

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 18 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26242041

研究課題名(和文) 固視微動および立位姿勢動揺とその神経症候に基づく姿勢保持の神経制御理論の再構築

研究課題名(英文) Neural control mechanisms during gaze and posture in health and disease

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) 34,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、静止立位姿勢、定常二足歩行、および眼球姿勢の保持・安定化の神経メカニズム、およびパーキンソン病に起因する姿勢の不安定化のメカニズムを明らかにすることを目指した。具体的には、姿勢動揺、歩行周期変動、および固視微動に注目し、それらが長期相関性や非ガウス性などの特徴を持つ運動ゆらぎであることを示した。さらに、これらの運動ゆらぎを再現する神経・筋骨格系モデルを用いた構成論的解析を行った。その結果、脳神経系は制御対象の機械力学的不安定性を巧みに利用した間欠的制御により、姿勢を安定化していること、および制御の間欠性の欠如が、パーキンソン病患者における姿勢不安定化の一因であることを示唆できた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed at elucidating neural mechanisms for stabilizing quiet stance, bipedal walking, and gaze fixation, as well as dynamical pathomechanism of destabilization of those postural control in patients with Parkinson's disease. To this end, we analyzed postural sway, gait stride variability, and fixational eye movement, and showed that these fluctuations can be characterized by long-range correlation and non-Gaussianity. Moreover, we proposed dynamical system models that could simulate such movement variabilities. Based on those analysis, we suggested that the central nervous system stabilize those steady states by intermittent controllers that exploit unstable dynamics of body and eye ball, and loss of intermittency in the control signals could be one of major causes of postural instability in patients with Parkinson's disease.

研究分野：生体医工学

キーワード：運動制御 計算論的神経科学 姿勢制御 歩行 眼球運動 非線形制御 ゆらぎ パーキンソン病

1. 研究開始当初の背景

静止立位や歩行あるいは固視では、四肢・体幹・頭部や眼球などの身体(部位)の姿勢が平衡位置(歩行の場合は周期的に変動する状態)に保持される。これらの姿勢保持は、機械力学系としての身体あるいは眼球を制御対象とした、脳神経系による最も単純な運動制御系であると同時に、より複雑な身体運動の基盤である。脳神経疾患に起因するこれらの運動機能の障害は、患者のADL(日常生活動作の満足度)およびQoL(生活の質)を著しく低下させる。固視や立位姿勢保持の神経制御メカニズムは、制御対象に対する拮抗筋のバランス制御あるいはスティッフネス制御の問題として既に解明済みという印象があるかもしれない。それにも関わらず、本研究では、システム数理科学・神経科学・臨床神経内科学の共同研究体制により、古典的な生体運動制御理論を批判的に再考し、姿勢保持の神経制御理論の再構築を目指す。姿勢保持機能の発現・障害メカニズムの解明は、現在でも、脳科学、臨床医学および工学の魅力のかつ重要な研究課題である。

申請者らは、健常者およびパーキンソン病患者の運動計測と数理モデル化を通じて、近年、ヒト静止立位姿勢の間欠制御仮説を提案するに至った。間欠制御は、神経制御が無い状況における制御対象(純粹身体機械力学系)が示すサドル型不安定ダイナミクスの特性に基つき、神経フィードバック制御(能動的筋張力生成)の停止と再開を適切なタイミングで間欠的・バースト的に繰り返すメカニズムであり、姿勢(運動中の関節)の柔軟性を保ちつつ、制御対象の平衡姿勢をロバストに有界安定化できる。平衡姿勢(力学系の平衡状態)を漸近安定化する古典的安定化制御とは異なり、間欠制御による有界安定化では、状態点の変動(変動を支配する系の動力学構造)が状態点を平衡状態近傍に留める。

2. 研究の目的

本研究は、直立静止立位姿勢、1次元レール上の台車倒立振子のバランス制御課題、定常二足歩行における体幹姿勢の保持、および固視における眼球の姿勢保持にまで対象を拡張し、これらの運動における姿勢安定化制御の神経メカニズムの仮説としての間欠制御の妥当性を検証し、新しい理論体系を構築することを目的とする。

さらに、運動障害を引き起こす神経疾患であるパーキンソン病に注目し、パーキンソン病患者における姿勢の不安定化は、姿勢制御における間欠性の欠如がその主要な要因の一つである可能性を探求する。

3. 研究の方法

(1)姿勢動揺、倒立振子バランス課題、歩行サイクル変動、固視微動の計測とその時系列データ解析

・姿勢動揺：静止立位姿勢は、ほぼ鉛直上向

きの姿勢の周辺で微小な変動を示す(姿勢動揺)。ここでは、若年健常者、高齢健常者、およびパーキンソン病患者に対して、姿勢動揺に伴う足圧中心点(CoP)、腰および足関節角の変動を、床反力計とモーションキャプチャを用いて計測した。また、若年健常者に対しては、通常の開眼静止立位に加え、CoPの前後方向の変動に同期的して、CoPと同相あるいは逆相で床面が前後方向に移動する立位環境(同相床移動条件、逆相床移動条件)も設定し、その際の姿勢動揺および脳波を計測した。

・倒立振子バランス課題：台車上の倒立振子を、台車を左右に1次元的に移動させることで鉛直上向きに安定化する自動制御は、フィードバック制御に関する初歩的課題であるが、台車の移動をヒト被験者が行う際には、十分な練習(運動学習)が必要である。また、学習後のスキルのある被験者であっても、倒立振子の姿勢は微小に変動する。この運動ゆらぎがヒト静止立位と類似の特性を示す可能性がある。そこで、振子と台車の運動ゆらぎを計測した。

・定常歩行(一定速度でほぼ直線的な歩行路を歩行し続ける状況)におけるストライド時間間隔は、 $1/f$ 様の長期相関を示すこと、およびパーキンソン病患者ではこの長期相関が喪失することが知られている。ここでは、この特性を我々自身で検証するために、靴につけた加速度センサーを用いて、定常歩行時のストライド時間間隔の変動を計測した。

・固視微動(ドリフト成分とマイクロサッケード成分)を、高速アイトラッカーシステムを用いて計測した。特に、固視点が被験者正面のみならず、正面から左右にずれた固視点である場合に対しても行った。

・時系列データ解析：上記の様々な対して得られた運動ゆらぎの時系列データを、時間領域、周波数領域における様々な方法で解析した。特に、長期相関を持つ時系列のパワースペクトルあるいはDetrended Fluctuation Analysis (DFA)等に現れるべき乗則(スケールリング指数)や、運動ゆらぎ加速度の振幅分布に見られる非ガウス性のゆらぎの定量化に注目した解析を行った。

(2)数理モデルの構築と解析

上記の様々な実験から得られた運動ゆらぎを定量的に再現する神経系-機械力学系の数理モデルを構成論的に構築し、そのモデルが示す運動ゆらぎを、実データと同様の方法で解析した。特に、神経制御器として、従来の姿勢制御仮説に基づいて仮定される持続フィードバック制御器(持続制御モデル)と、我々が提唱する間欠フィードバック制御器(間欠制御モデル)を構築し、両モデルの動態を、数学的および数値シミュレーションによって明らかにし、シミュレーションによって得られた運動ゆらぎの特性を、両モデル間、およびヒト実験で観測されたと比較するこ

とで、間欠制御仮説の妥当性を検証した。

4. 研究成果

以下では、現時点で論文発表に向けて準備中の内容も含め、3年間の研究成果をまとめる。尚、論文準備中の成果に関しては、具体的な説明は省略させていただきます。

(1) 姿勢動揺、倒立振り子バランス課題、歩行サイクル変動、固視微動の変動特性

これらの運動ゆらぎが長期相関を示すことが明らかになった。固視微動、およびそれに含まれるドリフト成分の Diffusion Plot (図1) から分かるように、固視微動からマイクロサッケードをとり除いたドリフト成分のハースト指数は1に近く、 $1/f$ ノイズ様のフラクタル性をもつことが分かる。

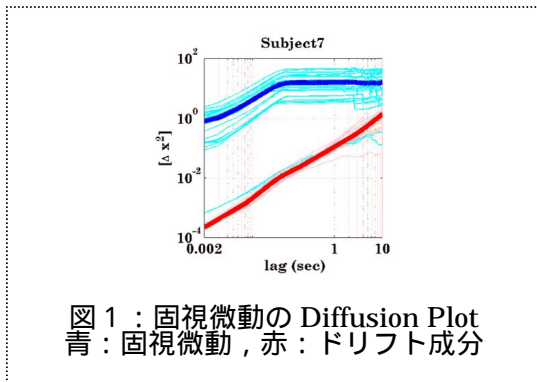


図1：固視微動の Diffusion Plot
青：固視微動，赤：ドリフト成分

また、若年健常者と姿勢障害のあるパーキンソン病患者の姿勢動揺を DF によって解析した結果、若年健常者は低周波（大きな時間スケール）において明確な長期相関を示すが、パーキンソン病患者ではそれが喪失していることが示唆された（図2）。特に、若年健常者が示す長期相関は、被験者に依らず普遍的に観測される性質であることが明らかになった。

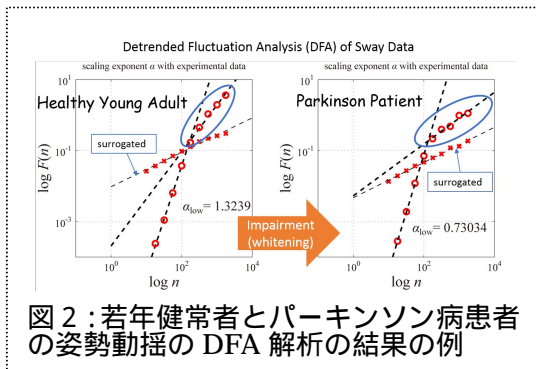


図2：若年健常者とパーキンソン病患者の姿勢動揺の DFA 解析の結果の例

さらに、適切な立位条件下におけるヒト静止立位時の姿勢ゆらぎ（図3）、バランス課題のスキルを獲得した被験者による倒立振り子の変動（図4）に関しては、長期相関に加え、運動の加速度の振幅分布が非ガウス性を示すことが示された。

(2) 数理モデルの構築と解析

様々な実験から得られた運動データの解析

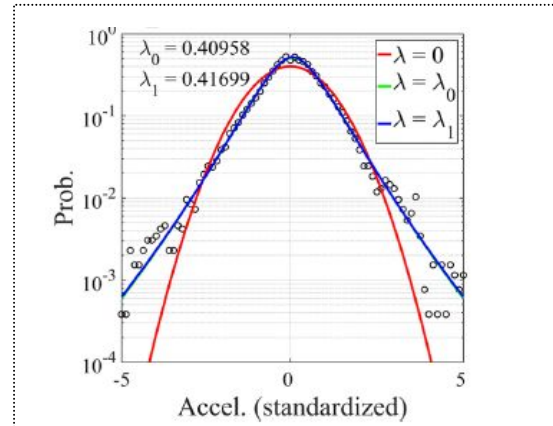


図3：適切な立位条件下におけるヒト静止立位時姿勢変動（股関節角加速度）の非ガウス性ゆらぎ

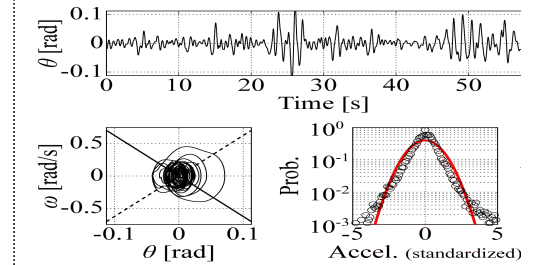


図4：倒立振り子課題における振子の運動（上・左パネル）と加速度の確率密度関数（右パネル）の例

から、姿勢保持に伴う運動ゆらぎは長期相関（フラクタル性）や非ガウス性をもつことが示唆された。これらの特性が、各系の制御対象である機械力学系の姿勢が間欠制御器によって安定化されている可能性を探った。そのために、定常二足歩行、倒立振り子バランス課題、床面が移動する条件下における静止立位、および固視微動する眼球の機械力学をモデル化し、それらの姿勢（あるいは周期的歩行運動）を持続制御器および間欠制御器によって安定化・保持するような制御モデルを構築した。各モデルに対して、制御パラメータ空間における安定領域と不安定化の条件を明らかにすると共に、数値シミュレーションによって、ノイズ存在下におけるモデルの姿勢変動を実験データと同様に解析した。

これらの解析の結果、持続制御で安定化されたモデルの運動ゆらぎが、フラクタル性（長期相関）や非ガウス性を示すことはないが（非常に特殊な条件を除く）、間欠制御によって安定化されたモデルの運動揺らぎは、幅広いパラメータ領域でフラクタル性（長期相関）や非ガウス性を示すことが明らかになった。特に、フラクタル性（長期相関）や非ガウス性は、制御パラメータを安定領域と不安定領域の境界に近い値に設定した場合に発生するある種の臨界現象として生成される傾向があることが明らかになった。このことは、パーキンソン病患者の運動ゆらぎにおけるフラクタル性や非ガウス性の消失は、制御から間欠性が欠如したことを反映していることを示唆している。

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 15 件)

K Matsuda, Y Suzuki, N Yoshikawa, T Yamamoto, K Kiyono, T Tanahashi, T Endo, K Fukada, K Nomura, S Sakoda, T Nomura, Postural flexibility during quiet standing in healthy elderly and patients with Parkinson's disease, *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 7590632, 2016, pp. 29-32

Y Suzuki, H Morimoto, K Kiyono, P Morasso, T Nomura, Dynamic determinants of the uncontrolled manifold during human quiet stance, *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 2016, 618

F Mori, K Okada, T Nomura, Y Kobayashi, The pedunculopontine tegmental nucleus as a motor and cognitive interface between the cerebellum and basal ganglia, *Frontiers in Neuroanatomy* 10, 2016, 109

N Yoshikawa, Y Suzuki, K Kiyono, T Nomura, Intermittent feedback control strategy for stabilizing inverted pendulum on manually controlled cart as analogy to human stick balancing, *Frontiers in Computational Neuroscience*, 10, 2016, 34

C Fu, Y Suzuki, K Kiyono, T Nomura, A Model of Gait Cycle Variability During Human Walking, *Advances in Cognitive Neurodynamics* (V), 2016, 79-84

T Yamamoto, CE Smith, Y Suzuki, K Kiyono, T Tanahashi, S Sakoda, P Morasso, T Nomura, Universal and individual characteristics of postural sway during quiet standing in healthy young adults, *Physiological Reports* 3 (3), 2015, e12329

野村泰伸, 鈴木康之, 清野健, 付春江, 吉川直也, 佐古田三郎, 安定かつ柔軟なヒト直立姿勢の神経制御仮説, *バイオメカニズム学会誌*, Vol. 39, No. 4, 2015, pp.185-195

P Morasso, M Casadio, D De Santis, T Nomura, F Rea, J Zenzeri, Stabilization strategies for unstable dynamics, *Journal of Electromyography and Kinesiology* 24

(6), 2014, 803-814

C Fu, Y Suzuki, K Kiyono, P Morasso, T Nomura, An intermittent control model of flexible human gait using a stable manifold of saddle-type unstable limit cycle dynamics, *Journal of the Royal Society Interface* 11(101), 2014, 20140958

[学会発表](計 18 件)

T Nomura, Stability and flexibility during human motor control, 5th International Conference on Cognitive Neurodynamics, 2015 年 6 月 5 日, 海口市(中国)

T Nomura, Stability vs variability of human bipedal standing and walking, 24th Annual Computational Neuroscience Meeting, 2015 年 7 月 20 日, Prague (チェコ共和国)

野村泰伸, 立位歩行運動における optimal motor variability, 2015 年, 長良川国際会議場(岐阜市)

[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]

該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

野村 泰伸(NOMURA, Taishin)

研究者番号: 50283734

大阪大学・大学院基礎工学研究科・教授

(2)研究分担者

佐古田 三郎(SAKODA, Saburo)

研究者番号: 00178625

独立行政法人国立病院機構刀根山病院(臨床研究部)・独立行政法人国立病院機構

刀根山病院・病院長

(3)分担研究者

望月 秀樹(MOCHIZUKI, Hideki)

研究者番号: 90230044

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

(4)分担研究者

清野 健(KIYONO, Ken)

研究者番号: 40434071

大阪大学・大学院基礎工学研究科・准教授

(5)分担研究者

小林 康(KOBAYASHI, Yasushi)

研究者番号: 60311198

大阪大学・大学院生命機能研究科・准教授

(6)分担研究者

鈴木 康之(SUZUKI, Yasuyuki)

研究者番号: 30631874

大阪大学・大学院基礎工学研究科・助教