

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23300198

研究課題名(和文) ヒト二足立位歩行の脊髄神経機構 - ニューロリハビリテーションへの応用をめざして -

研究課題名(英文) Neural basis for human bipedal locomotion - a study relevant to neurorehabilitation -

研究代表者

中澤 公孝 (Nakazawa, Kimitaka)

東京大学・総合文化研究科・教授

研究者番号：90360677

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の最終的な目的はヒトの二足立位歩行制御に關与する脊髄神経機構の構造と機能を解明することであった。この目的に近づくために、水中受動ステップ実験、脊髄機能マップ実験、多髄節脊髄反射誘発実験、など多方面からの実験を行った。その結果、脊髄の歩行関連神経回路に対し、荷重に關連する体性感覚情報は促進性の影響があり、動きに關連する体性感覚情報は下肢筋群の脊髄反射全般に対し強い抑制作用があることが明らかとなった。さらに歩行時の下肢筋活動は脊髄の吻尾方向全体の神経回路から出力されることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The final goal of this study is to reveal both structure and function of locomotor spinal neural circuits in human. To approach this goal, passive stepping in water, functional spinal map, and multisegmental motor responses were studied. The results showed that load information might play an important role to facilitate spinal neural circuits(SNC), while somatosensory information related to lower limb kinematics might have inhibitory effect on the SNC. The functional spinal map suggested that the lower limb muscular activities might be provided from the spinal locomotor circuits that span widely from the lower thoracic levels to the higher lumbar level.

研究分野：リハビリテーション科学、運動生理学

キーワード：歩行 脊髄損傷 リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

動物の歩行を制御する神経機構は、1900年代初頭、Sheringtonらによって確立された動物モデルを用いた電気生理学的実験によって多くの側面が明らかとなった。中でも歩行リズムを生成する脊髄内の中枢パターン発生器 (central pattern generator; 以下 CPG) の存在が証明されたことは、一方で動物の移動リズム発生に依る神経回路の構造を解明しようという研究の流れを生むとともに、もう一方ではリハビリテーションへの応用を視野に入れ、その構造のみならず可塑性な性質を四足動物や直接ヒトを対象として明らかにしようという研究の流れを生んだ。本研究も歩行障害のニューロリハビリテーションへの応用を目指している点で後者の流れをくんだ研究といえる。そもそもヒトの脊髄に CPG が存在するのかが、その答えが完全に出ているわけではない。しかしさまざまな間接的証拠が脊髄損傷者を対象とした研究で報告され、それらはその存在を強く支持している。さらに近年、健常者の無傷脊髄を対象とした研究から、ヒトの CPG 主要部が脊髄腰膨大部に存在すること、そしてそれは末梢感覚刺激により健常者においても賦活できることが実験的に示された。本研究はこれらの成果を踏まえ、健常者を用いて、脊髄 CPG を賦活し、その構造と機能に迫る実験を行う。

2. 研究の目的

本研究の最終的な目的はヒトの二足立位歩行制御に關与する脊髄神経機構の構造と機能を解明すること。

3. 研究の方法

水中実験

当初計画していた水流を用いた水中での受動ステップは経費と施設管理上の問題が生じ実施することが出来なかった。代わりに国リハの水中実験用プールに防水性ステップマシンを設置し、水中での受動ステップ実験を行った。受動ステップ中の下肢筋活動を防水処理を施した筋電図用センサーを用いて測定した。水中での荷重付加条件、認知課題負荷条件を異なる速度でのステップで行った。

ロボットを用いた受動ステップ実験

受動ステップに伴う脊髄への感覚入力が脊髄単シナプス反射に与える影響を精査するために、次の各条件での受動ステップ中にヒラメ筋から H 反射を記録した。すなわち、条件 3 種類の速度での受動ステップ、股関節のみ可動、膝関節のみ可動、前記した条件での片脚ステップ、であった。

多髄節脊髄反射誘発実験

研究期間中に経皮的脊髄電気刺激による脊髄反射誘発が可能となった。それにより、当初の計画に無かった実験を行うことが可能となった。これは研究の最終目的に近づくために有効であり、この研究の副次的成果とな

るため、この手法を用いた実験を実施した。

脊髄機能マップ実験

研究計画時には脊髄不全損傷者の脊髄横断 MRI 画像解析から残存下行路を同定することを計画したが、このような解析に適する脊髄損傷者の数が十分集まらず、特定下行路の同定には至らなかった。しかし、脊髄吻尾方向の活性度を定量的に評価する新たな手法 (脊髄機能マップ) を用い、健常者と脊髄損傷者でこれを比較することに成功したのでこれについて報告する。

健常成人男性 16 名と不完全脊髄損傷者 7 名、完全脊髄損傷者 3 名の 3 群を対象とした。健常者群は快適歩行速度とされる 1.2m/s の速度でトレッドミル上で 1 分間歩行を行った。不完全脊髄損傷者群はフォースプレートが内蔵された歩行路上 (約 10m) を各被験者の快適歩行速度で 5 往復の歩行を行った。完全脊髄損傷者群は Lokomat (Hocoma AG、Vokeltswil、Switzerland) を下肢に装着し、受動的に下肢ステップ運動を行わせた。それぞれの条件で記録した下肢の筋電図を基に脊髄機能マップを作製した (図 1)。

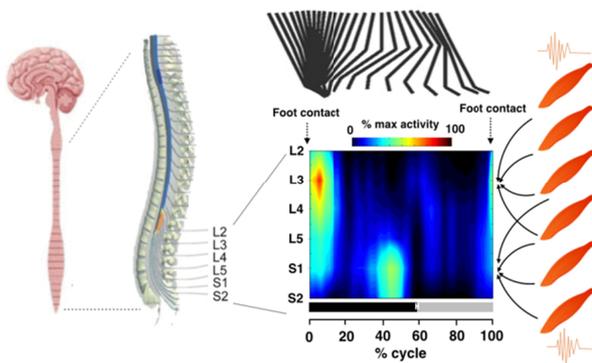


図 1. 脊髄機能マップの概念図

Kendall ら (1993) の脊髄随節ごとの筋支配表に基づき、各筋の筋活動 (EMG) は支配のある随節に分配された。1 歩行周期中の吻尾方向の運動ニューロンの活動が再構成された。矢印は筋活動の分配例を示している。カラースケールは活動量を示している。横棒は立脚期 (黒色) と遊脚期 (灰色) を示している。

4. 研究成果

水中実験

図 2 に水中での受動ステップ中に記録した下肢筋電図の典型例を示す。この実験では浮力で荷重負荷が軽減した状態で脳からの下行性指令と末梢感覚入力の両者を系統的に変調した際に下肢筋活動にどのような影響が出現するかを確認することであった。その結果、荷重負荷と随意指令が無い条件ではステップに伴う筋活動は観察されなかった。この条件下では、下肢の動きに伴う感覚入力のみであり、健常者ではそれのみでは脊髄の歩行中枢からの出力を引き出せないことが確認された。一方、荷重が加わると受動ステップでもいくつかの筋ではステップに伴う明らかな筋活動が出現した。特に少なくともこの被験者では大腿直筋に

著明な筋活動が誘発され、抗重力筋であるヒラメ筋以上に明瞭な相動性筋電位が出現した。以上、さらに被験者数を増やして検証する必要はあるが、水中条件下では健常者でも荷重負荷が加わることで受動ステップにより歩行様の筋電位が誘発される可能性があることが明らかとなった。

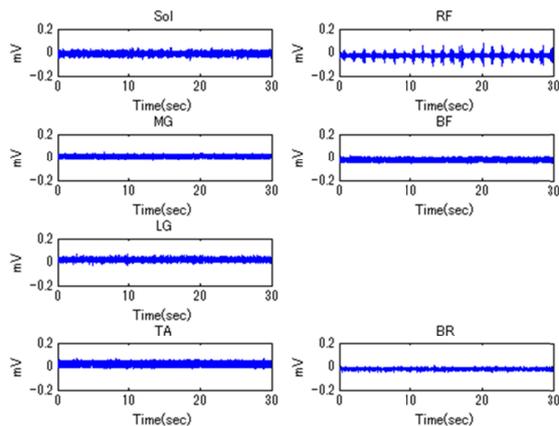


図2 水中受動ステップ中の筋電図典型例：荷重負荷ありステップ条件

ロボットを用いた受動ステップ実験

この実験では、受動ステップのキネマティクスに関連する感覚情報、特に筋伸張速度に関連する Ia 感覚入力の影響に着目し、それがヒラメ筋脊髄反射 (H 反射) に与える影響を調べた。その結果、受動ステップ速度の上昇に伴いヒラメ筋 H 反射の抑制は強くなり、それはまた片脚に比べて両脚ステップ、単関節に比べて複数関節可動時に強くなる傾向があった。またステップの位相との関係では、膝関節屈曲時、すなわち大腿四頭筋群が伸張される局面での抑制が最も強かった。以上の結果から、ヒラメ筋脊髄反射はステップ時の筋伸張に伴う Ia 感覚入力により抑制され、ステップ時には大腿四頭筋群からの入力を最も強く受けることが示唆された。

多髄節脊髄反射誘発実験

健常被験者 6 名を対象とし、経皮的脊髄電気刺激による誘発電位を下肢の代表的筋群 (6 から 12 筋) から記録した。その結果、ステップを開始すると各筋の誘発電位振幅は安静立位時に比べ、劇的に減少した。また、下腿三頭筋のストレッチングにより大腿筋群や前脛骨筋など伸張されていない筋の誘発電位も減少した。これらの結果は、筋伸張される当該筋のみならず、Ia 感覚入力を含む体性感覚入力から下肢の多くの筋の脊髄反射を同時に抑制する効果があることを示唆している。

脊髄機能マップ実験

健常者の歩行時脊髄機能マップ

本研究の結果、健常歩行中の脊髄機能マップには次のような特徴があることが明らかとなった。第一に踵接地前から立脚初期に下部腰髄 (L4 と L5) に強い活動が見られ、続き

て、立脚期には仙髄に強い活動が見られた。そして、遊脚初期には腰髄全体 (L2 から L5) の大きな活動が見られた。これらは、それぞれの歩行局面において、脊髄の吻尾方向における神経回路の活性度が大きく異なることを示している。上記のパターンはすべての被験者において概ね一致しており、健常者の歩行における脊髄神経回路の標準的な活動パターンを表すと考えられる。

不全脊髄損傷者の歩行時脊髄機能マップ

本研究の不全脊髄損傷者では立脚期に腰仙髄の同期した活動が見られる特徴があった。図 2 と図 3 の比較から、一見して健常者とは大きく異なるパターンであることが判る。不全損傷は、損傷の程度や高位など被験者毎の相違が大きいため、標準的な特徴は得られないことが予想されたが、腰髄と仙髄の同期した活動はほとんどの被験者に認められ、何らかの共通する神経機序がその背後にあることが示唆される。この点は今後の課題である。現時点では推測の域を出ないが、不全損傷では脊髄の障害があっても下行性入力の一部残存しており、その影響が何らかの形で立脚期の腰仙髄活動を過度な亢進につながっている可能性がある。

完全損傷者の歩行時脊髄機能マップ

脊髄完全損傷者では立脚期前半で下部腰髄と仙髄 (L4 から S5) 立脚期後半では仙髄、そして、遊脚期には腰髄全体の大きな活動が見られた。

このような活動パターンは、不全損傷者に比べて健常者のパターンに似ていた。Dietz et al. (1999) は脊髄完全損傷者の受動歩行時の筋活動パターンを健常者との類似度で評価し、損傷高位が高い損傷者ほど健常者のパターンに近いことを見出した。この結果は、受動歩行中の歩行様 EMG は、脊髄吻尾方向全般に広がる脊髄歩行関連神経回路から産出されることを意味するが、同時に、健常歩行時の筋活動パターンも脊髄歩行関連神経回路の活動が大きく貢献することを示唆する。本報告の受動歩行時筋活動パターンは不全損傷者に比べて、完全損傷者の方が健常歩行に近く、Dietz et al (1999) の結果と矛盾しなかった。

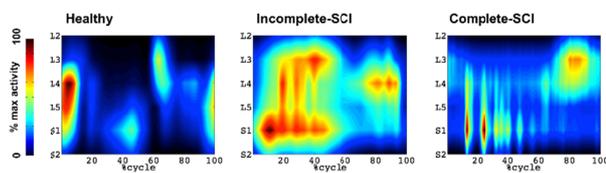


図3 健常者と脊髄損傷者の歩行中における脊髄機能マップ(各群の平均)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

Masugi Y, Kitamura T, Kamibayashi K, Ogawa T, Ogata T, Kawashima N, Nakazawa K. Velocity-dependent suppression of the soleus H-reflex during robot-assisted passive stepping. *Neurosci Lett* (accepted) (査読有)

Ogawa T, Sato T, Ogata T, Yamamoto S, Nakazawa K, Kawashima N. Rhythmic arm swing enhances patterned locomotor-like muscle activity in passively moved lower extremities. *Physiol Rep.* (accepted) (査読有)

Ogawa T, Kawashima N, Obata H, Kanosue K, Nakazawa K. Distinct motor strategies underlying split-belt adaptation in human walking and running. *PLoS ONE.* (in press) (査読有)

Rouhani, H, Abe O, Nakazawa K, Popovic MR, Masani K. Heel strike detection using split force-plate treadmill. *Gait and Posture* (accepted) (査読有)

Yaeshima K, Negishi D, Yamamoto S, Ogata T, Nakazawa K, Kawashima N. Mechanical and neural changes in plantar-flexor muscles after spinal cord injury in humans. *Spinal Cord* (accepted) (査読有)

山本暁生、中澤公孝、姿勢制御と発育・発達、*バイオメカニクス研究* 18-1, 23-30, 2014 (招待論文)

横山 光、中澤公孝、ロコモーションパターンの形成と遷移を司る神経制御機構、*バイオメカニクス研究* 18-2, 40-52, 2014 (招待論文)

中澤公孝、Adapted physical activityの可能性と課題、*体育の科学* 64、391-395、2014 (招待論文)

横山 光、中澤公孝、脳神経機能のトレーニングとディトレーニング-運動記憶の忘却に打ち勝つための神経メカニズム-、*体育の科学* 64、673-679、2014 (招待論文)

中澤公孝、一寸木洋平、歩行と脊髄制御、pp.1-8, *Annual Review 神経* 2014 (招待論文)

Sekiguchi H, K. Nakazawa and T. Hortobágyi. Neural control of muscle lengthening: Task- and musclespecificity. *J Phys Fitness Sports Med*, 2(2): 191-202, 2013 (招待論文)

中澤公孝、“思った通りにからだを動かす”能力を取り戻すリハビリ、*バイオメカニクス研究* 17-3、160-165、2013 (招待論文)

Nakazawa K, Obata H, Sasagawa S. Neural control of human gait and posture. *J Phys Fitness Sports Med*,

1(2): 263-269, 2012 (招待論文)

Nakajima T, Kamibayashi K, Nakazawa K. Somatosensory control of spinal reflex circuitry during robotic-assisted stepping. *J Phys Fitness Sports Med*, 1(4): 665-670, 2012 (招待論文)

飯田祥明、中澤公孝、反動動作と伸張反射-伸張反射出力は跳躍高増大に貢献するか-、*体育の科学* 62、24-30、2012 (招待論文)

[学会発表](計 13 件)

Nakazawa K. Locomotor Neurorehabilitation -Past and future direction-, International symposium on Hybrid Organs of the future, The Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University, March 3, 2015, Osaka, Japan、大阪府吹田市、大阪大学臨床工学研究センター

中澤公孝、歩行ニューロリハビリテーションの最先端とスポーツの可能性 最新の研究動向から、脳神経科学研究会、2014年8月30日、長野県東御市、鹿教湯リハビリテーション病院

中澤公孝、時間学セミナー in 慶應 スポーツの認知神経科学 -身体運動、知覚、そして時間-、2014年8月11日、神奈川県横浜市、慶応義塾大学日吉キャンパス

中澤公孝、アダプテッドスポーツの理論と実際 水中ポールウォークの紹介、一般社団法人日本スイミングクラブ協会、2014年7月13日、東京都千代田区、日本スイミングクラブ協会

中澤公孝、歩行ニューロリハビリテーションの可能性 最新の研究動向から、脳神経科学研究会、2014年4月19日、大阪府大阪市、大阪保健福祉専門学校

中澤公孝、歩行のニューロリハビリテーション -臨床的応用-、生体計測応用研究会、2013年11月9日、東京都大田区、東京工科大学

中澤公孝、神経の可塑性と脊髄損傷のリハビリテーション、日本生理人類学会、2013年10月26日、27日、京都府京都市上京区、同志社大学

中澤公孝、アダプテッドスポーツの可能性と今日的課題体力、第68回日本体力医学会、シンポジウム11: 日本学術会議連携、障がい者の運動器の健康、2013年9月21日~23日、東京都千代田区一ツ橋、日本教育会館

中澤公孝、歩行ニューロリハビリテーションの可能性、鹿教湯神経脳科学セミナー、2013年8月24日、長野県東御市、鹿教湯リハビリテーション病院

Nakazawa K. Effects of Sensory Input on Spinal and Corticospinal

Excitabilities During Robot-Assisted Stepping. 2nd Joint World Congress of ISPGR and Gait and Mental Function. June 22 -26, 2013, 秋田県秋田市、秋田ビューホテル

中澤公孝、歩行ニューロリハビリテーションの基礎－脊髄損傷の歩行トレーニングを中心にして－、脳神経科学セミナー、2013年3月31日、東京都大田区、東京工科大学

Nakazawa K. Neurophysiological effects of robot-assisted stepping on excitabilities of spinal and supraspinal neural circuits. 第90回日本生理学会、Symposium21：Rehabilitation and motor functional recovery、2013年3月27日、東京都江戸川区、船堀タワーホテル船堀

中澤公孝、免荷歩行トレーニングの神経生理、日本臨床神経生理学会、シンポジウム 11：歩行の神経生理と治療戦略、2012.11.9、東京都新宿区、京王プラザホテル

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

中澤公孝 (NAKAZAWA Kimitaka)
東京大学・大学院総合文化研究科・教授
研究者番号：90360677

(2)研究分担者

()