

平成30年6月8日現在

機関番号：31201

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K12778

研究課題名（和文）立つ・歩くことと大脳皮質 - 大脳基底核ループとのかかわり

研究課題名（英文）Contribution of cortico-basal ganglia loops to the control of upright posture and locomotor movements

研究代表者

中隋 克己 (Nakajima, Katsumi)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：60270485

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：大脳皮質 - 大脳基底核ループにおける直立姿勢と二足歩行の制御機序を解明するために、無拘束の二ホンザルに流れベルトの上で四足歩行と二足歩行を交互に遂行させながら、大脳皮質運動関連領域から単一神経細胞活動を記録した。得られた成績は、各皮質領域に備わる分担的歩行指令生成機能の理解を大きく深化させるものであり、“すくみ足”や“姿勢調節障害”といったヒト前頭葉性歩行障害の病態を説明し得る神経基盤として提出できる。

研究成果の概要（英文）：To further understand cortical mechanisms underlying upright posture and bipedal gait, we recorded single-unit activity in the trunk and hindlimb regions of primary motor cortex, supplementary motor area and dorsal premotor cortex of Japanese monkeys walking quadrupedally and bipedally on a treadmill. We found that majority of neurons in all cortical motor areas displayed task-related modulation of activity during quadrupedal and/or bipedal locomotion. However, impacts of transformation of trunk posture from horizontal to vertical on the activity of neurons in each area were strikingly different from those in the other areas. Our results demonstrate that all cortical motor areas examined in monkeys significantly contribute to locomotor control, but possibly in different ways. Our results suggest that cortical mechanisms underpinning bipedal gait are distributed and hierarchically organized and they could provide insight into the pathophysiology of frontal gait disorders in humans.

研究分野：神経生理学

キーワード：歩行運動 姿勢 トレッドミル 神経細胞活動 ニホンザル 一次運動野 補足運動野 背側運動前野

1. 研究開始当初の背景

(1) 転倒・転落による高齢者の死亡者数は年々増加の一途を辿り、平成22年には交通事故による死亡者数を越えた。(厚労省, 人口動態統計)。未曾有の高齢化社会を迎える我国にとって、歩行機能の低下、すなわち歩行障害の病態解明は、今や社会的急務の一つに位置づけられる。

(2) 高齢者の歩行障害は神経疾患に起因するものが多い(Snijders et al., 2007)。その主な疾患には多発性脳梗塞等による大脳皮質障害やParkinson病等の大脳基底核疾患が挙げられる。Parkinson病にみられる歩行症状の特徴は、歩幅の減少、すくみ足、前傾・前屈姿勢や姿勢反射障害等であるが、これらの症状は前頭葉障害例の病態と多くの点で類似する(前頭葉性歩行障害)(Natt et al., 1993)。これらのことは、大脳皮質 - 大脳基底核ループ回路の機能不全が両疾患の歩行障害に関与することを推定させるが、その病態生理については未だ不明な点が多い。

(3) 現在までの歩行神経生理学の諸研究は主にネコ・ラットの脊髓標本や除脳標本を対象に用いて、脳幹 - 脊髓レベルに備わる“自動的(機械的)”な歩行制御機能を明らかにしてきた。しかし高次脳に備わる“随意的(環境適応的)”な歩行制御機能の解明には中枢無傷の覚醒動物を実験対象に用いることが望まれる。

(4) 興味深いことに、サルの大脳に備わる複数の運動関連皮質領域には、脳幹の内側延髄網様体に直接投射する細胞と脊髓に直接投射する細胞が豊富に存在し、両者は異なる割合で領野特異的に分布する(Kaizer and Kuypers, 1989)。加えて各皮質領域は、大脳皮質 - 大脳基底核 - 視床 - 大脳皮質といった運動ループの中で互いに独立したサブループを構成している(Middleton and Strick, 2000)。従ってそれぞれの皮質領域は歩行制御に関わる脳幹 - 脊髓神経機構の活動を駆動・修飾するための基盤を備えていると考えられ、大脳基底核による修飾を受けながらその機能を営んでいる可能性が極めて高い。一方、野生のニホンザルはしばしば二足で立ち上がり、手で食物を運ぶ際には二足で歩くことが以前より報告されている(Kawai, 1963)。このことは、ニホンザルの筋骨格系と中枢神経系には二足歩行を遂行する能力が生得的に備わっていることを示している。

(5) 以上の観点に立脚して、我々はニホンザルを実験対象に用いて、流れベルト(トレッドミル)の上で二足歩行を遂行させる運動訓練法を確立した(Tachibana et al., 2003)。

2. 研究の目的

本研究の目的の第一は、ニホンザルの大脳

皮質 - 大脳基底核ループ回路における直立姿勢・二足歩行制御機序の実験的解明である。そして第二は、サルより得られた成績からヒトの高次歩行制御機能を推察し、大脳疾患に伴う歩行障害の病態生理を解明するためのフレームワークを提出することである。

3. 研究の方法

(1) 2頭のニホンザル(*Macaca fuscata*)を対象に、無拘束の状態の流れベルトの上を四足と二足で交互に歩行する運動課題(図1)を修了させた。そして大脳皮質運動領野(一次運動野と補足運動野、背側運動前野)の体幹・下肢領域から歩行中の単一神経細胞活動を記録し、同時に体幹・下肢から筋活動を記録した(図2, A)。さらに高速ビデオカメラを用いて歩行中のサルを側方と後方から撮影した。

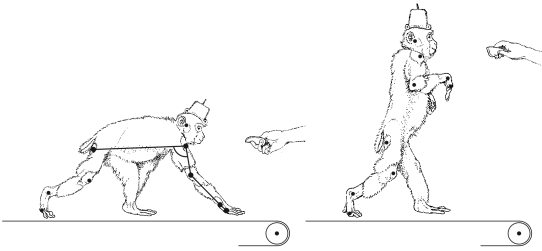


図1. 流れベルト上を四足と二足で歩く運動課題

(2) 得られた画像データおよび電気生理学的データはすべてオフ・ラインで解析した。画像データでは、皮質記録半球の対側下肢において着地と離床の瞬間を抽出し、歩行周期(着地相と遊脚相)を決定した(図2, A, 最下段)。また四足歩行中と二足歩行中のそれぞれにおいて運動学的パラメータ(下肢関節角度および体幹軸角度など)を計測した。一方、電気生理学的データでも同様に四足歩行と二足歩行中に対して、単一神経細胞活動から一歩行周期に対する発射頻度ヒストグラムを作成し(図2, B, C) 体幹・四肢筋活動から整流化後の加算平均を作成した。そして二足歩行中の運動学的パラメータと筋活動を四足歩行と比較することから、サルの上二足歩行の生体工学的な属性を抽出し、各皮質領域の神経細胞活動がどの程度まで中枢神経系の最終出力(筋活動)に反映されるかを検討した。

(3) なお、大脳基底核の出力核である淡蒼球内節からの神経細胞活動記録は研究期間内において1頭のサルに留まったため、本書では運動関連皮質領域から得られた成績を中心に報告する。

4. 研究成果

(1) 記録半球対側の下肢筋群は、四足歩行中と二足歩行中ともに着地相で相動的に活動し、そのピークは中期~後期に分布した。二足歩行中の筋活動の振幅は四足歩行に比べて有意に増加し、その活動期間は延長した

(図2, A)。一方、対側体幹の脊柱起立筋は、四足歩行において左下肢と右下肢それぞれの着地時に一致して短期間の活動を示した。その活動は二足歩行において著しく増加し、歩行周期全体にわたる大小2つの相動的(二相性)成分が持続的成分に重畳した。

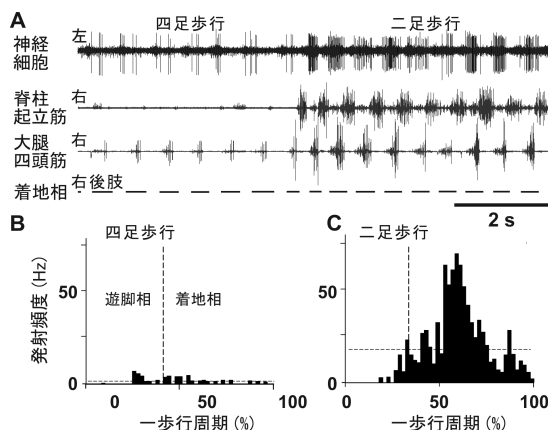


図2. 歩行中に記録された補足運動野の単一神経細胞活動と対側体幹・下肢の筋活動

(2) 四足歩行における体幹軸の角度変化は、明確な周期性を示さなかった。対して二足歩行中の体幹軸は、左下肢と右下肢の律動的運動に合わせて、重力を利用しながら左右・前方へと周期的に傾斜した(律動的肢運動と動的体幹姿勢の協調)。このような協調的全身運動においてサルの重心が描く軌跡は、ヒトの二足歩行における重心の軌跡に極めて類似した。

(3) 各皮質領域の体幹・下肢領域から記録された神経細胞の殆どは、四足歩行と二足歩行の両者、或いはそのどちらかに対して課題関連活動を示した。課題関連活動を示す細胞は一般に、対側下肢の歩行周期に伴って相動的に活動した。

(4) 一次運動野で観察された相動的活動の多くは一相性で、二相性のものは少なかった。二足歩行中の細胞活動の振幅は、下肢筋活動と同様に、四足歩行に比べて有意に増大した。しかし活動期間は延長しない点(活動の先鋭化)、ピークの時期が着地相中期を避けるように二脚支持期を中心に分布する点で、筋活動とは異なる特徴を示した。

(5) 補足運動野の神経細胞では主として、下肢筋群のように着地相中期で二足歩行優位の一相性の活動を示すものと、体幹筋のように二足歩行時に特徴的な歩行周期全体にわたる2相性の活動を示すものが認められた。さらに二足歩行において活動の振幅は増加し、活動期間も延長した。

(6) 背側運動前野では、体幹・下肢筋や他の皮質領域と大きく異なり、四足歩行に比べて二足歩行で活動を減弱させる神経細胞が多く認められた。さらに相動的活動の位相が四

足歩行と二足歩行で一致する細胞が多い点で、一次運動野や補足運動野と異なる特徴も示された。

(7) 以上の成績は、一次運動野と補足運動野、背側運動前野のそれぞれが歩行制御に深く寄与することを明らかにした。皮質領域間における細胞活動様式の異なりは、歩行制御において各皮質領域が担う機能的側面の相違を反映する。各皮質領域の神経細胞活動を、運動学的データと筋活動の解析結果と比較することにより、一次運動野は肢の律動的運動のオン・ライン調節に寄与するのに対して、補足運動野は動的体幹姿勢と律動的下肢運動の統合的制御に寄与するものと考えられた。背側運動前野が担う歩行制御機能の解明には更なる解析を要する。

(8) 本研究課題より得られた成果は、大脳皮質運動関連領域に備わる分担的歩行指令生成機能の理解を大きく深化させるものであり、“すくみ足”や“姿勢調節障害”といったヒト前頭葉性歩行障害の病態を説明し得る神経基盤として提出できる。

<引用文献>

Snijders A.H., van de Warrenburg B.P., Giladi N. and Bloem B.R. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurology*, 6:63-74, 2007.

Nutt J.G., Marsden C.D. and Thompson P.D. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology*, 43:268-279, 1993.

Keizer K. and Kuypers H.G. Distribution of corticospinal neurons with collaterals to the lower brain stem reticular formation in monkey (*Macaca fascicularis*). *Experimental Brain Research*, 74:311-318, 1989.

Middleton F.A. and Strick P.L. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*, 31:236-250, 2000.

Kawai M. On the newly-acquired behaviors of the natural troop of Japanese monkeys on Koshima Island. *Primates*, 4:113-115, 1963.

Tachibana A., Mori F., Boliek C.A., Nakajima K., Takasu C. and Mori S. Acquisition of operant-trained bipedal locomotion in juvenile Japanese monkeys (*Macaca fuscata*): a longitudinal study. *Motor Control*, 7:388-410, 2003.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

Yozu A., Obayashi S., Nakajima K. and Hara Y. Hemodynamic response of the supplementary motor area during locomotor tasks with upright versus horizontal postures in humans. *Neural Plasticity*, 1-8 (6168245), 2016. DOI : 10.1155/2016/6168245, 査読有

〔学会発表〕(計18件)

鈴木享、駒切洋、守田和紀、村田哲、稲瀬正彦、中隴克己、ニホンザルのトレッドミル歩行における四足から二足への歩容変換：運動学的解析、第95回日本生理学会大会2018年。

中隴克己、日暮泰男、村田哲、稲瀬正彦、無拘束ニホンザルの補足運動野におけるトレッドミル歩行中の単一神経細胞活動、第71回日本人類学会大会、2017年。

Nakajima K., Higurashi Y., Morita K., Murata A. and Inase M. Single-unit activity in cortical motor areas of unconstrained Japanese monkeys walking on a treadmill. *Yamada Symposium: Neuroimaging of Natural Behaviors*, 2017.

中隴克己、ニホンザルの歩行運動と一次運動野とのかわり、第25回日本運動生理学学会、2017年。

日暮泰男、中隴克己、村田哲、稲瀬正彦、無拘束ザルの四足・二足歩行における歩行速度変化による歩容と筋活動の変化、第94回日本生理学会大会、2017年。

中隴克己、日暮泰男、村田哲、稲瀬正彦、無拘束ザルの二足歩行と四足歩行：補足運動野における神経細胞活動の比較、第39回日本神経科学大会、2016年。

* プレスリリース演題に採択

日暮泰男、中隴克己、村田哲、稲瀬正彦、ニホンザルの二足歩行と四足歩行における歩容と筋活動、第39回日本神経科学大会、2016年。

Nakajima K., Higurashi Y., Murata A. and Inase M., Single-unit activity of supplementary motor area during bipedal and quadrupedal locomotion in the macaque. *1st International Symposium on Embodied-Brain Systems Science*, 2016.

Higurashi Y., Nakajima K., Murata A. and Inase M., Kinematics and muscle activity during bipedal and quadrupedal locomotion in the Japanese macaque. *1st International Symposium on Embodied-Brain Systems Science*, 2016.

日暮泰男、中隴克己、村田哲、稲瀬正彦、無拘束ニホンザルのトレッドミル歩行における歩容と筋活動：二足歩行と四足歩行の比較、第108回近畿生理学談話会、2015年。

中隴克己、日暮泰男、村田哲、稲瀬正彦、無拘束ニホンザルのトレッドミル歩行にお

ける補足運動野の単一神経細胞活動、第108回近畿生理学談話会、2015年。

日暮泰男、中隴克己、村田哲、稲瀬正彦、無拘束ニホンザルにおけるトレッドミル上での二足歩行と四足歩行：歩容と筋活動の比較、第93回日本生理学会大会、2016年。

中隴克己、日暮泰男、村田哲、稲瀬正彦、無拘束ザルの二足歩行と四足歩行：補足運動野における神経細胞活動の比較、第93回日本生理学会大会、2016年。

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

プレスリリース演題に採択。ポスター発表、第39回日本神経科学大会、2016；
マイナビニュース
<http://news.mynavi.jp/news/2016/07/20/373/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中隴 克己 (NAKAJIMA Katsumi)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号：60270485

(2) 研究分担者

()
研究者番号：

(3) 連携研究者

()
研究者番号：

(4) 研究協力者

()