肢にはそれぞれを支配する CPG が最低でも一つは存在し、それらが互いに影響を及ぼし合って、歩行中の四肢間の協調を保っていることが知られている (Zehr and Duysens, 2004, 図 1.2B). 特に、前肢-後肢間の協調については脊髄の髄節間をつなぐ脊髄固有の役割が大きいことがラット脊髄を用いた研究で明らかとなっている (Juvin et al., 2005; 2012). またこの脊髄固有路は後肢の体性感覚を前肢、すなわち頸髄の神経回路網に伝達する経路であることも知られている (Juvin 2012). そのため、トレッドミル歩行中の除脳四足動物 (除脳ネコ) において、前肢の皮膚を電気刺激した時に後肢の筋で現れる反射応答が歩行位相によって変動することが知られている (Miller et al., 1977).

ヒトにおいても、立位中ではみられない、下肢の皮膚神経刺激に対して上肢の筋で反射応答が発現する四肢間反射が歩行中に観察されたり (Dietz et al. 2001), 下肢の運動が安静にしている上肢の脊髄反射 (橈側手根屈筋 H 反射 : Zehr et al. 2007, Nakajima et al. 2011) や上肢運動の随意指令伝達経路 (皮質脊髄路 : Zehr et al. 2007) の興奮性に影響を及ぼすことが知られている (詳細は第 2 章研究小史の 2.4 項および 2.5 項を参照).

しかしながら、歩行に限らず、ヒトの随意運動は脊髄上位からの随意指令と運動の結果生ずる感覚情報のフィードバックを用いて遂行されるにもかかわらず、これまでのヒトの歩行研究において、歩行の随意指令と体性感覚情報がそれぞれ四肢の随意指令伝達経路と脊髄反射にどのような影響を及ぼすのか検討されることは少なかった. これは通常歩行を被験者に行わせ、その時の脊髄反射や誘発電位を記録しても、そこには必ず随意指令と体性感覚情報が混在してしまうからだ. 動物を用いた研究では、除脳処置や麻酔によって脊髄上位の活動を排除することが可能であるが、ヒトにおいて同様の手段を用いることは倫理上の問題が存在する.

BWSTT のために開発されたロボット型自動歩行補助装置 Lokomat の登場は、歩行研究において随意指令の伴わない下肢ステッピング、すなわち、「受動ステッピング」を可能とした. 受動ステッピングでは下肢の運動は機械によって作り出されるため、通常の下肢ステッピング運動と同じ

体性感覚だけが中枢神経系に対して入力されることになる。このことは歩行の随意指令と体性感覚情報の混在の問題を解消し、歩行の体性感覚情報が四肢の随意指令伝達経路と脊髄反射にどのような影響を及ぼすのか検討することを可能にした (Kamibayashi et al. 2009; 2010, Nakajima et al., 2007; 2011; Knikou et al., 2011)。特に、Lokomat を用いた受動ステップング中に被験者の後脛骨神経を刺激時に得られるヒラメ筋 H 反射は、トレッドミル歩行中のヒラメ筋 H 反射と同じように立脚期で促通し、遊脚期で抑制することを明らかとした (Kamibayashi et al., 2010)。このことはトレッドミル歩行中でみられたヒラメ筋 H 反射の位相依存変化において、体性感覚情報が下肢の脊髄反射を位相に応じて適切に調節する役割があることを示している。加えて、受動ステップングは前頸骨筋を支配する皮質脊髄路は遊脚初期と遊脚後期、そして立脚初期に興奮性を増大させることは体性感覚情報が下肢への随意指令伝達経路に対しても、その興奮性を歩行の位相に合わせて適切に変動させる役割があることを示している (Kamibayashi et al., 2009)。さらに、Nakajima et al. (2011)が行った研究では、受動ステップング中の橈側手根屈筋 H 反射経路の興奮性が歩行期間を通して一律に抑制されることを示した。このことは、ヒトにおいて下肢ステップングに関連した体性感覚情報が腰髄だけでなく頸髄に存在する神経回路網に対して影響をおよぼすことを意味しており、歩行中の上肢運動制御に下肢からの体性感覚情報が貢献している可能性を示唆するものである。

ただし、これらの研究は受動ステップング運動を用いることで、ステップングに関連した体性感覚が下肢、または上肢の中枢神経系に対してどのような影響を及ぼすのかを明らかにしたが、随意指令が下肢、または上肢の中枢神経系に対して持つ影響についての言及していない。本研究では、下肢ステップングの随意指令が上肢運動を支配する神経回路網に及ぼす影響について検討を行うため、「随意ステップング」と受動ステップング課題を被験者に課した。随意ステップング課題は、被験者に対して受動ステップング課題時とまったく同じ下肢キネマティクスを、Lokomat を用いて作り出し、Lokomat のガイダンスに従って自ら脚部を動かす課題である。その為、受動ステップング課題と随意ステップング課題では、全く同じステップング関連の体性感覚情報が中枢神経系に対して入力されることとなる。よって、両ステップング課題で異なる点は“下肢ステップングの随意指令”が等もなうか伴わないかである。したがって、随意ステップング課題で得られた結果と

受動ステップング課題で得られた結果の相違は下肢ステップングの随意指令に起因する可能性が高い。

本研究では、受動ステップング課題と受動ステップング課題中に一次運動野に対し経頭蓋的磁気刺激 (Transcranial magnetic stimulation: TMS) を行い、橈側手根屈筋から運動誘発電位 (Motor evoked potential: MEP) を誘発した。これによって、下肢ステップングの随意指令と体性感覚情報が上肢を支配する皮質脊髄路の興奮性にどのような影響を及ぼすのか検討を行った (研究課題 2)。加えて、受動ステップング課題と受動ステップング課題中に正中神経を電気刺激によって、橈側手根屈筋から Hoffmann 反射を誘発し、下肢ステップングの随意指令と体性感覚情報が上肢を支配する H 反射路の興奮性にどのような影響を及ぼすのか検討を行った (研究課題 3)。

しかしながら、研究課題 2 において、先に解決すべき技術的課題が存在した。それは、“下肢ステップング中、揺れる頭部に対して精度よく TMS コイルを定位し続けなければならない”ことだ。ヒトに限らず一般的に、一次運動野は部位ごとに支配領域が異なる (Woolsey et al., 1979)。その為、TMS コイルの定位が大きくずれれば、関心のある部位とは全く異なる部位のニューロン群を刺激することとなる。また、ミクロな視点にたっても、ある筋を支配する錐体路ニューロンの一群は、分布密度は支配領域内で均一ではなく、密に集まっている箇所もあれば、疎である箇所も存在する (Andersen et al., 1975)。この事は、TMS コイルの位置が少しでもずれれば TMS によって動員されるニューロンの数が異なってしまうことを意味し、TMS によって誘発される MEP の振幅に大きく影響する。

その為、過去の下肢運動中に TMS を行い MEP を誘発した研究では、机の上に固定されたチンレストの上に顎を置き、頭部の動揺自体が起きないようにしたり (Sidhu et al., 2012)、ベストと固定フレームを用いてコイルを頭部に固定したりしてきた (Schubert et al., 1997)。我々の研究室においても、ヘルメット内に TMS コイルを埋め込んだ固定デバイスを作成した (図 1.3)。しかしながら、頭部動揺を無理やり抑えることは対象としたい運動に対して干渉を与え、得られた結果に対して頭部動揺を抑えたことの影響が現れる可能性がある。またヒトの頭部形状や関心領域の脳内での位置は様々であり、固定デバイスがすべてのヒトの頭部形状に適合することはほとんどありえない。その為、固定デバイス用いた TMS コイルの定位は、被検者によってはデータの信頼性を下

げてしまう可能性があった。したがって、本研究では固定デバイスを用いず、実験者の徒手によって精度の良い TMS コイルの定位を実現する磁気刺激コイル定位システムの構築を、研究課題 2 に先んじて行った（研究課題 1）。

本研究では、これらの研究課題 1 から 3 を通して、下肢ステップング関連の随意指令、および体性感覚情報が上肢の皮質脊髄路と H 反射経路の興奮性に及ぼす影響について明らかとすることを目的とする。

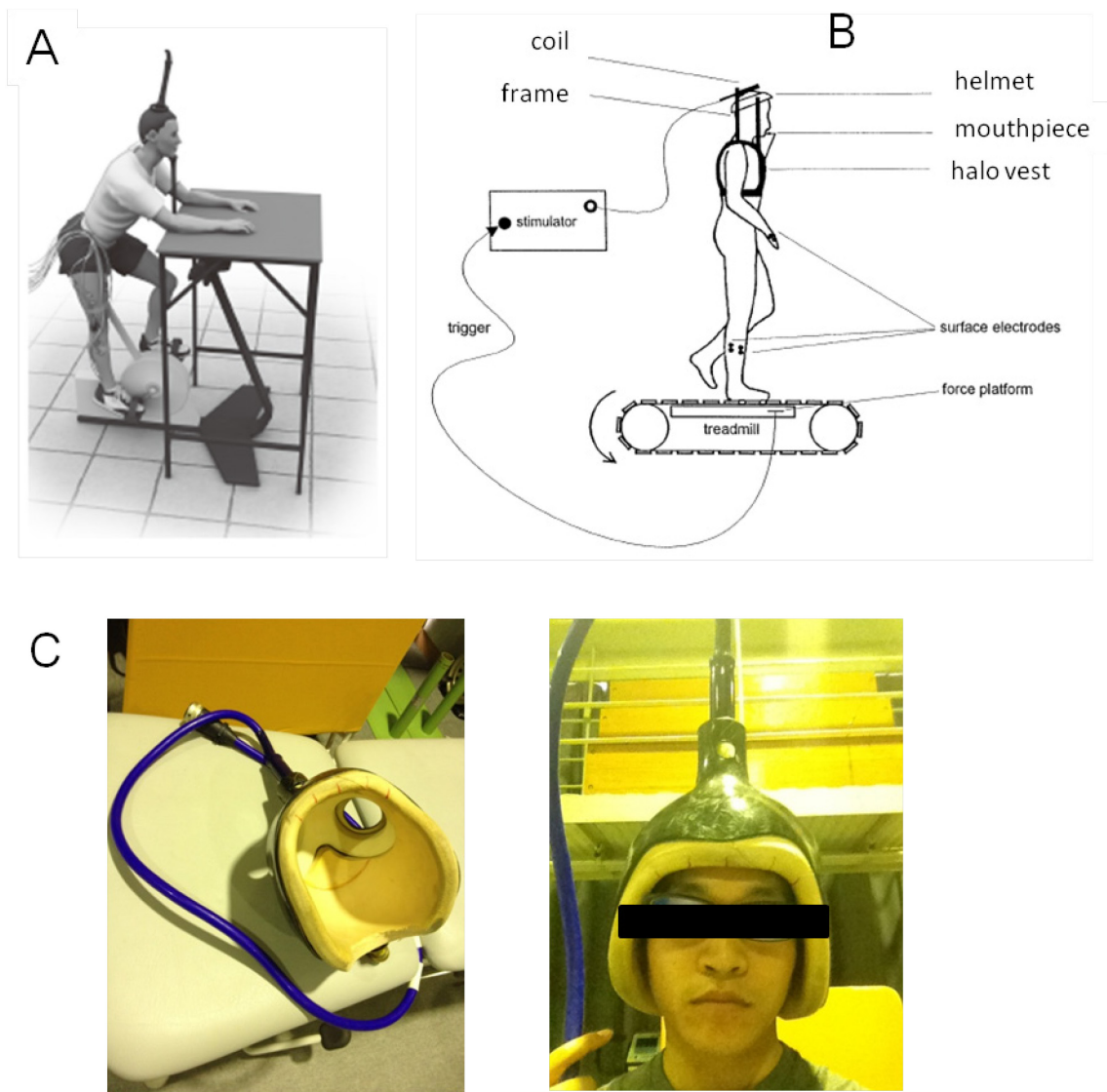


図 1.3 歩行研究における TMS コイルの固定方法の一例。A：Sidhu et al., (2012)の実験セットアップ (Sidhu et al., 2012, Fig.1 より転載)。B：Schubert et al., (1997)の実験セットアップ (Schubert et al., 1997, Fig.1 より一部改編して転載)。C：筆者らの研究室で使用してきた磁気刺激コイル固定デバイス（下肢刺激用）

1.2 運動誘発電位と Hoffmann (H-)反射

本研究では、手関節屈筋である橈側手根屈筋 (Flexor carpi radialis: FCR) から運動誘発電位 (Motor evoked potential: MEP) と Hoffmann 反射 (Hoffman reflex: H-reflex, 以下 H 反射) を記録し、それぞれ皮質脊髄路と筋紡錘由来の脊髄反射経路 (H 反射経路) の興奮性の定量評価のために使用した。本項では MEP と H 反射の発現機序とそれらが電気生理学的に何を反映しているのか、について説明する。

1.2.1 運動誘発電位 (MEP)

運動誘発電位は一次運動野を磁気または電気刺激することによって、刺激した部位が支配する筋で生ずる誘発筋電の事である。磁気刺激によって誘発される MEP と電気刺激によって誘発される MEP はその発現機序が異なるため、それらが持つ電気生理学的意味が異なる。ここでは、本研究で使用している磁気刺激によって誘発される MEP を中心に説明を行う。

図 1.4A に経頭蓋的磁気刺激 (Transcranial magnetic stimulation: TMS) によって誘発される MEP の発現機序についての模式図を示す。TMS は大脳刺激法の一つであり、ファラデーの電磁誘導の法則によって脳内に誘導電流を生じさせ、刺激コイル直下のニューロンを非侵襲的刺​​激する (第 4 章を参照)。TMS を一次運動野に行うと、誘導電流は 錐体路ニューロン (Pyramidal tract neuron) に接続する皮質内介在ニューロン群を刺激し、I 波 (Indirect wave: I-wave) を生じさせる。I 波はシナプス介して錐体路ニューロンに到達し、発火閾値を超えると皮質脊髄路を介して脊髄に送られる。この時、皮質内介在ニューロンから錐体路ニューロンへ次々と I 波が到達するため、I 波は 1.5ms から 2.0ms の間隔で皮質脊髄路を下行していく。このような連続した I 波を multiple descending volleys と呼び、 α 運動ニューロン (α -motoneuron) に到達する。multiple descending volleys は運動ニューロンで興奮性シナプス後電位 (Excitatory postsynaptic potential: EPSP) の時間的加重を起こし、運動ニューロンの膜電位が発火閾値を超えると運動軸索を通して誘発筋電として筋電図上で確認される。このように、TMS による MEP は、皮質内介在ニューロン軸索終末

と錐体路ニューロンのシナプスと、錐体路ニューロン軸索終末と運動ニューロンのシナプスの二つのシナプス伝達を介するため皮質と脊髄、両方のレベルでの興奮性変化を反映する。

一方で経頭蓋的電気刺激 (Transcranial electric stimulation : TES) の場合は、電気刺激が TMS よりもより深部に到達し錐体路ニューロンの細胞本体もしくは軸索を直接刺激し、D 波 (Direct wave : D-wave) を生じさせる (図 1.4B)。D 波は I 波に先行して運動ニューロンに到達し運動ニューロンの膜電位を脱分極させてしまうため、一般に TES によって誘発される MEP は皮質の興奮性を反映しないと考えられている (Di Lazzaro et al. 2004)。

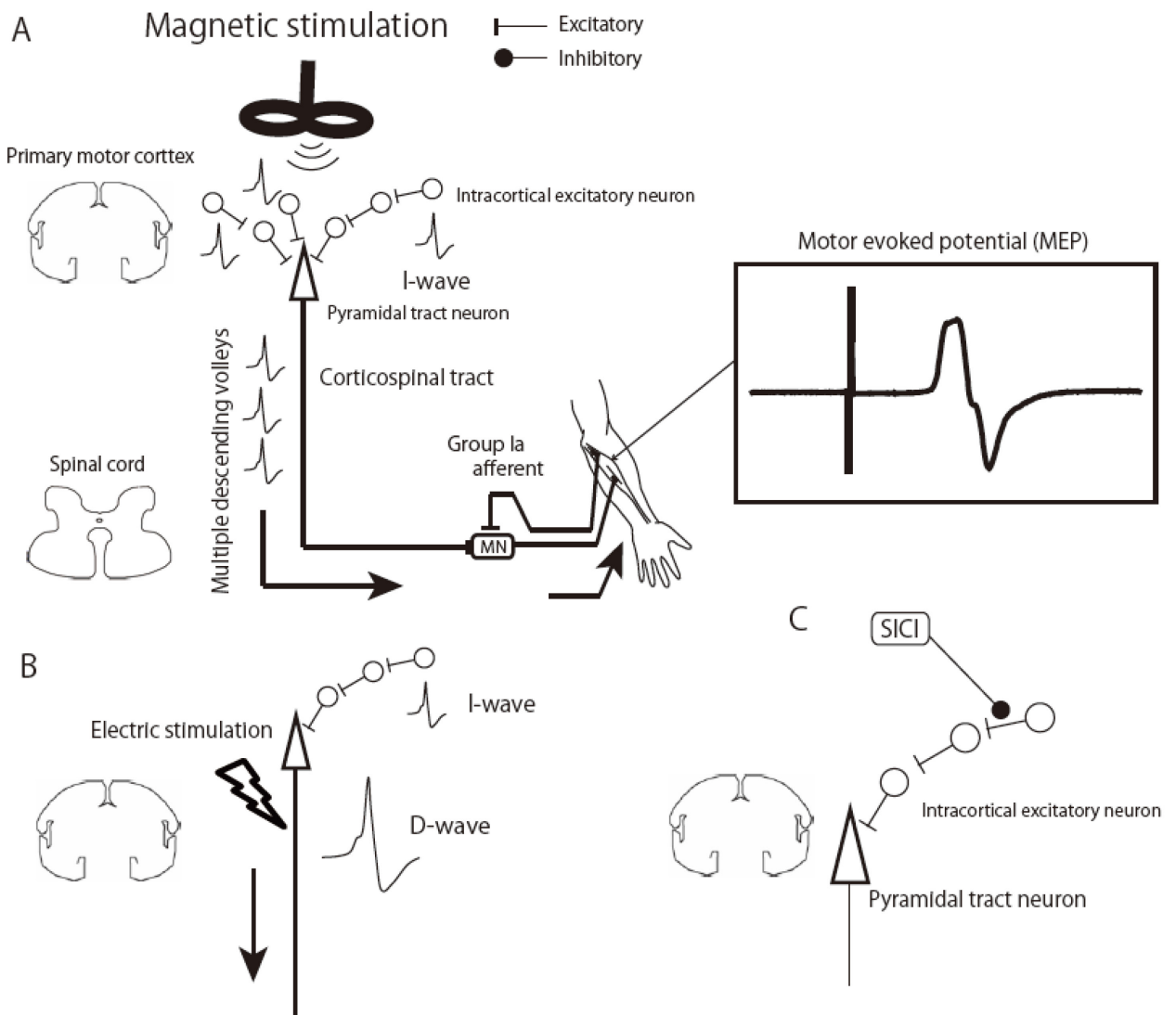


図 1.4 TMS によって誘発される MEP の発現機序 (A), TES によって誘発される MEP の発現機序 (B), および短間隔皮質内抑制の概念図 (C)。矢印は興奮の順行路を表している。MN:運動ニューロン

Multiple descending volleys は MEP の発現に重要な役割を持っているため、I 波の抑制は即ち MEP の減弱を結果としてもたらす。MEP が発現する TMS の閾値より低い強度 (80-95%) で TMS を行い (条件刺激)、同じ場所を今度は閾値よりも大きな強度で 1ms から 5ms 後に刺激 (試験刺激) をすると MEP は減弱する。この現象は短間隔皮質内抑制 (Short-interval intracortical inhibition : SICI) と呼ばれ、条件刺激によって Multiple descending volleys が生じない事や条件刺激によって、最初の I 波 (I1-wave) よりも長い潜時 (I3-wave 以降) の I 波が抑制されることから皮質内に存在する SICI を引き起こす神経回路網が存在することが分かった。SICI は運動開始直前や運動中に減少し、筋持続収縮や肢間に移行する際に増加することが報告されており、不要な運動を抑制し、手指の選択的な運動に寄与している可能性が示唆されている (鯨井と鯨井, 2005)。

1.2.2 Hoffmann (H-) 反射

H 反射は、筋紡錘に由来する求心性線維を経皮的に電気刺激することによって人工的に伸張反射経路を賦活させることで得られる反射応答である (図 1.5)。H 反射経路は筋紡錘から発した Ia 群求心性線維 (Group Ia afferent)、運動ニューロンとそこから延びる運動軸索 (motor axon) で構成される。また Ia 群求心性線維は α 運動ニューロンとシナプスを形成している。H 反射は経路内に一つのシナプス結合しか持たないため単シナプス性反射として知られている。

末梢神経は一般的に Ia 群求心性線維に代表される求心性線維と遠心性の線維である運動軸索 (motor axon) を含んだ混合神経束として身体内を走行している。この神経束に電気刺激を行うとき刺激の強度が弱い場合、Ia 群求心性線維が先に興奮しインパルスが順行性に脊髄に伝達される (図 1.5B)。これは Ia 群求心性線維の発火閾値が運動軸索よりも低いからである。Ia 群求心性線維から発生したインパルスは脊髄内の脊髄運動ニューロンに達する。そこで運動ニューロンの発火閾値を越えると運動軸索を介して筋へと興奮を伝え筋収縮がなされ、筋電図上では H 波、いわゆる H 反射として観察される。そのため、H 反射は Ia 求心性線維終末と運動ニューロンで形成されるシナプスの興奮性を反映している。

筋電図上で観察される H 反射の反射応答を変動させる要因は大きく分けて 3 つある。1 つ目は

Ia 群求心性線維終末 (=シナプス前膜) から運動ニューロン (=シナプス後膜) に向けて放出される神経伝達物質の放出量, 2 つ目は運動ニューロンにおける静止膜電位の変動, 3 つは筋収縮のエネルギー源である ATP の枯渇や末梢性筋疲労である. 特に, 神経終末から神経伝達物質の放出を抑えるようにしてシナプスの興奮性を変化させることをシナプス前抑制 (Pre-synaptic inhibition: PSI, 図 1.5D) と呼ぶ. シナプス前抑制は随意運動の発現時に強まる事が知られており, 運動に不要な情報を選択的に抑制する働きがあると考えられている (Seki et al., 2003).

また, 電気刺激の強度を上げていくと, Ia 群求心性線維に続いて運動軸索も同時に興奮しインパルスが発生させる (図 1.5C). このインパルスは運動軸索を順行し直接筋に伝わるが, 経由する距離の関係上, 筋電図上では H 反射より先行して出現する. これを M 波 (M-wave) と呼ぶ. M 波は一度もシナプスを介さずに筋電図応答として観察されるため, その振幅は電気刺激強度に比例する. この性質を利用して, H 反射計測では, 電気刺激する際の末梢神経束に対す刺激効率を表すインジケータとして利用される. 特に, 歩行運動中の H 反射計測では一定の電気刺激効率で神経刺激を行うために M 波振幅を一定にそろえることが重要である (Capaday, 1997; Simonsen and Dyhre-Poulsen, 1999; Ferris et al., 2001).

H 反射は Ia 群求心性線維から運動ニューロン, 運動軸索を介して記録される. この運動ニューロンから先の神経経路は皮質脊髄路の最終出力経路と同じである. 前述の通り, MEP は皮質レベル脊髄レベルの 2 つの興奮性を反映しているため, H 反射と MEP の結果の比較は, MEP の興奮性変化が皮質脊髄路の皮質と脊髄どちらのレベルに起因して起こっているのか考察する上で大きな手掛かりとなる.

H 反射計測において, 一般的に電気刺激の強度を漸増させていくと, 最初は H 反射のみ筋電図上で観察され刺激強度の増加に伴って振幅を増加させる. M 波が観察されるようになってくると H 反射は次第に振幅を減弱させる歩行に転じる. これは M 波が発生する際に順行性のインパルスとともに逆行性のインパルスが発生し, それが Ia 群求心性由来のインパルスと衝突 (Collision) を起こし相殺しあうためである (図 1.6A). さらに刺激強度を漸増させると H 反射ますます小さくなり, M 波は刺激強度に従って大きくなるが, 最終的にはいくら刺激強度を上げててもそれ以上大きくなりなくなる. この時の M 波を最大 M 波 (Mmax) と呼ぶ (図 1.6B-C). Mmax は全ての運動軸索を動

員した時の筋電応答であると考えられることから、H 反射や M 波、MEP の標準化に用いられる。

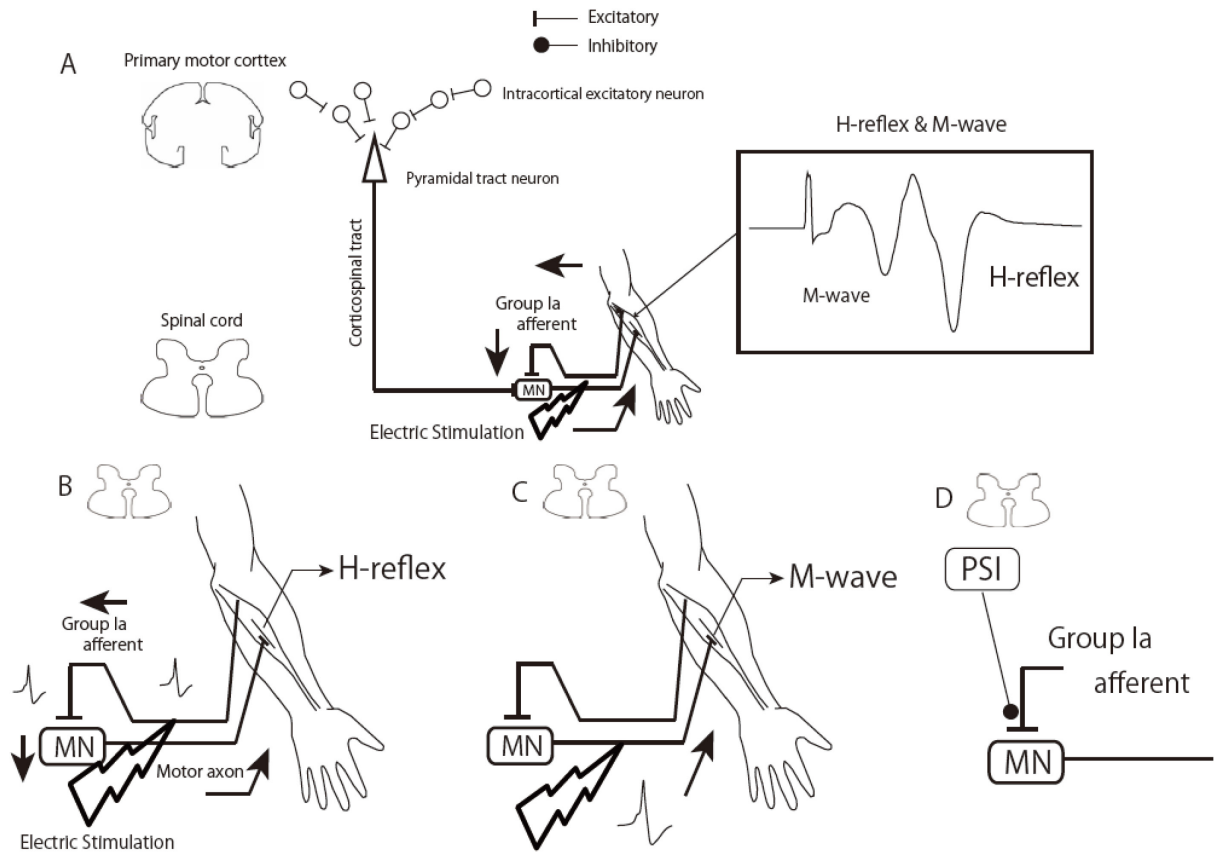


図 1.5 H 反射経路の模式図 (A) と H 反射の発現機序 (B), M 波の発現機序 (C), 及びシナプス前抑制の概念図 (D). MN: 運動ニューロン, PSI: シナプス前抑制

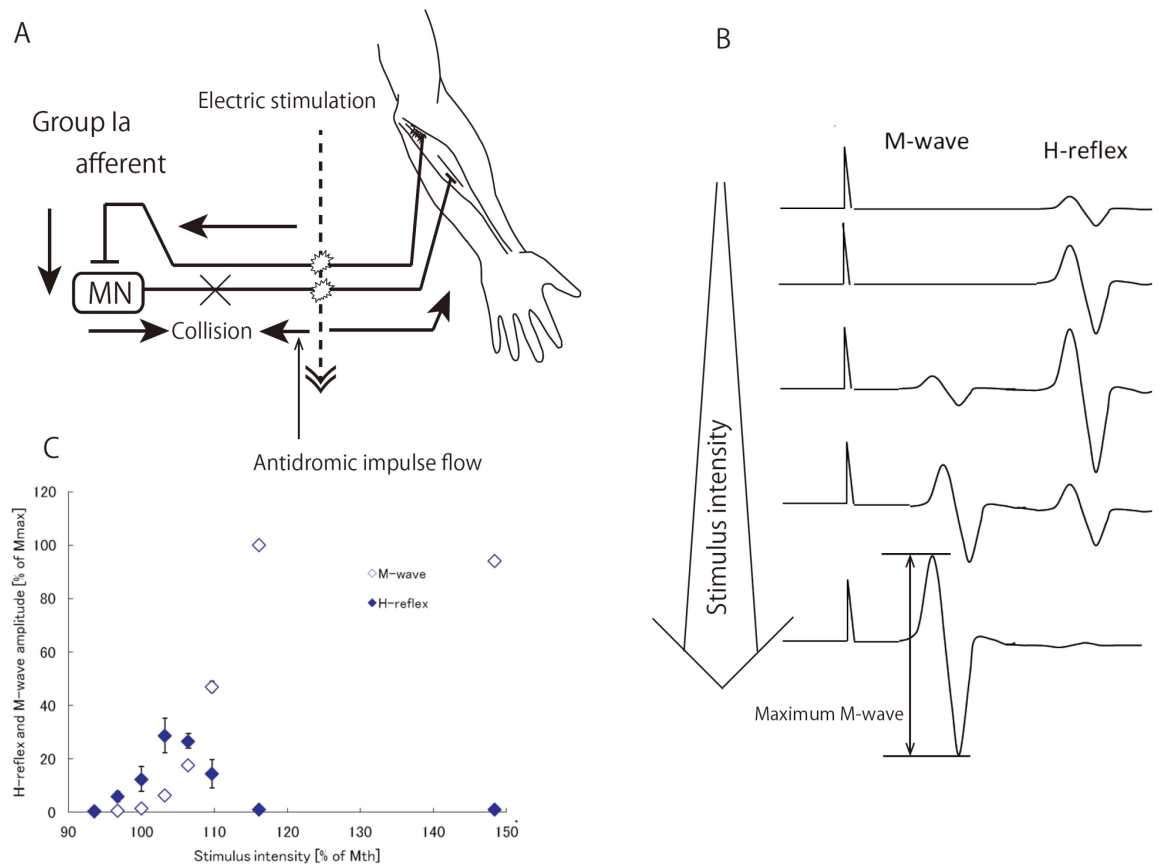


図 1.6 H 反射計測では電気刺激は混合神経束に対して印可されるため H 反射と M 波の発現機序は同時に発生する。運動軸索において順行性のインパルスと同時に逆行性のインパルスが発生する (A)。これは順行性にやって来た Ia 群求心性線維由来のインパルスと Collision を起こし、相殺しあう。そのため H 反射は刺激強度の漸増に伴い減弱する (B)。結果として刺激強度を横軸、H 反射と M 波の振幅を縦軸に取った H-M 動員教区線は C のようになる。

2 研究小史

2.1 Central Pattern Generator

ヒトを含めた脊椎動物において歩行の最も基本的かつ重要な神経メカニズムが中枢パターンジェネレータ (Central pattern generator : CPG) と呼ばれる神経回路網である。これは運動ニューロンの活動パターンの形成とリズムの生成のための機能ネットワークの事である (Grillner, 1985)。

二足歩行、四足歩行に関わらず歩行中の脚の動きは立脚相では伸展位を保ち、遊脚相では屈曲位を取っている。CPGはこの屈曲伸展の一連の繰り返しを作り出す神経機構であり、図 1.2A に示した概念図で考える事ができる。これは Half center model と呼ばれるもので伸筋群と屈筋群をそれぞれ支配する運動中枢 (Half center) がそれぞれ活動している時にもう一方の Half center の活動を抑制性の介在ニューロンを介して抑制するというものである (Forssberg and Grillner, 1973; Gossard et al., 1994)。このような CPG は、中脳歩行誘発野の刺激によってネコの後肢 (Chandler et al., 1984; Floeter et al., 1993) だけでなく、胸髄切断の処置を行ったネコ前肢 (Amemiya and Yamaguchi, 1984) においても擬歩行 (fictive locomotion) が発生することから各肢あたり最低一つは存在していると考えられている (Zehr and Duysens, 2004)。

脊髄に存在している CPG は脊髄上位や末梢感覚器官からの入力がなくとも一定の活動をし続けることが分かっている。Brown が脊髄ネコに対して行った実験では脊髄後根 (感覚神経) の切除を行っても筋活動が起こる事は一連の CPG の活動の維持に上位中枢や末梢感覚情報の影響力が乏しいことを意味しており、CPG の独立性を示すものである (Brown 1911, 1912)。一方で、Hiebert et al. (1996) の研究は歩行中の除脳ネコの股関節屈筋を機械的に伸ばしたところ同側股関節屈筋の活動が高まり、かつ対側のステップサイクルが変調した事を報告しており、この事は筋固有受容器由来の体性感覚が歩行リズムのリセットに関与しているを示している。またヒトにおいても脳からの下行性指令が未発達である新生児にトレッドミル歩行を行わせ、その時に下肢への荷重負荷や股関節の急激な伸展、屈曲の外乱を加えると、股関節の伸展情報、脚への荷重状況 (脱荷重)、対側脚の CPG の活動状況の総和によって遊脚相への移行が決定する事が報告されており、ヒトの CPG においても体性感覚慶賀調節的役割を担っている可能性が示唆された (Pang and Yang, 2000, 図 1.2A)。これらの事から歩行においては CPG の調整系として末梢からの体性感覚情報が役割を持つ

足歩行動物の歩行の制御機構に違いがある可能性がある。ヒトを含めた霊長類においては皮質からの軸索経路が脊髓前角で運動ニューロンと直接シナプスを形成することが知られており、このことは霊長類にみられる前肢の巧緻的な運動と関係していると考えられている (Nakajima et al., 2000)。一方で歩行研究においてモデル動物標本としてよく用いられるネコではそういった直接経路は存在せず、外側網様核からの投射が強いことが分かっている (Dietz 2002, 図 2.2)。このような解剖学的な違いは霊長類とその他の哺乳動物の歩行における上肢 (前肢) の制御の違いとしてあらわれる可能性がある。

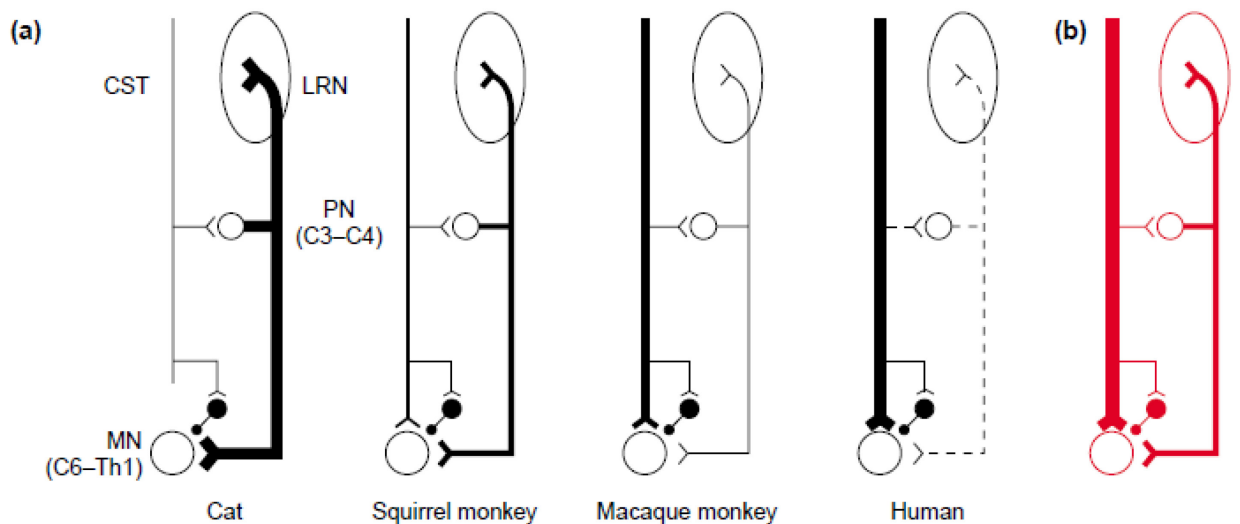


図 2.2 ネコ，リスザル，マカクザル，ヒトにおける上肢筋を支配する運動ニューロンに対する随意指令の入力を表した模式図 (a)。線の太さは入力の高さを表し、ネコにおいては皮質から運動ニューロンに直接投射する経路はなく外側網様核から運動ニューロンに随意指令の伝達が行われる一方でヒトにおいては外側網様核から運動ニューロンへの投射は弱く、皮質脊髓路からの入力を強く受けている事が分かる。しかしながら、中脳歩行誘発野からの情報は網様体脊髓路を介して脊髓に送られるため歩行中は皮質脊髓路からの入力関係を維持したまま外側網様核から投射が強くなる (b)。(図は Dietz 2002, Fig.2 より一部転載)。CST: 皮質脊髓路, PN: 脊髓固有ニューロン, LRN: 外側網様核, MN: 運動ニューロン

2.2 歩行中の四肢間反射

CPG はただ歩行の筋活動を作り出すだけでなく、脊髄反射系に対しても歩行時特有の反射調節を行うため、四足歩行中の四肢の協調動態についてこれまで脊髄反射を用いた研究がなされてきた (Zehr and Duysens, 2004). 1900 年頃には既にネコの頸髄と腰髄の間に反射性の連結 (四肢間反射) がある事が報告されており (Sherrington, 1898; Sherrington and Laslet, 1903), これに続くように様々な研究者が四肢間反射についてその存在を証明してきた (Duysens et al. 1995; Skinner et al. 1980, Haridas and Zehr, 2003). こうした除脳ネコを用いた実験結果から脊髄固有路を介した四肢間反射が四肢の協調に貢献している事が示されており (Miller et al., 1975), 加えて, 歩行中の四肢間反射は運動の位相の依存した変調 (位相依存性) を示すことが報告されている. 例えば, Miller et al. はトレッドミル上を歩行している除脳ネコの前肢と後肢の皮膚を電気刺激した際に現れる四肢間反射 (皮膚反射) が歩行位相に依存して変動すること, また位相によっては皮膚反射応答が逆転することを報告している (Miller et al., 1977). 皮膚受容器を介した皮膚反射は脊髄性の多シナプス反射であると考えられており, 歩行の基本的な筋活動パターンを生成する CPG の活動性を非常によく反映することが知られている (Burke, 1999). そのため, Miller et al. が 1977 年に行った研究で示された皮膚反射の歩行時特有の振幅変調パターンはネコのような四足歩行動物において, 脊髄内に前肢と後肢の協調運動を生み出す神経回路網の存在を示唆している考えられている. また, 除脳ネコの fictive locomotion 中においても, 前肢からの求心性入力に運動の位相に応じて後肢運動ニューロン作用し皮膚反射を変動させることが報告されている (Schomburg et al., 1977). こうした四肢間反射の位相依存性は, 歩行中の接地面状況の変化に対する素早い四肢の運動の修正に貢献していると考えられる.

ヒトにおいても少数ではあるが歩行中の四肢間反射についての報告がなされている. Haridas and Zehr (2003) は, 上肢もしくは下肢の皮膚神経を刺激し, 歩行中の四肢間の反射を記録した. その結果, 上肢皮膚神経刺激に対する下肢皮膚反射および, 下肢皮膚神経刺激に対する上肢皮膚反射は歩行位相に依存した変動を示した (Haridas and Zehr, 2003). この研究において皮膚神経刺激は歩行中に生じた外乱 (障害物との接触) と解釈でき, 障害物などと接触した時に歩行活動を維持するためには, 四肢間反射による制御が重要な役割を果たしている可能性が示された. また,

Dietz et al. は歩行中に下肢の神経を刺激し上肢で誘発される反射を調べたが、歩行中では現れる反射応答が座位時や立位中には反射応答が現れないことを報告している (Dietz et al., 2001, 図 2.3). こうした反射の変化動態を観察することで歩行中の不意な外乱に対する生体反応の神経機序の一端が解明されつつある. しかしながら定常的な歩行における上肢-下肢間の協調が認められるのか, 脳を含めた上位中枢がこの協調機構にどのような作用を及ぼすのか, という不明な点が残されている.

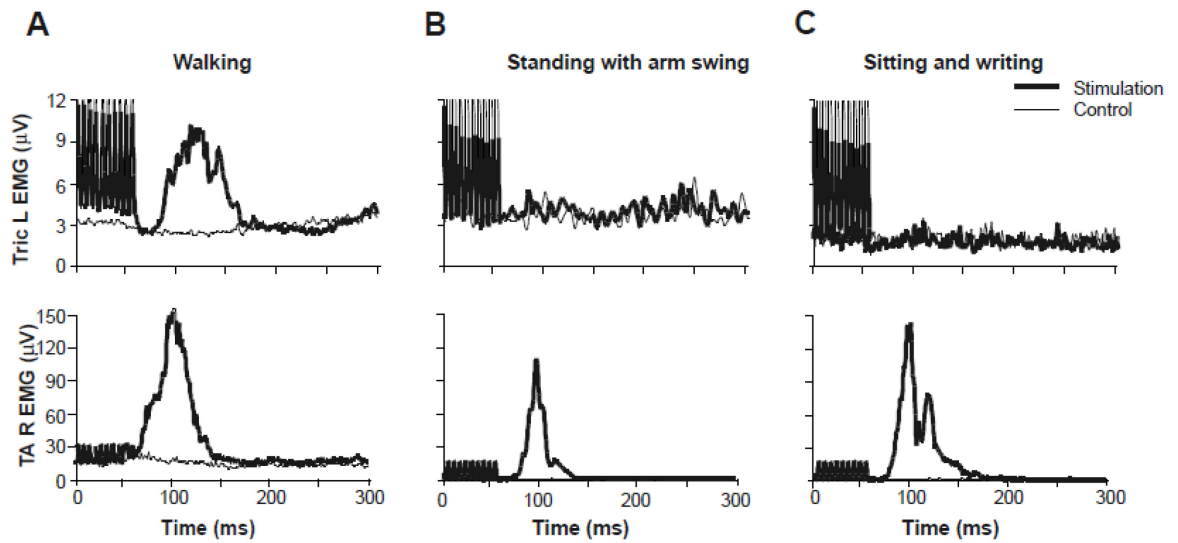


図 2.3 トレッドミル歩行中 (A), 立位での腕振り中 (B), 座位中 (C) に右側頸骨神経を電気刺激した時の左側上腕三頭筋 (上段) と右側前頸骨筋 (下段) の筋電応答. 前頸骨筋では頸骨神経刺激によって 3 状況ともほぼ等量の反射応答が確認されるが, 上腕三頭筋では歩行中でのみ電気刺激に対して反射応答がみられる. このような課題依存的に四肢間反射が現れる事は歩行特有の四肢間をつなぐの神経経路の存在を示唆している. (図は Dietz et al. 2001 Fig.6 より転載)

2.3 脊髄固有路と協調運動

前節でも述べたとおり, 歩行中の四肢間反射が脊髄固有路を介して行われると言われている (Miller et al., 1975). この脊髄固有路は単に四肢間反射に関係するだけではなく頸髄と腰髄のそれぞれに存在する CPG の協調に役割を持っている可能性が近年の研究から示唆されてきている (Juvin et al., 2005, 2012; Reed and Magnuson, 2013, 図 2.4). Cowley and Schmidt (1997)はラ

ット脊髄の頸膨大に薬理介入し(5-HT/NMA/DAの投与), 腰膨大の細胞の活動を記録したところ, 腰膨大で律動的な細胞の活動が誘発されることを報告した. この事は頸髄レベルの興奮が脊髄固有路を介して腰髄の Locomotor network を賦活することを示唆している. また脊髄固有路は脊髄の前側索 (ventrolateral funiculus : VLF) に含まれると考えられている. これは VLF に対して電気刺激を行った時, 頸膨大および腰膨大の細胞において活動電位が生ずるためである (Juvin et al., 2005, 2012; Reed and Magnuson, 2013). この VLF を胸髄のレベルで切断したネコは左右間 locomotion の障害や姿勢維持の障害から回復しても同側前後肢間の locomotion のカップリングに障害を残すことが報告されている (Bem et al., 1995; Brustein and Rössig, 1998). また, ラットにおいて VLF の脱髄処置を行うとネコと同様に前後肢間の協調に障害をきたし, 特にこの障害が歩行比率を上げようとした時に顕著に表れる事が報告されている (Loy et al., 2002ab). これらの報告は固有脊髄路を含む VLF が前肢-後肢間の協調に非常に重要であることを端的に示している.

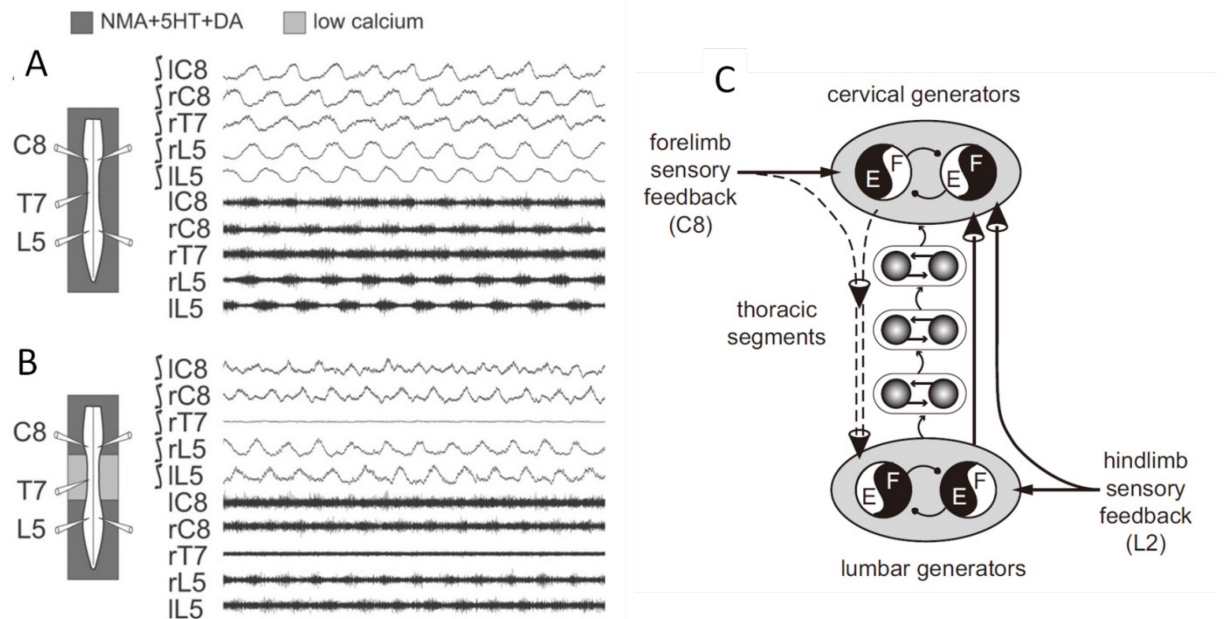


図 2.4 ラット脊髄における頸髄-腰髄間の活動と前肢-後肢を支配する CPG 間の修飾経路の模式図. A は N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMA), セロトニン (5HT), ドーパミン (DA) の混合液を添加した人工脳脊髄液に浸したラット脊髄の頸髄 C8 および胸髄 T7, 腰髄 L5 の活動電位 (下段: 生波形, 上段: 積分波形) を表す. C8 と L5 の協調の取れた fictive locomotion の活動電位が胸髄を低カルシウム濃度の人工脳脊髄液に晒すことで協調が崩壊する (B). このことは頸髄及び腰髄に存在する CPG の活動は胸髄節に存在する脊髄固有路によって影響を及ぼしあっていると考えられる (C). 人工脳脊髄液組成 (NaCl=113, KCl=4.5, NaH₂PO₄=1, CaCl₂=2, 1 MgCl₂=1, NaHCO₃=25, D-glucose=25, 単位は mM). 図中の陰陽図は CPG を表す (図は Juvin et al., 2012, Fig.1 および Fig.10 より転載).

2.4 四肢の Hoffmann (H) 反射と歩行

一般に H 反射振幅は反射筋の随意収縮に比例して大きくなる性質がある。これは随意運動指令によって、閾値下縁で脱分極する運動ニューロンの数が、安静時と比して相対的に多く、電気刺激に対して容易に活動電位を発生させることができるからである (ラタッシュ, 2002)。しかしながら、H 反射の興奮性は随意筋収縮の増減に必ずしも連動せず、運動課題や姿勢、路面や重力環境などにより合目的に独立して調節されることが明らかとなっている。例えば運動課題依存に関して、Akazawa et al.(1982) は中脳ネコのトレッドミル歩行中に、H 反射と反射経路を共有する伸張反射を計測したところその大きさが歩行を行っていないときの筋活動時のものと一致しないことを報告した。また Morin et al. (1982) はヒトのヒラメ筋 H 反射において、背景筋活動量が同じであっても随意収縮時と歩行立脚期とでは、随意収縮時の H 反射の方が大きいことを示している。さらに Capady and Stein (1986) はヒト二足歩行中のヒラメ筋 H 反射について、歩行の位相ごとに観察し、立脚期では H 反射は増大するが遊脚期では減少に転じることを示した。彼らはこのとき、立位中の H 反射と歩行立脚期の H 反射の背景筋活動との相関の傾きを比較し、両者に明らかな差があることを示した。このことは歩行中の H 反射経路に対して背景筋活動とは別の機序が働いていることを示している (Capaday and Stein, 1986, 1987, 図 2.5)。また、除脳ネコにおいて、fictive locomotion 中の腰髄 L2 後根電位を調べ、歩行位相に応じて一次求心性線維脱分極 (Primary afferent depolarization: PAD) の変化することが報告されている (Gossard, 1996)。この事は Ia 群求心性線維終末における脱分極が変化している事示しており、CPG の活動が Ia 群求心性線維に対してシナプス前抑制をかけていると考えられている。ヒトにおいても間接的ではあるが、Yang and Whelen (1993) は遊脚期においてもヒラメ筋の筋収縮を行いかつ拮抗筋である前脛骨筋の変動を抑え、この時のヒラメ筋 H 反射の変化動態について調べ、通常歩行と同じような変化を示したことから、ヒラメ筋 H 反射経路において Ia 群求心性線維終末のシナプス前抑制が働くという主張を支持している。

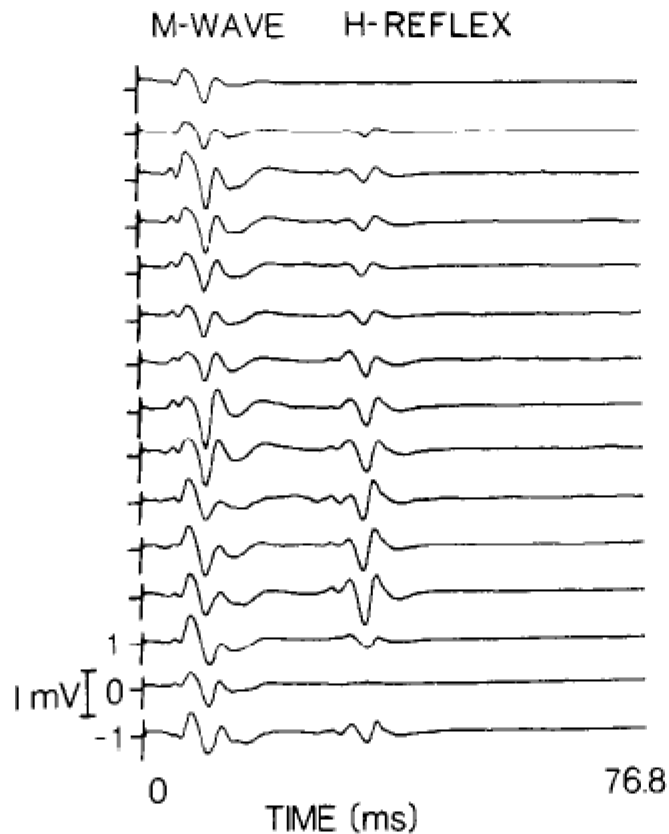


図 2.5 歩行中のヒラメ筋 H 反射. 図は踵接地から 1.5 秒間の H 反射波形を表している. M波の振幅が一定である一方で H 反射振幅は歩行位相に応じて変化している. つま先離地は下から 3 番目の波形にあたる. 一般的に歩行中のヒラメ筋 H 反射の振幅は立脚期間で促進し遊脚期間で減弱する位相依存性を示す. (図は Capaday and Stein, 1986, Figure 3 より転載)

このように通常歩行中の運動肢の H 反射は課題依存的な抑制と位相依存の変調を起こすことが明らかとされたが、これらが下肢からの体性感覚情報だけでもおこる事を示したのが Brooke et al. だった. 彼らは被検者の下肢を他動的ペダリング運動をさせその時のヒラメ筋および前頸骨筋の H 反射が抑制される事を示している (Brooke et al., 1995; 1997). また Kamibayashi et al. (2010) はロボット型自動歩行補助装置 Lokomat[®]によって、よりヒトの歩行動作に近い受動ステップング課題においてもヒラメ筋 H 反射の抑制と通常歩行と同じ変調パターンを示すことを明らかとしている (図 2.6). これらの事は歩行に関連した体性感覚情報が反射の抑制および位相依存的な変調パターンの生成に重要であることを示唆している.

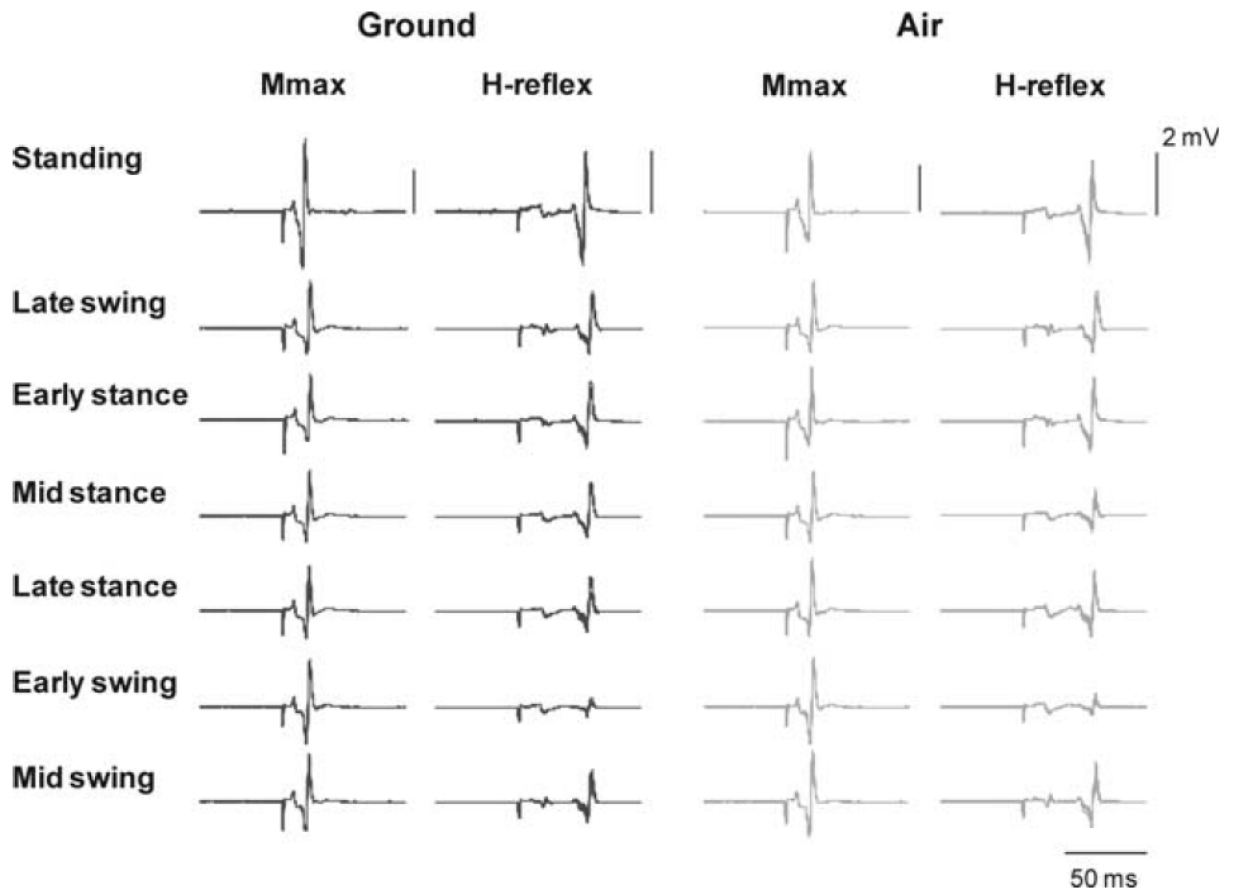


図 2.6 受動ステップング中のヒラメ筋 H 反射波形. Ground はトレッドミルに接地した状態での受動ステップング課題を意味し, Air はトレッドミルに設置しない状態で受動ステップングを意味する. 受動ステップングは Lokomat によって下肢を動かされるため被検者自身の随意指令を伴わないステップングである. 立位中と比較して, どちらの受動ステップング課題も H 反射振幅は減弱する. 加えて遊脚初期および中期では H 反射の抑制がより強まる傾向にあった. (図は Kamibayashi et al., 2010, Fig. 4 より転載)

一方で歩行中の上肢 H 反射機構はどのように変調されるのだろうか? 残念なことに歩行中の上肢 H 反射について調べた研究は非常に少ない. Nakajima et al. が 2011 年に行った研究では Lokomat による受動ステップング課題中に安静にしている橈側手根屈筋から H 反射が記録されたが, H 反射は受動ステップングによって立位時よりも抑制を受けるものの位相依存の変化を示さない事が示されている (Nakajima et al., 2011). また下肢の随意的なペダリング運動も位相依存性については触れられていないものの橈側手根屈筋 H 反射は安静時と比較して減弱する事が示されている (Zehr et al., 2007). これらは下肢の周期的な運動が上肢 H 反射経路に対しても抑制的に働くことを示唆しており, 特に Nakajima et al (2011)の研究はその主たる要因が下肢の周期的な運

動に関連した体性感覚情報である可能性を示している (図 2.7). 同様の知見は安静肢と運動肢の上下関係を取り換えた場合でも確認されている (Frigon et al., 2004; Loadman and Zeher 2006; Hiraoka and Iwata, 2006; de Ruyter et al., 2010). 特に Frigon et al (2004)は皮膚神経刺激を条件刺激として H 反射を計測しており, その結果からヒラメ筋 H 反射減弱は上肢のペダリング運動によってヒラメ筋由来の Ia 群求心性線維終末のシナプス前抑制が強まるからだを示した. また位相依存的な変化についても上肢を随意的に周期運動させると発現することが明らかとされている (Hiraoka and Iwata, 2006; de Ruyter et al., 2010, 図 2.8).

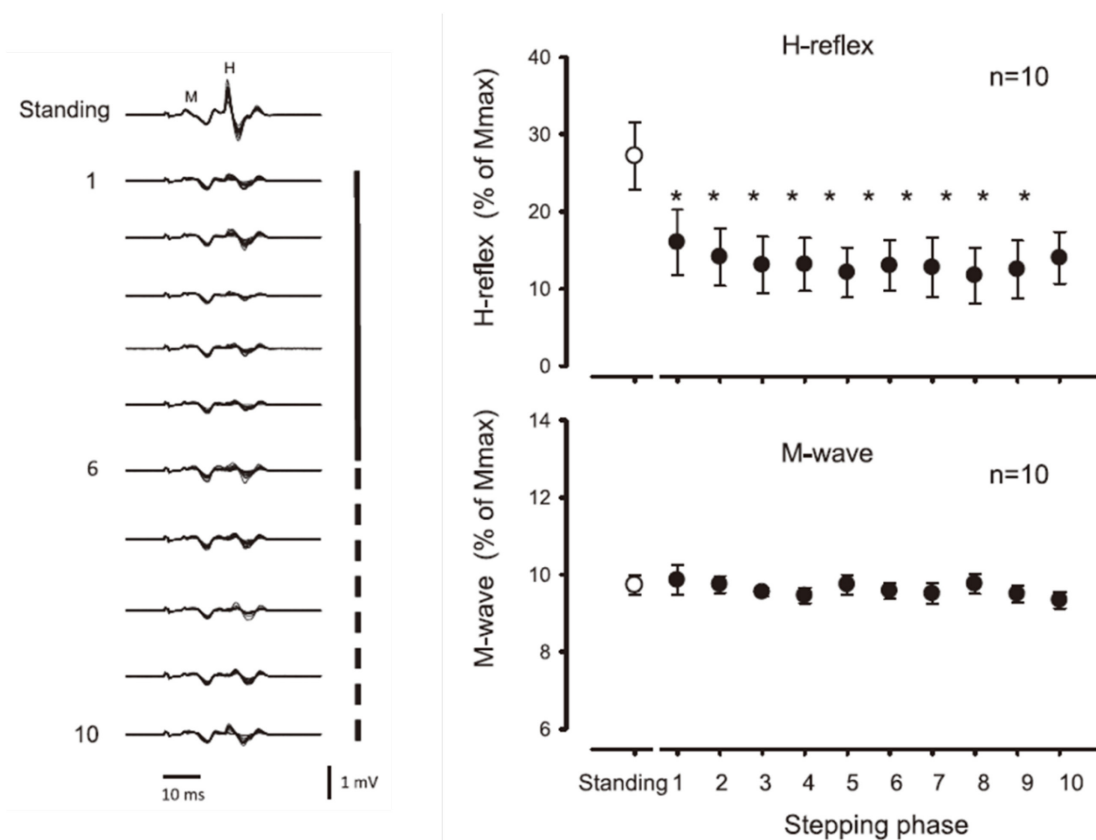


図 2.7 受動ステップング中の橈側手根屈筋 H 反射のステップサイクルを通した変化. 波形は 12 波形を重ね書したもので Stepping phase の 1 から 6 までは計測肢と同側脚の立脚期, 7 から 10 までは遊脚期に相当する. 全期間を通して M 波振幅が最大 M 波振幅の 10%に維持されている事から, H 反射誘発のための電気刺激効率は一定であった事が言える. H 反射振幅は立位時と比較して受動ステップング中抑制されるものの位相依存的な反射振幅の変化はみられなかった. この事から下肢のステップングに関連した体性感覚情報によって全期間を通して一様に H 反射経路の興奮性は抑制させる事が示唆された. *は立位時のデータと比較して有意水準 5%以下の有意差を表す (図は Nakajima et al., 2011, Fig.3 及び Fig.4 から転載)

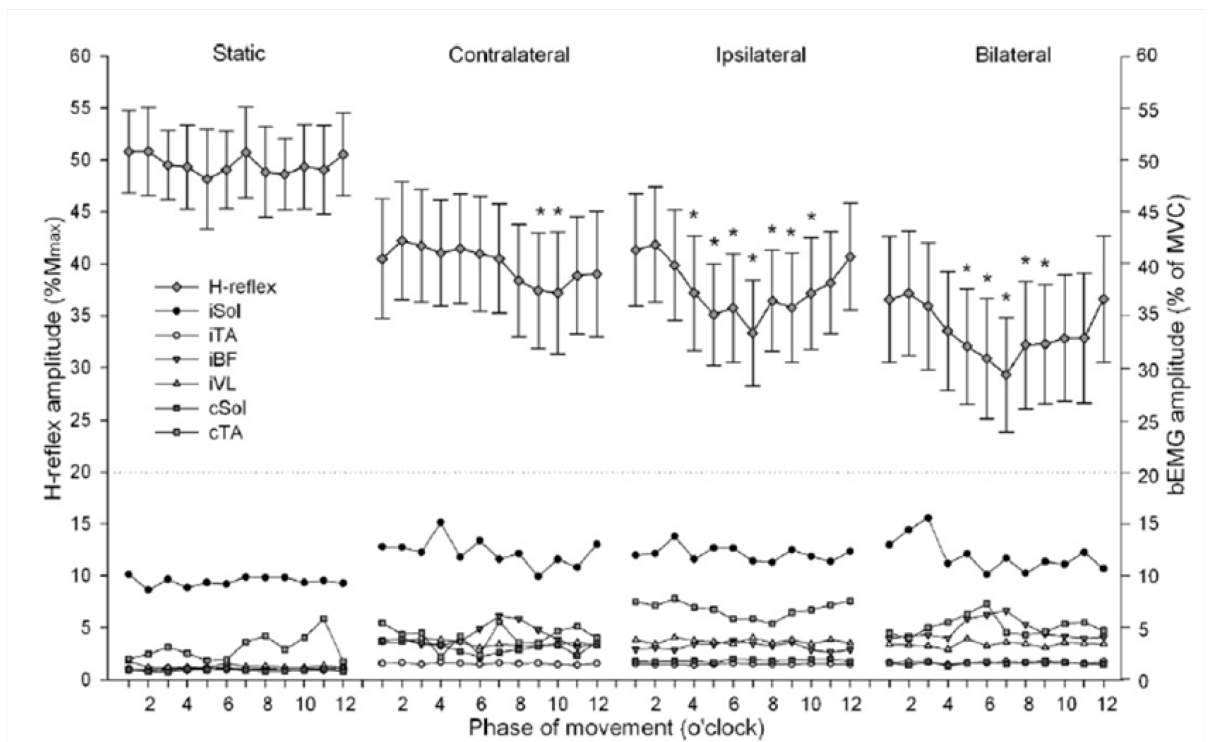
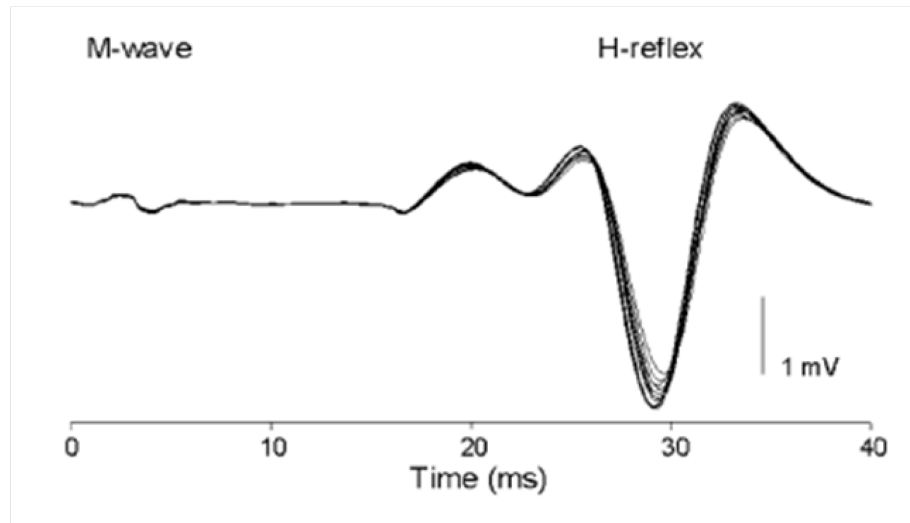


図 2.8 随意的な上肢ペダリング運動中のヒラメ筋 H 反射振幅の 1 周期を通じた変化. 波形は上肢ペダリングの各位相 (12 位相) 毎に加算平均した波形 (8-15 波形) を重ね書で表現している. 下段のグラフは 11 名の被検者から得られたデータを平均したものであるが同側ペダルが 4 時から 8 時方向にある時によく性が強まる傾向にある. また, ペダリング運動を行わず腕の位置だけをペダリング運動の各位相と同じにした状況でのヒラメ筋 H 反射と比較してペダリング運動中のものは減弱される傾向にあった. *は最も H 反射振幅が大きい位相のデータと比較して有意水準 5%以下の有意差を表す.

以上ことから, 下肢, あるいは上肢を周期的に運動させた場合, 運動肢, 安静肢の違いなく四肢の H 反射経路は抑制され, おそらく Ia 群求心性線維終末のシナプス前抑制の機序が関与している

と考えられる。また四肢の周期運動中髄節をまたいで安静肢に現れる H 反射の位相依存変化は運動肢に対する随意指令の影響を受けている可能性が推察できる。

2.5 四肢の皮質脊髄路と歩行

ヒトの歩行における皮質脊髄路の貢献について、歩行運動中の被検者に対してTMSを行いMEPを取得するという方法が行われてきた。Schubert et al., (1996)はトレッドミル歩行中の前頸骨筋と内側腓腹筋を標的にMEPを導出しその位相変化について調べた。その結果、MEPはそれぞれの筋の筋活動量に比例して変化したため脊髄運動ニューロンの興奮性を多分に含んでいたものの、遊脚期直前の位相においては前頸骨筋の筋活動に対する相対的なMEPの振幅が大きかったことから皮質脊髄路の興奮性が歩行位相に依存して変化する可能性を示唆し、歩行中の下肢に対する皮質脊髄路は立脚相から遊脚相に移行する時の姿勢安定性に関係するのではないかと考察している (Schubert et al., 1997, 図 2.9)。加えて、Kamibayashi et al.は受動ステップング課題中の下肢からMEPを記録しSchubert et al.の研究と同様のMEPの位相依存変化を確認している (Kamibayashi et al., 2010; 2011)。このところは下肢の歩行関連の体性感覚情報の変化が下肢への皮質脊髄路興奮性を変化させる可能性を示唆しており、Kamibayashi et al. (2010) は下肢とトレッドミル上につけない受動ステップング (air stepping) ではMEPの位相依存変化が起こらないことから荷重関連情報が主に皮質脊髄路興奮性の変化に貢献しているのではないかと考察している (Kamibayashi et al., 2010)。ただし、ここで気をつけなければならないのはMEP振幅は皮質と脊髄両方のレベルで起こった興奮性変化を反映してしまう点だ。そのため先述した歩行中のMEP変化が皮質脊髄路のどのレベルの変化を表しているのか明確に区別することはできない。Petersen et al. (1998)はトレッドミル歩行中の被検者にTMSを条件刺激として一次運動野に与え、それから1 から 5 ミリ秒後にヒラメ筋H反射を誘発し、条件刺激によるH反射の促通効果について調べた。その結果、一次運動野に対するTMSのヒラメ筋H反射に対する促通効果は、立位や等尺性筋収縮時よりも大きい事を示している。この促通効果は経頭蓋的電気刺激 (Transcranial electric stimulation: TES) を条件刺激とした場合ではみられず、この事は皮質興奮性が歩行中に高まっている事を示している。さらにPetersen et al. (2001)は、錐体路細胞に投射する抑制性の皮質内介在ニューロンを

選択的に刺激できるような非常に弱い強度でのTMS (sub-threshold TMS)¹をトレッドミル歩行中の被検者に対して行い、その時の歩行筋電がTMSによって抑制された事を報告している(図2.10)。このような歩行筋電の抑制はTESの刺激強度を漸減させた時にはみられない事から、歩行中に筋活動の生成において一次運動野が関与している事を明確に示した。

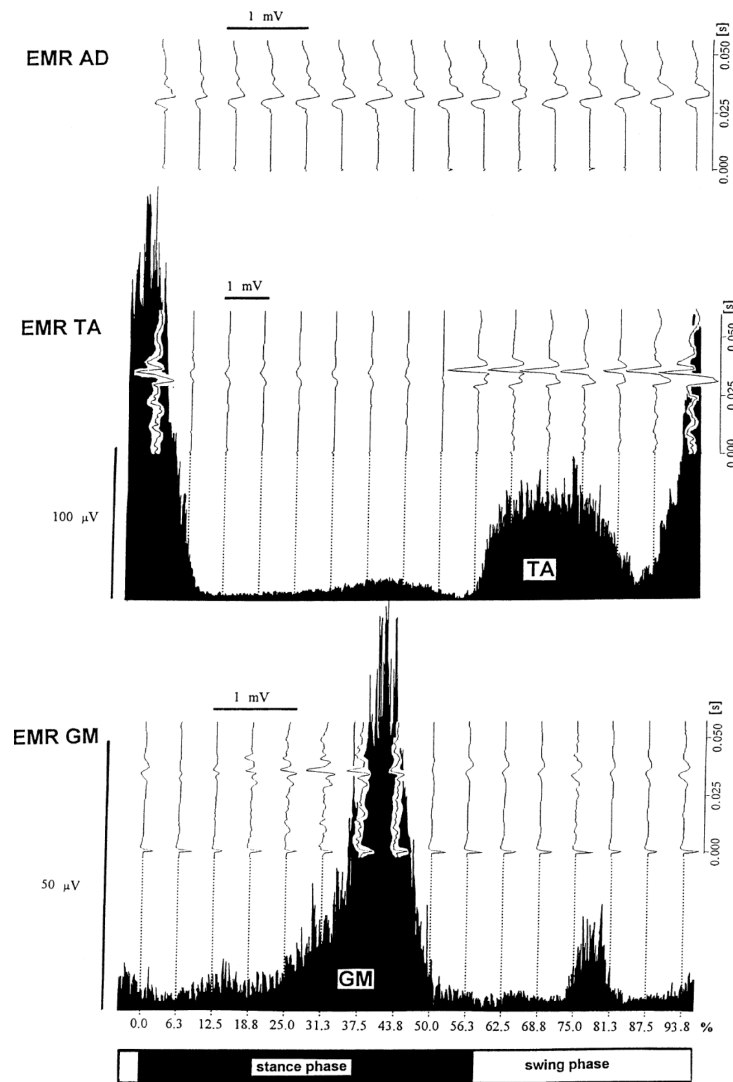


図 2.9 トレッドミル歩行中の小指外転筋 (AD), 前頸骨筋 (TA), 内側腓腹筋 (GM) の運動誘発電位波形と筋電図記録. 運動誘発電位は筋活動に比例してその振幅を増減させるが, 立脚から遊脚に移行する期間で前頸骨筋の活動に先行して運動誘発電位の増加が観察される. この事はヒトの二足歩行における皮質脊髄路の貢献を示唆している. (Schubert et al., 1997, Fig.2 より転載)

¹ 一次運動野における錐体路細胞には興奮性と抑制性の両方の介在ニューロンが投射している. 運動誘発電位 (MEP) は TMS によって刺激された興奮性の介在ニューロンによって錐体路細胞が閾値に達し発火することで得られる. 興奮性の介在ニューロンと抑制性の介在ニューロンとでは抑制性の方が閾値が低いため, TMS の刺激強度を漸減していくと最終的には抑制性介在ニューロンを選択的に刺激することができる.

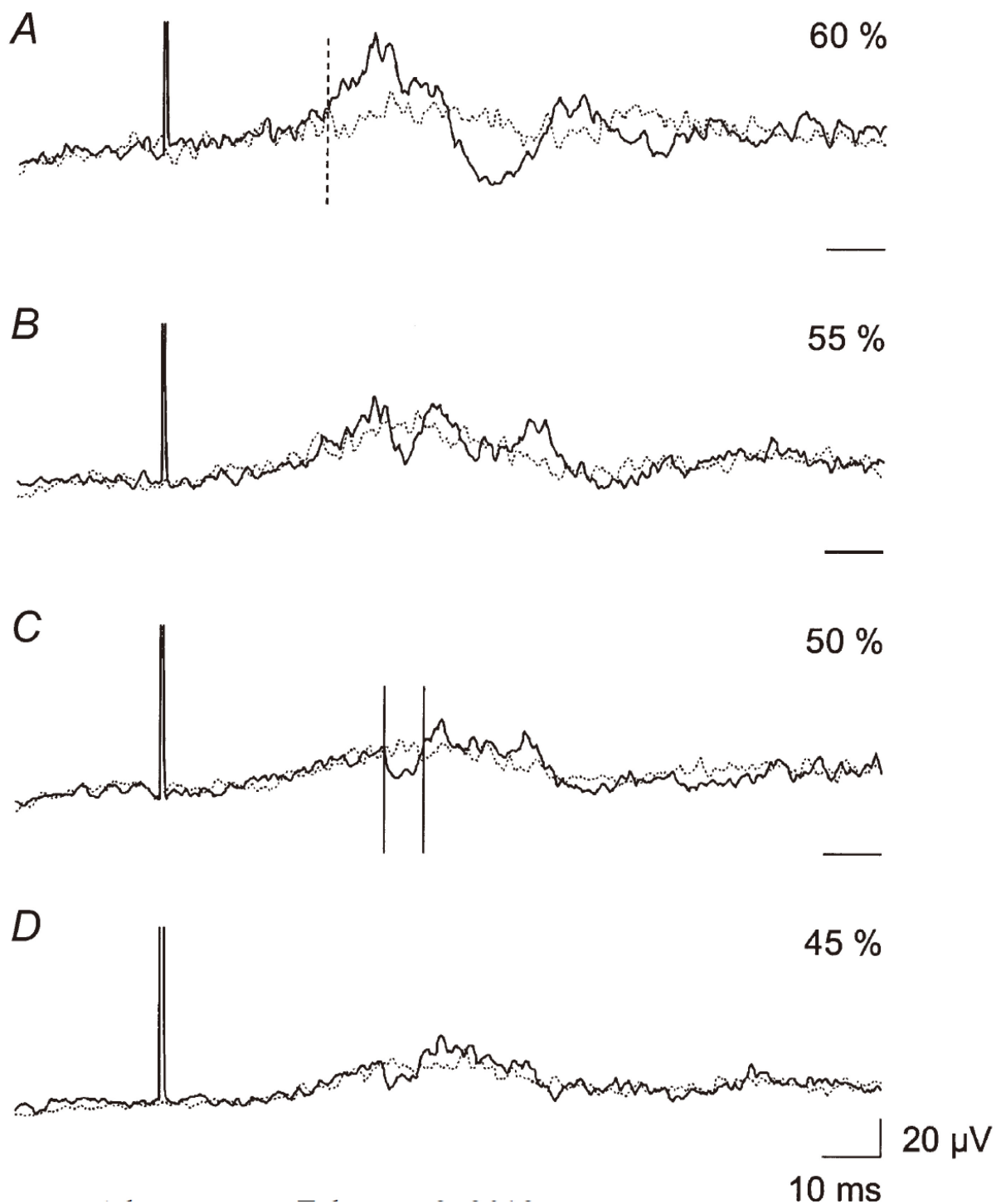


図 2.10 トレッドミル歩行中における Sub-threshold TMS による前頸骨筋活動の抑制. 磁気刺激強度が磁気刺激装置の最大出力の 60%から漸減させていくと, 60%の刺激強度では運動誘発電位が確認されるが, 50%で刺激した場合, 歩行筋電の抑制がみられる. 歩行の筋活動に一次運動野の錐体路細胞の貢献があるとするなら, Sub-threshold TMS によって前頸骨筋の歩行活動が抑制されたことは, 歩行中の前頸骨筋の活動における一次運動野の貢献を示唆している.

歩行中の上肢皮質脊髄路興奮性変化についても同様の手法で検討が行われている。Zehr et al., (2007)は下肢の随意ペダリング運動においてTMSを行い前腕の橈側手根屈筋よりMEPを導出した(図 2.11)。その結果、MEPは下肢を運動させていない時と比べて促通したが、この時は位相変化については調べられなかった。またBarthelemy and Nielsen (2010)は腕振りを伴うトレッドミル歩行中の三角筋後部線維からMEPを記録し位相に応じた振幅変化を示すことを明らかとした(Barthelemy and Nielsen, 2010)。こうした下肢運動中の上肢MEPの促通や位相依存変化について、TMS conditioned H-reflex (Zehr et al. 2007, 図 2.11)を用いた研究ではTMSによるH反射の促通効果は下肢ペダリング中と安静時で変わらないことから脊髄レベルでの興奮性変化が貢献していると考えられている。一方で、トレッドミル歩行中の一次運動野三角筋後部線維支配領域における短間隔皮質内抑制 (Short interval intracortical inhibition: SICI)²について調べた研究では、歩行の位相に依存してSICIが変動することから、歩行中は一次運動野の上肢領域においても興奮性が変動していると結論付けられている(図 1.12)。加えてsub-threshold TMSを用いた研究から歩行中の三角筋後部線維の活動において大脳皮質が部分的に貢献することが確認されている(Barthelemy and Nielsen, 2010, 図 2.13)。

しかしながら、下肢において皮質脊髄路興奮性の促通や位相依存変化には下肢からの体性感覚情報が関与する可能性が示唆されたが、歩行関連の体性感覚情報が上肢皮質脊髄路の興奮性にどのように作用するのか検討した研究はなされていない。

² 短間隔皮質内抑制 (Short interval intracortical inhibition: SICI): 閾値下の刺激強度 TMS を条件刺激としてその 1~5ms 後に試験刺激の TMS を行った時にときみられる MEP の抑制現象。SICI は皮質内の GABA 作動性介在神経の機能を反映するとして、近年では皮質内抑制の指標として用いられている。

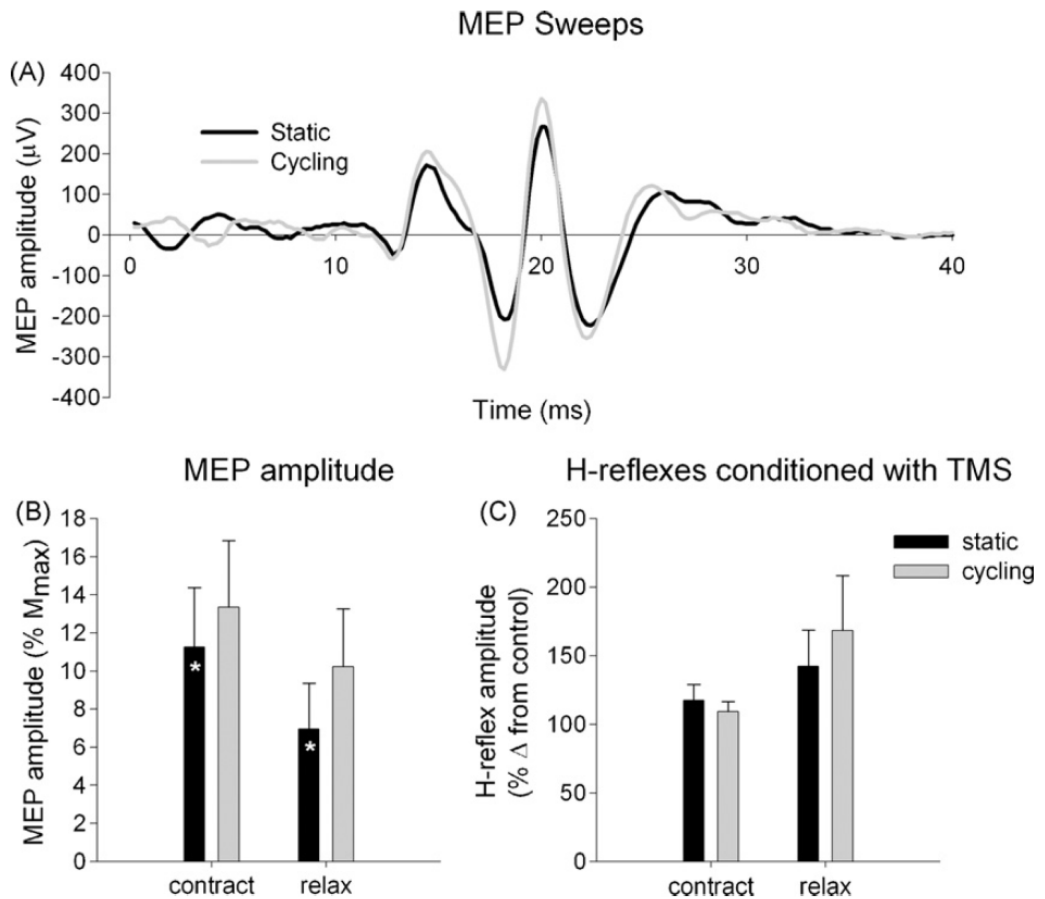


図 2.11 上肢の随意下肢ペダリング運動中の橈側手根屈筋 (FCR) から記録した運動誘発電位 (MEP) 波形 (A) と MEP 振幅値 (B), 一次運動野を TMS による刺激を行った時の H 反射振幅 (C). この時, 橈側手根屈筋は等尺性筋収縮もしくは安静状態である. 下肢のペダリング運動によって MEP の振幅は非運動状態時と比較して大きくなる (A および B). C では H 反射を誘発するための正中神経刺激の 1-4ms 前に TMS (条件刺激) を一次運動野における FCR 支配領域に行っている. 条件刺激の強度はそれぞれの筋収縮条件で MEP を誘発できる最低強度の 97% (等尺性筋収縮) と 95% (安静時) である. これらの刺激強度を用いた場合, 一次運動野から MEP を誘発するほどでない連続した I 波が脊髄の α 運動ニューロンに投射される. もし下肢ペダリングによって FCR 支配領域の興奮性が増大しているならば, 条件刺激によって動員される I 波は一次運動野の興奮性を反映して非運動状態よりもペダリング運動時で多くなる. そのため, 条件刺激後の H 反射振幅は非運動状態時と比較して促通するはずである. しかしながら H 反射の振幅は非運動時とペダリング運動時で同程度であったことから, 下肢ペダリング運動時の FCR における MEP の促通は, 下肢運動によって頸髄レベルでの興奮性の促通が起こったことを示唆している. (図は Zehr et al. 2007, Fig.3 より転載)

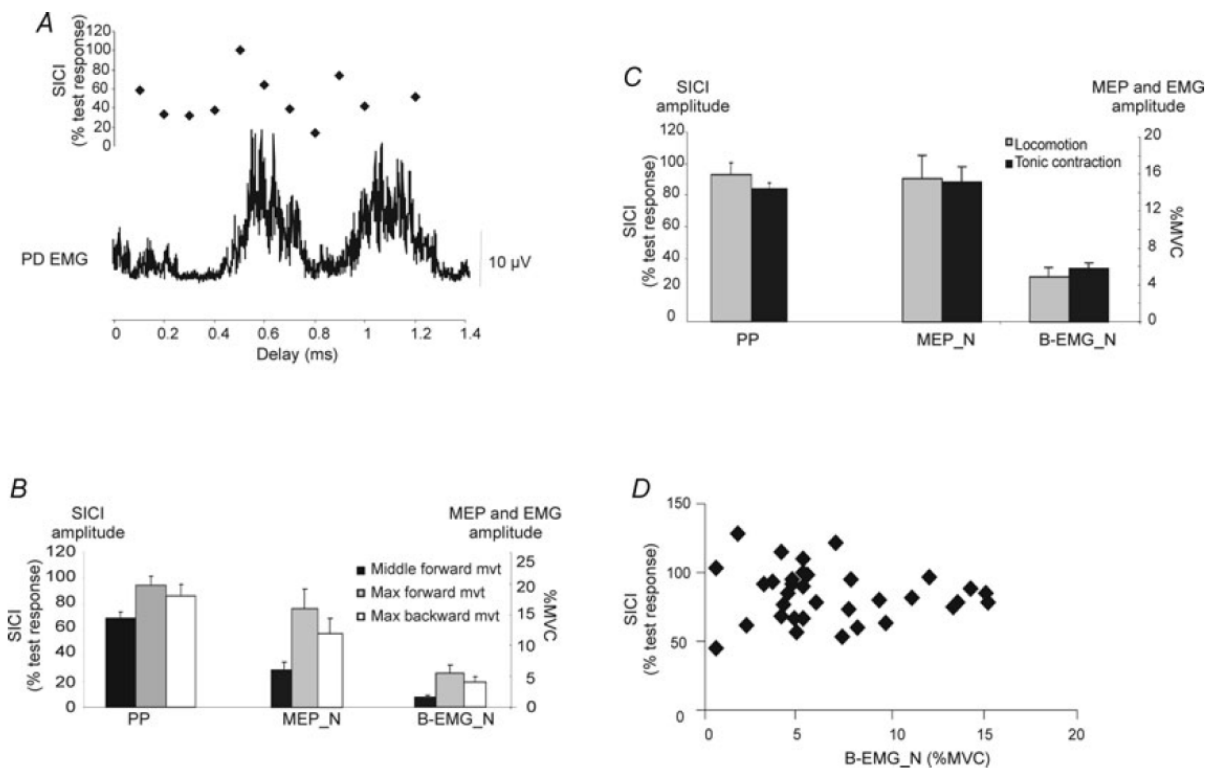


図 2.12 トレッドミル歩行中の三角筋後部線維における SICI の変動。三角筋後部線維の SICI は三角筋の活動に依存して変動する (A)。B では最大屈曲, 最大伸展位, 中間位での SICI の振幅 (PP), 最大随意収縮 (MVC) で標準化した試験 MEP サイズ (MEP_N) および背景筋活動 (B-EMG_N) を示している。SICI は背景筋活動や試験 MEP サイズに応じて変動しているようにみえるが, 背景筋活動と相関がみられない事は, 少なくとも脊髄での活動変化の影響を受けていない事を示している (D)。(図は Barthelemy and Nielsen, 2010, Figure 4 より転載)

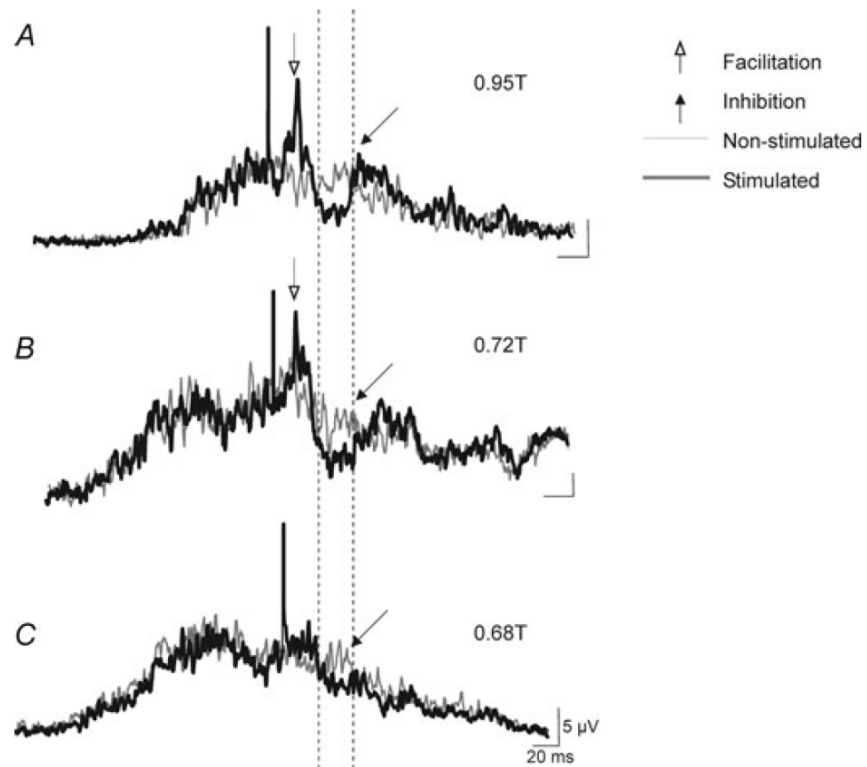


図 2.13 Sub-threshold TMS によるトレッドミル歩行中の三角筋後部線維の筋活動の抑制. 歩行中の腕振りの筋活動が Sub-threshold TMS によって抑制されることは歩行の腕振りに一次運動野の活動が貢献している事を示唆している. (図は Barthelemy and Nielsen, 2010, Figure 5 より転載)

3 研究仮説

受動ステップングに代表される受動運動課題とこれまでの随意的な運動課題での電気生理学研究結果の比較によって、歩行やペダリング運動のような周期運動において随意指令と運動に伴う体性感覚情報が運動とは関係のない四肢の神経制御に対してそれぞれ異なる影響を及ぼしている事が分かって来た。

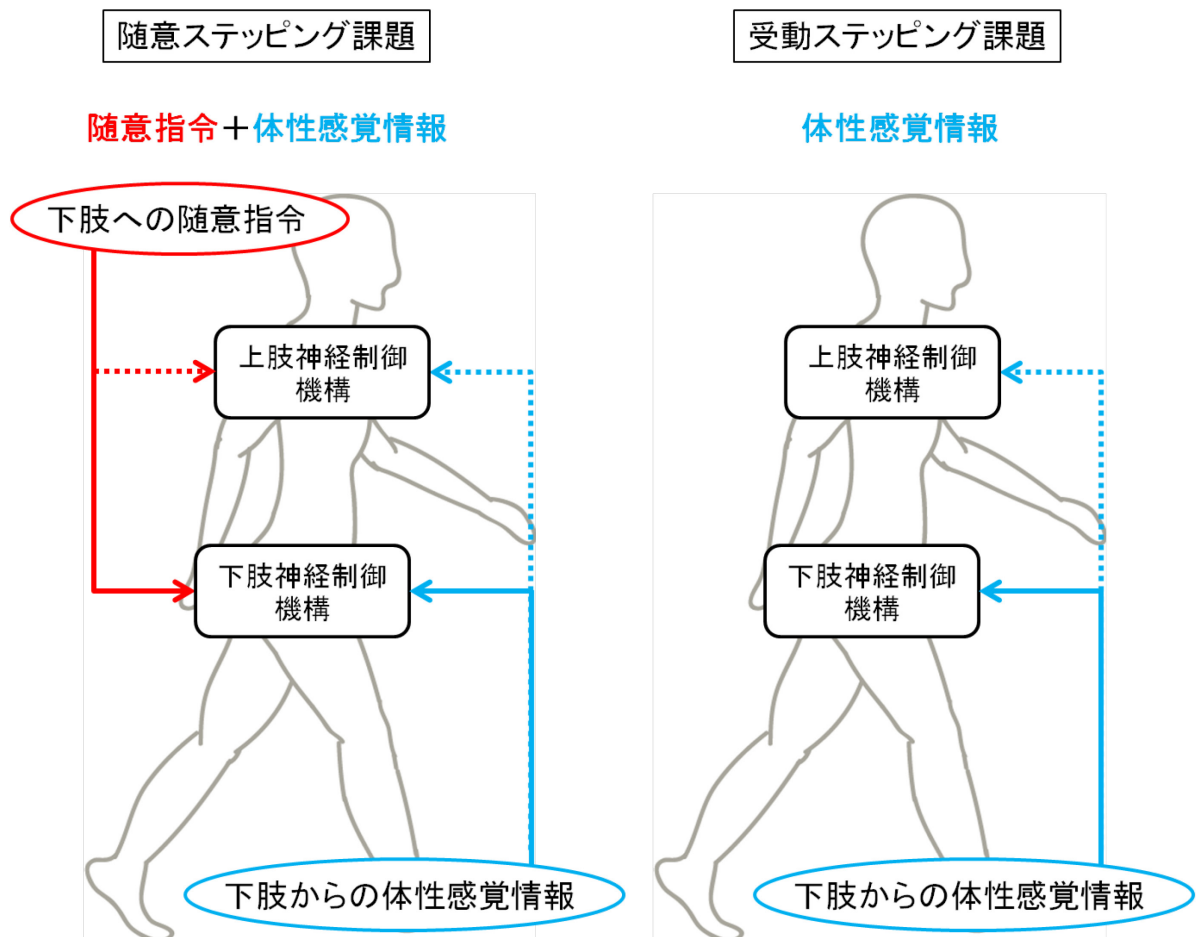


図 3.1 随意ステップングと受動ステップングによって中枢神経系に入力される神経活動の違い。随意ステップング中は歩行の随意指令とともに運動に伴って発生する体性感覚情報が中枢神経系に入力される。一方、受動ステップング中は被検者下肢ステップングの随意努力を行わないため、中枢神経へは他動的に作り出された脚の動きに由来した体性感覚が入力される。(実線は確定的な影響の存在を示し、破線は不確定的な影響の存在を示す。)

特に、筋固有受容器に関連する反射である H 反射について、周期的な下肢または上肢の運動が安静肢の H 反射経路の興奮性を抑制する事が多くの研究で明らかとなっている (Frigon et al., 2004; Loadman and Zehr, 2007; Zehr et al., 2007; de Ruyter et al., 2010; Hiraoka and Iwata,

2006; Nakajima et al., 2011). 中でも de Ruyter et al. (2010)は上肢ペダリング運動中の下肢ヒラメ筋 H 反射は安静座位時と比して減弱しかつペダリングの位相に依存した変調を示す事を報告しており, この H 反射の位相依存変調が上肢運動を支配する CPG の影響を反映しているのではないかと考察している. こうした H 反射の抑制は, 被検者の随意指令を排除した受動ステップング課題中の上肢 H 反射が安静立位と比して有意な減弱を示す事から, H 反射の減弱は主として下肢ステップングに関連した体性感覚情報に起因していると考えられる (Nakajima et al. 2011). 一方で, 受動ステップング中の上肢の H 反射はステップングの位相に応じた振幅変化を示さない事から, 随意上肢ペダリングでみられた H 反射振幅の位相依存変化は随意指令に起因していると考えられる. しかしながら, この予測は下肢ステップング中の上肢 H 反射と上肢ペダリング中の下肢 H 反射の研究から導き出したものであるため, 運動課題や被検筋を統一して検証する必要がある.

一方で, 下肢の運動の随意指令と体性感覚情報が上肢の随意指令伝達経路である皮質脊髄路のどのような影響を及ぼしているのかは脊髄反射系を対象とした研究に比べ, ほとんど分かっていない. 過去には下肢ペダリング運動によって, 橈側手根屈筋の皮質脊髄路興奮性が高まる事が報告されたが, その興奮性変調に位相依存性があるかまでは明らかとならなかった (Zehr et al., 2007). 加えて, 下肢運動の随意指令と体性感覚情報が上肢の皮質脊髄路興奮性の調節にそれぞれどのような役割を持っているのか調べられていない.

本研究では, 1) 下肢ステップングに関連した体性感覚情報によって上肢 H 反射経路の興奮性は減弱する, 2) 下肢ステップングの随意指令によって上肢皮質脊髄路および H 反射経路の興奮性はステップングの位相に依存した変化動態を示す, という仮説検証を行い, 下肢ステップング動作における随意的な要素と感覚フィードバックの要素がそれぞれ上肢神経制御機構に及ぼす影響について明らかとすることを目的とする (図 3.1).

また仮説検証実験に先立ち, 正確に一次運動野における上肢支配領域に対する刺激を完遂することのできる計測システムの構築を行った.

本研究で得られた結果から, 上肢神経制御機構への修飾経路を考察し, 将来的な歩行リハビリテーションの発展に貢献し得る知見を得ることを目指す.

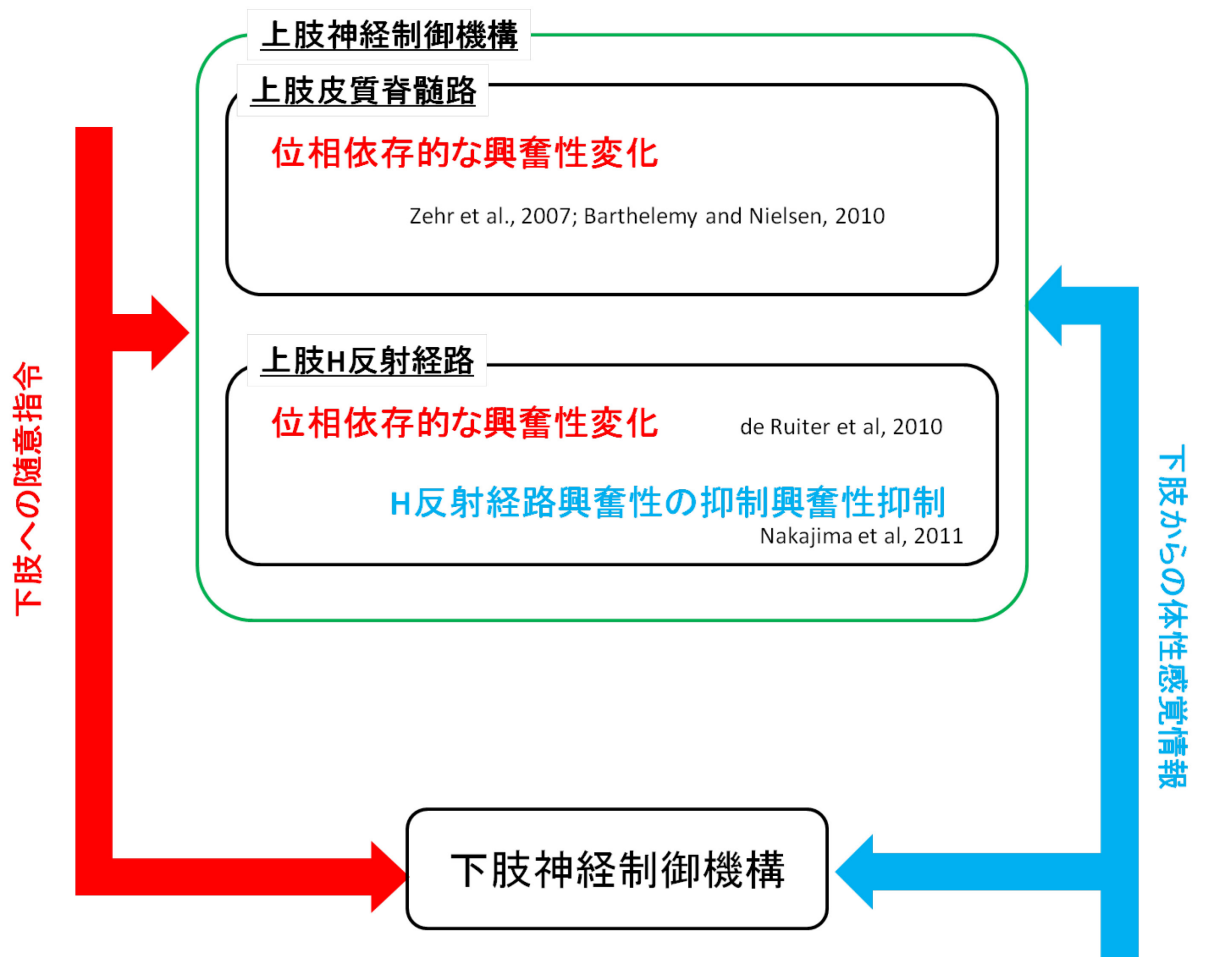


図 3.2 先行研究から予測される研究課題 2 および 3 の結果. 赤文字で示した事柄は下肢への随意指令に起因し, 青文字で示した事柄は下肢からの体性感覚情報に起因して起こる結果として予測した.

4 研究課題 1： 歩行運動中の運動誘発電位を高精度で計測可能にする磁気刺激コイル定位システムの構築

4.1 目的

経頭蓋的磁気刺激法（TMS）は 1985 年に Anthony Barker et al.によって開発された非侵襲的に脳のニューロンを刺激する事の出来る脳刺激手法である。その基礎的な原理は 8 の字の形をした刺激コイルに電流を流し、コイル周辺の磁場を急激に変化させ、それによって発生する誘導電流を用いて刺激コイル直下のニューロンを刺激するというものである（図 4.1）。これは開頭手術が必要な硬膜外電気刺激法や大きな痛みを伴う経頭蓋的電気刺激法に比べて侵襲性の低い刺激法であるため、電気生理学手法の一つとして研究分野で使用されている。特に、TMS を一次運動野に対して行うことでターゲットとしている筋からは運動誘発電位 (MEP) を得ることができ、この MEP は神経生理学の分野において皮質脊髄路の興奮性を表す指標として用いられている (Barker et al., 1985; Di Lazzaro et al., 1998, 第 1 章第 2 項参照)。

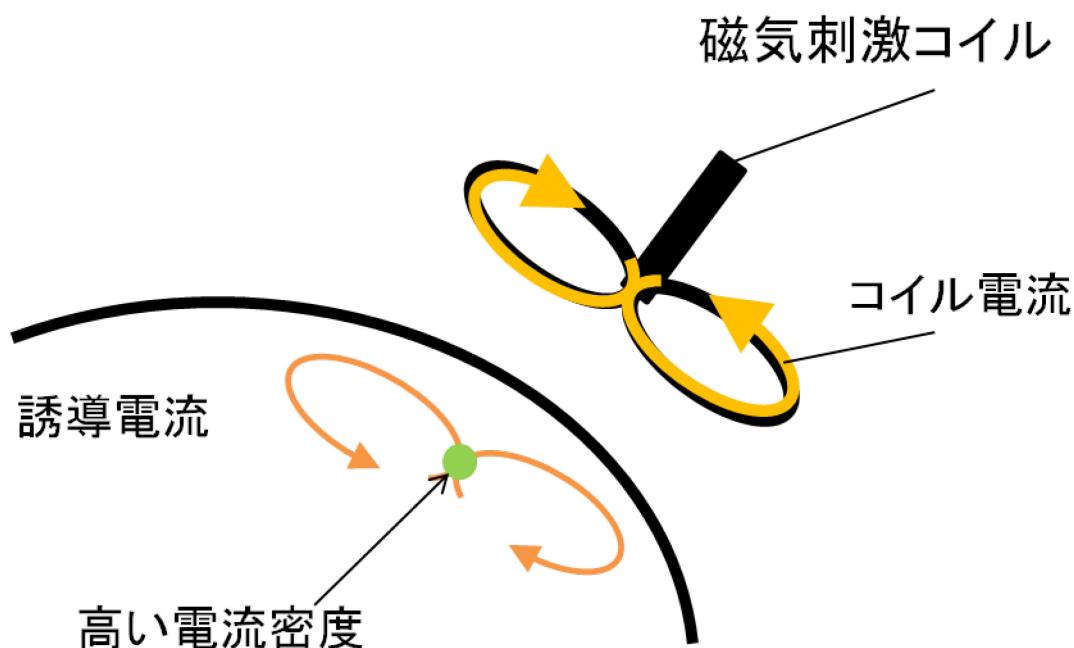


図 4.1 経頭蓋的磁気刺激法 (TMS) の概念図。刺激を行いたい部位の直上に置かれた刺激コイルに電流を流すことでコイル周辺の磁場を急激に変化させ、皮質内に誘導電流を発生させる。この時、コイルに流す電流は互いに逆向きであるため、誘導電流はコイルの 2 つの輪が合さる部分の直下で最も高い電流密度となる。この高い密度の電流を用いることで局所的なニューロンの刺激を可能としている。

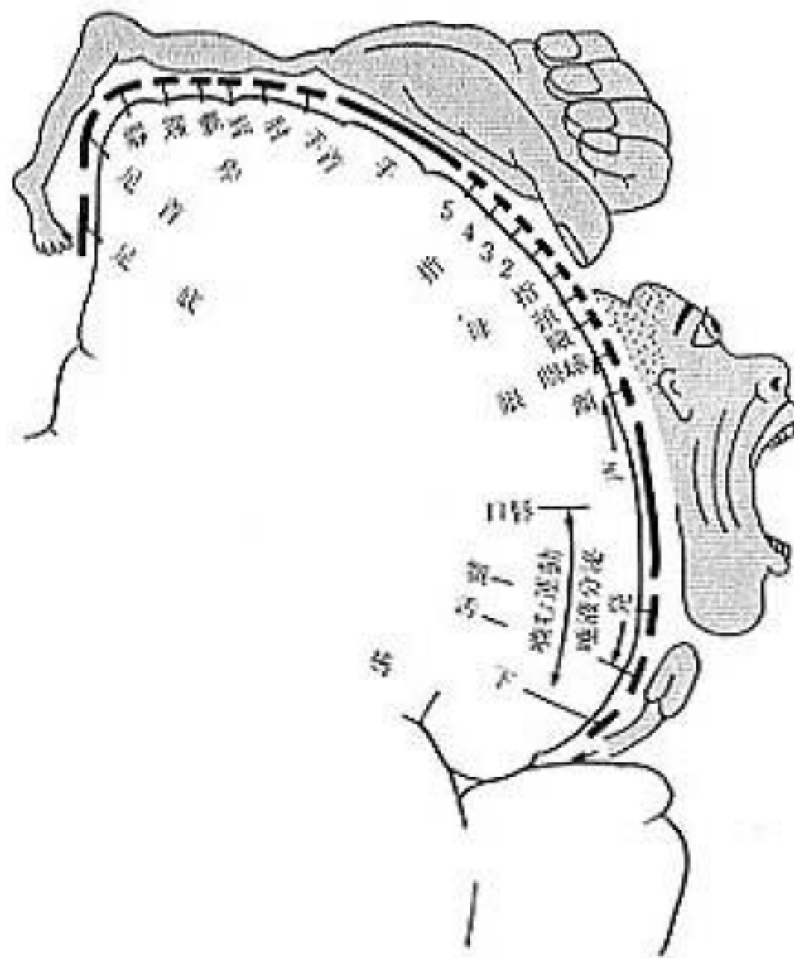


図 4.2 一次運動野の機能局在図。(基礎運動学 第5版)

一般的に、一次運動野にはその部位ごとに支配する身体部位が異なる性質（機能局在性）がある事が古くから知られている（Woolsey et al., 1979, 図 4.2）。そして特定の身体部位の運動に関わる筋を支配する錐体路細胞は不均一な密度で集団を形成し一次運動野内で存在することが知られており（Asanuma, 1981; Andersen et al., 1975, 図 4.3），このことは TMS を用いて皮質脊髓路興奮性を調べる研究において重要である。すなわち，対象とする筋を支配する錐体路細胞が不均一に分布しているということは，TMS を行う位置が異なれば磁気刺激によって動員される錐体路細胞の数が大きく変化することを意味している（図 4.4）。そのため，TMS を用いた研究において刺激用コイルが常に頭皮上の同じ場所に置くことは最も注意を払われている。

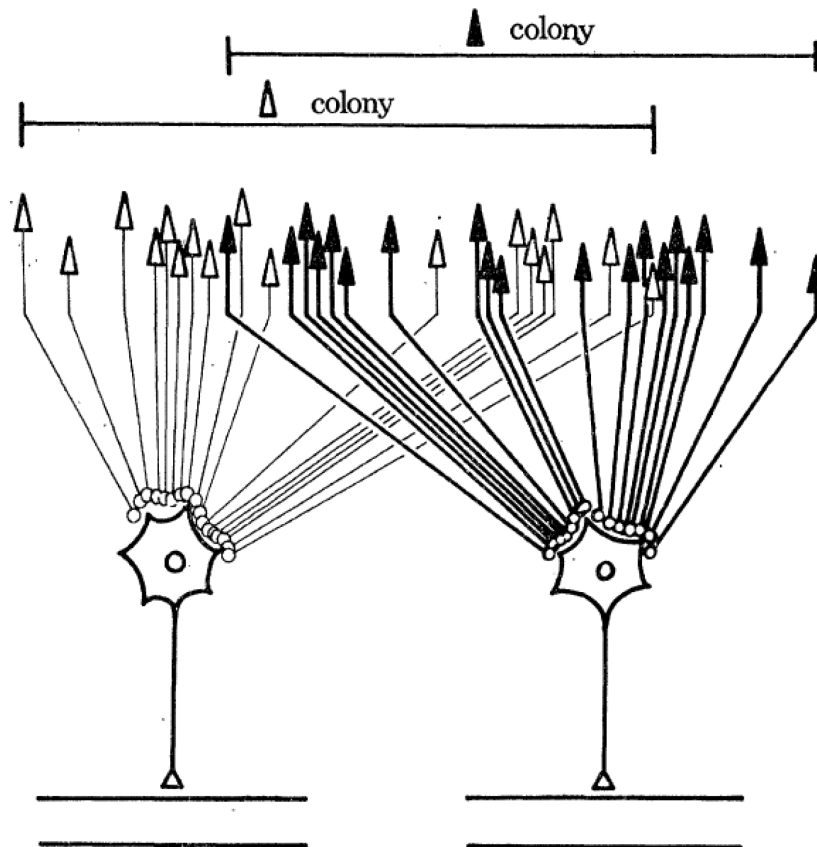


図 4.3 ヒヒの一次運動野に分布する錐体路細胞から脊髄運動ニューロンへの投射を表した模式図. 白と黒の三角形はそれぞれ別の筋を支配末う錐体路細胞を表す. (図は Andersen et al., 1975, Figure 12 より転載)

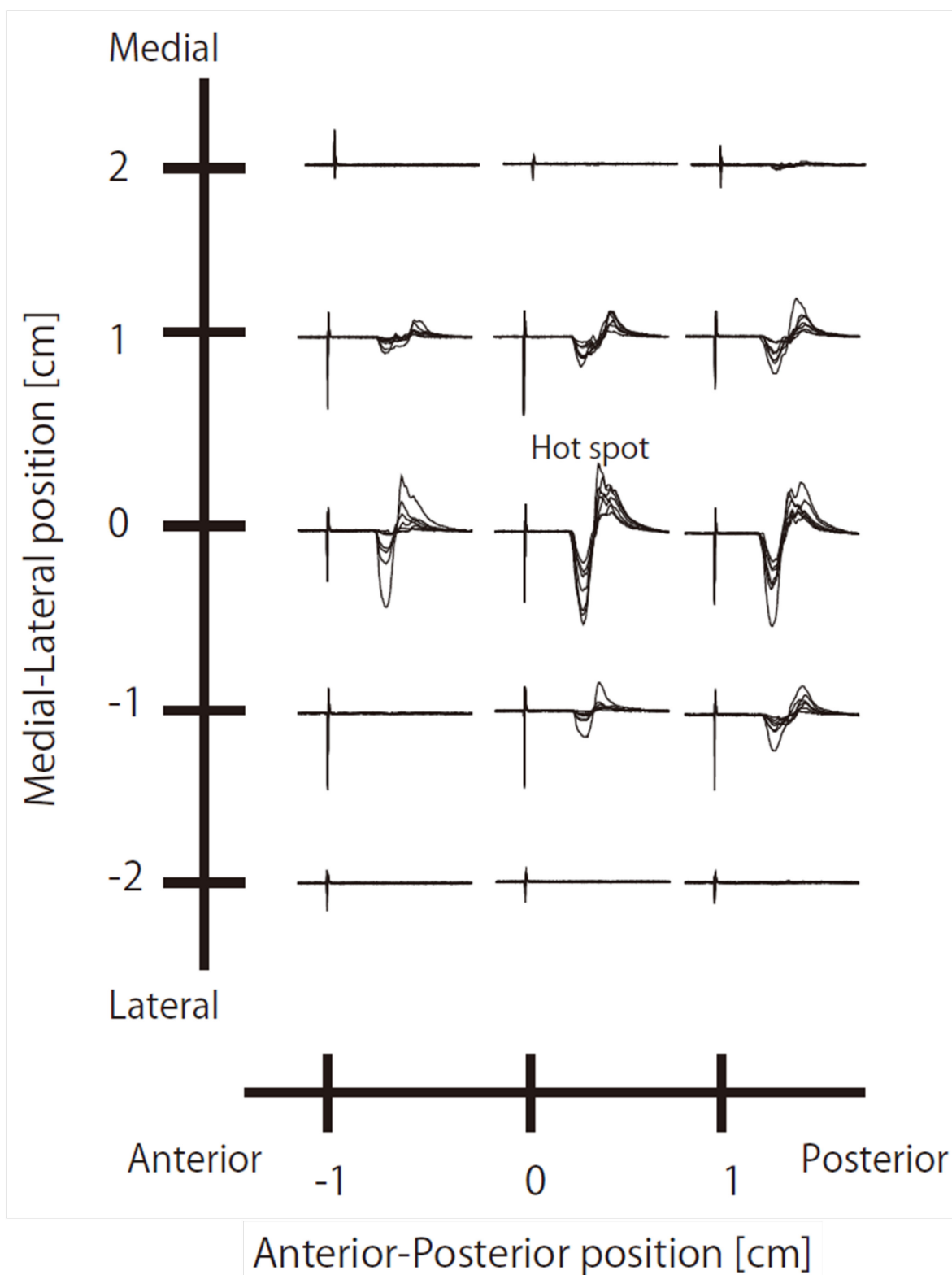


図 4.4 一次運動野の様々な部位に対し TMS を行った時に得られる MEP 波形 (各部位 15 波形の重ね書). 磁気刺激は安静時閾値の 1.2 倍の強度を用い, 橈側手根屈筋 (FCR) の至適刺激部位 (Hot spot) を中心に前後-左右に 1cm 間隔で刺激部位を変化させた. 同じ刺激強度を用いても部位ごとに FCR を支配する錐体路細胞の分布密度が異なるため, MEP は Hot spot から離れるに従って小さくなる. (図は筆者の修士研究のデータより)

近年において歩行やペダリング運動のような動的運動における神経制御の解明を目的 TMS が使われるケースも多い (Schubert et al. 1997; Petersen et al., 2001; Barthelemy and Nielsen, 2010; Sidhu et al., 2012). このような研究においては, 当然のように頭部の動揺が予測されそのことが正確なコイルの定位を難しくしている. そのためこれらの研究では様々な方法でコイルの定位を達成しようとしている. たとえば, Sidhu et al.(2012)は下肢ペダリング運動中に TMS を正確に行うために被検者の顎を台の上に載せて頭部の安定化を図っている (Sidhu et al., 2012, 図 1.3A). また, Schubert et al. (1997)はヘルメットとフレーム, さらにはマウスピースを使って頭部と上体を固定し, さらにフレームの上に刺激用コイルを固定している (Schubert et al., 1997, 図 1.3B). 我々の研究室でも図 1.3 にあるような固定用のヘルメット作成している (図 1.3C). しかしながら, 頭部を空間的に固定してしまう方法 (Sidhu et al., 2012) や上体と完全に固定してしまう方法 (Schubert et al., 1997) は研究対象としたい歩行やペダリング運動にとって外乱となる可能性がある. またヘルメットを用いた方法では被検者の頭部形状の個人差から, 標的としたい部位にうまく当たらない可能性があった.

また, これまでの研究では TMS を行った際の頭表面上におけるコイル位置データが存在しなかったため, 実際にコイルの定位が正しくなされたのか分からなかった. この TMS を行った時のコイル位置データはこれからの歩行の電気生理学データの信頼性を語る上で極めて重要になると考えられる. したがってコイルの定位を簡便に達成でき, かつ客観的なコイル位置データを記録できるシステムが歩行の神経機序を明らかとする電気生理学研究において必要とされている.

本研究では歩行のように頭部の大きな動揺を伴う運動中においても TMS 用コイルを高精度に同じ場所に定位できるように検者を支援し, かつ刺激時のコイルの位置データを記録できる定位システムを構築しシステムの評価を行った.

4.2 システム構成および概要

図 4.5 にシステム構成図を示す. システムは 3 次元動作解析カメラ (OptiTrack, NaturalPoint, Inc., Corvallis, OR, USA), それぞれ 3 個の赤外線反射マーカを配した 2 つの剛体, A/D 変換器 (NI USB-6259, National Instruments, TX, USA), そしてシステムソフトウェア (LabVIEW,

National Instruments, TX, USA) を実行するためのコンピュータからなる。3次元動作解析カメラから取得した頭部およびコイルの剛体の反射マーカから頭部座標系とコイル座標系を構築する。頭部座標系は絶対座標系に対する頭部の動き検出するために用い、コイル座標系はコイル刺激位置の同定および初期設定時の計測座標系構築のために用いる。頭部およびコイル座標系はの x, y, z 軸はそれぞれ左-右方向、後-前方向、下-上方向と定義した。頭部およびコイル座標系を構築するにあたって、図 4.6 に示したように左から右方向にマーカを結んだベクトルを \vec{u} 、下から上方向にマーカを結んだベクトルを \vec{v} とした。この時、それぞれの座標系の x 軸を(式 4.1)のように定義する。

$$\vec{x} = \frac{\vec{u}}{\|\vec{u}\|} \quad (\text{式 4.1})$$

したがって外積計算によって y 軸および z 軸は次のように計算できる。(式 4.2) (式 4.3)

$$\vec{y} = \frac{\vec{v} \times \vec{u}}{\|\vec{v} \times \vec{u}\|} \quad (\text{式 4.2})$$

$$\vec{z} = \vec{x} \times \vec{y} \quad (\text{式 4.3})$$

リアルタイムの頭部の動揺や傾きを後述の座標系変換アルゴリズムを用いて計算し、そこから頭皮上に構築された計測座標系でのコイルの位置座標をモニタ上に表示するものとなっている。この時のコイル位置座標はコイル座標系の y 軸、及び z 軸方向のオフセットを考慮して表示される。また、計測座標系は計測前の設定プロセスにおける頭部座標系上でのコイルの位置ベクトル及び頭部座標系とコイル座標系間の傾きを考慮して構築されるが、モニタ上にはみやすさを考慮し2次元平面の座標系として出力される。またコイル座標は黄色い丸として表示され、また同時にターゲットとなる領域を 5mm 四方の正方形で表示している。これは TMS で一般的に使用される 8 の字コイルの effective field がおよそ直径 5mm であるためである (Ueno et al., 1990)。したがって検者がコイルの現在座標を示す丸を正方形内に入れることで定位が完遂される。

また本システムは外部トリガが入ったタイミングで計測座標系上のコイル位置座標を記録することができる仕様となっている。

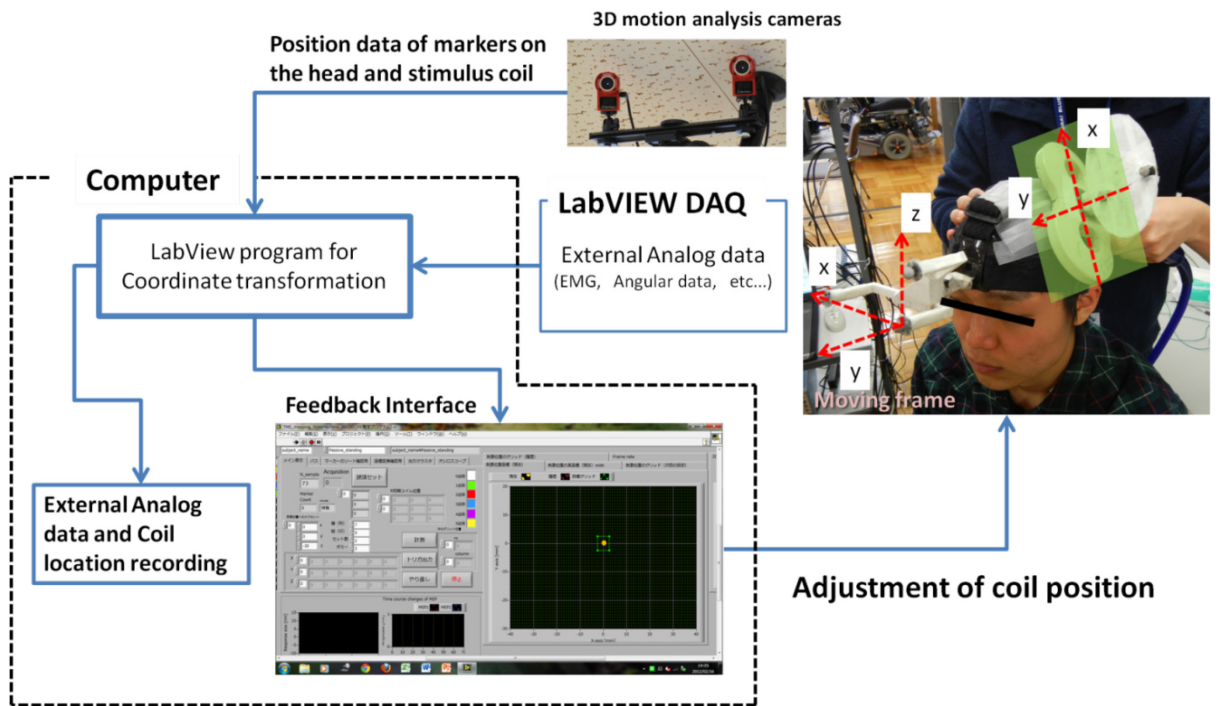


図 4.5 システム構成図

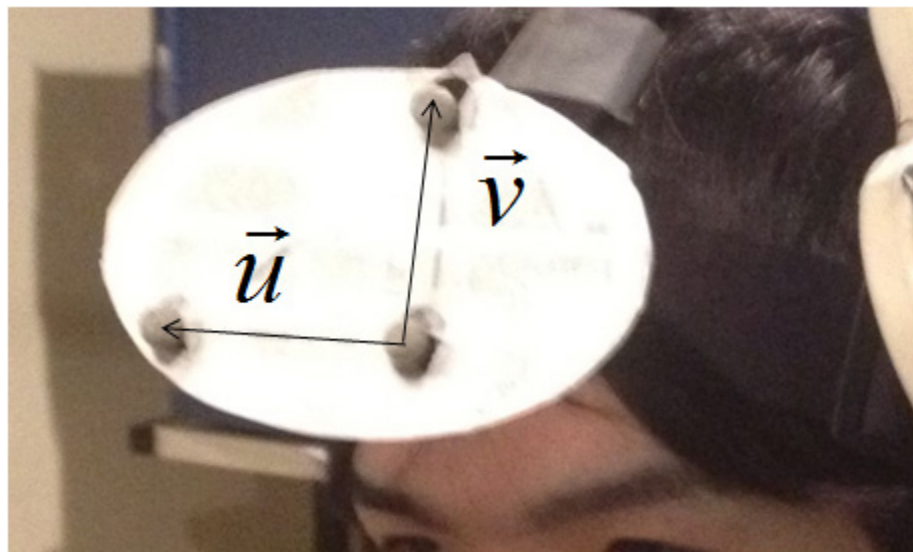


図 4.6 剛体マーカーから座標系を構築するためのベクトル \vec{v} および \vec{u} の定義

4.3 回転行列

リアルタイムの頭部の動きは動作解析システム内の絶対座標系に対する頭部座標系の3次元の回転を表す回転行列を用いることで説明できる。回転行列は任意のベクトルを回転軸 $[X, Y, Z]$ 周りに偏角 θ だけ回転させるベクトルのことである。そのため回転軸と偏角の定義は極めて重要である。今、2 つベクトル v_0 および v 間があり、 v_0 を回転させて v に一致させようとした時の偏角 θ と回転軸

$[X, Y, Z]$ はベクトルの内積と外積を用いて以下のように定義できる. (式 4.4) (式 4.5) (図 4.7)

$$\theta = \cos^{-1}\left(\frac{\vec{v}_0 \cdot \vec{v}}{\|\vec{v}_0\| \|\vec{v}\|}\right) \quad (\text{式 4.4})$$

$$[X, Y, Z] = \frac{\vec{v}_0 \times \vec{v}}{\|\vec{v}_0 \times \vec{v}\|} \quad (\text{式 4.5})$$

そして, 回転行列 R は (式 4.6) のようになる.

$$R = \begin{bmatrix} (1-c)X^2 + c & (1-c)XY - Zs & (1-c)XZ + Ys \\ (1-c)XY + Zs & (1-c)Y^2 + c & (1-c)YZ - Xs \\ (1-c)XZ - Ys & (1-c)YZ + Xs & (1-c)Z^2 + c \end{bmatrix} \quad (\text{式 4.6})$$

$$c = \cos \theta, \quad s = \sin \theta:$$

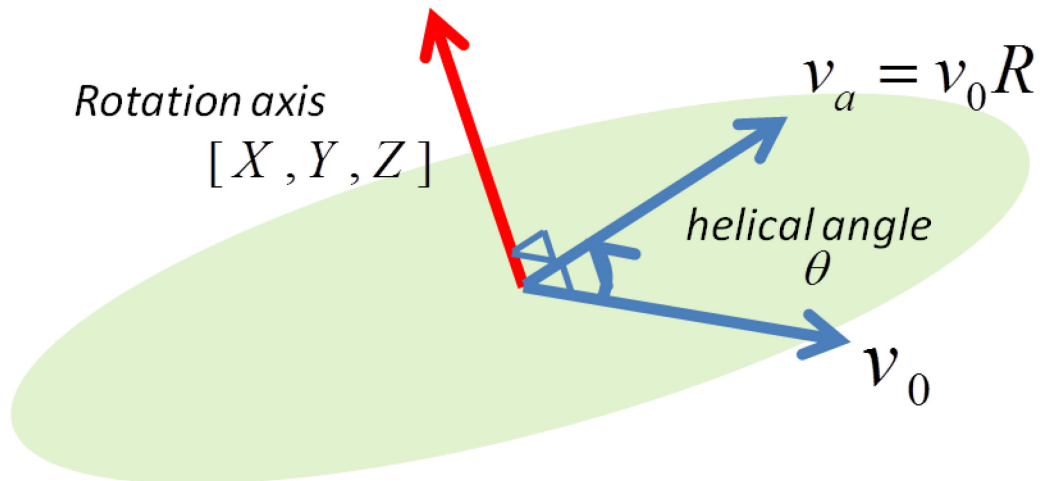


図 4.7 回転行列の定義

本システムで使用する回転行列の計算アルゴリズムを絶対座標系に対する頭部座標系の傾きを表す回転行列 R を例に説明する.

最初に頭部座標系 $F_h = [x, y, z] = \begin{bmatrix} x_x & y_x & z_x \\ x_y & y_y & z_y \\ x_z & y_z & z_z \end{bmatrix}$ の x 軸を絶対座標系 $F_0 = [x_0, y_0, z_0] = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$ の

x 軸と一致させるように回転させる回転行列 R_1 を(式 4.4)から(式 4.6)を用いて計算する. すると x 軸

だけ絶対座標系の x 軸と一致した新たな頭部座標系 F' は (式 4.7) のようになる. (図 4.8)

$$F' = F_h R_1 \tag{式 4.7}$$

$$F' = [x', y', z'] = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & y'_y & z'_y \\ 0 & y'_z & z'_z \end{bmatrix}$$

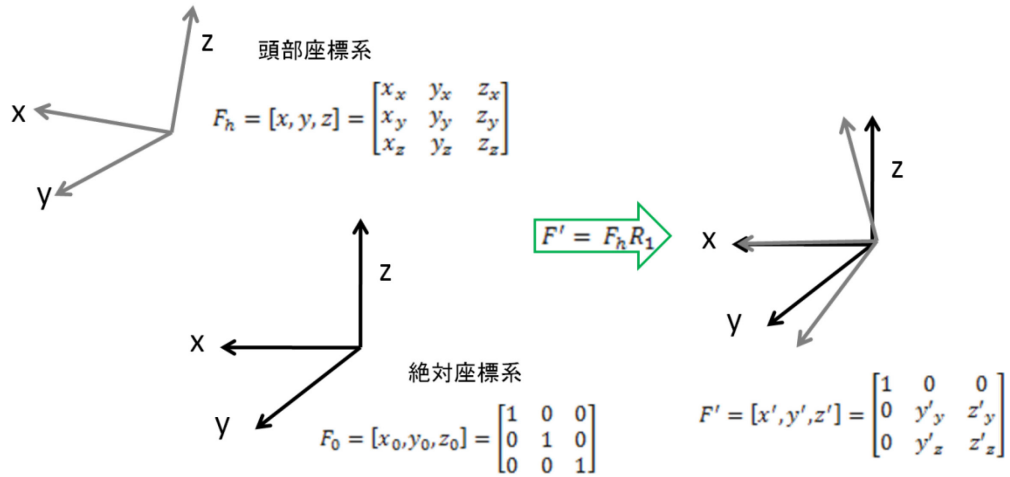


図 4.8 頭部座標系と絶対座標系との傾きを表す回転行列の計算方法①. 頭部座標系 F_h に回転行列 R_1 をかけることで頭部座標系 F_h は x 軸だけ絶対座標系と一致した座標系 F' に更新される

次に更新された頭部座標系 F' の y 軸を x 軸周りに回転させて絶対座標系の y 軸と一致させるように回転させる回転行列 R_2 を(式 4.4)から(式 4.6)を用いて計算する. R_2 によって回転した F' は絶対座標系に完全に一致するものと考えられる(式 4.5). (図 4.9)

$$F' R_2 = F_h R_1 R_2 = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \tag{式 4.8}$$

したがって、絶対座標系に対する頭部の傾きを表す回転行列 R は(式 4.9)のように表わされる.

$$R = R_1 R_2 \tag{式 4.9}$$

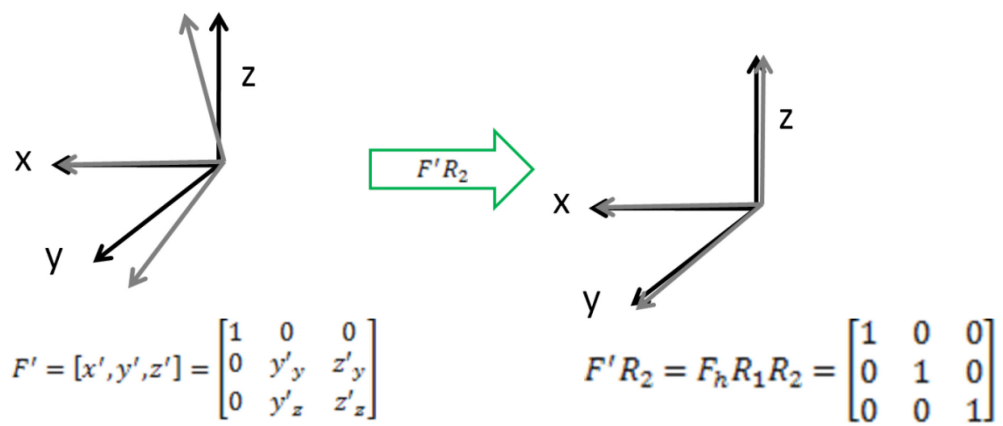


図 4.9 頭部座標系と絶対座標系との傾きを表す回転行列の計算方法②. 更新された頭部座標系 F' に対し回転行列 R_2 をかけると F' の y 軸及び z 軸は絶対座標系の y と及び z 軸一致する.

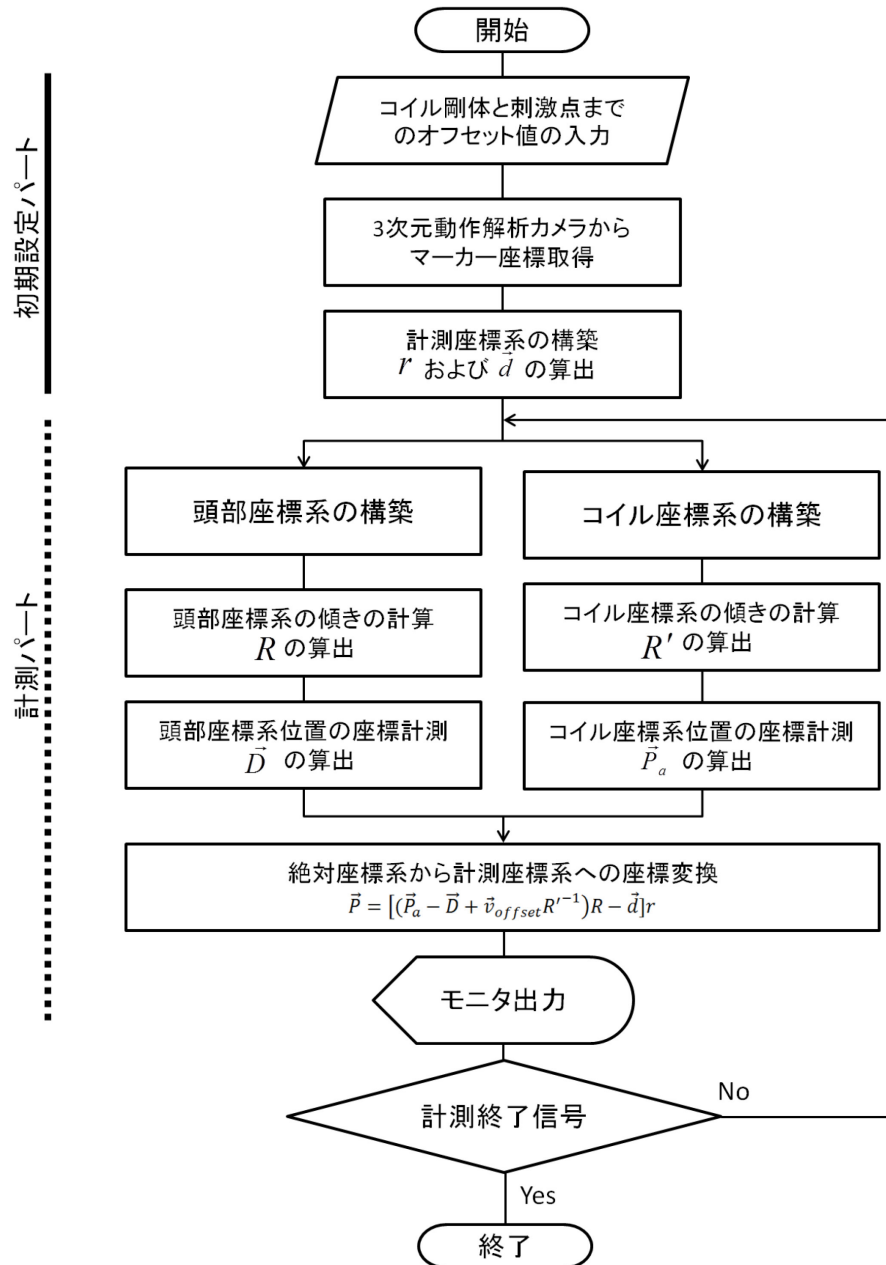


図 4.10 システムフローチャート

4.4 座標変換アルゴリズム

本システムのフローチャートを図 4.10 に示す. システムのアプリケーションを起動し, 最初にコイル剛体とコイルの刺激点までのオフセット値を入力する. 次に 3次元動作解析システムを起動し動作解析カメラから頭部剛体とコイル剛体に取り付けたマーカース座標の取得を開始する. この時, 前方 (x軸方向) にあるマーカース 3つ頭部剛体のマーカース, 後ろの 3つをコイル剛体のマーカースとして認識させる. それぞれ 3つの剛体マーカースから外積計算によってそれぞれ頭部座標系とコイル座標系を構築する. 次に計測座標系を構築する.

頭部の動きとともに動く計測座標系を構築するためには定数値として頭部座標系における計測座標系原点の位置ベクトル \vec{d} と頭部座標系に対する計測座標系の回転を表す回転行列 r を初期設定プロセスとして計算する必要がある。

計測座標系は刺激コイルを頭表面上において「構築ボタン」を押した時のコイル座標系をコイルの刺激点の位置まで平行移動させたものと定義する。すると、頭部座標系における計測座標系原点の位置ベクトル \vec{d} は (式 4.10) によって定義できる。(図 4.11)

$$\vec{d} = (\vec{g}_c - \vec{g}_h + \vec{v}_{offset} R'_0{}^{-1}) R_0 \quad (\text{式 4.10})$$

この時、 R_0 は初期設定時における絶対座標系 F_0 に対する頭部座標系 F_h の傾きを表す回転行列であり、 \vec{g}_c は初期設定時における絶対座標系におけるコイル座標系原点座標、 \vec{g}_h は絶対座標系における頭部座標系原点座標、 \vec{v}_{offset} はコイル座標系における刺激中心までのオフセット、 R'_0 は絶対座標系 F_0 に対するコイル座標系 F_c の傾きを表す回転行列である。(図 4.11)

また、頭部座標系 F_h に対する計測座標系の回転を表す回転行列 r を計算するに当たって (式 4.7) から (式 4.9) と同様のプロセスを行う。すなわち、最初に計測座標系の x 軸、即ちコイル座標系 F_c の x 軸を頭部座標系 F_h の x 軸に一致させるような回転行列 r_1 を計算した後、それによって更新されたコイル座標系 F_c の y 軸を頭部座標系 F_h の y 軸に一致させるような回転行列 r_2 を計算する。よって回転行列 r は以下のように表わすことができる。(式 4.11)

$$r = r_1 r_2 \quad (\text{式 4.11})$$

ここまでの初期設定パートである。

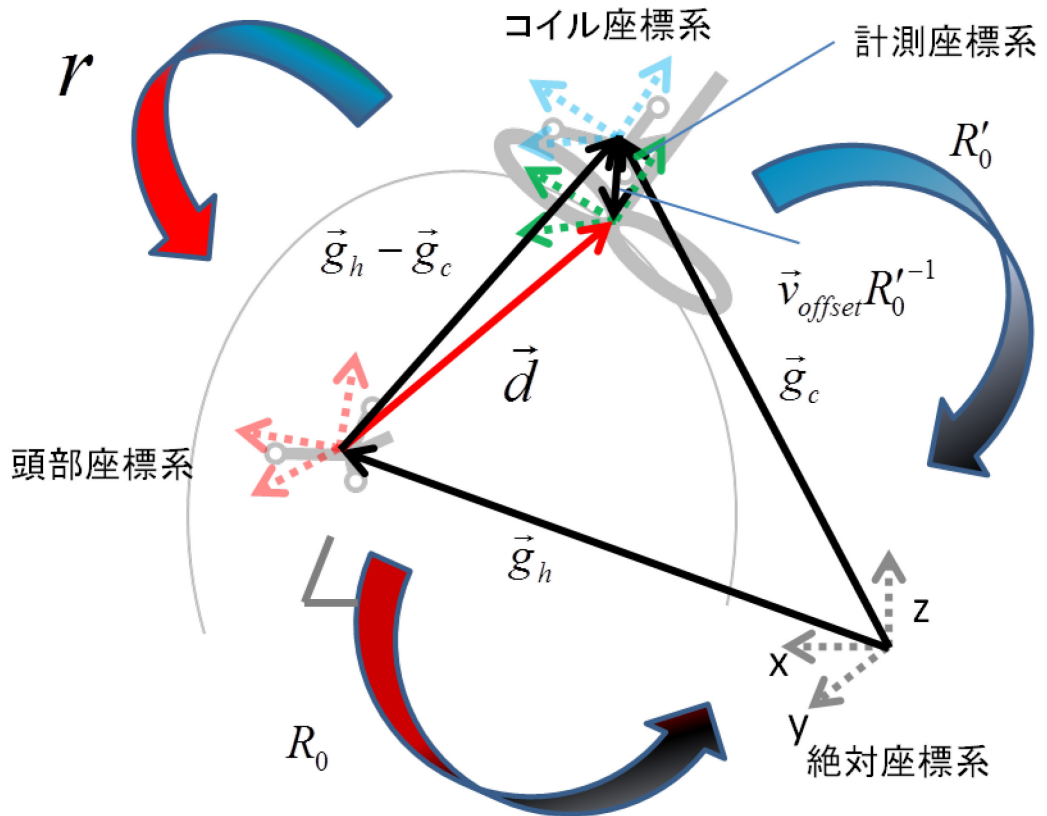


図 4.11 頭部座標系における計測座標系原点までの位置ベクトル \vec{d} の定義. 黒, 赤, 青, 緑の座標系はそれぞれ絶対座標系, 頭部座標系, コイル座標系, 計測座標系を表す. ベクトルの色は同色の座標系上で観察されるものを表している.

R_0 : 初期設定時における絶対座標系に対する頭部座標系の傾きを表す回転行列

R'_0 : 初期設定時における絶対座標系に対するコイル座標系の傾きを表す回転行列

r : 頭部座標系に対する計測座標系の回転を表す回転行列

\vec{g}_c : 初期設定時における絶対座標系からコイル座標系原点までの位置ベクトル

\vec{g}_h : 初期設定時における絶対座標系から頭部座標系原点までの位置ベクトル

\vec{v}_{offset} : コイル座標系における刺激中心までのオフセット

計測パートでは頭部座標系から頭部位置と頭部の傾きを検出し, 計測座標系を更新しながらコイル座標系から計測座標系におけるコイル位置座標の検出を行う. 絶対座標系における頭部座標系の回転行列 R は第 4.3 項の (式 4.7) から (式 4.9) に示した通りである. 頭部の位置座標を表す \vec{D} はコイル剛体マーカーの重心座標 (コイル座標系原点) で定義する. 絶対座標系におけるコイル座標系原点までの位置ベクトルを \vec{P}_a , 絶対座標系に対するコイル座標系の傾きを表す回転行列を R' とすると絶対座標系におけるコイルの刺激点座標は $\vec{v}_{offset}R'^{-1}$ として表現できる. そのため, 計測座標系での刺激座標 \vec{P} は(式 4.10)を用いることで算出される (図 4.12).

$$\vec{P} = [(\vec{P}_a - \vec{D} + \vec{v}_{offset}R'^{-1}R)R - \vec{d}]r \quad (\text{式 4.12})$$

以上の計算を計測終了信号が入力されるまで 50Hz 間隔で繰り返す。

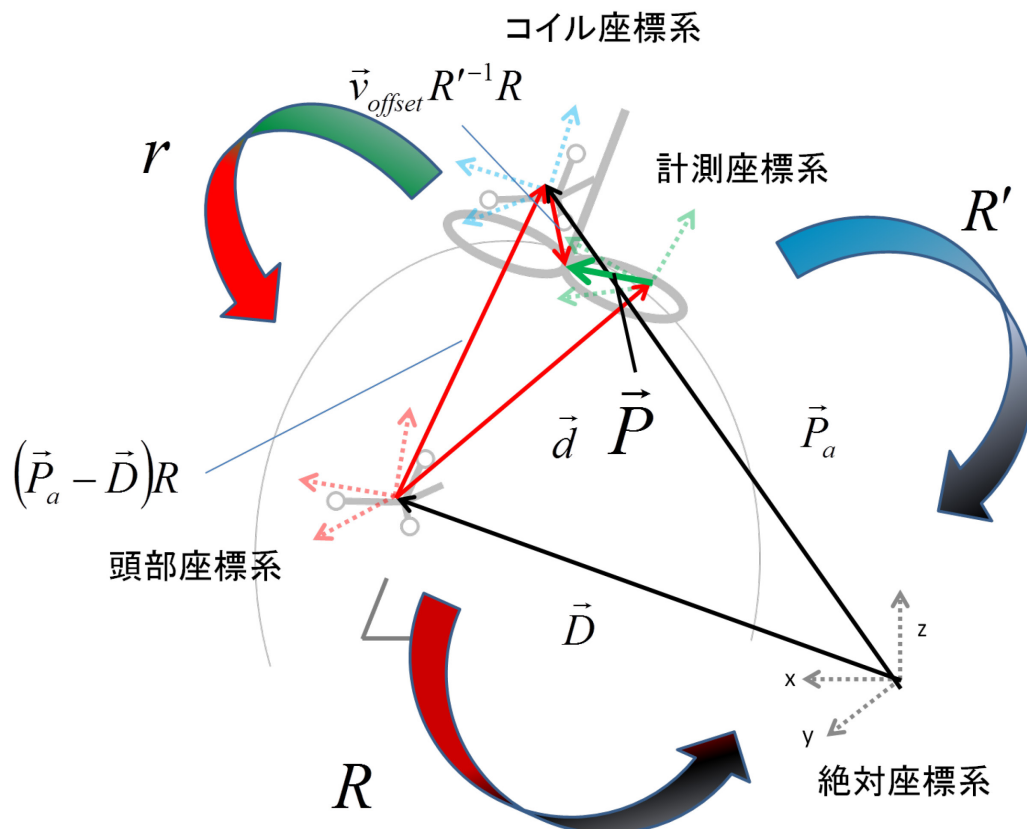


図 4.12 計測座標系における刺激中心の座標ベクトル \vec{P} の定義. 黒, 赤, 青, 緑の座標系はそれぞれ絶対座標系, 頭部座標系, コイル座標系, 計測座標系を表す. ベクトルの色は同色の座標系上で観察されるものを表している.

- R : 絶対座標系に対する頭部座標系の傾きを表す回転行列
- R' : 絶対座標系に対するコイル座標系の傾きを表す回転行列
- r : 頭部座標系に対する計測座標系の回転を表す回転行列
- \vec{d} : 頭部座標系における計測座標原点までの位置ベクトル
- \vec{D} : 絶対座標系における頭部座標系原点までの位置ベクトル
- \vec{P}_a : 絶対座標系におけるコイル座標系原点までの位置ベクトル
- \vec{v}_{offset} : コイル座標系における刺激中心までのオフセット

4.5 評価実験

被検者は健常成人男性 1 名（年齢 22 歳，身長 175cm）であり，トレッドミル歩行中に被検者頭部に TMS 用コイルを置き，定位システムの補助がある場合とない場合のコイル座標を取得し定位の正確度及び精度について検討を行った．

被検者は水泳キャップをかぶりその上から頭部剛体を取り付けたヘッドバンドをかぶった．ヘッドバンドは側頭一周と前頭・頭頂・後頭部を覆うタイプのもので，剛体位置を調節した後，サージカルテープを用いて水泳帽全体を覆う形で剛体と水泳帽を固定した．

4.5.1 コイル位置

TMS用コイルを置く位置は脳波電極配置の国際 10-20 法³⁾における C3 とし，被験者のかぶっている水泳帽に直接ペンで定位位置の目印を書き込んだ．これは一般的に C3 の位置は一次運動野における右側上肢支配領域に最も近い位置にあり，続く実験課題 2 では下肢ステップング中の上肢支配領域に対して TMS を行うためである（第 5 章参照）．定位システムを用いる場合コイルの定位はシステムのフィードバック情報と書き込んだ目印の両方を用いて定位を行い，定位システムを用いない条件では水泳帽の目印のみを参照してコイルの定位を行った．どちらの定位も TMS の試技に慣れた者がマニュアルで行った．

4.5.2 実験手順

計測を行う前にシステムの初期設定として計測座標系の構築を行った．座標系構築は被験者がトレッドミル上で立位姿勢をとっている時に C3 上にコイルの中心が来るように刺激コイルを配置し計測座標系の構築ボタンを押すことで行った（図 4.13）．

時速 3.6km (=1.0m/s) のトレッドミル歩行中に被検者の頭部にコイルを置きシステムを使用した条件としない条件とで定位を行った．トレッドミル歩行中のあらゆる局面においてコイルの位置

³⁾国際 10-20 法：脳波電極の配置法の一つで最も一般的な方法でもある．国際 10-20 法における C3 は正中中心部 (C_z) から左側耳介前点を結んだ線分の 20%外側に位置した点である．また C₃ 一次運動野における上肢支配領域のおよそ直上に位置する．

座標を記録するために擬似ランダムに様々な時間間隔（5秒から7.16秒）でトリガ信号を与えた。またそれぞれの条件において30回のコイル位置座標の記録を行った。そして、システムを使用する条件としない条件のペアを1試行としてこれを3回繰り返した。

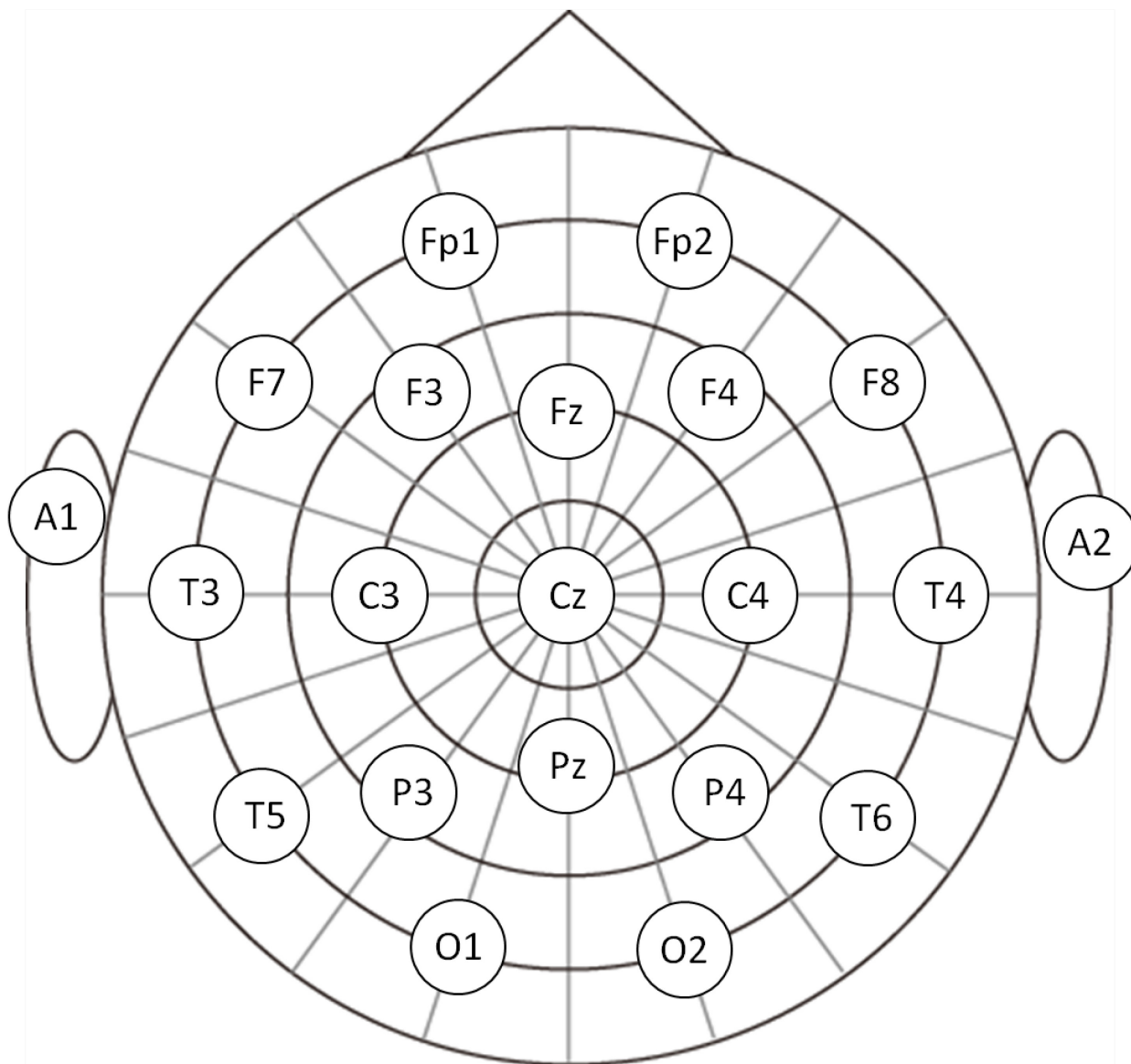


図 4.13 国際 10-20 法による脳波電極の貼付位置名称。本研究では一次運動野の右上肢支配領域に最も近い C3 をコイル定位位置として選択した。

4.5.3 評価項目

評価パラメータは精度の検証のために計測座標系上での x 軸方向、 y 軸方向それぞれの分散を計算し、定位の正確度パラメータとしてターゲット中心（座標系の原点）から刺激コイル座標までの距離を測ることで行った。

4.5.4 統計

x 軸方向、 y 軸方向それぞれの分散は Kolmogorov-Smirnov 検定によって集団の正規性を検定し、正規性が認められる場合は F 検定を用いて条件間の等分散性の検定を行った。また Wilcoxon の順位検定によってターゲットからコイルまでの距離の検定を行った。

4.6 結果及び評価

図 4.14 に定位システムの補助ありとなしの条件におけるトレッドミル歩行中におけるコイル位置座標を表したプロットを示す。1 回目の試行においてはシステムの補助あり、なしに関わらず TMS コイルの位置座標はターゲットエリア内でうまく納まっている。しかしながら、座標のバラツキに目を向けてみるとシステムの補助がない場合はある場合と比べて大きい傾向にあった。これが 2 試行目以降になってくるとターゲットからの距離、コイル座標のバラツキともにシステムの補助がない場合は大きくなる傾向にあった。一方でシステムの補助がある場合、コイル定位は一貫してシステムの補助がない場合と比べてバラツキが小さくなる傾向にあった (図 4.14)。

Kolmogorov-Smirnov 検定の結果全ての試行においてコイル位置座標の正規性が認められた ($p>0.166$)。そこでコイル座標の分散について F 検定を行ったところ 1 試行目の前後方向の分散を除いて統計的有意な差がみられた ($p<0.05$, 図 4.15, 図 4.16)。このことはシステムの補助によってより精密なコイルの定位が行えていたことを示唆している。

またターゲット中心からの距離についても 1 回目の試行を除いて統計的有意にシステムを用いた方が距離が短いことが分かった (図 4.17)。このことは正確度についてもシステムを用いることで向上する事を意味している。

評価実験において、システムの補助がない時、1 試行目の磁気刺激コイルが正確に標的に対してあてられているのに対し、2 試行目以降ではコイル座標が標的からずれた。このような結果となった理由として 2 通りの理由が考えられる。一つは計測座標系の基準となる頭部剛体が当初の位置からずれた可能性である。しかしながら、実験に際して剛体を取り付けたヘッドバンドは被検者の被った水泳帽にサージカルテープで全面の覆うように固定し、コイル定位のための目印はサージカル

テープ状に直接書き込まれた。そのため、剛体と目印の位置関係が変わるとは考えにくい。また、コイルに取り付けた剛体に関しても同様にコイル上面に対して接着を行っている。そのため、剛体の取り付け位置のずれはコイル座標のずれの原因として考えにくい。もう一つの考えられる理由として試技者によるコイルを頭表面上に当てる角度のずれが反映されている可能性である。システムの補助がある条件では頭表面上に描かれた目印と同時に刺激点の座標データがディスプレイ上に表示されていた。この時でディスプレイ上に表示されるコイル座標は剛体と刺激点間のy軸及びz軸方向オフセットを考慮して表示されている。そのため、結果的に表示される刺激点の座標データには3次的にコイルを当てる角度が考慮されている。一方システム補助のない条件において、コイルは被検者頭部に描かれた目印をもとに配置された。そのため、試技者に提供されたデータは単純な2次元データだけである。そのため、頭表面上の目印だけを手掛かりにコイル定位を行う時よりも正確に磁気刺激コイルの定位が行えたと考えられる。

本システムにおいて構築した計測座標系は頭部の曲面を考慮したものではなく、そのため標的よりコイルが離れれば離れるほど測定誤差が大きくなると考えられる。この事は今後の大きな改善課題ではあるが、標的周辺において歩行運動中に正確にコイル定位を行う事に十分に役立つシステムの構築が出来たと考えられる。

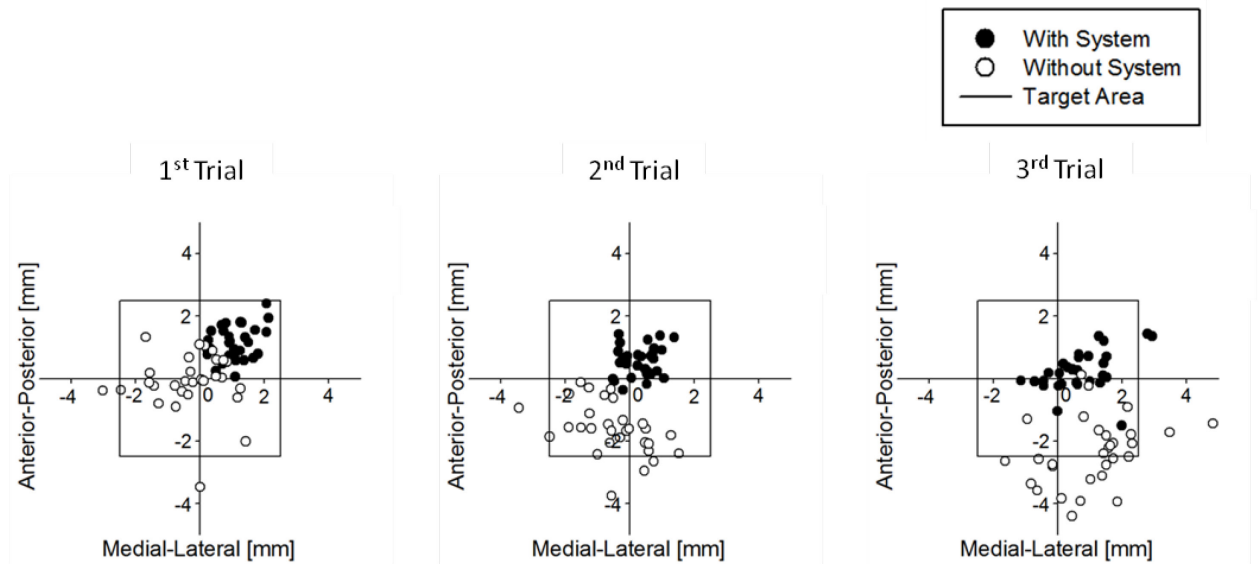


図 4.14 トレッドミル歩行中の TMS コイル座標. ●は定位システムの補助ありの時のコイル座標を示し, ○システムの補助なしの時のコイル座標を示す. 正方形の枠はターゲットエリアを意味し座標軸原点がターゲットの中心である.

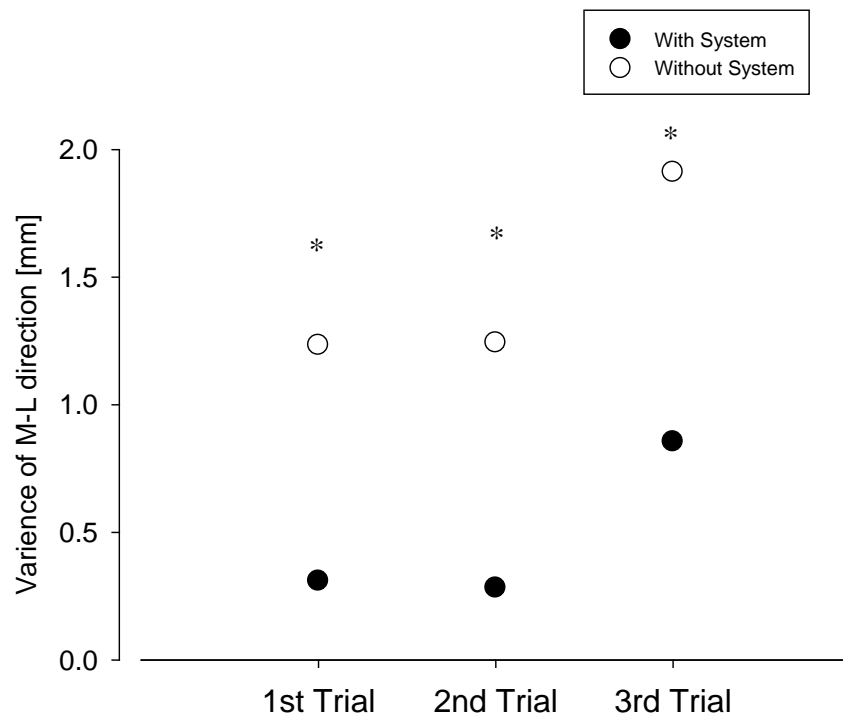


図 4.15 トレッドミル歩行中の TMS コイル定位の分散 (内外側方向). ●は定位システムの補助ありの時のコイル座標を示し, ○システムの補助なしの時のコイル座標を示す. *は条件間での統計的有意差を表す (有意水準 0.05)

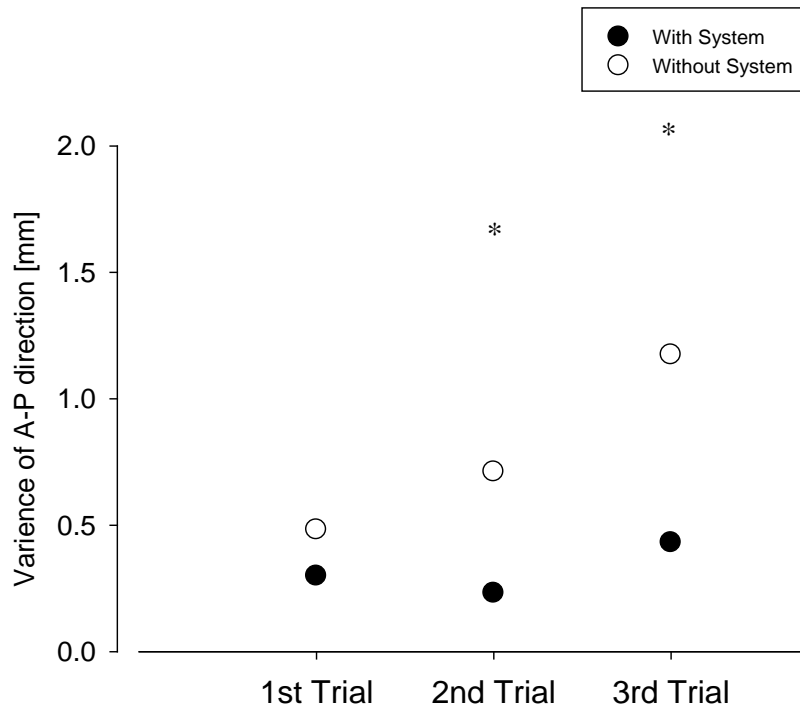


図 4.16 トレッドミル歩行中の TMS コイル定位の分散 (前後側方向). ●は定位システムの補助ありの時のコイル座標を示し, ○システムの補助なしの時のコイル座標を示す. *は条件間での統計的有意差を表す (有意水準 0.05)

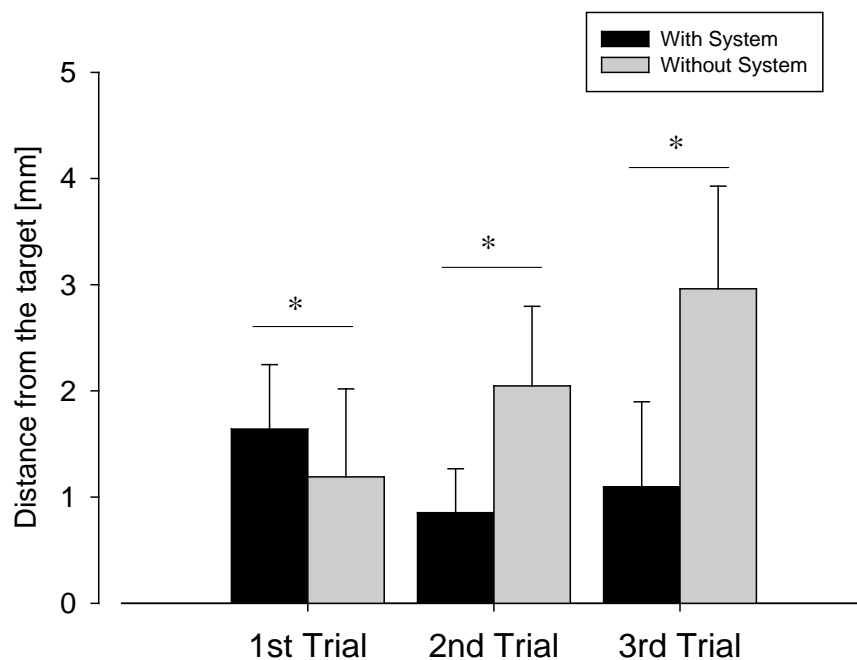


図 4.17 トレッドミル歩行中の TMS コイル定位の標的からの距離. ●は定位システムの補助ありの時のコイル座標を示し, ○システムの補助なしの時のコイル座標を示す. *は条件間での統計的有意差を表す (有意水準 0.05)

5 研究課題 2 : 下肢ステッピングが上肢随意指令伝達経路に及ぼす影響

5.1 目的

一般にヒトの運動制御は脊髄上位からの随意的な制御と末梢からの感覚情報による制御の両方を受けている。下肢周期運動させている時の上肢 (Zehr et al., 2007; Nakajima et al., 2011), または上肢を周期運動させている時の下肢 (Frigon et al., 2004; Hiraoka and Iwata, 2006; Loadman and Zehr, 2007; de Ruyter et al., 2010) の脊髄反射において随意指令と末梢感覚入力の影響が異なる可能性が近年の研究からみえてきた。一般的に上肢または下肢を周期的に運動させた時, 安静にしている肢の H 反射は, 運動の全期間を通して抑制されることが明らかとなっている。特に Nakajima et al. (2011)は随意指令を伴わない下肢受動ステッピング課題中において上肢 H 反射がステッピングの位相に関係なく一様に抑制される事を報告しており, この事は下肢の周期運動によって誘発される上肢の筋紡錘由来の脊髄反射の抑制が下肢からのステッピングに関連した体性感覚情報によるものであることを示唆している。一方で随意的な腕振りまたは上肢のペダリング運動を被検者に行わせた時の安静下肢のヒラメ筋 H 反射経路はペダリングの位相に依存してその興奮性を変化させる事が報告されている (Hiraoka and Iwata, 2006; de Ruyter et al., 2010)。これらの事より運動肢への随意指令が安静肢における H 反射の位相依存変化に役割を持っている可能性が推察できる。

しかしながら, 下肢運動中の上肢皮質脊髄路興奮性について, 下肢ペダリング運動中の橈側手根屈筋を支配する皮質脊髄路興奮性は安静時と比較して促通するという報告があるものの (Zehr et al., 2007), それが下肢運動の随意指令に起因するのか, それとも体性感覚情報に起因するのかは明らかではない。

本研究では下肢ステッピングの随意指令と体性感覚情報が上肢の随意指令伝達経路の一つである皮質脊髄路に対してそれぞれどのような役割の持つのか明らかとする事を目的とする。実験では, 下肢ステッピング運動の随意指令が上肢皮質脊髄路の興奮性をステッピングの位相に応じて変調させるという仮説のもと随意ステッピングおよび受動ステッピング中の被検者に対し TMS を行い

の安静上肢 FCR から MEP を記録した。

5.2 方法

5.2.1 被検者

実験は神経疾患の既往歴のない健常成人男性 11 名 (21-32 歳) において実施した。実験に際し被検者には実験の意義について十分にを行い、実験参加の同意を得た。

実験は随意ステップングと受動ステップングの 2 種類のステップング課題を被検者に課し、それぞれの課題の計測は別日に行った。随意ステップング課題実験および受動ステップング課題実験の参加者はそれぞれ 9 名ずつであり、2 種類両方の課題を行った被検者は 7 名 (21-32 歳) であった。

5.2.2 実験セットアップ

図 5.1 に実験のセットアップを示す。被検者は自動歩行補助装具 Lokomat® (Hocoma AG, Volkeltswil, Switzerland) を下肢に装着し随意および受動ステップング課題を行い、その時に左側頭部に対して TMS を行い右側橈側手根屈筋から MEP を記録した。ステップング課題中は不要な右側上肢の外乱を防ぐため肘関節を 90-100° に屈曲させ、手首が中間位の肢位を取るように固定台の上に置いたうえで、エラスティックバンドで固定した。

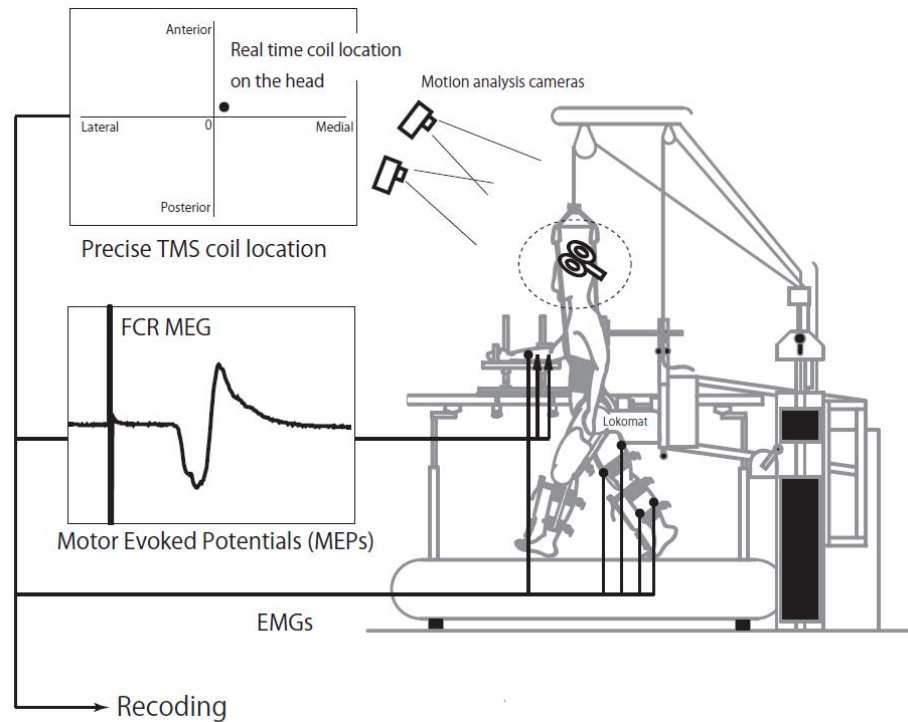


図 5.1 実験セットアップ

筋電図 (Electromyography: EMG) はすべて右側から表面電極 (ビロード F-150S, NIHON KODEN, Tokyo, Japan) を用いて記録した. 電極は橈側手根屈筋 (Flexor carpi radialis: FCR), 橈側手根伸筋 (Extensor carpi radialis: ECR), 大腿直筋 (Rectus Femoris: RF), 大腿二頭筋 (Biceps Femoris: BF), 前頸骨筋 (Tibialis Anterior: TA), およびヒラメ筋 (Soleus : SOL) 上の皮膚をアルコールでよく消毒した上で生体用サンドペーパーで電気抵抗を良く落とし, 電極間距離 1cm で貼付した (図 5.2). EMG はバイオアンプフィルター (MEG-6108, NIHON KOHDEN, Tokyo) で倍率 1000 倍, 帯域周波数 15-3000Hz で処理した後 A/D 変換器 (Micro1401, CED Ltd, Cambridge England, UK) を介して 5000Hz で記録用コンピュータに収録した. また, 右側股関節および膝関節の角度データは Lokomat 内蔵のポテンショメータよりアナログデータを取り出し, Micro1401 で 5000Hz でサンプリングした後コンピュータに記録した (図 5.1).

本実験では正確に被検者頭部に TMS を行いかつ TMS 時のコイル定位がきちんとなされたのか客観的に評価するために, 第 4 章で開発した磁気刺激コイル定位システムを使用している. TMS のための磁気刺激装置 (Magstim200, Mgstim, UK) は Lokomat からの左股関節データを元にソフトウェア (LabVIEW) 上で擬似ランダム of 時間遅れで生成されたパルス信号を受けて動作する

ようになっている。またコイルの頭表面上の座標は磁気刺激装置からの動作信号をもとに定位システムの上で計算し記録した。

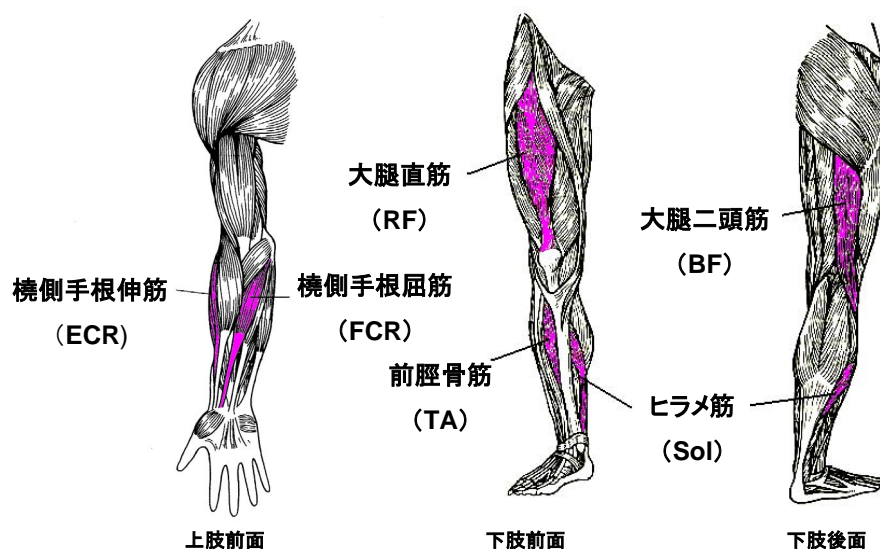


図 5.2 EMG 記録を行った筋の解剖学的位置 (中村隆一, 齊藤宏著 基礎運動学 第 5 版, 図 4-6, 及び図 4-51 より改編)

5.2.3 下肢ステップング課題

被検者には自動歩行補助装具 Lokomat を使用し随意ステップングと受動ステップングの 2 種類の下肢ステップング課題を課した。なお, Lokomat の詳細については Colombo et al. の 2003 年の報告に記載されている。ここでは Lokomat の概略について説明する。Lokomat はモーター駆動のロボット型装具部, 体重支持のための免荷機構, 及びトレッドミルからなっており, 両側の股関節および膝関節の歩行様動作を作り出すことができる。足関節部に動力系の機構はないがフットリフターを使用することによってつま先が下垂しないようになっている。また各関節角度と動作速度はコンピュータインターフェースを介して調節可能である。

受動ステップング課題において, 被検者に対して Lokomat 装具を装着し, 下肢を Lokomat の動きに身を任せて脱力するように指示を与えた。この時, つま先が下垂しないようにフットリフターを使用している。両側の股関節および膝関節はそれぞれ 45° と 60° に設定し, トレッドミル速度を 2.0km/h ($=0.56\text{m/s}$) に設定した。一方, 随意ステップング課題において, 被検者には Lokomat の動きに合わせて随意的に辞図からの下肢を動かすことを指示した。この時, 自発的な足関節の底

背屈を促すためにフットリフターは装着しなかった。各関節角度およびトレッドミル速度の設定値は受動ステップング時のものと同じ値を使用している。両ステップング課題中、固定台におかれた右上肢および非拘束の左上肢は脱力するように指示した。また、両ステップング課題ともに免荷は行わず、トレッドミルに接地した状態でのステップングを行った。

受動ステップング課題は下肢の動きを Lokomat によって作り出すため、随意指令を排除した状態が再現可能であり、これによって下肢ステップングに関連した体性感覚情報が上肢の運動制御に関連する中枢神経系にどのような影響を及ぼすのか検討した。また、随意ステップング課題では Lokomat の動きに合わせて被検者が下肢ステップングを行うため、受動ステップング課題時と同じ体性感覚情報に加えステップングの随意指令が中枢神経系には付加され、受動ステップング課題を比較することで、下肢ステップングの随意指令が上肢の中枢神経系にどのような影響を及ぼすのか検討した。またこれらのコントロール課題としてそれぞれのステップング課題直前に立位姿勢時での計測も行った。

5.2.4 経頭蓋的磁気刺激 (TMS)

TMS は磁気刺激用の 8 の字コイル (直径 90mm) を使用し左側頭部に対して行われた。コイルは皮質内で誘導電流が後ろから前に (Posterior-Anterior 方向) 流れるように配置した。また、下肢ステップング中に TMS コイルが正確に刺激部位の上に置かれるように第 4 章で構築した定位システムを使用した。実験に際して被検者水泳帽をかぶり、その上からさらに定位システムの頭部剛体を取り付け、それが動かないようにサージカルテープで水泳帽全面を覆うようにして固定した。

刺激部位は立位姿勢時において、FCR から最も低い強度で MEP が誘発可能な部位 (Hot spot) とした。Hot spot の探索は立位姿勢を取っている被検者頭部 C3 上にコイルを置き MEP が十分確認できる強度で TMS を行い、2 から 3 回 MEP を誘発したらコイルを内外側方向に少しずつずらし、目視で最も MEP が大きくなる場所を同定した。その後コイルを前後方向に動かし、MEP の最も大きくなる部位を同定し Hot spot とした。

刺激位置が決定すると定位システムの初期設定を行い、計測座標系を構築した (第 4 章を参照)。

Hot spot において FCR の安静時閾値 (resting motor threshold: rMT) を測り、計測に用いる

刺激強度はその 1.1 倍とした (110% of rMT)。なお、安静時閾値の定義は安静にしている FCR において 50 μ V 以上の MEP が 10 発の TMS 中 5 発で確認される強度とした。

刺激を行うタイミングは Lokomat の左股関節が最大伸展位になった時を基準に一歩行周期を 6 つの位相に分割して行った。5.2.3 での Lokomat 設定では一周期が 2.16s であったため、左股関節が最大伸展位から 360ms を Phase1, 720ms を Phase2, 1080ms を Phase3, 1440ms を Phase4, 1800ms を Phase5, 2160ms を Phase6 とした。この時 Phase1~3 は右脚立脚期に相当し、Phase4~6 は遊脚期に相当する。左股関節最大伸展からの時間遅れは擬似ランダムに決定され、各位相 15 回の TMS が行われた。また刺激間隔は最低 8.0s 以上取った。実験者は TMS コイル座標が第 4 章で構築した定位支援システムが提示するターゲットエリア内にコイル座標を示す黄色の丸印が入るようにコイルの位置を調整した (図 4.5 参照)。

5.2.5 データ処理

FCR から記録された MEP は Peak-to-peak 値を計測した後、位相ごとに平均した。また被検者間の比較を行うため立位課題時の MEP 振幅で標準化を行った。また上肢および下肢の背景筋電図 (BGEMG) は刺激前 50ms の二乗平均平方根 (root mean square: RMS) を取った後、それぞれの最大随意収縮 (maximum voluntary contraction: MVC) 発揮時の 50ms 間の RMS 値で標準化を行った。

5.2.6 統計

各ステップング課題における MEP 振幅値、および BGEMG は下肢ステップングの位相 6 因子における反復測定による一元配置分散分析 (one-way ANOVA) を行い、主効果が認められた場合は多重比較検定 (Bonferroni 法) を行った。また被検者 7 名においては随意および受動の両ステップング課題を行っているため、ステップング課題 2 条件 \times 位相 6 因子による二元配置分散分析による交互作用の検定を行った。

いずれの検定も有意水準は 5% とし、SPSS ver. 11.0J (SPSS, Chicago, IL) を用いて行った。

5.3 結果

5.3.1 ステッピング課題中の背景筋活動

図 5.3 に随意ステッピング課題中の一人の被検者から得られた EMG および関節角度データを示す。下肢筋群において、伸筋である SOL, RF は主にステッピングの立脚相に活動し、屈筋である TA, BF は主に遊脚相に活動している事を確認した。また上肢 FCR とその拮抗筋である ECR の筋活動はステッピングの全期間を通してほとんどみられなかった。一方で受動ステッピングにおいて、立脚相に SOL の活動がみられたものの、その活動量は随意ステッピング時と比較して小さかった。また、各関節のキネマティクスは随意ステッピング課題では被検者の脚の力が加わるため、受動ステッピング時のものと比べて異なる軌道を取ることが分かった。

各筋の BGEMG の平均値を示した図が図 5.4 である。両ステッピング課題中、上肢 FCR と ECR の筋活動は 1%MVC と非常に低くまた位相間で統計的有意差がないことを確認した (図 5.4, 随意ステッピング : FCR, $F(1.219, 9.749)=1.036, p=0.351$; ECR, $F(2.303, 18.424)=1.096, p=0.363$; 受動ステッピング : FCR, $F(1.392, 11.136)=2.162, p=0.167$; ECR, $F(1.247, 9.979)=1.674, p=0.230$)。)

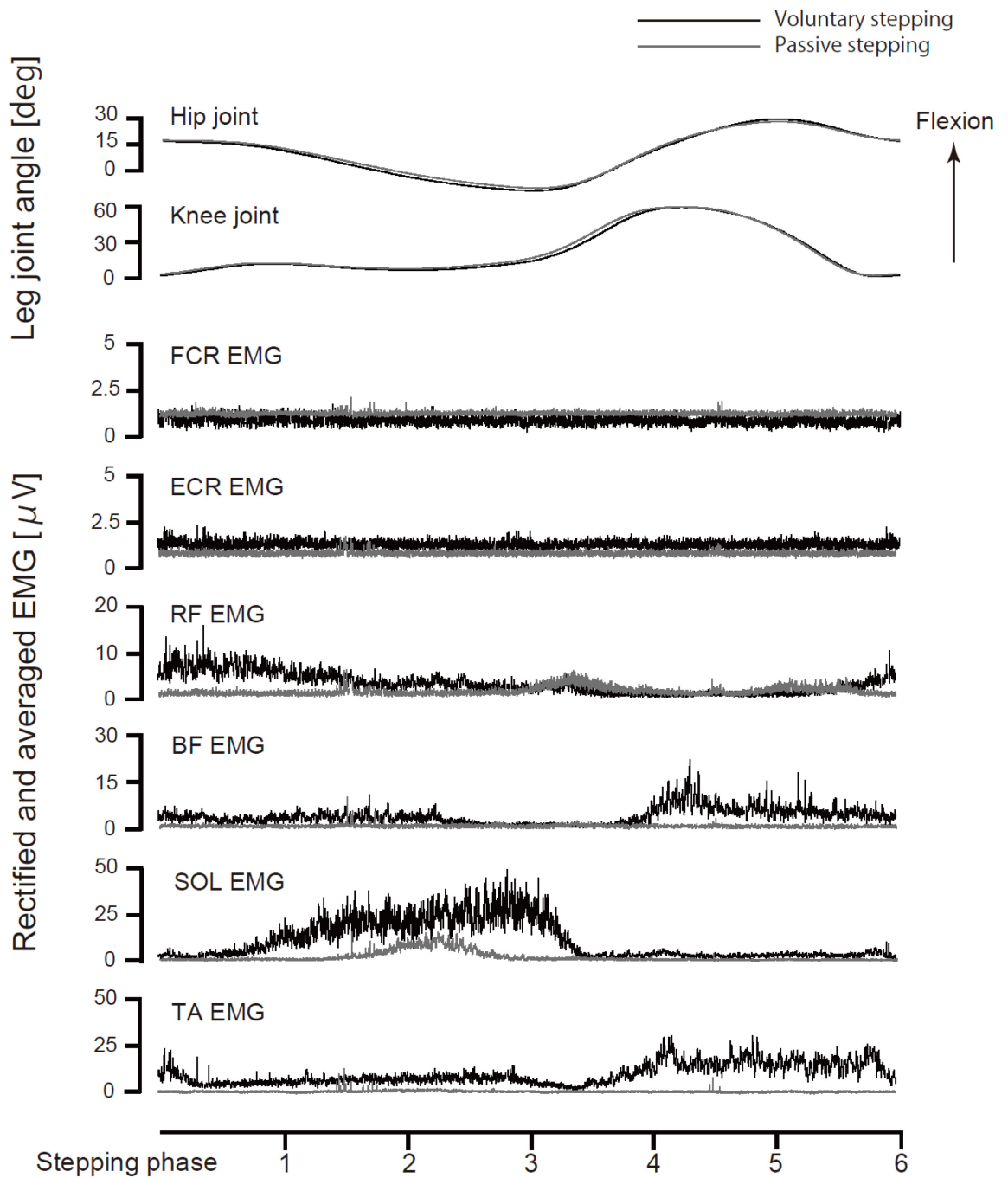


図 5.3 一歩行周期における EMG および関節角度変化. 黒色の線は随意ステップング中, 灰色の線は受動ステップング中のデータを示す.

随意ステップング中下肢において, 下腿筋である TA と SOL の BGEMG に位相の主効果が認められた (図 5.4, TA: $F(2.354, 18.83)=10.01, p=0.001$, SOL: $F(2.294, 18.35)=17.59, p<0.001$). 多重比較検定の結果, TA では遊脚相 (Phase4~6, $p<0.05$), SOL では立脚相 (Phase1~3, $p<0.05$) で統計的に有意に筋活動が高まる事を確認した. 一方で, 大腿筋の RF と BF において随意ステップ

ング中であっても位相の主効果はみられなかった (RF: $F(1.913, 15.30)=2.501, p=0.117$, BF: $F(1.060, 8.480)=1.973, p=0.196$). また, 受動ステッピング中, 下肢の EMG に若干の筋活動がみられたものの位相による主効果は認められなかった (TA, $F(1.101, 8,808)=2.321, p=0.163$; SOL, $F(1.974, 15.79)=2.399, p=0.124$; RF, $F(1.944, 15.55)=0.564, p=0.575$; BF, $F(1.971, 15.77)=1.921, p=0.179$).

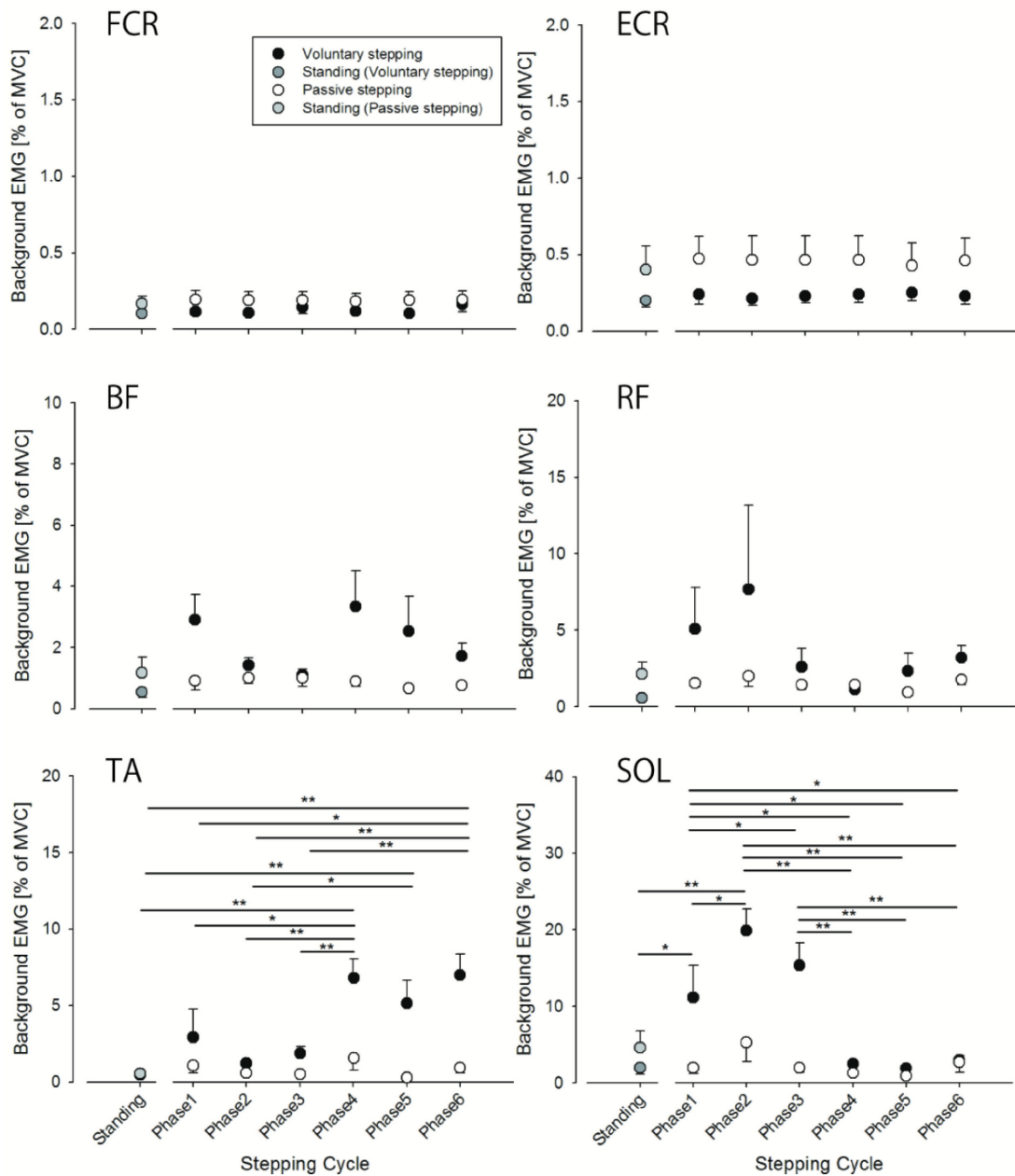


図 5.4 各筋における BGEMG. 黒は随意ステッピング課題, 白は受動ステッピング課題を示す. また濃いグレーは随意ステッピング前に計測された立位課題, 薄いグレーは随意ステッピング前に計測された立位課題の時の値を示す. *は有意確率 5%以上, **は有意確率 1%以上の差を意味する.

5.3.2 ステッピング課題中の MEP 振幅の変化

図 5.5 は 1 名の被検者から得られた随意ステッピングおよび受動ステッピング中に FCR から得られた MEP の波形とその MEP 波形が得られた時の TMS コイルの位置座標データである。MEP は TMS を行ってからおよそ 18ms 後に FCR から記録された (図 5.5)。TMS コイル座標のほとんどはターゲットエリア内におかれたが、MEP 誘発時において、TMS コイル座標が 5mm 四方のターゲットエリアを外れたものは解析から除外した。

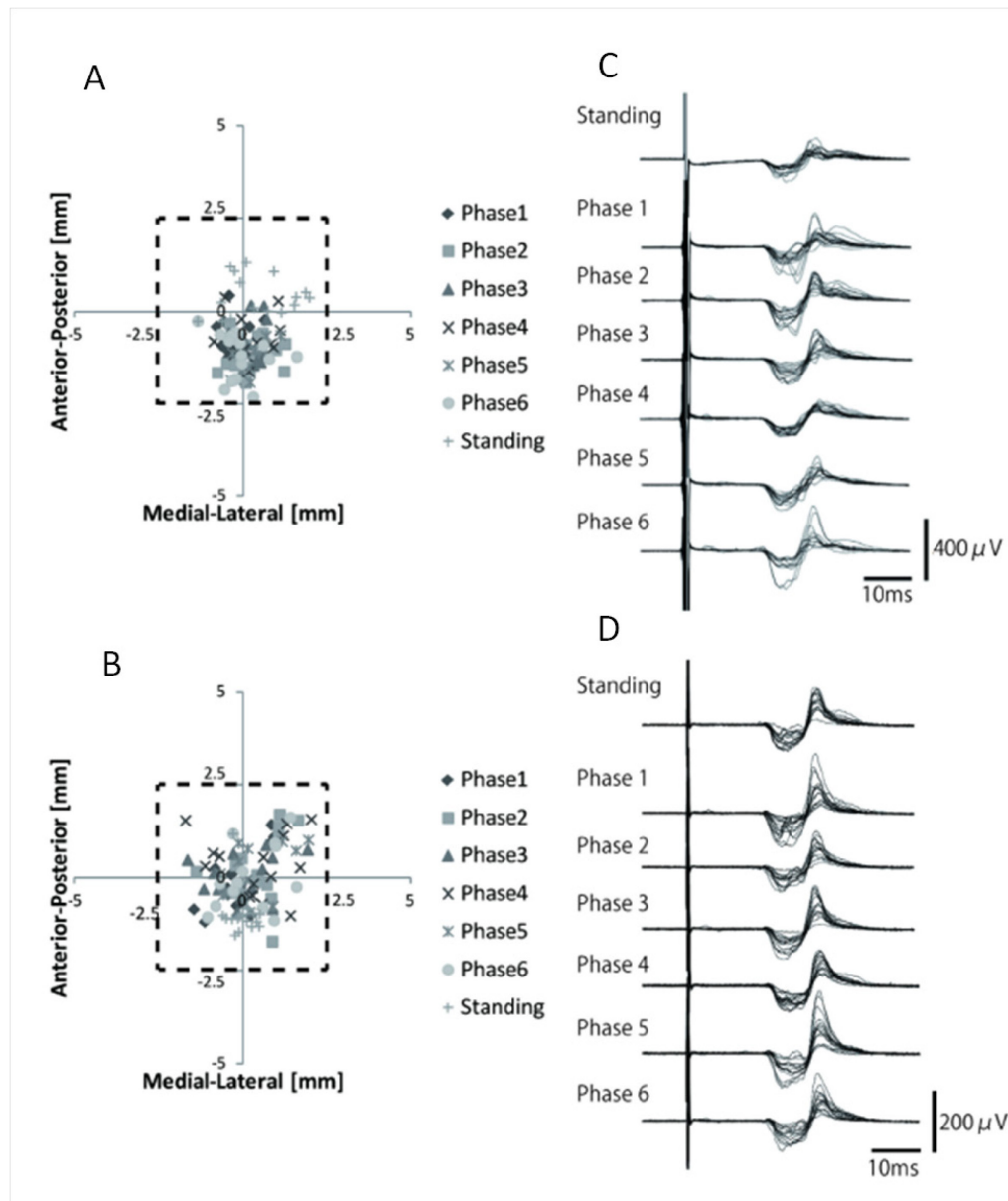


図 5.5 ステッピング課題中の MEP 波形の典型例 (n=1, 各位相 15 波形の重ね描き) と TMS 時のコイル座標。A: 随意ステッピング課題中の TMS コイル座標。B: 受動ステッピング課題時の TMS コイル座標。C: 随意ステッピング課題中の MEP 波形。D: 受動ステッピング課題時の MEP 波形。

随意ステップング中 FCR の MEP 振幅は 1 名を除いて促通傾向にあった。一元配置分散分析の結果、随意ステップング中の MEP において位相の主効果が認められた($F(5,40)=6.128$, $p<0.001$, 図 5.6)。多重比較検定の結果、Phase6 における MEP 振幅は Phase1,Phase4 に対して統計的有意に大きく(それぞれ $p=0.010$; $p=0.001$)、加えて Phase2 と Phase3 の MEP 振幅は Phase4 より有意に大きかった(それぞれ $p=0.009$; $p=0.018$)。

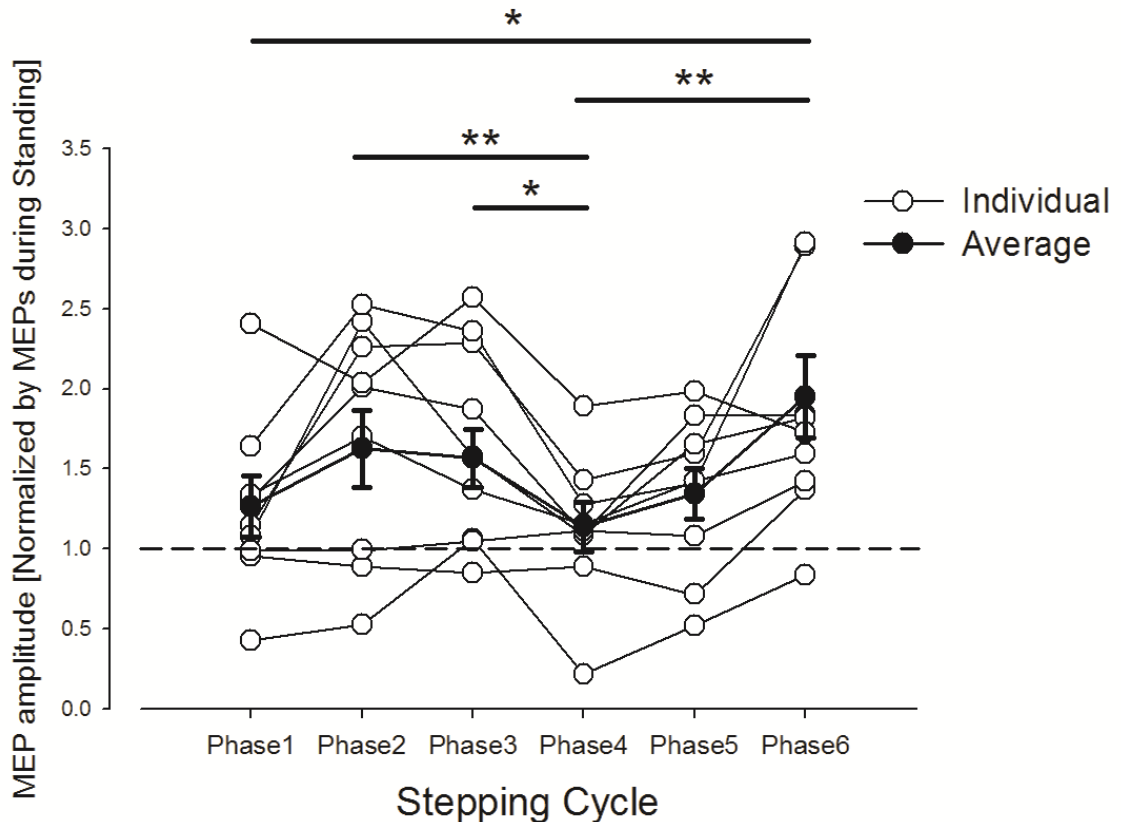


図 5.6 随意ステップング課題中の MEP 振幅の変化パターンの個人データ (○) と平均±標準誤差 (●, n=9)。振幅値は課題前の立位姿勢時の MEP 振幅で標準化してある。*は有意確率 5%以下, **は有意確率 1%以下の有意差を表している。

一方で、受動ステップング中の FCR における MEP 振幅の変化は 1 名の被検者で随意ステップング課題時に得られたものと似た変化パターンが観察されたが、位相の主効果は認められなかった ($F(1.747, 13.975)=0.344$, $p=0.687$, 図 5.7)。

また被検者 7 名において二元配置分散分析 (ステップング課題×位相) を行ったところ、統計的有意な交互作用が認められた ($F(5, 30)=3.061$, $p=0.024$)。

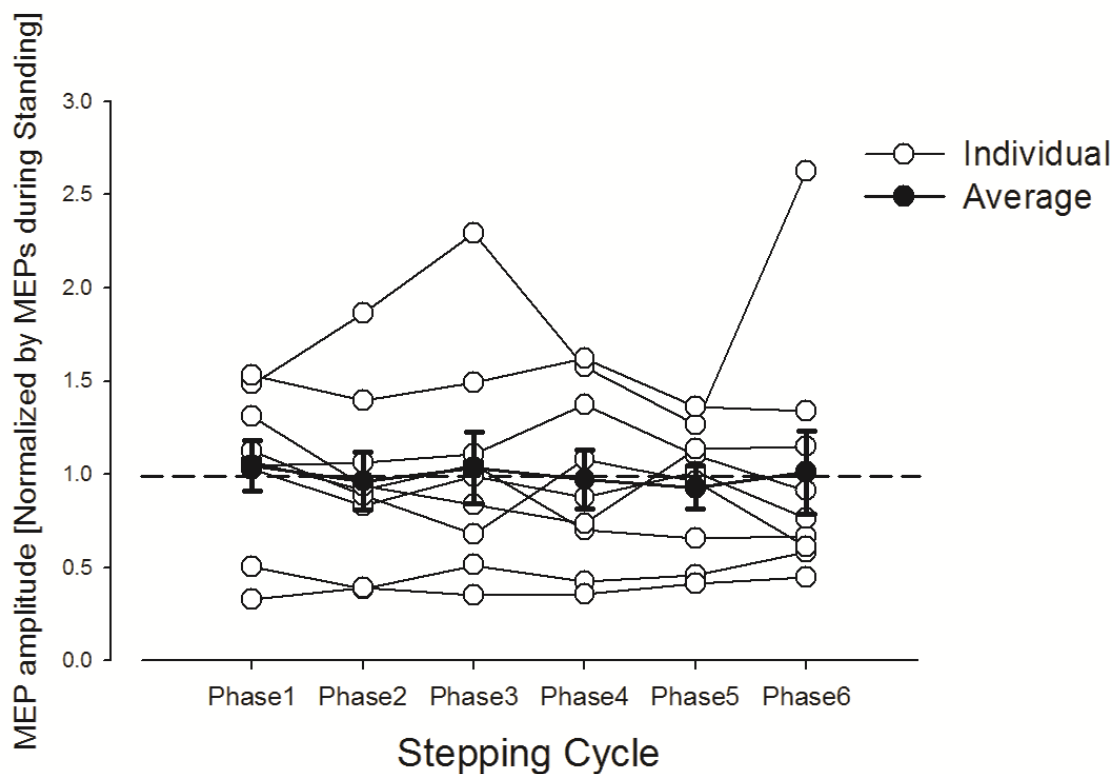


図 5.7 受動ステップング課題中の MEP 振幅の変化パターンの個人データ (○) と平均±標準誤差 (●, n=9). 振幅値は課題前の立位姿勢時の MEP 振幅で標準化してある.

5.4 考察

実験において随意ステップング中, TMS によって誘発された FCR の MEP 振幅は Phase2, Phase3 および Phase6 で高まり, Phase4 で小さくなる傾向にあった. 一方で受動ステップング中の FCR の MEP 振幅は位相に依存した変化を示さなかった. この事は FCR を支配する皮質脊髄路の興奮性がステップングの随意指令によって立脚中期および後期 (Phase2, Phase3) と遊脚終期 (Phase6) において高まる事を示唆している.

5.4.1 方法論的考察

TMS を用いて MEP を誘発した時得られる MEP の振幅は一般に誘発した筋の背景筋活動量に依存して大きくなる事が知られている (Devanne et al., 1997). しかしながら本研究における FCR の BGEMG は 1%MVC 以下に保たれており, 加えて位相間の統計的有意な BGEMG の変化はみられなかった. この事から発火閾値下での運動ニューロンの興奮性変化の可能性は考えられるものの,

FCR を支配する運動ニューロンの活動の変化によるものとは考えにくい。

また運動ニューロンの活動は拮抗筋から抑制性介在ニューロンを介して抑制をうける事が知られている (Tanaka, 1974)。本研究における FCR も ECR から相反性抑制を受けている事が知られている (Day et al., 1984; Bardissea et al., 1987)。しかしながら ECR の活動も FCR と同様に 1%MVC 以下に抑えられかつステッピング位相に依存した変化を示していない。この事から拮抗筋からの相反性抑制によって MEP の位相依存変化が形成された可能性も棄却できる。

TMS によって誘発される MEP は、コイルに高電流を流すことによりコイル直下に発生する渦電流によって錐体路細胞を刺激するため、形状や配置の向きなどによって錐体路細胞の刺激のされ方が変化する (笠井 2003)。本研究において、刺激に用いるコイルは終始同じのものを用い、コイルの刺激位置については第 4 章で構築した定位システムを用いることで、定常性を持たせることができた (図 5.5A, B)。加えて、本研究では左股関節最大伸展位から擬似ランダム of 時間遅れで TMS を行うことでこの時間経過の影響を最小限にとどめたものと考えられる。これらのことから、上述した方法論的な要因というよりも、下肢ステッピング課題が上肢皮質脊髄路に対して効果を及ぼしたと考えられる。

5.4.2 FCR における MEP の変動について

随意ステッピングを行う場合、そこには必ず下肢を動かすための随意指令と下肢が動作した結果として生ずる体性感覚のフィードバックが生ずる。このどちらの要因もヒトの歩行制御には不可欠なものである (Dietz, 2002)。受動ステッピング課題は下肢ステッピングの随意指令を伴わないため、ステッピングの体性感覚情報がどのように中枢神経系の活動に影響を及ぼすのか調べるの有効手段であると考えられる (Brooke et al., 1995, 1997ab; Kamibayashi et al., 2010; Nakajima et al., 2011)。本研究では、随意ステッピング課題において MEP の位相依存変化がみられるのに対し、受動ステッピングでは変化が認められなかったことから、下肢ステッピングの体性感覚情報が上肢の皮質脊髄路興奮性に影響を及ぼした可能性は低いと考えられる。

しかしながら、Jendrassik 法に代表されるように、強い筋収縮が遠隔肢における皮質脊髄路もしくは脊髄反射経路の興奮性を促通させる効果がある事が知られており (Pereon et al., 1995;

Delwaide and Toulouse, 1981), 下肢ステップング中の上肢 MEP の増大が単純な筋収縮の随意指令によるものなのか, それとも下肢ステップングに関連した随意指令によるものなのかははっきりさせる必要がある. 事実, 本研究における随意ステップング中の下肢筋収縮は受動ステップング中のものと比べて大きかった (図 5.4). Tazoe et al. (2007)は TA 筋収縮中の FCR の MEP 変化について調べており, 彼らの報告によると FCR における MEP 振幅の増強には少なくとも 50%MVC 以上の TA の筋収縮が必要であるとしている. 本研究における随意ステップング中の TA の BGEMG は 6.99 ± 1.34 %MVC であり, 加えて被検者間で最も大きな BGEMG は 14.67 %MVC であった. また随意ステップング中最も大きな筋活動を行ったのが SOL であったが, その BGEMG は 19.84 ± 2.86 % of MVC であり, 加えて被検者間で最も大きな BGEMG は 30.24 %MVC であった. これは Tazoe et al. (2007)が示した値よりもずっと低く, そのため FCR における皮質脊髄路興奮性が随意ステップング中高まった事の原因として Jendr ssik 法と同じメカニズムが働いた可能性は低いと考えられる. そのため, 随意ステップング中に確認された FCR MEP のステップングの位相に依存した振幅変化は, ステップングの随意指令に起因した皮質脊髄路興奮性の興奮性変化を反映していると考えられる.

MEP は皮質脊髄路における一次運動野と脊髄運動ニューロンの両方の興奮性を反映し (Nielsen et al., 1993 ; De Lazzaro et al., 1998), その振幅を変化させる. 研究課題 2 では下肢ステップングの随意指令がどのレベルで皮質脊髄路興奮性を変調させているか結論を出すことはできない.

過去の先行研究では, 下肢ペダリング運動中の FCR を支配する皮質脊髄路の促通は, 一次運動野 FCR 支配領域に対する閾値下強度の TMS を条件刺激とした H 反射振幅の促通量がペダリング運動と安静時で変化しなかったことから, 下肢の周期運動中の上肢皮質脊髄路の興奮性の促通は脊髄レベルで起こっているとの主張がなされている (Zehr et al., 2007). 一方で, Berthelemy and Nielsen (2010)はトレッドミル歩行中の三角筋後部線維を支配する皮質脊髄路の興奮性変化は, 歩行位相に依存して短感覚皮質内抑制 (SICI) が歩行位相に依存して変化することから, 皮質脊髄路興奮性の変化は皮質と脊髄, 両方のレベルで起こっている主張している.

続く研究課題 3 では H 反射法を用いて下肢ステップングの随意指令が皮質と脊髄のどちらに作用して, FCR の皮質脊髄路興奮性を変調させるか検討を行った.

6 研究課題 3: 下肢ステッピングが上肢脊髄反射機構に及ぼす影響

6.1 目的

研究課題 2 では下肢ステッピングに関連した随意指令と感覚情報が上肢への随意指令伝達経路へ及ぼす影響について記述した。その結果、随意ステッピング中、TMS によって誘発された FCR MEP はステッピング位相に依存して振幅が変化するのに対して、受動ステッピング中は FCR MEP のステッピング位相に依存した変化は確認されなかった。この事は下肢へのステッピングにおため随意指令が上肢の皮質脊髄路の興奮性を変化させることを意味している。しかしながら、一般的に TMS によって誘発された MEP は皮質と脊髄の両方のレベルにおける興奮性を反映する事が知られている (Nielsen et al., 1993 ; De Lazzaro et al., 1998)。そのため研究課題 2 で得られた下肢への随意指令が上肢運動を支配する皮質領域に作用しているのそれとも脊髄レベルでの興奮性変動を行っているのかは不明である。そのため、研究課題 3 では下肢ステッピング運動の随意指令と体性感覚情報が上肢の脊髄運動制御機構に対してどのような影響を及ぼしているのかについて焦点を絞った。

H 反射法によって上肢（もしくは下肢）の運動が下肢（もしくは上肢）の脊髄反射機構においてどのような反射の調節を行っているかということについて調べた研究では、一般的に上肢または下肢の律動的な運動は髄節を跨いで運動を行っていない肢においても H 反射経路の興奮性を抑制する事が知られている (Frigon et al. 2004; Zehr et al. 2007; de Ruyter et al. 2010; Nakajima et al., 2011)。なかでも受動下肢ステッピング中の上肢 H 反射の位相依存変化について調べた Nakajima et al. (2011)の研究と随意的な上肢ペダリング運動中における下肢 H 反射のステッピング位相に対する位相依存変化について調べた研究を比較すると、Nakajima et al.の研究では上肢 H 反射の位相依存変化はみられないのに対し、de Ruyter et al.の研究では位相依存変化がみられたことから、運動の位相に応じた H 反射経路の興奮性変化の主となる要因として運動の随意指令が予測される。しかしながら、歩行における上肢と下肢の機能的な違いからこの二つの研究は単純に同一のものとしてとらえて比較する事は難しい。

本研究課題の実験では、Lokomat を用いた随意ステップング及び受動ステップング中に正中神経電気刺激を行い、橈側手根屈筋から H 反射を記録した。

6.2 方法

6.2.1 被検者

実験は神経疾患の既往歴のない健常成人男性 9 名（21-32 歳）において実施された。実験に際し被検者には実験の意義について十分に説明を行い、実験参加の同意を得た。

6.2.2 実験セットアップ

図 6.1 に実験のセットアップを示す。使用した Lokomat, 表面電極, 筋電バイオアンプフィルター, A/D 変換器は研究課題 2 で使用した機材と同じものを使用した (5.2.2 参照)。

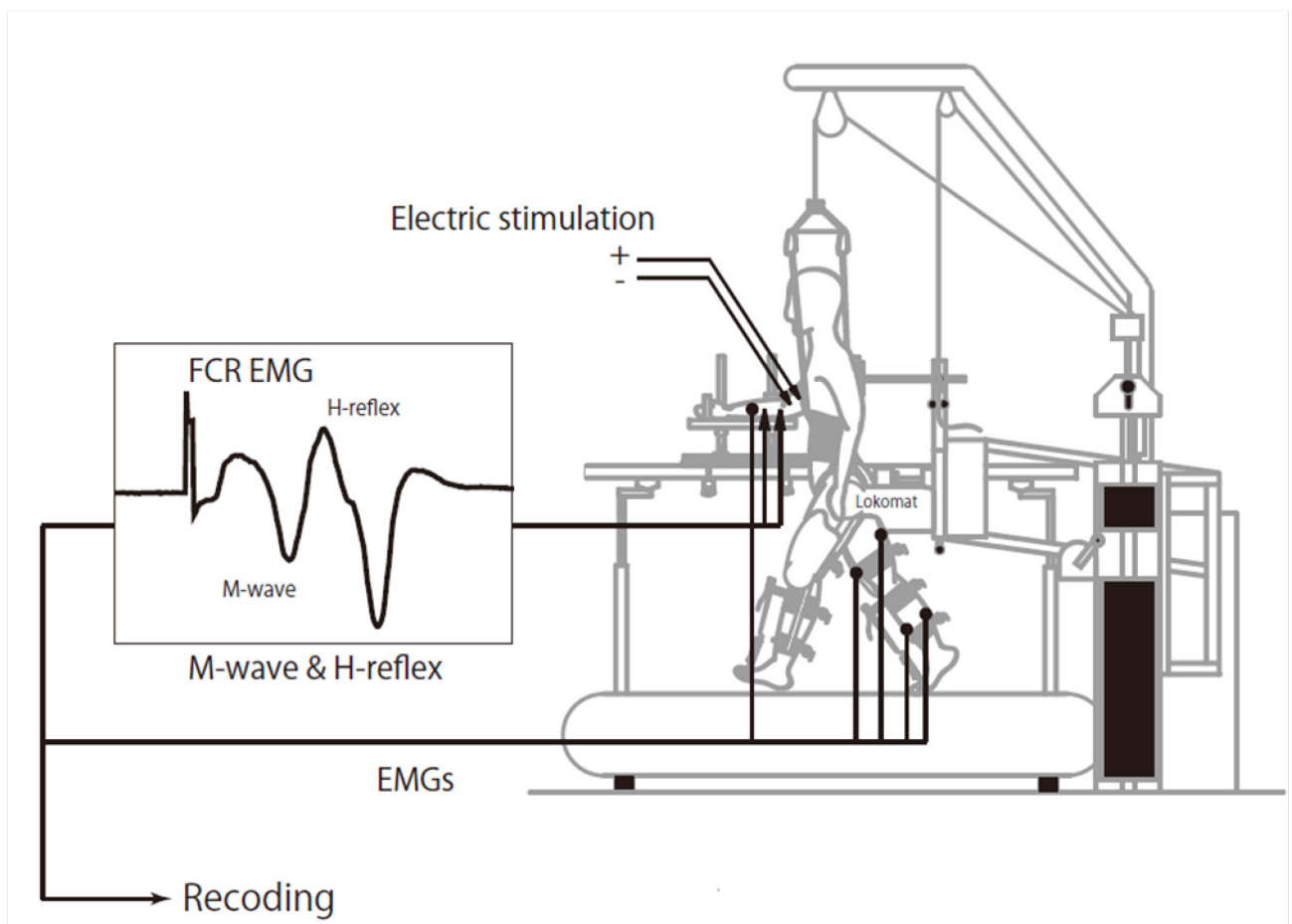


図 6.1 実験セットアップ

被検者は自動歩行補助装具 Lokomat を下肢に装着し随意および受動ステップング課題を行い、その時に右上腕内側を双極刺激電極により正中神経を電気刺激し FCR より H 反射を記録した。この時、肘関節を 90-100° に屈曲させ、手首が中間位の肢位を取るように固定台の上に置いたうえで、エラスティックバンドで固定した。

EMG はすべて右側から表面電極を用いて記録した。電極は FCR, ECR, RF, BF, TA, および SOL 上の皮膚に電極間距離 1cm で貼付した。EMG はバイオアンプフィルターで倍率 1000 倍、帯域周波数 15-3000Hz で処理した後 A/D 変換器を介して 5000Hz で記録用コンピュータに収録した。また、右側股関節および膝関節の角度データは Lokomat 内蔵のポテンショメータよりアナログデータを取り出し、5000Hz でサンプリングした。

正中神経刺激のための電気刺激装置 (MEG-6108, NIHON KOHDEN, Tokyo) は Lokomat から左股関節データを元にソフトウェア (LabVIEW) 上で擬似ランダムな時間遅れで生成されたパルス信号を受けて動作するようになっている。

6.2.3 下肢ステップング課題

被検者には自動歩行補助装具 Lokomat を使用し随意ステップングと受動ステップングの 2 種類の下肢ステップング課題を課した。受動ステップング課題において、被検者に対して Lokomat 装具を装着し、下肢を Lokomat の動きに身を任せて脱力するように指示を与えた。この時、つま先が下垂しないようにフットリフターを使用している。両側の股関節および膝関節はそれぞれ 45° と 60° に設定し、トレッドミル速度を 2.0km/h (=0.56m/s) に設定した。一方、随意ステップング課題において、被検者には Lokomat の動きに合わせて随意的に辞図からの下肢を動かすことを指示した。この時、自発的な足関節の底背屈を促すためにフットリフターは装着しなかった。各関節角度およびトレッドミル速度の設定値は受動ステップング時のものと同じ値を使用している。両ステップング課題中、固定台におかれた右上肢および非拘束の左上肢は脱力するように指示した。

受動ステップング課題は下肢の動きを随意指令を排除した状態が再現可能であり、これによって下肢ステップングに関連した体性感覚情報が上肢の運動制御に関連する中枢神経系にどのような影響を及ぼすのか検討した。また、随意ステップング課題と受動ステップング課題を比較すること

で、下肢ステップングの随意指令が上肢の中枢神経系にどのような影響を及ぼすのか検討した。またこれらのコントロール課題としてそれぞれのステップング課題直前に立位姿勢時での計測も行った。

6.2.4 正中神経電気刺激

右上腕内側部から正中神経を経皮的に電気刺激することで右側橈側手根屈筋における H 反射を誘発した。刺激に使用した双極電極（電極間距離 20 mm）は正中神経に沿うように求心性方向に陽極を、遠心性方向に陰極を置き、伸縮性のあるバンドで固定した。刺激電流は持続時間 1 ミリ秒の矩形波電流を用いた。（図 6.2）

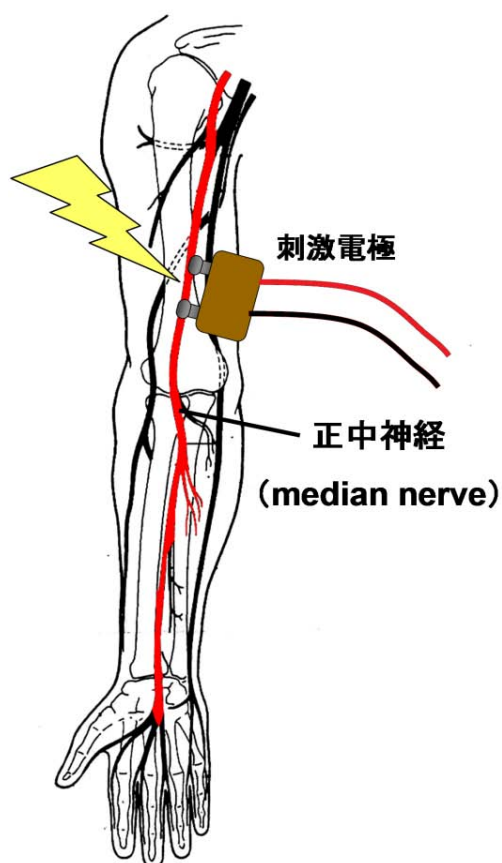


図 6.2 正中神経電気刺激。双極の刺激電極を陽極が近位になるように肘関節よりもやや上の内側部に配置し、橈側手根屈筋から H 反射を誘発する。

刺激を行うタイミングは研究課題 2 で用いた磁気刺激タイミング(5.2.4 参照)を参考に Lokomat

の左股関節データもとに一歩行周期を 6 つの位相に分割して行っており、左股関節が最大伸展位から 360ms を Phase1, 720ms を Phase2, 1080ms を Phase3, 1440ms を Phase4, 1800ms を Phase5, 2160ms を Phase6 とした。この時 Phase1~3 は右脚立脚期に相当し、Phase4~6 は遊脚期に相当する。左股関節最大伸展からの時間遅れは擬似ランダムに決定され、各位相 15 回の電気刺激が行われた。また刺激間隔は最低 8.0s 以上取った。

刺激強度は各位相における最大 M 波振幅 (Mmax) の 10% の M 波が誘発される強度 (10%Mmax) とした。電気刺激強度を決定するための Mmax の測定を H 反射の計測前に行っており、各 6 位相において正中神経を刺激した。

6.2.5 データ処理

FCR から記録された H 反射および M 波は Peak-to-peak 値を計測した後、位相ごとに平均した。この時 10%Mmax から ±3%Mmax 以上逸脱するものは解析から除外した。また被検者間の比較を行うため立位課題時の H 反射振幅で標準化を行った。また上肢および下肢の背景筋電図 (BGEMG) は刺激前 50ms の二乗平均平方根 (root mean square: RMS) を取った後、それぞれの最大随意収縮 (maximum voluntary contraction: MVC) 発揮時の 50ms 間の RMS 値で標準化を行った。

6.2.6 統計

各ステップング課題における H 反射振幅、および BGEMG は下肢ステップングの位相 6 因子における反復測定による一元配置分散分析 (one-way ANOVA) を行い、主効果が認められた場合多重比較検定 (Bonferroni 法) を行った。H 反射振幅について、ステップング課題 2 条件×位相 6 因子による二元配置分散分析 (two-way ANOVA) による交互作用の検定を行った。M 波については実験中に行われた電気刺激が課題間および位相間で差があるのかないのかを調べるために、2×6 の 12 因子における反復測定による一元配置分散分析を行った。

いずれの検定も有意水準は 5% とし、SPSS ver. 11.0J (SPSS, Chicago, IL) を用いて行った。

6.3 結果

6.3.1 下肢ステップング課題中の筋活動変化

図 6.3 に随意ステップング課題中の一人の被検者から得られた EMG および関節角度データを示す。下肢筋群において、伸筋である SOL, RF は主にステップングの立脚相に活動し、屈筋である TA, BF は主に遊脚相に活動している事を確認した。また上肢 FCR とその拮抗筋である ECR の筋活動はステップングの全期間を通してほとんどみられなかった。一方で受動ステップングにおいて、立脚期に SOL の活動がみられたものの、その活動量は随意ステップング時と比較して小さかった。

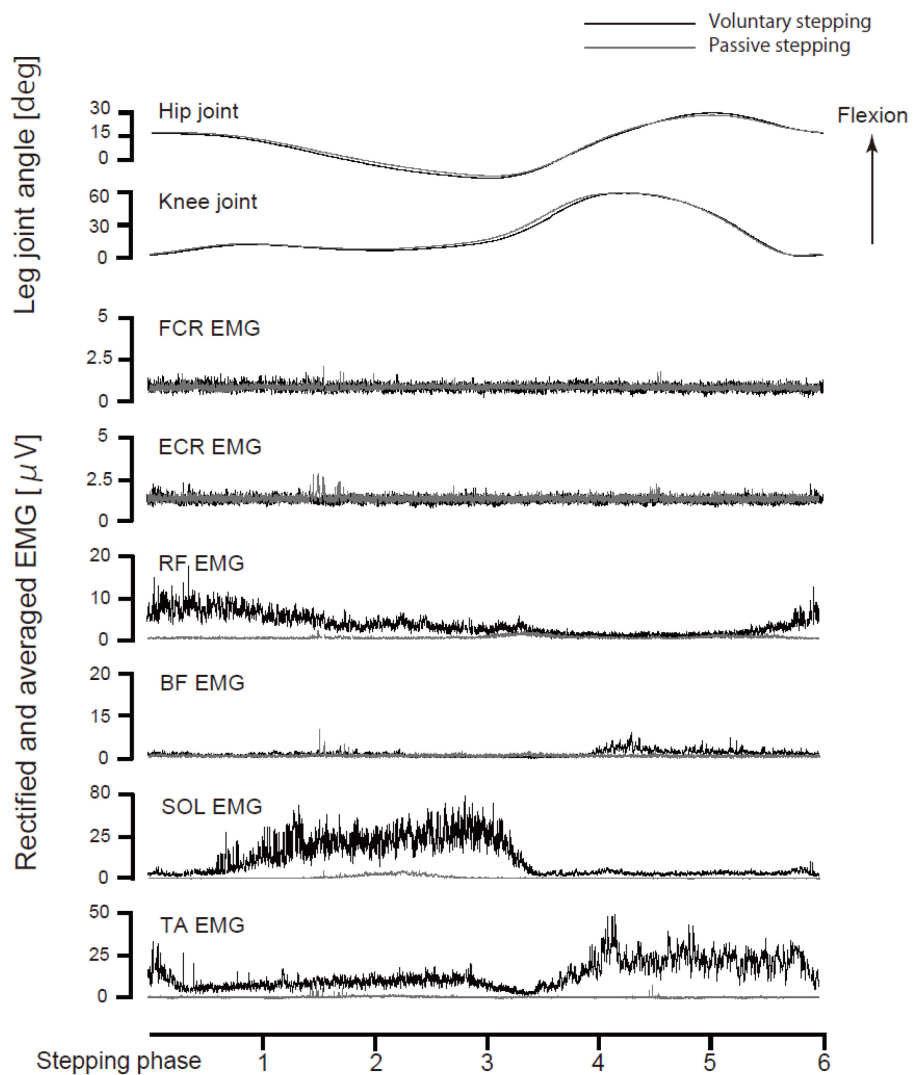


図 6.3 一歩行周期における EMG および関節角度変化。黒色の線は随意ステップング中、灰色の線は受動ステップング中のデータを示す。

各筋の BGEMG の平均値を示した図が図 6.4 である。両ステッピング課題中、上肢 FCR と ECR の筋活動は 1%MVC と非常に低くまた位相間で統計的有意差がないことを確認した（図 6.4, 随意ステッピング：FCR, $F(2.708, 21.667)=1.036, p=0.166$ ；ECR, $F(2.644, 21.153)=1.267, p=0.309$ ；受動ステッピング：FCR, $F(1.946, 15.565)=1.040, p=0.375$ ；ECR, $F(6.000, 48.000)=0.953, p=0.467$ ）。

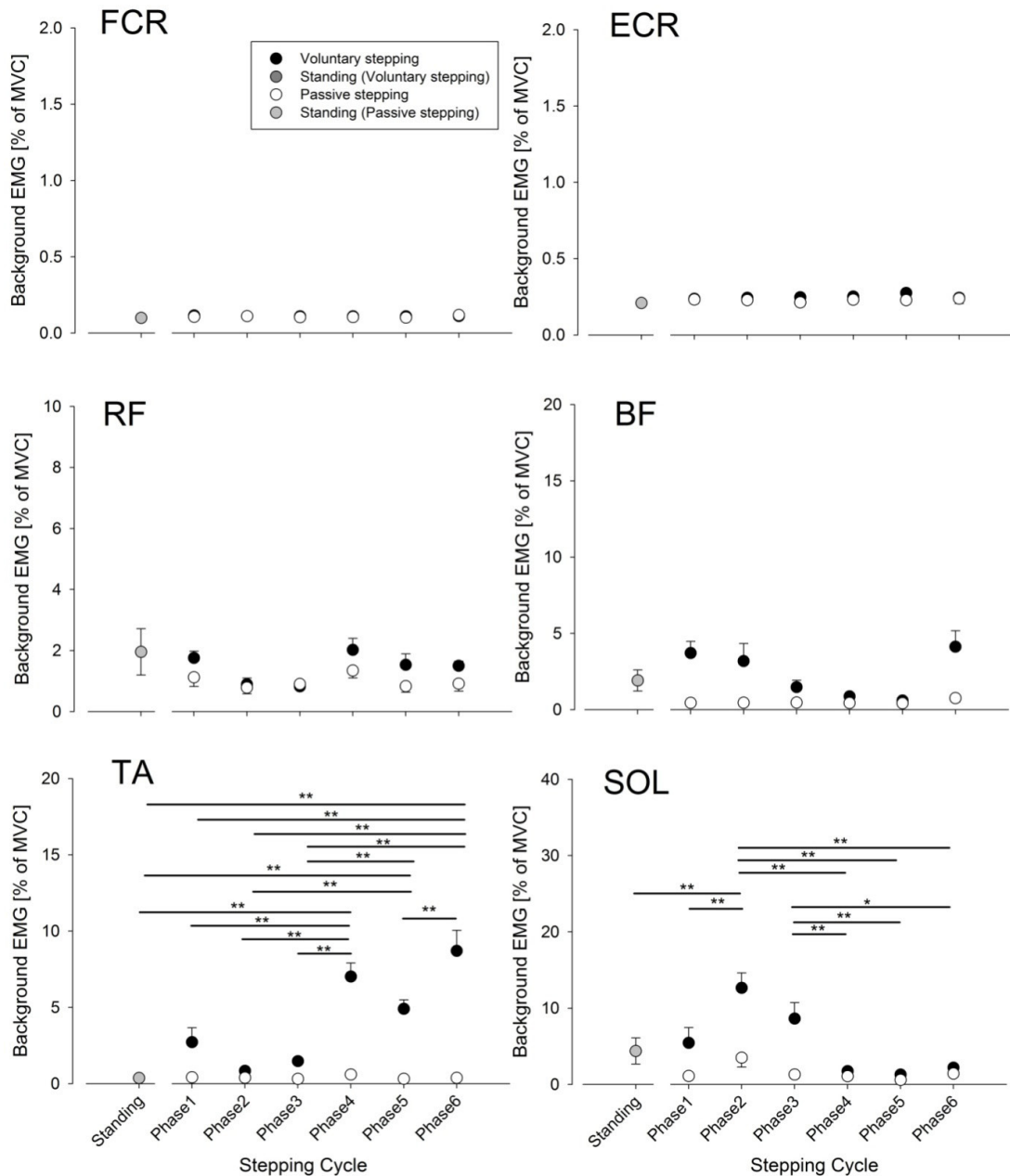


図 6.4 各筋における BGEMG. 黒は随意ステッピング課題, 白は受動ステッピング課題を示す。またグレーはステッピング前に計測された立位課題の時の値を示す。*は有意確率 5%以上, **は有意確率 1%以上の差を意味する。

随意ステップング中下肢において、下腿筋である TA と SOL の BGEMG に位相の主効果が認められた (図 6.4, TA: $F(2.035, 16.277)=28.874, p=0.001$, SOL: $F(2.939, 23.503)=11.304, p<0.001$). 多重比較検定の結果, TA では遊脚相 (Phase4~6, $p<0.05$), SOL では立脚相 (Phase1~3, $p<0.05$) で統計的有意に筋活動が高まる事を確認した. 一方で, 大腿筋の RF と BF において随意ステップング中であっても位相の主効果はみられなかった (RF: $F(1.587, 6.350)=1.004, p=0.398$, BF: $F(2.681, 16.084)=3.151, p=0.058$).

受動ステップング中, 下肢の EMG に若干の筋活動がみられたものの位相による主効果は認められなかった (TA, $F(2.354, 18.832)=1.320, p=0.267$; SOL, $F(1.813, 14.507)= 3.548, p=0.059$; RF, $F(1.113, 4.453)=1.042, p=0.371$; BF, $F(1.214, 7.284)=2.990, p=0.123$).

6.3.2 ステッピング課題中の H 反射振幅の変化

図 6.5 は 1 名の被検者から得られた随意ステップングおよび受動ステップング中に FCR から得られた H 反射の波形である. H 反射は正中神経への電気刺激を行ってからおよそ 16ms 後に FCR から記録された (図 6.5). 加えて M 波は H 反射に先行しておよそ 3ms 後に現れた.

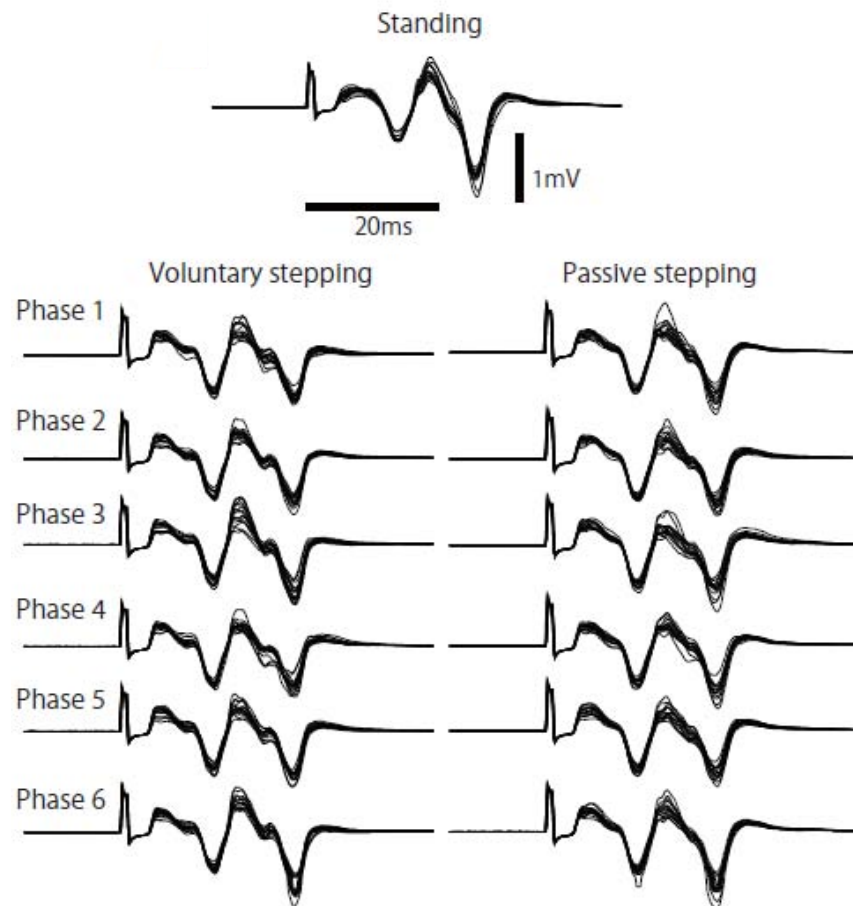


図 6.5 ステッピング課題中の H 反射波形の典型例 (n=1, 各位相 15 波形の重ね描き)

M 波振幅に関して、ステッピング課題、位相を問わずすべての条件において有意差は認められず ($F(3.421, 27.37)=0.872, p=0.479$)、この事は実験中、一定の電気刺激効率で正中神経を刺激できたことを意味している。

H 反射については、随意ステッピング課題、受動ステッピング課題問わず、下肢ステッピングを行うと H 反射の振幅は減弱する傾向にあった。一元配置分散分析の結果、随意ステッピング中の MEP において位相の主効果が認められた ($F(1.878, 15.02)=5.225, p=0.020$, 図 6.6)。一方で、受動ステッピング課題中の H 反射に対する位相の主効果はみられなかった ($F(1.994, 15.96)=0.652, p=0.534$, 図 6.7)。随意ステッピング課題における H 反射に関して多重比較検定の結果、Phase6 における H 反射振幅はその他の全ての位相に対して統計的有意に対して統計的有意に大きくなる事が示された ($p<0.050$)

また二元配置分散分析 (ステッピング課題×位相) を行ったところ、統計的有意な交互作用はみ

られなかった ($F(2.019, 16.15)=1.399, p=0.245$).

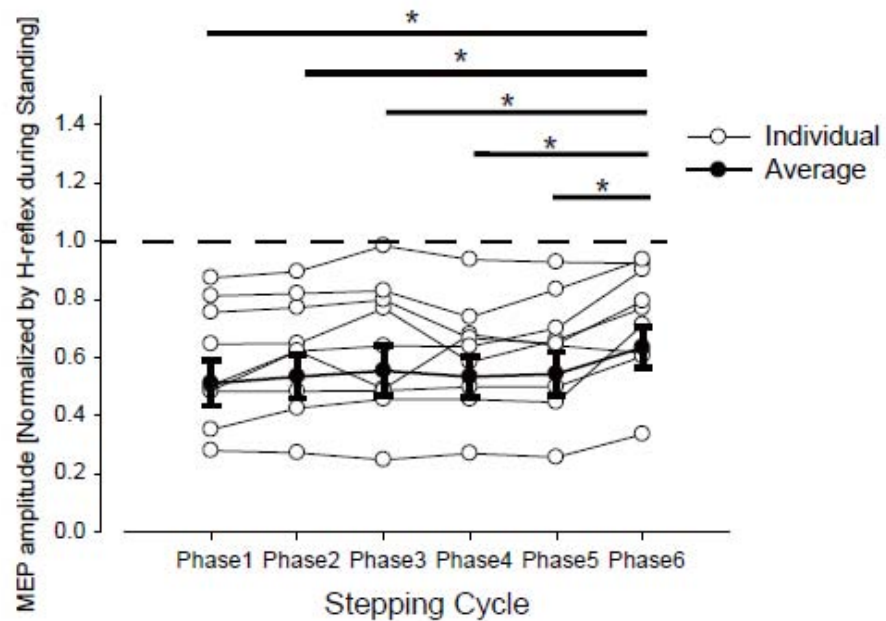


図 6.6 随意ステップング課題中の H 反射振幅の変化パターンの個人データ (○) と平均±標準誤差 (●, n=9). 振幅値は課題前の立位姿勢時の H 反射振幅で標準化してある. *は有意確率 5%以下の有意差を表している.

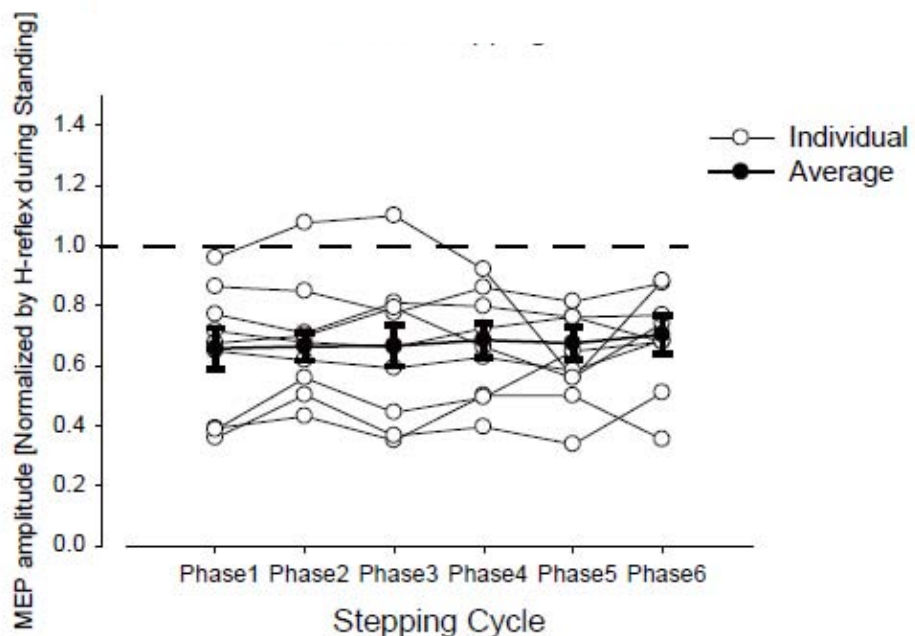


図 6.7 受動ステップング課題中の H 反射振幅の変化パターンの個人データ (○) と平均±標準誤差 (●, n=9). 振幅値は課題前の立位姿勢時の H 反射振幅で標準化してある. *は有意確率 5%以下の有意差を表している.

6.4 考察

実験において下肢のステップング運動は随意的，受動的に関わらず，FCRにおけるH反射経路の興奮性を減弱させる傾向にあった。これは，先行研究において確認された下肢の周期運動中に誘発される上肢H反射の抑制と一致する（Zehr et al., 2007; Nakajima et al., 2011）。一方でステップングの位相に依存した振幅の変化は随意ステップングを行った時にしか現れなかった。

6.4.1 方法論的考察

H反射振幅はH反射を誘発する筋のBGEMGに依存して変動することが知られている（Capaday and Stain, 1986）。しかしながら，本研究では，被検者に全身がリラックスした状態であることを指示し，その結果，立位姿勢，随意ステップングおよび受動ステップングの全期間を通して，標的筋であるFCRのBGEMGはほとんど観察されず（1%MVC以下），有意差は認められなかった（図6.4）。このことから下肢ステップング中のH反射の有意な減少は，FCRのBGEMGの変化によるものではないと考えられる。

正中神経への電気刺激効率について，M波振幅をモニタリングすることで刺激効率の定量化を行うことができる（Capaday, 1997）。この方法は電気刺激によって，一定の α 運動線維が刺激されれば，一定の求心性線維が刺激され興奮しているという仮定に基づいている（Fukushima et al., 1982）。実験Iで観察されたM波振幅は立位課題と各受動ステップング課題間で差はなかった。このことから，受動ステップング課題中のFCRH反射の有意な減少は神経束に対する刺激効率の変化によるものではないと考えられる。しかしながら，運動中はMmaxも筋収縮による筋線維構造の変化によって変動するため，M波振幅で定量化を行う際は，Mmaxの変動を考慮する必要がある（Simonsen and Dyhre-Poulsen, 1999 ; Ferris et al., 2001）。本研究では先行研究とは異なり被検筋は運動肢ではない橈側手根屈筋であるが，電気刺激の定量性を厳密に管理するために，各位相におけるH反射およびM波振幅はそれぞれの位相におけるMmax値で標準化し，10%Mmaxの刺激強度を維持した。この結果，課題中におけるM波振幅は非常に安定しており，その変動は非常に少ないものであった。これらの結果を考慮しても，本研究での受動ステップング中のFCRH反射の有意な減少は神経束に対する刺激効率の変化によるものではないと考えられる。

また、H 反射は試験 H 反射サイズによって条件刺激等による抑制および促通性の効果が異なることが知られている (Crone et al., 1990). このことは、各課題間によってもたらされる条件効果を比較する際に試験 H 反射サイズについて考慮しなければならないことを示している (船瀬 2003). 本研究では、M 波振幅を一定にすることで刺激の定量性は維持したが、試験 H 反射振幅はそれぞれの被検者で異なる。過去の下肢の随意ペダリング運動中に上肢 H 反射の抑制について調べた研究では、正中神経への電気刺激強度を漸増させ、H 反射および M 波振幅の HM 動員曲線を安静中およびペダリング運動中に取得している (Zehr et al., 2007). その結果、ペダリング運動中の上肢 H 反射抑制効果は刺激強度に関係ない事が示されており、受動ステップング中の FCR H 反射について調べた研究でも同様であった (Nakajima et al., 2011). これらの先行研究から考えて、下肢ステップング時における FCR H 反射振幅の減弱は試験サイズに依存した効果とは考えにくい。これらの事から下肢ステップング中の上肢 H 反射の抑制は方法論的問題によって生じたとは考えにくい。

6.4.2 下肢ステップングが上肢 H 反射経路に対して及ぼす影響

本研究課題のように周期的な四肢の運動がその他の安静肢の H 反射経路の興奮性に対して抑制性に働く事が知られている (Frigon et al., 2004; Zehr et al., 2007; de Ruyter et al., 2010; Nakajima et al., 2011). 特に、本研究や Nakajima et al. (2011)は受動ステップング課題中に FCR H 反射経路の興奮性が抑制することを明らかとしており、この事は下肢からのステップングに関連した感覚情報が上肢 H 反射経路興奮性抑制に主要な役割を担っている事を示唆している (Nakajima et al., 2011). 研究課題 2 では下肢受動ステップング中の FCR における MEP 振幅は立位時と比して変わらなかった事を示しており、この事は下肢からのステップングに関連した体性感覚情報が FCR を支配する脊髄運動ニューロンを含む皮質脊髄路の興奮性への影響力がほとんどない事を示している。そのため、ステップングに関連した体性感覚情報はおそらく Ia 群求心性線維終末シナプス前抑制の機序を介して FCR の H 反射経路の興奮性を抑制していると考えられる。Frigon et al. (2004)は、随意的な下肢ペダリング運動時における上肢 H 反射経路の興奮性低下について、腓腹神経および総腓骨神経に対する条件刺激効果等を用いて上肢求心性 Ia 線維終末のシナ

プス前抑制によることを示唆しており、これを指示している。過去のラット脊髄を用いた研究では胸髄の脊髄固有ニューロンへの刺激に対して反応する頸髄のニューロンが腰髄後根を電気刺激した時も活動電位を持つことから脊髄固有路が後肢からの感覚情報を頸髄に伝えていると考えられる (Juvin et al., 2005)。本研究において下肢の感覚情報がどのような経路で頸髄に伝達されるかは不明であるが、最も考えられる経路として、頸髄-胸髄間に存在する脊髄固有路が想定される。

今回、随意ステップング中の FCR H 反射においてステップングの位相に応じた振幅変化が認められたが、この結果は上肢ペダリング運動中に安静下肢のヒラメ筋 H 反射が位相依存の変化を示すと報告した de Ruyter et al. の報告とよく似ている (de Ruyter et al., 2010)。こうした H 反射振幅の変調の要因として、受動ステップング中に位相依存的な反射振幅の変化が認められなかったことから、下肢ステップングを実現する随意指令の関与が考えられ、この歩行関連の随意指令が下肢を支配する中枢神経系だけでなく上肢を支配する中枢神経系に対しても影響を及ぼすことを示唆している。この随意ステップング中の FCR H 反射の変化について頸髄にある上肢運動を支配する CPG の関与が考えられる。即ち、頸部 CPG が運動ニューロンもしくは Ia 群求心性線維におけるシナプス前抑制に対して投射を行った可能性が考えられる。

ラット脊髄を用いた実験では、腰部 CPG の活動を胸髄 T3 より尾側を薬理的に賦活すると (5-HT/NMA/DA の投与) で、腰部 CPG の活動と協調の取れた頸部 CPG の活動を賦活させることが出来ることを報告されており (Juvin et al., 2005)、この活動は脊髄固有路を介して行われている事が示唆されている (Juvin et al., 2005; 2012; Reed and Magnuson, 2013)。今回の随意ステップング中の FCR H 反射の興奮性変化についても頸髄-腰髄間の脊髄固有路が CPG の活動をつなぐ役割を担っている可能性が考えられる。

一方で、随意指令がなくとも下肢感覚情報によって腰部 CPG を駆動し得る事が言われている。たとえば Gerasimenko et al. (2010) は被検者を横向きに寝かせ、左右の下肢を紐で天井からつって下肢動作に対する重力の影響を減じた状態を作り出し、その時に腰髄磁気刺激および股関節屈筋に対する振動刺激を与えてステップングが現れるか調べた。その結果股関節屈筋への振動刺激だけでステップングが発現する事を報告している (Gerasimenko et al. 2010)。そのため受動ステップング課題においても腰髄 CPG は活動していたと考えられる。そのため、頸部 CPG が脊髄固有路を

介して腰部四 CPG から影響を受けているなら、受動ステップング中に得られる H 反射も位相依存的变化を示していてもおかしくない。

近年、ラットの頸髄 C5-C8 と腰髄 L2 に対してそれぞれ別種の染色マーカー (Fluoro-Ruby と Fluoro-Gold) を導入し、延髄の巨細胞性核群において染色されたニューロンを調べたところ、頸髄と腰髄の両方のマーカーによって染色されたニューロンが存在することが発表された (Reed et al., 2008)。この事は網様体脊髄路において頸髄と腰髄どちらにも投射を行う細胞が存在すること示唆している。そのため、FCR H 反射の位相依存変化が随意指令を伴った時だけに現れる説明として、網様体脊髄路を介した下肢ステップングの随意指令が腰髄と頸髄それぞれの CPG に対して投射を行った可能性がある。

以上の事から下肢ステップングに関連した感覚情報は橈側手根屈筋における H 反射経路の興奮性を Ia 群求心性線維終末のシナプス前抑制の機序で抑制すると考えられるが、下肢ステップングの位相に依存した H 反射の振幅変化はステップングの随意指令を必要としていると考えられる。

7 総括論議

下肢ステップング動作中におけるステップングの随意指令および体性感覚情報が上肢の運動制御に関わる神経経路に対する影響を検討した結果、下肢ステップングの随意指令が上肢皮質脊髓路、および H 反射経路の興奮性をステップング位相に応じて変調させることが分かった。加えてステップングに関連した体性感覚情報は H 反射経路に対して抑制性の効果を持つが皮質脊髓路に対しては影響力を持たなかった。以下に、本研究で得られた結果を概観しつつ、総括的な論議を行う。

7.1 下肢ステップングの随意指令が上肢運動制御機構に対する影響

本研究によって得られた結果を図 7.1 にまとめる。随意ステップング中 TMS によって FCR から誘発された MEP はステップング位相に依存した振幅の変調を示し、かつその振幅は促進傾向にあった。加えて H 反射振幅は減弱傾向を示し、かつ位相依存性を示した。受動ステップング課題において上肢皮質脊髓路は立位課題と比して変化なく、H 反射振幅は減弱したが位相依存性を示さなかった。

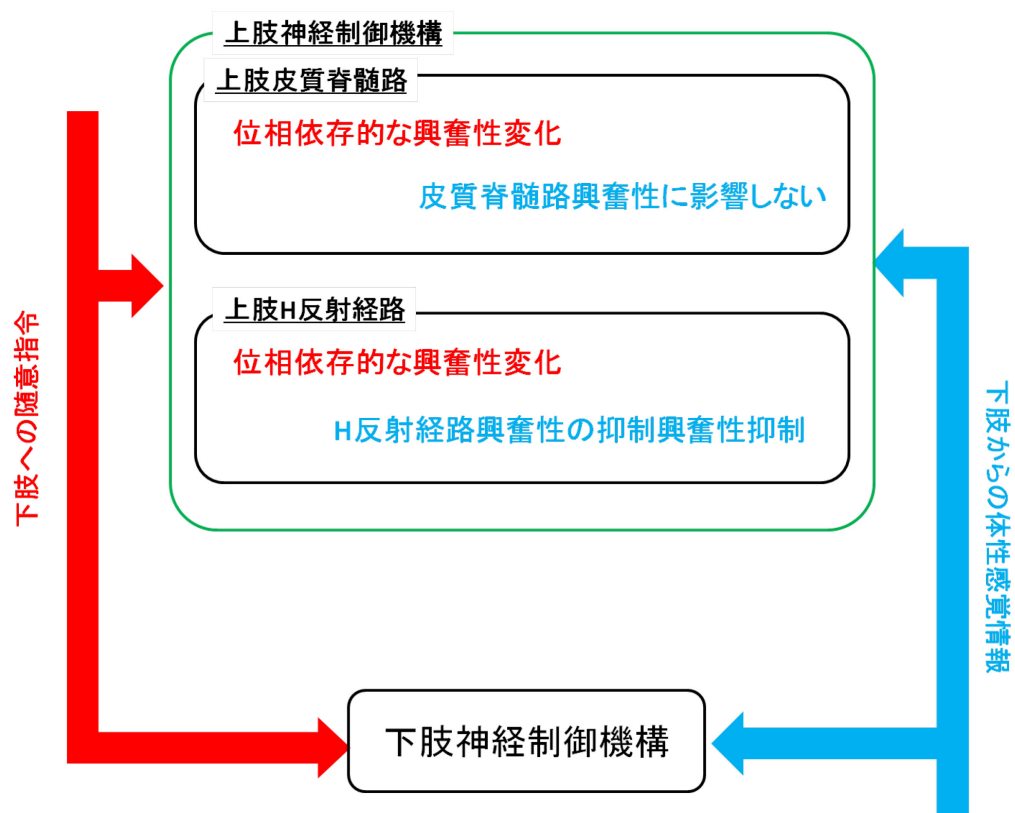


図 7.1 第 5 章および第 6 章の実験結果のまとめ.. 赤文字で示した事柄は下肢への随意指令に起因し、青文字で示した事柄は下肢からの体性感覚情報に起因した変化であると考えられる。

ヒトが随意的に下肢を動かした場合、中枢神経系には下肢を動かすための随意指令とともに下肢を動かした事によって、筋、腱、皮膚、関節等の固有感覚受容器からの投射が混在している。そのため、随意ステップング課題でみられた H 反射および MEP の振幅変化は、下肢ステップングの随意指令に起因する変化と体性感覚情報に起因する変化とが混在している。受動ステップングを含む四肢の受動運動は自分の意思とは無関係に四肢を他動的に動かされるため、四肢の運動を作り出す随意指令を排除し標的としている運動に関連した体性感覚情報を中枢神経系に対して与える事が出来る (Brooke et al., 1995; 1997ab; Kamibayashi et al., 2010; Knikou et al., 2011; Nakajima et al., 2011)。そのため、受動ステップング課題において得られた MEP および H 反射の結果と随意ステップング課題における結果を比較することで下肢ステップングの随意指令が地中中枢神経系に対して及ぼす影響について検討を行う事ができる。

図 7.1 より H 反射振幅の抑制は随意ステップング課題と受動ステップング課題の両方にみられる事から、下肢ステップングに関連した体性感覚情報に由来すると考えられる。一方で MEP と H 反射のステップング位相に依存した振幅変化は随意ステップング課題のみに認められたことから、下肢ステップングの随意指令に起因すると考えられる。

随意指令に起因する上肢皮質脊髄路の興奮性変調は同側立脚中期から後期 (Phase2 および Phase3) と遊脚終期 (Phase6) において統計的有意に興奮性が促通するのに対し、H 反射において振幅の促通は遊脚終期 (Phase6) においてのみ観察された (図 7.2)。立脚中期から後期にかけての上肢皮質脊髄路の興奮性の促通は、この期間での H 反射経路の促通がみられないことから皮質レベルでの興奮性の促通が反映されていると考えられる。一方で遊脚後期での皮質脊髄路の興奮性の促通はこの期間での H 反射の脱抑制がみられるため少なくとも脊髄レベルでの皮質脊髄路の興奮性変調を含んでいるものと考えられる (図 7.2)。

-

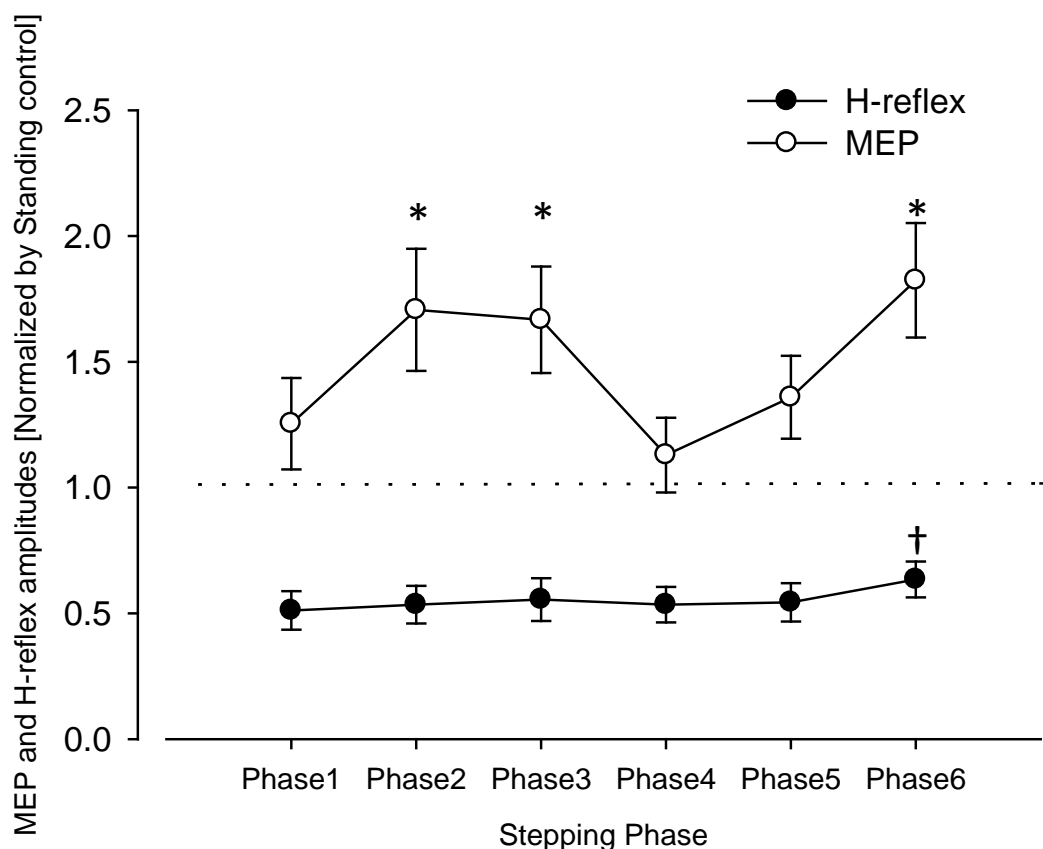


図 7.2 随意ステップング課題における運動誘発電位と H 反射の位相変化.

それでは、随意ステップング中に見られた橈側手根屈筋の皮質脊髄路と H 反射経路の位相依存的な興奮性変化は何を表しているのだろうか。まず、考えられるのが、歩行中にみられる腕振り運動と関連だ。歩行中の腕振りの筋活動について調べた研究では、三角筋後部線維および前部線維や僧帽筋などの腕振り運動に関連する筋が腕振りの方向が切り替わる期間、即ち立脚相の後半と遊脚相の後半に活動する事を明らかとしている (Ballesteros et al., 1965; Kuhtz-Buschbeck and Jing, 2012)。このような筋活動は腕振りを行わない時も観察されるため、腕振り運動によって筋が引き延ばされて起こる伸張反射的な活動ではなく、中枢神経系に存在する歩行の神経回路網の活動の結果であると考えられている (図 7.3)。しかしながら、本研究で腕振りには直接関与しない橈側手根屈筋を研究対象としており、今回の FCR の皮質脊髄路と H 反射経路の興奮性変化を直接腕振りの制御と関連付けるのは難しい。

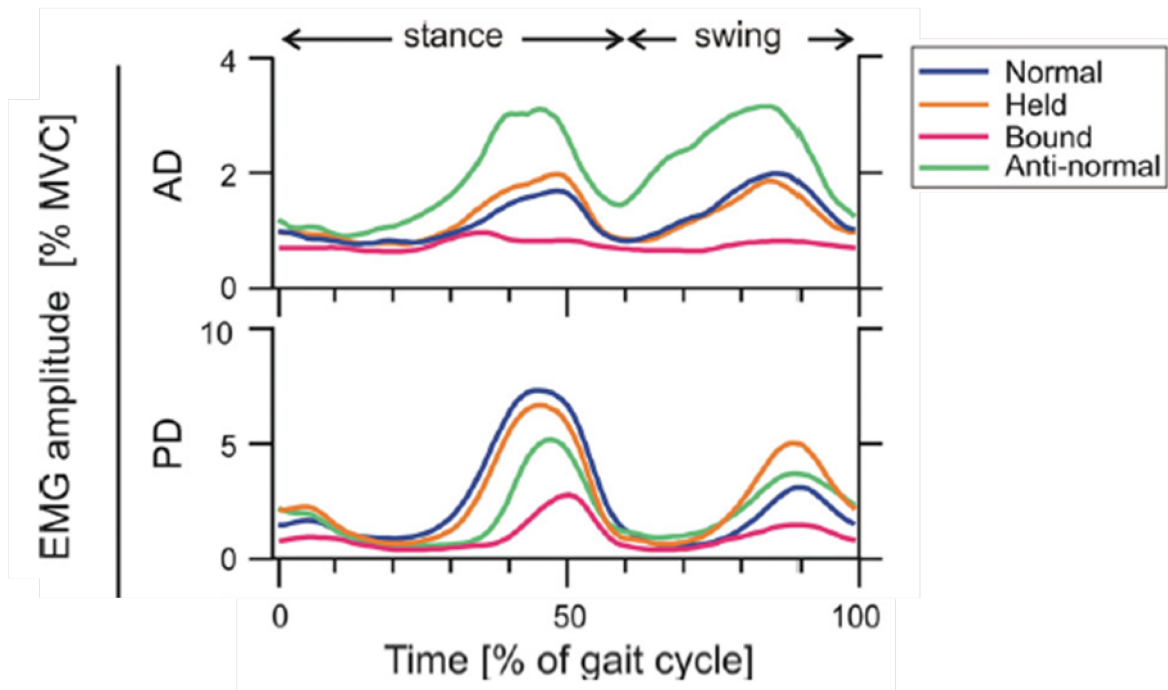


図 7.3 トレッドミル歩行中の三角筋前部線維 (AD) と後部線維 (PD) の活動パターン. **Normal** : Instruction なしの歩行. **Held** : 意識的に腕振りを行わない歩行. **Bound** : 固定具によって体幹に上肢を固定した条件での歩行. **Anti-normal** : 通常歩行とは逆位相での腕振りを伴う歩行 (ナンバ歩行).

2つ目に考えられるのは、四足動物における歩行中の前肢運動制御との関連だ. 今回のステップング課題においてPhase1 から 6 の位相分けは同側脚を基準としているため, Phase1 からPhase3 は“前肢の遊脚期”, Phase4 からPhase6 は“前肢の立脚期”と想定できる. 歩行中のネコ (Yamaguchi, 1992) やウマ (Harrison et al., 2012) の前肢の筋活動について調べた研究では, 前肢の接地直前, すなわち本研究でいうところのPhase3 で, 橈側手根屈筋の筋活動が高まる事が報告されている. この時のFCRの活動は前肢接地時における手部の減速 (緩衝) と手関節の安定性を高める機能があると考えられている (Harrison et al., 2012). 加えて, 四足動物の前肢は, 前進する限り, 必ず後肢よりも進行方向に対して前方方向に接地する. その為, 転倒やスリップなどの危険回避の観点から, 前肢の接地位置制御は重要であると考えられる. これらの事から, Phase2-3 においてFCR MEP が促通した事は, 四足歩行における前肢接地に関連した前肢接地位置の調節や手関節の安定性向上と関連があるかもしれない. また, 橈側手根屈筋は, 手関節を掌屈させる機能から, サルのように掌を地面つけて歩行を行う動物において, 下肢における足関節底屈筋, すなわちヒラメ筋もしくは腓腹筋と似た働きを持つ可能性がある. この仮定に立つと, 四足歩行において前肢の立脚期間中,

橈側手根屈筋は抗重力筋的な活動をすることになる。ヒトにおいて抗重力筋の一つであるヒラメ筋 H反射は立脚期で大きく遊脚期で小さい (Capaday and Stein, 1986; 1987; Kamibayashi et al., 2010)。Phase6 において橈側手根屈筋H反射経路の興奮性が他の位相に比べて高まったことは、橈側手根屈筋の抗重力筋的な機能の一端を表しているのではないだろうか。しかしながら、ウマもネコも掌つけて歩行を行わないため、先行研究では立脚期における顕著な橈側手根屈筋の活動は観察されていない (Yamaguchi, 1992 ; Harrison et al., 2012) ⁴。事実、第三指の爪先のみ接地するウマ歩行時の生体力学計測においては、浅指屈筋と深指屈筋が立脚期間中の体重支持に重要な役割を持つとされている (Harrison et al., 2012)。そのため、ヒトにつながる四足動物において橈側手根屈筋が抗重力筋的振る舞いを見せるのかどうかは不明である。

以上のように、随意ステップング中の上肢皮質脊髓路および H 反射経路の興奮性変化と腕振りや四足歩行における前肢制御を関連付けるためにはさらなる研究が必要である。

7.2 下肢ステップングの体性感覚情報が上肢運動制御機構に対する影響

下肢ステップング運動によって発生した体性感覚情報が上肢運動制御機構に対して及ぼす影響について第 5 章で皮質脊髓路には影響力は乏しく、第 6 章では下肢からの体性感覚情報は上肢 H 反射経路の興奮性を抑制するが位相依存の振幅変化は作り出さない事を明らかとしている。そのため体性感覚情報が上肢の筋紡錘由来の脊髓反射経路に対して抑制性の効果を持つことが分かる。こうした H 反射の抑制は上肢を周期運動させている時のヒラメ筋においても観察されている (Frigon et al., 2004)。また、このヒラメ筋 H 反射は計測するヒラメ筋と同側上肢、対側上肢のみの周期運動でも誘発される事が示されている (Loadman and Zehr, 2007)。加えて一般的に下肢の歩行やペダリングと言った周期運動中の下肢 H 反射 (Capaday and Stein; 1986; 1987; Brooke et al., 1995; 1997ab; Kamibayashi et al., 2010; Knikou et al., 2011) だけでなく、下肢ペダリング運動中の上

⁴ ネコとウマの前肢構造：ネコとウマはサルとは異なり掌に相当する部位を地面につけた状態の立位姿勢を取らない。ネコの場合、地面に接地している部位は中手指関節から先であり、イヌも同様の骨格構造である。ウマ骨格構造はかなり特殊であり、地面に接地しているのは第三指の指先だけである。サルと同じように掌をつけて歩く哺乳動物としては、ネズミやクマが代表的である。

肢 H 反射 (Zehr et al., 2007) でも H 反射は抑制することが分かっている。こうした事はヒト脊髄において四肢のどれか一本でも周期的な運動を行ってれば、その周期運動によって発生した体性感覚情報によって全ての四肢の筋紡錘由来の脊髄反射経路の興奮性が抑制される可能性を示している。

こうした全般的な抑制はどのような機序で発生したのだろうか？本研究で下肢ステップング運動は上肢 H 反射を抑制したが、一方で上肢 MEP は促通 (随意ステップング) もしくは影響力を持たない (受動ステップング) であった。H 反射経路と皮質脊髄路は最終的な出力経路として脊髄運動ニューロンから出力先である筋への経路を共有している。そのため本研究の受動ステップング課題における MEP および H 反射の結果は、下肢からの体性感覚情報が上肢 H 反射経路の興奮性を Ia 群求心性線維終末におけるシナプス前抑制の機序を介して抑制している可能性が高い (図 7.4)。このシナプス前抑制のメカニズムは上肢ペダリング運動中のヒラメ筋 H 計測に対する皮膚神経 (総腓骨神経および腓腹神経) 刺激の促通, 抑制効果の検証からも想定されている (Frigon et al., 2004)。

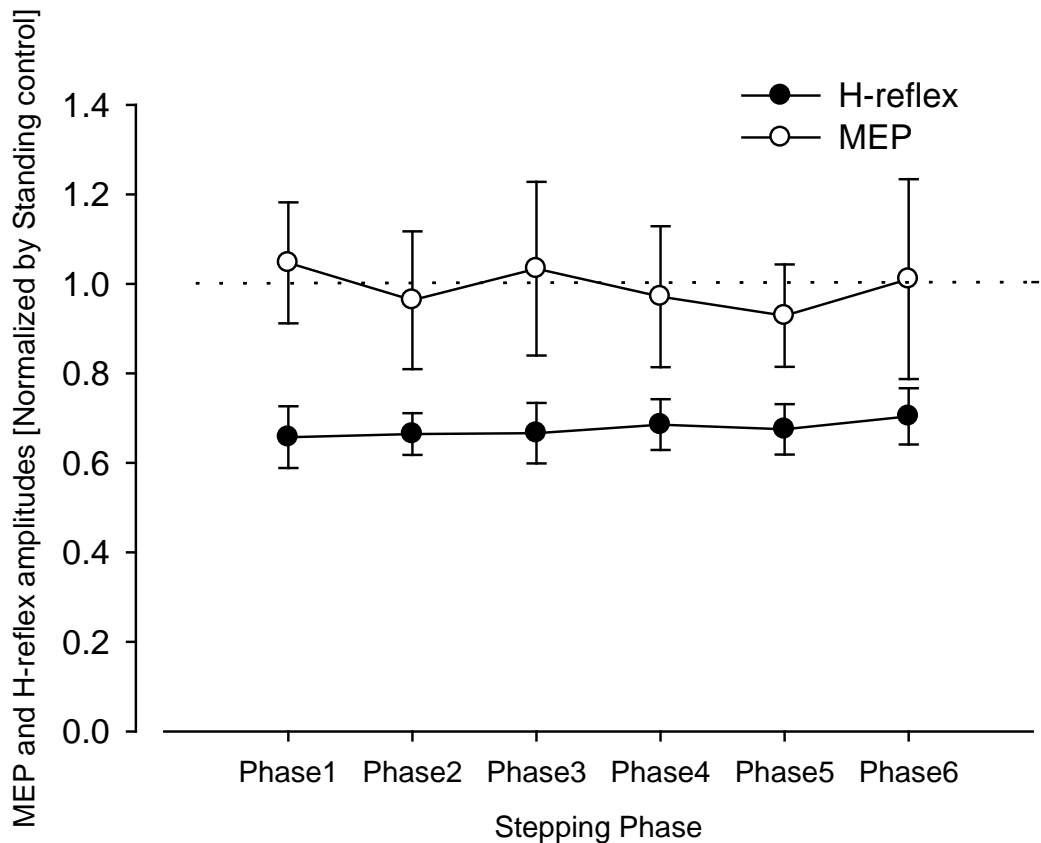


図 7.4 受動ステップング課題における運動誘発電位と H 反射の位相変化。

シナプス前抑制は、神経軸索終末からの神経伝達物質の放出を抑制する。言い換えるなら、シナプス前抑制はシナプス伝達における情報の発信側と受信側のうち、発信側の情報量を減弱させる。そのため、一般的には運動遂行において、阻害因子となり得る感覚情報を選択的に減じ、円滑な運動制御に貢献すると考えられており、事実、随意運動中、求心性線維に対するシナプス前抑制が強まる事が知られている (Seki et al., 2003)。そのため、下肢ステップング関連の体性感覚情報は上肢の運動制御において過剰な筋紡錘からの情報流入をシナプス前抑制によって抑える役割を担っていると考えられる。

それでは、どのような下肢からの体性感覚情報が上肢の H 反射経路に対して抑制をかけたのだろうか。下肢ステップング運動を行う時、股関節や膝関節運動に伴う筋伸張や皮膚の伸張、立脚相における腱張力などの体性感覚が発生する。こうした体性感覚情報は CPG の調節系として極めて重要な役割を持っている事がネコ (Hiebert et al., 1996; 1999) や新生児 (Pang and Yang, 2000) を対象とした研究からわかっており、股関節屈筋の伸長と荷重情報の減弱が立脚相から遊脚相への移行のトリガとなっていると考えられている。また、筋伸張情報や荷重情報は歩行中の脊髄反射の変調に対してそれぞれ異なる効果をもたらす事が知られている (Sakamoto et al., 2004; Nakajima et al.; 2008; 2011)。特に、Nakajima et al., (2011)は Lokomat を用いて FCR における H 反射をトレッドミル上での受動ステップング課題 (ground stepping) と空中に釣り上げての受動ステップング (air stepping) 課題とで、得られる H 反射振幅を調べたところ有意差がなかったことから、下肢ステップングに関連した荷重関連情報は FCR における H 反射の抑制に影響力を持たない事を主張している (Nakajima et al., 2011)。おそらく本研究における FCR H 反射の抑制もステップングに関連した荷重情報以外の体性感覚によって誘発された可能性が高い。しかしながら、どのような体性感覚情報が上肢 H 反射経路の抑制を引き起こすかはさらなる研究が必要である。

7.3 上肢神経制御機構に対する考えられうる修飾経路

図 7.4 に下肢ステップング中の上肢神経制御機構に対する修飾経路について模式的にまとめた図を示す。

受動ステップング課題における上肢神経制御機構に対する影響は H 反射経路のみにみられた。

特に受動ステップ中の FCR MEP が立位中の MEP と比較して変化しないことから下肢ステップに関連した体性感覚情報は上肢 H 反射経路を Ia 群求心性線維終末に対するシナプス前抑制の機序によって行われている事が示唆された(7.2 を参照). このようなシナプス前抑制は上肢(Zehr et al. 2007) または下肢 (Frigon et al., 2004) の安静肢において確認されており, 四肢の周期的な運動に特異的に表れるため CPG のを介して上肢のシナプス前抑制の機構が働くと考えられている. 即ち下肢の固有受容器から体性感覚情報が脊髓腰膨大に入り, そこから脊髓固有路の介在ニューロンを介して頸膨大に至りシナプス前抑制の機序を働かせるという考えである (図 7.5). Reed and Magnuson, (2013)はラット脊髓の頸膨大 (C5-C7) に存在する胸髄 (T9) 前側索電気刺激に反応するニューロン群が腰髄 (L2, L5) 後根の電気刺激にも反応して活動電位を持つ事を示している. 前側索は腰髄と頸髄をつなぐ脊髓固有路を有している事が知られており (Pinco and Lev-Tov, 1994), この事は下肢からの体性感覚情報が頸髄の神経活動に対して脊髓固有路を介して影響する事を直接的に示している. 本研究における体性感覚情報の伝達経路も脊髓固有路を介している可能性が推測できる.

随意ステップ課題にみられた FCR MEP および H 反射の位相依存変化については 7.1 で述べたように位相ごとに検討を行う必要があり, 立脚中期から後期にかけては下肢ステップの随意指令は皮質脊髓路の興奮性を皮質レベルで促通し, 遊脚後期は皮質での興奮性促通に加えて脊髓レベルでの随意指令の貢献が考えられる. 先行研究においても下肢運動中の上肢 MEP の促通について皮質興奮性が一部で関与していると考えられている (Barthelemy and Nielsen 2010). これはトレッドミル歩行中に三角筋後部線維における短間隔皮質内抑制 (SICI) の抑制が上肢が最も前方に振られた時と最も後方に振られた時にみられる事を根拠としている. 本研究における立脚中期から後期にかけての MEP の促通は SICI に対して下肢への随意指令が抑制性に作用したことによる錐体路細胞の脱抑制に起因すると推測できる. また, 遊脚後期の促通に関しては皮質での脱抑制に加えて脊髓での興奮性変化が考えられる. この脊髓レベルでの変化について, 2 つの修飾経路が考えられる. 1 つ目は頸部 CPG から脊髓運動ニューロンに投射する経路である. CPG は基本的な四肢の筋活動パターンを作り出す神経回路網であるため, 筋への最終出力を行う運動ニューロンが CPG の影響を受けて興奮性を変化させている可能性が存在する. もう一つの経路としては, 頸部

CPG の活動が Ia 群求心性線維終末のシナプス前抑制に対し抑制的に投射し, 結果として H 反射経路の脱抑制を誘発する経路だ. これまでの研究では一般的に CPG は Ia 群求心性線維に対するシナプス前抑制に影響を及ぼすことが言われてきた (Gossard, 1996). これは fictive locomotion 中の除脳ネコの腰髄 L2 の細胞内記録からの結論であり, 位相によって Ia 群求心性線維の脱分極が変化することも確認されている. そのため, 本研究における遊脚後期における FCR H 反射の促通はシナプス前抑制が頸部 CPG の影響を受けて抑制され, H 反射経路としては脱抑制された可能性が考えられる. しかしながら, 先述のように CPG は運動ニューロンに対しても投射しており, 随意ステッピング中の H 反射の位相依存変化がどちらの原因に起因するのかは今回判別することは難しい.

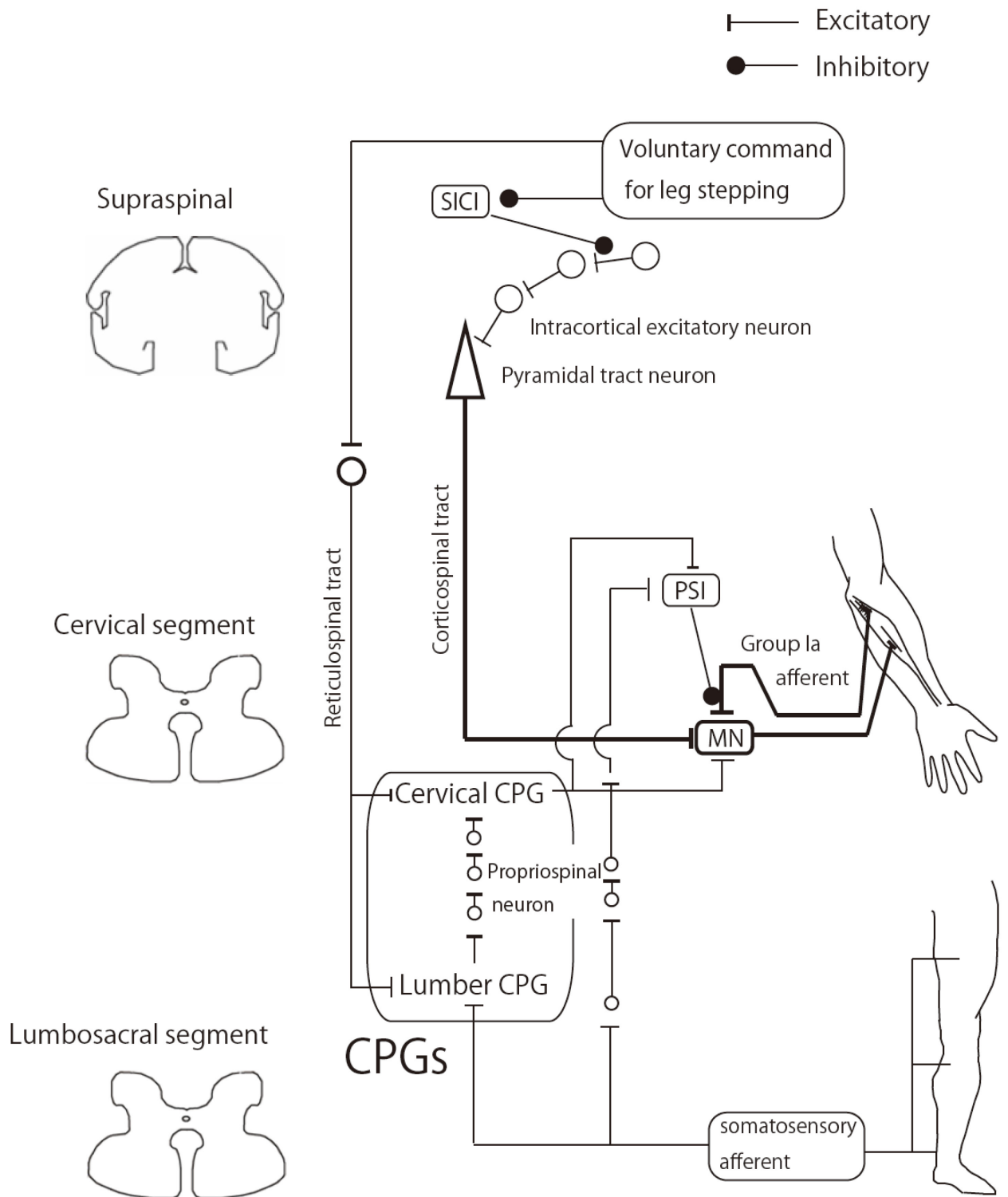


図 7.5 想定される上肢皮質脊髄路および H 反射経路に対する下肢ステッピングの修飾経路。
MN : 運動ニューロン. PSI : シナプス前抑制.

また、どのようにして下肢ステッピングの随意指令が頸部 CPG を駆動させるかについても 2 通り想定できる。一つは頸髄-腰髄間に存在する脊髄固有路を介し腰髄 CPG の活動に応じた頸髄 CPG

の活動が誘発された可能性である。この経路はラット脊髄において、胸髄 (T3) 以下の脊髄に対してセロトニンを添加し、腰髄において fictive locomotion を誘発した際に、腰髄前根 (L2) の fictive locomotion の活動電位に同調した頸髄前根 (C8) での fictive locomotion 的な活動が報告されていることからその存在が確認されている (Juvin et al. 2005)。しかしながら、CPG は一般的に下肢からの体性感覚情報のみでも駆動可能であり (Gerasimenko et al. 2010)、脊髄固有路を介した腰部 CPG から頸部 CPG への投射を想定するならば、受動ステップング時においても FCR H 反射の遊脚後期における脱抑制がみられなければならない。近年において、網様体脊髄路を構成する延髄網様体のニューロンの中に頸髄と腰髄の両方に投射を行うものがある事が報告された (Reed et al., 2008)。下肢ステップングの随意指令がこのニューロンを経由しているとする FCR H 反射の位相依存変化が随意ステップング中のみに認められたことに対する説明ができる。しかしながら、腰髄と頸髄をつなぐ脊髄固有路がヒトにおいては存在しないとは考えにくく、受動ステップングでは十分にこの経路を動員できなかった可能性は残る。

以上をまとめると下肢ステップング運動中の上肢神経制御機構は以下の修飾経路を通して上肢を支配する中枢神経機構の興奮性を調整していると推測できる。

- i. 下肢からのステップングに関連した体性感覚情報が脊髄固有路を介する事によって Ia 群求心性線維終末のシナプス前抑制の機序を働かせる。
- ii. 下肢ステップングの随意指令は一次運動野においてステップングの位相に応じた上肢の SICI を抑制を行い、皮質脊髄路興奮性を脱抑制させる
- iii. 下肢ステップングの随意指令は網様体脊髄路を介して頸髄と腰髄にある CPG に投射し、頸部 CPG の活動によって FCR を支配する H 反射経路の興奮性調節が行われる。

しかしながら、これらの推測を確定するためには更なる検討が必要である。

7.4 機能的意義

本研究は下肢ステッピングの随意指令と体性感覚情報が前腕を支配する皮質脊髄路と H 反射経路（伸張反射経路）の興奮性にそれぞれ異なる影響を及ぼすことを明らかとした。この事は上肢-下肢間の機能的連関を利用したリハビリテーションに応用可能性を示唆する。

リハビリテーションの現場において、脳卒中や脊髄損傷者にしばしばみられるのが痙性である。痙性は神経生理学領域において、相動的伸張反射の病的亢進状態と定義されており、高度のものになると残存する随意運動を障害したり、疼痛などの自覚症状を引き起こすこともあるため、痙性の予後コントロールは重要な課題であるといわれている（船瀬と東，2003）。リハビリテーションの現場において痙性は転倒などにつながるため、痙性の治療にはストレッチングや装具や副子，さらには薬理的なアプローチなどが用いられている（中村 2005）。本研究の結果は、受動的な周期運動が運動肢以外の四肢の反射を抑えることがわかった。このことから痙性の強い患者に対して、痙性が出ていない肢を周期的に動かすリハビリテーションとして応用することができ、例えば随意運動を行うことが困難な患者に対しては他動的周期運動により痙性を減少させることができると考えられる。また、これらの効果にトレーニング効果が生じるのであれば、神経リハビリテーションとして定着する可能性がある。最近、Javan and Zehr は、上肢ペダリング運動を行うことにより 30 分程度、ヒラメ筋 H 反射振幅が減弱することを報告した（Javan and Zehr, 2008）。彼らは、これらの現象を短期間の可塑的变化として痙性減弱への神経リハビリテーションへの応用を示唆しているが、他動的な周期運動でこれらの現象、とくに肢を跨いだ髓節間においてこの効果が観察できれば、随意運動の困難な患者に対するリハビリテーションへと応用可能である。将来的に、これらの痙性を抑制するトレーニング効果が一般化すれば、疼痛や転倒のリスクの少ない新しいリハビリテーション法の開発ができるものと考えられる。

また、本研究において上肢を支配する脊髄神経回路網の興奮性が下肢への随意指令によって位相依存的に変化することが示された。この時の皮質脊髄路の興奮性変化パターンは通常歩行中に見られる腕振りの筋活動パターンに似ている（Ballesteros et al., 1965; Kuhtz-Buschbeck and Jing, 2012）。今回は下肢運動による頸髄への効果について知見を得たが、第 7 章 3 項で示したように、頸髄と腰髄の両方に対して投射を行う網様体脊髄路を仮定すると、上肢運動による腰髄への効果を

期待する事ができる。事実 Kawashima et al.,(2008)は脊髄損傷患者において腕振り運動によって受動的な正弦波状の下肢運動における下肢筋活動が高まり、かつその活動パターンがより明確化する事を報告している。近年の歩行リハビリテーションにおいて免荷式歩行トレーニング(BWSTT)のようなヒトの歩行メカニズムを受動運動などの方法によって賦活し繰り返しの訓練によって脊髄の可塑的变化を誘導する訓練方法が考案されている。このような訓練においてはいかに歩行の神経メカニズムを上手に賦活させられるかが重要であり、そのため歩行訓練における上肢-下肢間の神経連絡を利用した訓練が今後の歩行リハビリテーションの発展に貢献できるものであると考えられる。

8 結論

本研究では下肢ステップング中の上肢運動の神経制御機構の興奮性変化について、随意ステップング課題と受動ステップング課題を用いて、両課題中の橈側手根屈筋（FCR）MEPとH反射の課題依存および位相依存変化について検討を行った。また実験に際し、磁気刺激コイル定位システムの開発を行い歩行のような動的運動課題中も精度良く経頭蓋的磁気刺激（TMS）を行える様にした。その結果、

- 1). 下肢ステップングに関連した体性感覚情報はシナプス前抑制の機序を介して上肢H反射興奮性を抑制しているが皮質脊髄路の対しては影響を及ぼさない。
- 2). 下肢ステップングの随意指令は上肢皮質脊髄路およびH反射経路の位相依存の興奮性変化の生成に貢献する。

という結論を得た。また、下肢の周期運動によって筋紡錘由来の上肢脊髄反射の興奮性が減弱した事は、将来的にはこのことを利用した、痙性減弱への神経リハビリテーション法の開発や下肢運動を利用した脊髄損傷後の上肢-下肢間の残存機能検査への展開の可能性が示唆される。また随意下肢ステップング課題において上肢皮質脊髄路およびH反射経路に位相依存的な変化がみられた事は将来上肢運動を組み合わせた歩行機能再獲得の訓練手法の開発につながる可能性がある。

9 Publication

< 学術論文 >

1. 喜多村 拓, 八重嶋 克俊, 山本 紳一郎, 中澤 公孝, 河島 則天, “歩行運動中の経頭蓋的磁気刺激を高精度で実現するための刺激コイル定位システムの開発”, ライフサポート, in press
2. Toshiki Tazoe, Takashi Endoh, Taku Kitamura, and Toru Ogata, “Polarity specific effects of transcranial direct current stimulation on interhemispheric inhibition.” PLOS ONE, in press
3. Yohei Masugi, Taku Kitamura, Kiyotaka Kamibayashi, Tetsuya Ogawa, Toru Ogata, Noritaka Kawashima, kimitaka Nakazawa, “Velocity-dependent suppression of the soleus H-reflex during robot-assisted passive stepping”, Neuroscience Letters, in press
4. Tsuyoshi Nakajima, Taku Kitamura, Kiyotaka Kamibayashi, Tomoyoshi Komiyama, E. Paul Zehr, Sandra R. Hundza, and Kimitaka Nakazawa, “Robotic-assisted stepping modulates monosynaptic reflexes in forearm muscles in the human.” J Neurophysiol.:106(4):1679-87, 2011
5. Azusa Uematsu, Hiroki Obata, Takashi Endoh, Taku Kitamura, Tibor Hortobágyi, Kimitaka Nakazawa, and Shuji Suzuki, “Asymmetrical modulation of corticospinal excitability in the contracting and resting contralateral wrist flexors during unilateral shortening, lengthening and isometric contractions.”, Exp Brain Res:206(1):59-69, 2010
6. Hisayoshi Ogata, Toru Ogata, Shinya Hoshikawa, Tetsuya Ogawa, Azusa Uematsu, Sakiko Saitou, Taku Kitamura, and Kimitaka Nakazawa, “Hypoventilation during passive leg movement in spinal cord-injured humans.”, Clin Auton Res:20(2):101-3, 2010
7. Hisayoshi Ogata, Toru Ogata, Shinya Hoshikawa, Azusa Uematsu, Tetsuya Ogawa, Sakiko Saitou, Taku Kitamura, Kimitaka Nakazawa, “Unusual blood pressure response during standing therapy in tetraplegic man”, Clin Auton Res:20(1):47-50, 2010

< 国際学会プロシーディングス >

1. Taku Kitamura, Katsutoshi Yaeshima, Shin-ichiro Yamamoto, and Noritaka Kawashima, “The precise adjustment of coil location for transcranial magnetic stimulation during dynamic motion.”, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.:2013: 3578-81, 2013
2. Taku Kitamura, Tsuyoshi Nakajima, Shin-ichiro Yamamoto, and Kimitaka Nakazawa, “Effect of sensory inputs on the motor evoked potentials in the wrist flexor muscle during the robotic passive stepping in humans.” Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.:2012: 3862-5, 2012

< 学会発表 >

口頭発表

1. 喜多村 拓, 一寸木 洋平, 八重嶋 克俊, 山本 紳一郎, 中澤 公孝, 河島 則天, “下肢ス

テッピング運動の随意指令と上肢皮質脊髄路興奮性との関係”, ライフサポートフロンティア, 2014年3月

2. 喜多村 拓, 八重嶋 克俊, 山本 紳一郎, 中澤 公孝, 河島 則天, “歩行運動中の運動誘発電位を高精度で計測可能にする磁気刺激コイル定位システムの構築”, 生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会 2013, 2013年9月
3. 喜多村 拓, 上林 清隆, 小川 哲也, 河島 則天, 山本 紳一郎, 中澤 公孝, “歩行後に見られるヒラメ筋H反射興奮性の短期的抑制”, 第41回日本臨床神経生理学学会, 2011年11月
4. 中島 剛, 上林 清隆, 喜多村 拓, 小宮山 伴与志, 中澤 公孝, “受動歩行時における上肢H反射経路の興奮性動態について”, 第38回日本臨床神経生理学学会, 2008年11月
5. 中島 剛, 上林 清隆, 喜多村 拓, 赤居 正美, 山本 紳一郎, 中澤 公孝, “歩行時の末梢感覚入力の手関節屈筋H反射に与える影響”, 第47回日本生体医工学会, 2008年5月
6. 喜多村 拓, 中島 剛, 上林 清孝, 山本 紳一郎, 中澤 公孝, 赤居 正美, “手関節屈筋H-反射に対する受動ステッピングの影響”, 第20回 バイオエンジニアリング講演会, 2008年1月

ポスター発表

1. Yohei Masugi, Taku Kitamura, Tetsuya Ogawa, Noritaka Kawashima, and Kimitaka Nakazawa, “Effect of stepping velocity on the soleus H-reflex during robotically guided passive stepping in human” 8th World Congress for NeuroRehabilitation, April, 2014
2. Taku Kitamura, Yohei Masugi, Shin-ichiro Yamamoto, and Kimitaka Nakazawa, “Phase modulation of corticospinal excitability for forearm muscle during voluntary leg stepping.”, The International Society for Posture and Gait Research 2013, June, 2013
(備考 : Aftab Patla Research Innovation Awards (Basic science) 受賞)
3. Yohei Masugi, Taku Kitamura, Tetsuya Ogawa, Noritaka Kawashima, and Kimitaka Nakazawa, “Soleus H-reflex is suppressed during unilaterally hip and/or knee passive movements in human.”, The International Society for Posture and Gait Research 2013, June, 2013
4. Cyntia Duc, Patrick Salvia, Taku Kitamura, Pascal Faugières, Véronique Feipel, and Kamiar Aminian, “Evaluation of cervical spine mobility using inertial sensors.”, International society of biomechanics 2011, July, 2011
5. Kiyotaka Kamibayashi, Tsuyoshi Nakajima, Tetsuya Ogawa, Taku Kitamura, Masami Akai, Yoshiyuki Sankai, and Kimitaka Nakazawa, “Effects of the stepping speed on the excitability of the corticospinal tract and H-reflex pathway during robot-assisted passive stepping in humans”, Society for Neuroscience 2009, October, 2009
6. Taku Kitamura, Tsuyoshi Nakajima, Kiyotaka Kamibayashi, Shin-Ichiro Yamamoto, Masami Akai, and Kimitaka Nakazawa, “Effect of passive stepping on the H-reflex in the wrist flexor”, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2009, September, 2009

7. Tsuyoshi Nakajima, Kiyotaka Kamibayashi, Taku Kitamura, Tomoyoshi Komiyama, and Kimitaka Nakazawa, “Walking-related afferent feedback from the leg induces short-term plasticity of upper limb spinal monosynaptic reflex pathways in humans”, 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, July, 2009

参考文献

- [1]. **Akazawa K, Aldridge JW, Steeves JD, and Stein RB.** Modulation of stretch reflexes during locomotion in the mesencephalic cat. *J Physiol* 329: 553-567, 1982.
- [2]. **Amemiya M and Yamaguchi T.** Fictive locomotion of the forelimb evoked by stimulation of the mesencephalic locomotor region in the decerebrate cat. *Neurosci Lett* 50: 91-96, 1984.
- [3]. **Andersen P, Hagan PJ, Phillips CG, and Powell TP.** Mapping by microstimulation of overlapping projections from area 4 to motor units of the baboon's hand. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 188: 31-36, 1975.
- [4]. **Asanuma H.** The pyramidal tract. In: *Handbook of physiology: Section 1. The nervous system*, edited by Brokks VB. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1981, p. 703-733.
- [5]. **Baldissera F, Borroni P, Cavallari P, and Cerri G.** Excitability changes in human corticospinal projections to forearm muscles during voluntary movement of ipsilateral foot. *J Physiol* 539: 903-911, 2002.
- [6]. **Baldissera F, Cavallari P, Fournier E, Pierrot-Deseilligny E, and Shindo M.** Evidence for mutual inhibition of opposite Ia interneurons in the human upper limb. *Exp Brain Res* 66: 106-114, 1987.
- [7]. **Ballesteros ML, Buchthal F, and Rosenfalck P.** The Pattern of Muscular Activity During the Arm Swing of Natural Walking. *Acta Physiol Scand* 63: 296-310, 1965.
- [8]. **Barker AT, Jalinous R, and Freeston IL.** Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1: 1106-1107, 1985.
- [9]. **Barthelemy D and Nielsen JB.** Corticospinal contribution to arm muscle activity during human walking. *J Physiol* 588: 967-979, 2010.
- [10]. **Beloozerova IN and Sirota MG.** The role of the motor cortex in the control of vigour of locomotor movements in the cat. *J Physiol* 461: 27-46, 1993.
- [11]. **Beloozerova IN and Sirota MG.** The role of the motor cortex in the control of accuracy of locomotor movements in the cat. *J Physiol* 461: 1-25, 1993.
- [12]. **Bem T, Gorska T, Majczynski H, and Zmyslowski W.** Different patterns of fore-hindlimb coordination during overground locomotion in cats with ventral and lateral spinal lesions. *Exp Brain Res* 104: 70-80, 1995.
- [13]. **Brooke JD, Cheng J, Collins DF, McIlroy WE, Misiaszak JE, and Staines WR.** Sensori-sensory afferent conditioning with leg movement: gain control in spinal reflex and ascending paths. *Prog Neurobiol* 51: 393-421, 1997.
- [14]. **Brooke JD, Cheng J, Misiaszek JE, and Lafferty K.** Amplitude modulation of the soleus H reflex in the human during active and passive stepping movements. *J Neurophysiol* 73: 102-111, 1995.
- [15]. **Brooke JD, McIlroy WE, Miklic M, Staines WR, Misiaszek JE, Peritore G, and Angerilli P.** Modulation of H reflexes in human tibialis anterior muscle with passive

- movement. *Brain Res* 766: 236-239, 1997.
- [16]. **Brown TG**. The Intrinsic Factors in the Act of Progression in the Mammal. *Proc R Soc London Ser B* 84: 308-319, 1911.
- [17]. **Brown TG**. The Factors in Rhythmic Activity of the Nervous System. *Proc R Soc London Ser B* 85: 278-289, 1912.
- [18]. **Brustein E and Rossignol S**. Recovery of locomotion after ventral and ventrolateral spinal lesions in the cat. I. Deficits and adaptive mechanisms. *J Neurophysiol* 80: 1245-1267, 1998.
- [19]. **Burke RE**. The use of state-dependent modulation of spinal reflexes as a tool to investigate the organization of spinal interneurons. *Exp Brain Res* 128: 263-277, 1999.
- [20]. **Capaday C**. Neurophysiological methods for studies of the motor system in freely moving human subjects. *J Neurosci Methods* 74: 201-218, 1997.
- [21]. **Capaday C and Stein RB**. Amplitude modulation of the soleus H-reflex in the human during walking and standing. *J Neurosci* 6: 1308-1313, 1986.
- [22]. **Capaday C and Stein RB**. Difference in the amplitude of the human soleus H-reflex during walking and running. *J Physiol* 392: 513-522, 1987.
- [23]. **Carroll TJ, Baldwin ER, Collins DF, and Zehr EP**. Corticospinal excitability is lower during rhythmic arm movement than during tonic contraction. *J Neurophysiol* 95: 914-921, 2006.
- [24]. **Chandler SH, Baker LL, and Goldberg LJ**. Characterization of synaptic potentials in hindlimb extensor motoneurons during L-DOPA-induced fictive locomotion in acute and chronic spinal cats. *Brain Res* 303: 91-100, 1984.
- [25]. **Collins SH, Adamczyk PG, and Kuo AD**. Dynamic arm swinging in human walking. *Proc Biol Sci* 276: 3679-3688, 2009.
- [26]. **Colombo G, Wirz M, and Dietz V**. Driven gait orthosis for improvement of locomotor training in paraplegic patients. *Spinal Cord* 39: 252-255, 2001.
- [27]. **Cowley KC and Schmidt BJ**. Regional distribution of the locomotor pattern-generating network in the neonatal rat spinal cord. *J Neurophysiol* 77: 247-259, 1997.
- [28]. **Crone C, Hultborn H, Mazieres L, Morin C, Nielsen J, and Pierrot-Deseilligny E**. Sensitivity of monosynaptic test reflexes to facilitation and inhibition as a function of the test reflex size: a study in man and the cat. *Exp Brain Res* 81: 35-45, 1990.
- [29]. **Day BL, Marsden CD, Obeso JA, and Rothwell JC**. Reciprocal inhibition between the muscles of the human forearm. *J Physiol* 349: 519-534, 1984.
- [30]. **de Ruyter GC, Hundza SR, and Zehr EP**. Phase-dependent modulation of soleus H-reflex amplitude induced by rhythmic arm cycling. *Neurosci Lett* 475: 7-11, 2010.
- [31]. **Delwaide PJ and Toulouse P**. Facilitation of monosynaptic reflexes by voluntary contraction of muscle in remote parts of the body. Mechanisms involved in the

- Jendrassik Manoeuvre. *Brain* 104: 701-709, 1981.
- [32]. **Devanne H, Laavoie BA, and Capaday C.** Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 114: 329-338, 1997.
- [33]. **Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA, and Rothwell JC.** The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 115: 255-266, 2004.
- [34]. **Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, and Rothwell JC.** Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *J Physiol* 502: 625-633, 1998.
- [35]. **Dietz V.** Do human bipeds use quadrupedal coordination? *TRENDS in Neurosciences* 25: 462-467, 2002.
- [36]. **Dietz V, Fouad K, and Bastiaanse CM.** Neuronal coordination of arm and leg movements during human locomotion. *Eur J Neurosci* 14: 1906-1914, 2001.
- [37]. **Dietz V and Harkema SJ.** Locomotor activity in spinal cord-injured persons. *J Appl Physiol* 96: 1954-1960, 2004.
- [38]. **Duysens J, Tax AA, Nawijn S, Berger W, Prokop T, and Altenmuller E.** Gating of sensation and evoked potentials following foot stimulation during human gait. *Exp Brain Res* 105: 423-431, 1995.
- [39]. **Eidelberg E, Walden JG, and Nguyen LH.** Locomotor control in macaque monkeys. *Brain* 104: 647-663, 1981.
- [40]. **Fedirchuk B, Nielsen J, Petersen N, and Hultborn H.** Pharmacologically evoked fictive motor patterns in the acutely spinalized marmoset monkey (*Callithrix jacchus*). *Exp Brain Res* 122: 351-361, 1998.
- [41]. **Ferris DP, Aagaard P, Simonsen EB, Farley CT, and Dyhre-Poulsen P.** Soleus H-reflex gain in humans walking and running under simulated reduced gravity. *J Physiol* 530: 167-180, 2001.
- [42]. **Ferris DP, Huang HJ, and Kao PC.** Moving the arms to activate the legs. *Exerc Sport Sci Rev* 34: 113-120, 2006.
- [43]. **Floeter MK, Sholomenko GN, Gossard JP, and Burke RE.** Disynaptic excitation from the medial longitudinal fasciculus to lumbosacral motoneurons: modulation by repetitive activation, descending pathways, and locomotion. *Exp Brain Res* 92: 407-419, 1993.
- [44]. **Forsberg H and Grillner S.** The locomotion of the acute spinal cat injected with clonidine i.v. *Brain Res* 50: 184-186, 1973.
- [45]. **Frigon A, Collins DF, and Zehr EP.** Effect of Rhythmic Arm Movement on Reflexes in the Legs: Modulation of Soleus H-Reflexes and Somatosensory Conditioning. *J Neurophysiol* 91: 1516-1523, 2004.
- [46]. **Fukushima Y, Yamashita N, and Shimada Y.** Facilitation of H-reflex by

- homonymous Ia-afferent fibers in man. *J Neurophysiol* 48: 1079-1088, 1982.
- [47]. **Gerasimenko Y, Gorodnichev R, Machueva E, Pivovarova E, Semyenov D, Savochin A, Roy RR, and Edgerton VR.** Novel and direct access to the human locomotor spinal circuitry. *J Neurosci* 30: 3700-3708, 2010.
- [48]. **Gossard JP.** Control of transmission in muscle group IA afferents during fictive locomotion in the cat. *J Neurophysiol* 76: 4104-4112, 1996.
- [49]. **Gossard JP, Brownstone RM, Barajon I, and Hultborn H.** Transmission in a locomotor-related group Ib pathway from hindlimb extensor muscles in the cat. *Exp Brain Res* 98: 213-228, 1994.
- [50]. **Grillner S.** Neurobiological Bases of Rhythmic Motor Acts in Vertebrates. *Science* 228: 143-149, 1985.
- [51]. **Haridas C and Zehr EP.** Coordinated interlimb compensatory responses to electrical stimulation of cutaneous nerves in the hand and foot during walking. *J Neurophysiol* 90: 2850-2861, 2003.
- [52]. **Harrison SM, Whitton RC, King M, Haussler KK, Kawcak CE, Stover SM, and Pandy MG.** Forelimb muscle activity during equine locomotion. *J Exp Biol* 215: 2980-2991, 2012.
- [53]. **Hiebert GW and Pearson KG.** Contribution of sensory feedback to the generation of extensor activity during walking in the decerebrate Cat. *J Neurophysiol* 81: 758-770, 1999.
- [54]. **Hiebert GW, Whelan PJ, Prochazka A, and Pearson KG.** Contribution of hind limb flexor muscle afferents to the timing of phase transitions in the cat step cycle. *J Neurophysiol* 75: 1126-1137, 1996.
- [55]. **Hiraoka K and Iwata A.** Cyclic modulation of H-reflex depression in ipsilateral and contralateral soleus muscles during rhythmic arm swing. *Somatosens Mot Res* 23: 127-133, 2006.
- [56]. **Ivanenko YP, Poppele RE, and Lacquaniti F.** Spinal cord maps of spatiotemporal alpha-motoneuron activation in humans walking at different speeds. *J Neurophysiol* 95: 602-618, 2006.
- [57]. **Javan B and Zehr EP.** Short-term plasticity of spinal reflex excitability induced by rhythmic arm movement. *J Neurophysiol*, 2008.
- [58]. **Juvin L, Le Gal JP, Simmers J, and Morin D.** Cervicolumbar coordination in mammalian quadrupedal locomotion: role of spinal thoracic circuitry and limb sensory inputs. *J Neurosci* 32: 953-965, 2012.
- [59]. **Juvin L, Simmers J, and Morin D.** Propriospinal Circuitry Underlying Interlimb Coordination in Mammalian Quadrupedal Locomotion. *J Neurosci* 25: 6025-6035, 2005.
- [60]. **Kagamihara Y, Hayashi A, Masakado Y, and Kouno Y.** Long-loop reflex from arm afferents to remote muscles in normal man. *Exp Brain Res* 151: 136-144, 2003.

- [61]. **Kamibayashi K, Nakajima T, Fujita M, Takahashi M, Ogawa T, Akai M, and Nakazawa K.** Effect of sensory inputs on the soleus H-reflex amplitude during robotic passive stepping in humans. *Exp Brain Res* 202: 385-395, 2010.
- [62]. **Kamibayashi K, Nakajima T, Takahashi M, Akai M, and Nakazawa K.** Facilitation of corticospinal excitability in the tibialis anterior muscle during robot-assisted passive stepping in humans. *Eur J Neurosci* 30: 100-109, 2009.
- [63]. **Kamibayashi K, Nakajima T, Takahashi M, and Nakazawa K.** Changes in input-output relations in the corticospinal pathway to the lower limb muscles during robot-assisted passive stepping. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011: 4140-4144, 2011.
- [64]. **Kawashima N, Nozaki D, Abe MO, and Nakazawa K.** Shaping appropriate locomotive motor output through interlimb neural pathway within spinal cord in humans. *J Neurophysiol* 99: 2946-2955, 2008.
- [65]. **Knikou M, Hajela N, Mummidisetty CK, Xiao M, and Smith AC.** Soleus H-reflex phase-dependent modulation is preserved during stepping within a robotic exoskeleton. *Clin Neurophysiol* 122: 1396-1404, 2011.
- [66]. **Kuhtz-Buschbeck JP and Jing B.** Activity of upper limb muscles during human walking. *J Electromyogr Kinesiol* 22: 199-206, 2011.
- [67]. **Loadman PM and Zehr EP.** Rhythmic arm cycling produces a non-specific signal that suppresses Soleus H-reflex amplitude in stationary legs. *Exp Brain Res* 179: 199-208, 2007.
- [68]. **Loy DN, Magnuson DS, Zhang YP, Onifer SM, Mills MD, Cao QL, Darnall JB, Fajardo LC, Burke DA, and Whittemore SR.** Functional redundancy of ventral spinal locomotor pathways. *J Neurosci* 22: 315-323, 2002.
- [69]. **Loy DN, Talbott JF, Onifer SM, Mills MD, Burke DA, Dennison JB, Fajardo LC, Magnuson DS, and Whittemore SR.** Both dorsal and ventral spinal cord pathways contribute to overground locomotion in the adult rat. *Exp Neurol* 177: 575-580, 2002.
- [70]. **Miller S, Ruit JB, and Van Der Meche FG.** Reversal of sign of long spinal reflexes dependent on the phase of the step cycle in the high decerebrate cat. *Brain Res* 128: 447-459, 1977.
- [71]. **Miller S, Van Der Burg J, and Van Der Meche FGA.** Coordination of movements of the hindlimbs and forelimbs in different forms of locomotion in normal and decerebrate cats. *Brain Res* 91: 217-237, 1975.
- [72]. **Morin C, Katz R, Mazieres L, and Pierrot-Deseilligny E.** Comparison of soleus H reflex facilitation at the onset of soleus contractions produced voluntarily and during the stance phase of human gait. *Neurosci Lett* 33: 47-53, 1982.
- [73]. **Nakajima K, Maier MA, Kirkwood PA, and Lemon RN.** Striking differences in transmission of corticospinal excitation to upper limb motoneurons in two primate species. *J Neurophysiol* 84: 698-709, 2000.

- [74]. **Nakajima T, Kamibayashi K, Takahashi M, Komiyama T, Akai M, and Nakazawa K.** Load-related modulation of cutaneous reflexes in the tibialis anterior muscle during passive walking in humans. *Eur J Neurosci* 27: 1566-1576, 2008.
- [75]. **Nakajima T, Kitamura T, Kamibayashi K, Komiyama T, Zehr EP, Hundza SR, and Nakazawa K.** Robotic-assisted stepping modulates monosynaptic reflexes in forearm muscles in the human. *J Neurophysiol* 106: 1679-1687, 2011.
- [76]. **Nielsen J, Deuschl G, and Ballegaard M.** Task-related changes in the effect of magnetic brainstimulation on spinal neurones in man. *J Physiol* 471: 223-243, 1993.
- [77]. **Orsal D, Cabelguen JM, and Perret C.** Interlimb coordination during fictive locomotion in the thalamic cat. *Exp Brain Res* 82: 536-546, 1990.
- [78]. **Pang MYC and Yang JF.** The initiation of the swing phase in human infant stepping: importance of hip position and leg loading. *J Physiol* 528: 380-404, 2000.
- [79]. **Pereon Y, Genet R, and Guiheneuc P.** Facilitation of motor evoked potentials: timing of Jendrassik maneuver effects. *Muscle Nerve* 18: 1427-1432, 1995.
- [80]. **Petersen NT, Butler JE, Marchand-Pauvert V, Fisher R, Ledebt A, Pyndt HS, Hansen NL, and Nielsen JB.** Suppression of EMG activity by transcranial magnetic stimulation in human subjects during walking. *J Physiol* 537: 651-656, 2001.
- [81]. **Pinco M and Lev-Tov A.** Synaptic transmission between ventrolateral funiculus axons and lumbar motoneurons in the isolated spinal cord of the neonatal rat. *J Neurophysiol* 72: 2406-2419, 1994.
- [82]. **Pontzer H, Holloway JH, Raichlen DA, and Lieberman DE.** Control and function of arm swing in human walking and running. *J Exp Biol* 212: 523-534, 2009.
- [83]. **Reed WR and Magnuson DS.** Cervical response among ascending ventrolateral funiculus pathways of the neonatal rat. *Brain Res* 1491: 136-146, 2013.
- [84]. **Reed WR, Shum-Siu A, and Magnuson DS.** Reticulospinal pathways in the ventrolateral funiculus with terminations in the cervical and lumbar enlargements of the adult rat spinal cord. *Neuroscience* 151: 505-517, 2008.
- [85]. **Sakamoto M, Nakajima T, Wasaka T, Kida T, Nakata H, Endoh T, Nishihira H, and Komiyama T.** Load- and cadence-dependent modulation of somatosensory evoked potentials and Soleus H-reflexes during active leg pedaling in humans. *Brain Res* 1029: 272-285, 2004.
- [86]. **Sakamoto M, Tazoe T, Nakajima T, Endoh T, Shiozawa S, and Komiyama T.** Voluntary changes in leg cadence modulate arm cadence during simultaneous arm and leg cycling. *Exp Brain Res* 176: 188-192, 2007.
- [87]. **Sasada S, Tazoe T, Nakajima T, Zehr EP, and Komiyama T.** Effects of leg pedaling on early latency cutaneous reflexes in upper limb muscles. *J Neurophysiol* 104: 210-217, 2010.
- [88]. **Schomburg ED, Roesler J, and Meinck HM.** Phase-dependent transmission in the excitatory propriospinal reflex pathway from forelimb afferents to lumbar

- motoneurons during fictive locomotion. *Neurosci Lett* 4: 249-252, 1977.
- [89]. **Schubert M, Curt A, Jensen L, and Dietz V.** Corticospinal input in human gait: modulation of magnetically evoked motor responses. *Exp Brain Res* 115: 234-246, 1997.
- [90]. **Seki K, Perlmutter SI, and Fetz EE.** Sensory input to primate spinal cord is presynaptically inhibited during voluntary movement. *Nat Neurosci* 6: 1309-1316, 2003.
- [91]. **Sherrington CS.** Decerebrate Rigidity, and Reflex Coordination of Movements. *J Physiol* 22: 319-332, 1898.
- [92]. **Sherrington CS and Laslet EE.** Observations on some spinal reflexes and the interconnection of spinal segments. *J Physiol* 29: 58-96, 1903.
- [93]. **Shik ML, Orlovskii GN, and Severin FV.** Organization of locomotor synergism. *Biofizika* 11: 879-886, 1966.
- [94]. **Shik ML and Orlovsky GN.** Neurophysiology of locomotor automatism. *Physiol Rev* 56: 465-501, 1976.
- [95]. **Sidhu SK, Hoffman BW, Cresswell AG, and Carroll TJ.** Corticospinal contributions to lower limb muscle activity during cycling in humans. *J Neurophysiol*, 2011.
- [96]. **Simonsen EB and Dyhre-Poulsen P.** Amplitude of the human soleus H reflex during walking and running. *J Physiol* 515: 929-939, 1999.
- [97]. **Skinner RD, Adams RJ, and Rempel RS.** Responses of long descending propriospinal neurons to natural and electrical types of stimuli in cat. *Brain Res* 196: 387-403, 1980.
- [98]. **Tanaka R.** Reciprocal Ia inhibition during voluntary movements in man. *Exp Brain Res* 21: 529-540, 1974.
- [99]. **Tazoe T, Sakamoto M, Nakajima T, Endoh T, and Komiyama T.** Effects of remote muscle contraction on transcranial magnetic stimulation-induced motor evoked potentials and silent periods in humans. *Clin Neurophysiol* 118: 1204-1212, 2007.
- [100]. **Viala D and Vidal C.** Evidence for distinct spinal locomotion generators supplying respectively fore- and hindlimbs in the rabbit. *Brain Res* 155: 182-186, 1978.
- [101]. **Wassermann EM and Lisanby SH.** Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 112: 1367-1377, 2001.
- [102]. **Wernig A, Muller S, Nanassy A, and Cago E.** Laufband Therapy Based on Rules of Spinal Locomotion is Effective in Spinal Cord Injured Persons. *Eur J Neurosci* 7: 823-829, 1995.
- [103]. **Woolsey CN, Erickson TC, and Gilson WE.** Localization in somatic sensory and motor areas of human cerebral cortex as determined by direct recording of evoked potentials and electrical stimulation. *J Neurosurg* 51: 476-506, 1979.

- [104]. **Yamaguchi T.** Muscle activity during forelimb stepping in decerebrate cats. *Jpn J Physiol* 42: 489-499, 1992.
- [105]. **Yang JF and Whelan PJ.** Neural mechanisms that contribute to cyclical modulation of the soleus H-reflex in walking in humans. *Exp Brain Res* 95: 547-556, 1993.
- [106]. **Zehr EP and Duysens J.** Regulation of arm and leg movement during human locomotion. *Neuroscientist* 10: 347-361, 2004.
- [107]. **Zehr EP, Klimstra M, Johnson EA, and Carroll TJ.** Rhythmic leg cycling modulates forearm muscle H-reflex amplitude and corticospinal tract excitability. *Neurosci Lett* 419: 10-14, 2007.
- [108]. 笠井達哉 (2003). “運動誘発電位法”. 入門運動神経生理学～ヒトの運動の巧みさを探る～. 矢部京之助, 大築立志, 笠井達哉, 市村出版: 41-50.
- [109]. 河島則天, 緒方徹 (2013) “脊髄損傷後の歩行機能回復に向けた新しいビジョン—神経の再生・修復から機能回復まで—”, 脊髄外科, 27(2): 125-129
- [110]. 鯨井加代子, 鯨井隆 (2005) “二連発磁気刺激法”, 磁気刺激法の基礎と応用 第1版, 眞野行生, 辻貞俊, 医師薬出版, 50-52
- [111]. 中澤公孝, 河島則天 (2004). "立位歩行訓練による損傷脊髄機能最大化の試み." 脊椎脊髄 17(11): 1035-1041.0
- [112]. 中村隆一, 齊藤宏 (2000). 基礎運動学 第5版., 医歯薬出版株式会社
- [113]. 船瀬広三 (2003). 脊髄反射法. 入門運動神経生理学～ヒトの運動の巧みさを探る～. 矢部京之助, 大築立志, 笠井達哉. 東京, 市村出版: 60-72.
- [114]. ラタッシュ, M-L著. 笠井達哉, 道免和久 監訳 (2002) 運動神経生理学講義 大修館書
- [115]. 矢野 英雄 (1995). "対麻痺者の歩行補助装具." 整・災害 38: 521-528

図表目次

| | |
|--|----|
| 図 1.1 免荷式歩行トレーニングの訓練風景 (A) とロボット型自動歩行補助装置 Lokomat (B) | 4 |
| 図 1.2 CPG の Half center model の模式概念図 | 5 |
| 図 1.3 歩行研究における TMS コイルの固定方法の一例 | 9 |
| 図 1.4 TMS によって誘発される MEP の発現機序 (A), TES によって誘発される MEP の発現機序 (B), および短間隔皮質内抑制の概念図 (C) | 11 |
| 図 1.5 H 反射経路の模式図 (A) と H 反射の発現機序 (B), M 波の発現機序 (C), 及びシナプス前抑制の概念図 (D) | 14 |
| 図 1.6 H 反射経路の模式図 (A) と電気刺激強度を漸増させた時の H 反射波形の変化 (B), HM 動員曲線 | 15 |
| 図 2.1 脳幹・脊髄の歩行運動系と筋緊張制御系の模式図 | 17 |
| 図 2.2 ネコ, リスザル, マカクザル, ヒトにおける上肢筋を支配する運動ニューロンに対する随意指令の入力を表した模式図 | 18 |
| 図 2.3 トレッドミル歩行中 (A), 立位での腕振り中 (B), 座位中 (C) に右側頸骨神経を電気刺激した時の左側上腕三頭筋 (上段) と右側前頸骨筋 (下段) の筋電応答 | 20 |
| 図 2.4 ラット脊髄における頸髄-腰髄間の活動と前肢-後肢を支配する CPG 間の修飾経路の模式図 | 21 |
| 図 2.5 歩行中のヒラメ筋 H 反射 | 23 |
| 図 2.6 受動ステップング中のヒラメ筋 H 反射波形 | 24 |
| 図 2.7 受動ステップング中の橈側手根屈筋 H 反射のステップサイクルを通した変化 | 25 |
| 図 2.8 随意的な上肢ペダリング運動中のヒラメ筋 H 反射振幅の 1 周期を通した変化 | 26 |
| 図 2.9 トレッドミル歩行中の小指外転筋 (AD), 前頸骨筋 (TA), 内側腓腹筋 (GM) の運動誘発電位波形と筋電図記録 | 28 |
| 図 2.10 トレッドミル歩行中における Sub-threshold TMS による前頸骨筋活動の抑制 | 29 |
| 図 2.11 上肢の随意下肢ペダリング運動中の橈側手根屈筋 (FCR) から記録した運動誘発電位 (MEP) 波形 (A) と MEP 振幅値 (B), 一次運動野を TMS による刺激を行った時の H 反射振幅 (C) | 31 |
| 図 2.12 トレッドミル歩行中の三角筋後部線維における SICI の変動 | 32 |
| 図 2.13 Sub-threshold TMS によるトレッドミル歩行中の三角筋後部線維の筋活動の抑制 | 33 |
| 図 3.1 随意ステップングと受動ステップングによって中枢神経系に入力される神経活動の違い | 34 |
| 図 3.2 先行研究から予測される研究課題 2 および 3 の結果 | 36 |
| 図 4.1 経頭蓋的磁気刺激法 (TMS) の概念図 | 37 |
| 図 4.2 一次運動野の機能局在図 | 38 |
| 図 4.3 ヒヒの一次運動野に分布する錐体路細胞から脊髄運動ニューロンへの投射を表した模式図 | 39 |
| 図 4.4 一次運動野の様々な部位に対し TMS を行った時に得られる MEP 波形 (各部位 15 波形の | |

| | |
|---|----|
| 重ね書) | 40 |
| 図 4.5 システム構成図..... | 43 |
| 図 4.6 剛体マーカーから座標系を構築するためのベクトル \mathbf{v} および \mathbf{u} の定義..... | 43 |
| 図 4.7 回転行列の定義..... | 44 |
| 図 4.8 頭部座標系と絶対座標系との傾きを表す回転行列の計算方法①..... | 45 |
| 図 4.9 頭部座標系と絶対座標系との傾きを表す回転行列の計算方法②..... | 46 |
| 図 4.10 システムフローチャート | 47 |
| 図 4.11 頭部座標系における計測座標系原点までの位置ベクトル \mathbf{d} の定義 | 49 |
| 図 4.12 計測座標系における刺激中心の座標ベクトル \mathbf{P}^* の定義..... | 50 |
| 図 4.13 国際 10-20 法による脳波電極の貼付位置名称 | 52 |
| 図 4.14 トレッドミル歩行中の TMS コイル座標..... | 55 |
| 図 4.15 トレッドミル歩行中の TMS コイル定位の分散 (内外側方向) | 55 |
| 図 4.16 トレッドミル歩行中の TMS コイル定位の分散 (前後側方向) | 56 |
| 図 4.17 トレッドミル歩行中の TMS コイル定位の標的からの距離..... | 56 |
| 図 5.1 実験セットアップ | 59 |
| 図 5.2 EMG 記録を行った筋の解剖学的位置..... | 60 |
| 図 5.3 一歩行周期における EMG および関節角度変化 | 64 |
| 図 5.4 各筋における BGEMG | 65 |
| 図 5.5 ステッピング課題中の MEP 波形の典型例 (n=1, 各位相 15 波形の重ね描き) と TMS 時の コイル座標 | 66 |
| 図 5.6 随意ステッピング課題中の MEP 振幅の変化パターンの個人データ (○) と平均±標準誤 差 (●, n=9) | 67 |
| 図 5.7 受動ステッピング課題中の MEP 振幅の変化パターンの個人データ (○) と平均±標準誤 差 (●, n=9) | 68 |
| 図 6.1 実験セットアップ | 72 |
| 図 6.2 正中神経電気刺激 | 74 |
| 図 6.3 一歩行周期における EMG および関節角度変化..... | 76 |
| 図 6.4 各筋における BGEMG | 77 |
| 図 6.5 ステッピング課題中の H 反射波形の典型例..... | 79 |
| 図 6.6 随意ステッピング課題中の H 反射振幅の変化パターンの個人データ (○) と平均±標準誤 差 (●, n=9) | 80 |
| 図 6.7 受動ステッピング課題中の H 反射振幅の変化パターンの個人データ (○) と平均±標準誤 差 (●, n=9) | 80 |
| 図 7.1 第 5 章および第 6 章の実験結果のまとめ..... | 85 |
| 図 7.2 随意ステッピング課題における運動誘発電位と H 反射の位相変化. | 87 |
| 図 7.3 トレッドミル歩行中の三角筋前部線維 (AD) と後部線維 (PD) の活動パターン | 88 |
| 図 7.4 受動ステッピング課題における運動誘発電位と H 反射の位相変化. | 90 |
| 図 7.5 想定される上肢皮質脊髄路および H 反射経路に対する下肢ステッピングの修飾経路 | 94 |

謝辞

本研究を行うにあたり多大なるご指導をいただきました，芝浦工業大学大学院，山本紳一郎教授ならびに東京大学，中澤公孝教授，国立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，緒方徹部長，河島則天室長に厚くお礼申し上げます。

本研究を行うにあたり，著者に研究の場を与え，機材の使用を快諾していただいた国立障害者リハビリテーションセンター研究所，加藤誠志所長をはじめとする同センター関係者の方々にお礼申し上げます。

研究に際し，ともに実験ならびにシステムの開発を行った国立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，八重嶋克俊流動研究員，ならびに東京大学大学院博士課程，一寸木洋平氏に厚くお礼申し上げます。

また，研究における取り組み方など日頃ご指導いただき，また時には，ご批評いただい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，長尾元史室長，市原克則流動研究員，をはじめとする研究員の方々，杏林大学助教，中島剛氏，植草学園大学講師，遠藤隆志氏，東京大学助教，小幡博基氏，早稲田大学助教，植松梓氏，東京大学大学院修士課程，横山光氏，芝浦工業大学大山本研究室の皆様厚くお礼申し上げます。

加えて研究備品の管理，事務手続き関連で多大なるご助力を賜りました国立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事務員，中西佳代子氏に厚く感謝いたします。

そして，私の博士課程進学にあたり学費，生活資金や物資，奨学金申請等で多大なるご理解と協力をいただいた父，喜多村敬氏 母，喜多村眞弓氏，ならびに兄弟姉妹に感謝いたします。

最後に本研究における被検者を快く引き受けていただいた全ての方々に対して，心から感謝いたします。