

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K06934

研究課題名（和文）姿勢調節とリーチングに關与する高次運動野の機能局在と投射経路の解明

研究課題名（英文）Functional localization and corticofugal projections of premotor areas controlling posture and reaching

研究代表者

中島 敏（Nakajima, Toshi）

富山大学・学術研究部医学系・准教授

研究者番号：00455792

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトや四足動物でみられる予期的姿勢調節（APA）は明らかな四肢の運動が始まる前に起こる姿勢変化である。経験上、我々ヒトが次の行動を見越してどのようなAPAを行うかは、学習を通して獲得された予測戦略に左右される。これは動物でも同様であろうという仮説が立てられる。この仮説をネコで検証するため、2頭のネコを訓練し、規則的（3試行ごと）に標的の位置が左から右、あるいは右から左に交代する遅延到達運動課題を行わせながらネコの重心位置の水平成分（CVP）を測定した。毎試行で標的が現れる前のCVPを解析した結果、ネコは標的位置の変化の規則性を学習し、次の標的位置を予測した上で姿勢調節を行っていると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歩行中の転倒予防は高齢者の生活の質を保つための最重要事項の一つである。転倒予防のためには一步一步を踏み出す前に適切なAPAを行うことが必要であり、これには脳幹網様体や一次運動野が関与することが示されている。更に、高齢者が日常生活を営む空間内を移動しようとするとき、空間内の障害物や危険個所の位置を記憶し、その記憶に基づいたAPAが行なわれれば、転倒リスクの更なる軽減やスムーズな移動につながると思われる。しかしながらその責任脳領域についての詳しい研究は少ない。本研究の成果は、このような記憶に基づいたAPAを生成する責任脳領域の機能を研究するための動物モデルとしてネコが使用可能であることを示した。

研究成果の概要（英文）：Anticipatory postural adjustment (APA), observed in humans and quadrupeds, is a postural adjustment that occurs before the onset of overt limb movements. Empirically, APAs in humans perform in anticipation of our next action depends on the prediction strategy acquired through learning. It is hypothesized that this would be also the case in animals. To test this hypothesis in cats, we trained two cats to perform a delayed forelimb reaching task in which the target location changed regularly (every 3 trials) from left to right or right to left. The horizontal component of the center of gravity (CVP) was measured. As a result of analyzing the CVP before target onset in each trial, we found that the cat learned the regularity of changes in the target location and made APAs according to the predicted target location.

研究分野：システム神経科学

キーワード：予期的姿勢調節 ネコ 到達運動 学習

## 様式 C - 19 , F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 霊長類の前頭葉には一次運動野と直接神経結合を持つ高次運動野が複数存在する。高次運動野の機能のうち広く知られているのは、外界からの知覚入力や記憶に基づいた随意運動の計画・準備である。近年、解剖学的知見を根拠に高次運動野の一角をなす補足運動野(SMA)が脳幹網様体を通じて姿勢調節を司り、その障害が高齢者の歩行障害及び転倒を引き起こす可能性が示唆されている。より最近ではヒト脳のイメージングを手法とした研究により姿勢調節に伴う SMA の賦活が示されたが、動物を用いた電気生理学的実験で SMA と姿勢調節の因果関係を問うた例はほとんどなく、姿勢調節に伴う SMA からの出力信号の詳細は明らかになっていない。

(2) 本計画立案時の問いは、姿勢調節に関与する信号と、リーチングを含む随意運動を制御する信号はそれぞれどの下行路でどの部位を標的として伝達されるのか？ 姿勢調節・随意運動という観点から SMA の領域内でどのような機能局在があるのか？ の2点であった。これをネコを用いて検証するため、ネコの高次運動野のうち 48 野と呼ばれる領域（霊長類の SMA に相当する）に着目した。

### 2. 研究の目的

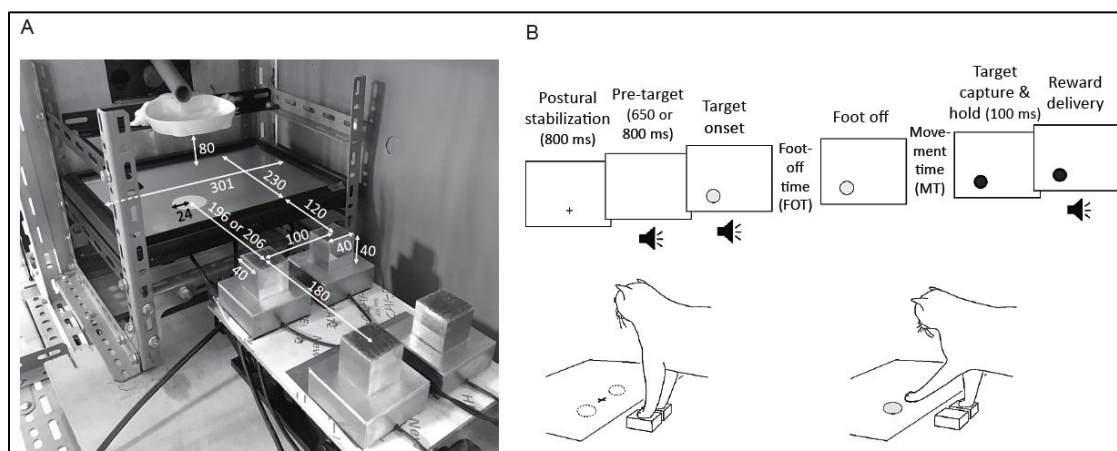
(1) 本研究ではネコ大脳皮質 48 野からの下行路のうち、脊髄に直接投射する経路と脳幹網様体に投射する経路に着目し、作業仮説：「48 から脊髄への直接投射系はリーチングを含む随意運動を制御し、脳幹網様体に投射する系は姿勢を調節する」を検証し、SMA が目的志向の運動を制御するメカニズムの解明につなげることを目的とした。

(2) しかしながら、動物の訓練システムの構築及び訓練は進んだものの、2020 年からのコロナ禍により補助事業者の異動先（富山大学）とネコの飼養・実験施設（旭川医科大学）の間の往来が制限されたため、当初予定していた実験系（脳幹網様体および錐体路を刺激して逆行性に錐体路細胞と皮質網様体路細胞を同定する）の構築は困難となった。そのため当初の問いから大きく逸脱しない範囲で研究計画を変更し、ネコの予期的姿勢調節が学習によって得られた予測戦略の影響を受けることの検証を行った。

### 3. 研究の方法

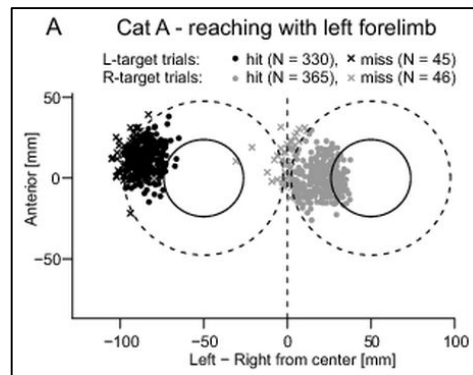
(1) 3 試行(1 ブロック)ごとに標的の位置が交代する遅延到達運動課題を 2 頭のネコに課し、毎試行で標的が現れる前のネコの重心の位置の水平成分(CVP)を測定した。実験系を構成した主な機材は、床反力計 4 台(TEAC 社)と、全ての床反力計からの出力を 1 kHz で取り込み瞬時に CVP を計算する多チャンネル記録装置(PowerLab, 米国 AD instrument 社製)、コンピュータ、データを記録するハードドライブ、およびネコの前方に置かれたタッチパネル(標的を表示しネコが前足を載せた位置を検出する, Iiyama)、タッチパネル前方に固定された給餌器であった(下図 A)。

(2) 各試行で起こるイベントを時系列で説明する(下図 B)。まずネコが四本の肢それぞれを床反力計の上に載せた状態で CVP をほぼ中心に保ったまま 650-800 ms の間安定した立位を保持すると、警告音が鳴ってタッチパネルの右か左いずれかの側に円形の標的が表示され、その標的を捕捉すべくネコはどちらかの前肢を挙上することが許された。その前肢がタッチパネルに到達し触れた位置(到達位置)がターゲット内もしくはその近傍(後述)にあることが検出された時に到達運動の成功を知らせる音が鳴り、それを合図に実験補助者が給餌器ごしに餌を与えた。ブロックのうち最初の 1 試行は直前の試行と異なった位置に標的が表示されるので SWITCH 試行、引き続き 2 試行は直前の試行と同じ位置に標的が表示されるので STAY 試行と定義した。各セッションは約 30 分、約 200 試行で、それぞれのネコにつき 5 セッションの実験を行った。

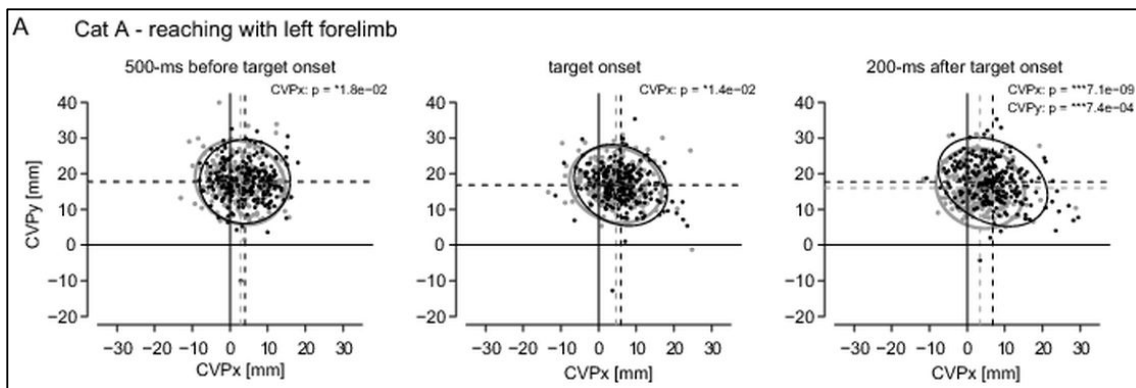


#### 4. 研究成果

(1) まず大前提としてどちらのネコも表示された標的の位置を手掛かりに前肢による到達運動を行っていることを確認した。右図は一方のネコが左前肢を挙上したときの到達位置の分布を示したものである。2つの実線の円はそれぞれタッチパネル左側・右側に現れる標的を示している。標的の内あるいはその外側の点線の円までの範囲（標的周辺部）に前肢が到達した場合をもって試行が成功したと見做した。このネコの場合、到達位置は標的からかなり左前方に寄っているが、ターゲットが現れた位置（左側-黒色、右側-灰色）によって到達位置が明らかに分離していた。もう一方のネコでもこの分離は明らかであった。従って2頭のネコは標的の位置を手掛かりに到達運動を行ったと考えられる。なお、各セッション冒頭の30試行は定められた時間立位を保てないことが多かったために解析から除外した。

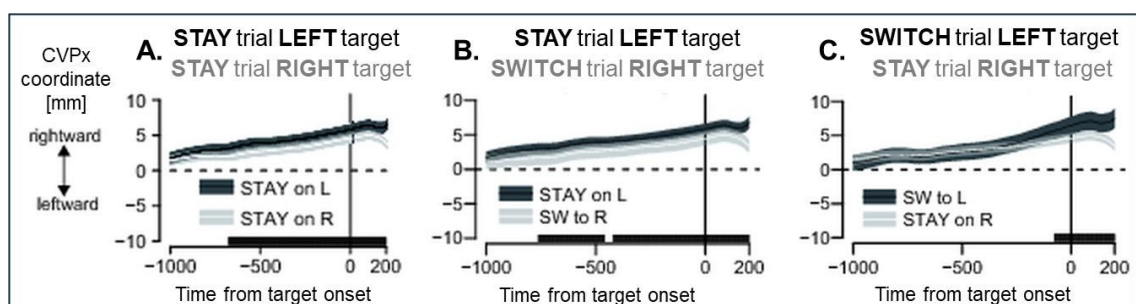


(2) 次に、STAY 試行における CVP は標的位置に依存し、その依存は標的が現れる前に既に始まっていることを確認した。下図は、(1)の図のデータが得られたネコが左前肢で左側(黒色)あるいは右側(灰色)の標的に到達しようとするときの CVP の分布を示す。分布の 95% 信頼楕円と前後方向(Y 成分)左右方向(X 成分)の中央値を点線で示した。CVP が測定された時刻は3つの散布図の左側から右に向かって標的提示前 500 ms、標的提示の瞬間、標的提示の 200 ms 後である。このネコの場合、標的表示前 500 ms の時点で既に、将来標的が表示される位置によって CVP の X 成分が異なっている。具体的には、右に標的が現れようとしている時(灰色)の方が左に現れようとしている時(黒色)よりも CVP が有意に左側( $p = 0.018$ , Wilcoxon rank-sum test)に位置するような姿勢をしており、その傾向は標的表示後にはより顕著になっていた。



(3) CVP が将来の標的位置に依存しはじめた時刻を見積もるため、それぞれのネコについて 1 kHz で測定した CVP の X, Y 座標を時系列でプロットした。下図 A はそのデータの一部を抜粋し、(1-2)の図のデータを得たネコについて STAY 試行で CVP の X 座標(CVPx)が変化の様子を標的が表示される位置によって色分け(右-灰、左-黒)して示したものである。横軸は標的が表示された瞬間(0 ms)を基準とした時刻を示す。X 軸上の黒い帯は標的の位置によって CVPx に有意( $p < 0.05$ )に差がみられた時間帯を示しており、標的提示の 600 ms から CVPx に有意差が現れていることが分かる。このことは、ネコは将来標的が現れる位置を予測し、その予測に基づいた姿勢調節を行っていることを示唆する。

(4) もし左に標的が現れた STAY 試行(STAY on L)直後の SWITCH 試行(SWITCH to R)で標的の位置が右に変わることをネコが予測していれば、SWITCH to R 試行でみられる CVP の軌道は STAY 試行で右に標的が現れる場合(STAY on R)と類似していることが予想された。



そこで図 B では, SWITCH to R での CVPx の時間変化(灰)を STAY on L の場合(黒)と重ねて表示した。すると, SWITCH to R における CVPx の STAY on L 試行(黒)からの有意な分離が図 A の場合と同様, 標的提示 600 ms 前に既に始まっていることが分かった。この結果から, このネコは標的位置の左から右への変化を予想して姿勢調節をしていたことが示唆される。

(5) 続いて, STAY on R 試行(灰)と直後の SWITCH 試行(SWITCH to L 試行-黒)における CVPx の時間変化を重ねて表示したのが図 C である。両者の軌跡が分離をはじめた時刻は遅く, 標的が提示される時刻よりも約 70 ms 早いだけであったが, それ以降は SWITCH to L 試行の CVPx の軌跡(黒)が STAY on L 試行と同様, STAY on R 試行(灰)よりも右側に位置するようになるので, このネコは標的位置の右から左への変化も予測し, それに基づいた姿勢調節を SWITCH 試行での標的提示前に開始していたと考えられた。

(6) 以上, 一方のネコが左前肢で到達運動を行った時のデータを代表例として提示してきたが, 同じネコが右前肢を用いた場合も, もう一頭のネコが左前肢を用いた場合も同様の結果が得られた(なお, そのネコは右前肢を用いることはなかった)。以上の結果より, ネコは 3 施行ごとに標的の位置が交代することを訓練によって学習し, 学習に基づいた APA を標的の提示前に行ったと結論された。上記の内容を 2023 年度末に神経科学の専門誌に投稿し査読を受け, 2024 年 6 月現在改訂中である。

(7) また 本課題に関連して旭川医科大学と共同で行ったネコの APA に関する研究の成果を 2022 年初頭に *Frontiers in Systems Neuroscience* 誌に第二著者として発表し, 別にニホンザルが随意的に上肢で順序動作を行うときの高次運動野の神経細胞活動について記述した論文を *Journal of Neuroscience* 誌に 2022 年 8 月に筆頭著者として発表した(雑誌論文の項を参照)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakajima Toshi, Hosaka Ryosuke, Mushiake Hajime	4. 巻 42
2. 論文標題 Complementary Roles of Primate Dorsal Premotor and Pre-Supplementary Motor Areas to the Control of Motor Sequences	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 6946 ~ 6965
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1523/JNEUROSCI.2356-21.2022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Mirai, Nakajima Toshi, Takakusaki Kaoru	4. 巻 15
2. 論文標題 Preceding Postural Control in Forelimb Reaching Movements in Cats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Systems Neuroscience	6. 最初と最後の頁 792665
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnsys.2021.792665	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Toshi Nakajima, Mirai Takahashi, Kaoru Takakusaki
2. 発表標題 Postural adjustments in cats during a reaching task reflect strategies to predict the forthcoming target location
3. 学会等名 15th Annual Canadian Neuroscience Meeting 2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋未来, 中島敏, 福山秀青, 野口智弘, 千葉龍介, 高草木薫
2. 発表標題 後頭頂皮質へのムシモール注入がネコ前肢リーチング中の姿勢制御におよぼす影響
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋未来, 中島敏, 福山秀青, 野口智弘, 千葉龍介, 高草木薫
2. 発表標題 頭頂皮質へのムシモール注入は ネコ前肢リーチング中の圧力中心分布範囲を狭小化する
3. 学会等名 第102回日本生理学会北海道地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島 敏、高橋 未来、福山 秀青、高草木 薫
2. 発表標題 ネコが前肢でリーチングを開始する前の姿勢調節は予測されたターゲットの位置に依存する
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 未来、中島 敏、福山 秀青、野口 智弘、千葉 龍介、高草木 薫
2. 発表標題 ネコ前肢リーチング運動における先行性姿勢制御
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島 敏, 高橋 未来, 福山 秀青, 高草木 薫
2. 発表標題 ネコがターゲット位置を予測したか否かが到達運動前の姿勢調節に現れる
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 高橋 未来, 中島 敏, 宮岸 沙織, 福山 秀青, 野口 智弘, 千葉 龍介, 高草木 薫
2. 発表標題 ネコ前肢リーチング運動に随伴する姿勢制御の時空間的定量化
3. 学会等名 第100回 北海道医学大会 生理系分科会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 未来, 中島 敏, 宮岸 沙織, 千葉 龍介, 小原 和宏, 高草木 薫
2. 発表標題 ネコの四肢リーチング動作に随伴する姿勢調節における頭頂皮質の役割
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 未来, 中島 敏, 宮岸 沙織, 千葉 龍介, 小原 和宏, 高草木 薫
2. 発表標題 ネコ後頭頂皮質へのムシモール微量注入が前肢リーチング運動に随伴する姿勢調節へ及ぼす影響
3. 学会等名 第99回北海道医学大会生理系分科会・第99回日本生理学会北海道地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島 敏, 保坂 亮介, 虫明 元
2. 発表標題 順序動作遂行における二ホンザル背側運動前野と前補足運動野の特徴的な役割
3. 学会等名 第99回北海道医学大会生理系分科会・第99回日本生理学会北海道地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshi Nakajima, Nicolas Fortier-Lebel and Trevor Drew
2. 発表標題 Comparisons of single-unit activity in the premotor cortex controlling voluntary motor actions in monkeys and cats
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

富山大学医学部統合神経科学（生理学）講座 <a href="http://www.med.u-toyama.ac.jp/ins/index-j.html">http://www.med.u-toyama.ac.jp/ins/index-j.html</a>
---

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
カナダ	モントリオール大学 神経科学部		