

令和元年6月21日現在

機関番号：10107

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2014～2018

課題番号：26120004

研究課題名（和文）姿勢-歩行戦略の変更に伴う脳適応機能の解明

研究課題名（英文）Understanding the adaptive brain function in relation to the alteration of posture-locomotor synergies

研究代表者

高草木 薫 (Takakusaki, Kaoru)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：10206732

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 105,310,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトと実験動物において、環境変化に対する姿勢と歩行の適応神経機構の解明を試みた。その結果、基本的な姿勢と歩行の協調的筋活動（姿勢筋シナジー）の神経機構は脳幹と脊髄に存在すること、大脳皮質頭頂葉で生成される自己身体と環境の認知情報に基づいて前頭葉運動関連領域で"予期的姿勢調節"と"歩行動作"のプログラムが生成されること、その運動プログラムが脳幹と脊髄を介して適応的歩行運動が実現されることを証明した。本成績は、環境への適応的な歩行運動には大脳皮質の高次脳機能が中核的役割を担うことを示しており、高次脳機能障害に伴う転倒メカニズムの解明とその予防手段を構築する上で極めて有用な知見を提供する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義点は、環境変化に対応する適応的歩行動作の実現には「運動に伴う環境と自己身体と変化を予測する認知機能」と、その認知情報を姿勢と運動に変化する「皮質-脳幹-脊髄投射」という運動性下行路が中核的な役割を果たすことを見出したことである。これらの仕組みによって、目的動作に先行する最適姿勢制御（予期的姿勢調節）が実現する。ゆえに、高齢者の高次脳機能障害が歩行障害や転倒のメカニズムの一因であること、そして、高次脳機能障害を克服することが転倒事故に予防に繋がる可能性を示した点において本研究の成果は極めて重要な社会的意義を持つ。

研究成果の概要（英文）：In this project, attempts were made to elucidate neuronal mechanisms of adaptive posture-gait strategy using animal experimentation and human examination. Major findings are 1) the basic mechanisms which generate and coordinate posture-gait muscle synergies are located in the brain-stem and spinal cord, 2) cognitive information of the self-body and environment which is generated at the parietal cortex is sent to the motor areas at frontal cortex so that motor programs that induce "anticipatory postural adjustment" and "precise gait limb movements" are constructed, 3) these motor programs may achieve adaptive posture and gait control against the changes in environment through the activation of the brain-stem and spinal cord neural networks. These findings suggest that the higher order cortical function that is specifically inherent in the fronto-parietal cortical networks plays a crucial role in the execution of adaptive posture-gait behaviors.

研究分野：神経生理学（脳神経科学）

キーワード：予期的姿勢調節 姿勢筋シナジー 皮質網様体投射 網様体脊髄路 身体図式 前頭-頭頂ネットワーク 運動プログラム 歩行運動

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢化を迎えた本国では、高齢者の高次脳機能障害(認知症)と共に、転倒事故の増加が深刻な問題である。認知症のみならず、脳卒中やパーキンソン病、脊髄小脳変性症など、特徴的な運動障害を呈する脳疾患では、運動障害が軽微であっても、立位姿勢や運動に随伴する姿勢調節の異常が観察される。にもかかわらず、これらの脳疾患における姿勢調節異常を誘発する神経学的メカニズムは未だ十分に解明されていない。このメカニズムを理解するため、我々は、「随意運動には、目的動作に最適な姿勢状態を提供する予期的姿勢調節と呼ばれる Feed-forward 型姿勢調節(Brooks 1986, Massion 1992)が先行すること」に着目した。そこで、①随意運動の発現には、リアルタイムに変化する環境と自己身体の認知情報(脳内身体表現)を用いて、目的動作(巧緻動作)プログラムと予期的姿勢調節プログラムが生成される。②これらのメカニズムは、(ヒトのみならず、サルやネコなど身体性が異なる動物種であっても)重力下で生活する動物種において共通の神経機構から構築される。③脳内身体表現(空間内における自己身体の認知情報)を司る高次脳機能の破綻が転倒につながる姿勢障害を誘発する。との作業仮説に至った。

## 2. 研究の目的

研究の目的は「姿勢-歩行戦略の変更に伴う脳適応機能(脳内身体表現の変容機構)の解明」である。具体的には、サルとネコを用いた動物実験によって、脳内身体表現を生成する前頭頭頂ネットワークの出力が脳幹-脊髄機構を介して予期的姿勢調節の姿勢筋シナジー生成に関与すること、を証明することと共に、上記作業仮説の妥当性を検証することである。

## 3. 研究の方法

上記の目的を果たすため、以下の3項目の実験を実施した。

### (1) サルの姿勢-歩行戦略の変更に伴う大脳皮質関連領野活動による姿勢筋シナジー制御機構

トレッドミル上での4足歩行と2足歩行を訓練した慢性無拘束サルにおいて、体幹・上下肢筋の筋活動、ならびに、大脳皮質下肢運動関連領野(一次運動野;M1, 補足運動野;SMA)の神経細胞活動を記録した。また、頭頂葉の一次体性感覚野(S1)に、GABA 作動性薬物であるムシモールを微量注入し、誘発される姿勢変化と歩容変化を解析した。

### (2) ネコ前肢リーチング動作における予期的姿勢調節の大脳皮質内神経機構

立位姿勢で前肢リーチングを訓練したネコの予期的姿勢調節の動力学的特性を同定した。次いで、前頭葉・頭頂葉へのムシモール微量注入(1.0 mM/2.0  $\mu$ l)に伴う予期的姿勢調節と前肢リーチング動作の変容様式、さらには、床面における定常的歩行動作の変化を解析した。

### (3) 予期的姿勢調節を実現する脳幹-脊髄神経機構の同定

急性除脳ネコ標本の筋活動や伸張反射による単シナプス反射を導出・記録し、脳幹領域に限らず連続微小電気刺激(50Hz, 30-40 $\mu$ A)を加え、姿勢維持と予期的姿勢調節における姿勢筋シナジー(抗重力筋活動の増加と伸屈筋群の共収縮)を誘発させる脳幹領域の同定を試みた。

## 4. 研究成果

### (1) サルの姿勢-歩行戦略の変更に伴う大脳皮質関連領野活動による姿勢筋シナジー制御機構

4足から2足歩行への歩容変化に際して、下肢と体幹の抗重力筋活動の増加と伸屈筋の共収縮が顕著となり、着地相と二脚支持期も延長した。また、大脳皮質の体幹・下肢領域の M1 及び SMA 神経細胞の活動も、2足歩行において顕著となった。一方、M1細胞は、4足-2足歩行において一貫して下肢の歩行動作(歩行サイクル)に対応した活動を示したのに対し、SMA 細胞は、下肢筋の活動のみならず、体幹・四肢の抗重力筋活動の時空間パターンに対応する活動を示すようになった。さらに、SMA 細胞の一部は4足→2足への歩容変化に際して予期的姿勢調節に対応すると考えられる活動を示した。S1 へのムシモールの注入によって、4足および2足での定常歩行に顕著な変化は誘発されなかったが、4足→2足への歩容変換時や床面の変化に対応する歩行動作と姿勢制御は極めて困難となった。これらの成績は、M1/SMA $\leftrightarrow$ S1 で構築される前頭-頭頂ネットワークは、リアルタイムな自己身体と環境変化に対して適応的な姿勢-歩行戦略を実現する上で重要な役割を担うことを示している。

### (2) ネコ前肢リーチング動作における予期的姿勢調節の大脳皮質内神経機構

4枚の床反力計(40mm 四方)の上に立位姿勢を維持させ、前方の餌(標的)への左前肢リーチングを訓練したネコの予期的姿勢調節の動力学的評価を試みた。各床反力から算出される垂直圧力中心(center of vertical pressure; CVP)を重心(姿勢)変化の指標とした。ネコが前肢を挙上する際の CVP は、リーチング動作終了時の CVP を表現していること、そして、両 CVP 座標は標的の空間位置の変化に対応して移動することが分かった。従って、予期的姿勢調節は、リアルタイムの身体-空間情報に基づいて、随意運動終了時の姿勢を目的動作の開始前に予測・生成する高次脳機能で実現させると考えられる。次いで、右側 M1 や S1 にムシモールを注入すると、リーチング肢運動がごちなくなるだけでなく、タスク後の前肢リプレースも困難となった。また、左前肢に代わり、右前肢でリーチングすることもあった。一方、右頭頂葉の5野・7野にムシモールを注入した場合、左前肢リーチングに伴う CVP の変化はコントロールと相違なかったが、タスクの遂行に要する時間は有意に延長した。なお、各領域へのムシモール注入はネコの定常的歩行に顕著な変化を誘発しなかった。

(3) 予期的姿勢調節に関与する脳幹-脊髄下行路の同定

共収縮を誘発する領域は両側腹側部の橋・延髄網様体に、そして、抗重力筋活動を上昇/維持させる領域は、上記領域に加えて、外側前庭神経核に存在した。

(4) 研究成果まとめ

サルおよびネコで得られた研究成績は、「前頭-頭頂ネットワークで生成される自己身体と環境の認知情報」に基づく「予期的姿勢調節」が、随意運動における予期的姿勢調節に重要な役割を担うことを示している。特に、M1-S1は、自己身体の認知情報に基づく巧緻動作の遂行に、5野や7野と密接な線維連絡を有するSMAは、自己身体と環境の認知情報に基づく姿勢制御プログラム生成に各々特異的な機能を担うと想定される。従って、姿勢制御プログラムはSMAから脳幹へ投射する皮質網様体投射と網様体腹側部から脊髄に下行する網様体脊髄路を介して予期的姿勢調節を、そして、巧緻動作プログラムはM1およびS1から下行する外側皮質脊髄路を介して目的とする巧緻動作を、各々、実現させると考えられる。この研究成績は、脳の高次機能が随意運動を支える姿勢制御に極めて重要な役割を担うこと、そして、高次脳機能の障害によって適応的な姿勢制御の遂行が困難となることを示唆する。従って、高齢者や認知症患者における転倒のメカニズムとして高次脳機能障害が極めて重要な要因であると結論付けることができる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計54件；英文論文45件，邦文論文9件)

以下，主な英文論文を抜粋

- ① Takakusaki K, Takahashi M, Nakajima T, Chiba R, Obara K, Nozu T, Okumura T, Mochiduki K, Murata A. Medullary reticulospinal tract mediating a generalized motor inhibition in cats: IV. Presynaptic control of sensory afferents. *Neuroscience* (in press)
- ② Nakajima T, Fortier-Lebel N, Drew T. Premotor Cortex Provides a Substrate for the Temporal Transformation of Information During the Planning of Gait Modifications. *Cereb Cortex*. 2019 Mar 16. pii: bhz039. doi: 10.1093/cercor/bhz039.
- ③ Kaminishi K, Jiang P, Chiba R, Takakusaki K, Ota J. Postural control of a musculoskeletal model against multidirectional support surface translations. *PLoS One*. 2019 Mar 6;14(3):e0212613. doi: 10.1371/journal.pone.0212613. eCollection 2019.
- ④ Yoshida K, An Q, Yozu A, Chiba R, Takakusaki K, Yamakawa H, Tamura Y, Yamashita A, Asama H. Visual and Vestibular Inputs Affect Muscle Synergies Responsible for Body Extension and Stabilization in Sit-to-Stand Motion. *Front Neurosci*. 2019; 12:1042. doi: 10.3389/fnins.2018.01042. eCollection 2018.
- ⑤ Takakusaki K, Takahashi M, Nakajima T, Chiba R, Obara K, Nozu T, Okumura T. A hypothesis for understanding mechanisms of normal and abnormal behavior states based on operation hypothesis. *Sleep Med Dis Int J*. 2(1): 0031. DOI: 10.15406/smdij.2018.02.00031
- ⑥ Wen W, Tomoi D, Yamakawa H, Yamakawa H, Hamasaki S, Takakusaki K, An Q, Tamura Y, Yamashita A, Asama H. Continuous estimation of stress using physiological signals during a car race. *Psychology*, 2017, 8: 978-986. DOI:10.4236/psych.2017.87064
- ⑦ Jiang P, Chiba R, Takakusaki K, Ota J. A Postural Control Model incorporating Multisensory Inputs for Maintaining a Musculoskeletal Model in a Stance Posture. *Adv. Robot*, 31 (1-2), 55-67. doi: 10.1080/01691864.2016.1266095.
- ⑧ Takakusaki K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *J Mov Disord*. 2017; 10(1): 1-17.
- ⑨ Chiba R, Shiraishi S, Takakusaki K, Ota J. A model for the initial diagnosis of cerebellar disease. *Adv Robot*. 2017; 31:3, 143-154.
- ⑩ Takakusaki K, Takahashi M, Obara K, Chiba R. Neural substrates involved in the control of posture. *Adv Robot* 2017; 31:1-2, 2-23.
- ⑪ Jiang P, Chiba R, Takakusaki K, Ota J. Generation of the Human Biped Stance by a Neural Controller Able to Compensate Neurological Time Delay. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0163212.
- ⑫ Snijders AH, Takakusaki K, Debu B, Lozano AM, Krishna V, Fasano A, Aziz TZ, Papa SM, Factor SA, Hallett M. Physiology of freezing of gait. *Ann Neurol*. 2016; 80(5): 644-659.
- ⑬ Takakusaki K, Chiba R, Nozu T, Okumura T. Brainstem control of locomotion and muscle tone with special reference to the role of the mesopontine tegmentum and medullary reticulospinal systems. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016; 123 (7): 695-729.

- ⑭ Chiba R, Takakusaki K, Ota J, Yozu A, Haga N. Human upright posture control models based on multisensory inputs; in fast and slow dynamics. (Review) *Neurosci Res.* 2015. pii: S0168-0102(15)00292-8. doi: 10.1016/j.neures.2015.12.002. Review.
- ⑮ 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.
- ⑯ Maeda K., Ishida H., Nakajima K., Inase M. and Murata A. Functional properties of parietal hand manipulation –related neurons and mirror neurons responding to vision of own hand action. *J. Cogn. Neurosci.* 27: 560-572, 2015.
- ⑰ Firmin L., Field P., Maier M., Kraskov A., Kirkwood P.A., Nakajima K., Lemon R.N. and Glickstein M. Axon diameters and conduction velocities in the macaque pyramidal tract. *J. Neurophysiol.* 112: 1229-1240, 2014.

[学会発表] (計 131 件 ; 国際学会 39 件, 国内学会 92 件)

以下, 重要な国際学会発表 (基調講演・招待講演・教育講演を・シンポジウム等) を記載

- ① Takakusaki K. Autonomic and cognitive impairment based on basal ganglia dysfunction. International symposium on autonomic function (ISAN 2017) 2017 08 30 – 09 02, Nagoya, Japan (Symposium).
- ② Chiba R, Kaminishi K, Takakusaki K, Ota J (2017). Multisensory alterations in visual, vestibular and proprioceptive cues for modeling of postural control. In *Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS), 2017 International Symposium on* (pp. 1-4). IEEE (Symposium).
- ③ Ota J, Asama H, Kondo T, Tanaka H, Yano S, Izawa J, Aoi S, Chiba R (2015). Modeling Method in Embodied-brain Systems Science. *Proc. IEEE Int. Symp. Micromechatronics and Human Science (MHS2015)*, (pp. 277-278). Nagoya (Symposium).
- ④ Chiba R, Takakusaki K, Ota J (2015). Postural Control Strategy Analysis on Movable Declined Floor, *Proceedings of 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Milan, Italy* (Symposium).
- ⑤ Takakusaki K. Neurophysiology of gait -Functional organization within the reticular formation with respect to the control of locomotion and postural muscle tone- 9<sup>th</sup> International Parkinson's disease Symposium in Takamatsu. 2016 02 05-07, Takamatsu, Japan (Symposium).
- ⑥ Takakusaki K, Nakajima K. Central representation of posture. The 1<sup>st</sup> international symposium on Embodied Brain System Science (Emboss 2016) 2016 05 8-9. The University of Tokyo, Tokyo, Japan (Symposium).
- ⑦ Takakusaki K. Functional neuroanatomy of gait. The 1<sup>st</sup> international congress of Korean movement disorder society (1<sup>st</sup> ICKMDS), 2016 10 28-30, Lotte Hotel Jeju, Jeju Island, Korea,
- ⑧ Takakusaki K, Nakajima K. The physiology of Gait – from CPG to the frontal lobe. 2015 Paik Medical Center Inje University Parkinson's Disease Symposium, Wednesday, 22<sup>nd</sup>, April, 2015, Seoul, Korea (plenary lecture).
- ⑨ Takakusaki K, Nakajima K. The Physiology and Pathophysiology of Gait; From Spinal Cord to the Cerebral Cortex. The First International Taiwanese Congress of Neurology (ITCN). 2015, 5, 7-10. Taipei, Taiwan (Symposium)
- ⑩ Takakusaki K. Neurophysiology of Gait. The 15<sup>th</sup> International Parkinson Disease Symposium in Takamatsu. 2016 02, 5-7, Takamatsu, Japan (Symposium)
- ⑪ Takakusaki K, Nakajima K. The physiology of Gait-from CPG to the frontal lobe First International Freezing of Gait Congress (IFOG 2014). 2014, February 5-7, Dead Sea, Israel (plenary lecture).
- ⑫ Takakusaki K. Supraspinal Control of Locomotor Rhythm. *Neuro-Oscillation Conference 2014*, 2014, 07 17-18, The Okazaki Conference Center, Okazaki, JAPAN (Symposium).
- ⑬ Takakusaki K. Brainstem control of locomotion and posture. Scientific Program of the International Conference; New ideas, perspectives and applications in functional neurosurgery; State of the art of the deep brain stimulation of the pedunculo pontine tegmental nucleus (PPTg area) (4th Symposium). 2014, December 18-20, Rome, Italy (Symposium).
- ⑭ 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, Tokyo, October, 2017 (Symposium).

〔図書〕（計 7 件）

- ① 高草木 薫 4-1. 歩行と姿勢制御の神経基盤（第 4 章 歩行・姿勢制御） 身体性システムとリハビリテーションの科学-1 運動制御, 太田順, 内藤栄一, 芳賀信彦編, 東京大学出版会, pp 115-125, 2018
- ② 高草木 薫 第 13 章 筋と運動ニューロン 標準生理学第 9 版, 医学書院 pp 330-333.
- ③ 高草木 薫 第 14 章 脊髄 標準生理学第 9 版, 医学書院 pp 334-352
- ④ 高草木 薫 姿勢・筋トーン（筋緊張）と小脳障害での低トーン 運動失調の診方, 考え方 -小脳と脊髄小脳変性症- p68-771, 中外医学社 ISBN 9784498228900
- ⑤ 高草木 薫 第 3 章 姿勢・運動制御の神経学的基盤 臨床神経リハビリテーション, 鈴木恒彦, 紀伊克昌, 真鍋清則編, 市村出版 2016, pp 25-36.
- ⑥ 高草木 薫 第 10 章 覚醒から意識・行動へ 化学同人「睡眠化学」三島和夫編, pp 142-158.
- ⑦ 高草木 薫 オレキシンと姿勢制御 Annual Review 2015 神経 中外医学者 pp 1-8, 2015.

〔産業財産権〕

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：中隋 克己

ローマ字氏名：Nakajima Katsumi

所属研究機関名：岩手医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号（8 桁）：60270485

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：小原和宏

ローマ字氏名：Obara Kazuhiro

研究協力者氏名：中島 敏

ローマ字氏名：Nakajima Toshi

研究協力者氏名：高橋 未来

ローマ字氏名：Takahashi Mirai

研究協力者氏名：宮岸 沙織

ローマ字氏名：Miyagishi Saori

研究協力者氏名：野津 司

ローマ字氏名：Nozu Tsukasa

研究協力者氏名：奥村 利勝

ローマ字氏名：Okumura Toshikatsu

研究協力者氏名：松本 成史

ローマ字氏名：Matsumoto sei-ji

研究協力者氏名：船越 洋

ローマ字氏名：Funakoshi Hiroshi

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。