

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 3月31日現在

機関番号：34419
 研究種目：挑戦的萌芽研究
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23650209
 研究課題名（和文）サル大脳皮質 - 基底核ループの歩行制御機序：ヒト二足歩行障害の病態
 解明を目指して
 研究課題名（英文）Function of cortico-basal ganglia loops underlying locomotor control
 in monkeys: for further understanding pathophysiology of gait disturbances in humans.
 研究代表者
 中嶋 克己 (NAKAJIMA KATSUMI)
 近畿大学・医学部・講師
 研究者番号：60270485

研究成果の概要（和文）：大脳皮質－基底核ループにおけるヒト二足歩行制御機能の解明を目指して、無拘束の状態で行歩するサルの一次運動野と補足運動野から単一神経活動を記録した。得られた結果は各皮質領域が歩行制御の異なる側面を担うことを示唆しており、一次運動野は後肢筋の律動的活動を一步毎にオン・ライン修飾し、補足運動野は体幹姿勢または体幹と肢の協調運動を制御すると考えられた。ヒトの二足歩行ではこれらの皮質機能がより重要な役割を果たすと推察され、前頭葉性歩行障害の病態を説明し得る神経基盤として提出できる。

研究成果の概要（英文）：To further understand function of cortico-basal ganglia loops underlying the control of Bp gait in humans, we recorded single-unit activity from primary motor cortex and supplementary motor area during locomotor movements of an unrestrained monkey. The results suggest that each of these cortical areas carries a distinct aspect in the locomotor control; primary motor cortex for the step-by-step modulation of on-going rhythmic activity in hind-limb muscles and supplementary motor area for the control of truncal posture or coordinated movements of trunk and limbs. These cortical functions could be much more significant in the precise control of Bp gait in humans and be provided as a neural basis for pathophysiology of frontal gait disorders.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：神経生理学

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経・筋肉生理学

キーワード：歩行運動、ニホンザル、単一神経細胞活動、一次運動野、補足運動野、トレッドミル

1. 研究開始当初の背景

(1) 歩行障害は高齢者に多く認められる病態で、その頻度は年齢とともに増加する。高齢者

の歩行障害は神経疾患に起因するものが多い。その主な疾患には、多発性脳梗塞等による大脳皮質障害やパーキンソン病等の大脳基底核

疾患が挙げられる。パーキンソン病にみられる歩行症状の特徴は、歩幅の減少、すくみ足、前傾前屈姿勢、姿勢反射障害等であるが、これらの症状は前頭葉損傷例の病態と多くの点で重複する。このことは大脳皮質－基底核ループの機能不全が両疾患の歩行障害に関与することを推定させるが、その病態生理については未だ不明な点が多い。

(2) 一方、歩行制御を対象とする神経生理学の分野では、脳幹の内側橋延髄網様体から網様体脊髄路を下行する信号が、脊髄の介在細胞層に存在するリズム生成回路網を駆動することが示されている。さらに除脳ネコ標本において複数の歩行誘発野（視床下領域、中脳、小脳）が延髄より上位の中枢に同定されている。これらの脳部位に加えられた電氣的な連続パルス刺激は、各々が独立した経路で網様体脊髄路細胞群を興奮させ、制御歩行を誘発する。しかし除脳ネコ標本の歩行誘発野に加えられた擬似的な運動指令（電気刺激）が中枢無傷動物の前脳（大脳と間脳）のどの領域に起源するのか、そして歩行誘発野を経由せずに脳幹網様体に投射する上位中枢が歩行の発動・制御に関与するのかについては、未だ不明ある。

(3) 興味深いことに、サルの大脳皮質に備わる複数の運動領野には、内側橋延髄網様体に直接投射する細胞（皮質網様体細胞）と皮質脊髄路細胞が豊富に存在し、両者は異なる割合で領野特異的に分布する。従って大脳皮質は、脳幹・脊髄－歩行制御機構を制御するための神経基盤を備えているといえる。さらに各運動領野は、大脳皮質－基底核－視床－皮質といった運動ループの中で互いに独立したサブループを構成しており、大脳基底核による修飾を受けながらその機能を営んでいる可能性が極めて高い。

ニホンザルは流れベルト（トレッドミル）の上を無拘束の状態で二足歩行する運動課

題を学習できる。従ってこの歩行モデル動物を実験対象に用いて高次歩行制御機序を解明する試みは、高次中枢疾患に起因する歩行障害の病態解明に繋がるものと期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、サルの大脳皮質－基底核ループにおける歩行制御機能の解明である。本課題では大脳皮質と大脳基底核の間で独立した運動のサブループを構成する一次運動野と補足運動野に着目する。そして流れベルト上を歩行するサルの各皮質領域から単一神経細胞活動を記録し、同時に体幹・下肢から筋活動も記録する。記録された課題関連神経細胞活動と筋活動（中枢神経系の最終出力）の修飾様式を比較することから、記録領域に特異的な歩行制御の要素的機能局在を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 対象には一頭のニホンザル（メス、体重8kg）を用い、流れベルト上を無拘束の状態で四足歩行（図 1-A）と二足歩行（図 1-B）を交互に遂行する運動課題を学習させた。サルが課題学習を修了した段階で、深麻酔下において筋電図記録用ワイヤ電極を左右の体幹・四肢筋群へ慢性的に留置した。

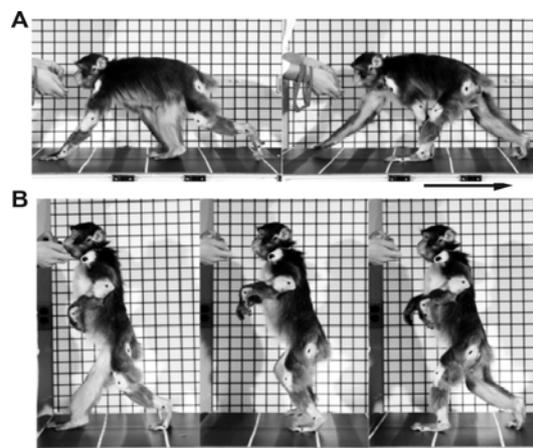


図1 流れベルトの上で歩行運動課題を遂行するニホンザル

(2) サルが手術から十分に回復してから記

録実験を行った。単一神経活動の記録では独自に開発した電動式マイクロマニピュレータ（1チャンネル）を用いた。マニピュレータにはマイクロステッピングモータを装着し、電極の先端位置を遠隔的に操作できるようにした。一次運動野からの記録ではステレオ座標を指標にして、タングステン電極を体幹・下肢領域に刺入した。無拘束の状態でも自由に振舞うサルに対して電極先端を皮質内へゆっくりと刺入し、細胞外活動電位が安定して記録・維持された際には、サルに流れベルト（1.0m/s）の上で四足歩行と二足歩行を交互に遂行させながら単一神経活動と筋活動を記録した。さらに高速ビデオカメラを用いて、記録中のサルの歩容を側方から撮影した。記録後には、記録された神経細胞への体性感覚入力と記録部位に対する皮質内微小電気刺激の効果を確認した。当日の実験終了時には記録電極を脳内から抜去して、翌日の実験に備えた。

補足運動野からの記録実験に際しても同様の手法を用いて慢性記録実験を行った。

(3) オフラインでのデータ解析では、電気生理学的データに同期して録画されたビデオ画像から着地相と遊脚相を決定した。次いで歩行周期（着地相+遊脚相）に伴う修飾様式を可視化するために、筋活動については整流化後に加算平均し、神経細胞活動については発射頻度ヒストグラムを作成した。そして姿勢制御負荷の程度が異なる二つの歩行様式（四足歩行と二足歩行）間における異なりに着目しながら、歩行中に同時記録された筋活動と神経細胞活動の修飾様式を比較した。

4. 研究成果

流れベルトの上を無拘束の状態でも四足歩行と二足歩行を交互に行うニホンザルの大脳皮質において、一次運動野の体幹・下肢領域からからは97個の、補足運動野からは19

個の単一神経細胞活動を記録した。また体幹・四肢からは延べ16個の筋群から筋電図を記録した。得られた結果は以下の3点に要約される。

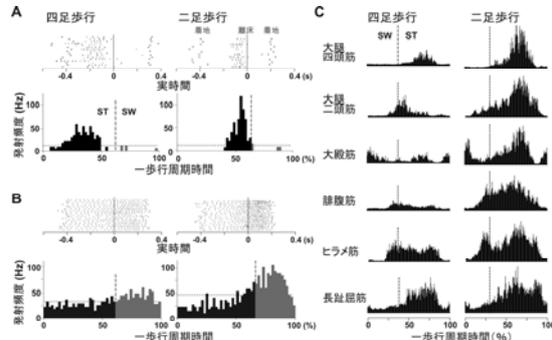


図2 歩行中に記録された一次運動野・下肢領域の単一神経細胞活動(A, B)と下肢筋活動(C)。SW:遊脚相, ST:着地相。

- (1) 四足歩行中の体幹・下肢筋群は、歩行周期に一致する相動的活動を示した（図2-C）。サルが歩容を四足から二足に変換すると、それらの相動的活動は振幅・期間ともに増加した。特に体幹筋群ではその傾向が著しく、相動的活動に持続的活動が重畳した。二足歩行中に観察された相動的筋活動の殆どのピークは、一脚支持期に一致した。
- (2) 一次運動野から記録された神経細胞（n=97）の殆どは、四足歩行中に課題関連活動を示した。その中では相動的に活動したものの（73%, 図2-A）が最も多く、相動/持続的に活動する細胞（19%, 図2-B）も認められた。持続的に活動する細胞（6%）は少なかった。歩容が二足へ変換されてもその活動様式はほぼ細胞ごとに維持された（相動的：67%, 相動/持続的：24%, 持続的：5%）。二足歩行中に観察された相動的活動では、その振幅は四足歩行に比べて有意に増大したが、期間の延長は認められなかった。加えてそれらのピークの時期は、あたかも一脚支持期を避けるように、一歩行周期内で他の期間に分布した。
- (3) 補足運動野から記録された細胞（n=19）

では、その多く（68%）が四足歩行中に課題関連活動を示したが、示さない細胞（32%）もあった。四足歩行中に課題関連活動を示した細胞の中で相動的活動を示したものの（16%）は少なく、多くが相動／持続的（26%）または持続的活動（26%）を示した。歩容が二足へ変換されるとそれらの活動様式を変化させる細胞も多く、殆どが持続的成分を伴う活動を示した（律動的：5%，相動／持続的：42%，持続的：32%）。また四足と二足の双方の歩容に対して課題関連活動を示さなかった細胞の中には、頭頸部の運動に際してバースト様に活動する細胞（16%）が含まれた。

以上の結果は、大脳基底核と運動ループを構成する一次運動野と補足運動野が歩行制御の異なる側面を担うことを示唆しており、一次運動野は下肢運動の基となる脊髄神経回路網の律動的活動を一步毎にオン・ラインで修飾し、補足運動野は体幹姿勢あるいは体幹・下肢の協調的運動に関与する皮質下機構の活動を修飾すると考えられる。サルの皮質運動領野に備わるこれらの歩行制御機能は、大脳の機能が最も分化するヒトの二足歩行でより重要な役割を果たすと推察され、前頭葉性歩行障害の病態を説明し得る神経基盤として提出できる。

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2件)

(1) Hosoido T., Mori F., Kiyoto K., Takagi T., Samo Y., Goto M., Nakajima K. and Mada N. Qualitative comparison between rats and humans in quadrupedal and bipedal locomotion. J. Behav. Brain Sci. 査読有 3: 137-149, 2013.

DOI: 10.4236/jbbs.2013.31013

(2) Hosoido T., Goto M., Sano Y., Mori F., Nakajima K., Morita F. and Wada N. Hoffmann reflex in a rat bipedal walking model.

Neurosci. Lett. 査読有 505(3): 263-267, 2011.

DOI: 10.1016/j.neulet.2011.10.035

[学会発表] (計6件, うち招待講演2件)

① 中隣克己, 森大志, 村田哲, 稲瀬正彦. トレッドミル上の歩行運動に関連したサル一次運動野の皮質脊髄路細胞活動および他の神経細胞活動. 第90回日本生理学会大会, 2013年3月27日, タワーホール船堀, 東京.

② 中隣克己, 森大志, 村田哲, 稲瀬正彦. サル一次運動野の皮質脊髄路細胞および他の神経細胞におけるトレッドミル歩行中の活動様式. 第89回日本生理学会大会, 2012年3月31日, 松本市総合体育館, 松本市.

③ 中隣克己. トレッドミル歩行に関連したサル一次運動野の神経細胞活動. 京都大学霊長類研究所共同利用研究会(招待講演), 2012年3月17日, 京都大学霊長類研究所, 犬山市.

④ 中隣克己. 霊長類の歩行運動における大脳の役割. 身体性情報学研究会シンポジウム(招待講演), 2012年3月10日, 大阪大学, 大阪市.

⑤ 大島裕子, 中隣克己, 青井伸也, 船戸徹郎, 富田望, 土屋和雄. ニホンザル歩行時の筋電と運動の解析. 第24回自律分散システム・シンポジウム pp. 145-150 (査読有), 2012年1月28日, 神戸ファッションマート, 神戸市.

⑥ 中隣克己, 森大志, 村田哲, 稲瀬正彦. 歩行中のサル一次運動野の神経細胞活動と後肢筋活動の比較. 第34回日本神経科学大会, 2011年9月16日, パシフィコ横浜, 横浜市.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中隣 克己 (NAKAJIMA KATSUMI)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号: 60270485

(2) 研究分担者

なし

(3) 研究連携者

なし