

学 位 論 文 の 要 旨

学位の種類	博 士	氏 名	高 橋 未 来
<p style="text-align: center;">学 位 論 文 題 目</p> <p style="text-align: center;">Preceding postural control in forelimb reaching movements in the cat (ネコの前肢リーチング運動における先行性姿勢制御)</p> <p style="text-align: center;">共 著 者 名</p> <p style="text-align: center;">中 島 敏、高草木 薫</p> <p style="text-align: center;">Frontiers in systems neuroscience (令和3年12月2日受理、印刷中)</p> <p style="text-align: center;">研 究 目 的</p> <p>随意運動にはこれに最適な姿勢制御が先行し、運動時ならびに運動終了後の姿勢の安定に寄与する(引用論文1、2)。動作に伴って身体と環境の関係は絶えず変化するため、この先行性姿勢制御(Preceding postural control; PPC)には、身体と環境の変化を予測する高次脳機能の働きが重要な鍵を握る。しかし、動作に最適な姿勢制御が、どのような予測情報に基づいて、どの力学的パラメータに反映されているのか?を解明した研究は存在しない。この先行性姿勢制御は、二足で姿勢を維持するだけでなく、ネコ等の四足動物でも同等に発現することが知られている。そこで我々は、この高次脳機能に依存する姿勢制御の神経機構を解明するため、実験動物としてネコを用いることにした。そして本研究では①PPCはどのように動作中及び動作後の安定姿勢を保証するのか?即ちこれは姿勢変化のどのパラメータに反映されているのか?②このパラメータは身体と環境変化に対してどのように変化するのか?③PPCの最適性はどのように生成されるのか?の3点を明らかにしようと試みた。</p> <p style="text-align: center;">材 料 ・ 方 法</p> <p>・ 標本動物</p> <p>3頭の成ネコ(雑種、2.2-2.4kg)を用いた。4枚の床反力計上で立位姿勢を保ち、前方の標的への前肢リーチング運動を行うようにトレーニングを行った。</p> <p>・ 実験セットアップ</p> <p>各肢に生じる床反力から算出される圧力中心(Center of vertical pressure, CV P)を姿勢変化の指標とした。標的としてネコの前方に設置したシリンジ(径30 mm)にエサを投入し、標準での位置は前肢からの距離240 mm、左右正中、高さは150 mm(ネコの肩とほぼ同じ高さ)とした。標的-運動主体関係に依存する姿勢変化を観察するため、標的を左右に50 mm(Left-Center-Right)、前後に20 mm(Front-Mid-Back)ずつ移動させ、計9条件で課題を行った。前肢標的到達はタッチセンサーで感知した。</p>			

・記録とパラメータ

前肢リーチング運動は「Stabilizing posture」「Onset」「Paw lift」「Target reach」の4段階で構成された。最初の「Stabilizing posture」でネコはエサを標的として注意を向け安定した姿勢を維持し、続く「Onset」で、ネコの姿勢変化が開始した。「Onset」の瞬間はリーチング前肢の床反力の減少開始時とした。3番目の「Paw lift」はリーチング前肢の床反力がゼロになり、前肢が離床する瞬間であった。続いて前肢挙上とリーチング動作が起こり、標的に到達し（Target reach）一連の運動が終了した。本研究では「Onset」「Paw lift」「Target reach」の3つの瞬間のCVP（ CVP_{onset} 、 CVP_{lift} 、 CVP_{reach} ）を解析した。また動作開始に先行する「Onset」から「Paw lift」までをPPCのフェイズとし、その時間をPostural time（Pt）、その間のCVP移動距離をPostural distance（Pd）、CVP移動の速さをPostural CVP speed（ Pd/Pt ；P-CVPs）とした。「Paw lift」から「Target reach」までをリーチング動作のフェイズとし、その時間をMovement time（Mt）、その間のCVP移動距離をMovement distance（Md）、CVPの移動の速さをMovement CVP speed（ Md/Mt ；M-CVPs）とした。各瞬間のCVPの分布は95%信頼区間楕円で可視化した。

成 績

・動作開始時のCVPは動作終了時のCVPを予測し実現していた。

姿勢変化開始時の CVP_{onset} は前後左右の中央付近に分布した。続くPPCのフェイズで CVP_{lift} まで右側へ20・35mm移動し（Pd）、それに要する時間Ptは0.2・0.3sであった。続くリーチング動作での CVP_{lift} から CVP_{reach} へのCVP移動（Md）は5mm未満で、要する時間Mtは0.15・0.2sであった。 CVP_{lift} と CVP_{reach} の95%信頼区間は重なり、 CVP_{lift} が CVP_{reach} の95%信頼区間内に存在する割合（Matching score）はいずれのネコでも80%を超えていた。これはPPCが動作終了時（Target reach）の姿勢を動作開始前（Paw lift）にすでに実現していることを示唆する。

・標的位置により姿勢制御のパラメータは変化した。

次に標的条件を変化させた際の各パラメータの変化を評価した。典型例としてCat 2における、標的までの距離が短く、方向が左[Front, Left, 以下FL]と、距離が遠く、方向が右[Back, Right, 以下BR]の両条件における各パラメータの比較を以下に示す。PPCのパラメータは、Pdは条件FLで長く（ $p<0.01$ ）P-CVPsは速かった（ $p<0.001$ ）が、Ptには差が無かった（ $p=0.23$ ）。リーチング動作のパラメータは、Mdは条件FLで小さく（ $p<0.01$ ）、Mtは短く（ $p<0.001$ ）、M-CVPsは速かった（ $p<0.001$ ）。また、Matching scoreはFLで86%であったのに対しBRでは46%だった。

また、CVP分布も標的条件により変化した。3頭に共通して、標的の方向をCenterに固定し、距離をFrontからBackへ変化させると、 CVP_{lift} および CVP_{reach} が前方へ有意に移動し、標的の距離をFrontとして方向をLeftからRightへ変化させると、 CVP_{lift} および CVP_{reach} は右方へ有意に移動した。

・最適な標的・運動主体関係の関係が存在した。

PPCに関連するパラメータは9つの標的条件によって多様に変化した。3頭に共通

するパターンが存在した。Matching scoreはいずれのネコでも条件FLで85%を超えていた（Cat 1; 89%, Cat 2; 86%, Cat 3; 85%）一方で、条件BRでは小さかった（Cat 1; 78%, Cat 2; 46%, Cat 3; 73%）。そして、いずれのネコにおいても、MdおよびMtはFLで最小となっていた。これは、CVP_{lift}がCVP_{reach}をよく反映しMtが小さくなる時、いずれのネコにとっても最適な標的・運動主体関係を示すと考えられる。

・最適性に関連するPPCのパラメータ

PPCとリーチング動作中のパラメータの9つの標的条件における平均値同士での相関分析を行うと、PPCのCVP移動の速さであるP・CVPsと、動作時間のパラメータであるMtが3頭で共通して有意な負の相関を示した（Cat 1; $r = -0.67$, $p=0.048$; Cat 2; $r = -0.98$, $p<0.001$; Cat 3; $r = -0.681$, $p=0.043$ ）。

考 案

いずれのネコにおいても、PPCにおけるCVP移動距離（Pd）に比較してリーチング動作中の移動距離（Md）は小さく、CVP_{lift}とCVP_{reach}の分布は重なっていた。これは、PPCは動作終了時の姿勢を予測し、動作開始前にあらかじめ提供をすることで、安定した動作の遂行に寄与すると考えられる。さらに、標的位置を変化させることに伴って、CVP分布のみならずPPCの時空間パラメータが変化した。したがって、PPCは身体と環境の相互作用に応じて、随意運動中の姿勢変化を予測し安定化する運動プログラムによって生成され则认为られ、前肢リーチング動作そのもののみならず、PPCも高次脳機能を必要とする視覚運動処理によって実現されることを示唆する。

3頭のネコに共通して、CVP_{lift}がCVP_{reach}をよく反映し、かつMdが最も小さくなる条件でMtも小さくなっていた。これは、Mdが大きくなる条件では動作中にも姿勢制御を行う必要性から、視覚運動制御を行う中枢基盤に負担がかかっていることを示唆し、逆に最小となる条件で、最適な標的・運動主体関係のもとで運動が行われたと考えられる。

P・CVPsはMtと負の相関関係を示し、遂行すべき動作の速度もまたPPCにコードされていることを示唆している。これはパーキンソン病や脳血管障害患者において、立位時での上肢動作に先行するCVP移動速度低下を認めたとする先行研究（引用文献3）と整合性を持つ。本研究で得られた各パラメータは、これらの病態における姿勢安定性の評価や転倒予測などに活用できる可能性がある。

PPCの実現には、感覚情報を統合し、空間と自己身体認知に関わる頭頂連合野が重要な役割を持つと考えられる。最近、我々は頭頂連合野にGABA作動薬であるムシモールを注入し、リーチング動作のみならずPPCにも変化が起こることを観察した。今後、今回得られたパラメータを指標として、高次脳機能に依存する姿勢制御を実現する神経基盤のさらなる解明を試みる。

結 論

ネコ前肢リーチング運動において、PPCは動作終了時の姿勢を予測し動作開始前に提供することで姿勢の安定性を担保し、その最適性は動作のパフォーマンスに反映された。リーチング動作のみならず、先行性姿勢制御も視覚運動プロセスに基づく運動プログラムにより実行されていると結論付ける。

引用文献

引用文献 1)

Horak, F. B. (2006). Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age and Ageing* 35, ii7–ii11. doi:10.1093/ageing/afl077.

引用文献 2)

Massion, J. (1992). Movement, posture and equilibrium: Interaction and coordination. *Progress in Neurobiology* 38, 35–56. doi:10.1016/0301-0082(92)90034-C.

引用文献 3)

Porter, S., Dalton, C., and Nantel, J. (2016). Postural Instability in the ML Direction in Individuals with Parkinson's Disease Before, During and when Recovering from a Forward Reach. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 6. doi:10.4172/2161-0460.1000267.

参考文献

1)

Schepens, B., and Drew, T. (2003). Strategies for the Integration of Posture and Movement During Reaching in the Cat. *Journal of Neurophysiology* 90, 3066–3086. doi:10.1152/jn.00339.2003.

2)

Bancroft, M. J., and Day, B. L. (2016). The Throw-and-Catch Model of Human Gait: Evidence from Coupling of Pre-Step Postural Activity and Step Location. *Frontiers in Human Neuroscience* 10. doi:10.3389/fnhum.2016.00635.




3)

Takakusaki, K. (2017). Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *Journal of Movement Disorders* 10, 1–17. doi:10.14802/jmd.16062.

4)

Takahashi, M., Nakajima, T., Miyagishi, S., Obara, K., Chiba, R., Drew, T., and Takakusaki, K. (2019b). Role of parietal cortex involved in postural control during forelimb reaching in the cat [Conference presentation]. The 29th Annual Meeting of the Society for the Neural Control of Movement, Toyama, Japan. Abstract available in <https://ncm-society.org/wp-content/uploads/2019/04/NCM-Poster-Abstract-Book.pdf>, [Accessed September 28, 2021]

学位論文の審査結果の要旨

報 告 番 号	第 号		
学 位 の 種 類	博士(医学)	氏 名	高橋 未来
審査委員長 <u>吉田 成孝</u>  審査委員 <u>大田 哲生</u>  審査委員 <u>小下 淳</u> 			
学 位 論 文 題 目			
Preceding postural control in forelimb reaching movements in the cat ネコ前肢リーチング運動における先行性姿勢制御 掲載雑誌：Frontiers in Systems Neuroscience			
<p>(本論文が評価される点及び審査結果を600字から800字以内で簡潔に記載すること。)</p> <p>運動が生じる際に姿勢を保つために、あらかじめ重心移動などの姿勢制御を行うことは姿勢を保ち、転倒などを予防するためにも重要である。また、このような先行性姿勢制御は体からの情報と環境からの情報を統合する高次脳機能が欠かせない。学位申請者らは、この高次脳機能を解析する糸口として、ネコを用いて前肢リーチング運動が生じる際にどのような重心移動が先行して生じるかを解析した。</p> <p>本学動物実験委員会の承認下で動物愛護に留意してネコを用いて実験を行っている。実験装置の使用も適正で、実験方法は適切である。</p> <p>学位申請者らはリーチング運動に先行する重心移動を定量的に測定することに成功し、運動の大きさに応じて重心移動の量も変化をすることと先行性姿勢制御の正確性が運動の大きさによって異なることを見出した。このような観点からの研究は先行研究にない独創的なものであり、解析法も独自のもので、画期的な結果を導き出すことに成功した。</p> <p>ヒトにおいて、高次脳機能障害を伴う神経変性疾患などでは、歩行時に転倒して重篤な障害を来すことがある。しかし、どのような機序で転倒が生じるかについて高次脳機能からの解析はこれまでなされてきていなかった。今回の研究は、この解析に道を開くものであり医学的な意義は大きい。</p> <p>論文は適切に構成され、十分な考察も行われている。</p> <p>学位申請者は審査委員の試問にも適切に回答し、十分な学力があることが示された。</p> <p>以上より、この論文は博士（医学）の学位論文として認めるに値すると判断した。</p>			