

1999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

サル二足歩行モデルを用いた予測・適応制御に関する研究
：高齢者歩行の特徴とその神経機序の基礎的考案

森 茂美 (岡崎国立共同研究機構)

1999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

サル二足歩行モデルを用いた予測・適応制御に関する研究
：高齢者歩行の特徴とその神経機序の基礎的考案

厚生科学研究費補助金総括研究報告書
厚生科学研究費補助金分担研究報告書

森 茂美 (岡崎国立共同研究機構)

総括研究報告

サル二足歩行モデルを用いた予測・適応制御に関する研究：高齢者歩行の特徴とその神経機序の基礎的考案

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

サル直立歩行モデルを用いて流れベルト上における歩行運動の予測・適応制御機序を解析した。得られた研究成果から歩行運動の予測・適応制御に際して小脳室頂核が重要な役割を果たすこと、室頂核は数多くの運動分節に対する並列・集中制御中枢として機能しているという新しい制御仮説を提出した。さらに空間内における股関節の安定した保持が直立二足歩行運動の安定性を増強し、外界の変化に対してその歩容を予測的・適応的に制御する際に重要な要因になることを明らかにした。

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

ヒトの歩行運動に対する予測・適応制御機序を理解することを目的として、サルにその歩容を四足歩行運動から直立二足歩行運動に連続的に変換する運動課題を学習させた。そして四足歩行という安定状態から直立二足歩行運動という異なる安定状態に至る変換プロセスを運動力学的に解析した。

B. 研究方法

成サルに報酬を与え流れベルト上（速度1.0, 1.3, 1.5 m/s）で四足歩行運動を持続させた。この状態でサルの前方に位置している実験者は報酬の位置を挙上した。報酬の位置変化にともなうサルの姿勢および歩行運動の変化をサルの体幹、四肢関節にマーキング点を設け、それらの空間内位置変化から連続的に計測した。その場合に股、膝および足関節の関節角度も連続的に計測し、それぞれの関節角度にみられる相互の関係をサイクログラフとして描画した。

C. 研究結果

四足歩行運動を続けているサルは報酬位置を持続的に注視した(targeting)。報酬位置の挙上にともないサルは体幹の荷重から前肢を解放し頸部を背屈した。そして報酬位置を追跡した(orienting)。次にサルは後肢に体幹の荷重をかけ立ち上がる姿勢をとった(righting)。この姿勢をとるとサルは左もしくは右前肢を報酬にむかって伸展し手指を使って報酬を獲得した。サルはその状態で直立二足歩行運動を持続した。これらtargeting, orienting,そしてrightingに至る一連の動作は流れベルト速度の増加にともないより速やかに実行された。これら連続した動作の実行に際して股および膝関節の伸展すなわち立ち直り動作が四足から二足歩行運動の変換に際して最も重要な役割を果たした。

D. 考察

直立二足歩行運動の制御には運動分節と呼ばれる上腕、前腕、上腿、下腿など数多くの分節の統合された運動が必要となる。高次神経によるこの統合機序として研究代表者は前年

度までに得られた研究成果から並列・集中制御仮説を提出した。この作業仮説の基本となるのは小脳室頂核が姿勢の制御と歩行運動の発動に対して直接的にかかわっているという研究成果(Moriら, J. Neurophysiol., 1999)である。室頂核からは下行性の運動遠心路が始まり、その中には室頂核-上丘-網様体脊髄路、室頂核脊髄路、室頂核網様体路、室頂核前庭脊髄路などが含まれる。これら複数の下行路は左右両側性に脊髄に向かって並列して下行する。それぞれの下行路はサルがその歩容を四足から直立二足歩行運動に変換する際に重要な役割を果たすと考えられる。すでにヒトでは小脳室頂核やその上位機構である小脳虫部に病変があると体幹失調を主訴とする歩行障害の発現することが報告されている。歩行の障害の病態神経機序や高齢者に特徴的な歩容を理解する点からも上記の並列・集中制御仮説は興味深い。

E. 結論

本研究の研究成果は直立二足歩行の遂行に際して股関節を中心とした関節運動が膝関節、足関節運動に比較してより重要な役割を果たしていることを示すものとして注目される。別な観点から考えると空間内において股関節を安定した可動範囲に設定することは直立姿勢の安定性を増強することにもなり、姿勢と歩行運動の機能統合をより容易にしていると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori, S., Matsuyama, K. et al. Stimulation of a restricted region in the midline cerebellar white matter evokes coordinated quadrupedal locomotion in the decerebrate cat. *J. Neurophysiol.*, 82: 290-300, 1999.
- 2) Mori, S., Matsuyama, K., and Mori, F. Basic neuronal mechanisms for the integration of posture and locomotion. In: *From Basic Motor Control to Functional Recovery.* (eds. Gantchev, N. Gantchev, G. N.), Academic Publishing House, Sofia, pp.7-13, 1999.
- 3) Mori, S., Matsuyama, K., Kuze, B., and Mori, F. Features of the Fastigio-Reticulo-Spinal System Involved in the Control of Posture and Locomotion in the Cat. In: *Motor Control Today and Tomorrow.* (eds. Gantchev, G. N., Mori, S., Massion, J.), Academic Publishing House, Sofia, pp.31-43, 1999.
- 4) 森 茂美, 歩行機構の発達と老化, *Geriatric medicine 老年医学, 特集; 高齢者の歩行障害*, 37: 801-811, 1999.

分担研究報告

サルの高次歩行制御にかかわる神経構築の解析

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
(現 札幌医科大学第一生理学講座)

研究要旨

脳幹から下行する網様体脊髄路および外側前庭脊髄路は大脳皮質の支配下にあり、姿勢の制御および直立二足歩行運動の発動およびその制御に重要な役割を果たす。歩行運動が全身運動であることを考慮すると、これら運動下行路の単一軸索について脊髄の全長にわたる支配様式を解明することが必要である。本研究はその点に注目し順行性神経標識法を用いて2つの下行路を構成する単一軸索の脊髄内分枝様式および終末線維の脊髄灰白質支配様式を追跡、解析した。

A. 研究目的

歩行運動の実行系としては脳幹から下行する網様体脊髄路および外側前庭脊髄路が歩行リズムの形成・発動や直立姿勢の保持にそれぞれ重要な役割を果たす。それらの機能発現にかかわる神経機序を解明するため、順行性神経標識法を用いてそれら下行路の単一軸索について脊髄内分枝様式、脊髄運動ニューロンや介在細胞群に対する支配様式を形態学的に解析することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

順行性神経標識物質であるPHA-Lをネコの脳幹網様体および外側前庭神経核にそれぞれ微小注入した。この標識物質は順行性の軸索流動によってその末端まで運ばれるので、4~12週間の生存期間後に脊髄を摘出し厚さ50μmの連続切片を作製した。これらの切片を免疫組織化学的手法によって反応させPHA-L標識単一軸索の走行様式を頸膨大部、胸髄、腰膨大部レベルで連続的に追跡した。2頭のサルについては大脳皮質に異なる順行性標識物質を微小注入した。

C. 研究結果

網様体脊髄路の単一軸索は灰白質にむかって多数の軸索側枝を分枝し介在細胞群を支配した。単一軸索についてみるとその分枝様式は頸髄・胸髄・腰髄レベルのそれぞれにおいてほぼ一様であった(Matsuyamaら, J. Comp. Neurol., 1999)。異なる単一軸索はその軸索に特徴的な分枝様式を示したが、脊髄灰白質支配領域はそれぞれのレベルにおいて類似していた。これに対して系統発生的に網様体脊髄路よりも新しい下行路である外側前庭脊髄路の単一軸索は頸髄・胸髄・腰髄レベルのそれぞれにおいて異なる分枝様式を示した(Kuzeら, J. Comp. Neurol., 1999)。とくに腰髄レベルでは灰白質領域の拡大にともない終末線維は分枝を繰り返し支配領域を増大した。これら網様体脊髄路の起始細胞群に対する大脳皮質下行路の神経支配様式をサルを用いて現在解析している。

D. 考察

網様体脊髄路および外側前庭脊髄路を構成する単一軸索のそれぞれについてそれらの脊髄内分枝様式の特徴を介在細胞群の支配様式と対応

させ、頸膨大部、胸髄、腰膨大部のレベルにおいて解析した。微小形態学的手法を用いた本研究の研究成果は網様体脊髄路が姿勢の保持に必要な筋トーンのセッティングや歩行リズムの形成に重要な役割を果たすことを示唆すると考えられる。外側前庭脊髄路は網様体脊髄路とは異なり前肢・後肢支配の介在細胞群に対してより精緻な神経支配様式を示した。このことは外側前庭脊髄路が体幹や四肢の運動に対して網様体脊髄路に比べてより高次の機能を備えていることを示唆する。

E. 結論

得られた研究成果は2つの異なる運動下行路のもつ機能、とくに立つ歩く制御機序とのかかわりにおいてそれらの機能を理解する微小形態学的基盤を与えたものと考えられる。脊髄の全長に広がる介在細胞群は大脳皮質から始まり網様体脊髄路、外側前庭脊髄路の起始細胞群によって中継される下行性運動信号を統合し、運動の最終共通路に姿勢・歩行運動の制御にかかわる統合情報を伝達していると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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., 410: 413-430, 1999.
- 2) Matsuyama, K., Drew, T., Mori, F., and Mori, S. The Cortico-Reticulo-Spinal System: Organization of the Reticulospinal Pathway in the Cat. In: Motor Control Today and Tomorrow. (eds. Gantchev, G. N., Mori, S., Massion, J.), Academic Publishing House, Sofia, pp.45-56, 1999.
- 3) Kuze, B., Matsuyama, K., Mori, S. et al. Segment-specific branching patterns of single vestibulospinal tract axons arising from the lateral vestibular nucleus in the cat : a PHA-L tracing study. J. Comp. Neurol., 414: 80-96, 1999.

2. 学会発表

- 1) Matsuyama, K., Mori, S. et al. Fine architecture of pontomedullary reticulospinal axons and their functional role in the control of locomotion in cats. Soc. Neurosci. Abstr. 25: 117, 1999.

分担研究報告

直立二足歩行サルへの予測・適応制御機序の解析

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

直立二足歩行運動の予測・適応制御機序を解明するため、直立二足歩行サルに障害物を設置した流れベルト（障害物トレッドミル）上での歩行運動を学習させた。サルは比較的短時間に障害物に対する運動課題を学習し歩行運動を持続した。その場合にサルは予測・適応の両者の制御機序を学習し新しいストラテジーを動員して与えられた運動課題を解決した。得られた研究成果はこれらの運動学習によってサルの大脳皮質を含む高次脳においては下肢運動の制御を中心とした機能的再構成がおきていることを示唆した。

A. 研究目的

高齢者にみられる歩行障害の神経機序としては歩行運動時の予測・適応制御にかかわる機能の低下および退行がある。本研究では二ホンサル直立二足歩行モデルを用いて障害物トレッドミル上を直立歩行させ歩行運動の予測・適応制御についてそれらの制御様式を明らかにしようと試みた。

B. 研究方法

直立二足歩行運動を習熟した成二ホンサルに流れベルト上（速度0.7～1.3 m/s）を歩行させた。流れベルトの中央から左側に障害物（高さ2.4、5.0、7.0 cm、縦幅2.0 cm、横幅25.0 cm）を設置し、サルに左下肢で障害物をのりこえ歩行運動を持続する運動課題を学習させた。サルは歩容を側方および後方から連続的に録画し運動力学的に解析した。

C. 研究結果

次の2点の研究結果を得た。（1）サルは歩行面の前方から接近してくる障害物に対して左下肢の膝および足関節をより強く屈曲し、障害物上に十分な空間を作り障害物をのりこえ左下肢を歩行面に着地した。その場合に空間の高さは障害物の高さに対応して増大した。この状態で右下肢は一側着地相においても体幹の荷重を保持し、左右側における体軸の振れは正常歩行時の場合の振れとほぼ同程度であった。（2）（1）の状態ができない場合、サルは左下肢は障害物につまずいた。その場合に体軸は前傾しサルは一側上肢を前方に伸展する転倒防御姿勢をとった。しかし次の歩行周期では速やかに姿勢を立て直し直立二足歩行を持続した。またその際にサルは膝関節および足関節をより強く屈曲し、障害物の次の接近に備える予測的歩容をとった。これらの研究成果はサルが新しい運動課題の学習に際して適応および予測制御の新しい機能を獲得し運動課題を解決したことを示している。

D. 考察

得られた研究成果は歩行運動の予測・適応機能をサルが学習するとともにサルの高次神経系内においては機能的再構成 reorganization のおきていることを示唆していると考えられる。サル

が問題解決のため巧みに下肢の遠位端の運動を制御したことは、大脳皮質内において下肢支配領域が新しい活動様式を始めたことを示唆するのみならず、皮質運動野から下行する皮質脊髄路線維が下肢筋支配運動細胞群と新しい神経回路を構築したことも示唆する。平成12年度の研究においてはこの点にとくに注目して研究を進めたい。そのため経頭蓋磁気刺激法を用いてサルの大脳皮質を刺激し、下肢遠位端支配の筋活動にどのような促進効果が発現するのかを解析する予定である。本研究をすすめることによりヒト直立歩行運動の適応・予測制御にかかわる高次神経機序の実態が推定できると考えられる。

E. 結論

流れベルト上での直立二足歩行を習熟した成サルは障害物トレッドミル上の歩行課題に対応して予測および適応制御様式の両者を動員し新しい歩行課題を解決した。研究成果は下肢支配の大脳皮質内で下肢筋活動をより強く制御する機能的再構成が生じていることを示唆する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori, F., Nakajima, K., Gantchev, N., Matsuyama, K., and Mori, S. A new model for the study of the neurobiology of bipedal locomotion: the Japanese monkey, *M. Fuscata*. In. From Basic Motor Control to Functional Recovery. (eds. Gantchev, N. Gantchev, G. N.), Academic Publishing House, Sofia, pp.47-51, 1999.

2. 学会発表

- 1) Mori, F., Gantchev, N., Tachibana, A., Takasu, C., Mori, M., Matsuyama, K., and Mori, S. Avoidance strategy of an obstacle during bipedal locomotion on the surface of a moving treadmill in Japanese monkeys (*M. Fuscata*). Soc. Neurosci. Abstr. 25: 1155, 1999.
- 2) 森 大志, 橘 篤導, 高須千慈子, 松山 清治, 森 茂美, 障害物歩行時のサル直立二足歩行運動における反射適応・予測制御の動員, 第77回日本生理学会予稿集, pp106, 2000.

19990145

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

Mori, S., Matsuyama, K. et al. Stimulation of a restricted region in the midline cerebellar white matter evokes coordinated quadrupedal locomotion in the decerebrate cat. *J. Neurophysiol.*, 82: 290-300, 1999.

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.*, 410: 413-430, 1999.

Kuze, B., Matsuyama, K., Mori, S. et al. Segment-specific branching patterns of single vestibulospinal tract axons arising from the lateral vestibular nucleus in the cat : a PHA-L tracing study. *J. Comp. Neurol.*, 414: 80-96, 1999.

Mori, F., Nakajima, K., Gantchev, N., Matsuyama, K., and Mori, S. A new model for the study of the neurobiology of bipedal locomotion: the Japanese monkey, *M. Fuscata*. In. *From Basic Motor Control to Functional Recovery.* (eds. Gantchev, N. Gantchev, G. N.), Academic Publishing House, Sofia, pp.47-51, 1999.

森 茂美, 歩行機構の発達と老化, *Geriatric medicine 老年医学*, 特集 ; 高齢者の歩行障害, 37(6)801-811, 1999.