

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10955

研究課題名(和文) 予測的姿勢制御における大脳小脳連関の解明

研究課題名(英文) Cerebro-cerebellar interactions underlying anticipatory postural adjustments

研究代表者

柳原 大 (YANAGIHARA, DAI)

東京大学・大学院総合文化研究科・教授

研究者番号：90252725

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：身体運動の円滑な遂行においては姿勢の適切な制御が重要である。予測的姿勢制御は未知あるいは既知の時空間に働きかける最初の過程と言える。ラットを対象に姿勢への外乱に対する事前の随意動作あるいは先行刺激を課し、学習することによって外乱を予測できる条件付け学習課題を新たに構築し、小脳傷害の影響について調べた。また、ラットの姿勢制御系として内部モデルを用いたモデル予測制御を加え、構築した姿勢制御の学習モデルの挙動と、実験で得られたラットの姿勢の学習過程を比較検証することで予測的姿勢制御における小脳の役割について調べた。これらの研究から、小脳が内部モデルに基づく予測的姿勢制御に寄与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

予測的姿勢制御については、アスリートを含む健常者のほか、脊髄小脳変性症及び脳卒中患者を対象に身体運動の運動学的な現象として、あるいは脳疾患時の病態としては明らかになりつつあるが、その発現に関わる神経機構は未だ解明されていなかった。本研究の研究成果は、様々なスキルトレーニング方法の開発にも重要な示唆を与えるとともに、予測的姿勢制御の異常・障害は、小脳疾患だけでなく脳梗塞や認知症などにおいても認められており、歩行機能障害や転倒などの主要な要因となっていることから、今後直面する超高齢社会において、高齢者の転倒事故を予防するための転倒リスクマネジメントのための基礎研究としても重要な示唆を与える。

研究成果の概要(英文)：Our brains predict the consequences of its own movements and contribute to minimize a forthcoming disturbance; the feedforward postural controls have been addressed as anticipatory postural adjustments. We compared postural reactions to repetitive perturbations in cerebellar-lesioned rats with those of controls using a classical conditioning paradigm. The conditioning stimulus that consisted of an visual cue preceded the unconditioned stimulus that consisted of tilting of the platform during bipedal standing in rat. During conditioning, control rats established conditioned postural responses. However, the cerebellar-lesioned rats were unable to acquire the conditioned postural reactions. A posture control model based on the internal model was constructed and evaluated by comparison with the results of behavioral data. The results suggested that the postural control with learning in the cerebellum can be explained by the anticipatory control based on the internal model.

研究分野：運動生理学

キーワード：姿勢制御 予測 小脳 ラット 数理モデル

1. 研究開始当初の背景

種々の運動及びスポーツ動作の円滑な遂行においては、姿勢の適切な制御が重要である。中枢神経系が関与する姿勢の制御としては、外乱に伴う体性感覚あるいは前庭感覚など種々の感覚情報に基づくフィードバック制御のみならず、フィードフォワード制御の存在が示唆されている。例えば、ヒトが立位時にテーブルに置かれた物に手を伸ばして掴もうとする際、中枢神経系においては手を伸ばす主動作によって引き起こされる内乱及び重心動揺を事前に予測し、姿勢を安定化するメカニズム、すなわち、予測的姿勢制御(anticipatory postural adjustment: APA)が機能していると考えられ、フィードフォワードによる姿勢制御と考えられている。すなわち、予測的姿勢制御は我々が未知あるいは既知の時空間に働きかける最初の過程と言える。ところで、小脳傷害を有する患者では、新規な運動課題における APA の獲得が障害されている。小脳において、姿勢制御に関わる領域は主として正中の虫部であるが、小脳虫部は大脳皮質運動関連領域の一次運動野、補足運動野、運動前野などから橋核を経由して多くの神経連絡を受けていることが狂犬病ウイルスを経シナプス性トレーサーとして用いた解剖学的研究により明らかになり、小脳虫部がフィードフォワードの姿勢制御に関与している可能性が強く示唆されている。我々は、随意運動に随伴した姿勢制御における小脳の機能障害の影響について調べるため、小脳皮質のプルキンエ細胞特異的に脊髄小脳変性症 3 型(spinocerebellar ataxia type 3; SCA3、主としてプルキンエ細胞の変性が生じる)遺伝子を発現させた SCA3Tg マウスを独自に作製して、それらの姿勢課題時の運動学的解析および筋電図解析を行った。その結果において、SCA3Tg マウスは随意運動に随伴した姿勢制御に関わる筋活動を時間的に適切に発現することができず、姿勢が大きく動揺することが明らかとなった。しかしながら、予測的姿勢制御の学習及び発現に小脳がどのような役割を果たしているのかについては未だほとんど明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究は、様々な身体運動及び種々のスポーツにおける動きの基盤となっている予測的姿勢制御に関わる神経機構の本質的な解明を目指している。この神経機構における構成要素としては、大脳皮質運動関連領域のみならず、小脳及び脳幹・脊髄などがあげられるが、特に小脳がどのようにその発現及び獲得・学習過程に機能しているのかについて明らかにすることを目的とする。そこで、ラットを対象に姿勢への外乱に対する事前の随意動作あるいは先行刺激を課し、学習することによって外乱を予測できる条件付け学習課題を新たに構築し、小脳傷害の影響について調べるとともに、ラットの身体において足首から重心までを 1 リンクとする倒立振り子とした姿勢制御の数理モデルに加えて、内部モデルを用いた将来状態の予測に基づいて姿勢制御を行うモデル予測制御を構築し、構築した姿勢制御の学習モデルの挙動と、実験で得られたラットの姿勢の学習過程を比較検証することで予測的姿勢制御における小脳の役割について調べる。

3. 研究の方法

本研究は、以下の具体的な研究によって構成される。

(1) 随意動作に伴う予測的姿勢制御と小脳梗塞の影響

後肢 2 足で直立姿勢を維持している際に、ラット自身がその前肢によってレバーを押すことにより、自身が立位姿勢を維持している台が後方へ傾斜する外乱が加えられる。この外乱に対する予測的姿勢制御課題を学習させたラットにおいて、Rose bengal の静脈注射と緑色レーザー光(532 nm)照射による photothrombosis 法を用いて、小脳虫部に微小な脳梗塞を誘発し、その後の予測的姿勢制御への影響について調べる。実験には Wistar rat (成熟・雄性)を用い、それらの姿勢は 6 台の高速度カメラによるモーションキャプチャと傾斜台上に設置された床反力計により測定された。

(2) 予測的姿勢制御の条件付け学習と小脳傷害の影響

後肢 2 足で直立姿勢を維持している際に、LED ランプの消灯を合図として、約 1.1 秒後に台が後方へ傾斜(8 度、0.25 秒)する外乱が加えられる。LED ランプによる先行刺激に対して外乱を予測する条件付け学習課題を正常無処置のラットと小脳虫部の局所的吸引除去による小脳傷害ラットにおいて比較検証する。

(3) 予測的姿勢制御における内部モデルによるモデル予測制御の寄与について数理モデルからの検証

研究(1)及び(2)において認められたラットにおける予測的姿勢制御の数理モデルによる検証として、ラットの身体において足首から重心までを 1 リンクとする倒立振り子とした姿勢制御の数理モデルに加えて、内部モデルを用いた将来状態の予測に基づいて姿勢制御を行うモデル予測制御を構築し、構築した姿勢制御の学習モデルの挙動と、実験で得られたラットの姿勢の学習過程を比較することから理解を深める。

4. 研究成果

(1) 随意動作に伴う予測的姿勢制御と小脳梗塞の影響

本研究においては、Rose bengal の尾静脈注射と緑色レーザー照射による photothrombosis 法をにより局所的な脳梗塞を小脳虫部に誘発し、それらの組織化学的解析により小脳虫部の及び小葉の表層部に損傷が生じていたことが確認された。床反力計から算出された足圧中心 (CoP) の変位パターンは、小脳梗塞後も変化なかったが、一方、床反力の上下方向の力成分については、小脳梗塞後に低周波数帯のパワーが減少し、8Hz 近傍の周波数帯のパワーが上昇する傾向が見られた。この所見は台傾斜に対する姿勢動揺の周波数帯域の変化が小脳虫部の脳梗塞後に表出された可能性を示唆している。

(2) 予測的姿勢制御の条件付け学習と小脳傷害の影響

ラットが後肢 2 足で直立姿勢を維持している際に、LED ランプの消灯を合図として、約 1.1 秒後に台が後方へ傾斜する外乱が加えられる条件付け学習課題を約 50 試行繰り返すと、正常無処置のラットでは姿勢動揺が顕著に減少し、姿勢における条件付け学習としてこの課題が成立することを確認した。一方で、小脳虫部の局所的吸引除去による小脳傷害ラットにおいては、試行を繰り返しても姿勢動揺が減少せず、条件付け学習が障害されていたことが判明した。

(3) 予測的姿勢制御における内部モデルによるモデル予測制御の寄与について数理モデルからの検証

ラットの身体において足首から重心までを 1 リンクとする倒立振り子とした姿勢制御の数理モデルに加えて、内部モデルを用いた将来状態の予測に基づいて姿勢制御を行うモデル予測制御を構築し、構築した姿勢制御の学習モデルの挙動と、実験で得られたラットの姿勢の学習過程を比較検証した。最も動作が近くなる制御パラメータを算出した結果、モデル予測制御における予測時間がラットの実験系における LED ランプの消灯から台が後方へ傾斜するまでの待機時間 (1.1 秒) とほぼ等しい値になっていた。このことから、条件付け学習をしたラットの姿勢制御系はモデル予測制御を行うことができることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Toeda, M, Aoi, S, Fujiki, S, Funato, T, Tsuchiya, K, Yanagihara, D.	4. 巻 13
2. 論文標題 Gait generation and its energy efficiency based on rat neuromusculoskeletal model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2019.01337	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 -
1. 著者名 Fujiki, S, Aoi, S, Tsuchiya, K, Danner, SM, Rybak, IA, Yanagihara, D.	4. 巻 13
2. 論文標題 Phase-dependent response to afferent stimulation during fictive locomotion: a computational modeling study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2019.01288	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 該当する
1. 著者名 Fujiki Soichiro, Aoi Shinya, Funato Tetsuro, Sato Yota, Tsuchiya Kazuo, Yanagihara Dai	4. 巻 8
2. 論文標題 Adaptive hindlimb split-belt treadmill walking in rats by controlling basic muscle activation patterns via phase resetting	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35714-8	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 -
1. 著者名 Takeuchi Eri, Ito-Ishida Aya, Yuzaki Michisuke, Yanagihara Dai	4. 巻 8
2. 論文標題 Improvement of cerebellar ataxic gait by injecting Cbln1 into the cerebellum of cbln1-null mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-24490-0	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12件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 柳原 大
2. 発表標題 動物モデルからみた転倒の神経機構
3. 学会等名 第79回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会：ミニシンポジウム 姿勢・歩行・転倒について学ぶ（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鴻巣 暁, 柳原 大
2. 発表標題 ラットにおける新たな姿勢制御課題の構築
3. 学会等名 第70回日本体育学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田 章寛, 鴻巣 暁, 船戸 徹郎, 柳原 大
2. 発表標題 予測可能な傾斜外乱に対するラットの姿勢動作学習の解析
3. 学会等名 第32回自律分散システムシンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三ツ木 知愛, 船戸 徹郎, 小松 拓実, 酒井 隆太郎, 鴻巣 暁, 柳原 大
2. 発表標題 歩行の予期的動作の解明のためのラットのVR実験環境の構築
3. 学会等名 第32回自律分散システムシンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀内 雄輝, 船戸 徹郎, 坂東 杏太, 東口 大樹, 花川 隆, 柳原 大, 青井 伸也, 土屋 和雄
2. 発表標題 微小な傾斜外乱に対する脊髄小脳変性症患者の姿勢応答
3. 学会等名 計測自動制御学会システム・情報部門学術講演会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井隆太郎, 船戸徹郎, 鴻巣 暁, 青井伸也, 浅香明子, 藤木聡一朗, 柳原 大
2. 発表標題 小脳梗塞に伴う歩行失調機序の解明のためのラットのシナジー解析
3. 学会等名 第31回自律分散システム・シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakai, R., Funato, T., Fujiki, S., Konosu, A., Aoi, S., Yanagihara, D.
2. 発表標題 Construction of experimental environment for muscle synergy analysis of bipedal walking in rats
3. 学会等名 29th 2018 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤木聡一朗, 青井伸也, 土屋和雄, 柳原 大
2. 発表標題 脊髄CPGモデルを用いた刺激入力に対する位相応答メカニズムの解析
3. 学会等名 計測自動制御学会システム・情報部門学術講演2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅香明子, 柳原毬夏, 彼末一之, 石川欽也, 柳原 大
2. 発表標題 マウスにおけるPhotothrombosis法を用いた小脳梗塞モデルの確立
3. 学会等名 日本介護予防・健康づくり学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Danner, S. M., Aoi, S., Fujiki, S., Yanagihara, D., Rybak, I. A.
2. 発表標題 Interactions between spinal circuits and afferent feedback to control locomotion at different speeds: Insights from computational modeling
3. 学会等名 The Society for Neuroscience Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujiki, S., Aoi, S., Tsuchiya, K., Danner, S. M., Rybak, I. A., Yanagihara, D.
2. 発表標題 Computational modeling investigation of phase-dependent responses of spinal motoneurons to afferent stimulation during fictive locomotion
3. 学会等名 The Society for Neuroscience Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒井隆太郎, 船戸徹郎, 鴻巣 暁, 藤木聡一郎, 青井伸也, 柳原 大
2. 発表標題 小脳梗塞に伴う歩行失調機序の解明のためのシナジー解析
3. 学会等名 第23回創発システム・シンポジウム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------