

1998年度  
厚生科学研究費補助金研究報告書  
長寿科学総合研究事業

歩行運動機能の発達および退行にかかわる中枢神経機構の解明に関する研究

森 茂美 (岡崎国立共同研究機構)

厚生科学研究費補助金研究報告書

平成11年 3月 31日

厚生大臣 宮下 創平 殿

住 所

フリガナ モリ シゲミ

研究者氏名 森 茂美

(所属施設 岡崎国立共同研究機構)



平成 10 年度厚生科学研究費補助金 ( 長寿科学総合 研究事業 ) に係る研究事業を完了したので次のとおり報告する。

研究課題名 ( 課題番号 ) : 歩行運動機能の発達および退行にかかわる  
中枢神経機構の解明に関する研究 ( H10-長寿-121 )

国庫補助金精算所要額 : 金 4,700,000円也

1. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版
2. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書
3. 厚生科学研究費補助金分担研究報告書
4. 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍または雑誌名	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
1) Neuronal Mechanisms for Generating Locomotor Activity ( Annals of New York Academy of Sciences, )	1998	New York Academy of Sciences, New York	Mori, S., Matsui, T., Kuze, B., Asanome, M., Nakajima, K., and Matsuyama, K.
2) Neuronal Mechanisms for Generating Locomotor Activity ( Annals of New York Academy of Sciences, )	1998	New York Academy of Sciences, New York	Matsuyama, K., and Mori, S.
3) Journal of Neurophysiology	印刷中	American physiological Society, Bethesda	Mori, S., Matsui, T., Kuze, B., Asanome, M., Nakajima, K., and Matsuyama, K.
4) Journal of Comparative Neurology	印刷中	Wiley-Liss, New York	Matsuyama, K., Kuze, B., Mori, F., and Mori, S.
5) Journal of Comparative Neurology	印刷中	Wiley-Liss, New York	Kuze, B., Matsuyama, K., Matsui, T., Miyata, H., and Mori, S.

5. 研究成果による特許権等の知的財産の取得状況

なし

総括研究報告

歩行運動機能の発達および退行にかかわる中枢神経機構の解明に関する研究

主任研究者 森 茂美 岡崎国立共同研究機構・生理学研究所

研究要旨

歩行運動の発動・制御にかかわる皮質下神経機構および大脳皮質機構をネコ・サルを実験動物として用い解析した。皮質下機構については小脳核の一つである室頂核が歩行運動の発動の集中制御中枢であることを実験的に証明した。新たに確立したサル直立歩行モデルがヒトの直立歩行高次制御機序を解明するための重要な実験モデルになることを検証した。得られた研究成果から高齢化にともなう歩行機能退行の神経機序を考察した。

分担研究者 松山 清治  
岡崎国立共同研究機構 助教授  
森 大志  
岡崎国立共同研究機構 助手

A. 研究目的

ヒトの直立二足歩行運動の高次制御機序を解明することを本研究の第一の目的とした。第二に得られた研究成果から高齢化に基づく歩行運動機能の退行機序についての理解を深めることを目的とした。

B. 研究方法

中枢神経機構の中でもとくに小脳・脳幹・脊髄などの皮質下機構の作動様式を脳幹が上位脳から完全に離断された除脳ネコ歩行標本を用いた、微小電気刺激法、細胞外微小電位記録法などの電気生理学的解析方法を駆使して解析し、小脳から始まる歩行運動発動の集中制御中枢、およびその実行系を同定した。大脳皮質を中心とする高次神経機構の作動様式については直立二足歩行サルに多様な運動課題を学習させその歩容を運動力学的側面から解析した。

C. 研究結果

ネコ歩行標本を用いた研究から小脳核の一つである室頂核が歩行運動の発動・制御に際して集中制御中枢として機能していることを解明し、また小脳から脳幹・脊髄に至るその実行系についてもその一部を同定した。直立二足歩行サルを用いた研究からその歩行様式がヒトの直立二足歩行様式と数多くの共通点をもつことを運動力学的に解明した。

D. 考察

室頂核は小脳皮質虫部の支配下にあり、この部位にはほとんどの感覚情報が投射する。さらに遠心路の一部は視床を介して大脳皮質感覚野・運動野にも投射する。したがって室頂核は自動的な歩行運動に加えて随意的な歩行運動を発動する中枢としても機能している可能性が高い。一方ヒト、サルでは高齢化にともない大脳皮質、小脳虫部、室頂核などにおける細胞数が変性等により減少してくることも報告されている。大脳皮質・小脳・脳幹・脊髄の間には機能的にみても複雑精緻な閉鎖神経回路が形成されているので、これらの神経回路の静的そして動的特性が高齢化とともにどのように変化していく

のかの疑問を解析することが高齢化にともなう歩行運動の退行機序を理解する上で必要と考えられる。

E. 結論

1. 小脳白質内に存在する小脳歩行誘発野が同定できた。また小脳から脳幹・脊髄に下行するその実行系の一部も同定できた。小脳歩行誘発野は歩行運動の集中制御中枢として機能していることが解明できた。またこの中枢は随意的な歩行運動を含めて歩行運動の高次制御に重要な役割を果たしていることが示唆できた。  
2. サルの直立二足歩行モデルはその歩容がヒトの直立二足歩行時のそれといくつかの重要な共通点をもっていることを明らかにできた。そしてこのモデルがヒト直立二足歩行運動の高次制御機序を解明するための重要な実験モデルになることが検証できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori, S., Matsuyama, K. at al. Cerebellar-Induced Locomotion : Reticulospinal Control of Spinal Rhythm Generating Mechanisms in Cats. In : Neuronal Mechanisms for Generating Locomotor Activity ( Annals of New York Academy of Sciences, ) vol. 860, pp94-105, 1998.
- 2) Mori, S., Matsuyama, K. at al. Stimulation of a restricted region in the midline cerebellar white matter evokes coordinated quadrupedal locomotion in the decerebrate cat. J. Neurophysiol. ( in press ).
- 3) Kuze, B., Matsuyama, K., Mori, S. at al. Segment-specific pattern of single vestibulospinal tract axons arising from the lateral vestibular nucleus in the cervical, thoracic and lumbar segments of the cat : a PHA-L tracing study. J. Comp. Neurol. ( in press ).

2. 学会発表

- 1) Mori, S., Matsuyama, K. at al. Comparison of driving mechanisms of locomotor programs induced by cerebellar and MLR stimulation in cats. Abstracts. Society for Neuroscience vol. 24 part 1 of 2, pp1155, 1998.
- 2) 森 茂美 他、ネコ歩行標本の小脳歩行誘発野刺激で誘発される歩行運動の実行系、第76回日本生理学会予稿集, pp112, 1999.

小脳による歩行運動の集中制御機序の解析

分担研究者 松山 清治

岡崎国立共同研究機構・生理学研究所

研究要旨

歩行運動の制御に重要な役割を果す網様体脊髄路の単一軸索について腰髄レベルにおける軸索分枝様式すなわち介在細胞群に対する支配様式を形態的に明らかにできた。また軸索内記録法を併用して網様体脊髄路線維と機能的に接続する腰髄介在細胞の発射様式とその微小形態を明らかにすることができた。これらの成績から歩行運動の発動にかかわる実行系の一部が脳幹・脊髄レベルで同定できた。

A. 研究目的

本研究では歩行運動の発動にかかわるその実行系を同定するため、第一に網様体脊髄路の単一軸索について、後肢筋支配の腰・仙髄レベルを中心として灰白質内の軸索分枝様式を介在細胞の分布様式と対応させて解析することを目的とした。次に網様体脊髄路線維の支配下にある介在細胞群について、歩行運動中（fictive locomotion）におけるそれらの発射様式を導出・記録し、それらの発射様式を介在細胞群の微小形態と対応させて解析することを目的とした。

B. 研究方法

単一軸索の分枝様式を解析するため順行性の神経標識物質である PHA-L を橋網様体に微小注入した。適当な生存期間後にネコの腰仙髄部を摘出し厚さ 50  $\mu$ m の連続切片を作製した。標識線維の白質内走行様式、灰白質内の分枝様式は顕微鏡下にトレースした。

除脳ネコ歩行標本の中脳歩行誘発野に連続微小刺激を加え流れベルト上での制御歩行を誘発した。次に動物を不動化し、この状態で後肢伸・屈筋支配神経から歩行運動に対応する律動的群発射活動を記録した。さらに腰髄白質部から単一介在細胞の軸索内電位を導出・記録した後、同一電極を用いて軸索内に neurobiotin を微小注入し、細胞体を逆行性に投射軸索を順行性に神経標識した。

C. 研究結果

網様体脊髄路単一軸索は腰仙髄部において複数の軸索側枝を分枝し、灰白質の中でも Rexed の第 7 層、第 8 層に存在する介在細胞群を支配していることが明らかにできた。軸索内電位が導出・記録できた第 7 層のほとんどの介在細胞は fictive locomotion 中に律動的群発射活動をした。そしてこれらの介在細胞は左右の髄節を機能的に接続する交連介在細胞であることがその神経標識によって明らかとなった。

D. 考察

サル・ネコの両者において上肢（前肢）および下肢（後肢）支配の頸膨大部および腰膨大部には歩行運動の中でもリズム形成にかかわる要素的神経回路の存在することが推定されている。本研究から得られた研究成果はネコについてその要素的神経回路の一部を同定したことに

なる。さらに同定できた交連介在細胞群は左右後肢における歩行運動中の相反性制御に重要な役割を果していることが推定された。研究成果はヒトの脊髄損傷後にみられる歩行運動の機能回復機序を考察する上で重要な示唆を与えられ考えられる。

E. 結論

脳幹から下行する網様体脊髄路は歩行運動の発動・制御にかかわる実行系として機能する。単一軸索の脊髄全長に対する支配様式は網様体脊髄路系が並列制御系を構成し、多様な機能をもつ多数の介在細胞群を支配することによって、歩行リズムの形成・発現にかかわるのみならず歩行運動中の姿勢制御にも重要な役割を果していることを示唆する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsuyama, K., and Mori, S. Lumbar interneurons involved in the generation of fictive locomotion in cats. In : Neuronal Mechanisms for Generating Locomotor Activity ( Annals of New York Academy of Sciences, ) vol. 860, pp441-443, 1998.
- 2) Matsuyama, K., Mori, F., Mori, S. et al. Morphology of single pontine reticulospinal axons in the lumbar enlargement of the cat : a study using anterograde tracer PHA-L., J. Comp. Neurol. ( in press )

2. 学会発表

- 1) Matsui T., Matsuyama, K., Mori, S. et al. Stimulation of the crossed fastigiofugal fibers ( Hook bundle of Russel ) evokes locomotion on a moving treadmill surface in the decerebrate cat. Neurosci. Res., Supplement. 22, S160, 1998.
- 2) Matsuyama, K., Mori, S. et al. Lumbar commissural neurons receiving reticulospinal inputs in cat. Morphology and activity during fictive locomotion. Abstracts. Society for Neurosciences., Vol. 24, part 1 of 2, pp915, 1998.
- 3) 松山 清治, 森 茂美 他, 歩行リズム生成・制御に関する網様体・脊髄神経機構の構築と作動様式, 第 76 回日本生理学会予稿集, pp112, 1999.

分担研究報告

直立二足歩行サルの高次歩行制御機序の解析

分担研究者 森 大志 岡崎国立共同研究機構・生理学研究所

研究要旨

水平面上においた流れベルト上での直立二足歩行運動を学習した成ニホンサルに流れベルトの角度およびその速度を変化させた場合、歩行面上に障害物をおいた場合のそれぞれの条件下で新しい歩行運動課題を学習させ、その時の歩容を運動力学的に解析した。サルは同様な実験条件下でのヒトの歩容といくつかの共通点をもっていることを明らかにできた。この成績は直立歩行様式を学習したサルはその中枢制御機構をヒトの場合とほぼ同様に作動させ歩行課題を解決していることを示唆する。

A. 研究目的

本研究では、サルが歩容を学習する際の歩容とヒトの歩容を比較し、その共通点と相違点を明らかにすることを目的とした。また、歩容の学習に際して、歩容の制御機構を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

直立二足歩行に負荷を与える目的で流れベルトの角度を歩行方向に対して7度および10度増大し、その速度を0.7, 1.0, 1.3および1.5 m/sに設定した。その状態でサルを直立歩行させた。それぞれの実験条件下における歩容は高速記録装置を用いて録画し、オフラインでデータ処理した。得られたデータは水平面上歩行の際に得られたデータと比較した。体軸・下肢の関節角度も経時的に記録し、定量的に解析した。一部の実験条件下では水平面上においた流れベルト上に幅5 cm, 高さ5 cm, 長さ25 cmの障害物をセットし、障害物上を一側肢で走りこえさせた。その場合の歩容も運動力学的に解析した。

C. 研究結果

流れベルトの角度や速度の増大にともないサルはそれらの変化に対応するように歩容を変化させた。サルは傾斜流れベルト上では体軸を前傾させた。さらにサルは股関節および足関節の動き angular excursion の程度を流れベルトの角度および速度変化に対応して増大した。しかしその場合に膝関節の角度変化は逆にその程度を減少させた。水平面上の障害物歩行に際しては膝関節の屈曲度を増大して一側肢を挙上させ、その一方では体幹の荷重を他側肢で支持して障害物を乗り越えた。その際に体軸の角度は障害物歩行前後のステップにおいて一定の値に保持され、姿勢の動揺は最小限になるように制御されていた。これら体軸の変化や関節角度の変化で代表される歩容の制御様式はヒトの場合の制御様式と類似していた。

D. 考察

サルがヒト直立二足歩行の制御機序を理解するための実験モデルになり得るのかの疑問に対して、

サル直立歩行の場合にみられる股および膝関節の動きはヒトの場合と異なるが、強かつ二足歩行特有の歩容を示している。本研究は、サルが歩容を学習する際の歩容とヒトの歩容を比較し、その共通点と相違点を明らかにすることを目的とした。また、歩容の学習に際して、歩容の制御機構を明らかにすることを目的とした。

E. 結論

我々が確立したサル直立二足歩行モデルは、その歩容の特徴（体軸の動き、主要な関節角度の動き）からみてヒトの歩容と類似していた。サルは若令時からの継続したトレニングによる学習・獲得機序をこのモデルはヒトの高次歩行制御機序を解明するための新しい実験モデルになることが明らかとなった。

F. 研究発表

2. 学会発表

- 1) Mori, F. et al. Bipedal locomotion of Japanese monkeys (*M. Fuscata*) on an inclined treadmill : Joint angles analyses. Abstracts. Society for Neuroscience vol. 24 part 1 of 2, pp1155, 1998.
- 2) Mori, F. et al. Bipedal locomotion of Japanese monkeys (*M. Fuscata*) on an inclined treadmill : characteristic control of body axis and joint angles. Neurosci. Res. Supple. 22, S159, 1998.
- 2) 森 大志, 松山 清治, 森 茂美 他, トレッドミル上での障害物に対するサル直立二足歩行の歩容変化, 第76回日本生理学会予稿集, pp151, 1999.

19980273

報告書 続き[1]は下記に掲載

**Cerebellar-induced Locomotion: Reticulospinal Control of Spinal Rhythm  
Generating Mechanism in Cats**

SHIGEMI MORI, TOSHIHIRO MATSUI, BUNYA KUZE, MITSURU  
ASANOME, KATSUMI NAKAJIMA, AND KIYOJI MATSUYAMA

Neuronal Mechanisms for Generating Locomotor Activity, Volume 860 of  
the Annals of the New York Academy of Sciences November 16, pp94-  
105, 1998

19980273

報告書 続き[2]は下記に掲載

**Lumbar Interneurons Involved in the Generation of Fictive Locomotion in  
Cats**

KIYOJI MATSUYAMA AND SHIGEMI MORI

Neuronal Mechanisms for Generating Locomotor Activity, Volume860 of  
the Annals of the New York Academy of Sciences November 16, pp441-  
443, 1998