２００１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）

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
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

トレッドミル上におけるサルの直立二足歩行時にニューロン活動が高次脳の複数領域で増強することを PET で確認した。高次脳の一部（一次運動野，補足運動野）については，ムシモールの皮質内微少注入法を用いてそれらの領域の機能を一時的に機能低下させた。そして一次運動野はその機能局在に対応した部分運動分節の独立した制御に，補足運動野は部分運動分節の機能的集合体における筋トーヌスの制御に重要な役割を果たしていることを明らかにした。得られた成績から，一次運動野と補足運動野のそれぞれは安全な直立二足歩行運動の遂行に必須な予測・適応制御の高次中枢として機能していることを明らかにできた。

分担研究者
中陦　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

本研究の主要な目的は次の 3 点にある。その第 1 点はトレッドミル上での直立二足および四足歩行運動能力を獲得したニホンサルを用いて，歩行課題（task）に対して選択的 task-specific に活動が増強する脳部位を positron emission tomography（PET）を用いて同定すること，第 2 点は活動が増強した脳部位に抑制性神経伝達物質 GABAa のアゴニストであるムシモール muscimol を微少注入してその部位を一時的に inactivation し，直立姿勢の維持および二足歩行に及ぼすその効果を注入前後で比較することである。第 2 点の研究項目においては，障害物をおいたトレッドミル上における直立二足歩行の適応および予測制御機序の動員様式にも注目した。第 3 点としては得られた研究成果を総合し，直立二足歩行の制御にかかわる高次脳機能，とくに歩行運動の実行に必須な適応制御 reactive control と予測制御 anticipatory control の実態を高次脳機能とのかかわりにおいて考察し，高齢者の歩行制御機序の破綻についてその理解を深めようと試みた。

B. 研究方法

オペラント条件づけ法を用いて無拘束ニホンサル（若齢ニホンサル，n=4，体重 3.0～3.5kg,，推定年令 3～3.5 才）にトレッドミル上での直立二足歩行を学習させた。これらのニホンサルは約 2 年間にわたる継続したトレーニング課題（30～60 分／日，5 日／週）を与えることにより，トレッドミルの速度変化（0.7～1.5m／s）にも対応して直立二足歩行する歩行能力を獲得した。またこれらのサルは同様な条件下で，対角軸にある前肢と後肢の動きが協調した四足歩行運動も実行した。すなわち同一個体は直立二足歩行そして四足歩行のいずれも実行した。直立二足歩行課題を与えた際には左側肢に対応するように障害物をトレッドミル上に固定し，サルに障害物をクリアする新しい能力を獲得するようにも条件づけした。これらのサルを用いて次の研究を進めた。(1) 直立二足歩行および四足歩行運動課題のそれぞれに対して task-specific に活動が増強する脳

部位を，浜松ホトニクス（株）中央研究所・塚田秀夫博士の協力を得て PET 法により同定した。(2)頭蓋骨の一部を除去して開頭し，一次運動野および補足運動野を，それぞれ皮質内微小電気刺激法を用いて同定した。次にこれらの部位の中でもとくに後肢支配領域にムシモールを微少注入した。静止したトレッドミル上におけるサルの直立姿勢およびトレッドミル（moving treadmill）上におけるサルの歩容を側方および後方から高速録画装置（250 frame／s）を用いて録画し，脳内のムシモール注入前後における直立姿勢および歩容の変化を frame by frame analysis 法によって運動力学的観点から解析した。

C．研究結果

（1）task-specific に活動を増強する脳部位の PET による同定

研究方法および研究成果の詳細な点については分担研究報告（森 大志）の項目で報告する。本研究から得られた重要な研究成果は，直立二足および四足歩行運動の遂行時に，一次運動野，補足運動野，視覚野，小脳などの複数領域においてニューロン活動が増強していることが明らかになったことである。とくに興味深いのは，直立二足および四足歩行課題のそれぞれに対して脳活動増大部が task-specific に変化したことである。すなわち同一個体において，直立二足歩行時にはより広い運動野領域と小脳の虫部領域で，四足歩行時にはより狭い運動野領域と小脳全領域において強い脳活動の増加が観察できた。しかしながらこの研究成果のみでは，脳活動の増大部位が姿勢および歩行運動についてどのような制御機能を担っているのか推定することはできない。したがって次の項目の研究から得られる研究成果と比較する必要がある。

(2) 一次運動野・補足運動野の inactivation により誘発される効果の解析

研究方法および研究成果の詳細な点については分担研究報告（中陦克己）の項目で報告する。ムシモールを大脳皮質に微少注入するため，一次運動野・補足運動野の領域をそれぞれ皮質内微少電気刺激 intracortical microstimulation（ICMS）し，誘発される後肢運動支配領域を systematic に mapping した。

本研究ではとくに後肢支配領域を標的部位としてムシモールを微少注入した。右側の一次運動野にムシモールを微少注入した場合には，左側肢の遠位部（足）が drop foot の状態を示し，正常側（右側）とは異なり，遊脚相の開始時における足指の屈曲運動，着地相の開始に先行する足指の伸展運動が障害された。しかしサルは安定した直立姿勢を静止したトレッドミル上で維持することができた。補足運動野の両側にムシモールを注入した場合に，両側後肢の筋トーヌスが減弱し直立二足および四足歩行運動のいずれもその実行が困難となった。この場合にサルは安定した直立姿勢を維持することができず，その姿勢を維持するために支持面を絶えまなく移動した。またムシモールの注入量を増大した場合には，左右後肢のみならず全体姿勢（直立姿勢）の保持に必要な全身の筋トーヌスも減弱した。

D．考察

ヒトにおいて一次運動野に障害がある場合には錐体路症状 pyramidal tract syndrome の発現することが報告されている。その代表的な症状は運動麻痺による運動不全である。一次運動野後肢領域のムシモール微少注入によって，後肢遠位端の運動麻痺が発現し，drop foot に代表される運動不全が観察できたことは，一次運動野の後肢支配領域が歩行時における足運動の制御に直接かかわっていることを示している。

補足運動野の障害によって発現する症候群については，錐体路症候群に比べて詳細な報告が少ない。しかし，運動が遅くなること，強制把握運動が発現すること，この部位の刺激によって発声運動や会話が中断することなどが報告されている。Wiesendanger（1986）は補足運動野が筋トーヌスの制御にかかわっていることを指摘しているが，歩行運動の制御

とのかかわりにおいて補足運動野の機能を解析しようとした研究はいまだみあたらない。

補足運動野にムシモールを注入した実験成績は，左右後肢のみならず体幹筋など全体姿勢の保持にかかわる骨格筋において，筋トーヌスが著しく減弱したことを示している。これらムシモールの一次運動野そして補足運動野の微少注入によって得られた観察成績は，これら 2 つの領域が歩行運動の制御にかかわっていることを，free-walking monkey model で初めて示したものである。

さらに興味深いのは，これら高次脳領域の一時的な機能の inactivation によって，障害物をクリアーする歩行課題に対しても障害が認められたことである。すなわちこれらの観察成績は，一次運動野とくに supramotor area とも呼ばれる補足運動が歩行運動の適応制御そして予測制御にも深くかかわっていることを示している。

E．結論

ヒトにおける一次運動野そして補足運動野など高次脳の病的障害例などから，これらの領域が歩行運動の高次制御，すなわち歩行運動の適応制御そして予測制御のそれぞれに重要な役割を果たすことが古くから指摘されてきた。しかしながらこれらの重要な指摘を実験的に証明することは，倫理的制約などからヒトでは極めて困難であった。私たち研究グループが確立したニホンサル歩行モデルは，股関節そして膝関節の動きの運動力学的特徴が，ヒトの直立二足歩行時におけるそれらといくつもの共通点をもっていた。さらに PET による脳活動の増大部位も柴崎 浩（京都大）らによってヒトで明らかにされている脳活動の増大部とも共通していた（SPECT による研究）。さらにこれら脳活動増大部を選択的に inactivation することにより，一過性の運動麻痺による歩行運動不全を誘発することができた。すなわちヒトにおけるそれらの部位の障害時にみられる運動不全について一部を実験的に再現することができた。

これらの成績は私たちが確立したニホンサルモデルは，直立二足歩行の制御にかかわる高次脳機能の実験的解析を可能にすることを示している。高齢者においては脳硬塞などにより，一次運動野，補足運動野そして前運動野などに障害をもつ例がみられる。これら高齢者においては円滑な直立二足歩行の実行に必須な適応制御そして予測制御機序のそれぞれに機能破綻をひきおこし，そのために転倒などにより大腿骨骨頭の骨折をひきおこすことがある。サル直立二足歩行モデルを用いた本研究は，直立二足歩行の制御に一次運動野そして補足運動野のそれぞれが，脳領域別に多運動分節の選択的制御そして全体制御にかかわっていることを示している。これらの成績から，私たちは高齢者の歩行能力を保全する新しい考え方を提出できると考えている。

F． 研究発表

1. 論文発表

1) 英文原著論文

1. Mori S, Matsui T, Mori F, Nakajima K, Matsuyama K. Instigation and control of treadmill locomotion in high decerebrate cats by stimulation of the hook bundle of Russell in the cerebellum. Can J Physiol Pharmacol 78: 945-957, 2000.
3. Mori F, Tachibana A, Takasu C, Nakajima K, Mori S. Bipedal locomotion by the normally quadrupedal Japanese Monkey, *M. Fuscata*: Strategies for obstacle clearance and recovery from stumbling. Acta. Phsiologica Pharmacologia Bulgarica: 147-150, 2001.
4. Takakusaki K et al., Medullary reticulospinal tract mediating the generalized motor inhibition in cats: Parallel inhibitory mechanisms acting on motoneurons and on interneuronal transmission in reflex pathways. Neurosci 103: 511－527, 2001.

2) 和文原著論文

1. 森 茂美, 老化の基礎(21) 一歩行機能の老化一, 老年消化器病 13: 211-215, 2001.

2. 森　茂美, 脳の可塑性と起立・歩行, JOHNS 17: 853-860, 2001.
3. 森　茂美,直立二足歩行は何をもたらすか, 科学 71: 1130-1137, 2001.
4. 森　茂美, 脳の巧みさと立つ・歩く仕組み, 特集　人間理解の科学的基礎, 科学 72: 344-352, 2002.

3) 出 版 物

1. Mori S, Matsuyama K, Mori F, Nakajima K. Supraspinal sites that induce locomotion in the vertebrate central nervous system. *In: Gait Disorders* (Eds., E. Ruzucka, M. Hallet, and J. Jankovic), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp.25-40, 2001.
2. Nakajima K. Mori F, Takasu C, Tachibana A, Okumura T, Mori M, Mori S. Integration of upright posture and bipedal locomotion in non-human primates. *In: Sensorimotor Control.* (Eds., R. Dengler and A. R. Kossev), IOS Press, Amsterdam, pp.95-102, 2001.

2. 学会発表

1. 森 茂美. 運動学習によって獲得したトレッドミル上におけるニホンサルの直立二足歩行運動. シンポジウム「ヒト, ニホンサルおよびロボットにおける歩行運動の制御機序」第 24 回日本神経科学第 44 回日本神経化学合同大会 (京都, 2001, 09)
2. 中陦克己, 森 大志, 奥村 哲, 橘 篤導, 高須千慈子, 森 茂美.ネコ小脳歩行誘発野の微小破壊と歩行運動時における運動分節の協調障害. 第 24 回日本神経科学第 44 回日本神経化学合同大会 (京都, 2001, 09)
3. 森 大志, 橘 篤導, 中陦克己, 高須千慈子, 逵本 徹, 塚田秀夫, 森 茂美. 歩行運動により賦活される脳領域：サル直立二足歩行モデルを用いた糖代謝 PET による研究. 第 24 回日本神経科学第 44 回日本神経化学合同大会 (京都, 2001, 09)
4. 橘 篤導, 森 大志, 中陦克己, 高須千慈子, 森 将浩, 森 茂美. 若齢ニホンサルの身体成長と運動学習に伴う起立姿勢維持と二足歩行運動能力の獲得過程. 第 24 回日本神経科学第 44 回日本神経化学合同大会 (京都, 2001, 09)
5. Nakajima K, Mori F, Okumura T, Tachibana A, Mori M, Takasu C, Mori S. What is the functional role of the cat cerebellar locomotor region in postual and locomotor control? 31st Annual Meeting, Society for Neuroscience (San Diego, USA, 2001, 11)
6. Mori F, Tachibana A, Nakajima K, Takasu C, Tsujimoto T, Tsukada H, Okumura T, Mori M Mori S. Bipedal locomotion in the Japanese monkey, *M. fuscata*: high-order CNS control mechanisms. 31st Annual Meeting, Society for Neuroscience (San Diego, USA, 2001, 11)
7. Tachibana A, Mori F, Nakajima K, Takasu C, Mori M, Mori S. Acquisition of operant-trained upright posture and bipedal locomotion in the young Japanese monkey, *M. fuscata.* 31st Annual Meeting, Society for Neuroscience (San Diego, USA, 2001, 11

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告

サル歩行運動の予測・適応制御機序の解析

分担研究者　中陦　克己　　岡崎国立共同研究機構・生理学研究所

研究要旨

本研究の目的は高次脳とくに大脳皮質が歩行運動の遂行に際して担う分担制御機序を解明することである。このため直立二足歩行サルを用いて，大脳皮質の一次運動野あるいは補足運動野の後肢領域に抑制性神経伝達物質 GABAa のアゴニスト（ムシモール）を微少注入した。その結果一次運動野にムシモールを注入した場合に，サルは注入反対側の下垂足（drop foot）を示し，遊脚相で足を引きずり歩行した。補足運動野にムシモールを注入した場合にサルは歩行運動時の姿勢保持が困難となり，体幹を前後および左右に動揺させながら歩行した。以上の結果から一次運動野および補足運動野が，二足歩行中の部分姿勢および全体姿勢の制御という異なる側面を制御すること，さらに両運動領野が歩行運動の予測および適応制御のそれぞれに深くかかわっていることを明らかにできた。

A.　研究目的

本研究の目的は高次脳が直立二足歩行運動において担う分担制御機序の解明である。PET を用いた研究（分担研究者：森大志）からサルの二足歩行中には大脳皮質，特に一次運動野および補足運動野の神経活動が亢進していることが明らかになった。本研究ではこれらの皮質領域の機能を一時的に脱落させた場合に，誘発される姿勢および歩容の変化から，一次運動野および補足運動野のそれぞれが二足歩行運動のどの側面を制御しているのかを明らかにしようと試みた。

B．研究方法

ニホンサルに流れベルト上で二足歩行を運動学習させた後，大脳皮質の脳回パターンを確認する目的でサル頭部の MRI 撮影を行った。次に頭部を定位脳固定装置に固定するための金属固定具をサルの頭部に装着した。MRI 画像より得られた脳回パターンを参考にして，一次運動野および補足運動野の下肢支配領域上の頭蓋骨を除去してチェンバーを装着した。サルが外科的手術から十分に回復した後，一次運動野および補足運動野の下肢領域を皮質内に微小電気刺激（0.2 ms, 330 Hz, 12 または 22 pulses, 5-80 μA）を加えて同定した。皮質刺激にはエルジロイ電極（1.0-1.5 MΩ）を用い，一次運動野・補足運動野領域において刺激電極を左右前後方向に 2 mm 間隔，上下方向に 0.5-1.0 mm 間隔で刺入し，誘発された股・膝・足・足指関節などの動きから後肢支配領域をシステマチックにマッピングした。一次運動野および補足運動野の下肢領域に抑制性神経伝達物質である GABAa のアゴニスト（ムシモール）を微少注入し，それぞれの領域の皮質機能を一次的かつ選択的に低下させた。ムシモールの注入（10μg/μl, 1μl/min/site）には注入用マイクロシリンジ（Tokuno et al., 1998）を用いた。一次運動野の下肢領域へは，ムシモールを右側の１点（膝領域）または２点（膝および足指領域）に無麻酔下で定位的に注入した。補足運動野の下肢領域へは，４点または８点（股・膝および足関節領域）に注入した。ムシモールを注入後，サルに流れベルト上での二足歩行課題を与えた。さらにベルト面の左下肢側に障害物（高さ：5 cm）を置き，障害物をクリアしながら二足歩行を続ける運動課題を与えた。サルの歩容は高速ビデオ録

画装置を用いて撮影し，その歩容をムシモール注入前後で比較した。

C．研究結果

得られた結果は以下の３点に要約される。（１）ムシモール注入前においてサルは安定した二足歩行を遂行した。障害物を流れベルト面上に置くとサルは左股・膝および足関節をより屈曲させて障害物をクリアした。またサルは障害物をクリアする際に頭部，体幹の空間内位置を安定に保持した。（２）右側一次運動野内の１点にムシモールを注入した場合にサルの歩容に変化は認められなかった。しかし右側一次運動野内の２点に注入した場合，すなわちより広い領野を inactivation した際にサルは左側肢の下垂足（drop foot）による跛行を示した。歩行中の体幹は右側に偏位したが，その位置は安定に保持された。ベルト面上に障害物を置くと左足が障害物につまずき，サルは障害物をクリアすることができなかった。しかし障害物につまずいた後直ちに転倒防止姿勢をとりサルは歩行運動を継続した。（３）両側補足運動野内の４点にムシモールを注入した場合にサルは歩行運動時の姿勢保持が困難となり，体幹を前後および左右に動揺させながら歩行した。両側補足運動野内の８点に注入した場合には，ムシモールの注入効果はより強くなった。一次運動野および補足運動野へ注入したムシモールの効果は，注入から１-３時間後に最も顕著となり，４-６時間後に減弱し，24時間後には認められなくなった。

D．考案

歩行運動は全身運動であり，頭部，体幹および左右の前・後肢など多運動分節における，それぞれの部分姿勢および部分運動を時間的・空間的に協調しなければならない。これまでの研究から一次運動野は歩行制御において，障害物を越えたり進行方向を変えるなど歩容の修飾（gait modification）を必要とする際に重要な役割を果たし，平面上を直線的に歩くような定常歩行にはあまり関与しないと考えられてきた（Drew, 1993; Beloozerova and Sirota, 1993）。一方補足運動野についてはヒトの臨床例から姿勢の制御にかかわることが指摘されてきたが（Foerster, 1936; Penfield and Jasper, 1954），補足運動野と歩行制御とのかかわりについては依然として不明な点が多い。サルを用いた本研究から，霊長類の高次歩行制御について三つの重要な研究結果が得られた。第一にサルの一次運動野および補足運動野が二足歩行の制御においても必須の役割を担うこと，第二にこれらの運動領野がそれぞれ二足歩行中の部分姿勢および全体姿勢の制御という異なる側面を制御すること，第三にこれらの運動領野が歩行運動の予測および適応制御において重要な役割を担うことである。このことは一次運動野の inactivation によりサルが障害物をクリアできなくなったこと，補足運動野の inactivation によりサルが全体姿勢を制御できなくなったことから支持される。

E. 結論

サルの直立二足歩行運動において，一次運動野が下肢運動分節における部分姿勢と部分運動を，補足運動野が全体姿勢を制御することを明らかにできた。さらにこれらの大脳皮質運動領野が歩行運動の予測・適応制御に深くかかわることを示すことができた。以上の成績は二足歩行運動の制御，さらにはその予測および適応制御のそれぞれに高次脳機能の働きが深くかかわっていることを実験的に示したものであり，その学術的意義は極めて高いと考えられる。また本研究からヒトの高次歩行制御機序の解明においてサル歩行モデルが極めて有用であることを再確認できた。

F. 研究発表

1．論文発表

1. Nakajima K, Mori F, Takasu C, Tachibana A, Okumura T, Mori M, Mori S. Integration of upright posture and bipedal locomotion in non-human primates. *In: Sensorimotor Control.* (Eds., R. Dengler and A. R. Kossev), IOS

Press, Amsterdam, pp.95-102, 2001.

2. Nakajima K, Mori F, Okumura T, Tachibana T, Takasu C, Mori M & Mori S. Comparison of characteristics between quadrupedal and bipedal locomotion in a single Japanese monkey (*M. fuscata*): Kinematic analyses. "Higher nervous control of posture and locomotion: Parallel and centralized control mechanism" (Eds., S. Mori, M. Wiesendanger, D. G. Stuart), Prog. Brain Res., Elsevier, Amsterdam (in press)

2. 学会発表

1. 中陦克己，森 大志，橘 篤導他. ネコ小脳歩行誘発野の微少破壊と歩行運動時における運動分節の協調障害，第 24 回日本神経科学大会（京都, 2001, 09）
2. Nakajima K, Mori F, Okumura T, Tachibana A, Mori M, Takasu C, Mori S. What is the functional role of the cat cerebellar locomotor region in postual and locomotor control? 31st Annual Meeting of Society for Neuroscience（San Diego, USA, 2001, 11）
3. 中陦克己，森 大志，橘 篤導他. 無拘束ネコの姿勢および歩行運動に及ぼす小脳歩行誘発野の微小刺激・破壊効果，第 79 回日本生理学会大会（広島, 2002, 03）

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
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
（直立二足歩行サルのPET法による高次制御機序の解析）

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
我々が確立したニホンサル直立歩行動物モデルの歩容はヒト直立二足歩行時のそれと共通した運動力学的特徴をもつ。高次脳による直立二足歩行運動の神経制御機序を解明するためには，どの高次脳部位での神経活動が二足歩行時に亢進しているかを解明する必要がある。我々は脳糖代謝 PET 法により二足歩行の実行に直接的に関与する脳部位の同定を試みた。これまでの研究から一次運動野，補足運動野，視覚野，小脳虫部で脳機能の亢進していることが明らかとなった。この結果は直立二足歩行の制御には複数の高次脳部位が関与していることを示し，我々が提案している作業仮説，すなわち「歩行運動における多重並列制御機序仮説」を支持すると考えられる。

A. 研究目的
陽電子断層撮影（Positron Emission Tomography, PET）法を用いて，運動学習によって獲得した直立二足歩行，および生得的な四足歩行運動の制御に直接的に関与しているサル高次脳部位を同定し，それらが歩行運動の高次制御に際して，どのような機能的役割を果たしているかの疑問に答えることを研究目的とした。

B. 研究方法
長期の運動学習により水平トレッドミルベルト上での二足歩行運動を学習した成サルを本研究の対象とした。PET による測定を開始する前に PET 測定器に頭部を固定するための頭部固定具の装着手術を行った。脳糖代謝を神経細胞活動の指標とするために，トレーサーには半減期 110 分の[^{18}F]で標識した fluoro-2-deoxy-D-glucose（[^{18}F]-FDG）を用いた。サル頭部の放射線透過吸収率を測定する transmission scan を 30 分間行った後に，[^{18}F]-FDG を静注し，頭部を固定しない無拘束状態で 30 分間の二足または四足歩行課題（free walking）を実行させた。30 分間のチェアー上での座位姿勢の維持を対象課題とした。各課題実行後に頭部を PET 測定器に固定し，emission scan を３０分間行った（糖代謝測定）。PET による測定は原則的には１回／１週の割合いで行った。３０分間の emission scan 中に連続的（１回／１分）に３０回脳糖代謝を測定し，それらを加算平均したものを１回の糖代謝測定結果とした。各課題を最低７～８回行った後に統計学的解析を行った。対象課題に対して各歩行課題で優位に糖代謝の亢進している領域をそれぞれの歩行課題の実行に関与する脳領域と判定した。すなわち２歩行課題で求められた測定結果から対象課題で求められた測定結果を差し引いて，それぞれの課題に特異的な領域を求めた。これらの脳領域を先に撮影した同一個体脳 MRI 像に展開し，具体的な脳部位を同定した。頭部固定具の装着手術から実際の測定，統計解析までには約１年半の長期間を要した。

C. 研究結果
無拘束動物モデル／[^{18}F]-FDG PET プロトコールにより，運動課題にともなう脳糖代謝亢進部位の同定が可能であることを示した世界

初の研究である。これまでに１頭のデータについては統計解析を終了した。二足歩行の実行に際し大脳皮質運動野（一次運動野，補足運動野），視覚野および小脳虫部で特に神経細胞活動が亢進していることを明らかにすることができた。また同一個体の四足歩行時には大脳皮質運動野（一次運動野，補足運動野），視覚野，小脳中部および半球を含む小脳全域に活動性の亢進が観察され，四足歩行の実行と二足歩行の実行には共通した脳部位が関与することが明らかになった。しかし，これら異なる課題間での結果を詳細に比較すると，それぞれの脳部位では異なる活動パターンを示しているもことも明らかになった。すなわち二足歩行時には四足歩行時と比べてより広範囲の運動野および視覚野が関与するのに対し，小脳ではその虫部のみが亢進していた。これらの成績は四足歩行時には小脳が高次中枢として働き，脳幹から始まる運動下行路（網様体脊髄路，前庭脊髄路）を効果的に活動させていることを示唆する。現在２頭目の測定を進めている。先に記述したように本研究には長期間の研究期間を必要とするために，２頭目の最終測定結果を得るためには 10 ヶ月間の研究継続が必要である。これまでに得られた研究成果は既に国内外の学会，シンポジウムで報告し，多くの研究者から本研究で用いたプロトコールの提供を依頼されている。

D．考察

本研究からサル二足歩行モデルでは高次脳の複数の部位が二足および四足歩行の制御に関与していることが明らかとなった。この二足歩行の際に活動性の亢進している脳部位は京都大学柴崎浩教授グループのヒトを対象とした単陽子断層撮影（Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT）法を用いた結果と同様である。すなわち本動物モデルがヒトの直立二足歩行の中枢制御機序を解明する上で極めて有効なモデルになり得ることを示唆する。しかし，SPECT による研究と同様に本研究結果からだけでは，複数の活動亢進部位が相互にどのような機能的連関を示すかは不明である。そこで我々は PET により同定できた脳部位の機能を一時的に脱落（inactivation）させ，二足歩行運動の実行に際しその部位の持つ機能を解明する研究も開始した。これについては共同研究分担者の中陦が報告した。

E．結論

新しく確立した[^{18}F]-FDG プロトコールを用い，二足および四足歩行の実行の制御に関わる高次脳部位の同定をサル直立二足歩行モデルを対象として行なった。直立二足歩行課題に対しては，一次運動野と補足運動野を含む大脳皮質運動野，後頭葉視覚野，小脳虫部が，四足歩行運動課題に対してはこれら複数の脳領域が直立二足歩行時とは異なるパターンでニューロン活動を亢進することが明らかとなった。これらの成績から直立二足歩行の高次制御には大脳と小脳の機能連関が必要であり，一次運動野そして補足運動野のそれぞれは歩行運動の適応制御そして予測制御の高次中枢としての重要な役割を担っていることが明らかにできた。

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. Acta Physiol Pharmacol Bul 26: 147-150, 2001.
2. Mori F, Nakajima K, Tachibana A, Takasu C and Mori S. Reactive and anticipatory control of posture and bipedal locomotion in a non-human primate. "Higher nervous control of posture and locomotion: Parallel and centralized control mechanism" (Eds., S. Mori, M. Wiesendanger, D. G. Stuart), Prog. Brain Res., Elsevier, Amsterdam (in press)

2．学会発表

1. 森 大志，橘 篤導，中陦克己，高須千慈子他（2001）歩行運動により賦活される脳領域：サル直立二足歩行モデルを用いた糖代謝 PET による研究. 第 24 回日本神経科学大会（京都, 2001, 09）
2. Mori F, Nakajima K, Tachibana A, Takasu C, et al. Bipedal locomotion in the Japanese monkey, *M. fuscata*: higher-order control mechanisms. 31st Annual Meeting, Society for Neuroscience（San Diego, USA, 2001, 11）
3. 森 大志，中陦克己，橘 篤導，高須千慈子，逵本 徹，塚田秀夫，森 茂美. 糖代謝 PET による歩行運動の実行に関与する脳部位の同定：サル歩行モデルを用いた研究，第 79 回日本生理学会大会（広島, 2002, 03）

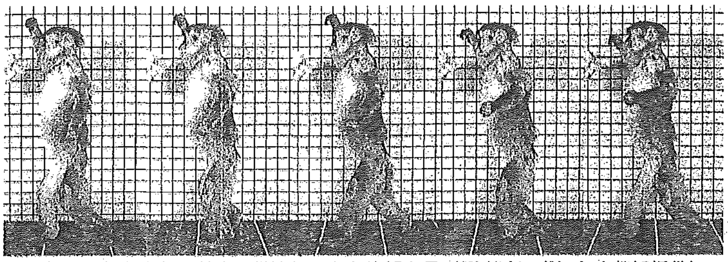
二足歩行 脳を刺激 サル

訓練2年、知能も向上？

岡崎生理研が解明

猿まわしでおなじみの二本足で歩くサル。腰を突き出して歩く姿はユーモラスでもあるが、岡崎国立共同研究機構生理学研究所の森茂美教授たちは、二歳半ほどの若い時期からサルを訓練し、人間のように滑らかに二足歩行させることに成功した。これにより二足歩行と四足歩行では脳の働きに大きな違いがあることが分かってきた。人類が進化する過程で、二足歩行が脳の発達にどう影響したのかを知るヒントになるとともに、歩行にかかわる脳の仕組みの解明は、高齢者の転倒による骨折事故などを防ぐ方策の立案にも役立つかもしれない。

（杉森 純）



二本足で歩くサル。訓練を開始してから約15か月（写真はいずれも森教授提供）

運動野、視覚野活発に

森教授たちは、両手でサルを支えて二本足で立たせることから始めて、毎日三十分から一時間の訓練を続け、研究室の歩行ベルトの上を二本の足で歩くことを覚えさせた。その結果、サルは、約二か月ほどでゆっくりしたペースなら歩けるようになり、七か月もすると、かなり速いペースでも歩けるようになった。

歩く時は、ひざの関節や足の指先を上手に使う。左右の体の軸のブレも少なくなった。歩く姿勢も、背筋が伸びた立ち気味の子供に近い形になり、筋肉や骨格は、太ももの内側の筋肉が発達、ますます安定して歩けるようになった。

さらに訓練開始から二年ほどで、背骨が人間のように横から見るとS字状に湾曲して、二本足で体重を支える二足歩行に適するよう一層変化したことも確認された。

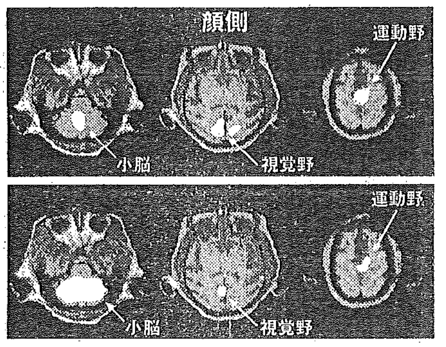
体が変わることで、歩行能力はさらに向上。上りや下りの坂に合わせて重心の位置や歩幅を微妙に変化させるようになった。障害物も足を高く上げて避け、つまずくと、手を使ってバランスを取り、姿勢を直すことも可能になった。しかも障害物があると、あらかじめ、いつもより足を高めに上げて備えるといった、知的に高度とされる予期的な行動もとるようになった。

二本足で歩く時に脳のどの部分が使われているかを精密計測機器メーカーの浜松ホトニクス社と共同で調べたところ、歩行運動に伴って、脳の高度な処理を担う部分の活動が高まっていることもわかった。脳の活動を反映する糖代謝が、二足歩行では運動の指示を行う運動野や視覚情報を扱う視覚野など大脳皮質の高次機能で四足歩行に比べて大きく高まったという。

二足歩行が脳の使われ方まで変えた可能性さえあり、森教授は、「四足で移動するのを嫌がるようになった。二足の方が生き生きとしている。知能も向上したかもしれない」と話す。

実際、人間も、二本の足で直立歩行を始めたことで、脳の中で、特に大脳皮質の部分が大きくなり、知性を発達させたと考えられているからだ。

「脳は手足の運動を巧みに制御するが、逆に運動によって脳の発達が促される側面もある。サルが二足歩行を覚える過程で脳の働きの変化を時間を追って調べれば、人間が進化の過程でどのような刺激を受け知性を発達させてきたか分かるだろう」。森教授はそう期待している。



サルの脳の活動を示す画像。二足歩行（上）は四足歩行（下）に比べ、大脳皮質の運動野と視覚野の活動が活発になる

「機能障害」探る糸口に

身近な問題として、幼児の脳の発達やお年寄りの転倒防止にも役立つ可能性もある。高齢者の約5％は転倒した経験があり、その半数近くが骨折、寝たきりなどの原因になっているとされる。転倒を防ぐには、バランスを直したり、あらかじめ障害物を予期する能力も必要で、こうした機能の衰えが、視力低下や運動不足とともに転倒につながっているとみられている。フランスでは、高齢者の徘徊対策を含め、歩行機能の障害と記憶、認知能力の低下の関係が本格的に調べられようとしている。

これまで歩行の研究は限られた条件の下、人間で行うほかは、猫や犬などを使う以外に手段がなく、脳の働きを調べることはできなかっただけに、二足歩行のサルは、新たな研究の可能性を開く手段として海外からも注目を浴びている。

歩けるサルは、効果的なリハビリや機能改善薬を探るのにも威力を発揮しそうで、森教授は、「四足歩行と二足歩行で、サルの脳の働きにどのような違いがあるかを詳しく調べることでお年寄りの記憶、認知力の低下や転倒の防止に役立てたい」と話している。

添付

1. Bipedal locomotion by the normally quadrupedal Japanese Monkey, *M. Fuscata*: Strategies for obstacle clearance and recovery from stumbling. Acta. Phtsiologica Pharmacologia Bulgarica : 147-150, 2001.

2. Supraspinal sites that induce locomotion in the vertebrate central nervous system. *In: Gait Disorders* (Eds. E. Ruzucka, M. Hallet, and J. Jankovic.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp25-40.

3. Integration of upright posture and bipedal locomotion in non-human primates. *In: Sensorimotor Control.* (Eds. R. Dengler and A. R. Kossev.), IOS Press, Amsterdam, 2001, pp95-102

20010175

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
前頁「添付」をご参照ください