

ヒト脊髄固有ニューロンの機能とその可塑性について

中島 剛*・小宮山伴与志**・大木 紫*

Indirect Cortico-motoneuronal Pathway in Humans

Tsuyoshi NAKAJIMA*, Tomoyoshi KOMIYAMA** and Yukari OHKI*

Abstract

Indirect cortico-motoneuronal (C-M) excitation through putative propriospinal neuronal (PN) system has been demonstrated even in humans, by using spatial facilitation technique with combined stimulation of pyramidal tract and peripheral nerve. This interneuronal system has been suggested to contribute for functional recovery after spinal cord injury in monkey. This brief review describes recent findings concerning functions and features of the indirect C-M excitation mediated by the cervical PNs in humans. In addition, plastic changes in the indirect C-M pathway after repetitive combined stimulation of pyramidal tract and peripheral nerve is mentioned. Based on these findings, possible neurorehabilitation for individuals with spinal cord injury is also discussed.

Key words: pyramidal tract, indirect pathway, propriospinal neurons, plasticity, neurorehabilitation

I. はじめに

従来、脊髄は脳との連絡のための単なる中継装置や反射の出力装置と考えられ、そこでの情報処理についてはあまり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のみが注目されている。しかし、ネコやサルを用い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^{2,9,12)}。したがって、動物では脊髄損傷により錐体路が傷害されても (Fig. 1の×印)、これらの経路が一部残存していれば、運動機能の回復は十分

可能である (Fig. 1)^{21,24)}。

ヒトでも、同様の間接的運動経路が存在することが、錐体路と末梢神経の組み合わせ刺激を用いた空間的促進法で示されている (後述)。また、頸髄症の患者において、間接的経路を介することによる機能回復の可能性が報告されている⁸⁾。

そこで、本稿ではヒト脊髄固有ニューロン系における機能と可塑性、さらに、神経リハビリへの応用等について概説する。

II. 脊髄障害後の代償機構の主役となる可能性を秘める脊髄介在ニューロン

上肢運動に関わる脊髄介在ニューロンシステム

* 杏林大学 医学部 統合生理学教室 (〒181-8611 東京都三鷹市新川6丁目20-2)
Department of Integrative Physiology, Kyorin University School of Medicine

** 千葉大学 教育学部 保健体育学教室 (〒263-8522 千葉県千葉市稲毛区弥生町1-33)
Department of Health and Sports Science, Faculty of Education, Chiba University

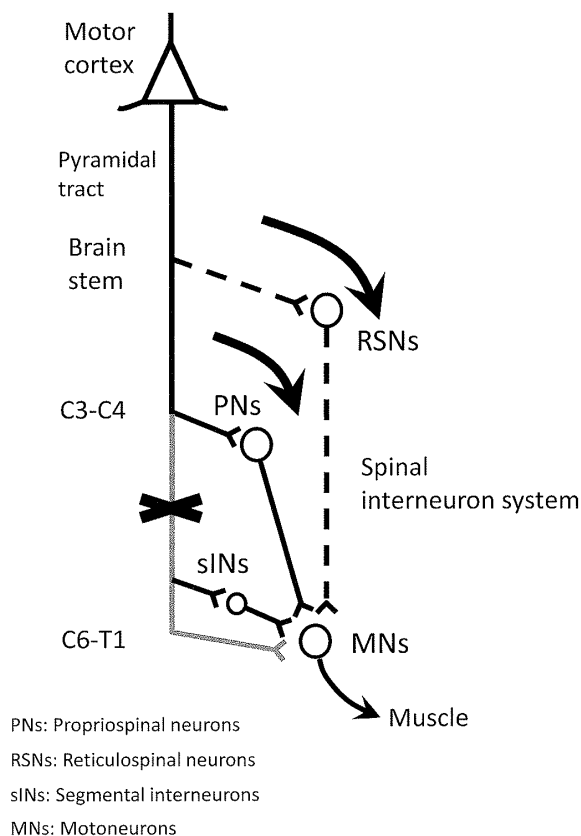


Fig. 1 Transmission of corticospinal excitation to forelimb motoneurons. Gray line is the direct pathway of pyramidal tract connected to motoneurons. Dashed and thick black lines is the indirect pathway through putative spinal interneuron system. After spinal cord injury (X), this indirect pathway has been suggested to contribute for functional recovery in monkey as compensatory motor pathway (Black arrows).

で、最もよく解析されているのは、上部頸髄（第3および第4頸髄；C3-C4）に存在する脊髄固有ニューロン（PN）系である^{1,7,9,11,12}。このシステムは、錐体路のバイパス経路である“間接経路”として、ネコやサルで確認されている^{1,12}。更にPNは、錐体路以外にも、赤核脊髄路、網様体脊髄路、視蓋脊髄路、前庭脊髄路などの主要な下行路や筋、腱、皮膚の感覚受容器を起源とする末梢神経からの入力を豊富に受けることが知られている¹。

このPNシステムの随意運動への関与は、第5頸髄（C5）の側索背側部を離断した動物の行動学的実験によって詳細に調べられており、この手術によって、錐体路の軸索は、C5レベルで完全に切断される。しかしC3-C4に存在するPNは、側索腹

側部に軸索を送り、運動ニューロンへ投射するため、この経路の大部分は温存される。このような状況下においても、動物（サルおよびネコ）は、手術直後から主に近位筋（上腕筋や肩の筋等）を使うことにより、目標物（餌）に向かって、前肢リーチング運動を行うことができると報告されている^{2,12,24}。この結果は、頸髄PNを介した間接経路が前肢の近位筋運動に関与していることを示している。

一方、上述の手術直後、遠位筋を用いた手指の巧緻運動は障害され、動物は餌をつまむことができなくなる^{2,24}。このことは、手の巧緻運動に、錐体路の直接経路が主に関与することを示している。しかし興味深いことに、ヒトと同様に直接経路を持つマカクサルにおいても、障害された手の巧緻運動が、術後数日から数十日でほとんど回復することが報告されている^{13,21,24}。したがって、頸部の脊髄損傷後では、PNシステム等による間接的な運動ニューロンへの投射経路が代替経路として機能し、上肢運動の回復に関与することが考えられる（Fig. 1参照）。

Ⅲ. ヒトにおいて脊髄介在ニューロン系を介する間接経路は観察可能か？

ヒトでは、近位筋も含めて、ほとんどの筋に対して錐体路からの直接的なシナプス入力が存在し、随意運動に対するこの経路の機能的比重が高いと考えられている⁶。また、系統発生的な観点から、手の巧緻機能と間接経路が随意運動に関わる比重は、負の相関があるとの報告もある¹⁶。これらの事実は、ヒトの手指を含めた上肢運動の巧緻性が、錐体路からの直接的な運動ニューロンの制御機構の発達に強く依存していることを示唆する¹⁴。一方、ネコやサルを用いた急性ならびに慢性実験によって証明されたPNシステムの存在とその機能的な役割は、ヒトの運動制御にどのように寄与しているのか、不明な点も多く残されていた。しかしながら、近年、パリのPierrot-Deseillignyのグループは、経頭蓋的磁気刺激（錐体路刺激）と末梢神経刺激の組み合わせ刺激による空間的促進法を用いて、近位筋でヒトPNシステムの活動動態を観察できる可能性を報告した^{20,22}。この方法は、上部頸髄に位置するPNが（1）運動野上肢領域から入力を受けること、さらに、同じニューロンが、（2）末梢性感覚入力を受けること、を利用したものである。具体的には、経頭蓋的磁気刺激による錐体路刺激（TMS）と末梢

神経電気刺激 (ES) の時間間隔を調節し、両刺激による入力が入部頸髄にほぼ同時に到達するように設定する。この条件下で刺激強度を適切に調節すると、TMS と ES の組み合わせ刺激における運動誘発電位 (MEP) の振幅は、TMS および ES で単独で刺激した時の代数和 (Algebraic sum) よりも大きくなる。この差分 (組み合わせ刺激時の運動誘発電位振幅 - (TMS 単独刺激時 + ES 単独刺激時の代数和)) は、“空間的促進効果” (Spatial facilitation) と呼ばれている。この効果は、それぞれの単独刺激では、閾下の興奮性入力しか生じず、PN 活動が起こらなかったものが、組み合わせ刺激によりその入力が PN 上で加重し、閾値に達するようになる結果、として理解されている^{3, 22)}。

また、我々は、ヒト錐体路刺激後 (経頭蓋的電気刺激および延髄磁気刺激) に、近位筋運動単位の発火確率の変化をペリスティムラス・タイムヒストグラム法 (PSTH 法) で解析することによって、PN システムからの上肢運動ニューロンに対する興奮性効果を観察している。ただし、この PN システムからの入力効果は、上腕二頭筋の等尺性筋収縮と手指の物体把握の同時課題のような、より機能的な課題時においてのみ、上腕二頭筋で観察された。また遠位筋 (第一背側骨間筋) ではその活動が弱かった。つまり、一連の動物実験から示唆されていたように、間接経路はヒトにも存在するが、そのシナプス結合は比較的弱く、さらに、遠位筋では減衰すると考えられる。この結果は、系統発生学的に、直接経路と運動ニューロンの結合が遠位筋から発達し、ヒトではほとんどすべての筋で存在することとも一致する^{5, 6, 14)}。

したがって、ヒトの間接経路を脊髄傷害時のバイパス経路として利用するには、この経路のシナプス結合を強化する必要がある、このことは遠位筋ほど重要になると考えられる。

IV. ヒト脊髄介在ニューロン系の可塑的变化: 新たな運動機能回復戦略

大脳皮質や海馬では、神経回路に対する高頻度や連合性電気刺激により、運動や学習に関与すると考えられている長期的なシナプス効率の変化 (長期増強: LTP) が起こることが、動物実験で示されている^{4, 10)}。連合性ペア刺激法 (paired associative stimulation) は、2種類の刺激をごく短い時間間隔

で、標的神経回路に繰り返し与える方法で、1種類目の入力ニューロンが強く活性化している間に2種類目の刺激が入力されると、2種類目に入力されるシナプスの伝達効率が強化されるというものである^{4, 25)}。

このような連合性刺激による可塑的变化は、ヒトの大脳皮質でも起こることが知られ、脳血管障害後の神経リハビリテーションに利用できる可能性が示されている^{25, 26)}。しかしながら、脊髄介在ニューロンにおいて、連合性刺激由来の LTP を誘導できるのか否か、についてはこれまでまったく知られていなかった。

そこで、我々は、大脳皮質や海馬で知られている連合性刺激の繰り返しを用い、健常者の脊髄で間接経路のシステム強化が行えるかを検討した。これには、前述の空間的促進効果を観察した実験原理を用いた。すなわち、運動野と末梢神経の組み合わせ刺激効果が頸髄介在ニューロン上で加重する刺激間隔を設定し、両者の組み合わせ刺激を10分間繰り返した。すると、繰り返し刺激終了後も、運動野単独刺激に対する誘発筋電図の振幅が60分程度増強することが観察され、錐体路から PN へのシナプスが強化されていることが示唆された。我々は、この増強効果が直接経路ではなく間接経路により生じていること、大脳皮質等で知られているシナプスの可塑的变化の特徴を示すこと、を補完実験等において確認している。

しかしながら、この結果を脊髄障害患者に応用するには、いまだハードルが高く、手法の簡便化や可塑性の効果を長く継続できる方法論の確立等、克服すべき課題は多い。このための方策として、例えば、刺激中に運動をイメージさせることや、機能が残存している肢の運動により、さらに脊髄介在ニューロン系を賦活させることが可能ではないか、と考えている。実際、我々は、下肢リズム運動が上肢脊髄神経回路に影響を及ぼすことを報告している^{15, 17-19, 23)}。

今後は、上述の要素等を取り入れながら、脊髄障害患者へ応用し、運動機能回復のための新たなリハビリ法として有効であるか検証する予定である。

V. まとめ

本稿は、第21回運動生理学会 (川越) でのシンポジウム「電気生理学を基礎とした運動制御研究の進

展」で話した内容をまとめたものである。特に脊髄固有ニューロンを介するヒト間接経路の機能とその背景、そして当該経路の可塑的变化について述べた。今後は、これらの手法を脊髄障害患者へ応用し、運動機能回復に向けた神経リハビリテーション法としての有効性について検討する予定である。

本研究は、大塚裕之博士、田添歳樹博士、鈴木伸弥博士、笹田周作博士、二橋元紀博士、坂本将基博士、遠藤隆志博士、渋谷 賢博士とともに行った研究であり、多大な協力と有益な助言にもとづいて遂行された。心より感謝申し上げる。

なお、本研究の一部は、平成23-25年度科学研究費助成事業（基盤研究C）、平成24年度科学研究費助成事業（研究活動スタート支援）および平成25年度科学研究費助成事業（若手研究A）によって遂行されたものである。

引用文献

- 1) Alstermark B and Isa T (2012) Circuits for skilled reaching and grasping. *Annu Rev Neurosci* 35: 559-78.
- 2) Alstermark B, Lundberg A, Norrsell U and Sybirska E. (1981) Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 9. Differential behavioural defects after spinal cord lesions interrupting defined pathways from higher centres to motoneurons. *Exp Brain Res* 42: 299-318.
- 3) Baldissera F, Hultborn H and Illert M (1981) Integration in spinal neuronal systems. In V. B. Brooks (ed.), *Handbook of Physiology*. section 1. The nervous system. Vol.2. Motor Control. Bethesda, MD: American Physiological Society. Pp 509-595
- 4) Bi GQ and Poo MM (1998) Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci* 18: 10464-72.
- 5) Courtine G, Bunge MB, Fawcett JW, Grossman RG, Kaas JH, Lemon R, Maier I, Martin J, Nudo RJ, Ramon-Cueto A, Rouiller EM, Schnell L, Wannier T, Schwab ME and Edgerton VR. (2007) Can experiments in nonhuman primates expedite the translation of treatments for spinal cord injury in humans? *Nat Med* 13: 561-6.
- 6) de Noordhout AM, Rapisarda G, Bogacz D, Gérard P, De Pasqua V, Pennisi G and Delwaide PJ (1999) Corticomotoneuronal synaptic connections in normal man: an electrophysiological study. *Brain* 122: 1327-1340
- 7) Hongo T, Kitazawa S, Ohki Y, Sasaki M and Xi MC (1980) A physiological and morphological study of premotor interneurons in the cutaneous reflex pathways in cats. *Brain Res* 505: 163-6.
- 8) Igarashi K, Shibuya S, Sano H, Takahashi M, Satomi K and Ohki Y (2011) Functional assessment of proximal arm muscles by target-reaching movements in patients with cervical myelopathy. *Spine J* 11: 270-80.
- 9) Illert M, Lundberg A, Padel Y and Tanaka R (1978) Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 5. Properties of and monosynaptic excitatory convergence on C3-C4 propriospinal neurones. *Exp Brain Res* 33: 101-130
- 10) Iriki A, Pavlides C, Keller A and Asanuma H (1989) Long-term potentiation in the motor cortex. *Science* 245: 1385-7.
- 11) Isa T, Ohki Y, Seki K and Alstermark B (2006) Properties of propriospinal neurons in the C3-C4 segments mediating disynaptic pyramidal excitation to forelimb motoneurons in the macaque monkey. *J Neurophysiol* 95: 3674-85.
- 12) Isa T, Ohki Y, Alstermark B, Pettersson LG and Sasaki S (2007) Direct and indirect corticomotoneuronal pathways and control of hand/arm movements. *Physiology* 22: 145-52
- 13) Kinoshita M, Matsui R, Kato S, Hasegawa T, Kasahara H, Isa K, Watakabe A, Yamamori T, Nishimura Y, Alstermark B, Watanabe D, Kobayashi K and Isa T (2012) Genetic dissection of the circuit for hand dexterity in primates. *Nature* 487: 235-8
- 14) Lemon RN (2008) Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci*. 31: 195-218.
- 15) Mezzarane RA, Nakajima T and Zehr EP (2014) After stroke bidirectional modulation of soleus stretch reflex amplitude emerges during rhythmic arm movement. *Front Hum Neurosci* doi: 10.3389/fnhum.2014.00136
- 16) Nakajima K, Maier MA, Kirkwood PA and Lemon RN (2000) Striking differences in transmission of corticospinal excitation to upper limb motoneurons in two primate species. *J Neurophysiol* 84: 698-709.
- 17) Nakajima T, Brass T, Klarner T, Komiyama T and

ヒト脊髄固有ニューロンの機能とその可塑性について

- Zehr EP (2013a). Amplification of interlimb reflexes evoked by stimulating the hand simultaneously with conditioning from the foot during locomotion. *BMC Neurosci* 14: 28
- 18) Nakajima T, Mezzarane RA, Klarner T, Barss TS, Hundza SR, Komiyama T and Zehr EP (2013b) Neural mechanisms influencing interlimb coordination during locomotion in humans: presynaptic modulation of forearm H-reflexes during leg cycling. *PLoS One* 8: e76313
- 19) Nakajima T, Kitamura T, Kamibayashi K, Komiyama T, Zehr EP, Hundza SR and Nakazawa K (2011) Robotic-assisted stepping modulates monosynaptic reflexes in forearm muscles in the human. *J Neurophysiol* 106: 1679-1687.
- 20) Nicolas G, Marchand-Pauvert V, Burke D, and Pierrot-Deseilligny E (2001) Corticospinal excitation of presumed cervical propriospinal neurones and its reversal to inhibition in humans. *J Physiol* 533: 903-919
- 21) Nishimura Y, Onoe H, Morichika Y, Perfiliev S, Tsukada H and Isa T. (2007) Time-dependent central compensatory mechanisms of finger dexterity after spinal cord injury. *Science* 318: 1150-5.
- 22) Pierrot-Deseilligny E and Burke D (2005) *The Circuitry of the Human Spinal Cord: its role in motor control and movement disorders* Cambridge University Press
- 23) Sasada S, Tazoe T, Nakajima, T, Zehr EP and Komiyama T (2010) Effects of leg pedaling on early latency cutaneous reflexes in upper limb muscles. *J Neurophysiol* 104: 210-217.
- 24) Sasaki S, Isa T, Pettersson LG, Alstermark B, Naito K, Yoshimura K, Seki K and Ohki Y. (2004) Dexterous finger movements in primate without monosynaptic corticomotoneuronal excitation. *J Neurophysiol* 92: 3142-7.
- 25) Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R and Classen J (2000) Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 123: 572-84.
- 26) Wolters A, Schmidt A, Schramm A, Zeller D, Naumann M, Kunesch E, Benecke R, Reiners K and Classen J (2005) Timing-dependent plasticity in human primary somatosensory cortex. *J Physiol* 565: 1039-52.

(2014年 3月23日受理)