

## 脊髄障害後の代償神経機構を利用した運動機能回復戦略

大木 紫<sup>1)</sup> 市村 正一<sup>2)</sup> 中島 剛<sup>1)</sup>  
 渋谷 賢<sup>1)</sup> 佐野 秀仁<sup>2)</sup> 五十嵐 一峰<sup>2)</sup>

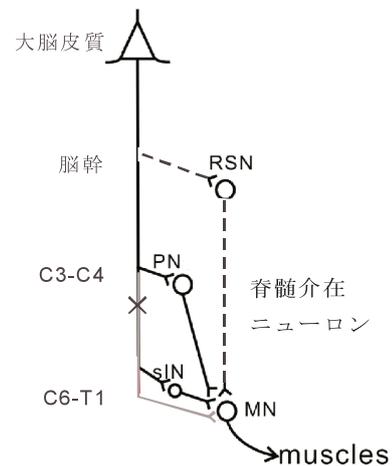
1) 杏林大学医学部統合生理学

2) 杏林大学医学部整形外科

本研究は、統合生理学教室と整形外科教室の共同研究プロジェクトとして、脊髄障害後の運動系下行路システムの再構築を見据えた、新たな神経リハビリテーション法の開発を目指すものである。特に、脊髄障害後の代償機構の主役となりうる「脊髄介在ニューロン」に焦点を絞り、この神経回路の可塑性を生じさせる方法論について検討し、簡便かつ効果的に運動機能を回復させる手法の開発を目的とした。

脊髄には頸から下の体部位に関する運動及び感覚経路が存在し、その障害は部分的又は完全な運動麻痺を引き起こす。一部でも運動経路が残っていれば機能回復の可能性はあるが、適切なりハビリが行えない場合患者の意欲も失われ、その後寝たきりになる可能性もある。我々はこの脊髄障害の機能回復を動物実験で解析してきた。そしてその知見をもとに、頸髄症患者の検査法の開発を行ってきた。そこで本研究ではこれまでの知見をさらに発展させ、脊髄障害患者のためのニューロリハビリテーション法の開発を目指すこととした。

着目するのは、脊髄に存在する介在ニューロン系（特に図中PN）である。従来、脊髄は脳との連絡のための単なる中継装置と考えられ、そこでの情報処理については注目されてこなかった。例えば運動皮質から上肢筋運動ニューロンへの運動経路を考えた場合、ヒトでは錐体路から運動ニューロンへ直接結合する経路（図中灰色の経路）のみが注目されている。しかし我々も行った動物実験の結果では、錐体路及び錐体外路から介在ニューロン（図1 RSN, PN, sINなど）を介した運動ニューロンへの入力が存在し、間接的な運動経路を構成している（Alstermark et al., 1999など）。従って錐体路が傷害されてもこれらの経路が



残っていれば、運動機能の回復は可能と考えられる。事実、PNの細胞体は上位頸髄、RSNは脳幹に存在し脊髄損傷の影響を受けにくい。更に、これらのニューロンの軸索は錐体路より腹側にあり、傷害の影響が異なる可能性が高い。

もちろん正常状態では、直接経路と間接経路で行う運動機能が異なる。我々が行った実験でも、正常状態の頸髄PNはサルの腕の近位筋運動に関与し、直接路は手指の巧緻運動に関与していた。しかし錐体路傷害時には、PNが普段は関与しない手指の巧緻運動の回復にも関わることを観察した（Sasaki et al., 2004）。整形外科と統合生理学教室が共同で行った頸髄症患者の運動解析でも、錐体路からの伝導が回復していなくても、手指の巧緻運動の回復が可能であった（Igarashi, et al., 2011）。この回復には脊髄内でのシナプス効率の上昇（Sasaki et al., 2004）や、脳の再構築とシナプスの新生（Nishimura et al., 2007）が関与

すると考えられる。すなわち神経系の適応的变化により介在ニューロン系は、本来のターゲットではない筋肉の運動回復にも関与できる可能性がある。そこで、本研究ではヒトで脊髄介在ニューロン系の存在を明らかにし、この系を用いて脊髄障害時に運動機能回復を促す訓練方法の検討を行った。特に、麻痺患者で機能回復を促すことを目標に、標的筋を収縮せずに行える方法を検討した。

まず、我々がこれまで用いてきた手法について説明する。神経細胞のシナプスは、シナプス後細胞が強く脱分極している時に活動すると効率が增大する (Hebb則)。大脳皮質ではこの性質を利用し、神経回路の効率を上昇させるリハビリ法が提案されている。我々はこの方法を、脊髄の介在ニューロンに応用した。すなわち、大脳皮質運動野への磁気刺激と末梢神経刺激を組み合わせた連合性刺激を、0.2Hzで10分間繰り返した。なお、末梢神経入力に先行して介在ニューロンに到達するよう、刺激間隔を調節した (末梢刺激10ms先行)。健常成人でこの連合性刺激の介入を行うと、介入直後から運動野磁気刺激による誘発筋電図の振幅が増大し (図2A)、この変化は約1時間継続した。コントロール実験の結果、この増強効果は、錐体路-脊髄介在ニューロン間 (錐体路の間接経路) での長期的シナプス強化に起因していたと考えられた (Nakajima, Suzuki et al., SfN abstract 2012, 2013, 2014)。

今回、我々はこの長期増強を起こすのに必要な条件を検討した。その結果、1. 運動野刺激や末梢神経刺激単独の繰り返し刺激では起こらないこと、2. 連合性刺激の刺激間隔、強度により影響を受けること、がわかった。また、刺激介入中、3. 標的とする筋が活動していない場合 (安静状態)、この増強効果は減弱し、場合によっては抑圧効果に反転した (長期的抑圧効果)。特に最後の条件は、随

意運動の困難な麻痺筋への応用ができないことを示している。そこで我々は更に、標的筋が安静状態でも、錐体路の長期増強を誘導できる介入方法について検討を行った。

我々の介入法で標的となる脊髄介在ニューロン系は、前庭器官からの豊富な神経入力を受けることが、動物実験によって示されている (Schor et al., 1986)。そこで、この神経結合を利用し、錐体路に長期増強を引き起こすことを試みた。健常成人被験者に前庭刺激 (ガルバニック前庭刺激、1秒間の矩形波) を与え、刺激開始後0.5秒に上述の連合性刺激を加えた。そしてこの刺激を0.2Hzで10秒間加え、この間被験者は安静状態を維持していた。その結果、標的筋が安静状態にあっても、錐体路刺激による誘発筋電図の振幅は、有意に増大した。この増強効果は、標的筋を随意収縮させた場合と同様、約1時間程度継続した。また、各種コントロール実験の結果、この効果は、錐体路-介在ニューロン間の伝達効率の変化によって生じたと考えられ、麻痺筋のように随意運動が困難な筋への応用も可能であることが示唆された (Suzuki et al., SfN abstract 2015)。

このような長期的増強により運動機能が向上するかを、現在健常被験者で検討している。まだ実験を行っている段階であるが、介入後に手の握る/開くを繰り返す、手の10秒テストを行ったところ、被験者の運動機能が向上することが観察された (図2B)。更に、刺激介入後、腕リーチング運動の速度増大、腕最大屈曲力の増大等が確認されており、今後、被験者数を増やし、詳細に検討する予定である。

このように現在のところ、上位頸髄に存在する介在ニューロンを介した錐体路間接経路の伝達効率を長期的に増強する方法を確立し、この方法により運動機能も向上する可能性を示せた。しかし、まだ課題も残されている。第1に、この介入法の効果は1時間程度しか持続しない。リハビリに用いるためには、効果がさらに長期的に続くことが必要である。このため、介入を繰り返す、介入と運動トレーニングを組み合わせる、などの方法で持続時間を検証する必要がある。第2に、運動機能の向上について、より多くの被験者で系統的に調べる必要がある。ある運動を向上させるには、どの筋を標的としてどのような介入条件を用いるべきか、更に詳細に検討する計画である。第3に、介入法を脊髄障害患者に応用していく必要がある。臨床現場で用いるには、更に介入法を改善することが必要かもしれない。よって、患者の負担にならず、効果を最大に得るための方策を見つけていきたい。

我々は、更に、巧緻運動機能を客観的に計測するための課題の作成を行った (大森ら, 2016)。この課題は圧センサーがついた小箱まで手を伸ばし持ち上げる、というもので、箱の表面の滑りやすさは変えられるようになっている。健

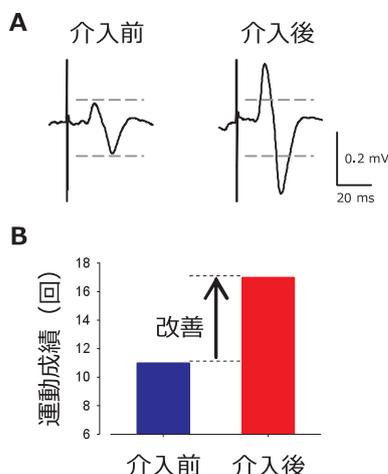


図2 脊髄可塑性誘導による錐体路興奮の増強 (A) ならびに運動機能の改善 (B)

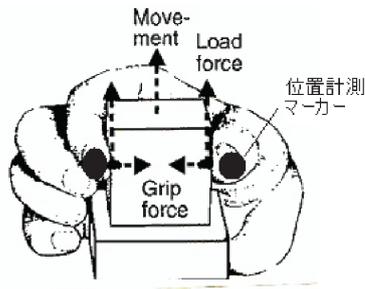


図3

常者は、小箱が滑らない程度の力を加え持ち上げ、滑りやすさによって加える力を調整することが知られている (Johansson & Westling, 1984)。この課題を用いて、23名の頸髄症患者と30名のage-matchさせた健常者の解析を行った。運動記録から、素材ごとの把握力の他に、反応時間、動作時間、物体までの移動距離、最大運動速度、物体に到達する前に行う指の準備的な開き (pre-shaping) の大きさや位置などのパラメータを計測した。患者ではこの他、日本整形外科学会頸髄症判定基準 (JOAスコア) と10秒テスト、経頭蓋磁気刺激を用いた錐体路の伝導評価を行った。

頸髄症患者では物体の滑りやすさにより把持力の調節ができなかった。除圧術後に、錐体路の伝導は改善しなかったが、把持力の調節は回復する傾向にあった。手術前後の物体の滑りやすさによる把持力の調節、pre-shapingの位置、などを考慮すると、JOAスコアによる日常の巧緻運動 (箸使用など) の評価を予測することが可能であった。従って、我々の開発した課題は巧緻運動の客観的な評価となることが示された。今後は、この課題を用いて、上述の介入法前後の運動機能を客観的に評価していきたい。

## 【List of publications】

1. 中島 剛, 小宮山伴与志, 大木 紫 : ヒト脊髄固有ニューロンの機能とその可塑性について, 運動生理学雑誌23 (1) : 11-15, 2016。
2. 大森雅夫, 五十嵐一峰, 佐野秀仁, 市村正一, 渋谷 賢, 鈴木伸弥, 入江 駿, 大木 紫, 遠藤隆志 : 頸髄症患者における巧緻運動機能の客観的評価法の開発 (会議録), 臨床神経生理学43 (5) : 404, 2015。

## 【④口演記録】

1. 中島 剛, 小宮山伴与志, 大木 紫 運動機能向上を目指すヒト間接的皮質—脊髄路興奮の可塑性誘導とその応用, 第1回スポーツ脳科学セミナー, キロロトリビュートフォーリオ北海道, 余市郡赤井川, 北海道 2016年3月24-25日。
2. Nakajima T, Suzuki S, Futatsubashi G, Irie S, Komiyama T, Ohki Y. Plasticity of inhibitory effect on indirect cortico-motoneuronal pathways in humans. Neuroscience 2015, 2015年10月21日 America, Chicago.
3. Suzuki S, Nakajima T, Irie S, Masugi Y, Komiyama T, Ohki Y. Galvanic vestibular stimulation is available to induce long-term potentiation of indirect cortico-motoneuronal excitation in a relaxed arm muscle in humans. Neuroscience 2015, 2015年10月18日 America, Chicago.
4. Suzuki S, Nakajima T, Irie S, Masugi Y, Komiyama T, Ohki Y. Inducing long-term potentiation of indirect cortico-motoneuronal excitation in relaxed arm muscle by utilizing vestibular stimulation in humans. 第38回日本神経科学大会, 2015年7月28日, 神戸国際会議場, 神戸, 兵庫。
5. Nakajima T, Suzuki S, Futatsubashi G, Irie S, Komiyama T, Ohki Y. Plastic changes in inhibitory system of indirect cortico-motoneuronal excitation after repetitive combined stimulation of pyramidal tract and peripheral nerve stimulation in humans in humans. 第38回日本神経科学大会, 2015年7月28日, 神戸国際会議場, 神戸, 兵庫。
6. 大森雅夫, 五十嵐一峰, 佐野秀仁, 市村正一, 渋谷 賢, 鈴木伸弥, 入江 駿, 大木 紫, 遠藤隆志. 頸髄症患者における巧緻運動機能の客観的評価法の開発. 第45回 日本臨床神経生理学会学術大会, 2015年11月6日, 大阪国際会議場, 大阪, 大阪。