

ヒト脊髄歩行中枢の入力出力関係

Input-output relations of the spinal locomotor circuitry in humans

河合一武^{1) 2)}, 田添歳樹²⁾, 彼末一之³⁾, 西村幸男²⁾

¹⁾ 日本大学スポーツ科学部

²⁾ 東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能研究分野 脳機能再建プロジェクト

³⁾ 早稲田大学スポーツ科学学術院

Kazutake Kawai^{1) 2)}, Toshiki Tazoe²⁾, Kazuyuki Kanosue³⁾, Yukio Nishimura²⁾

¹⁾ College of Sports Sciences, Nihon University

²⁾ Neural Prosthetics Project, Department of Dementia and Higher Brain Function, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

³⁾ Faculty of Sport Sciences, Waseda University

キーワード: 脊髄歩行中枢, 磁気刺激, 歩行, 刺激強度

Key words: spinal locomotor circuitry, magnetic stimulation, walking, stimulus intensity

【抄録】

我々は腰髄に対して経脊椎的に連発で磁気刺激を行うと、律動的な歩行様の両下肢運動を誘発できることを見出し、ヒトの腰髄の脊髄歩行中枢を非侵襲的に賦活できることを報告した。この経脊椎磁気刺激は、脊髄損傷や脳梗塞後の下肢麻痺による歩行障害に対する新しいニューロリハビリテーションになり得る。それには脊髄歩行中枢を駆動する刺激のパラメーターの設定が重要となるが、刺激強度と誘発歩行の関連は未だ整理されていない。そこで本研究では、効果的に脊髄歩行中枢を駆動するために必要な刺激強度を見出すことを目的とした。7名の健常成人(年齢:22-46歳, 身長:170-182cm, 体重:54-80kg)を対象に、腰椎レベルを経脊椎磁気刺激することで誘発される下肢運動をモーションキャプチャ装置で記録し、刺激強度とそれによって誘発される下肢運動のキネマティクスの関係を調査した。その結果、両脚が同位相で動くホッピング様運動、左右脚が逆位相で動く歩行様運動と、左脚と右脚の位相が不明瞭な運動の3種類が腰椎への経脊椎磁気刺激によって誘発された。すべての被験者で歩行様運動が誘発されたのに対して、ホッピング様運動は7人中5名で観られた。しかしながら、歩行様運動が誘発される刺激強度には、磁気刺激装置の最大刺激強度の30-70%と個人差が観られた。個人内での刺激強度と誘発運動との関係は、刺激強度が低い時にはホッピング様運動が、高い時には歩行様運動が誘発される傾向が観られた。これらの本研究の結果から、腰髄への経脊椎的磁気刺激により、下肢にホッピング様運動と歩行様運動が誘発でき、歩行様運動を誘発するために必要な刺激強度はホッピング様運動の刺激強度よりも高いことが明らかとなった。また、それぞれの運動を誘発するために必要な刺激強度が異なることから、ホッピング様運動と歩行様運動は異なる神経メカニズムで駆動されていることが示唆された。

スポーツ科学研究, 16, 49-61, 2019年, 受付日:2019年3月24日, 受理日:2019年12月23日

連絡先:河合一武 154-8513 東京都世田谷区下馬 3-34-1 日本大学スポーツ科学部

kawai.kazutake@nihon-u.ac.jp

I. 緒言

上位脳からの下行性入力や末梢受容器からの感覚入力なしに律動的な運動を発生させることのできる中枢パターン発生器 (Central pattern generator: CPG) と呼ばれる神経回路は、節足動物から哺乳類まで幅広い種でその存在が確認されており、歩行をはじめ、泳動、飛翔といった移動運動を生成していることが示されてきた (Grillner, 1981)。四足歩行をする哺乳類での歩行にかかわる CPG の存在は、下行性指令を完全に遮断する脊髄動物モデルを用いて示されてきた。脊髄ネコを免荷してトレッドミル上を歩かせた際に律動的な下肢の運動が出現したこと (Grillner and Zangger, 1979; Belanger et al., 1996; Rospingol et al., 1998) や腰髄に対する脊髄内電気刺激により下肢の歩行運動が誘発されたこと (Gerasimenko et al., 2003; Saigal et al., 2004; Bathelemy et al., 2006; Bathelemy et al., 2007) が報告され、脊髄に局限した歩行を生成する脊髄歩行中枢の存在が示された。

ヒトの脊髄歩行中枢の存在は大脳皮質と脊髄運動ニューロンとの結合が切断された病態を対象とした実験により証明されてきた。歩行運動は無脳症の新生児にも認められること (花房, 1975)、また、頸髄損傷での完全対麻痺患者であっても、歩行リズムで他動的に下肢を動かすと、歩行様筋活動が発現する (Calancie et al., 1994; Dietz et al., 1995) ことが示された。更に、胸髄損傷による完全対麻痺患者に対して損傷箇所よりも尾側に位置する腰髄に硬膜外電気刺激をすると麻痺している両下肢の複数の筋肉より周期的な筋活動パターンが観察されることが示され (Dimitrijevic et al., 1998; Minassian et al., 2004)、二足歩行を行うヒトにおいても歩行のためのリズム生成と運動パターン形成を担う脊髄歩行中枢が存在すると結論づけられた。

近年、脊髄損傷後の随意歩行を再建する目的で、脊髄損傷後の損傷されずに残存した腰髄を硬膜外から電気刺激することにより歩行機能を再建できることが報告された (Herkema et al.,

2011; Angeli et al., 2018; Wagner et al., 2018; Gill et al., 2018)。この重度の脊髄損傷患者に対する硬膜外電気刺激による歩行機能再建はこれまで不治の病とされていた脊髄損傷患者への革新的な治療法である。一方で、硬膜外電気刺激には侵襲的に刺激電極を体内に埋め込む必要があり、軽度の歩行障害の治療法の第一選択肢にはなりにくく、非侵襲的に脊髄歩行中枢を刺激できる方法が期待されている。近年になって、これまで大脳皮質を刺激する目的に利用されていた磁気刺激装置を用いて、経脊椎的にヒト腰髄を持続的に磁気刺激することにより下肢の歩行様運動を誘発できることが健常成人での研究で示された (Gerasimenko et al., 2010; Sasada et al., 2014)。この腰髄に対する経脊椎磁気刺激法は、非侵襲的にヒトの腰髄にある脊髄歩行中枢を賦活することができ、脊髄損傷や脳梗塞後の歩行不全に対する革新的なリハビリテーション法になりうる。Gerasimenko ら (Gerasimenko et al., 2010) は、健常成人の腰椎への経脊椎磁気刺激を 3 Hz 以上の一定周波数で与えると 65 名中 7 名の被験者で顕著な歩行様運動を誘発できることを報告した。しかしながら、一定周波数での経脊椎磁気刺激による歩行様運動の出現確率は 10% 程度と低く、さらに効率の良い刺激条件の検証が求められていた。近年、我々は歩行のリズムに近い刺激パターンで律動的に経脊椎磁気刺激を行うと、参加被験者 10 名全員で律動的な歩行様の両下肢運動を高確率に誘発することに成功した (Sasada et al., 2014)。一方で、歩行様運動を誘発するために必要な刺激強度は系統的に調査されておらず、刺激強度と誘発歩行の関連は未だに整理されていないのが現状である。

そこで本研究では、経脊椎磁気刺激により歩行様運動を誘発するために必要な刺激強度、すなわち脊髄歩行中枢を駆動させるための効果的な刺激強度があるという仮説を立て、系統的に刺激強度を変化させ、仮説を検証することによって最適な刺激強度を見出すことを目的とした。

II. 方法

1. 被験者

本研究では、健常成人男性 7 名 (年齢:22-46 歳, 身長:170-182 cm, 体重:54-80 kg) を対象に実験を行った。被験者には、本研究が公益財団法人東京都医学総合研究所倫理委員会の承認 (承認番号 17-2) を得て実施される旨を伝え、研究の目的と概要等を説明した後、実験参加への同意を書面にて得た。

2. 経脊椎磁気刺激

脊椎磁気刺激は、先行研究 (Sasada et al., 2014) に従い、磁気刺激装置 (Magstim 社) と円形コイル (直径 90 mm) を使用して行った (Figure 1)。刺激場所は T12-L2 のいずれかの椎間で正中から 2 cm 右側とし、椎骨とその椎間は触診にて同定した。円形コイルは、磁気刺激により誘導

される渦電流が椎間に入り込むように、円形コイルの先端を合わせ、誘発される渦電流が被験者の腰背部に対して験者側からみて反時計回りに流れる方向に設置した。データを取得する前に、磁気刺激装置の最大刺激強度 (Maximum Stimulator Output: MSO, 100% MSO で 15.2 kTesla/s \pm 20%) の 40%-60% で、T12-L2 の各椎間を刺激し、最も大きく歩行様運動が誘発されると目視で判断できる椎間を同定した (Th12-L1: 2 名, L1-L2: 2 名, L2-L3: 3 名)。その最大に歩行様運動が誘発できる刺激場所でデータを取得した。刺激強度は 30%, 40%, 50%, 60% MSO とした。刺激強度が 30% MSO で下肢の歩行様運動が出た場合、或いは 60% MSO でも下肢の歩行様運動が出なかった場合には、その前後の強度である 20% MSO または 70% MSO においても刺激し、下肢運動に変化が生じるかを確認した。

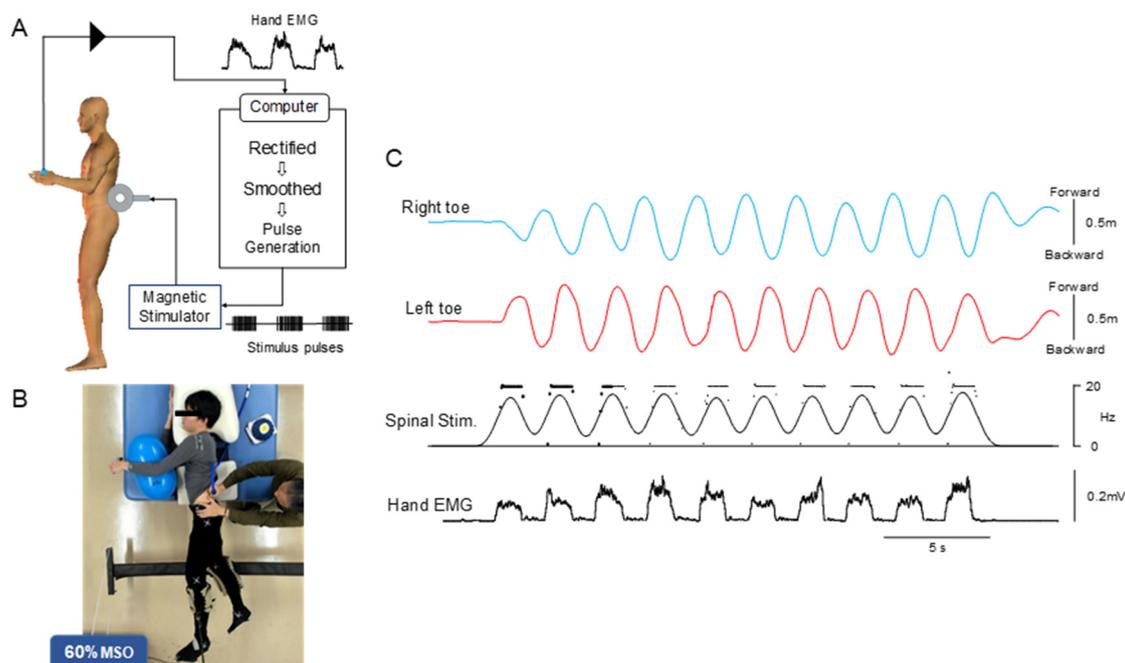


Figure 1. Experimental setup of transvertebral magnetic stimulation. A: Schematic illustration of muscle-controlled magnetic stimulation via an interface. Hand-muscle-controlled magnetic stimulation were delivered over the lumbar vertebra. B: A two-legged suspension system. The participant was positioned on their legs supported directly in the area of the shank and the leg placed on a brace attached to a horizontal board supported by vertical ropes secured to hooks in the ceiling. The participants were instructed not to voluntarily intervene with the movements induced by stimulations. C: Examples of walking-like behavior that was induced by muscle-controlled stimulation. Induced leg movements were recorded by motion capture system (Right (1st trace) and Left (2nd trace)). Magnetic stimulation (Spinal stim. on 3rd trace) was delivered to the lumbar vertebra, at a constant intensity, with frequency proportional to EMG amplitude (4th trace). Black sinusoidal trace in 3rd trace indicates fitting curve of instantaneous frequency of transvertebral magnetic stimulation.

なお、誘発される下肢運動の確認は実験中に目視にて行ったため実験後の解析を待たないと運動の判別できない場合があった。その場合には、20% MSO と 70% MSO での実験も実施した。また、被験者が痛みを感じた場合には、直ちに実験を中止し、痛みの生じない刺激強度の範囲で実験を行った。

磁気刺激の刺激タイミングの制御方法は Sasada et al. (2014) と同じ方法を用いた。被験者が随意的に制御する片手の第一側背骨間筋 (First Dorsal Interosseous: FDI) の全波整流した筋活動量 (X [a.u.]) が任意の閾値 (X_{th} [a.u.]) を超えてから、全波整流した筋活動量に比例して周波数変調 (f [Hz]) するように下記の計算式に基づいてプログラムされたコンピューターインターフェイスにより刺激のトリガー信号が生成された (Figure 1A)。

$$f = f_0 + \frac{f_g}{X_{th}} \cdot X, (f \leq f_{Max})$$

ここで $f_0 = X_{th}$ [Hz] の時の刺激周波数、 $f_g =$ 刺激周波数のゲイン、 $f_{Max} =$ 最大刺激周波数 [Hz]

このトリガー信号により磁気刺激装置の刺激タイミングが制御され、被験者は刺激を on/off、周波数を 2-20 Hz ($f_0 = 2$, $f_{Max} = 20$) の範囲で制御可能であった。これにより、被験者は FDI の活動を制御することで、脊髄への刺激パターンを随意制御できた。FDI の筋活動を記録する手は、被験者が任意に決定した。

被験者には、ベッド上で左半身を上にして横臥位をとらせた。そして、刺激で誘発された下肢の運動が重力に妨げられないように、大転子から下をベッドの外側に出し、免荷のため天井よりワイヤーで吊るしたプレート上に左右の脚を別々に置かせた (Selinov et al., 2009; Gerasimenko et al., 2010)。被験者には、片手の筋活動 (Hand EMG: Figure 1A, B) により随意的に磁気刺激の制御を行いつつ、下肢を安静状態に保つとともに、磁気刺激により下肢運動が生じた際、その運動に逆らわないよう教示した。

3. データの記録と運動解析

経椎骨磁気刺激により誘発された下肢運動は 3 次元モーションキャプチャ装置 (OptiTrack 社) を用いて測定した。両脚の大転子 (Trochanter major)、大腿骨脛骨顆部間 (Knee)、踝 (Ankle)、爪先 (Toe) に反射マーカを張り付け、8 台の赤外線カメラ (Flex3, OptiTrack 社) でそれぞれの位置変化を記録した。記録データは記録周波数 100 Hz でコンピューターに保存し、オフライン解析に使用した。経椎骨磁気刺激を制御するための FDI の筋活動は無線筋電図センサー (Trigno™, Delsys 社) を用いて記録し、独自に作成したコンピュータープログラムを通してオンラインで TTL パルスに変換した磁気刺激トリガーとともに A/D 変換装置 (CED Power 1401, Cambridge Electronic Design 社) を介して記録周波数 5 kHz でコンピューターに保存した。

刺激により誘発された下肢運動のうち、運動が比較的安定した 4 周期から 10 周期目までの 7 周期を解析の対象とした。両脚の爪先における前後方向の頂点間変位から下肢のステップ長を測定し、左右の脚でそれぞれ 7 周期の平均値を算出した。それを基に左脚と右脚の値を平均し、個人の爪先の最大振幅平均値として取り扱った。

左脚と右脚の間における下肢運動の位相差については、下記の手順で解析した。まず、磁気刺激を行う前 2 秒間の両下肢爪先の前後方向の振幅値の平均値 ± 標準偏差を求め、標準偏差 ± 2 SD の範囲内を、刺激による誘発運動が下肢に見られない状態と定義した。磁気刺激することにより、両下肢爪先の前後軸の振幅値が標準偏差 ± 2 SD の範囲を超えた場合に、経椎骨磁気刺激により脚の運動が誘発されたと定義した。経椎骨磁気刺激により脚の運動が誘発されたと判断されたものだけを次の左脚と右脚の誘発運動の位相差の解析を行った。左脚と右脚の間における下肢運動の位相差については、爪先の前後方向の変位と磁気刺激トリガーの相互相関解析から算出した。まず、磁気刺激トリガーの周波数から刺激パターンを表出するために、スプライン補間法にて刺激トリガーイベントの周波数変動を正弦曲線で近似した (Figure 1C, 3 段目, Kakuda et al., 1999)。

その近似した刺激トリガーイベントの周波数変動を基準に、刺激トリガーイベントの周波数変動と左脚と右脚の爪先の前後方向変位軌跡との間の相互相関解析をそれぞれ行った。左脚と右脚の下肢運動の位相差は、左脚と右脚の間の相互相関ピークの位相差から算出した(Figure 3 A)。左脚と右脚の間の位相差において、明確に同位相と逆位相の下肢運動を同定するために、Figure 3C の結果を基に位相差が 30 度以下の場合には両脚の運動が同位相のホッピング様運動、150 度

以上の場合には逆位相の歩行様運動と定義した。

III. 結果

7 名の健常成人を対象に経脊椎刺激によって誘発される下肢運動について、刺激強度と誘発運動の関係を調査した。30-60% MSO の刺激強度で調査できたのは 3 名、30-70% MSO は 2 名、20-50% MSO は 1 名、20-60% MSO は 1 名であった。

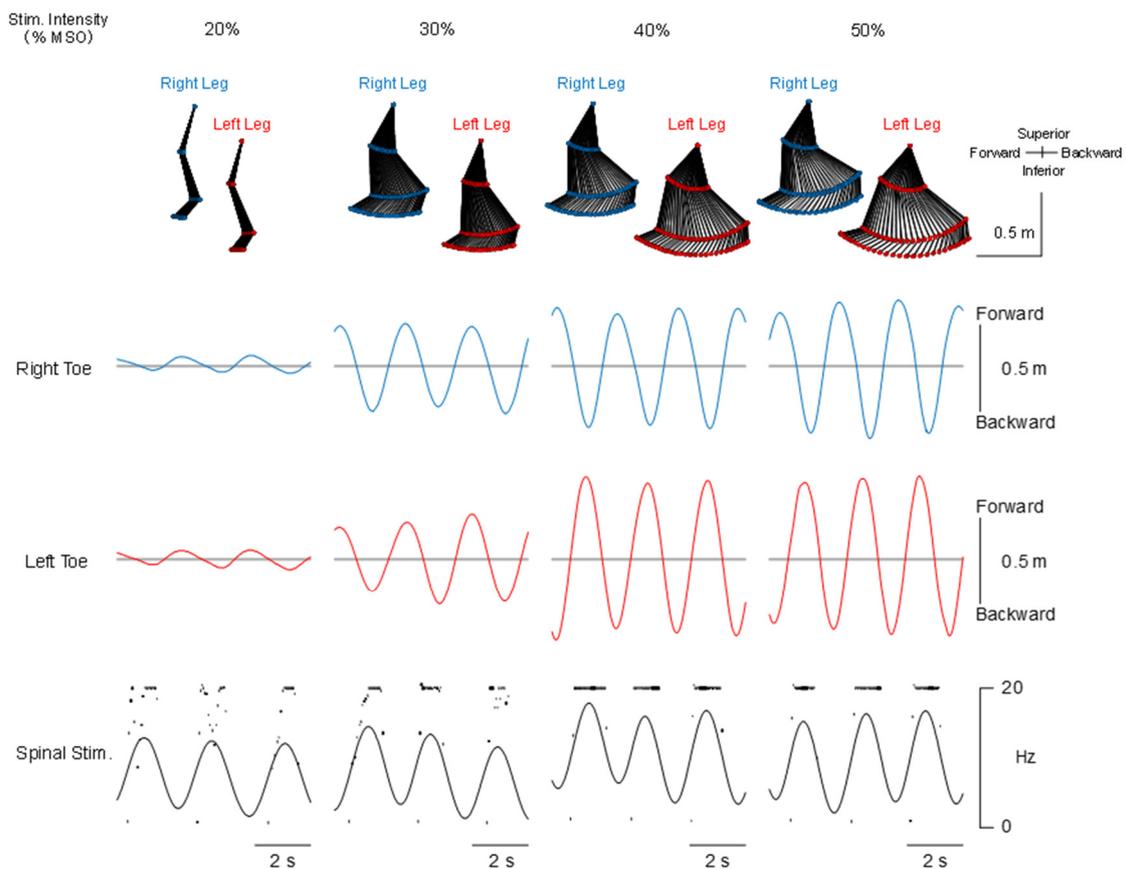


Figure 2. Effect of stimulus intensity on the induced leg movements in single participant (OY). A: Examples of leg movements induced by transvertebral magnetic stimulation. From left to right, examples of induce movements at the stimulus intensity of 20%, 30%, 40%, and 50% MSO. Stick pictures show induced behaviors with transvertebral magnetic stimulation. Bottom traces were movements of right (blue) and left (red) toes and spinal stimulation (black). Horizontal gray areas behind the toe trajectory lines represent the ranges between ± 2 SD of toe movements calculated during the baseline period (2 seconds before stimulation). Red and blue represent left foot and right foot, respectively.

1. 刺激強度に関連した左右脚運動位相の変化

Figure 2 に, L1-L2 の椎間に対して異なる刺激強度での経脊椎磁気刺激によって誘発された左脚と右脚の運動の典型例 (Subject OY) を示した. 20% MSO と 30% MSO では, 経脊椎磁気刺激パターンのピーク付近で左右両方の爪先が最後方であり, 谷では左右両方の爪先が最前方にあり, 両脚が同位相で動くホッピング様運動が誘発された (20% MSO, 30% MSO: Figure 2). 一方で, 刺激強度が 40% MSO, 50% MSO では, 刺激パターン

のピーク付近の際に, 右の爪先が最後方になり, この時, 左爪先が最前方にあり, 左右脚が逆位相で動く歩行様運動が誘発された (40% MSO, 50% MSO: Figure 2). 経脊椎磁気刺激パターンと左右それぞれの脚の運動パターンの位相を定量的に評価するために, 刺激周波数の変動 (Figure 2 の下段 Spinal stim.) と左右それぞれの爪先の前後方向の変位 (Figure 2 の下段 Right toe と Left toe) の間の相互相関解析を行った (Figure 3).

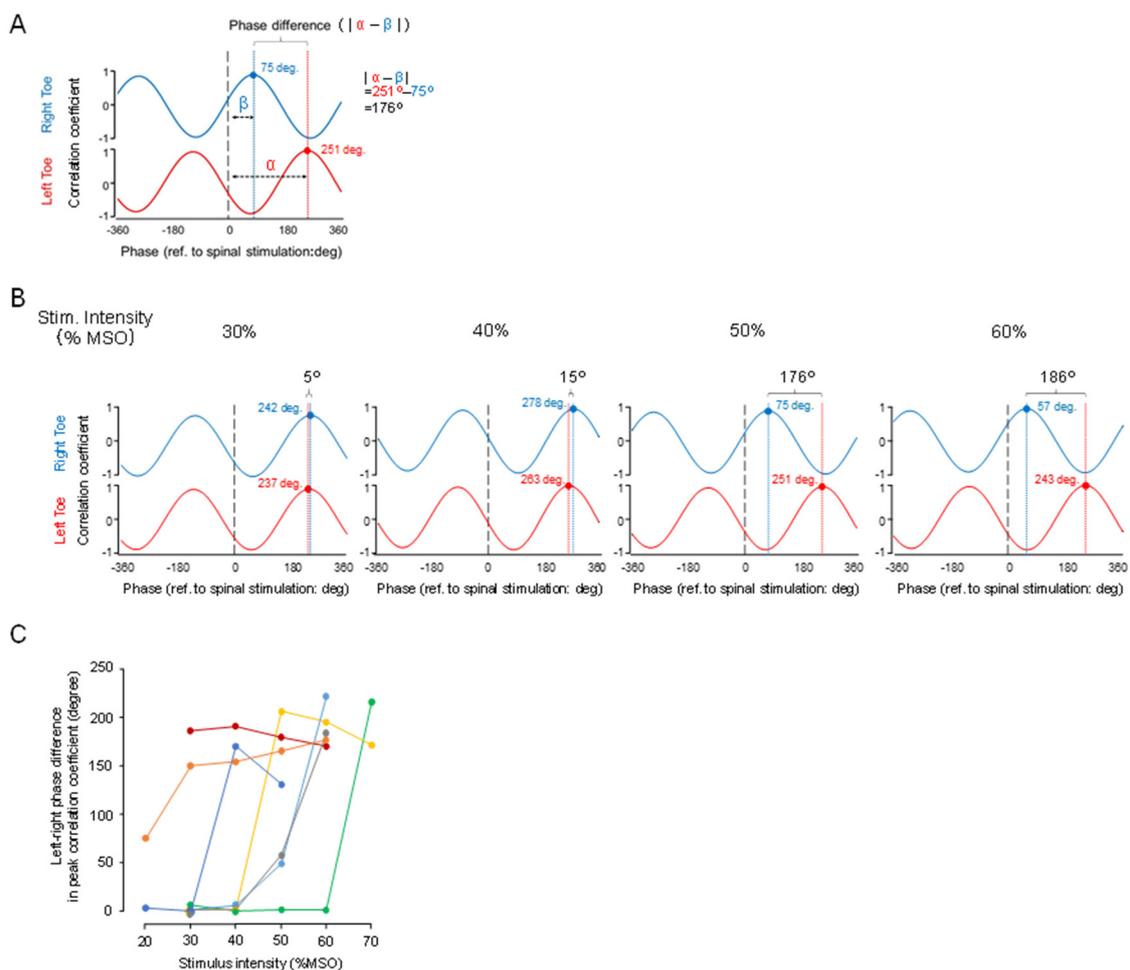


Figure 3. Effect of stimulus intensity on left-right leg coordination. A: Examples of cross-correlogram of toes movements and stimulation patterns (Subject NU). B: From left to right, examples of single participant at the stimulus intensity of 30%, 40%, 50%, and 60% MSO. Red and blue represent left foot and right foot, respectively. Phase difference between left and right step cycles was estimated by the phase difference in the peak coefficient of correlation. C: Effect of stimulus intensity on phase difference between left and right step cycles. Each color represents data of each subject.

Figure 3A には L1-L2 の椎間に対して, 50% MSO で経脊椎磁気刺激により誘発された歩行様運動時における左右それぞれの爪先の前後方向の移動距離と刺激パターンの相互相関解析の結果 (Subject NU) を示した. 右脚振幅のピーク位相 (β) は経脊椎磁気刺激周波数のピークに対して 75 度, 左脚振幅のピーク位相 (α) は 251 度であり, 左脚と右脚の位相差 (Phase difference: $\alpha - \beta$) は 176 度であった. Figure 3B は Figure 2 の結果からそれぞれの刺激強度で誘発された運動における左右それぞれの爪先の前後方向の移動距離と刺激パターンの相互相関解析の結果 (Subject NU) を示した. 30% MSO と 40% MSO では, 左右の爪先の位相差はそれぞれ 5 度と 15 度と小さく, ホッピング様運動が誘発されたと判断した. 一方で, 50% MSO, 60% MSO では, それぞれ 176 度と 186 度と逆位相の 180 度に近い値となっており, 歩行様運動が誘発されたと判断した.

この刺激強度と左右の脚の位相差との関係を被験者 7 名全員で調査した (Figure 3C). これによると, 左右脚の位相差が 0 度近辺の分布と, 180 度近辺の分布に, 大きく 2 つに分布が分かっていた. 本研究では位相差が 30 度以下の場合にはホッピング様運動, 150 度以上を歩行様運動と定義した. その定義に従うと, 経脊椎磁気刺激によって 3 種類の運動が下肢に誘発され, ホッピング様運動, 歩行様運動とそれら以外の運動が観られた. 刺激強度に関わらず, 誘発運動を調査した結果, すべての被験者で歩行様運動が誘発されたのに対して, ホッピング様運動は 7 人中 5 名で観られた. しかしながら, 歩行様運動が誘発される刺激強度には, 30-70% MSO と個人差が観られた. 各刺激強度での誘発運動を観ると, ホッピング様運動は 20% MSO では 2 名中 1 名, 30% MSO では 7 名中 5 名, 40% MSO では 7 名中 4 名, 50% MSO では 7 名中 1 名, 60% MSO では 6 名中 1 名, 70% MSO では 2 名中 0 名で誘発された. 一方で, 歩行様運動は 20% MSO では 2 名中 0 名, 30% MSO では 7 名中 2 名, 40% MSO では 7 名中 3 名, 50% MSO では 7 名中 3 名, 60% MSO

では 6 名中 5 名, 70% MSO では 2 名中 2 名で誘発された. 刺激強度の変化と誘発運動様式を個人内でみると, 7 名中 5 名で刺激強度を上げるとホッピング様運動から歩行様運動に変化し, 1 名は左脚と右脚の位相差が不明瞭な運動から歩行様運動に変化し, 1 名は刺激強度に関わらず歩行様運動が誘発された. また, 今回調査した刺激強度の中で, すべて歩行様運動が誘発され, ホッピング様運動が誘発されなかった被験者が 7 人中 1 名だけ観られた. 60% MSO では実験に参加した 7 名中 5 名で歩行様運動が誘発され, 残り 2 名のうち 1 名も 70% MSO で歩行様運動が誘発された (Figure 3C). このように, 個人内での刺激強度と誘発運動との関係は, 刺激強度が低い時にはホッピング様運動が, 高い時には歩行様運動が誘発される傾向が観られた.

2. 刺激強度の増大に伴う下肢運動振幅の変化

Figure 2 の典型例で示すように, 刺激強度が高くなりホッピング様運動から歩行様運動になるにつれて経脊椎磁気刺激によって誘発される運動が変容するばかりでなく, 誘発運動の脚の軌道の振幅が大きくなることが観られた. このような誘発運動の大きさに対する刺激強度の影響を観るために, 両下肢爪先の最大振幅平均値 (Figure 4A) と刺激強度との関係を被験者全員で調査した (Figure 4B). これによると, ホッピング様運動が誘発されている刺激強度の範囲では刺激強度に依存して誘発運動の振幅が増大している傾向が観られた被験者は 7 名中 4 名 (青色, 黄色, 灰色, 水色) であった. 同様に歩行様運動では 7 名中 1 名 (橙色) にのみ刺激強度に依存した誘発運動振幅の増大傾向が観られた. 一方で, 誘発運動がホッピング様運動から歩行様運動へ切り替わる刺激強度では継続した誘発運動振幅の増加が 7 名中 3 名 (黄色, 灰色, 水色) で観察できなかった. なお, ホッピング様運動から歩行様運動へ切り替わる際にどちらにも判別されない不明瞭な運動が 2 名 (灰色, 水色) で認められた.

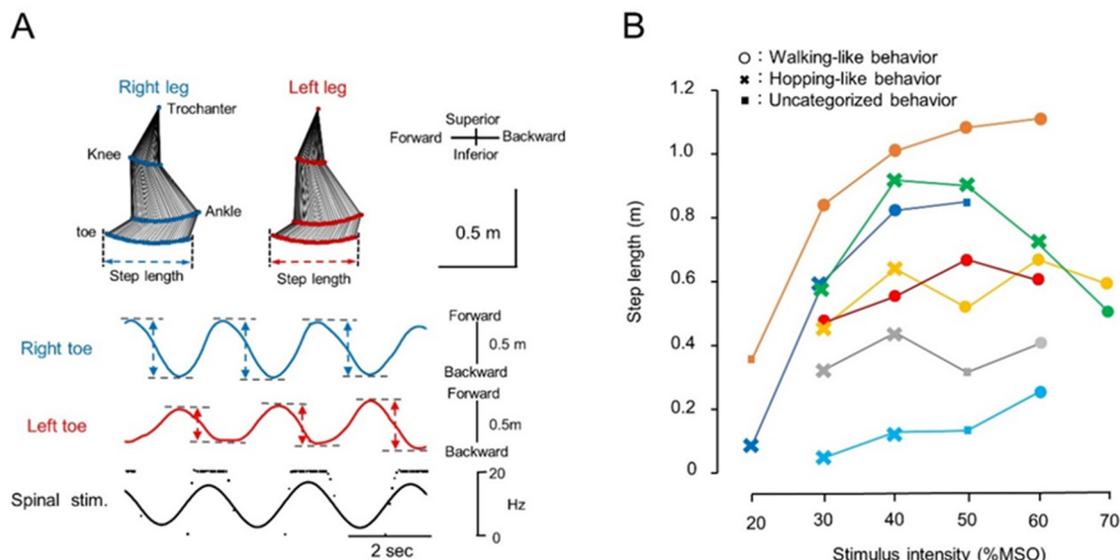


Figure 4. Effect of stimulus intensity on step length. A: Measuring of step length. We measured maximum distance between in forward and backward axis as step length. B: Effect of stimulus intensity (X axis) on step length (Y axis). Seven individual participants were coded with as the same colors as those in Figure 3C. Circles or crosses indicate walking- and hopping-behaviors induced by transvertebral magnetic stimulation.

IV. 考察

本研究では、経脊椎磁気刺激を用いて、ヒトの腰髄にある脊髄歩行中枢を効果的に駆動するために必要な刺激強度を見出すことを目的とした。任意の一か所の腰椎の椎間に対して随意的に制御された磁気刺激を与えると両脚に locomotion 様の運動が誘発され、左右の脚が同位相で動くホッピング様運動と逆位相で動く歩行様運動およびそのどちらにも判別されない3種類の運動が誘発された。歩行様運動はすべての被験者で誘発されたが、ホッピング様運動とそれ以外の運動が誘発されない被験者が1名観られた。また、歩行様運動が誘発される刺激強度には、30-70% MSOと個人差が観られた。刺激強度と誘発された下肢運動の関係を個人内で観ると、低い刺激強度ではホッピング様運動が誘発され、刺激強度を増大させると歩行様運動が誘発される傾向が観られた。これらの本研究の結果から、腰髄への一か所の経脊椎的磁気刺激より、下肢にホッピング様運動と歩行様運動が誘発でき、それぞれの運動を誘発するために必要な刺激強度が異なることから、ホッピング様運動と歩行様運動は異なる神経メカニズムで駆動されている可能性が示唆された。

1. 磁気刺激の絶対的な刺激強度

磁気刺激装置の刺激強度は、各社それぞれの刺激装置の相対値で可変できるようになっており、本研究で用いた磁気刺激装置である Magstim 社製の MagstimRapid² によって得られた歩行様運動の誘発に必要な刺激強度は、他社製の相対値で表現された刺激強度と異なることが容易に想像できる。本研究で用いた Magstim 社製の MagstimRapid² ではすべての被験者で (Figure 3C) で歩行様運動を誘発できた。Magstim 社製の MagstimRapid² に 90 mm の円形コイルを装着した場合の最大磁束変化率すなわち 100% MSO 時の磁束変化率は 15.2 kTesla/s ± 20% であり、従って 60% MSO と 70% MSO ではそれぞれ 9.12 kTesla/s と 10.64 kTesla/s となる。他社の磁気刺激装置を使用する際には、この磁束変化率を参照して、各社の刺激装置それぞれに刺激強度を設定すれば歩行様運動の誘発に必要な相対的な刺激強度を容易に知ることができるであろう。また、コイルの形状の異なる 8 文字コイル、H 型コイル、コーンコイル等での磁場の領域は、今回用いた 90 mm の円形コイルとは異なり、それらの使用の際には、今回の調査と同様に、各社のコイル形状ごとに刺激強度とそれによって誘発される運

動の関係の調査を行うことを推奨する。

2. ホッピング様運動と歩行様運動を生成する脊髄神経回路

本研究において、腰髄への異なる刺激強度の経脊椎磁気刺激により、刺激強度が低い時にはホッピング様運動が、高い時には歩行様運動が誘発され、2種類の下肢の律動的な運動が誘発された。このような歩行様式の変容は、ネコやイヌ、ウマのような四足歩行する動物でも観られ、移動速度が速くなるにつれ walk, trot, gallop と移動速度依存に歩容が変わることはよく知られている (Hoyt and Taylor, 1981)。左右の脚に着目すると四足歩行する動物では、速度が遅い時には walk になり左右脚が逆位相に動き、速度が速くなるにつれ trot, gallop 左右脚は同位相となる。二足歩行のヒトの場合、速度が低い場合には“歩行”となり、速くなるにつれ“走行”と変容するがどちらも、左右脚の動きは逆位相であり、本研究で観られたホッピング様運動は日常の移動運動ではあまり利用しないが、両足で高くジャンプするようなバレーボールや体操競技ではよく用いられる。歩行様運動とホッピング様運動を人類学的な観点から考察すると、霊長類のサルから類人猿に進化する過程で四足歩行から二足歩行への移行がなされ、それにより自由になった上肢での道具使用が開始されたことに、遡ることができるのではないかと考えられる。この locomotion 様式の変容は骨格の変容を伴った脊髄神経回路の発達及び二足歩行に対する適応、大脳皮質の発達が大きく関与していることが推察される。それを鑑みると、本研究で経脊椎磁気刺激により誘発されたホッピング様運動の出現は、四足動物の名残としてヒトにおいてもいまだにホッピング運動を生成する脊髄神経回路の存在をほのめかしているのではないかと考えたい。

経脊椎磁気刺激の論文自体は、未だ少なく、その作用機序については結論付けられた見解は得られていない。刺激コイル周りの興奮性細胞は、刺激部位に近い順から刺激部位周辺の皮膚表面の感覚受容器、背部の筋肉、脊髄に入力する求心性神経束、脊髄内神経細胞、脊髄から出力

し筋肉を支配する前根神経束があり、これらが磁気刺激により誘発された下肢運動の要因であることが考えられる。この順で動員されるとすると、それらが神経線維の太さの違いによる磁気刺激に対する閾値の違いと刺激部位と距離に依存して、動員される順序が決まると考えられる。本研究では、経脊椎磁気刺激に誘発された下肢の運動は刺激強度に依存して変容し、個人内で観ると、低い刺激強度ではホッピング様運動が誘発され、刺激強度を増大させると歩行様運動に変化した (Figure 2, Figure 3)。従って、歩行様運動はそれぞれ別々の機序で誘発されていることが示唆される。これらのことから推察するに、ホッピング様運動には、刺激プローブの近傍にある筋肉や磁気刺激に対する閾値の低い後根神経等が関与し、それに加えて歩行様運動には閾値の高い脊髄神経回路がそれぞれ関与しているのではないかと推察される。このそれぞれの誘発運動の機序に関わる要因の動員順序を知るためには、シミュレーションや動物実験による神経操作法等の結果を待ちたい。

モデル動物での脊髄標本でも左右の交代性の神経活動が観られる fictive locomotion が観察されること (Kriellaars et al., 1994; Meehan et al., 2012) や脊髄レベルで除脳した状態でも腰髄への電気刺激 (Gerasimenko et al., 2003; Saigal et al., 2004; Bathelemy et al., 2007) あるいは皮膚刺激 (Gurfinkel et al., 1998; Selionov et al., 2009) やトレッドミルによる末梢感覚入力 (Forsberg et al., 1980) による歩行が誘発できることから、脊髄に歩行を生成する脊髄歩行中枢が存在すると考えられている。ヒトにおいても、脊髄損傷患者への腰髄硬膜外電気刺激により歩行様の筋活動が下肢の筋群に誘発された (Dimitrijevic et al., 1998; Minassian et al., 2004) という事実から、本研究で観られた経脊椎磁気刺激により誘発された歩行様運動は、経脊椎磁気刺激により非侵襲的に腰髄周りの後根神経束を介して、あるいは脊髄歩行中枢自体が活性化されたことによると考えてよいと思われる。

一方で、ホッピング様運動の機序については、神経要因とそれ以外の要因を検討しなければな

らない。これまでの動物実験における locomotion の研究は、行動学的には今回観られたホッピング様運動のような同位相で左右脚が動く trot, gallop と逆位相で動く walk がありながらも、研究の主体は walk であり、ホッピング様運動の神経機序については、あまり理解が進んでいないのが現状である。Restrepo ら (Restrepo et al., 2011) は、交連性軸索の誘導分子 EphA4 を欠損させたノックアウトマウスではウサギのような左右肢が同位相で動くホッピングが観られるが、歩行のような左右肢の交互運動が観られないことから、EphA4 ポジティブニューロンが左右脚の交互運動の中樞パターン発生器で本質的な役割を果たすと報告した。しかし、本研究の被験者は自立歩行が可能な健常被験者であり、EphA4 ポジティブニューロンの有無については考えなくても良さそうである。いずれにせよ、ホッピング様運動の神経メカニズムについては動物実験での成果を期待したいところである。

神経以外の要因としては、磁気刺激プローブの直下にある筋群の収縮がホッピング様運動を生成している可能性について検討が必要である。本研究では、直径 90 mm の円形コイルを用いたため、広い面積を刺激することになるであろう。その刺激により、刺激の直下にある脊柱起立筋や大殿筋などの体幹や股関節の伸筋群が刺激により収縮することにより両脚が同位相で後方に動くホッピング様運動が誘発されることも排除できない。このことが起こるとすると、刺激強度に依存してホッピング様運動が、一層大きく誘発されることが起こるはずであるが、本研究の結果では、刺激強度が高くなると歩行様運動が誘発されるようになった (Figure 3, Figure 4)。したがって、刺激コイル直下の筋収縮による誘発運動よりも、脊髄歩行中枢による歩行様運動の方が優位であると推察される。脊髄内にあるホッピング様運動を誘発する神経回路が存在し、それが経脊椎磁気刺激により駆動されることを証明するには下肢の筋群の筋活動と誘発運動を同時記録し、筋活動と誘発運動との時間関係を解析する必要があると考えられ、今後の研究課題として考えたい。

3. 律動的な下肢運動の振幅からみた刺激強度特性

末梢神経を電気刺激した際には、刺激強度に依存した運動神経由来の M 波が誘発される。この刺激強度の上昇に伴った M 波の振幅の増大の原因は、閾値を超える運動神経線維の数が増大するためである (Hoffmann, 1922)。従って、本研究での誘発運動も刺激強度に依存して大きくなると予想していたが、本研究の結果では、両下肢爪先の最大振幅からみた下肢の律動的な運動の大きさは、刺激強度に依存した一律の変化は被験者間では認められなかった。その原因として、磁気刺激の強度の上昇に伴い、ホッピング様運動を生成する神経回路と歩行様運動を生成する神経回路が同時に駆動され、それにより互いが競合し合い、あるいは互いを抑制し合うことが起こり、結果的に誘発運動の大きさが刺激強度に依存しないのではないかと考えられる。また、今回の刺激強度の範囲は、刺激強度が高くなるにつれて、痛みを訴えた被験者がいたため、高強度刺激での調査ができなかった。その刺激強度の範囲の小ささが今回の結果に影響したことも考えられる。

4. 個人差について

スポーツ科学・体力科学的な観点では、個人差を検討議論するのは重要なことである。本研究の結果から、経脊椎磁気刺激によって歩行様運動を誘発できる刺激強度には、30-70% MSO と個人差が観られた。これには、性別、年齢、身体的特徴、運動経験等が今回の個人差を生み出す可能性が考えられる。本研究では、健常成人男性で統一したため、性別については今後の検討を要する。年齢については、被験者は 22-46 歳で、24 歳差と年齢幅の広い被験者ではあったが、すべての被験者で経脊椎磁気刺激により歩行様運動を誘発できた。また、参加した被験者には歩行の障害を持つ者がいないことから、今回の年齢の範囲内であれば、歩行を生成する脊髄歩行中枢の不全の可能性は低いと考えられる。一方で、今回の研究対象となっていない高齢者の歩行機能不全は昨今の社会問題にもなっており、これが脊

髄歩行中枢の機能不全に起因するものか否かについては、今後の検討課題である。身体的特徴については、身長の違いによる椎骨の長さが異なることが考えられるが、本研究では、椎骨間を同定し、そこに刺激コイルを当てることによって、被験者間の刺激部位を統一し、骨による磁場遮断を極力排除するように配慮した。体重の違いによる筋肉組織や脂肪組織の厚みに差異が生じることが考えられ、それにより脊髄と刺激プローブとの距離が被験者間で異なり、それが個人差を生み出した可能性がある。しかしながら、今回の被験者で最も体重が重く、筋肉量・皮下脂肪が多いと推察される被験者(橙色, Figure 3CとFigure 4B)が他の被験者と比較して最も低い刺激強度で歩行様運動を誘発できた事実から、皮下組織の厚みによる違いが個人差を生み出したとは考えにくい。今回参加した被験者は日常的に特定の運動・スポーツ等を行っていない者であった。しかしながら、以前の運動経験については本研究では調査しておらず、運動経験による可塑性による影響についても今後の検討を要する。

5. まとめ

以上、本研究では経脊椎磁気刺激により歩行様運動を誘発するために必要な刺激強度を調査した。その結果、腰髄を標的とした経脊椎磁気刺激により、両脚が同位相で動くホッピング様の運動、左右脚が逆位相で動く歩行様運動、どちらにも分類できない運動の3種類が誘発された。歩行様運動が誘発される刺激強度には、30-70%MSOと個人差が観られたが、歩行様運動を誘発するために必要な刺激強度はホッピング様運動の刺激強度よりも高いことが明らかとなった。このように、それぞれの運動を誘発するために必要な刺激強度が異なることから、ホッピング様運動と歩行様運動は異なる神経メカニズムで駆動されていることが示唆された。今回のように、経脊椎磁気刺激は一か所の刺激により複数の筋群および運動パターンを生成できる新しい刺激手法であり、新規の脊髄内神経回路網の研究手法として今後の新しい知見を期待できるものである。また、経脊椎磁気刺激は非侵襲的に、日常生活でみられ

るホッピング運動や歩行様運動のような複雑かつ機能的な運動パターンを生成できることから、歩行機能障害を持つ高齢者や脊髄損傷患者、脳梗塞患者、パーキンソン病患者に対する新しいリハビリテーションになることを期待したい。

文献

- Angeli CA, Boakye M, Morton RA, Vogt J, Benton K, Chen Y, Ferreira CK, Harkema SJ (2018) Recovery of Over-Ground Walking after Chronic Motor Complete Spinal Cord Injury. *The New England J Medicine* 379:1244-1250.
- Barthelemy D, Leblond H, Provencher J, Rossignol S (2006) Nonlocomotor and locomotor hindlimb responses evoked by electrical microstimulation of the lumbar cord in spinalized cats. *J Neurophysiol* 96:3273-3292.
- Barthelemy D, Leblond H, Provencher J, Rossignol S (2007) Characteristics and mechanisms of locomotion induced by intraspinal microstimulation and dorsal root stimulation in spinal cats. *J Neurophysiol* 97:1986-2000.
- Belanger M, Drew T, Provencher J, Rossignol S (1996) A comparison of treadmill locomotion in adult cats before and after spinal transection. *J Neurophysiol* 76:471-491.
- Calancie B, Needham-Shropshire B, Jacobs P, Willer K, Zych G, Green BA (1994) Involuntary stepping after chronic spinal cord injury: evidence for a central rhythm generator for locomotion in man. *Brain* 117:1143-1159.
- Dietz V, Colombo G, Jensen L, Baumgartner L (1995) Locomotion capacity of spinal cord in paraplegic patients. *Ann Neurol* 37:574-582.
- Dimitrijevic MR, Gerasimenko Y, and Pinter MM (1998) Evidence for a spinal central pattern generator in humans. *Ann. NY Acad Sci* 860:360-376.
- Forssberg H, Grillner S, Halbertsma J (1980) The locomotion of the low spinal cat. I. Coordination within a hindlimb. *Acta Physiol*

- Scand 108:269-281.
- Gerasimenko YP, Avelev VD, Nikitin OA, Lavrov IA (2003) Initiation of locomotor activity in spinal cats by epidural stimulation of the spinal cord. *Neurosci Behav Physiol* 33:247-254.
 - Gerasimenko YP, gorodnichev R, Machueva E, Pivovarov E, Semyenov D, Savochin A, Roy RR, Edgerton VR (2010) Novel and direct access to the human locomotor spinal circuitry. *J Neurosci* 30:3700-3708.
 - Gill ML, Graha PJ, Calvert JS, Linde MB, Lavrov IA, Strommen JA, Beck LA, Sayenko DG, Van Straaten MG, Drubach D, Veith DD, Thoreson AR, Lopez C, Gerasimenko YP, Edgerton VR, Lee KH, Zhao KD (2018) Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia. *Nature Med* 24:1677-1682.
 - Grillner S and Zangger P (1979) On the central generation of locomotion in the low spinal cat. *Exp Brain Res* 34:241-261.
 - Grillner S (1981) Control of locomotion in bipeds, tetrapods and fish. In: VB Brooks (ed). *Handbook of Physiology, Sect, 1, The Nervous System. Vol. 2, Motor Control*, Bethesda: American Physiol Soci:1179-1236.
 - Gurfinkel VS, Levik YS, Kazennikov OV, Selionov VA (1998) Locomotor-like movements evoked by leg muscle vibration in humans. *Eur J Neurosci* 10:1608-1612.
 - Harkema S, Gerasimenko Y, Hodes J, Burdick J, Angeli C, Chen Y, Ferreira C, Willhite A, Rejc E, Grossman RG, Edgerton VR (2011) Effect of Epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. *Lancet* 377:1938-1947.
 - Hoffmann, P. Untersuchungen über die Eigenreflexe (Sehnenreflexe) menschlicher Muskeln. Springer, Berlin, 1922:106.
 - Hoyt DF and Taylor CR (1981) Gait and the energetics of locomotion in horses. *Nature* 292: 239-240
 - Kakuda N, Nagaoka M, Wessberg J (1999) Common modulation of motor unit pairs during slow wrist movement in man. *J Physiol* 520: 929-940.
 - Kriellaars DJ, Brownstone RM, Noga BR, Jordan LM (1994) Mechanical Entrainment of Fictive Locomotion in the Decerebrate Cat. *J Neurophysiol* 71:2074-2086.
 - Meehan CF, Grondahl L, Nielsen JB and Hultborn H (2012) Fictive locomotion in the adult decerebrate and spinal mouse in vivo. *J Physiol* 590:289-300.
 - Minassian K, Gilge B, Rattay F, Pinter MM, Binder H, Gerstenbrand F, Simitrijevic MR (2004) Stepping-like movements in humans with complete spinal cord injury induced by epidural stimulation of the lumbar cord: electromyographic study of compound muscle action potentials. *Spinal Cord* 42:401-416.
 - Restrepo E Cartos, Margaryan Gayane, Borgius Lotta, Lundfald Line, Sargsyan Davit and Ole Kiehn (2011) Change in the balance of excitatory and inhibitory midline fiber crossing as an explanation for the hopping phenotype in EphA4 knockout mice. *Euro J Neurosci* 34:1102-1112.
 - Rossingol S, Chau C, Brustein E, Giroux N, Bouyer L, Barbeau H and Reader TA (1998) Pharmacological activation and modulation of the central pattern generator for locomotion in the cat. *Ann. NY Acad Sci* 860:346-359.
 - Saigal R, Renzi C, Mushahwar VK (2004) Intraspinal microstimulation generates functional movements after spinal-cord injury. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 12:430-440.
 - Selionov VA, Ivanenko YP, Solopova IA, Gurfinkel VS (2009) Tonic central and sensory stimuli facilitate involuntary air-stepping in humans. *J Neurophysiol* 101:2847-2858.

- Sasada S, Kato K, Kadowaki S, Groiss SJ, Ugawa Y, Komiyama T, and Nishimura Y (2014) Volitional Walking via Upper Limb Muscle-Controlled Stimulation of the Lumbar Locomotor Center in Man. *J Neurosci* 34:11131-11142.
- Wagner FB, Mignardot JB, Le Goff-Mignardot CG, Demesmaeker R, Komi S, Capogrosso M, Rowald A, Seáñez I, Caban M, Pirondini E, Vat M, McCracken LA, Heimgartner R, Fodor I, Watrin A, Seguin P, Paoles E, Van Den Keybus K, Eberle G, Schurch B, Pralong E, Becce F, Prior J, Buse N, Buschman R, Neufeld E, Kuster N, Carda S, von Zitzewitz J, Delattre V, Denison T, Lambert H, Minassian K, Bloch J, Courtine G (2018) Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *Nature* 563:65-71.
- 花房理貞(1975) 無脳症についての臨床神経学的考察, *小児科臨床* 28:1437-1442.