

2000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、その仮説を実験的に検証した。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。得られた研究成果から高齢者における歩行機能破綻の基礎的機序を考察した。

分担研究者 中岡 克己
岡崎国立共同研究機構 助手
森 大志
岡崎国立共同研究機構 助手

A. 研究目的

本研究の主要目的は次の3点にある。その第一点は直立二足歩行の高次制御機序を実験的に検証可能な新しい霊長類（二ホンサル）モデルを確立すること、第二点は学際的な観点からこれまでの運動力学解析手法に加えて非侵襲的解析手法も用いて高次脳制御機序の実態を解明すること、第三点としては高齢者の歩行制御機序の理解につながる基礎的研究資料を提出し、直立二足歩行機能の健全な保持にかかわる作業仮説を考案することにある。

B. 研究方法

オペラント条件づけ手法を用いて無拘束二ホンサルに直立姿勢の保持および流れベルト上での直立二足歩行を学習させた。本研究ではとくに若齢二ホンサルを用いて直立二足歩行戦略の学習過程を継時的に運動力学的観点から解析した。また直立二足歩行戦略を獲得した成サルモデルを用いて、外乱に対する応答様式を解析した。高次脳機能の非侵襲的解析手法としては^[18F] fluorodeoxy glucoseを用い、PET法によって直立二足歩行の遂行にかかわる高次脳部位の中で細胞活動レベルの指標となる糖代謝増大部位の同定を試みた。

C. 研究結果

1. 幼若二ホンサルは（1）後肢反射ステップ相、（2）適応ステップ相、（3）習熟ステップ相の3学習ステージを経てトレッドミル上での直立二足歩行戦略を獲得した。第一相においては歩行運動様の左右後肢リズム運動が第三者に体幹を支持された状態で誘発された。その後、歩行運動学習によってサルは3～5ステップの不安定な歩行運動を発現した。第二相においてサルはトレッドミル速度の変化にも対応して歩幅を変化できるようになったが、空間内における直立姿勢の保持は不安定であった。第三相になるとサルは直立二足歩行時に左右後肢の動きを隣合う関節の動きを協調させることによってより円滑にし、それとともに空間内歩行姿勢の安定性を確立した。歩行運動

学習の開始から6-8ヶ月後にどのサルも第3相の歩行様式を示した。

2. 直立二足歩行能力を習熟した成サルは外乱に対しても歩行中の体幹軸や歩幅を調節することによって直立姿勢を保持し歩行運動を持続した。得られた研究成果は歩行空間内における頭部位置の安定した保全が円滑な歩行運動の実行には必要であり、そのためにサルは下肢における股・膝・足関節の動きを協調させた。外乱な動作に対してサルは視覚入力によって予測制御機序を駆動するとともに運動肢からの筋および関節感覚入力によって適応制御機序を駆動するとともに両者の機序を高次脳の働きによって統合していることが考えられた。

3. PET法で得られた研究成果については研究分担者、森大志の報告にまとめて記載した。

D. 考察

二ホンサルが直立二足歩行能力を獲得するその過程を長期間にわたって継時的に解析することにより、その獲得過程の特徴を明らかにすることができた。直立二足歩行の制御について多くは随伴する直立姿勢の同時制御が必要とされる。ヒトやサルの直立姿勢は頭部・体幹・上肢・下肢など数多くの運動分節の動きを統合することによって形成される。すなわち部分姿勢を全体姿勢として機能統合することが必要となる。得られた研究成果は直立歩行戦略の獲得には第一に部分姿勢例えば下肢運動分節自体の機能統合戦略を確立すること、第二に頭部・体幹・上肢運動分節の動きを相互に協調させる戦略を獲得することが必要であることを示している。

我々はこれまでに得られた研究成績から小脳室頂核は左右両側性に脳幹にむかって下行する4つの運動下行路（室頂核網様体路、室頂核前庭路、室頂核上丘路、室頂核脊髄路）の働きによって多運動分節の動きを協調させるといふ新しい作業仮説を提出した。歩行戦略をサルが確立する上で小脳室頂核の果たす役割は極めて大きいと考えられる。これらの歩行戦略の中には予測および適応制御機序が含まれていると考えられる。この可能性は小脳歩行誘発野が選択的に破壊されたネコでは部分姿勢の統合が困難となるため、直立姿勢の保持や歩行実行能力が低下するという実験成績からも支持される。歩行運動戦略を獲得した成サルの小脳歩行誘発野

選択的部分破壊した場合に、どのような歩行障害そして姿勢障害が発現してくるかは歩行戦略の実態を考える上で極めて興味深い問題である。

PET画像の解析から得られる研究成果はどの脳部位が歩行運動の制御に際してどのような分担機能を担っているのかを今後明らかにすると考えられる。

E. 結論

本研究からニホンサルが直立二足歩行能力を獲得するその高次神経機序を推定することが可能となった。部分姿勢の機能統合が全体姿勢の形成に必要な条件となっていることは、高齢者の部分姿勢にみられる機能統合の破綻が全体姿勢の保持を困難とし、そのためその破綻を補正するため高齢者は前屈姿勢をとり、またこの姿勢が歩幅の外乱に対する適応的变化を困難にしていると考えられる。また若齢サルの歩行戦略獲得の逆過程は高齢者にみられる歩行能力低下の一端を反映していると考えられ、歩行肢における股・膝および足関節の協調機能を保全することがとくに重要であると考えられる。また高次脳の一部として機能する小脳室頂核には視覚・平衡感覚そして体性感覚など生体内外からのほぼ全ての感覚入力収斂すること、さらに室頂核は直接そして間接的に歩行運動の制御にかかわる脳幹・脊髄神経機構を機能的に制御していることなどを考え合わせると、この神経核機能の保全が高齢者における歩行能力の健全な保持に重要な役割を果たしていると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori S et al, Supraspinal sites that induce locomotion in vertebrate central nervous system. In: Gait Disorders., Lippencatt-Raven Press. (in press)
- 2) Mori S et al, Instigation and control of treadmill locomotion in high decerebrate cats by stimulation of the hook bundle of Russel in the cerebellum., Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 79, 11, 945-957, 2000

2. 学会発表

- 1) Mori S. Integration of upright posture and bipedal locomotion in non-human primates. NATO workshop, Varna, Bulgaria, 2000
- 2) Mori F, Tachibana A, Nakajima K, and Mori S. Bipedal locomotion by the normally quadrupedal Japanese monkey, *M. Fuscata*; strategies for obstacle clearances and recovery from stumbling. IX International Symposium on Motor Control, Varna, Bulgaria, 2000
- 3) Mori S, Nakajima K, Mori F, Tachibana A, Mori F. Hip strategy involved in the conversion from quadrupedal to bipedal walking in the Japanese monkey, *M. Fuscata*., Soc. Neurosci. Abstr. 26: 461, 2000
- 4) Tachibana A, Nakajima K, Mori F, Mori M, and Mori S. Motor learning of upright standing and bipedal locomotion in Japanese monkeys. Neurosci. Res. p664, S153, 2000
- 5) Mori S, Nakajima K, Mori F, Tachibana A, and Mori S. Operent conditioned adult monkeys (*M.*

Fuscata) change locomotor pattern from quadrupedal to bipedal walking on a moving treadmill belt. Neurosci. Res. p665, S153, 2000

分担研究報告

ヒト歩行運動の予測・適応制御機序の解析

分担研究者 中隋 克己

岡崎国立共同研究機構・生理学研究所

研究要旨

本研究の主要な目的はヒト歩行運動の予測・適応制御機序を解明することにある。すでに京都大、柴崎浩教授らはSPECT法を用いてヒトの歩行運動中に大脳・小脳を含む複数の脳部位においてニューロン活動が亢進することを明らかにしている。しかし得られた研究成果からどの脳部位が予測・適応など高次脳制御機序のどの側面を担っているのかの疑問に答えることは困難である。本研究ではPET法によって明らかになってきた研究成果をもとにして、大脳そして小脳などの糖代謝増大脳部位からニューロン活動をサルの直立二足歩行時に導出・記録し、それらの発射特性をサルの歩容と対応させることにより高次脳による適応・予測制御機序の実態を明らかにしようとして試みている。

A. 研究目的

本研究における主要な目的の一つは直立二足歩行実行中のサルの大脳および小脳などからニューロン活動を導出・記録し、それらの部位が担う歩行制御機序の実態を明らかにすること、第二に抑制性神経伝達物質の代表であるムシモールを脳内特定部位に微量注入することによってその機能を一時的に脱落させ、1および2の研究項目から得られた研究成果を相互に比較することによって高次脳が歩行制御に担う分担制御機序を解明することにある。

B. 研究方法

第一の研究目的を達成するためには大脳・小脳などから無拘束の状態ニューロン活動を導出・記録する新しい解析手法の確立が必要である。この方法の確立を目的とし研究分担者はこの導出・記録法をすでに開発し応用しているWilson教授（アリゾナ大学）の指導をうけそのための準備を進めてきた。

また第二の研究目的を達成するためには、精緻な脳内微量注入法の確立が必要である。この方法はすでに南部篤博士（東京都立神経研）によって確立されているので同博士の研究協力を得て予備的研究を進めている。

C. 研究結果

研究分担者は歩行戦略の獲得機序にかかわる研究を研究代表者と進めるとともに研究分担者である森大志とも協力してPET画像解析を進め、その一方ではニューロン活動の導出・記録など新しい解析手法の導入とその確立に努力を続けてきた。さらに小脳正中部が数多くの運動分節を統合するという作業仮説のもとに小脳歩行誘発野を部分破壊するネコを用いた予備的実験を進め、この部位の部分破壊により頭部・体幹・上肢・下肢運動分節の機能統合に破綻の生じることを見出した。これらの研究成果は本研究の最終年度である本年度の研究を進める上で重要な意義をもっている。

D. 考察

研究分担者が進めようとしている研究は国内外の研究機関においてもいまだ着手されていない。直立二足歩行運動中のサルから大脳・小脳

ニューロン活動が導出・記録できると、それらの部位の活動様式をPET画像と対応させて解析することが可能となり、ヒトから得られたSPECT画像についてもそれらの部位の機能的役割を推定することが可能となる。したがって本研究から直立二足歩行運動の高次制御機序についてその理解が飛躍的に進むと考えられる。また小脳正中部障害後のヒトにみられる歩行および起立障害の病因に対してもその理論的説明をすることが可能となり高齢者の歩行障害を防止するための作業仮説を提出することが可能になると考えられる。

E. 結論

直立二足歩行運動中の二ホンサルからニューロン活動を導出・記録するための新しい研究方法をほぼ確立することができた。さらにサルの大脳・小脳において直立二足歩行の制御にかかわると考えられる脳部位の機能を一時的かつ可塑的に低下させる実験手法を本研究に応用するための予備的実験を進めることができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakajima K, Mori F, Tachibana A, Okumura T, Mori M, and Mori S. Integration of upright posture and bipedal locomotion in non-human primates. In *Motor Control*, IOS press, (in press)

2. 学会発表

1) 中隋克己、森大志、森茂美ら、Synaptic actions of fastigial neurons on lumbar motoneurons via reticulospinal neurons in acute decerebrate cats. 第23回日本神経科学大会

2) 中隋克己、森大志、奥村哲、橘篤導、森将浩、ヤンコフスカ・エルズビエタ、森茂美、ネコ小脳歩行誘発野刺激により両側性に誘発される脊髓下行性信号、第78回日本生理学会

3) Tachibana A, Nakajima K, Mori F, Mori S et al. Developmental features of the acquisition of an upright standing posture and bipedal locomotion by the Japanese monkey, *M. Fuscata*, 30th Soc. Neurosci., Abstr. 26: 461, 2000

分担研究報告

直立二足歩行サルの予測・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

これまでの研究からオペラント歩行運動学習によって二ホンサルが直立二足歩行戦略を獲得できること、またその戦略の中には適応制御機序に加えて予測制御機序の含まれていることなどを明らかにしてきた。本年度の研究ではそれら直立歩行制御機序と高次脳における機能動態とのかかわりを明らかにする目的で糖代謝PET法を用い神経細胞活動亢進部位の同定を試みた。現在までに大脳および小脳の様々な脳部位において神経細胞活動が亢進している可能性を示唆する研究成績を得ている。

A. 研究目的

本研究の主要な目的は直立二足歩行戦略を獲得した二ホンサルの高次脳においてどの部位の神経細胞活動が増大しているのか非侵襲的解析手法であるpositron emission tomography (PET)法を用いてそれらの部位を同定し、それぞれの部位が歩行制御に果たす機能的役割を推定することにある。

B. 研究方法

神経細胞活動を計測するため [^{18}F] fluorodeoxy glucose (FDG, half-life 110min.) を用いた。このFDGを無拘束二ホンサルが流れベルト上での直立二足歩行運動を開始する直前に静注した。サルにはオペラント条件法を用いてトレッドミル上（速度：0.5-0.7m/s）で約30分間直立歩行運動を継続させた。糖代謝の脳内増大部位は歩行タスク終了後に高解像度PET(HamamatsuSHR-7700)装置を用いて同定した。この研究は浜松ホトニクス中央研究所塚田秀夫博士、生理学研究所遠本徹博士との共同研究として進めた。なおPETによる計測は繰り返し行った。

C. 研究結果

直立二足歩行の実行そして制御にかかわる脳内部位を同定するためには、PET法によって得られた脳画像の統計解析など詳細なデータ処理が必要となる。またコントロールデータとの比較も必要となるので現在その作業を進めている。すでに大脳・小脳の様々な脳部位において糖代謝が増大していることすなわちニューロン活動が亢進している可能性を示唆する実験結果を得ている。このような研究手法の導入そして画像処理などについては、この研究分野において国際的にも国内的にも最初の試みであるので、研究成果の公表については慎重な態度で望みたい。本年中には詳細な解析成績が報告できる予定である。

D. 考察

京都大学柴崎浩教授らの研究グループはsingle photon emission tomography (SPECT)法を用いて正常人、そしてパーキンソン病患者の一部について脳機能亢進部位を同定している。亢進部位の中には感覚運動野、補足運動野に加えて小脳正

中部などが含まれている。しかしヒトを研究対象とした場合には機能亢進部位のそれぞれが歩行制御のどの側面を担っているのかその疑問に答えることは困難である。

本研究ではPET法を二ホンサルで繰り返し用いることにより、直立歩行能力の習熟過程との対応において脳機能亢進部位を同定することが可能である。またその一方では糖代謝増大部位に抑制性伝達物質であるGABAのagonistであるムシモールを局所注入することなどによってその部位の担う機能を一時的に脱落させるなど、同定できた脳部位が担う歩行制御の分担機能をより選択的に解析することを可能にすると考えられる。

E. 結論

[^{18}F] fluorodeoxy glucose (FDG)の脳内蓄積部位をPET法を用いて同定した。FDGの蓄積部位では直立二足歩行運動の実行中にニューロン活動が亢進していると考えられる。現在までに大脳皮質、皮質下機構および小脳の一部においてニューロン活動が亢進している可能性を示唆する研究結果を得ることができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1)Mori F, Tachibana A, Takasu C, Nakajima K, and Mori S. Bipedal locomotion by the normally quadrupedal Japanese monkey, *M. Fuscata*: strategies for obstacle clearance and recovery from stumbling. In *Proceedings, IX International Symposium on Motor Control* (eds. A. Kossev and D. Popivanov), Acta physiologica et Pharmacologia Bulgarica (in press)

2. 学会発表

- 1) Mori F, Tachibana A, Nakajima K, Okumura T, Mori M, and Mori S. When walking bipedally, the Japanese monkey, *M. Fuscata*, employs anticipatory and reactive neural mechanisms to adjust to external perturbations., Soc. Neurosci. Abstr. 26: 462, 2000
- 2) 森大志、中崎克己、森茂美、二ホンサル(*M. Fuscata*)の直立二足歩行運動：運動力学的解析、第30回日本臨床神経生理学学会学術大会シンポジウム「歩行の臨床神経生理学」

添付1

Instigation and control of treadmill locomotion in high decerebrate cats by stimulation of the hook bundle of Russel in the cerebellum. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 79, 11, 945-957, 2000

添付2

Supraspinal sites that induce locomotion in the vertebrate central nervous system. In: *Gait Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, in press

添付3

Integration of upright posture and bipedal locomotion in non-human primates. In: *Motor Control*, IOS press, Amsterdam, in press

添付4

Bipedal locomotion by the normally quadrupedal Japanese monkey, *M. Fuscata*: strategies for obstacle clearance and recovery from stumbling. In: *Proceedings, IX International Symposium on Motor Control* (eds. A. Kossev and D. Popivanov), *Acta Physiologica et Pharmacologia Bulgarica*, in press

20000156

以降のページは雑誌／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」(添付 1～添付 4)をご参照ください。