

本論文「ラットモデルを用いた歩行中の障害物回避動作および下オリーブ核-登上線維系破壊の影響 (Effects of lesions to the olivo-cerebellar pathway on obstacle avoidance during overground locomotion in rat)」は、5章から成っており、第1章：序論、第2章：ラットモデルを用いた障害物回避（跨ぎ越し）歩行 - アプローチ相における歩行調節 -、第3章：ラットモデルを用いた障害物回避（跨ぎ越し）歩行 - 跨ぎ越し動作における肢間協調 -、第4章：歩行中の障害物回避における下オリーブ核 - 登上線維系破壊の影響 -、第5章：総合論議となっている。

歩行を安定して、かつ、様々な外部環境の変化に適応して行うための神経制御機構についての知見は未だ十分ではない。ヒトを対象とした生理学的研究、認知科学的研究、さらには神経疾患患者などを対象にした臨床的バイオメカニクス領域における研究においては数多くの研究成果が報告されているが、実験手法の制約上、神経制御機構の詳細な解析は難しい。一方で、実験動物を対象にした研究は本邦以外においても行われているが、神経機構として未だ断片的な知見が得られているのみである。本論文では、実験動物モデルとしてラットを用い、それらが歩行する際にその前方に設置された障害物を跨ぎ越し回避する実験パラダイムを新たに構築し、障害物に向かって歩行していくアプローチ相における歩行調節、障害物を跨ぎ越す肢の動作の特性、さらには、この障害物回避動作における中枢神経系の機能の一つとして小脳の機能について焦点を当て、小脳皮質のプルキンエ細胞の活動およびその可塑性に重要な役割を果たしている下オリーブ核 - 登上線維系を破壊した際の機能障害について調べた。

第2章では、ラットモデルを用いて、歩行路の前方に設置された障害物を跨ぎ越し回避する歩行の際の障害物へ向かうアプローチ相における歩行調節について調べた。その際に、障害物の高さを3種類設定し、高さに対する影響を観察すること、leading limb（左右対側肢において、最初に障害物を跨ぎ越す肢）とtrailing limb（左右対側肢において、leading limbに後続して障害物を跨ぎ越す肢）との比較を行うことから重要な知見を得た。障害物回避歩行課題において、3種類の高さの障害物に対して一定のsafety marginを持ったつま先の挙上が観察され、ラットモデルに対して適切な実験パラダイムであることを示した。障害物を跨ぎ越す前の各肢つま先と障害物までの水平距離は前肢および後肢ともにleading limbよりもtrailing limbが短く、また障害物の高さによる影響を受けないことを明らかにした。さらに、障害物に対して最も近接して接地されるtrailing limbの回避直前のステップにおけるストライド長と遊脚相持続時間は、障害物がない平面歩行やleading limbの各ステップ、trailing limbの先行するステップにおけるものよりも有意に短縮していたことが示され、回避直前におけるtrailing limbの歩行調節は障害物回避歩行時の障害物へのアプローチ相における歩行においてその他の肢およびステップとは特異的に行われていることが示唆された。

第3章では、ラットモデルを用いて、歩行路の前方に設置された障害物を跨ぎ越し回避する歩行の際の障害物を跨ぎ越す動作について、特に後肢に注目して高速度カメラを用いて、それらのつま先の軌道、腸骨稜高、また、腰・膝・足関節の動作解析を行った。ここでは、leading limbが跨ぎ越す際に trailing limbが体重を主として支持する支持肢として、逆に、trailing limbが跨ぎ越す際に leading limbが体重を主として支持する支持肢として機能していることに注目し、その肢間協調を明らかにした。跨ぎ越し回避する肢(回避肢)のつま先が障害物上にある時、その肢の各関節角度は、障害物の高さに応じた変化を示さなかった。しかしながら、trailing limbおよび leading limbのいずれにおいても、回避肢が障害物上にある時の反対側の支持肢としての腸骨稜高は、障害物の高さに応じて変化していたこと、それらの関節角度は、障害物の高さに応じた伸展位を示していたことが明らかとなった。これらの結果は、回避肢の高さに応じたつま先高の調節に、反対側の支持肢による肢位の調節が重要であることを示唆しており、障害物回避歩行における肢間協調を明らかにした。

第4章では、延髄下オリーブ核ニューロンを選択的に細胞死させ、歩行中の障害物回避動作に対する下オリーブ核 - 登上線維系破壊の影響について調べた。歩行中の適応的な肢間および肢内協調には、小脳皮質が重要な役割を果たしていると考えられている。プルキンエ細胞は小脳皮質からの唯一の出力細胞であり、プルキンエ細胞の活動および可塑性の発現には下オリーブ核を起始とする登上線維からのシナプス入力が必要な役割を果たしていることが知られている。ラットモデルにおいて、下オリーブ核細胞を選択的に細胞死させる 3-acetylpyridine を腹腔内投与し、下オリーブ核破壊前後の歩行中の障害物回避歩行を解析した。下オリーブ核が破壊されたラットは、障害物の無い平面歩行において遊脚相における膝関節角度および足関節角度の過度な屈曲を生じ、つま先の異常な挙上を示すとともに、四肢間の接地順序が乱れ、歩行が不安定になることが示された。歩行中の障害物回避動作において、下オリーブ核を破壊されたラットは、変曲点を複数有する異常なつま先軌道を示し、それらの軌道は試行間での大きな変動を示した。これらの結果から、下オリーブ核 - 登上線維系の破壊は、平面歩行の動作に対する影響に加え、より正確な肢先軌道の生成が必要とされる障害物回避動作に大きな影響を及ぼすことが明らかとなった。

以上をまとめると、論文提出者は本研究において、ラットモデルにおける障害物回避歩行の動作特性について解析を行い、障害物に向かって歩行していくアプローチ相における歩行調節、障害物を跨ぎ越し回避する際に発現する肢間協調、さらにこれらの動作の生成における下オリーブ核 - 登上線維系破壊の影響について新知見を提供した。これらの結果は、神経科学、身体運動科学において有意義な貢献をするものと認められる。

したがって、本審査委員会は博士(学術)の学位を授与するにふさわしいものと認定する。