

歩行運動における脊髄神経回路の役割

河島則天*

Role of Spinal Neural Circuits for Human Bipedal Locomotion

Noritaka KAWASHIMA*

Abstract

In order to develop novel and effective rehabilitation method for gait recovery, it is necessary to understand neural mechanisms underlying human bipedal locomotion. This review aims to summarize current knowledge of spinal neural system that is a key part for the generation of locomotive motor output.

キーワード：歩行、脊髄神経回路、CPG

2009年 8 月10日 受付

2010年 1 月 8 日 採択

1. はじめに

我々はひとたび歩行運動を開始すると、特に体肢の動作を意識することなく、半ば自動的に運動を継続することができる。歩行運動における体肢の自律的かつ非対照的な運動出力を可能にしているのは、中枢神経系の中でも下位の階層（脊髄・脳幹）に歩行の基本的リズムを発現する神経回路が存在し、運動出力を生成あるいは修正するようなメカニズムを備えているためと考えられている。歩行運動に限らず学習により高度にパターン化された運動は、運動遂行に関わる中枢が中枢神経系のより下位の階層へと推移していく。歩行運動は高度に自動化された運動であることから、運動出力の発現そのものに対しては脊髄の貢献が非常に大きい。ここでは歩行運動に関わる中枢神経系の各階層の機能について、最も下位の階層である脊髄から上行する順序で見えていくことにする。

2. 歩行運動の神経制御の階層性

2. 1. 脊髄 (spinal cord)

ネコやイヌの脊髄を上位中枢から切り離れた後でも後肢に屈筋-伸筋の周期的な筋活動とステッピング運動が発現することは良く知られている。脳からの命令

なしに歩行が可能である、という事実は一見驚くべきことのように思われるが、高次の脳機能を持たない下等動物であっても移動運動を実現していることを考えれば、これらの運動が脊髄レベルの制御で実現されていることは容易に理解できるであろう。脊髄に内在する中枢パターン発生器 (central pattern generator: CPG) は、図 1 右に示すように上位中枢と脊髄運動ニューロンの中間に位置し、歩行運動の基本となる屈筋-伸筋間の周期的な運動出力を脊髄運動ニューロンに与える。図 2 に CPG のモデルとして良く説明に用いられている、half center 仮説に基づくシェーマを示す。図中の EHC (extensor half center)、FHC (flexor half center) はそれぞれ、伸筋、屈筋への指令を司る介在ニューロン群で、相互に抑制性結合を持つことで屈曲伸展の交互運動を生み出す。さらに FHC 同士も相互抑制性の結合を持っていることから、左右の体肢間の周期的な運動出力もこのモデルで説明できる。このような複数の脊髄介在ニューロンの回路網の相互作用によって、パターン化された歩行運動出力を実現できるものと考えられている。CPG は「感覚入力や上位中枢からの神経指令なしに周期的な運動パターンを生成する神経回路網」と定義されるのだが、実際のところ、歩行運動の制御には感覚情報が重要な役割を果た

* 国立障害者リハビリテーションセンター研究所運動機能系障害研究部

* Department of Rehabilitation For Movement Functions, Research Institute, National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities

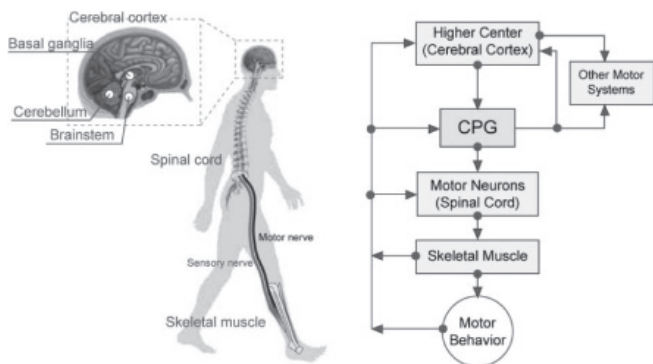


図1 歩行運動制御の階層性を示す模式図

中枢パターン発生器 (Central pattern generator : CPG) と呼ばれる脊髄介在ニューロン群は、高位中枢と運動ニューロンの中間に位置し、歩行の基本的リズムを生成するとともに歩行に参画する筋群の運動パターンを決定する役割を持つ。歩行運動は高位中枢において計画され、CPGを含む下位運動中枢が基本的運動パターンを発現する。

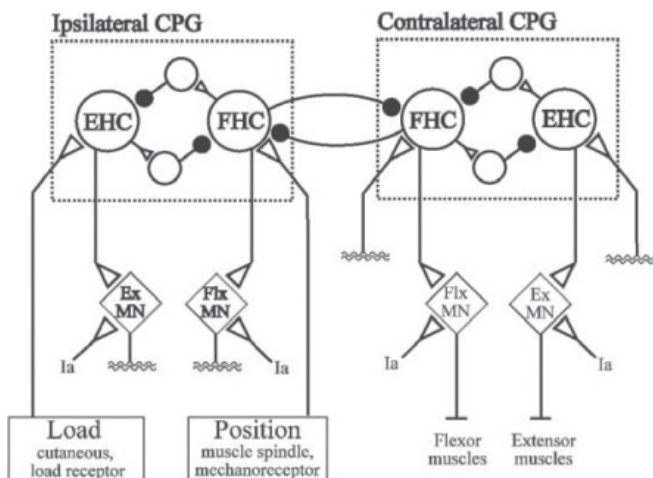


図2 Half Centerの概念図

左右の屈筋および伸筋を支配する運動ニューロン群は、互いに相互抑制性の結合を持つ。このような結合様式により、屈筋伸筋間、および左右の筋間の交互性の活動を実現している。

すことが明らかにされている^[1]。中でも、筋紡錘からの感覚情報の貢献は大きく、歩行中に絶えず変化する筋の長さや張力を感知し、脊髄のみならず上位中枢に末梢の状況を伝達することで運動制御のための有用な情報として活用される。歩行に参画する多数の関節のうち、股関節の動作とそれに伴う感覚情報はCPGの活動に大きく影響する。例えば、立脚期後半に股関節が伸展される際の筋紡錘からの求心性入力、遊脚期への位相転換を担う股関節屈筋群の活動を喚起する^[2]。また、ゴルジ腱器官は筋収縮や荷重に応答する力学的受容器であり、立脚-遊脚サイクルに応じた荷重情報を

を検知して立脚期に屈筋群を抑制するなどして歩行のリズム形成に大きく貢献している。興味深いことに、関節運動に伴う筋紡錘からの入力はFHC、荷重の入力はEHCに選択的な神経連絡を持ち、合目的な歩行運動の調節に貢献している。

2. 2. 脳幹 (brain stem)

歩行運動の基本的なパターンは脊髄で生成される一方で、脳幹レベルにも歩行運動の発現に関わる神経制御機構が存在することが知られている。Moriら^[3]は、中脳歩行誘発野 (mesencephalic locomotor region: MLR) と呼ばれる特定の部位を連続刺激すると、それまで座っていた動物が立ち上がり、歩き出すことを見出し、その際に脊髄運動ニューロンに一定リズムの発火活動が生じることを報告した。つまりMLRは、上位中枢からの指令に基づいて歩行の始動・終了を決定し、歩行運動出力を引き起こすためのトリガを与える役割を果たしているものと考えられる。

2. 3. 小脳 (cerebellum)

歩行運動に限らず、小脳は随意動作を円滑に行う上で極めて重要であり、主に大脳皮質からの神経指令と動作の結果生じた感覚情報を比較・照合し、運動出力の調節や修正の役割を果たしているものと考えられる。歩行運動中には、歩行誘発野からの情報と四肢からの感覚フィードバック情報を受け取り、体肢間協調や位相の制御などをオンラインで制御する機能が想定されている。小脳に障害を負うと体肢の協調動作が損なわれ、動作が遅くぎこちなくなる症例は、歩行運動の制御に小脳が深く関与していることを如実に示している。

2. 4. 大脳基底核 (basal ganglia)

大脳基底核は脳の中心部近傍に位置する複数の神経核の総称で、運動の制御に極めて重要である。基底核からの出力は既述の脳幹のMLRに直接投射しており、歩行運動の発現や筋緊張の調節などの役割を持つ。大脳基底核疾患の代表例であるパーキンソン病では、すくみ足、小刻み歩行、歩行速度や歩幅の減少などの歩行異常を呈する^[4]ことから、基底核が歩行運動の制御に重要な役割を果たしていることが良く理解できる。

2. 5. 大脳皮質 (cerebral cortex)

歩行運動の発現そのものに大脳皮質が直接的に関与しているのかについては議論の余地がある。成人の歩行では確かに大脳皮質の関与は少ないかもしれないが、例えば、子供から大人の歩行パターンへの変化の過程、あるいは中枢性神経疾患や筋・関節疾患後の歩行を再獲得する過程では、大脳皮質の関与が大きいも

のと考えられる。また、正常な歩行であっても、運動の計画や認知的側面、視覚と運動の協調など、歩行運動の発現と修正に大脳皮質が貢献することは自明である。

以上見てきたように、歩行の基本的パターンは脳幹や脊髄で生成され、上位中枢がその活動を制御するという階層性を持つ。より高次の運動中枢は歩行のリズムや大きさを逐次制御する必要がなく、運動の開始や終了、外部環境が変化した際の対応を請け負えば良いことになる。つまりCPGによる周期的な運動出力生成は、上位中枢の負担を軽減させるという極めて重要な役割を持っているものと考えられる。

3. ヒトの歩行運動の神経制御

3. 1. 歩行運動と脊髄CPG

Calancieら^[5]は、頸髄不全損傷者の麻痺下肢に周期的かつ屈筋-伸筋の交替性の不随意性筋活動が生じることを観察し、この現象が脊髄CPGに依るものであると主張した。興味深いことにこの運動は歩行トレーニングを積極的に開始した1週間後に生じ、それ以前は全く観察されなかったという。同様にDobkinら^[6]は脊髄不全損傷者が仰臥位姿勢をとる際に、股関節の伸展に続いて左右の脚に屈曲-伸展の交替性の活動が生じること、さらにこれらの活動は股関節を屈曲位に変換した際に停止することを報告している。これらの研究は実験的介入手段を取らない、いわば臨床報告であるが、次にヒト脊髄CPGの存在可能性について実験的に検討した極めて興味深い研究を示す。図3に示すように、Dimitrijevicら^[7]は、脊髄損傷者の脊髄硬膜外に電極を刺入し、電気刺激を課すことによって麻痺下肢に周期的筋活動を誘発できることを発見した。「課された電気刺激が持続的なものであるにもかかわらず、誘発される筋活動は周期性を帯びたものであることから、この活動がCPGを介したものである」との結論は非常に明解で、彼らの報告によってヒトの脊髄CPGの存在は一定のコンセンサスを得るに至ったものと考えられる。図4には、脊髄損傷者を対象として脊髄CPGの特性を検討したVolker Dietzのグループの研究例を示した。彼らは、Dimitrijevicたちがヒト脊髄CPGの存在可能性を直接的に示す前から、脊髄損傷者の麻痺下肢を歩行運動を模して受動的に動作させた際に歩行周期に同調した筋活動“歩行様筋活動 (locomotor-like muscle activity)”が発現することを観察しており、これが歩行運動に伴う求心性感覚入力と脊髄CPGの連関によって発現するものと考えていた^[8]。その後の研究では、動物実験においてCPG活動に影響を及ぼす

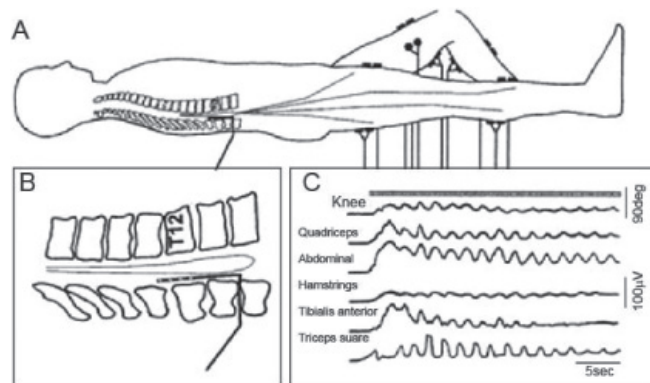


図3 ヒトにおける脊髄CPGの存在を確証付けたDimitrijevicら^[7]の研究

第5胸髄完全損傷者を対象として、損傷部位より下位にあたる髄節に対して脊髄硬膜外刺激を行った。その結果、麻痺下肢に周期的かつ屈筋-伸筋の交替性筋活動が発現し、その活動振幅は電気刺激の強度に依存して変化することを発見した。ここで重要なのは、脊髄に課された刺激は一定強度の持続的(周期性を持たない)な刺激であったにもかかわらず、下肢に発現した筋活動は周期性を持っていたことである。この結果は、脊髄内にリズムカルな歩行運動出力の発現に貢献するジェネレーターが存在することを確認付ける有力な根拠を提示するものであった(文献[22]に掲載の図を一部改変)。

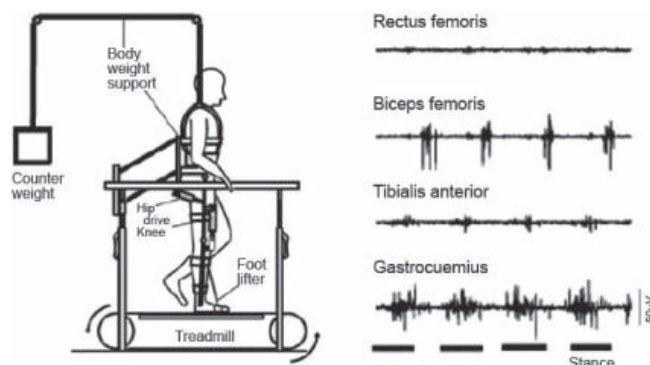


図4 脊髄損傷者を対象として脊髄CPGの特性を検討したVolker Dietzのグループの研究

脊髄損傷者を免荷装置によってトレッド上に立たせ、麻痺下肢を歩行運動のように受動的に動作させると、麻痺下肢筋群に歩行周期に同調した筋活動が発現する(文献[9]に掲載の図を一部改変)。

要因として主張されている股関節、荷重に関する求心性神経情報がヒトにおいても同様に当てはまるか否かを検討する実験が行われ、Dietzら^[9]、Harkemaら^[10]は歩行様筋活動が免荷による身体荷重量の変化に応じて変化することを報告した。さらに我々は、脊髄完全損傷者の左右の麻痺下肢の股関節動作の範囲と様式を変化させることによって歩行様筋活動が変調することを示し、左右の体肢を跨ぐ神経経路が歩行運動出力に

貢献している可能性を報告した^[11]。Dietzたちは、脊髄損傷者の麻痺下肢に受動的なステッピング運動を与えたときに発現する歩行様筋活動は、より高位を損傷している場合の方が正常な歩行パターンを呈することを報告しており^[12]、ヒトにおける歩行運動パターン生成に関する神経回路が特定の髄節に存在するのではなく、髄節を跨ぐ神経ネットワークによって実現される可能性を示している。

3. 2. 歩行運動における体肢間協調

トレッドミル上での歩行の際、速度の変化はもとより、左右のベルトスピードに変化を与えた時にでも左右の脚は互いに協調的に動作する^[13-15]。このような現象は、脊髄神経切除を施したネコにおいても観察されることから、この調節は脊髄レベルで実現されているものと考えられる。ヒトの歩行運動では、一方の脚の遊脚開始は他方の脚が立脚期開始とほぼ同時期に生じる。この調節には左右の下肢間の神経連絡が重要で、図2で見たような求心性感覚入力とCPGの連関によって実現されている。

四足動物では、腰膨大部近傍に存在するCPGが後肢の歩行運動を、一方、頸膨大部近傍に存在するCPGが前肢の歩行運動をそれぞれ支配すること、さらには双方の神経回路が脊髄固有（propriospinal）ニューロンという頸髄、腰髄を結ぶ長い軸索を介して結合していることが知られている^[16, 17]。最近の研究では、二足歩行においてもこれらの経路を介した四足歩行と共通の脊髄神経回路が活用されている可能性が示唆されている。ヒトにおいても頸髄と腰髄を結ぶ脊髄固有ニューロンが存在することが示唆されており^[18]、この経路を介した上下肢間の神経制御機序が存在することを確認した報告がある^[19-21]。図5は、ヒトにおける体肢間の神経経路と歩行運動の関連を検討したDietzのグループの実験結果である。座位および立位姿勢保持下での腕運動中には、下肢に電気刺激を課しても上肢に反射応答を認めないが、同様の電気刺激を歩行中に与えると、上肢に反射応答が発現する。この結果からDietzは、歩行中には四肢間の神経経路の興奮性が賦活され、上肢と下肢の独立な制御が必要となる場合には逆に興奮性を増加させないような神経システムが存在すると論じている^[22]。また、最近我々のグループは、頸髄不全損傷者の下肢ステッピング運動中に上肢運動を加えることで、活動レベルの増加と活動位相の変化を生じることを明らかにした^[21]。これらの結果は、歩行運動には直接的な貢献が低いと思われる上肢運動が、実は歩行運動出力の発現に貢献している可能性を示唆するものである。

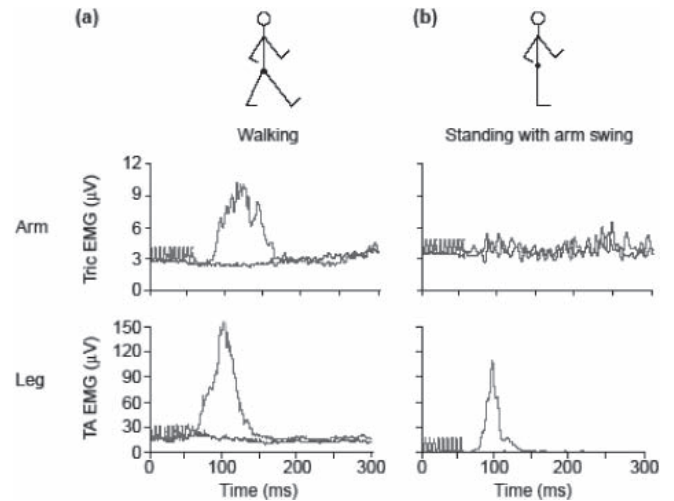


図5 歩行中に四肢間の反射経路が賦活されることを示した研究例

立位姿勢保持下での腕運動中（b）には、下肢への電気刺激による上肢の反射応答は発現しないが、歩行中（a）には上肢の反射応答が発現する。この結果から、Dietzは歩行中には脊髄固有ニューロンを介した四肢間の神経経路の興奮性が賦活されると考えた（文献[7]に掲載の図を一部改変）。

3. 3. 歩行運動中の脊髄反射感受性調節

大脳皮質の貢献は、運動出力の生成そのものに対してはさほど高くないと解釈するのが妥当であるが、一方で歩行中の反射感受性の調節には高位中枢からの入力が必要である。脊髄反射応答は、運動の形態や種類に応じた課題依存性（task-dependency）、周期運動の位相に応じた位相依存性（phase-dependency）という性質を持つ。前者の例を挙げると、後脛骨神経を電気刺激することで得られるヒラメ筋の単シナプス性反射であるH反射は、立位時と比較して歩行時に減少し^[23]、走行時には反射応答がさらに小さくなる^[24]。この結果は、反射感受性は運動の形態や課題の困難度に応じて中枢性に合目的的に調節されることを示している。また、後者の位相依存性に関しても興味深い報告がある。歩行運動中のヒラメ筋と前脛骨筋の筋活動の振る舞いは完全な相反関係を持つ一方で、立脚期初期には双方の筋の伸張反射感受性が共に亢進する^[25, 26]。この位相には筋活動が現れない前脛骨筋の反射感受性が高まる機序は高位中枢由来の入力であることが明らかになっており^[25]、このような神経制御様式は、着踵時の不安定な局面で屈筋、伸筋双方の興奮性を高めることで、関節の安定性を高める機能的役割を持っているものと考えられる。反射そのものはステレオタイプな活動であるが、高位中枢からの入力は必要に応じて反射感受性を変調させることが可能で、とりわけ歩行中には環境や運動周期に応じて合目的的に調節され

る。

4. まとめ

ヒトの歩行運動では、運動に参画する多数の骨格筋の協調的な制御を必要とする。CPG は運動出力の発現という直接的な役割だけでなく、歩行動作に関する詳細な運動指令を個々の効果器に逐一与えなくても良いという点で、高位中枢の労力を緩和させる重要な機能的役割を持つものと考えられる。このことは、歩行障害を持つ患者の歩行は健常者のそれと比較して高位中枢の労力を要し、自律性・協調性を欠いていることを示している。体重の部分免荷によるトレッドミル歩行、ロボティクスを用いた受動歩行などの歩行リハビリテーションは、CPGを中核とした運動出力系の活動を促し、自律的で協調的な歩行を再び取り戻すための効果的な方略であるといえよう。

5. 引用文献

- 1) Pearson, K. G. Proprioceptive regulation of locomotion. *Curr. Opin. Neurobiol.* 5, 1995, p.786-791.
- 2) Grillner, S., Rossignol, S. On the initiation of the swing phase of locomotion in chronic spinal cats. *Brain Res.* 146, 1978, p.269-277.
- 3) Mori, S. et al. Controlled locomotion in the mesencephalic cat: distribution of facilitatory and inhibitory regions within pontine tegmentum. *J. Neurophysiol.* 41, 1978, p.1580-1591.
- 4) Morris, M. E. et al. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain.* 117, 1994, p.1169-1181.
- 5) Calancie, B. et al. Involuntary stepping after chronic spinal cord injury. Evidence for a central rhythm generator for locomotion in man. *Brain.* 117, 1994, p.1143-1159.
- 6) Dobkin, B. H. et al. Modulation of locomotor-like EMG activity in subjects with complete and incomplete spinal cord injury. *J. Neuro. Rehab.* 9, 1995, p.183-190.
- 7) Dimitrijevic, M. R. et al. Evidence for a spinal central pattern generator in humans. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 860, 1998, p.360-376.
- 8) Dietz, V. et al. Locomotor activity in spinal man. *Lancet.* 344, 1994, p.1260-1263.
- 9) Dietz V. et al. Locomotor activity in spinal man: significance of afferent input from joint and load receptors. *Brain.* 125, 2002, p.2626-2634.
- 10) Harkema, S.J. et al. Human lumbosacral spinal cord interprets loading during stepping. *J. Neurophysiol.* 77, 1997, p.797-811.
- 11) Kawashima, N. et al. Alternative leg movements contribute to amplify locomotor-like muscle activity in spinal cord injured patients. *J. Neurophysiol.* 93, 2005, p.777-785.
- 12) Dietz, V. et al. Level of spinal cord lesion determines locomotor activity in spinal man. *Exp. Brain Res.* 128, 1999, p.405-409.
- 13) Prokop, T. et al. Adaptational and learning processes during human split-belt locomotion: interaction between central mechanisms and afferent input. *Exp. Brain Res.* 106, 1995, p.449-456.
- 14) Reisman, D. S. et al. Interlimb coordination during locomotion: What can be adapted and stored? *J. Neurophysiol.* 94, 2005, p.2403-2415.
- 15) Thelen, E. et al. Bilateral coordination in human infants: stepping on a split-belt treadmill. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 13, 1987, p.405-410.
- 16) Cazalets, J. R., Bertrand, S. Coupling between lumbar and sacral motor networks in the neonatal rat spinal cord. *Eur. J. Neurosci.* 12, 2000, p.2993-3002.
- 17) Miller, S. et al. Coordination of movements of the hindlimbs and forelimbs in different forms of locomotion in normal and decerebrate cats. *Brain Res.* 91, 1975, p.217-237.
- 18) Nathan, P. M. et al. Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibres in man. *Brain.* 119, 1996, p.1809-1833.
- 19) Baldissera, F. et al. Cyclic modulation of the H-reflex in a wrist flexor during rhythmic flexion-extension movements of the ipsilateral foot. *Exp. Brain Res.* 118, 1998, p.427-430.
- 20) Delwaide, P. J., Crenna, P. Cutaneous nerve stimulation and motoneuronal excitability. II: Evidence for non-segmental influences. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 47, 1984, p.190-196.
- 21) Kawashima, N. et al. Shaping appropriate locomotive motor output through interlimb neural pathway within spinal cord in humans. *J. Neurophysiol.* 99, 2008, p.2946-2955.

- 22) Dietz, V. Do human bipeds use quadrupedal coordination? *Trends. Neurosci.* 25, 2002, p462-7.
- 23) Capaday, C., Stein, R. B. Amplitude modulation of the soleus H-reflex in the human during walking and standing. *J. Neurosci.* 6, 1986, p.1308-1313.
- 24) Capaday, C., Stein, R. B. Difference in the amplitude of the human soleus H reflex during walking and running. *J. Physiol.* 392, 1987, p.513-522.
- 25) Christensen, L. O. et al. Transcranial magnetic stimulation and stretch reflexes in the tibialis anterior muscle during human walking. *J. Physiol.* 531, 2001, p.545-557.
- 26) Nakazawa, K. et al. On the reflex co-activation of ankle flexor and extensor muscles induced by a sudden drop of support surface during walking in humans. *J. Appl. Physiol.* 94, 2004, p.604-611.