足関節筋の弛緩は手関節筋の皮質脊髄路興奮性を低下させる

Voluntary muscle relaxation of the foot reduces the corticospinal excitability of the hand muscles

加藤　孝基（早稲田大学大学院スポーツ科学研究科）
水口　暢章（独立行政法人情報通信機構脳情報通信融合センター）
中田　大貴（早稲田大学スポーツ科学学術院）
内田　雄介（早稲田大学スポーツ科学学術院）
村岡　哲郎（日本大学経済学部）
彼末　一之（早稲田大学スポーツ科学学術院）

抄録

筋の弛緩により，その筋を支配する皮質脊髄路は安静時よりさらに興奮性を低下することが，経頭蓋磁気刺激法（TMS）を用いた研究により報告されている．本研究は，足関節背屈筋の弛緩が同側手関節筋の皮質脊髄路興奮性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした．被験者（n=9）は，足関節背屈位から音刺激に素早く反応して前脛骨筋の弛緩を行った．音刺激後5種類のタイミング（事前に計測した反応時間の−100，50，0，50，100 ms）でTMS刺激を行い，安静状態の手関節筋（橈側手根伸筋：ECR，橈側手根屈筋：FCR）の運動誘発電位（MEP）の振幅により皮質脊髄路興奮性を評価した．足関節背屈筋の弛緩後，ECRおよびFCRのMEP振幅は安静時に比べ低下した．本研究結果より，足関節筋の弛緩は手関節筋の皮質脊髄路興奮性の低下を引き起こすことが示唆された．

I. 緒言

我々が日常動作やスポーツを遂行するうえで，筋の弛緩（弛緩）は収縮と同様に重要な役割を担っている．動作を円滑に遂行するためには，必要な筋を収縮させるとともに，それ以外の筋は弛緩する必要がある．しかし，未熟練者がスポーツや楽器演奏をする際に，弛緩すべき筋に不必要な収縮が起きたり，逆にある筋を弛緩させようとすると収縮すべき筋が適切に収縮せず，動作がぎこちなくなることが観察される．筋の収縮と弛緩がどのように相互に影響するかは，運動制御の神経メカニズムを解明するうえで大変興味深い問題である．

これまでに，機能的磁気共鳴画像（functional magnetic resonance imaging: fMRI）を用いた研究より，筋の弛緩時には収縮時と同様に一次運動野が賦活することや（Toma et al., 1999），背外側前頭前野および前部帯状回などの部位が収縮時よりも活動することが知られているSpraker MB et al., 2009）．また，脳波（Electroencephalogram: EEG）（Alegre et al., 2003; Labyt et al., 2006; Rothwell et al., 1998; Terada et al., 1995; Terada et al., 1999）や脳磁図（Magnetoencephalography: MEG）を用いた研究（Toma et al., 2000）からも，一次運動野などの大脳皮質が収縮時とは異なった活動をすることにより，筋の弛緩が遂行されることが示唆されている．さらに，経頭蓋磁気刺激法（Transcranial magnetic stimulation: TMS）を用いた研究より，ある筋の弛緩直前にその筋を支配する皮質脊髄路の興奮性が低下することが知られている（Buccolieri A et al., 2004; Begum T et al., 2005）．これらのことから，筋の弛緩は，筋への収縮指令の停止ではなく，筋へ弛緩（抑制）指令を送るというアクティブなプロセスを伴う（Toma et al., 1999; Begum et al., 2005）．

これらの研究は，四肢においてある単独の筋弛緩時の神経メカニズムを検討したものである．これまで複数肢を対象にした運動制御の研究では，足関節筋の収縮時には手関節筋を支配する皮質脊髄路の興奮性が増加することが報告されているが（Baldissera et al., 2002; Borroni et al., 2006），上述のようにアクティブなプロセスとされる筋弛緩も収縮と同様に，他肢に影響を及ぼしている可能性がある．そこで，本研究では，“足関節の弛緩時には，手関節筋にも抑制指令が送られている”という仮説の下，足関

Kouki KATO (Graduate School of Sport Sciences, Waseda University, Tokorozawa, Japan)
Nobuaki MIZUGUCHI (Center for Information and Neural Networks, National Institute of Information and Communications Technology, Japan)
Hiroki NAKATA (Faculty of Sport Sciences, Waseda University, Tokorozawa, Japan)
Yusuke UCHIDA (Faculty of Sport Sciences, Waseda University, Tokorozawa, Japan)
Tetsuro MURAOKA (College of Economics, Nihon University, Tokyo, Japan)
Kazuyuki KANOSUE (Faculty of Sport Sciences, Waseda University, Tokorozawa, Japan)

節背屈筋の弛緩が同側手関節筋の皮質脊髄路興奮性に及ぼす影響を検討する．

II. 方法

1）被験者

被験者は神経学的疾患のない健常な成人男性9名(22～29歳)とした．実験に先立ち，被験者には本研究の趣旨および考えられるリスクを十分に説明した後，同意を得た．この実験は，早稲田大学の人を対象とした倫理委員会の承認を得て行われた（2011-004）．

2）経頭蓋磁気刺激法（TMS）

ダブルコーン型コイル（各コイルの外径110mm，最大出力1.3T）を用いた磁気刺激装置（MAGSTIM200，マグスティム社）により，一次運動野に磁気刺激を行った．実験に先立ち，一定の刺激強度で橈側手根伸筋（Extensor CarpiRadialislongus: ECR）の運動誘発電位（Motor Evoked Potential: MEP）を最も誘発できる刺激位置を同定した．刺激位置にずれが生じないようにあらかじめ被験者に被せた水泳帽にマークした．安静時閾値は，連続する10回の刺激により5回以上50μV以上MEPが得られた最低の刺激強度とした．実験時の刺激強度は，安静時閾値の120％とし，1.28 ± 0.28Teslaであった．（Rossini PM et al., 1988）．

3）課題と実験手順

被験者は肘掛け付きの椅子に座り，右足を自由に動かせるように地面との十分な距離を設けた．なお，右前腕は回内位（掌が下）に固定した．行う動作は右足関節背屈位（前脛骨筋の収縮）からの弛緩であり，能動的な足底屈をしないよう指示した．被験者は，十分な練習を設けた後，合図とともに右足関節を水平位まで背屈させ，合図2～4秒後にランダムで鳴るブザー音が聞こえたら素早く右足関節の弛緩を行った．右足関節の弛緩前後に安静状態の右手関節筋を支配する一次運動野にTMSを刺激した（図1）．また，弛緩時の皮質脊髄路興奮性と比較検討するため，右足安静時にもTMS刺激を行った．TMSの刺激は5つのタイミングで行い，安静時の刺激を含めて15回ずつ計90試行をランダムで行った．実験に先立ち，ブザー音に素早く反応して足関節の弛緩を10回行い，ブザー音と前脛骨筋のoffsetの時間をもとに，平均反応時間を算出した．offsetの時間は，筋電図の波形より，安静時のレベルに戻る点とした（Buccolieri et al.，2004）．算出した平均反応時間より，−100，−50，0，50および100msの5タイミングでTMS刺激を行った．

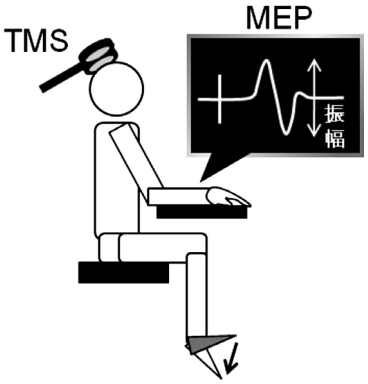

図1．実験の模式図

4）解析項目

皮質脊髄路の興奮性は，ECRおよび橈側手根屈筋（Flexor CarpiRadialislongus: FCR）から得られたMEPの振幅により評価した．また，筋電図（Electromyogram: 以下EMG）は，ECR，FCR，前脛骨筋（Tibialis Anterior: TA）およびヒラメ筋（Soleus: SOL）から表面電極（ディスポーザブル電極，銀−塩化銀電極，ビトロードF，日本光電社，measuring area 134mm^2）を用いて，双極誘導（電極間距離20mm）により導出した．剃毛後ヤスリで皮膚表面を削り，アルコール綿でふき取ることで皮膚抵抗を軽減した．その後，電極を各筋の筋腹に貼付した．その際，いずれの電極においても皮膚抵抗が5kΩ 以下であることを確認した．導出したEMGの信号はA/D変換装置（ML880 powerlab 16/30，ADinstruments）を介してサンプリング周波数4kHzで取得し，それぞれフィルター処理（low-pass filter 10Hz, band-pass filter 5 - 1500 Hz）を行った．また一試行ごとに反応時間に対するTMS刺激時間を算出して時系列で並び替え，50msごとに平均値を算出した（TMS timing: ～−101，−100～−51，−50～−1，0～49，50～99，100～ms）．

5）統計処理

Shapiro-wilk検定を用いて正規性の検定を行った．有意に正規分布に従わなかったため（$p<0.001$），ノンパラメトリック検定を用いた．安静時のMEPと時系列で並び変えた弛緩動作時のMEP（前項で述べた8つのTMS timing）は，ウィルコクソンの符号順位検定を用いて比較した．統計処理の有意水準は5％未満とした．

III. 結果

一人の被験者から得られた足関節安静時，収縮時および弛緩時の手関節伸展筋（ECR）のMEP波形を図2に示した．実線およびグレーゾーンは，平均値±標準偏差を表す．平均反応時間および標準偏差は（156.7 ± 14.1

ms）であり，TMS前に手関節筋の筋活動が認められた24試行と足関節筋（TA）弛緩時に拮抗筋（SOL）に筋活動が認められた36試行の計60試行（全810試行の7%）を解析から除外した．さらに，一人の被験者から得られたMEPの振幅（安静時を1とする）と時間（relaxation onsetを0とする）との相関図を図3に示した．安静時を1としたECRのMEPの振幅は，～101 msは1.54 ± 0.47，−100 ～ −51 msは1.50 ± 0.37，−50 ～ −1 msは1.27 ± 0.24であり，いずれも安静時のMEPに比べて有意に増加した（$p<0.01$，Z=2.666，$p<0.01$，Z=2.666，$p<0.05$，Z=2.073）．50 ～ 99 msのECRのMEPは0.76 ± 0.26，100 ms ～は0.59 ± 0.16であり，安静時のMEPに比べて有意に減少した（$p<0.05$，Z=2.073，$p<0.01$，Z=2.666）．0 ～ 49 msのMEPは安静時と比べて有意な差が認められなかった（表1）．

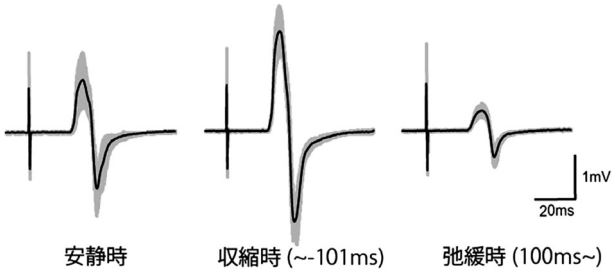

図2．一人の被験者から得られた足関節安静時，収縮時および弛緩時の手関節伸展筋（ECR）のMEPの波形．実線およびグレーゾーンは，平均値±標準偏差を表す．

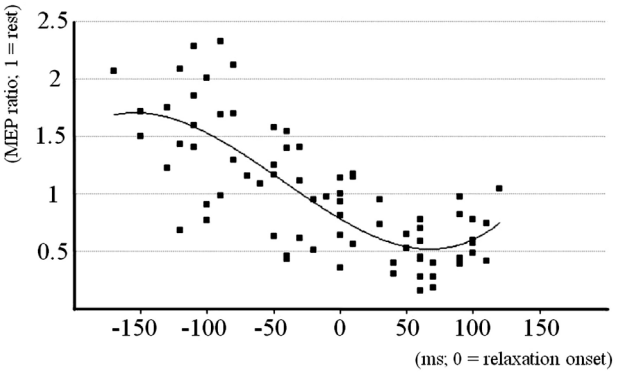

図3．一人の被験者から得られた手関節伸展筋（ECR）のMEP振幅と時間（relaxation onsetを0とする）との相関図を図3に示した．安静時に得られたMEPの振幅を1とする．図中の曲線は3次回帰の近似曲線を表す．

安静時を1としたFCRのMEPの振幅は，～101 msは1.49 ± 0.60，−100 ～ −51msは1.18 ± 0.20であり，安静時のMEPに比べて有意に増加した（$p<0.05$，Z=2.073，$p<0.05$，Z=2.310）．また，0 ～ 49 msのMEPは，0.77 ± 0.29，50 ～ 99 msは0.55 ± 0.12，100 ms ～は0.47 ± 0.18であり，安静時のMEPに比べて有意に減少した（$p<0.05$，Z=2.073，$p<0.01$，Z=2.666，$p<0.01$，Z=2.666）．−50 ～ −1msのMEPは安静時と比べて有意な差が認められなかった（表1）．

Ⅳ．考察

本研究の目的は，足関節背屈筋弛緩時の手関節伸展筋（橈側手根伸筋：ECR）および屈曲筋（橈側手根屈筋：FCR）の皮質脊髄路興奮性を明らかにすることである．足関節背屈位からの弛緩前のMEPは足関節安静時よりも有意に大きくなり，弛緩後50 ～ 99m，100ms以降の区間で有意に小さくなった．同様に，FCRにおいても足関節背屈位からの弛緩前51msまでの区間は足関節安静時よりも有意に大きくなり，弛緩後0ms以降の区間では有意に小さくなった．これらの結果より，足関節背屈時には同側のECRおよびFCRの皮質脊髄路興奮性が高まること，弛緩後には皮質脊髄路興奮性が低下することが明らかになった．

これまでに，複数肢の運動制御における研究では，足関節筋の活動は手関節筋の皮質脊髄路興奮性に影響を及ぼすことが知られている（Baldissera et al., 2002, ）．さらに，周期的な屈曲伸展動作において，足関節筋の背屈時には，安静状態の手関節伸筋のH反射が増幅することが報告されている（Borroni et al., 2006）．H反射は，脊髄における単シナプス性の反射であり，足関節の背屈時には手関節伸筋の運動ニューロンプールの興奮性が増加すると考えられる．我々の研究により，足関節背屈時には手関節伸筋のみならず屈曲筋の皮質脊髄路興奮性も増加することが明らかになった．TMSを用いた運動誘発電位は皮質由来と脊髄由来の総和の興奮性を反映するため，興奮性増加の起源は本研究により明らかにすることは出来ない．今後，H反射や二連発磁気刺激法を用いて，興奮性増加の起源を検討する必要がある．

表Ⅰ．TMS timingとECRおよびFCRのMEP 振幅（I=足関節安静時）（平均値±標準偏差）

TMS timing	～−101	−100～−51	−50～−1	0～49	50～99	100～ (ms)
ECR	1.54 ± 0.47 ※※	1.50 ± 0.37 ※※	1.27 ± 0.24 ※	1.04 ± 0.23	0.76 ± 0.26 ※	0.59 ± 0.16 ※※
FCR	1.49 ± 0.60 ※※	1.18 ± 0.20 ※※	1.31 ± 0.57	0.77 ± 0.29 ※	0.55 ± 0.12 ※※	0.47 ± 0.18 ※※

※※ $p<0.01$
※ $p<0.05$（compared to the rest condition）

収縮時とは対照的に，足関節筋の弛緩時には手関節筋を支配する皮質脊髄路興奮性が低下した．これまでに，筋弛緩時には，その筋を支配する皮質脊髄路の興奮性が低下することが報告されている（Buccolieri A et al., 2004; Begum T et al., 2005）．本研究より，足関節背屈時の弛緩に関する抑制指令は，その筋のみならず手関節筋にまで広がっていることが示唆された．Go/No-go課題におけるNo-go時には，皮質脊髄路の興奮性が低下することが知られている．No-go課題とは，ある動作を急に停止することを指し，それには大脳皮質が関わっていることが知られている（Leocaniet al., 2000; Yamanaka et al., 2002）．さらに，手指を用いたNo-go課題遂行時には，手指のみならず同側および対側の足関節背屈筋の皮質脊髄路興奮性が安静時よりも低下することが報告されている（Badry et al., 2009）．つまり，運動遂行の中止時には，上肢と下肢は強い連関を示すことが考えられる．本研究においても，筋弛緩時には同側他肢に影響を及ぼすことが示された．また，ECRとFCRのMEP振幅の変化には時間差が生じたが，その原因としてECRをホットスポットとしたことが考えられる．今後は，FCRをホットスポットとして同様の実験を行い，本研究結果との相違を検討する必要があると思われる．

大脳皮質の抑制回路は，二連発磁気刺激法により評価することができる（Kujirai et al., 1993）．筋弛緩時における，その筋を支配する皮質脊髄路興奮性低下の起源は，皮質内抑制の上昇が由来であることが報告されている（Buccolieri et al., 2004）．一方で，皮質内抑制が低下することにより，脊髄の抑制性介在ニューロンが興奮して弛緩が生ずるとする報告もある（Begum et al., 2005）．したがって，筋弛緩の神経メカニズムは未だ解明されていないが，我々の研究による興奮性低下の起源も今後検討する必要がある．また，足関節背屈筋の弛緩時に拮抗筋（SOL）に意図しない筋活動が起きると，相反性抑制の影響により主動筋（TA）へ抑制指令が送られると考えられる．本研究では，SOLに筋活動が認められたデータは全て除外したことから，手関節筋への抑制指令は，足関節筋における相反性抑制の影響は受けていないものと考えられる．また，図3の近似曲線に示したように足関節リラックス後のある期間で最低値を示し，その後は1.0（安静時MEP）に収束することが考えられる．上記の時間が何を意味するか，さらなる検討が必要と思われる．さらに，足から手への方向特異的であるのか，同側手関節筋のみならず対側肢にも抑制指令が送られているのか，これらを解明する検討が必要である．

V. まとめ

本研究は，足関節背屈筋の弛緩が同側手関節筋の皮質脊髄路興奮性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした．その結果，足関節背屈筋の弛緩後，ECRおよびFCRのMEP振幅が安静時に比べ低下した．したがって，足関節筋の弛緩は手関節筋の皮質脊髄路興奮性の低下を引き起こすことが示唆された．

VI. 参考文献

Alegre M., Labarga A., Gutubay I. G., Iriarte J., Malanda A., Artieda J. Movement-related changes in cortical oscillatory activity in ballistic sustained and negative movements. Experimental Brain Research 2003; 148: 17–25.

Badry R, Mima T, Aso T, Nakatsuka M, Abe M, Fathi D, Foly N, Nagiub H, Nagamine T, Fukuyama H.Suppression of human cortico-motoneuronal excitability during the Stop-signal task. Clinical Neurophysiolosy 2009; 120: 1717-1723.

Baldissera F, Borroni P, Cavallari P, Cerri G. Excitability changes in human corticospinal projections to forearm muscles during voluntary movement of ipsilateral foot. Journal of Physiology 2002; 539: 903-911.

Begum T., Mima T., Oga T., Hara H., Satow T., Ikeda A., Nagamine T., et al. Cortical mechanisms of unilateral voluntary motor inhibition in humans. Neuroscience Research 2005; 53: 428–435.

Borroni P, Cerri G, Baldissera F.Excitability changes in resting forearm muscles during voluntary foot movements depend on hand position: a neural substrate for hand-foot isodirectional coupling. Brain Research 2004; 1022; 117-125.

Buccolieri A., Abburuzzese G., Rothwell J. C. Relaxation from a voluntary contraction is preceded by increased excitability of motor cortical inhibitory circuits. Journal of Physiology 2004; 558: 685–695.

Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. Journal of Physiology. 1993; 471: 501-519.

Rossini PM, Zarol F, Stalberg E, Caramia M,. Pre-movement facilitation of motor-evoked potentials in man during transcranial stimulation of the central motor pathways. Brain Res 1988; 458: 20–30.

Spraker MB, Corcos DM, Vaillancourt DE. Cortical and subcortical mechanisms for precisely controlled force generation and force relaxation. Cerebral Cortex 2009; 19:

2640-2650.

Terada K., Ikeda A., Nagamine T., Shibasaki H. Movement-related cortical potentials associated with voluntary relaxation. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1995; 95: 333–345.

Terada K., Ikeda A., Yazawa S., Nagamine T., Shibasaki H. Movement-related cortical potentials associated with voluntary relaxation of foot muscles. Clinical Neurophysiology 1999; 110: 397-403.

Toma K., Honda M., Hanakawa H., Okada T., Fukuyama H., Ikeda A., et al. Activities of the primary and supplementary motor areas increase in preparation and execution of voluntary muscle relaxation: An event-related fMRI study. Journal of Neuroscience 1999; 19: 3527–3534.

Toma K., Nagamine T., Yazawa S., Terada K., Ikeda A., Honda M., et al. Desynchronization and synchronization of central 20 Hz rhythms associated with voluntary muscle relaxation: A magnetoencephalographic study. Experimental Brain Research 2000; 134: 417-425.

Yamanaka K, Kimura T, Miyazaki M, Kawashima N, Nozaki D, Nakazawa K, Yano H, Yamamoto Y.Human cortical activities during Go/NoGo tasks with opposite motor control paradigms. Experimental Brain Research 2002; 142: 301-307.

連絡責任者
住所：〒359-1192　埼玉県所沢市三ヶ島2-579-15
　　早稲田大学スポーツ科学研究科
氏名：加藤孝基
Tel & Fax：04-2947-6898
E-mail：kouki-nagoya@fuji.waseda.jp