

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：12612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26289063

研究課題名(和文)小脳疾患患者・マウスの運動力学解析に基づく姿勢機能障害の構成論的解明

研究課題名(英文)Elucidation of the posture control disability in cerebellar ataxia from the model-based evaluation of patients and rodents

研究代表者

船戸 徹郎 (Funato, Tetsuro)

電気通信大学・情報理工学(系)研究科・助教

研究者番号：40512869

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：小脳における神経障害が姿勢制御機能を低下するメカニズムを解明するために、生体データから力学モデルを用いて制御系を定量評価する手法を構築した。環境に応じて運動状態を変える力学モデルとその評価手法、後肢2足で直立するラットの姿勢実験環境という2つのツールの開発することで制御系の評価手法を構築し、この手法を用いて下オリーブ核障害ラット及び小脳疾患患者の制御系を評価することで、小脳障害が制御入力全体や環境適応のために働く制御機能を低下させるという姿勢制御能力の低下要因を示した。

研究成果の概要(英文)：In order to elucidate the mechanism that the cerebellar ataxia yielded the posture control disability, this research constructed an evaluation method of posture control system from measured biological data and dynamical model. As a result, 1: dynamical model with variable postural state and its evaluation method, 2: noble standing experiment of rats with bipedal standing were constructed, and through these two methods, the posture disability due to cerebellar ataxia could be evaluated as the change in the control system. By evaluating the standing motion of rats with lesion in inferior olivary nuclei and a patient with cerebellar ataxia, change in the posture control system such that the decreased control torque of rats and decreased integral control of the patient were numerically shown.

研究分野：制御工学・バイオメカニクス

キーワード：姿勢制御 小脳疾患 力学モデル 動物モデル

1. 研究開始当初の背景

ヒトの姿勢は感覚神経系や脊髄小脳系を中心とした神経系が、フィードバック制御系を構成することで安定性の維持に貢献し、フィードバック制御としての機能の低下・障害が運動・姿勢障害を生じる。従って神経系の障害が運動機能障害を生じる過程は制御系の機能低下の問題であり、このメカニズムの解明には、運動機能障害と制御構造の関係を明らかにする必要がある。

小脳疾患による症状として、これまでに関節間の協調関係の変化、運動記憶の低下、感覚異常や筋萎縮などの複数の変化が生じると報告されており、これらが姿勢維持機能に影響していることが示唆されてきた。一方で、姿勢制御系は、身体系と制御系の相互作用によってその機能が構成されており、個々の身体系と個々の制御系にそれぞれ影響するこれらの変化が、全体として機能低下を生じるプロセスを理解することは困難であった。そこで、症状を観察するような従来の研究に加えて、身体力学モデルを基に制御系と運動の関係を議論する方法を構築し、生理学データを基に制御系を定量的に評価する手法(逆問題解析法)の構築が有効と考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、以下に示す3つの研究課題を基に、神経疾患に伴う制御機能障害のメカニズムの解明を目的として研究してきた。1: 姿勢運動のモデル構築と生体データに基づく制御系の評価手法(逆問題解析法)の構築。2: 小脳障害モデルラットの直立実験環境の構築と小脳障害に伴う制御機能障害のプロセスの解明。3: 小脳疾患患者の直立姿勢制御の同定と姿勢制御系の変化の解明。力学モデルによる機能障害プロセスの理解と動物実験による神経障害プロセスの同定を組み合わせることで、制御系、神経系の双方への定量的な評価を可能にし、患者の動作解析を組み合わせることで、評価した機能障害のプロセスが実際の患者の動作として生じるかを明らかにする。以上を基に、神経疾患に伴う機能障害の評価法の構築と機能障害メカニズムの解明を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 姿勢制御モデルと評価(同定)法の構築

制御系の変化に伴う運動変化を生じる制御モデルを考える。また、ヒトの力学条件、及び可能性のある制御パラメータで、実際に運動変化が生じるかを明らかにするために、異なる床環境(床の固さ)の下でのヒトの直立動作(重心位置)を計測して、パラメータ同定を行う。

力学モデルとして、ヒトの直立姿勢制御モデルの過去の研究を基に、1リンクの倒立振り子と非線形性を持つPID制御からなる図1の

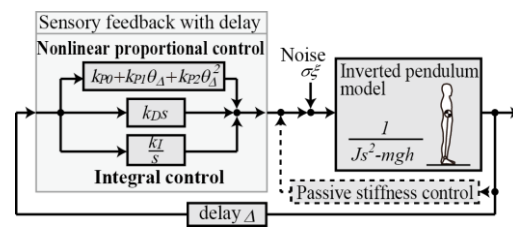


図1: 姿勢制御モデル (非線形PID制御)

モデルを考える。パラメータ同定は力学モデルの周波数特性と直立したヒトの動作の周波数特性が一致するようにパラメータを探索することで行う。

以上の研究を基に、直立状態の変化を説明する制御モデルと同定手法を構築する。

(2) ラットの動作計測環境の構築

神経系の変化に伴う運動機能の低下を詳細に評価するために、神経系の詳細な操作が可能なラットを用いて姿勢制御機能を評価できる実験系を構築する。実験では、ラット後肢2足で直立させ、モーションキャプチャ及び床反力センサによってその動作を詳細に計測する。

(3) 小脳障害ラットの運動計測

神経系の変化が姿勢制御系へ与える影響を調べるために、神経系の一部に障害を生じたラットの運動計測を行う。神経障害として、本研究では、小脳への入力の一つである下オリーブ核に障害を与える。

実験では(2)の2足直立実験を行ったラットに対して、腹腔内に3-Acetylpyridineを投与することで下オリーブ核を障害し、薬物投与の前後における直立姿勢制御系の変化を調べる。(2)で構築した実験環境で後肢2足によって直立させ、モーションキャプチャシステムによって運動を計測する。

計測した動作は、関節間の協調関係の変化と周波数特性の変化の2つの観点から評価を行い、これらの特徴が障害の前後でどのように変化するかを明らかにする。関節間協調は、計測した関節角度の時系列に対して特異値分解を施すことで導出し、周波数特性は、重心動揺の時系列に対して、Maximum entropy method (MEM)を行うことでパワースペクトラムを導出する。

(4) 小脳障害に伴う制御機能の評価

(2)(3)で計測した健常及び小脳障害ラットの動作と(1)で構築した制御系の同定手法を基に、ラットの制御系の定量評価を行い、小脳障害に伴うラットの制御系の変化を調べる。

(5) 小脳疾患患者の運動計測と制御系評価

動物実験を通して構築した制御系の評価法を実際の小脳疾患患者に適用し、患者の制御系を評価する。

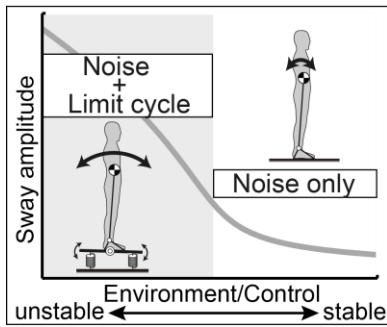


図 2：環境に応じた運動状態の変化

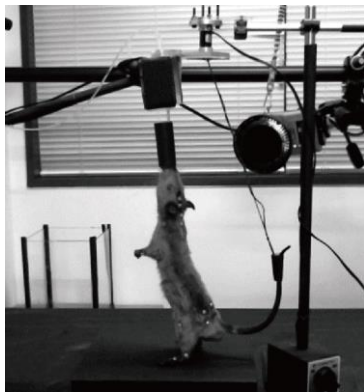


図 3：ラットの姿勢実験環境

実験では、小脳疾患患者に床反力計の上で直立してもらい、25秒間で1度の速度で床面をゆっくりと傾斜させる。計測した床反力から重心の時系列を導出し、(1)と同様の制御モデルを用いて、傾斜に対する制御系を評価する。健常者における応答と比較することで、制御系がどのように変化し、姿勢維持機能に影響を与えたのかを明らかにする。

4. 研究成果

(1) 直立姿勢制御系と制御系の評価の構築

ヒトの直立中の重心運動を基に、図1の姿勢制御モデルを構築し、力学解析によって、このモデルが安定性に関わるパラメータの大きさに応じて重心動作を急激に拡大する分岐構造を持つことを示した(図2)。

ヒトの直立中に床の安定性(固さ)を低下させると重心の動揺が大きく拡大することが分かっており、このような運動変化がモデルで説明できるかを検討した。モデルのパラメータ同定によって、異なる安定条件下での制御パラメータを定量評価し、ヒトの重心動揺の大きさと比較したところ、ヒトで見られた重心動揺の変化は、力学モデルで予測された通りの大きさとなった。

以上より、環境によって運動状態が変化する力学モデルの構築と制御系の評価法を構築できた。

(2) ラットの直立実験環境の構築

図3のように、無拘束状態でのラットの2

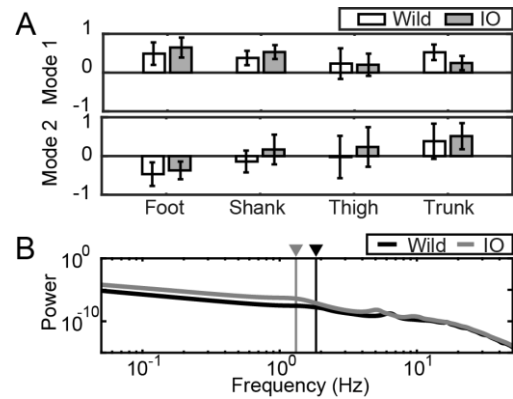


図 4：健常(wild)及び小脳障害ラット(IO)の運動解析の結果。A：関節間協調。4つの体節が直立中にどのような協調関係を保って動いているかを示す。B：周波数応答。図中の三角形はピーク周波数を表す。

足直立動作を計測する実験環境を構築し、ラットをトレーニングすることで、200秒以上の定常的な動作を計測することに成功した。動作はモーションキャプチャと床反力センサによって計測され、直立中の動作が詳細に計測できるようになった。

(3) 小脳障害ラットの直立運動解析

(2)のラットの直立実験環境において、健常ラットに加えて、下オリーブ核に障害を持つラットの直立実験を行い、障害ラットにおいても200秒以上の運動計測に成功した。

計測した関節位置の時系列から、体幹、大腿、下腿、足の4つの体節角度の時系列を導出し、関節間協調の障害前後の変化を調べた(図4A)。解析の結果、障害前後共に2種類の協調動作で80%以上の動作が構成されていることが分かった(累積寄与率 > 0.8)。また、障害前後の関節間の協調関係には変化がなく(図4A)、ANOVAによる検定で障害に伴う有意差は見られなかった。従って、下オリーブ核障害は関節間の協調関係には影響を与えないと考えられる。

次に、計測された関節位置の時系列から重心の時系列を導出し、MEMによってパワースペクトルを導出したところ、図4Bのようになった。パワースペクトル(図4B)は疾患前後ともに1Hz付近でピークを持っていた(図の三角印)。このピーク周波数は障害後で低下し、ピーク周波数以下のスペクトルが上昇するという変化が見られた。

以上の実験結果から、下オリーブ核の障害が関節間の協調に影響を及ぼさず、パワースペクトルのピーク周波数に影響を与えることが分かった。

(4) 小脳障害ラットの姿勢制御系の評価

(1)で構築した図1の姿勢制御モデルと、実験(3)で得られたパワースペクトルを元に制御パラメータの定量評価を行うことで、下オリーブ核の障害が姿勢制御系へ与える影響を調べた。

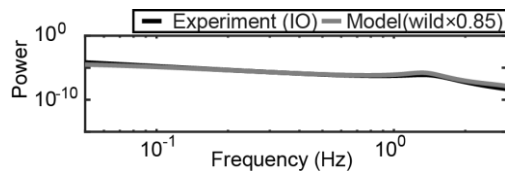


図5：同定したモデルの応答。健常ラットの制御パラメータを0.85倍したモデルの直立動作の周波数応答(Model)と疾患ラットの周波数応答(Experiment)

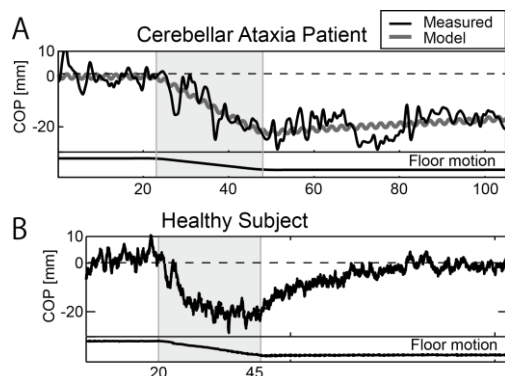


図6：床の傾斜変化に対する重心の応答。A：小脳疾患患者。黒線が計測されたCOPの時系列、灰色の線が同定したモデルの時系列を表す。B：健常者の応答。

モデルと実験のパワースペクトルが一致するようにパラメータ同定を行ったところ、下オリーブ核障害のラットでは、健常ラットに対して、同定したいずれのパラメータもほぼ同じ割合で低下した。さらに、健常ラットで同定した制御入力を0.85倍し、パワースペクトルを導出したところ、下オリーブ核障害のラットのパワースペクトルとほぼ一致する結果となった(図5)。

以上の結果から、今回計測した下オリーブ核障害ラットでは、個々の制御系ではなく、制御入力全体が低下していることが分かった。この結果から、今回対象とした下オリーブ核の障害は制御系そのものではなく、制御入力を生成した後、筋へ入力する過程で障害を起こし、それによって姿勢の不安定化をもたらしたと考えられる。

(5) 小脳疾患患者の運動計測と制御系評価

ラットに対して行った、力学モデルと制御系の同定を通して、制御系の変化、すなわち姿勢の不安定化要因を評価する手法を、実際の小脳疾患患者の運動に対して行い、疾患に伴う制御機能の変化を調べた。

床をゆっくりと傾斜させたときの重心位置(COP)の応答を調べたところ、図6のようになった。図6Aが小脳疾患患者の応答、図6Bが同じ条件下での健常者の応答を示す。健常者では、傾斜後に重心位置がゆっくりと戻っていき、60秒程で垂直状態に戻ったのに対し、小脳疾患患者ではこの傾向が低かった。このような制御系の変化を定量的に評価するために、動物実験と同じように、(1)と同

様のモデルで制御系を評価したところ、変化の履歴を用いて制御を行う積分制御の大きさが、健常者と比べて明らかに下がっていた。このことから、評価を行った小脳疾患患者では、積分制御に関する制御能力が低下し、それによって、床の傾斜のような環境の変化に対して、対応することが困難になっていることが分かった。

(6) 成果のまとめ

本研究を通して、制御系にアプローチを行うための以下の2つのツールが構築された。

① 環境に応じて安定状態を変化する力学モデル(1)。

② ラットの2足直立実験環境(2)。

これらの2つを組み合わせることで、生体データから制御系の状態を評価する、逆問題解析法の構築を行うことができたことが、本研究の成果である。さらにこれらの適用対象として、下オリーブ核に障害を持つラット、及び小脳疾患患者の動作から制御系を同定し、それによって

③ 下オリーブ核の障害は個々の制御系ではなく制御トルクを一律に減少させる

④ 今回対象とした小脳疾患患者では、積分制御機能の低下が生じる

という制御系の変化を定量的に評価することに成功した。今後の研究として、下オリーブ核以外の神経を阻害されたラットの制御系の評価や小脳疾患患者の評価に、本研究を通して構築された逆問題解析法を適用していくことが考えられる。それぞれの制御系の変化を比較していくことで、患者がどのような神経系の障害を生じ、それがどのように運動機能を低下していくのかを解明することに繋がると期待できる。

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9件)

1. 船戸 徹郎, 青井 伸也. シナジーの解析とその応用, 計測と制御 56:193-198, 2017.193-198, 査読有.
DOI:10.11499/sicej.56.193
2. T. Funato, Y. Yamamoto, S. Aoi, T. Imai, T. Aoyagi, N. Tomita, K. Tsuchiya. Evaluation of the phase-dependent rhythm control of human walking, using phase response curves, Plos Comp Biol 12:e1004950, 2016, 査読有.
DOI:10.1371/journal.pcbi.1004950
3. T. Funato, S. Aoi, N. Tomita, K. Tsuchiya. Smooth enlargement of human standing sway by instability due to weak reaction floor and noise, R Soc Open Sci 3:150570, 2016, 査読有.
DOI:10.1098/rsos.150570
4. S. Aoi, T. Tanaka, S. Fujiki, T. Funato, K. Senda, K. Tsuchiya.

- Advantage of straight walk instability in turning maneuver of multilegged locomotion: a robotics approach, *Sci Rep* 6:30199, 2016, 査読有. DOI:10.1038/srep30199
5. S. Aoi, T. Funato, Neuromusculo-skeletal models based on the muscle synergy hypothesis for the investigation of adaptive motor control in locomotion via sensory-motor coordination, *Neurosci Res*, 104, 88-95, 2016, 査読有. DOI:10.1016/j.neures.2015.11.005
 6. T. Funato, S. Aoi, N. Tomita, K. Tsuchiya. Validating the feedback control of intersegmental coordination by fluctuation analysis of disturbed walking. *Exp Brain Res* 233:1421-1432, 2015, 査読有. DOI:10.1007/s00221-015-4216-x
 7. S Fujiki, S Aoi, T Funato, N Tomita, K Senda, K Tsuchiya. Adaptation mechanism of interlimb coordination in human split-belt treadmill walking through learning of foot contact timing: a robotics study, *J R Soc Interface* 12:0542, 2015, 査読有. DOI:10.1098/rsif.2015.0542
 8. Y Hashimoto, T Honda, K Matsumura, M Nakao, K Soga, K Katano, T Yokota, H Mizusawa, S Nagao, K Ishikawa, Quantitative Evaluation of Human Cerebellum-Dependent Motor Learning through Prism Adaptation of Hand-Reaching Movement, *Plos One* 10(3):e0119376, 2015, 査読有. DOI:10.1371/journal.pone.0119376
 9. Qi An, 石川雄己, 船戸徹郎, 青井伸也, 岡敬之, 山川博司, 山下淳, 浅間一. 座面高と速度の異なるヒト起立動作における筋シナジー解析. 計測自動制御学会論文集 50(8):560-568, 2014, 査読有. DOI:10.9746/sicetr.50.560
- [学会発表] (計 18 件)
1. R. Suzuki, T. Funato, D. Yanagihara, S. Fujiki, Y. Sato, S. Aoi, K. Tsuchiya, Synergy analysis of rat walking for elucidating the dysfunction due to neurological disorder, *Neuroscience* 2016, November 16, 2016, San Diego (USA).
 2. S. Fujiki, S. Aoi, T. Funato, K. Tsuchiya, D. Yanagihara, Simulation of adaptive interlimb coordination during locomotion on split-belt treadmill using a rat hindlimb neuromusculoskeletal model, *Neuroscience* 2016, November 16, 2016, San Diego (USA).
 3. Y. Sato, T. Funato, D. Yanagihara, Y. Sato, S. Fujiki, S. Aoi, K. Tsuchiya, Intersegmental coordination of bipedally standing rat, *Neuroscience* 2016, November 14, 2016, San Diego (USA).
 4. T. Funato, S. Aoi, Y. Yamamoto, T. Imai, T. Aoyagi, N. Tomita, K. Tsuchiya. Elucidation of human rhythm control mechanism through evaluation of perturbed walking, *SICE-LE2016*, November 5, 2016, Osaka Conference Center (Osaka, Tennoji-ku).
 5. T. Funato, Y. Sato, D. Yanagihara, Y. Sato, S. Fujiki, S. Aoi, K. Tsuchiya, Evaluation of the intersegmental coordination of standing rat, 1st Int. Sympo. Int. Symp. on Embodied-Brain Sys. Sci., May 8, 2016, The University of Tokyo (Tokyo, Bunkyo-ku).
 6. S. Fujiki, S. Aoi, T. Funato, D. Yanagihara, K. Tsuchiya, Modeling of slow dynamics for locomotion: simulation of split-belt treadmill walking of a rat hindlimb neuromusculoskeletal model, 1st Int. Sympo. Int. Symp. on Embodied-Brain Sys. Sci., May 8, 2016, The University of Tokyo (Tokyo, Bunkyo-ku).
 7. S. Noro, T. Funato, Y. Sato, Y. Sato, D. Yanagihara, S. Aoi, K. Tsuchiya, Dynamical model of the Body Sway of Bipedally Standing Rat with Olivo-cerebellar Dysfunction, *IEEE Int. Sympo. on Micro-NanoMech. and Human Sci.*, November 24, 2015, Nagoya University (Aichi, Nagoya).
 8. S. Ishiduka, H. Oshima, S. Aoi, T. Funato, N. Tomita, N. Tsujiuchi, A. Ito, K. Tsuchiya, Kinematic Analysis of Low Dimensional Structure in Walking and Running, *IEEE Int. Sympo. on Micro-NanoMech. and Human Sci.*, November 24, 2015, Nagoya University (Aichi, Nagoya).
 9. S. Noro, T. Funato, Y. Sato, Y. Sato, D. Yanagihara, S. Aoi, K. Tsuchiya, Evaluation of the Body Sway of Bipedally Standing Rat with Cerebellar Dysfunction, *Annu. Int. Conf. of the IEEE Eng in Med. and Biol. Soc.*, August 29, 2015, Milan (Italy).
 10. S. Fujiki, S. Aoi, D. Yanagihara, T. Funato, Y. Sato, K. Senda, K. Tsuchiya, Investigation of Adaptive Split-Belt Treadmill Walking by the Hindlimbs of Rats, *Annu. Int. Conf. of the IEEE Eng in Med. and Biol. Soc.*, August 28, 2015, Milan (Italy).
 11. Y. Sato, T. Funato, D. Yanagihara, Y.

- Sato, S. Aoi, S. Fujiki, K. Nakano, K. Tsuchiya, Measuring Body Sway of Bipedally Standing Rat and Quantitative Evaluation of Its Postural Control, Annu. Int. Conf. of the IEEE Eng in Med. and Biol. Soc., August 27, 2015, Milan (Italy).
12. T. Funato, D. Yanagihara, S. Aoi, Y. Sato, K. Tsuchiya, Spectrum Analysis of Body Sway in Bipedally Standing Rat, 2015 ISPGR World Congress, July 2, 2015, Seville (Spain).
 13. S. Fujiki, S. Aoi, D. Yanagihara, T. Funato, Y. Sato, N. Tomita, N. Ogihara, K. Senda, K. Tsuchiya, Investigating adaptation in hindlimb split-belt treadmill walking by rats using kinematic measurement and a neuromusculoskeletal model, 2015 ISPGR World Congress, July 2, 2015, Seville (Spain).
 14. T. Funato, S. Aoi, N. Tomita, K. Tsuchiya, Experimental Observation of Rhythm Control of Human Gait Using Moving Floor, SIAM Conference on Applications of Dynamical Systems, May 21, 2015, Snowbird (USA).
 15. M. Toeda, S. Aoi, T. Funato, K. Tsuchiya, D. Yanagihara, Neuro-musculoskeletal modelling and the gain transition of a quadruped according to its speed in rats, Neuroscience 2014, November 16, 2014, Washington D.C. (USA).
 16. T. Funato, S. Aoi, N. Tomita, K. Tsuchiya, Dynamical analysis of human standing model with cyclic motion, IEEE/RAS-EMBS Int. Conf. on Biomed. Robot. and Biomech., August 14, 2014, Sao Paulo (Brazil).
 17. S. Fujiki, S. Aoi, D. Yanagihara, T. Funato, N. Tomita, N. Ogihara, K. Senda, K. Tsuchiya, Hindlimb Splitbelt Treadmill Walking of a Rat Based on a Neuromusculoskeletal Model, IEEE/RAS-EMBS Int. Conf. on Biomed. Robot. and Biomech., August 15, 2014, Sao Paulo (Brazil).
 18. S. Noro, T. Funato, S. Aoi, K. Nakano, K. Tsuchiya, Experimental validation of nonlinear PID model for human standing with large body sway, 11th Int. Conf. on IEEE Electric. Eng./Electroni., Comput., Telecom. and Info. Tech., May 16, 2014, Nakhon Ratchasima (Thailand).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

船戸 徹郎 (FUNATO, Tetsuro)
電気通信大学・情報理工学研究科・助教
研究者番号：40512869

(2) 研究分担者

柳原 大 (YANAGIHARA, Dai)
東京大学・総合文化研究科・准教授
研究者番号：90252725

石川 欽也 (ISHIKAWA, Kinya)
東京医科歯科大学・医学部付属病院・教授
研究者番号：30313240

青井 伸也 (AOI, Shinya)
京都大学・工学研究科・講師
研究者番号：60432366