

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300166

研究課題名(和文)柔軟かつ安定な立位姿勢および歩行開始の神経制御とその崩壊メカニズムに関する研究

研究課題名(英文)Neural control and its impairment of flexible stability during human bipedal standing and walking

研究代表者

野村 泰伸(Nomura, Taishin)

大阪大学・基礎工学研究科・教授

研究者番号：50283734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円、(間接経費) 4,230,000円

研究成果の概要(和文)：我々はヒト直立姿勢を動的に安定化しつつ同時に運動の柔軟性も確保することができる神経制御機序として静止立位姿勢の間欠制御仮説を提案している。本研究では、この仮説の妥当性を姿勢制御の数理モデルおよび心理物理学実験などによって示した。また、パーキンソン病患者における姿勢不安定化は制御の間欠性の欠如に起因する可能性を示した。さらに、すくみ足(歩行開始の躊躇症状)の発生機序の1つは左右脚協調(位相リセットによる左右下肢運動リズムの修正)の強度およびランダム性に起因する可能性を示した。これらの成果は、動的神経制御メカニズムに基づく運動障害の新たな定量的診断手法の開発に繋がる。

研究成果の概要(英文)：We have proposed recently that human upright standing is stabilized in a flexible and robust manner by an intermittent control. In this study, we provided several evidences that support our hypothesis based on mathematical models of postural control and psychophysical experiments. We discussed possibility that a loss of intermittency in the neural control can be a cause of postural instability in patients with Parkinson's disease (PD). Moreover, we investigated a gait symptom called freezing of gait in PD patients, and suggested that a forceful but noisy neural control of interlimb coordination can be a main cause of the freezing of gait.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：立位姿勢 二足歩行 静止立位 運動制御 非線形力学系 間欠制御 安定性 パーキンソン病

## 1. 研究開始当初の背景

ヒト直立姿勢と二足歩行の安定な実現は身体動作の基盤である。しかしその制御メカニズムは未だ十分に解明されていない。パーキンソン病は典型的な神経疾患で(国内罹患者数約 15 万人)、関節インピーダンスの上昇(筋強剛)や歩行機能低下(すくみ足、左右協調運動障害)、姿勢の不安定化(姿勢反射障害)などの運動障害を引き起こし患者の QOL を低下させる。しかし、正常機能と同様、障害メカニズムも未解明で、運動障害重症度の定量診断法は多数の先行研究にも関わらず未成熟である。直立姿勢と歩行の神経制御メカニズムの本質的特徴は、身体運動の柔軟性と運動の安定性が同時に実現されている点にあると考える。運動の柔軟性と安定性は、従来の生体運動制御理論の立場では互いに相反する性質である。この特徴を矛盾なく説明できる制御メカニズムを明らかにし、脳神経系が実際にそれを用いていることを検証する必要がある。メカニズムの解明は、運動障害の動的メカニズムに基づく定量的診断と治療に貢献する。これは臨床医学にとっては遠まわりの道だが、過去 100 年の神経科学と工学が「ヒトが単に立つメカニズム」を一般の予想に反し未だ明確に解明できていないのだから致し方ない。一方で、直立姿勢と歩行の神経制御の統合的理解を刷新する可能性を秘めたジグソーパズルのピースが集積しつつある。

体重  $m$ 、重力加速度  $g$ 、足関節-全体重心間距離を  $h$  とする。静止立位中の身体が鉛直方向から微小角  $\theta$  だけ傾いた際、足関節には重力転倒トルク  $mgh\theta$  と足関節トルクが作用する。粘弾性的足関節トルク ( $-K\theta - B d\theta/dt$ ) を仮定すると、もし弾性係数  $K$  が負荷弾性係数  $mgh$  よりも大きければ静止立位は安定化される。これは立位のスティフネス制御仮説と呼ばれ、過去長い間支持されてきた [Winter,1998:JNP; Peterka,2004:JNP]。しかし、近年、立位のスティフネス制御仮説の再検討を迫る報告が開始された：(1)生理学的側面：静止立位中の前傾変位時に腓腹筋・ヒラメ筋は伸張せず収縮する [Loram,2005:JP]。(2)非線形科学的側面：姿勢動揺の大きさ(系の出力)は感覚ノイズ刺激(系の入力)に対して確率共振的に振舞い、微弱な感覚ノイズが微小な姿勢変位の検知感度を改善する [Collins,2002:PRL]。また静止立位時の姿勢動揺は短い時間スケールでは単純ランダムウォーク的だが、長い時間スケールでは負に相関した偏ったランダムウォークである [Collins,1994:PRL]。我々の新しい仮説 [Bottaro,2008:HMS; Asai,2009:PLoS] は、これらの事実を統合的に捉えられると考えている。また、我々 [Abe,2003:BRB; Matsuo,2003:NR] はパーキンソン病の左右下肢の協調運動障害発現の動的メカニズムを再現する数理モデルを構築し [Asai,2003ab:BC,BS]、モデルのシミュレ-

ーション結果から、脳幹から脊髄リズム生成回路に入力されるトニックな神経指令の強度上昇が左右下肢の協調運動障害を引き起こす可能性を示すと共に、下肢協調運動障害の有無が「すくみ足」症状の有無と関連することを見いだした。すくみ足は、歩行開始時の最初の一步や歩行中(特に方向転換時)に次の一步が出せない歩行開始の躊躇症状で転倒危険性と強く関連するが、その神経メカニズムは不明である。

## 2. 研究の目的

近年、我々はヒト直立姿勢を動的に安定化しつつ同時に運動の柔軟性も確保することができる神経制御メカニズムの新しい仮説である「静止立位姿勢の間欠制御仮説」を提唱している。本研究は、「典型的な神経疾患であるパーキンソン病患者が呈する姿勢反射障害およびすくみ足(歩行開始の躊躇症状)は、脳が間欠制御を適切に行えなくなったことにより発生する」との仮説を立て、その妥当性を検証することを目的とする。すなわち、神経制御によって安定化されている姿勢が疾病によって如何に不安定化するかを明らかにすることにより、健常者の立位姿勢制御メカニズムとしての間欠制御仮説の妥当性を検証し、同時に運動障害の発生メカニズムの解明を目指す。本研究の成果は、動的神経制御メカニズムに基づく運動障害の新たな定量的診断手法の開発に直結することが期待される。

## 3. 研究の方法

静止立位中であってもヒトの姿勢は微小に揺らいでいる(重心動揺・姿勢動揺)。本研究では、静止立位時の重心動揺および歩行運動中の左右両脚の接地タイミング(接地時刻)の揺らぎに着目した。重心変動パターンや、接地時刻の変動・調節は立位および歩行の神経制御メカニズムを反映する。

本研究では、健常者およびパーキンソン病患者の静止立位時の重心動揺および歩行時の接地タイミングの変化を計測した。

静止立位姿勢に関しては、間欠制御仮説および従来仮説のどちらのモデルが、計測された姿勢動揺パターンをより良く再現できるかを調べた。また、姿勢動揺を発生させるノイズ(確率的要素)を同定し、同定された強度のノイズを想定したときに、間欠制御仮説および従来仮説のどちらのモデルが、計測された姿勢動揺パターンをより良く再現できるかを調べた。さらに、ヒト静止立位姿勢を模擬した計算機中の仮想倒立振子をババランさせさせる心理物理学課題実験を実施し、各被験者がどのようなバランス制御戦略を学習・獲得するかを調査した。

歩行運動に関しては、計測した左右両足の接地時刻列データから、個々の接地イベントが発生したタイミング(位相)に依存して、それに引き続く反対足の接地イベントがど

れだけ早められるか（位相進み）あるいは遅らされるか（位相遅れ）を表わす位相リセット曲線（Phase Resetting Curve: PRC）を推定し、すくみ足のある患者およびすくみ足の無い患者における左右脚の運動協調特性を定量化した。

#### 4. 研究成果

ヒト静止立位姿勢制御に関しては、関節の受動的粘弾性が低く、かつ能動的神経フィードバック制御のゲインも小さいという生理学的に妥当な条件の下で、静止立位姿勢を安定化する間欠制御仮説の妥当性を検証した。特に、以下の成果を得た。

(1) 姿勢動揺の生成要因（ノイズ源）が心臓拍動に同調した血行動態によって足関節に生じる微小な擾乱トルクである可能性を示すことができた。

(2) ヒト静止立位姿勢を模擬した仮想倒立振り子バランス学習課題において、多くの被験者は間欠制御戦略を獲得すること、およびその際に振子が示す揺らぎは、健常者の静止立位姿勢動揺と動揺の性質を有することを示した。一方、一部の被験者は振子の足関節の剛性を高めることで振子を安定化させる戦略を獲得すること、およびそのときの振子の揺らぎは小さく、パーキンソン病患者の姿勢動揺に類似していることを明らかにした。

(3) ヒト静止立位の倒立二重振り子モデルを構築した。モデルの2つの関節は足関節および腰関節に対応する。これら2つの関節の受動的粘弾性が小さい（関節が柔軟である）としたとき、神経フィードバックの伝達時間遅れを考慮すると、持続的フィードバック制御ではモデルの静止立位を安定化することは困難であること、および振子の状態に依存して適切なタイミングでフィードバック制御を一時停止させる間欠制御を行えば、モデルの静止立位がロバストに安定化できることを明らかにした。間欠制御で制御されるモデルは、股関節の受動的粘弾性が小さい場合は股関節戦略（hip strategy）と呼ばれる姿勢制御戦略と類似した振舞いを示す。一方所動的粘弾性が大きい場合は、足関節戦略（ankle strategy）と呼ばれる類似した姿勢制御戦略と類似した姿勢制御戦略とを示すことを明らかにした。

歩行に関しては、以下の成果を得た。

(1) 関節のスティフネスを小さく抑えることで柔軟な関節運動を許容した状況でも、静止立位の間欠制御を動的な運動に拡張した制御戦略によって、コンプライアントで安定な歩行運動を実現できる可能性を示唆する理論的枠組みの基盤を構築できた。

(2) すくみ足症状の無いパーキンソン病患者およびすくみ足症状はあるがパーキンソン病ではない患者の歩行運動計測に基づき、個々の被験者のPRCを同定し、得られたPRCに基づく患者の歩行における左右脚間協調およびその揺らぎを再現する数理モデルを

構築した。その結果、すくみ足症状は、位相リセットが強制的である反面、リセット量の変動（揺らぎ）のステップ毎の変動が大きいことが明らかになった。このことは、左右脚間の協調運動に対する神経制御の強度のノイズな揺らぎがすくみ足症状発生の重要な要因の一つであることを示唆する。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計11件）

- ① N Yoshikawa, Y Suzuki, K Kiyono, T Nomura, A theoretical study on a computational algorithm for human posture estimation based on motion capture of a small number of markers, *Advanced Biomedical Engineering*, Vol. 2, 2014, pp. 107-116
- ② Y Suzuki, D Sakai, T Nomura, Y Hirata, K Aihara, A new protocol for intermittent androgen suppression therapy of prostate cancer with unstable saddle-point dynamics, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 350, 2014, pp. 1-16
- ③ T Tanahashi, T Yamamoto, T Endo, H Fujimura, M Yokoe, H Mochizuki, T Nomura, S Sakoda, Noisy interlimb coordination can be a main cause of freezing of gait in patients with little to no parkinsonism, *PLoS ONE*, Vol. 8, No. 12, 2013, Article number e84423
- ④ 野村泰伸, 人・社会のモデル化の最前線 ヒトと人の数理モデルシミュレーション, *日本バーチャルリアリティ学会誌*, 18 巻・3号, 2013 年, pp. 160-163
- ⑤ Y Asai, S Tateyama, T Nomura, Learning an Intermittent Control Strategy for Postural Balancing Using an EMG-Based Human-Computer Interface, *PLoS ONE*, Vol. 8, No. 5, 2013, e62956
- ⑥ T Nomura, S Oshikawa, Y Suzuki, K Kiyono, P Morasso, Modeling human postural sway using an intermittent control and hemodynamic perturbation, *Mathematical Biosciences*, Vol. 245, No. 1, 2013, pp. 86-95
- ⑦ Y Suzuki, T Nomura, M Casadio, P Morasso, Intermittent control with ankle, hip, and mixed strategies during quiet standing: A theoretical proposal based on a double inverted pendulum model, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 310, 2012, pp. 55-79
- ⑧ N Yoshikawa, Y Suzuki, W Ozaki, T Yamamoto, T Nomura, 4D human body posture estimation based on a motion capture system and a multi-rigid link model, *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, art.

- no. 6347079, 2012, pp.4847-4850
- ⑨ Y Suzuki, T Nomura, P Morasso, Stability of double inverted pendulum model during human quiet stance with continuous delay feedback control, Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS, art. no. 6091747, 2011, pp. 7450-7453
- ⑩ T Yamamoto, Y Suzuki, K Nomura, T Nomura, T Tanahashi, K Fukada, T Endo, S Sakoda, A classification of postural sway patterns during upright stance in healthy adults and patients with Parkinson's disease, Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics, Vol.15 No.8 2011, pp.997-1010
- ⑪ 野村泰伸, ヒト静止立位姿勢の神経制御モデル, 日本神経回路学会誌, Vol. 18, No. 2, 2011, pp.85-98  
〔学会発表〕(計 15 件)
- ① 野村泰伸, ヒト静止立位姿勢の神経制御に関する新しい仮説: 姿勢ゆらぎ・多関節協調・姿勢障害の視点から, 第 12 回姿勢と歩行研究会, pp.58-61, 2014 年 3 月
- ② T Nomura, Y Suzuki, T Yamamoto, K Kiyono, P Morasso, Bifurcation analysis of an intermittent control model during human quiet stance: A possible mechanism of postural sway, SIAM Conference on Applications of Dynamical Systems 2013, p.188, 2013 年 5 月
- ③ 野村泰伸, 生体システムにおける柔らかい制御-ホメオダイナミクスを考える, 統計数理研究所共同研究リポート 294 ダイナミカルバイオフィオマティクスの展開, vol.294, pp.77-93, 2013 年 3 月
- ④ 尺田博之, 野村泰伸, パーキンソン病における固縮・振戦症状を再現する大脳基底核神経回路網モデルの構築, 統計数理研究所共同研究リポート 294 ダイナミカルバイオフィオマティクスの展開, Vol. 294, pp.54-63, 2013 年 3 月
- ⑤ 鈴木康之, Pietro Morasso, 野村泰伸, 間欠的制御によるヒト静止立位二重振子モデルの安定化, 統計数理研究所共同研究リポート 294 ダイナミカルバイオフィオマティクスの展開, Vol. 294, pp.1-15, 2013 年 3 月
- ⑥ 野村泰伸, 柔軟かつ安定なヒト立位姿勢の神経制御とその崩壊メカニズム, 第 4 7 回京都駅前セミナー, 2012 年 11 月
- ⑦ Chunjiang Fu, Y Suzuki, K Kiyono, T Nomura, Stability examination of biped model by Floquet theory, Proceedings of the 27th Symposium on Biological and Physiological Engineering BPES2012 第 27 回生体・生理工学シンポジウム論文集, P.7, 2012 年 9 月

- ⑧ 押川翔太, 鈴木康之, 清野健, 野村泰伸, 呼吸・心循環系動態とヒト静止立位姿勢動揺の関係, 生体医工学シンポジウム 2012 JBMES2012, 2012 年 9 月
- ⑨ T Nomura, T Yamamoto, Y Suzuki, Intermittent Control and Homoclinic Cycle as Underlying Mechanisms of Stochastic Postural Sway with Long-Term Correlation during Human Quiet Standing, BIOCOMP2012 Mathematical Modeling and Computational Topics in Biosciences, p.134, 2012 年 6 月
- ⑩ 山本智久, Smith C.E., 鈴木康之, 棚橋貴夫, 遠藤卓行, 佐古田三郎, 野村泰伸, 健康者およびパーキンソン病患者の重心動揺のパターン分類に対する統計的検証, 第 51 回日本生体医工学会大会, 2012 年 5 月
- ⑪ 吉川直也, 鈴木康之, 尾崎航, 山本智久, 野村泰伸, モーションキャプチャによる次元姿勢推定に体表面上のマーカ変位が及ぼす影響, 第 51 回日本生体医工学会大会, 2012 年 5 月
- ⑫ 鈴木康之, Pietro Morasso, 野村泰伸, ヒト静止立位の倒立二重振子間欠制御モデル, 第 51 回日本生体医工学会大会, 2012 年 5 月
- ⑬ 吉田信久, 鈴木康之, 野村泰伸, ヒト静止立位時の微弱皮膚感覚刺激が重心動揺に与える影響, 生体医工学シンポジウム 2011, 2011 年 9 月
- ⑭ T Nomura, Slow Fluctuations with long-term correlations in postural sway during human quiet standing, 第 26 回生体・生理工学シンポジウム論文集, BPES2011 pp.552-553, 2011 年 9 月
- ⑮ K Okawa, T Nomura, Dynamics of neuronal network models with a large number of ion-channel-based interneuron models for motor pattern generation, 第 26 回生体・生理工学シンポジウム論文集, BPES2011 pp.297-298, 2011 年 9 月

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

特に無し

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

野村 泰伸 (NOMURA, Taishin)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・教授

研究者番号: 50283734

### (2) 研究分担者

佐古田三郎 (SAKODA, Saburo)

国立病院機構刀根山病院・院長

研究者番号: 00178625

### (3) 連携研究者

特に無し