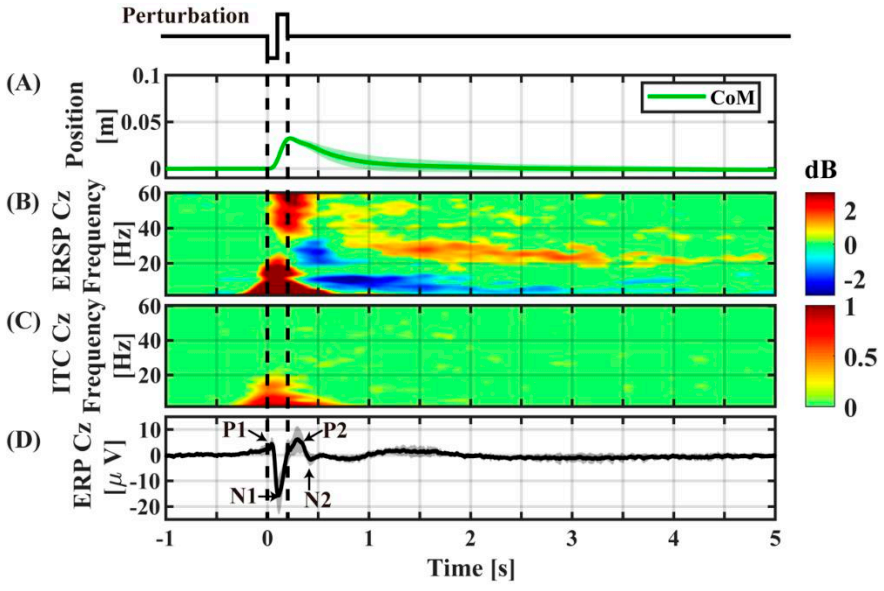
91　ヒト立位姿勢制御の脳内メカニズムの解明	野村　泰伸

【目的】ヒト立位姿勢は、ふくらはぎの抗重力筋の持続的活動と伸張反射に因る足関節の高剛性によって安定化されると考えられてきた。10 年前、我々はこの定説と対立する間欠制御仮説を提案した。ここ数年、生体情報学分野の複数の研究者、および我々の研究グループによって、新仮説モデルと静止立位姿勢動揺データをデータ同化する試みがなされ、定説よりも我々の新仮説モデルの方が、データ当てはめの精度（モデルのデータ説明能力）が格段に高いことが示されつつある。また、神経内科分野の権威ある雑誌 BRAIN に、パーキンソン病患者に対する深部脳刺激が姿勢機能に与える影響の評価には、我々が提唱する間欠制御モデルの制御パラメータ値を動的バイオマーカーとして用いるべきであるという記事が掲載された。このように、今後は間欠制御仮説が立位姿勢制御メカニズムの定説として定着することが予想される。そこで、本研究では、立位姿勢のバイオメカニクス計測に加え、姿勢の神経制御に関わる脳活動（脳波）を計測し、立位姿勢の間欠制御仮説の脳内メカニズムの解明を目指した。随意的運動の終了後や運動実行抑制時に現れる脳波ベータ帯域の同期現象（β リバウンド）の機能的意味の解明は上肢の運動関連脳波研究の主要な課題の一つであるが、自動運動である立位姿勢制御に対する関連研究はほとんどなされていない。そこで、本研究では、インパルス的床面移動外乱に対する立位姿勢応答とそれに伴う脳波・筋電図応答を計測し、β リバウンドに対応する脳波応答の存在を示し、それが姿勢制御に対して果たす役割に迫った。特に、間欠制御に基づく立位姿勢制御モデルに当該外乱を加えたコンピュータシミュレーションにおいて、立位姿勢応答に長潜時（1 秒以上）で、かつ長時間（数秒間）に渡って発生する間欠的フィードバック制御のスイッチをオフにする現象が、能動的な姿勢への介入を伴わない姿勢の直立性の能動的モニタリング機能を反映したβ リバウンドとして出現するという仮説を立て、その検証を目指した。

【方法】9 名の若年健常者から、床面摂動に対する姿勢応答、および脳波・筋電図応答を計測し、その動態を解析した。

【結果】すでに知られている摂動後 0.3 秒以下の短潜時で発生する事象関連電位に引き続き、1 秒程度の長潜時で高 β 帯域リバウンドと θ 帯域の脱同調が統計的に優位な振幅で発生すること、および、これらの活動は姿勢の回復が完了する前に始まり、長時間（約 3 秒間）に渡って持続することを示した。また、これらの同期・脱同期活動の発生は、姿勢の間欠的フィードバック制御器のスイッチがオフになる時間帯と一致した。これらの結果は、基本的には身体の受動的機械力学的特性を利用して姿勢の安定化を謀りつつも、必要に応じて適切なタイミングで能動的介入を行えるように、姿勢状態の能動的モニタリングしている脳内状態を反映していることを示唆する。

床面移動外乱に対する立位姿勢応答とそれに伴う脳波 β および θ 帯域の持続的な応答



91. ヒト立位姿勢制御の脳内メカニズムの解明

野村　泰伸

大阪大学 大学院基礎工学研究科 機能創成専攻 生体工学領域 生物工学講座

Key words：立位姿勢制御，脳波，βリバウンド，間欠制御，Go-NoGo タスク

緒　言

ヒト立位姿勢は、ふくらはぎの抗重力筋の持続的活動と伸張反射に因る足関節の高剛性によって安定化されると考えられてきた。10 年前、我々はこの定説と対立する間欠制御仮説を提案した［1，2］。ここ数年、生体情報学分野の複数の研究者、および我々の研究グループによって、新仮説モデルと静止立位姿勢動揺データをデータ同化する試みがなされ、定説よりも我々の新仮説モデルの方が、データ当てはめの精度（モデルのデータ説明能力）が格段に高いことが示されつつある［3，4］。また、神経内科分野の権威ある雑誌 BRAIN に、パーキンソン病患者に対する深部脳刺激が姿勢機能に与える影響の評価には、我々が提唱する間欠制御モデルの制御パラメータ値を動的バイオマーカーとして用いるべきであるという記事が掲載された［5］。このように、今後は間欠制御仮説が立位姿勢制御メカニズムの定説として定着することが予想される。そこで、本研究では、立位姿勢のバイオメカニクス計測に加え、姿勢の神経制御に関わる脳活動（脳波）を計測し、立位姿勢の間欠制御仮説の脳内メカニズムの解明を目指した。随意的運動の終了後や運動実行抑制時に現れる脳波ベータ帯域の同期現象（βリバウンド）の機能的意味の解明は上肢の運動関連脳波研究の主要な課題のひとつであるが［6］、自動運動である立位姿勢制御に対する関連研究はほとんどなされていない［7］。そこで、本研究では、インパルス的床面移動外乱に対する立位姿勢応答とそれに伴う脳波・筋電図応答を計測し、βリバウンドに対応する脳波応答の存在を示し、それが姿勢制御に対して果たす役割に迫った。特に、間欠制御に基づく立位姿勢制御モデルに当該外乱を加えたコンピュータシミュレーションにおいて、立位姿勢応答に長潜時（1 秒以上）で、かつ長時間（数秒間）に渡って発生する間欠的フィードバック制御のスイッチをオフにする現象が、能動的な姿勢への介入を伴わない姿勢の直立性の能動的モニタリング機能を反映したβリバウンドとして出現するという仮説を立て、その検証を目指した。

方　法

1. 理論的背景

はじめに、本研究の背景である姿勢の間欠制御モデル［2］と、床面移動外乱に対するモデルの応答を概説する（詳細は［8］を参照）。ヒト身体をモデル化した倒立二重振子の運動方程式は以下のように表される。

$$\boldsymbol{M}(\boldsymbol{\theta})\ddot{\boldsymbol{\theta}} + \boldsymbol{C}\left(\boldsymbol{\theta}, \dot{\boldsymbol{\theta}}\right) + \boldsymbol{G}(\boldsymbol{\theta}) = \boldsymbol{T}$$

ここで$\boldsymbol{\theta} = (\theta_{\mathrm{a}}, \theta_{\mathrm{h}})^T$は角度ベクトル、 $\boldsymbol{T} = (\tau_a, \tau_h)^T$は関節トルク、$\boldsymbol{M}(\boldsymbol{\theta})$，$\boldsymbol{C}\left(\boldsymbol{\theta}, \dot{\boldsymbol{\theta}}\right)$，$\boldsymbol{G}(\boldsymbol{\theta})$ はそれぞれ慣性行列、遠心力とコリオリ力、重力項を表す。関節トルク$\boldsymbol{T}$は以下のようにモデル化する。

$$\boldsymbol{T} = \boldsymbol{T}^{\mathbf{pass}} + \boldsymbol{T}^{\mathbf{act}} + \boldsymbol{T}^{\mathbf{reflex}} + \boldsymbol{T}^{\mathbf{pert}}$$

ここで、$\boldsymbol{T}^{\mathbf{pass}} = (\tau_{\mathrm{a}}^{\mathrm{pass}}, \tau_{\mathrm{h}}^{\mathrm{pass}})^T$は関節トルクの受動的トルクで以下のようにモデルする。

$$\boldsymbol{T}^{\mathbf{pass}} = \begin{pmatrix} \tau_{\mathrm{a}}^{\mathrm{pass}} \\ \tau_{\mathrm{h}}^{\mathrm{pass}} \end{pmatrix} = -\begin{pmatrix} K_{\mathrm{a}}\theta_{\mathrm{a}} + B_{\mathrm{a}}\dot{\theta}_{\mathrm{a}} \\ K_{\mathrm{h}}\theta_{\mathrm{h}} + B_{\mathrm{h}}\dot{\theta}_{\mathrm{h}} \end{pmatrix}$$

ここでK_{a}とB_{a}は足関節の粘弾性、K_{h}とB_{h}は股関節の粘弾性を表す。間欠制御モデルでは、足関節の受動的トルクのみでは姿勢を安定させることができないと考えられ、したがってK_{a}とB_{a}は小さな値に設定される［2］。

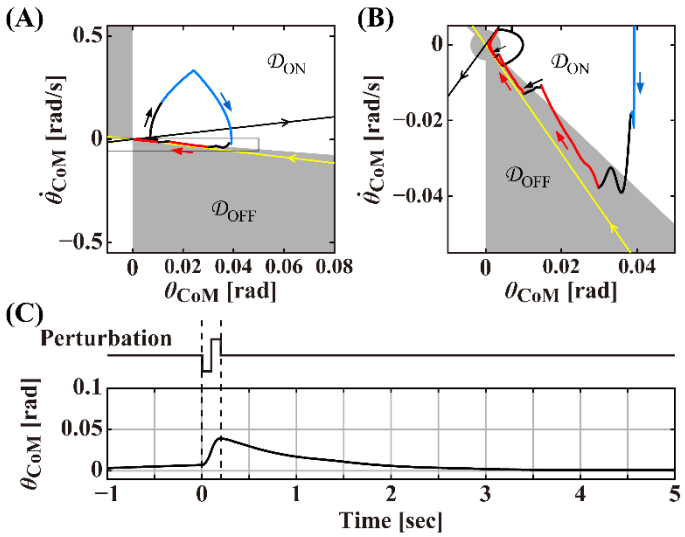


図 1. 倒立二重振子の間欠制御モデルの床面移動外乱に対する応答

A) モデル相平面上のCoM角度、角速度の軌道。

B) Aにおける姿勢応答終盤の軌道の拡大図。灰色領域は能動的トルクがOFFとなるオフ領域 $\mathcal{D}_{\mathrm{OFF}}$。青線は短潜時反射による制御が作用する時間帯の軌道、赤線は能動的トルクがOFFである時間帯の軌道。

C) CoM角度応答の時間波形。

$\boldsymbol{T}^{\mathbf{act}} = (\tau_{\mathrm{a}}^{\mathrm{act}}, \tau_{\mathrm{h}}^{\mathrm{act}})^T$は静止立位状態で姿勢を安定させるための能動的なフィードバックトルクで、ここでは簡単のため足関節にのみ作用するとする。また能動的トルクは中枢神経系によるフィードバック制御であり、神経伝達時間遅れ $\Delta = 0.2$ s の影響を受け、Δ秒前の姿勢状態 $\boldsymbol{\theta}(t-\Delta)$、$\dot{\boldsymbol{\theta}}(t-\Delta)$に依存して$\boldsymbol{T}^{\mathbf{act}} = (\tau_{\mathrm{a}}^{\mathrm{act}}\ 0)^T$は以下のようにモデル化する。

$$\tau_{\mathrm{a}}^{\mathrm{act}}(t) = \begin{cases} 0 & \text{if } (\theta_{\mathrm{CoM}}(t-\Delta), \dot{\theta}_{\mathrm{CoM}}(t-\Delta))^T \in \mathcal{D}_{\mathrm{OFF}} \\ P\theta_{\mathrm{CoM}}(t-\Delta) + D\dot{\theta}_{\mathrm{CoM}}(t-\Delta) & \text{if } (\theta_{\mathrm{CoM}}(t-\Delta), \dot{\theta}_{\mathrm{CoM}}(t-\Delta))^T \in \mathcal{D}_{\mathrm{ON}} \end{cases}$$

能動的トルクは比例・微分ゲインP、Dと CoM の角度θ_{CoM}と角速度$\dot{\theta}_{\mathrm{CoM}}$で定義される。間欠制御モデルでは能動的トルクが常にオンの場合には直立姿勢が不安定となるP、Dが採用され、姿勢の安定化のためには適切なタイミングでのオン・オフの切り替えが重要となる。ここでは能動的フィードバックトルクは姿勢の状態が$\mathcal{D}_{\mathrm{OFF}}$にあるときにオフ、$\mathcal{D}_{\mathrm{ON}}$にあるときにオンに切り替えることで姿勢を安定化させている（図 1A）。$\boldsymbol{T}^{\mathbf{reflex}}$は反射による制御トルクで摂動後の短い時間（$t$=230 ms まで）だけ、足関節にのみ作用するとし、$\boldsymbol{T}^{\mathbf{reflex}} = (\tau_{\mathrm{a}}^{\mathrm{reflex}}\ 0)^T$を次式でモデル化する。

$$\tau_{\mathrm{a}}^{\mathrm{reflex}}(t) = P^{\mathrm{reflex}}\theta_{\mathrm{CoM}}(t-\Delta_{\mathrm{reflex}}) + D^{\mathrm{reflex}}\dot{\theta}_{\mathrm{CoM}}(t-\Delta_{\mathrm{reflex}})$$

ここでΔ_{reflex}＝50 ms で神経伝達遅れΔよりも小さな値とした。また$\boldsymbol{T}^{\mathbf{reflex}}$が作用している間は$\boldsymbol{T}^{\mathbf{act}}$＝0とした。

図 1A は摂動後のモデルの姿勢状態の相平面上での軌道を表しており、図 1B は摂動終盤部分の拡大図である。図中の青色軌道は $\boldsymbol{T}^{\mathbf{reflex}}$ が作用している時間帯を、赤色軌道は能動的トルクがオフになっている時間帯である。この図から、姿勢制御モデルの摂動に対する応答の終盤において、姿勢が直立姿勢状態にゆっくり回復する際に、能動的トルクがオフ（零）になり続けることが分かる。これは、姿勢応答の終盤において、能動的な姿勢への介入を伴わない姿勢の直立性の能動的モニタリングが直立姿勢の安定化に重要な役割を果たしていることを示唆している。本研究の目的は、このような能動的トルクがオフにされている状況における脳活動を明らかにすることである。

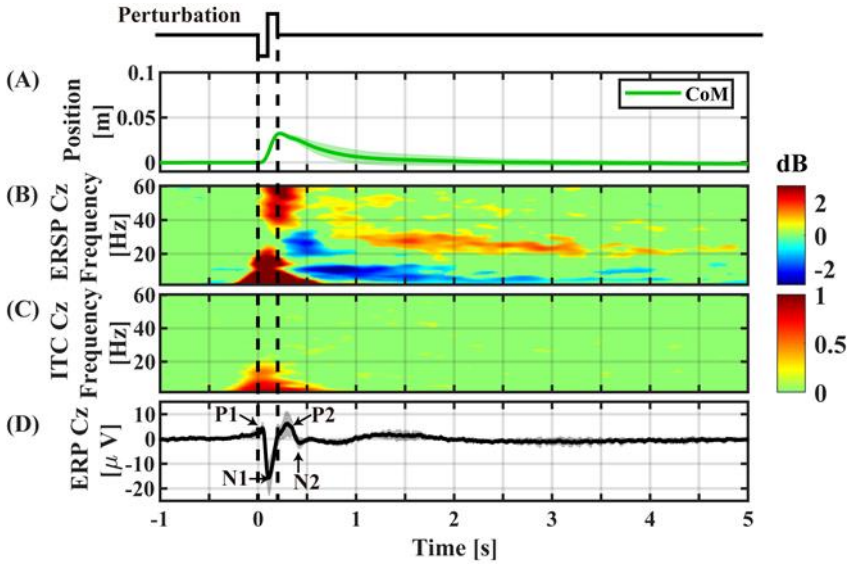


図 2. 摂動の開始を基準とした事象関連平均

A) 姿勢応答（CoM）の前後方向位置の事象関連平均。

B) Cz 電極の ERSP。ブートストラップ法で有意でない値を 0 dB（緑色）にマスクした。

C) Cz 電極の ITC。ブートストラップ法で有意でない値を 0 dB（緑色）にマスクした。

D) Cz 電極の ERP。

2. 計測方法と解析方法

本研究は大阪大学大学院基礎工学研究科の「人を対象とした研究に関する倫理委員会」において承認を受けて実施した。9 名の若年健常者を被験者とし、全員から書面でインフォムードコンセントを取得した。被験者に対して、静止立位条件と摂動条件を各条件 2 回ずつ、計 4 回の計測を行った。静止立位条件では参加者は 7 分間の静止立位を行った。摂動条件においては参加者に対して 4 m/s^{2}で 100 ms 加速し、100 ms 減速する摂動を 20 秒間隔で 20 回与えた。被験者の姿勢キネマティクスを計測するため 3 次元光学モーションキャプチャシステム（SMART-DX、BTS Bioengineering）を用いた。光反射マーカを外踝、大転子、肩峰に貼付し 300 Hz のサンプリング周波数で計測した。また皮質の神経活動を 32 電極のウェアラブル脳波計（eegosports、ANT Neuro）を用いて計測した。脳波計の Ag/AgCl 電極は国際 10/10 系に従って配置された。また CPz 電極をリファレンス、AFz 電極をグラウンドとして 2,048 Hz で計測した。計測中電極の接触抵抗は 20 kΩ以下を維持した。

姿勢状態はヒト身体を上述の倒立二重振子でモデル化し、その姿勢をモーションキャプチャを用いた被験者の姿勢計測データに基づき推定した。特に、時刻 t の全体重心（CoM）の前後方向位置を$x_{\mathrm{CoM}}(t)$として推定した。推定されたx_{CoM}時系列は摂動の開始時刻を基準（t=0）とし、t=−5 秒から t=15 秒の区間を切り出し加算平均した（図 2A）。また、x_{CoM}の変化から CoM 速度を計算し、図 1 に示したモデルの姿勢応答の場合と同様に、姿勢応答軌道を相平面上にプロットした（図 3）。

計測した脳波はハイパスフィルタ、Artifact subspace reconstruction（ASR）、リリファレンシング、独立成分分析を用いた眼電位・筋電位成分を除去等によって、ノイズを取り除いた［8］。ノイズ除去後の脳波時系列を摂動の開始時刻を基準として−5 秒から 15 秒の区間を切り出し加算平均し、事象関連電位を計算した（図 2D）。また摂動の開始時刻を基準に−5 秒から 15 秒の区間を切り出した脳波時系列に wavelet 変換を行い時間周波数領域に変換した後、摂動開始時刻を基準に加算平均を行った。その後摂動前の区間［−5、−1］s のパワーをベースラインとして対数をとることで Event-related spectral perturbation（ERSP）を計算した（図 2B）。計算された ERSP はブートストラップ法で有意水準 5%として検定を行い、ベースラインのパワーと比べて有意ではなかった領域の値を 0 dB とした。β リバウンドが発生する時間帯と相平面上の姿勢応答軌道、および間欠制御モデルにおいて制御がオフとなる時間帯の間の関係

を調べるために、高β帯域（21～30 Hz）のパワーの平均値を相平面上の軌道の色として表示した（図 3）。さらにトライアル間の位相の一貫性を調べるために Inter-trial coherence（ITC）も計算した（図 2D）。

結　果

摂動直後の CoM の前方移動と同時に、θ帯域（4～7 Hz）、α帯域（8～12 Hz）、低β帯域（13～20 Hz）で事象関連同期（Event-related synchronization：ERS）が現れた（図 2B の当該時間帯の赤色領域）。この ERS に対応する ITC は有意に高く、複数の先行研究で確認されている事象関連電位（P1、N1、P2）が現れたタイミングとよく一致した（図 2B、C、D）。その後γ帯域 （40～60 Hz）の ERS が 200 ms を中心に現れた。摂動が終了した 200 ms から CoM は回復をはじめ数秒をかけてゆっくりと直立姿勢へと回復していく。これと同時（200 ms 頃）に、高β、α、θ帯域の脱同期（Event-related desynchronization：ERD）が見られた（図 2B の当該時間帯の青色領域）。高β ERD の後 1 s ごろから有意に大きな高β ERS、すなわちβリバウンドが現れ（図 2B の当該時間帯の横に長い赤色の帯）、θ ERS（図 2B の当該時間帯の横に長い青色の帯）と共に長時間（約 3 s）持続した。高β ERD と ERS は、Cz 電極（登頂葉後部）周辺の電極だけで発生した。高β ERS は CoM の相平面上の軌道では姿勢回復の終盤に直立姿勢に近づく時間帯で現れたが（図 3）、この時間帯は間欠制御モデルにおいて能動的制御がオフになる時間帯（図 1A、B の赤色の軌道）と一致した。

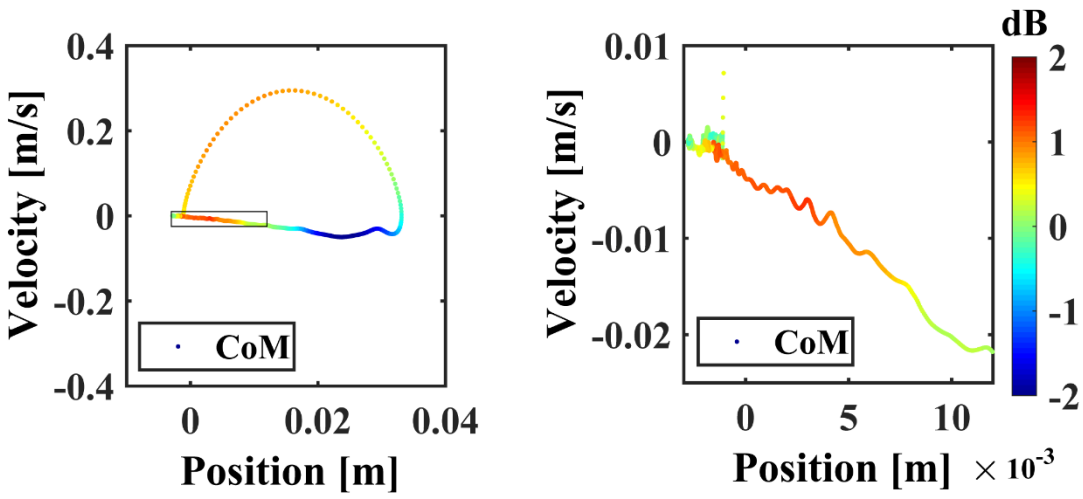


図 3.　相平面上の CoM の事象関連平均軌道と高β帯域のパワー
左）CoM の前後方向の相平面上の軌道の全体像。
右）姿勢応答終盤の拡大図。
図中の色は高β帯域（21～30 Hz）の振幅の大きさの平均値を表している。

考　察

摂動直後に現れたθ、α、低β ERS は先行研究でも報告されており［7］、本研究の結果とよく一致した。また、これらの事象関連同期の ITC が高いことから、これらが事象関連電位 N1 の時間周波数成分であることが示された。摂動の終盤に現れ長時間持続する高β帯域 ERS（βリバウンド）およびθ帯域 ERD は、姿勢の外乱に対する脳波応答としては、本研究によって新規に同定された。本研究で同定された高β ERS の出現パターンは、上肢の随意運動［6］や意思決定に関わる手指の Go-NoGo 課題［9］と同様に、β ERD の発生とそれに引き続くβ ERS の発生という経過を示した。しかし、β ERD およびβ ERS の発生潜時が有意に長い点、また、上肢・手指の随意運動におけるβ ERS の発生は運動完了後であるのに対して、姿勢応答におけるβ ERS は姿勢回復応答が完了する前に開始され、姿勢応答が十分に

完了するまでの長期（約３s）に渡り持続する点は、現在のところ、姿勢応答に特異的な特徴と考えられる。

βERS の長時間の持続性は、姿勢の回復過程の時定数が大きいこと、すなわち、回復過程全般に渡って能動的な制御が持続的に施され続けることは無く、回復過程の終盤においては能動的制御をスイッチオフにして、純粋に受動的（機械力学的）な運動によって姿勢が直立姿勢に接近するために、ゆっくりとした遅い姿勢回復ダイナミクスが実現されていることに起因すると考えられる。また、βERS の発生場所が登頂葉後部であることに関しては、前庭や視覚などの感覚フィードバック情報が補足運動野や運動前野、および皮質・基底核ループと大脳小脳連関によって処理された結果として頭頂葉後部において直立姿勢の身体スキーマが持続的に生成され続け、そのスキーマとゆっくり回復する姿勢状態の持続的比較が行われていること［10］に関連する可能性が考えられる。

以上の結果と考察から、我々は、立位姿勢応答に長潜時かつ長時間に渡って発生する間欠的フィードバック制御のスイッチをオフにする現象が、能動的な姿勢への介入を伴わない姿勢の直立性の能動的モニタリング機能を反映したβリバウンドとして出現しているという立位姿勢の間欠制御に関わる脳内機構の仮説を得ることができた。間欠制御における能動的制御のスイッチオフ状態と高βERS の発生の間のより直接的な相関を示すことが今後の課題である。

共同研究者

本研究の共同研究者は、大阪大学大学院基礎工学研究科生物工学講座の中村晃大氏、鈴木康之博士、Matija Milosevic 博士である。

文　献

1) Bottaro A, Yasutake Y, Nomura T, Casadio M, Morasso P. Bounded stability of the quiet standing posture: an intermittent control model. Hum Mov Sci. 2008 Jun;27(3):473-95. doi: 10.1016/j.humov.2007.11.005. Epub 2008 Mar 14. PMID: 18342382.

2) Asai Y, Tasaka Y, Nomura K, Nomura T, Casadio M, Morasso P. A model of postural control in quiet standing: robust compensation of delay-induced instability using intermittent activation of feedback control. PLoS One. 2009 Jul 8;4(7):e6169. doi: 10.1371/journal.pone.0006169. Erratum in: PLoS One. 2009;4(7). doi: 10.1371/annotation/96e08e7f-22f0-445d-8fb3-fe7b071d0a3a. PMID: 19584944; PMCID: PMC2704954.

3) Tietäväinen A, Gutmann MU, Keski-Vakkuri E, Corander J, Hæggström E. Bayesian inference of physiologically meaningful parameters from body sway measurements. Sci Rep. 2017 Jun 19;7(1):3771. doi: 10.1038/s41598-017-02372-1. PMID: 28630413; PMCID: PMC5476665.

4) Suzuki Y, Nakamura A, Milosevic M, Nomura K, Tanahashi T, Endo T, Sakoda S, Morasso P, Nomura T. Postural instability via a loss of intermittent control in elderly and patients with Parkinson's disease: A model-based and data-driven approach. Chaos. 2020 Nov;30(11):113140. doi: 10.1063/5.0022319. PMID: 33261318.

5) Xiang M, Glasauer S, Seemungal BM. Quantitative postural models as biomarkers of balance in Parkinson's disease. Brain. 2018 Oct 1;141(10):2824-2827. doi: 10.1093/brain/awy250. PMID: 31367748; PMCID: PMC6158586.

6) Engel AK, Fries P. Beta-band oscillations--signalling the status quo? Curr Opin Neurobiol. 2010 Apr;20(2):156-65. doi: 10.1016/j.conb.2010.02.015. Epub 2010 Mar 30. PMID: 20359884.

7) Varghese JP, Marlin A, Beyer KB, Staines WR, Mochizuki G, McIlroy WE. Frequency characteristics of cortical activity associated with perturbations to upright stability. Neurosci Lett. 2014 Aug 22;578:33-8. doi: 10.1016/j.neulet.2014.06.017. Epub 2014 Jun 23. PMID: 24970752.

8) Nakamura A, Suzuki Y, Milosevic M, Nomura T. Long-lasting event-related beta synchronizations of electroencephalographic activity in response to support-surface perturbations during upright stance: A pilot study associating beta rebound and active monitoring in the intermittent postural control. Front Syst Neurosci, accepted.
9) Wu HM, Hsiao FJ, Chen RS, Shan DE, Hsu WY, Chiang MC, Lin YY. Attenuated NoGo-related beta desynchronisation and synchronisation in Parkinson's disease revealed by magnetoencephalographic recording. Sci Rep. 2019 May 10;9(1):7235. doi: 10.1038/s41598-019-43762-x. PMID: 31076640; PMCID: PMC6510752.
10) Takakusaki K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. J Mov Disord. 2017 Jan;10(1):1-17. doi: 10.14802/jmd.16062. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28122432; PMCID: PMC5288669.