

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09796

研究課題名(和文) 痛覚の脊髄運動調節機構への効果とその中枢性運動障害の機能回復過程への影響

研究課題名(英文) Effects of pain on spinal motor control systems, and their influence on the process of functional recovery from central movement disorders.

研究代表者

森田 洋 (MORITA, Hiroshi)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：10262718

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：正常者およびパーキンソン病患者を対象に、痛覚刺激の脊髄単シナプス回路への入力効果と、他の前角細胞への抑制性入力刺激に対する痛覚刺激効果を検討した。

A線維刺激は200ms前後の潜時で250ms付近で最大となるH反射への促通効果を示し、Ia抑制を増強したが、D1抑制と腱叩打による抑制には影響しなかった。C線維刺激では潜時800-1000msで1500-1800msで最大となる促通効果を示したが、相反性抑制、D1抑制、腱叩打による抑制には一定の影響を与えなかった。足背でのAおよびC線維刺激はヒラメ筋H反射への促通効果を認め、A刺激は相反性Ia抑制を増強した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの脊髄運動調節機構への末梢からの入力の影響は伝導速度の速い求心線維に由来する経路が研究されてきたが、痛覚のように伝導速度の遅い成分の効果は殆ど検討されていなかった。今回の研究では新たに開発された選択的に伝導速度の遅い痛みを感じる小径有髄神経と無髄線維を刺激し、その運動調節機構への影響を観察した。

痛みは機能回復訓練における障害因子となるだけでなく、随意運動の遂行にも影響を与えているが、その運動調節神経機構への影響を観察する試みは、類をみないアプローチである。

研究成果の概要(英文)：We studied the effects of pain on spinal monosynaptic reflex and spinal inhibitory pathways in normal and patients with Parkinson's disease. A-delta fiber stimulation on dorsal foot has facilitatory effects on the soleus H reflex with a latency around 200ms and a maximum around 250ms, and showed enhancing Ia inhibition, but did not affect D1 inhibition and inhibition induced with tendon tapping of biceps femoris. C-fiber stimulation also had facilitatory effect with a latency of 800-1000ms and a maximum between 1500 and 1800ms, but did not affect reciprocal inhibition and D1 inhibition. A-delta and C-fiber stimulation in the dorsal foot had a stimulatory effect on the soleus H reflex, and A-delta stimulation enhanced reciprocal Ia inhibition.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：痛覚 パーキンソン病 H反射 運動調節

1. 研究開始当初の背景

脊髄は「脳の尻尾」ではない。随意運動や持続的筋緊張の維持には前角細胞の発火が必須であり、前角細胞へのシナプス入力の前には皮質脊髄路からの直接入力ではない。随意運動の円滑な遂行には末梢からのフィードバックと共に、中枢からの未来を予測したフィードフォワード制御が必要である。これらの運動制御において脊髄内神経機構が多くの役割を担っている事は動物実験では明らかとなっている。本研究者はヒトにおいても、パーキンソン病や痙縮において脊髄内神経機構の異常が生じており、それが運動障害と関連していることを示してきた (Movement Disorders 2000, Brain 2001, Clin Neurophysiol 2002, 2005, 2014, Neurology 2006, Exp Brain Res 2019)。

その一方で、大脳運動野の神経細胞が直接前角細胞にシナプスを形成している(皮質脊髄路)神経回路は、進化した霊長類に特異的である。脊髄内神経機構の研究の多くはネコによる動物実験により検証されているが、ネコにはヒトにみられるような皮質脊髄路はなく、すべて頸髄(C3C4)固有神経細胞を介した 2 シナプス性の経路である。そのため、脊髄神経回路網の中枢制御についてはネコなどの動物実験の結果をそのまま適応することは出来ず、ヒトでの研究がヒトの運動障害の病態生理と機能回復の研究には必須である。それに対して、ヒトの脳梗塞後の音楽療法などを介したりハビリテーションなどにも、この頸髄固有神経細胞を介した神経経路が重要な役割を果たしているとの指摘もあり、進化の過程で退化したと考えられていた神経機構が機能回復に関与している可能性もある (Peyre et al. Front Syst Neurosci. 2020)。

本研究では、ヒトの中枢性運動障害の病態生理と機能回復において、脊髄内運動神経調節機構がどのように関与しているのか、また効果的な機能回復を促すために脊髄内運動調節機構の特性を利用する事が出来ないかを探求する。

脊髄前角細胞の興奮性のヒトにおける研究は H 反射を用いた方法が最も安定しているが、加えて申請者はヒトで個々の前角細胞に生じる EPSP や IPSP を記録する手法にも長けており、動物実験との比較研究も行ってきた (J Neurophysiology 1998, 2000, 2002, Exp Brain Res 2019)。これらの手法を駆使した脊髄内神経調節機構の研究を患者を含むヒトで実施する。中枢性運動制御(フィードフォワード制御)が末梢からのフィードバックを制御する脊髄内神経機構にどのように作用しているかを、正常人とパーキンソン病のある患者で検討し、中枢性運動障害でどのように変化するかを明らかにする。

2. 研究の目的

これまでのヒトにおける随意運動調節機構(脊髄レベルにおける求心路入力と下行性入力との統合による運動調節機構)の研究は主として伝導速度の速い求心路である、筋紡錘、腱紡錘由来の求心線維(group I)の効果を探索していた。本研究では、より伝導速度の遅い痛みの求心線維である A δ 線維と C 線維を選択的に刺激し、その前角細胞興奮性と代表的な脊髄運動調節機構で相反性 Ia 抑制とシナプス前抑制への条件刺激効果について検討した。

3. 研究の方法

対象は健康成人およびパーキンソン病を有する患者で研究を行った。被検者は特注の検査椅子に座り、足関節をトルクメーター内蔵足板上に置き、足背に痛覚刺激用表面刺激電極(日本光電 NM-983W)を貼付したのち固定。ヒラメ筋筋腹に H 反射記録用に銀塩化銀電極を 3cm 間隔で 2 つ貼付し増幅アンプに接続。H 反射導出のための試験刺激は膝窩に特性電極をおき、膝蓋骨上部に不関電極をおいた。ヒラメ筋 H 反射に対する相反性 Ia 抑制を導出するための条件刺激は

膝下外側で総腓骨神経に双極表面電極をおき、前脛骨筋支配神経を選択的に刺激できるよう位置を調節した。ヒラメ筋 H 反射に対するシナプス前抑制は腓骨神経の前脛骨筋由来 Ia 線維刺激によるいわゆる D1 抑制と大腿二頭筋腱叩打による抑制により導出した。痛覚神経の選択的刺激は、日本光電痛覚刺激装置 PNS700 (図 1) に足背に貼付した専用刺激電極を接続して行った。



痛覚刺激装置
図 1

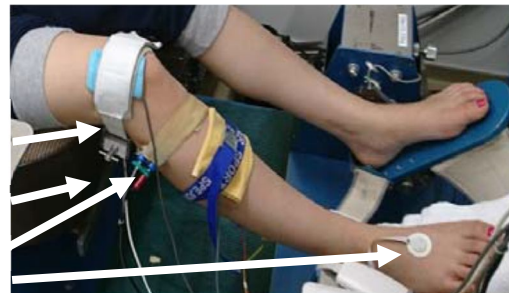


腱叩打装置
図 2

試験 H 反射を導出する脛骨神経刺激、条件刺激のための総腓骨神経刺激は電気刺激装置 (日本

光電 SEN-7203) をアイソレーターを介して刺激電極に接続。持続 1.0ms の矩形波で刺激した。大腿二頭筋腱叩打は定量的に刺激料を調節可能な振動発生装置 (B&R 4809, Denmark、図 2) を SEN-7203 で発生させた矩形波により駆動

図 3
脛骨神経刺激
腱叩打装置
総腓骨神経刺激
足背痛覚刺激



し、シナプス前抑制を発生させる至適強度で腱叩打を行った (図 3)。

これらの刺激はすべて独自仕様で開発した実験遂行プログラム (エールシステム、小諸市) により制御し、記録された H 反射も同システムで自動計測を行った。

計測は、最初に最大 H 反射を定量したうえで、15-25% of Mmax の試験 H 反射を導出する刺激強度を設定。このしけん H 反射に対する条件刺激効果を総腓骨神経刺激による短潜時 (2 シナプス性) 相反性 Ia 抑制 (IaI) と中潜時の抑制 (D1)、腱叩打による抑制 (tapI)、A および C 線維刺激による長潜時の効果を定量した。次に IaI、D1、tapI と A、C 線維刺激をそれぞれ同時に前角細胞に到達する潜時で同時に刺激した。計測後、IaI、D1、tapI と A、C 線維刺激を別個に行った場合の効果の算術和 (algebraic sum) と同時刺激時の効果量に差があるかを検討した。

本研究は信州大学医学部医倫理委員会の承認を得た (平成 29 年) 7 月 4 日承認番号 3730)。

4. 研究成果

図 4 に正常被験者での足背 A、C 線維刺激のヒラメ筋 H 反射に対する条件刺激効果を示す。

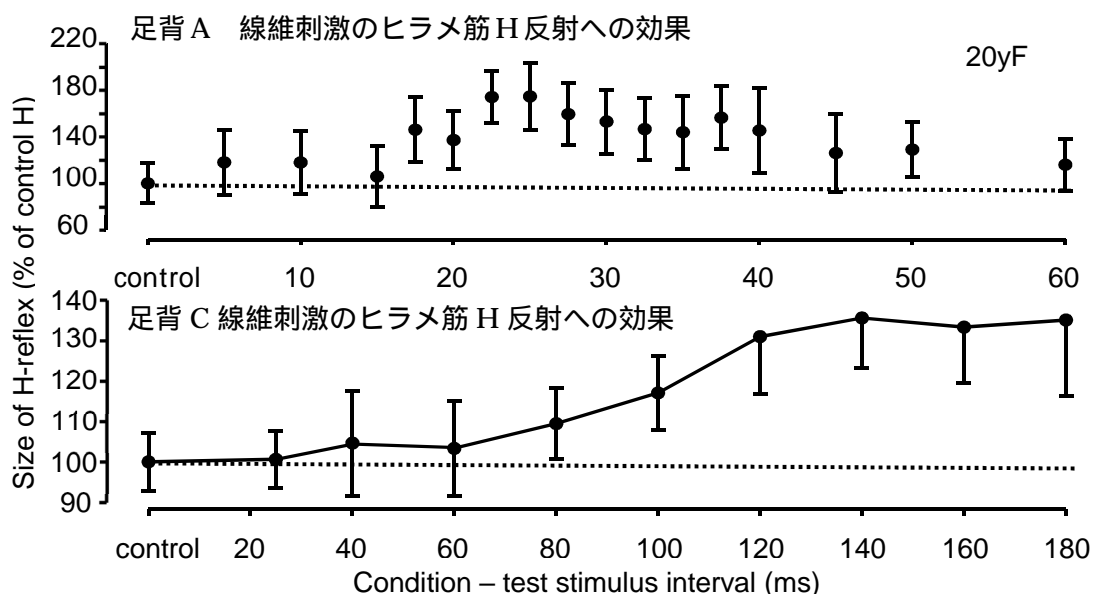


図 4 正常被験者での足背 A、C 線維刺激のヒラメ筋 H 反射に対する条件刺激効果

これは促進量に差はあるものの、被検者に共通してみられるしよけんであった。このことから、足背に対する痛覚は A、C 線維いずれを介した経路をヒラメ筋に対する促進効果のあることは明らかである。

同一被検者で相反性 Ia 抑制に対する A 線維刺激の同時刺激効果を、それぞれを単独で行った場合の algebraic sum と比較したものを図 5 に示す。

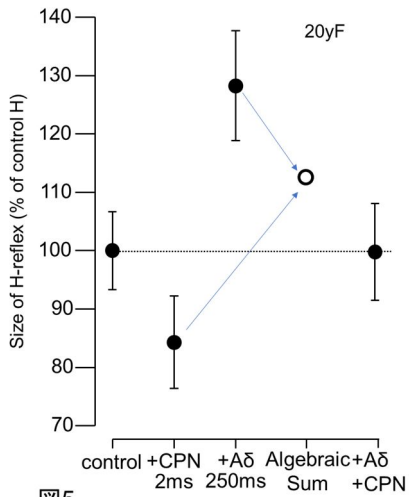


図5 相反性Ia抑制に対するAδ線維刺激の効果

この結果、A 刺激と相反性 Ia 抑制を同時に加えた場合は、それぞれを単独で加えた場合の和よりも効果量が減少している事を示している。

同様に、A 線維刺激に対するシナプス前抑制の輻轉の有無を D1 及び tap1 を用いて計測した。正常者における実測値と代数和の際について図 6 にまとめた。図のように正常者では A 刺激と 2 シナプス性相反性抑制では代数和と実測には差があったが、D1、腱叩打いずれにより計測したシナプス前抑制では差がみられなかった。

代数和と同時刺激による実測値に差が生じるメカニズムとしては、図 7 に示す。2 つの入力の代数和と同時刺激の実測値に差がない場合はそれぞれの刺激

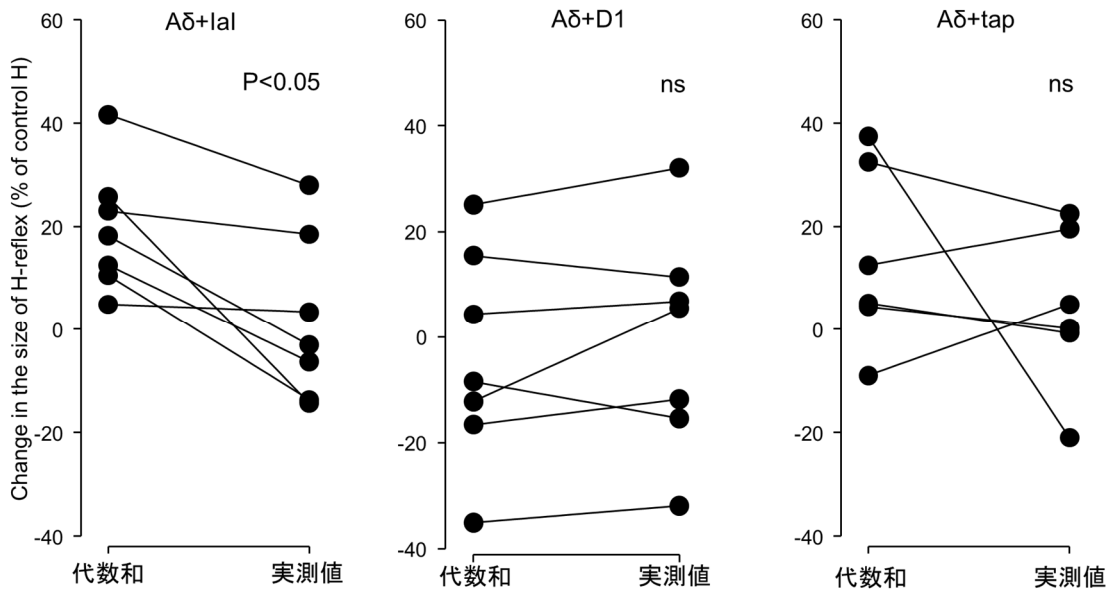


図6 Aδ線維刺激が相反性Ia抑制、シナプス前抑制に及ぼす効果

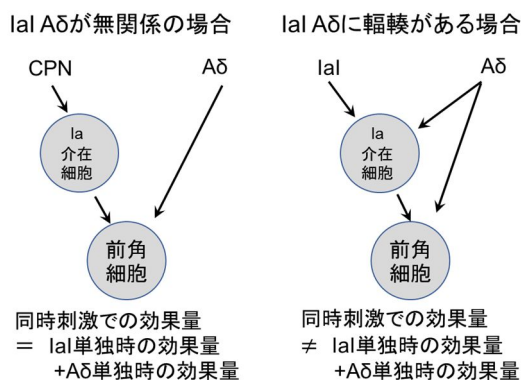


図7 代数和と実測値に差が生じるメカニズム

が前角細胞に独立して前角細胞に入力している事をしめすが、両者に差がある場合には介在する細胞に対しても A 線維入力に影響を与えていると推測することが出来る (Ia 介在細胞レベルでの輻轉)。従って、末梢由来の A 線維刺激と 2 シナプス性相反性 Ia 抑制の間には輻轉が生じていると考えられた。

次に同様の検討をパーキンソン病患者で行った。患者はいずれも Yahr1 もしくは 2 の比較的軽症の者である。いずれの通常の内服治療を継

続しており on-off 現象のみられない病期である。独歩可能で、日常生活動作に支障の無い状態に治療されている。

結果は正常者でみられた結果と同様であったが、症例数が十分でないため正常者との統計的比較は行われていない。これは COVID-19 流行による影響を受けたためである。

本実験系は研究者と被験者が研究室内で長時間近接して口頭で指示(会話)を行う必要があり、3密環境とならざるを得ない。そのため、COVID-19 が流行した 2020 年以降はハイリスク者である患者での研究を実施することが出来なくなった。

そのため、研究成果は当初に計画した内容の全ては研究期間中に実施出来なかった。特に患者における経時変化の追跡は実施不可能であった。

以上から、正常者及びおよびパーキンソン病患者においては、足背 A、C 線維刺激はヒラメ筋に対して長潜時の促通効果を示すことが明らかとなった。また、ヒラメ筋への 2 シナプス性相反性 Ia 抑制と足背 A 神経刺激には輻輳が発生しているが、D1 抑制および大腿二頭筋腱叩打によるシナプス前抑制には影響を与えていない事が判明した。輻輳量に正常と疾病で差があるかについては、先に記した事由により十分な検討には至っていない。

< 引用文献 >

Morita H, Shindo M et al. Decrease in presynaptic inhibition on heteronymous monosynaptic Ia terminals in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 15: 830-834, 2000

Morita H, Crone C et al. Modulation of presynaptic and disynaptic Ia inhibition during voluntary movements in spasticity. *Brain* 124: 826-837, 2001,

Morita H, Shindo M et al. Abnormal conditioning effect of transcranial magnetic stimulation on soleus H-reflex during voluntary movement in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* 2002; 113: 1316-1324

Morita H, Shindo M, Ikeda S. Paradoxical modulation of tendon tap reflex during voluntary contraction in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* 2005; 116: 769-774

Morita H, Kodaira M, Ikeda S. Inadequate modulation of excitability with voluntary dorsiflexion in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neurophysiology* 31:175-179, 2014

Morita H, Shindo M et al. Lack of modulation of Ib inhibition during antagonist contraction in spasticity. *Neurology* 2006; 67: 52-56

Nielsen JB, Morita H et al Recruitment gain of spinal motor neuron pools in cat and human. *Exp Brain Res* 2019, 237(11):2897-2909

Peyre I, Hanna-Boutros, B et al. Music Restores Propriospinal Excitation During Stroke Locomotion. *Front Syst Neurosci.* 2020; 14:17 <https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.00017>

Morita H, Petersen N et al. Sensitivity of H-reflexes and stretch reflexes to presynaptic inhibition in humans. *Journal of Neurophysiology* 80: 610-620, 1998

Enriquez-Denton M, Nielsen J, Perreault MC, Morita H, Petersen N, Hultborn H: Presynaptic control of transmission along the pathway mediating disynaptic reciprocal inhibition in the cat. *Journal of Physiology* 526: 623-637, 2000

Enriquez-Denton M, Morita H, et al Interaction between peripheral afferent activity and presynaptic inhibition of Ia afferents in the cat. *J Neurophysiology* 2002; 88: 1664-1674

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森田洋、小平農、大橋信彦
2. 発表標題 選択的A およびC線維刺激の脊髄反射への条件刺激効果
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小平農 大橋信彦 森田洋 関島良樹
2. 発表標題 トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー患者と健常者における体幹部A 線維機能の差
3. 学会等名 第59回日本神経学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	小平 農 (Kodaira Minori)		
研究協力者	大橋 信彦 (Ohashi Nobuhiko)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------