

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01498

研究課題名(和文) 運動スキルの発現と獲得における脊髄小脳ループの役割の解明

研究課題名(英文) Role of the spinocerebellar loop for the execution and learning of the motor skill

研究代表者

柳原 大 (YANAGIHARA, Dai)

東京大学・大学院総合文化研究科・准教授

研究者番号：90252725

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：運動の生成における神経・筋系の冗長多自由度性の問題に対して、実際の運動においては複数の関節が時間的・空間的關係性を保ちながら動くというように、関節間の協調としての運動学シナジーを環境の変化に適応的に制御することにより運動スキルは達成される。本研究は、歩行運動の際の環境の変化に応じた新たなスキルの発現と獲得における脊髄小脳ループの役割について、ラットを用いた神経生理学的実験と、ラットにおける神経筋骨格モデルによる動力学シミュレーションの両面から解析した。

研究成果の概要(英文)：It is generally accepted that the nervous system achieve adaptability of locomotion in diverse environments by controlling the redundant musculoskeletal systems. An available tool that has been used to investigate the locomotor adaptation in humans and animals is the split-belt treadmill. When the belt speed in the split-belt treadmill changes to asymmetric condition, animals as well as humans show immediate and gradual adaptation in locomotion parameters. Previous studies have shown that the cerebellum has a critical involvement for the gradual adaptation. In this study, we have the neurophysiological experiments in rodents and the dynamic simulation by the constructed neuromusculoskeletal model of the rat. When we incorporated a cerebellar model to change the temporal locomotion parameters based on the error information of foot timings, the gradual adaptation was observed. These findings will improve the understanding of the spinocerebellar loop for the adaptability of locomotion.

研究分野：運動生理学・神経生理学

キーワード：歩行 小脳 脊髄 適応 筋骨格モデル 神経制御モデル 動力学シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

運動スキルは種々のスポーツのみならず、芸術や芸能、日常生活における諸動作に観られる。ヒト及びほとんどの動物は、空間自由度より大きい関節自由度を有しており、関節運動を駆動する骨格筋はさらに冗長な自由度を有している。運動の生成における冗長多自由度性の問題に対して、複数の関節(筋)が時間的・空間的關係性を保ちながら動くというように、関節(筋)間の協調としての低次元構造が観測され、運動学(筋)シナジーと称される。運動スキルは、この運動学(筋)シナジーを環境の変動に適応的に、あるいは目的に最適化するように発現・獲得することによって達成されると言える。

小脳皮質は、歩行運動の際に脊髄内に存在する中枢パターン発生器(central pattern generator, CPG)の律動的なニューロン活動のコピーを腹側脊髄小脳路を介して、また、複数の筋固有受容器を起源とする感覚情報を統合した情報を背側脊髄小脳路(dorsal spinocerebellar tract, DSCT)を介して受けている。特に、DSCTのニューロン活動は、肢軸の向き・長さ、肢にかかる負荷などと強い相関関係を有しており、小脳はこのような肢の運動学的状態を符号化した情報を歩行中に受け取って、出力としては小脳核・外側前庭核を介して脳幹から脊髄への下行路を構成するニューロンの活動を調節していると考えられる。

小脳皮質神経回路において、脊髄からの情報をプルキンエ細胞へ伝送する平行線維プルキンエ細胞シナプスの構造的障害を有する変異マウスにおいては、重篤な歩行失調を示し、とりわけ、後肢の運動学シナジー、また肢内協調が障害されていることを我々は報告している(Takeuchi et al., *PLoS ONE*, 2012)。さらに、歩行中、前方に認知された障害物を乗り越えて回避することは、歩行を止めることなく持続して、かつ安全に遂行するために重要な動作である。この動作を適切に遂行するためには、通常の歩行制御に加え、障害物に関する視覚情報を基にして肢末端部の軌道を適応的に制御する必要がある。我々は、小脳皮質の外側半球部が障害物を乗り越え際のつま先の軌道の制御に重要な役割を果たしていることを報告している(Aoki et al., *J. Neurophysiol.*, 2013)。

2. 研究の目的

本研究では、歩行運動の際の環境の変化に応じた新たなスキルの発現と獲得における脊髄小脳ループの役割について、生理学的実験と運動学シナジーの解析、さらには、ラットの解剖データから作成した神経筋骨格の数理モデルによる動力学シミュレーションを用いて検証する構成論的手法を連携させることにより統合的に解明することを目的とする。

3. 研究の方法

歩行運動時の運動学シナジーは、外乱を加えることによって顕著に具現される。予測できない外乱を歩行中に加えれば、それに対する運動学シナジーの動態を観察することができ、さらに、外乱が毎歩、一定の部位に一定の強さで加えられるようにすれば、外乱を予測して適応する過程、すなわち歩行における運動の適応・学習を調べることができる。左右分離型ベルトトレッドミル、すなわち、左右のベルトが分離され各ベルトを独立に制御できるトレッドミルは、そのような研究目的に適合した実験システムといえる(図1)。

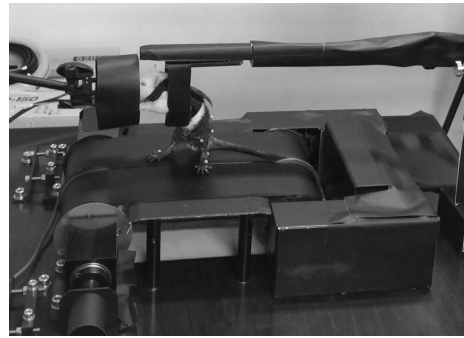


図1 左右分離型ベルトトレッドミル上で歩行するラット

本研究においては、実験動物としてラットを用い、左右分離型ベルトトレッドミル上で後肢2脚で歩行させ、左右のベルトの速度が異なる条件での歩行の適応現象をモーションキャプチャシステムと筋電図法を用いて調べた。1試行における左右分離型ベルトトレッドミルのベルト速度条件として、Slow Tied条件、Fast Tied条件、Split-belt条件の3つの条件を用い、Slow Tied条件、Fast Tied条件、Split-belt条件の順で実施した。Split-belt条件では左右のベルトは異なる速度で動き、その時のそれぞれのベルト速度は事前に行ったSlow Tied条件とFast Tied条件の速度とし、以降、各脚をslow leg、fast legと称する。

さらに、解剖学的データに基づく筋骨格モデルと生理学的知見に基づく神経モデルを統合した神経筋骨格モデルを構築し、動力学シミュレーション上で歩行運動を再現する。ラットの詳細な解剖学的解析(骨及び筋重量、骨及び筋の長さ、慣性モーメント、筋の生理学的断面積、筋の骨格に対する付着位置など)を行い、筋骨格モデル(胴体1リンクと大腿・下腿・足の3リンクからなる左右後肢を用い、股関節・膝関節・足関節の回転関節で結合された平面直鎖型剛体リンク系としてモデル化し、筋は主要な7筋群から構成されている)を構築した(Aoi et al., *Biol. Cybern.*, 2013)。また、生理学的知見に基づいて歩行運動の発現・調節にかかわる神経制御系をモデル化した。動力学シミュレーションの結果を実際の運動計測データと比較す

ること、歩行運動の適応における運動学シナジーの発現・獲得に寄与する脊髄小脳ループの役割について詳細に検証した。

4. 研究成果

(1) ラットにおける左右分離型ベルトトレッドミル歩行の運動学シナジー解析

ラットの後肢 2 脚による左右分離型ベルトトレッドミル歩行中の運動計測を行い、特異値分解に基づいて左右脚運動の運動学シナジーを抽出し、その特徴量、すなわち時間基底および空間基底について解析した。トレッドミルの速度条件に依らず、脚の 3 関節の運動は 2 つのモードで記述されることが確認された。すなわち、3 次元角度空間において軌跡は 2 次元の平面を描いていることを示していた。Slow Tied 条件と Fast Tied 条件において、歩行速度の違いによる時間基底の変化は観察されなかったが、Split-belt 条件においては、fast leg、slow leg とともに時間基底に変化が見受けられた。これは左右非対称な歩行環境に適応するために、時間的な要素を調整することによって各脚において肢内協調が達成されていたのではないかと推察される。このことは、歩行運動において、各脚は時間要素についてある程度独立して調節することが可能であることを示唆している。さらに、各脚における接地および離地等のタイミング調節に関与している神経系が自律分散的に振る舞うことによって各脚では個別に時間的要素に基づいた運動調節が実行され、その結果として全身としての運動の協調が発現されるのかもしれない。

(2) ラットの神経筋骨格モデルに基づく左右分離型ベルトトレッドミル歩行における適応

本研究においては、神経制御モデルに関して、先行研究 (Aoi et al., *Biol. Cybern.*, 2013) で構築したものを基盤とし、長期的な適応を発現するためのモデルとして運動の誤差情報に基づいて運動指令を逐次更新する小脳の学習的制御モデルを追加した。運動指令は各筋に伝わって運動が実行されるが、小脳はその指令を遠心性コピーとして受け取っている。小脳は遠心性コピーと事前に蓄積された情報に基づいて運動の結果を予測し、感覚情報に基づく実際の結果との誤差情報を用いて運動の修正を行っていると考えられている。左右分離型トレッドミル歩行中の小脳プルキンエ細胞の発火活動に関して、ネコの歩行実験においては、登上線維入力によるプルキンエ細胞の複雑スパイクの発火頻度の増加が遊脚相から接地相への切り替え期に顕著に観察されたことから、本研究では、基準接地位相と実際の接地位相の誤差を基にして、筋シナジーの時間パターンを逐次変更していく学習系を小脳回路モデルとして設定した。Split-belt 条件において引き起こされる接地タイミングの変化を運動の誤差情報として、その誤差情報に基づいて CPG

で生成される筋シナジーの発火タイミングを逐次的に変化させたところ、ラットにおいて観察された歩行運動の適応が動力学シミュレーションにおいても認められた。

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 4 件)

1. Takeuchi, E., Ito-Ishida, A., Yuzaki, M., Yanagihara, D.: Improvement of cerebellar ataxic gait by injecting Cbln1 into the cerebellum of cbln1-null mice. *Scientific Reports* 8, 6184 (2018). (査読有)
DOI:10.1038/s41598-018-24490-0
2. Funato, T., Sato, Y., Fujiki, S., Sato, Y., Aoi, S., Tsuchiya, K., Yanagihara, D.: Postural control during quiet bipedal standing in rats. *PLoS ONE* 12(12): e0189248 (2017). (査読有)
DOI: 10.1371/journal.pone.0189248
3. 柳原 大, 姿勢と歩行の制御における新たな小脳機能. *Clinical Neuroscience*, 33, 763-766, 2015. (査読無)
4. 柳原 大, 藤木 聡一郎, ネコの歩行運動と四脚歩行ロボット. *体育の科学*, 65, 467-471, 2015. (査読無)

[学会発表](計 7 件)

1. 藤木聡一郎, 青井伸也, 船戸徹郎, 土屋和雄, 柳原 大, ラットの左右分離型トレッドミル歩行計測に基づく神経制御モデルの構築, 第 16 回姿勢と歩行研究会, (2018).
2. 藤木聡一郎, 青井伸也, 柳原 大, 土屋和雄, 歩行中の位相リセットのシンプルな神経筋骨格モデルに基づく数理解析, 第 30 回自律分散システムシンポジウム, (2018).
3. 藤木聡一郎, 佐藤陽太, 船戸徹郎, 青井伸也, 土屋和雄, 柳原 大, ラット後肢左右分離型トレッドミル歩行の運動学シナジー解析, 第 29 回自律分散システムシンポジウム, (2017).
4. 青井伸也, 藤木聡一郎, 船戸徹郎, 柳原 大, 土屋和雄, 筋シナジーに基づく歩行の fast, slow dynamics のモデルとシミュレーション, 第 31 回生体・生理工学シンポジウム, (2016).
5. 藤木聡一郎, 青井伸也, 船戸徹郎, 柳原 大, 土屋和雄, ラットの左右分離型トレッドミル歩行の計測とシミュレーション, 第 31 回生体・生理工学シンポジウム, (2016).
6. Fujiki, S., Aoi, S., Funato, T., Tsuchiya, K., Yanagihara, D., Simulation of adaptive interlimb

coordination during locomotion on split-belt treadmill using a rat hindlimb neuromusculoskeletal model, The Society for Neuroscience Annual Meeting 2016, (2016).

7. 藤木聡一郎, 青井伸也, 船戸徹郎, **柳原大**, 土屋和雄, ラットの神経筋骨格モデルに基づく左右分離型トレッドミル歩行における長期適応の生成, 第 28 回自律分散システムシンポジウム, (2016).

〔その他〕

ホームページ等

URL:<https://sites.google.com/view/yanagiharalab>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柳原 大 (YANAGIHARA, Dai)

東京大学・大学院総合文化研究科・准教授
研究者番号：90252725

(2) 研究分担者

船戸 徹郎 (FUNATO, Tetsuro)

電気通信大学・大学院情報理工学研究科・
准教授

研究者番号：40512869

青井 伸也 (FUNATO, Tetsuro)

京都大学・大学院工学研究科・講師

研究者番号：60432366

(3) 研究協力者

藤木 聡一郎 (FUJIKI, Soichiro)

東京大学・大学院総合文化研究科・助教