二足歩行運動の中枢制御機序

Neuronal Control Mechanisms in Bipedal Locomotion

森 大志

Futoshi Mori, M.D., Ph.D.

Key words :
central nervous system
motor cortex
posture
gait

Spinal Surgery 34 (3) 237-242, 2020

はじめに

生物における「locomotion」は、遊泳運動、爬行運動、四足運動を経て二足歩行運動に進化したと考えられる¹⁾。これに比例するように「脳」はその形態を進化させ、ヒトでは特に大脳皮質が発達した。私たちヒトの多くは生後の発達過程で当たり前のように二足歩行を行うことができるようになるが、この単純な運動にみえる二足歩行運動でもこれを可能にするためには「肢運動」と「姿勢」の制御機構、すなわち両者にかかわる神経系が必要である。そして、それらが発現する制御機序が有機的に統合されることで初めて安定した二足歩行運動が実現される。もちろん神経制御系だけではなく、この運動の実行系である筋骨格系、特に抗重力筋の機能的成熟なくして二足歩行運動は実現できないことはいうまでもない。

これまでに「肢運動」と「姿勢」を制御する基本的な神経機構は脳幹と脊髄（下位神経機構）に存在することが明らかにされているが、近年脳幹よりも上位の神経機構（上位神経機構）がこれらの要素の制御に寄与している可能性が示されている²⁾。また、大脳皮質や基底核に外傷、脳腫瘍、血管障害さらには変性などが生じれば歩行運動障害や姿勢障害が発現する³⁾。したがって、ヒトの二足歩行運動の制御機序を論ずるためには、これらの神経機構がそれぞれに発現する機能を正確に理解する必要があるだろう。そこで本稿では、二足歩行運動の制御にかかわる下位神経機構と上位神経機構についてこれまでに得られた知見を紹介しながら考察する。

歩行運動制御に関与する下位神経機構

特定の運動にはその運動を可能にする姿勢が存在する。二足歩行運動も例外ではなく、これを可能にする姿

勢、すなわち重力に抗して二足立位でいるための筋緊張制御が必要である。そのうえで、進行方向への推進力を生成する肢運動が必要となる。ここでは、これまでに明らかにされた「肢運動」と「姿勢」の制御にかかわる基本的神経制御機構について概説する。

1 肢運動制御にかかわる神経機構

歩行運動制御機序に関する研究は、脳離断による残存脳部位の機能を離断前後の行動変化から推察するデカルト的な要素還元的手法で行われてきた。その後1900年代中期には中枢神経系へ微小電極を刺入し、これを介して神経系を電気刺激する方法が確立した。旧ソ連のShikら⁴⁾のグループは上丘前縁と乳頭体後縁を結んだ面で上位脳と離断された除脳ネコ標本の中脳に電気刺激で制御歩行が誘発できる領域を同定し、これを中脳歩行誘発野（midbrain locomotor region : MLR）とした。MLRは楔状核に相当する領域であり、脚橋被蓋核（pedunculopontine tegmental nucleus : PPN）の一部を含む。このMLRを電気刺激すると、刺激の強さの上昇とともに筋緊張が高まり、一定の強度に達した後に肢運動が開始される。すなわち、MLRは肢運動生成の神経機構だけではなく、それを実現させるために必要な筋緊張を高める神経機構も駆動するのだろう。脊髄に投射する延髄網様体細胞はMLRから短潜時の順行性入力を得ていることから、MLR刺激による制御歩行の誘発は網様体脊髄路を介して発現すると思われる⁵⁾。このように電気刺激で歩行を誘発できる脳領域は、視床下部（subthalamic locomotor region : SLR）や小脳（cerebellar locomotor region : CLR）にも同定されている^{6,7)}。興味深いことに、中枢無傷ネコでこれらの3つの歩行誘発野を電気刺激するとそれぞれ異なる歩容が誘発される⁸⁾。すなわち、MLR刺激

県立広島大学大学院総合学術研究科・保健福祉学部／Prefectural University of Hiroshima, Graduate School of Comprehensive Scientific Research/Faculty of Health and Welfare

連絡先：〒723-0053 三原市学園町 1-1-1 県立広島大学大学院総合学術研究科・保健福祉学部 森 大志 [Address reprint requests to : Futoshi Mori, M.D., Ph.D., Prefectural University of Hiroshima, Graduate School of Comprehensive Scientific Research/Faculty of Health and Welfare, 1-1-1 Gakuen-cho, Mihara-shi, Hiroshima 723-0053, Japan]

Fig.1 SLR, MLR, CLR 刺激によって駆動される神経系

では機械的な突進型歩行が、SLR 刺激では辺りを注意深く見渡すような歩行が、そして CLR 刺激では静止立位姿勢から促されるような歩行が観察される。SLR は外側視床下部に相当し、歩行運動の「発動」を制御していると考えられている。視覚などの感覚情報に基づいて生成された情動的運動プログラムを発動させるのが SLR であり、MLR を介して歩行運動が発現するのだろう。CLR は、左右の小脳室頂核からの遠心性投射線維が交叉するフック束 (hook bundle) に相当する領域であり、交叉線維は左右の前庭神経核、網様体さらには脊髄に投射される。なお、脳機能画像法による研究からヒトでもこれらの領域が中枢神経系内に存在する可能性が示されている⁹⁾。

SLR と MLR は左右両側に存在するのに対し、CLR は正中 1 カ所に存在する。また、それぞれの領域への電気刺激によって駆動される神経機構にも違いがある (Fig. 1)。ここで注意すべきことは、電気刺激はそれぞれの歩行誘発野の何に、そしてどのように作用するかであろう。著者らは、MLR や CLR はきわめて限局した領域であることを経験した。また、刺激の強度を上げれば当然その波及効果 (current spread) は、刺激部の伝播特性に依存して刺激が周辺部では徐々に減弱しながら球状に拡大すると考えられる。これらのことは電気刺激による効果をより正確に理解しようとする場合、刺激部位の神経細胞、同部を通過する下行性、上行性さらには交叉性神経線維の有無、そして刺激の拡がりの影響についても理解して考察する必要があることを意味する。

歩行運動にみられる左右肢のリズム運動についての研究も進められてきた。その起源は Graham Brown¹⁰⁾ による「half center model」であろう。これは脊髄運動細胞と介在細胞によって構成される屈筋と伸筋のそれぞれの half center 間の相互抑制がリズムを生成するという考えである。Grillner¹¹⁾ はこれを発展させ、歩行運動の律動性の起源は脊髄内の中枢パターン生成器 (central pattern generator : CPG) にあるという概念を提案した。その実態の詳細は不明であるが、同一脊髄節レベルでの交叉性介在細胞を含む細胞集団がその主体であり、上位中枢からの下行性入力と末梢からの体性・固有感覚により駆動される¹²⁾。ヒトでの頸椎穿刺による脊髄刺激が律動的肢運動を誘発したという報告¹³⁾ は、ヒトにおける CPG、そして CPG を駆動させる神経路の存在を示唆する。近年では、CPG はさらにリズム生成機構とパターン生成機構によって構成されるという考え方も示されている¹⁴⁾。

2 姿勢制御にかかわる神経機構

四足であっても二足であっても、重力場で歩行するためには身体を重力に抗して空間に保つ必要がある。このためには頸部・体幹・四肢などの抗重力筋を一定程度に収縮させなければならない。前述の通り、除脳ネコ標本でも MLR 刺激に伴う歩行運動の開始は筋緊張の上昇後に可能になる。すなわち、MLR は肢運動の発動とともに筋緊張を高める神経機構といえる。また、橋背側中心被蓋野 (dorsal tegmental field : DTF) を電気刺激すると筋緊張が抑制できること、このときには脊髄運動細胞の活動も減少することが報告された¹⁵⁾。この領域は解剖学的

には縫線核の一部に相当する。しかし、同部には神経細胞は少なく、電気刺激に伴う筋緊張抑制効果はこの領域を通過する神経線維（吻側橋網様体、巨大細胞性延髄網様体の神経細胞由来）に対するものであることが明らかになった。さらにその後、PPNのコリン作動性細胞が吻側橋網様体や巨大細胞性延髄網様体を興奮させることが示された¹⁶⁾。したがって、PPNに発した吻側橋網様体や巨大細胞性延髄網様体由来の網様体脊髓路を伝導したインパルスは脊髓内の抑制性介在細胞を介して脊髓運動細胞などを抑制させ、結果的に筋緊張が減弱するのであろう。つまり、筋緊張の制御には促進的に作用するMLRからの下行系と抑制的に作用するPPNからの下行系の2つの系が存在すると考えられる。

歩行運動制御に関与する上位神経機構

二足歩行と大脳皮質を含む上位神経機構との関連については、おもにヒト臨床例から考察されてきた。運動課題時のヒトの脳活動は、single photon emission computed tomography (SPECT)、positron emission tomography (PET)、functional MRI (fMRI)、near infrared spectroscopy (NIRS)などの脳機能画像法で非侵襲的に計測することが可能である。さらに拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging : DTI)や拡散テンソルトラクトグラフィー(diffusion tensor tractography : DTT)によって、神経線維の可視化や定量化も可能になった。ここでは、これらの研究方法によって得られた成果を踏まえ、二足歩行運動への上位神経機構の関与について概説する。

1 腹内側系と背外側系脊髓下行路と歩行運動

Kuypers¹⁷⁾は、脊髓下行路をその軸索線維が通過する脊髓領域から腹内側系と背外側系に分けた。さらに動物を対象とした研究から、前者は体幹や四肢の近位筋収縮による歩行・姿勢の制御に、そして後者は手指などの遠位筋収縮による巧緻運動の制御に関与することが示された。

腹内側系は、網様体脊髓路、前庭脊髓路、視蓋脊髓路で構成される。網様体脊髓路は、橋と延髄の網様体に起源があり、脊髓全域に両側性に投射する。この神経路は隣接する複数の脊髓節に側副枝を出すことから複数筋による協調運動に関与すると考えられる。前庭脊髓路の中で前庭神経外側核に由来する脊髓下行路を外側前庭脊髓路という。この神経路は、同側の屈筋活動を抑制し、伸筋活動を促進させて姿勢の補正を担う。視蓋脊髓路は、中脳の上丘に起源をもち、頸髄に投射する。おもに視覚情報に応じた頭頸部の反射的運動調節に関与する。

一方、背外側系を構成するのが外側皮質脊髓路と赤核脊髓路である。外側皮質脊髓路は、おもに大脳皮質運動領野(4, 6野)の錐体細胞が起源であり、その軸索線維が延髄錐体で対側に交叉した後、脊髓側索を下行する。4野には体部位局在が存在し、皮質の各部位は整然と対側の体幹や四肢の運動を制御する。この神経路は脊髓運動細胞や介在細胞とシナプス接続し、おもに屈筋群の運動に関与する。なお、延髄錐体で交叉しない非交叉性の皮質脊髓路を前皮質脊髓路というが、皮質脊髓路全体に対する割合は少ない。赤核脊髓路は、中脳赤核に起源があり、屈筋群の筋緊張を制御する。赤核は大脳皮質運動野から入力を受ける(皮質赤核線維)。この線維の皮質起源と赤核内終止部位に体部位局在性が存在することから、赤核脊髓路は外側皮質脊髓路を部分的に補完する可能性を有する神経路といえるかもしれない¹⁸⁾。歩行運動は、前述の通り、姿勢と肢運動の統合によって発現する運動である。したがって、機能的に質の異なる腹内側系と背外側系脊髓下行路が並列的に、かつ協調的に制御されることで初めて歩行運動が実現される。もちろん自明ではあるが、2つの系が独立して機能発現することではなく、また他の脳領域からの入力を得ることでこれらの系が駆動されることを忘れてはならない。

2 大脳皮質運動領野～脳幹・脊髓神経機構と歩行運動

大脳皮質と歩行運動との関係については、ネコやイヌなどの四足歩行動物を対象とした研究が進められてきた。SchaltenbrandとCobb¹⁹⁾は、運動野を含む大脳皮質を除去したネコの行動観察を行い、これらの動物は歩行することは可能であるが、その歩容は歩行環境に即していないと報告した。その後、障害物回避歩行や梯子上歩行の際に、ネコ運動野錐体路細胞の神経活動が一過性に増強すること、その神経活動と筋活動の増強との間に相関があることが示された^{20,21)}。これらの研究成果から、四足歩行動物では大脳皮質運動野や皮質脊髓路は歩行運動の基本的制御に関与しないと考えられるようになった。それではこの考え方はヒトの二足歩行制御にも適合するのだろうか？ 姿勢や歩行障害を示す臨床例では、その病巣が大脳皮質運動領野や脊髓にあることをしばしば経験する。残念ながら、脊髓を損傷されたヒトは、起立・立位姿勢の維持、そして歩行は困難または不可能である。また、その後の研究で四足歩行動物であっても両側胸髄の後索を含めた後外側索切断によって発現する歩行障害は完全に回復することはないことが詳細な解析によって示された²²⁾。このことから、四足歩行であっても二足歩行であっても大脳皮質運動領野や同領域からの下

Fig. 2 階層的に配置される姿勢および歩行運動制御に寄与する神経機構

行性投射の歩行運動制御への関与はゼロではなく、ヒトの二足歩行運動ではそれらへの依存度が大きいと考えるべきであろう。

Fukuyama ら⁹⁾は、ヒト二足歩行時の脳活動を SPECT で検証した。その結果、脳幹、大脳基底核、小脳虫部の他に大脳皮質（補足運動野、一次運動野・感覚野、視覚野）の活動性の増加が観察された。皮質運動領野の活動性は、NIRS によるヒトのトレッドミルベルト上歩行や PET による二足歩行能力を獲得したニホンザルのトレッドミルベルト上での二足歩行時でも観察された^{23,24)}。しかし、この活動性の増加が意味することは明確ではなかった。そこで著者らのグループでは、二足歩行能力を獲得したニホンザルの一次運動野や補足運動野を薬物で一時的に不活化し、その効果を観察した²⁴⁾。その結果、サルは二足歩行時の単関節運動障害や強い姿勢動揺を示した。また、二足歩行時の皮質運動領野神経細胞活動を記録した結果、一次運動野や補足運動野は特徴的な発射様式を示した²⁵⁾。これらの結果は、一次運動野や補足運動野の活動性の増加には同領域からの出力の増加が含まれていることを示唆する。

ヒトでは、二足歩行における運動領野や同領域からの下行性投射の機能的意義を実験的に検証することは困難であったが、経頭蓋磁気刺激法（transcranial magnetic stimulation : TMS）はこれを部分的に可能にさせた。本法によって誘発される刺激と反対側の四肢筋の単収縮は運動誘発電位（motor evoked potential : MEP）として観察でき、その大きさから皮質脊髄路の興奮性を評価できる²⁶⁾。これまでの TMS 研究から、膝関節や股関節の伸

筋や屈筋に対する皮質脊髄路の興奮性が歩行位相に応じて変化すること、皮質内の抑制性介在細胞を興奮させると歩行時の筋活動が減少すること、脊髄損傷患者の機能回復訓練後の下肢筋に対する MEP 振幅の増加は歩行機能と相関することなどが示されている²⁷⁻²⁹⁾。これらの結果は、運動領野および皮質脊髄路がヒトの歩行の肢運動調節に関与していることを示唆する。一方、皮質脊髄路の興奮性は免荷式受動歩行装置を用いた受動的ステッピング（能動的ではない歩行様のステッピング）でも変化することが示されている³⁰⁾。したがって、脳機能画像法で示された皮質運動領野の活動の増加は、同領域からの肢運動生成や姿勢調節に関する出力だけを反映するのではなく、同領域への体性感覚入力が増加も反映していると理解すべきであろう。

大脳皮質運動領野の中でも特に 6 野に相当する補足運動野と運動前野からは脳幹への投射があり、これが皮質網様体投射（corticoreticular pathway）である。前述の通り、特定の運動を実現するためにはその運動そのものに先行して姿勢を整える必要がある。4 野からはおもに脊髄への投射が優位であることを考えると、6 野に起源をもつ皮質網様体投射が網様体脊髄路との連携によって歩行を含めた運動時の姿勢制御を主導していると考えべきであろう³¹⁾。また、前述のサルの運動領野の不活化実験の結果は、この考え方を支持する。

DTT は脳内の神経線維の可視化を可能にした。これにより、皮質網様体投射はヒトでもその起源が皮質運動領野にあることが示された³²⁾。一方、脳卒中例で皮質脊髄路や皮質網様体投射の可塑性や機能との相関を検証する研究が行われている³³⁾。Jang ら³⁴⁾は皮質脊髄路が傷害された脳卒中片麻痺者のうち、歩行機能が回復した群と回復しなかった群の皮質網様体投射を DTT によって定量的に比較し、歩行機能が回復した群では非損傷側半球の皮質網様体投射の線維量が有意に増加していることを示した。また、Yoo ら³⁵⁾は被殻出血患者を対象として皮質脊髄路と皮質網様体投射を可視化し、歩行能力と比較した。その結果、両者の損傷は著しく歩行能力を低下させ、どちらか一方の場合には皮質網様体投射が損傷された場合のほうが歩行能力が低下することを報告した。さらに外傷性脳損傷によって皮質網様体投射に傷害を受けた場合に姿勢の不安定性が発現するという報告もある³⁶⁾。これら一連の研究は、皮質運動領野由来の皮質網様体投射はヒトの二足歩行運動制御、特に姿勢の安定性にきわめて重要な意義を有することを示唆する。

おわりに

ヒトの二足歩行運動の制御に関与する脳幹・脊髄を中心とした下位神経機構と大脳皮質運動領野および同領域からの下行路を含む上位神経機構について概説した。歩行運動制御に関与する神経機構は中枢神経系に階層的に存在し、各階層は決して独立して機能することはない (Fig. 2)。最近の脳波による研究でも、大脳皮質活動と筋シナジー (複数の筋の同時収縮活動) との間に強い相関があることが示されるなど、二足歩行運動の実行に果たす上位神経機構の機能的意義の重要性がさらに明らかになりつつある³⁷⁾。今後の研究によってヒト二足歩行運動の中枢制御機序が明らかにされることは中枢傷害後の歩行運動機能回復に対するアプローチを提案するうえできわめて重要である。

文 献

- Orlovskii GN, Deliagina TG, Grillner S : Neuronal Control of Locomotion : From Mollusc to Man. Oxford University Press, 1999
- Nielsen JB : How we walk : central control of muscle activity during human walking. *Neuroscientist* 9 : 195-204, 2003
- Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD : Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology* 43 : 268-279, 1993
- Shik ML, Severin FV, Orlovsky GN : Control of walking and running by means of electrical stimulation of the midbrain. *Biofizika* 11 : 756-765, 1966 [Article in Russian]
- Garcia-Rill E, Skinner RD : The mesencephalic locomotor region. II. Projections to reticulospinal neurons. *Brain Res* 411 : 13-20, 1987
- Hinsey JC, Ranson SW, McNattin RF : The role of the hypothalamus and mesencephalon in locomotion. *Arc Neurol Psychiat* 23 : 1-43, 1930
- Mori S, Matsui T, Kuze B, et al : Stimulation of a restricted region in the midline cerebellar white matter evokes coordinated quadrupedal locomotion in the decerebrate cat. *J Neurophysiol* 82 : 290-300, 1999
- Mori S : Integration of posture and locomotion in acute decerebrate cats and in awake, freely moving cats. *Prog Neurobiol* 28 : 161-195, 1987
- Fukuyama H, Ouchi Y, Matsuzaki S, et al : Brain functional activity during gait in normal subjects : a SPECT study. *Neurosci Lett* 228 : 183-186, 1997
- Graham Brown T : The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 84 : 308-319, 1911
- Grillner S : Control of locomotion in bipeds, tetrapods, and fish. In Brooks VB (ed) : Handbook of Physiology, Section 1 : The Nervous System, Volume II. Motor Control Part 2. Bethesda, American Physiological Society, 1981, pp1179-1236
- Rossignol S, Dubuc R, Gossard JP : Dynamic sensorimotor interactions in locomotion. *Physiol Rev* 86 : 89-154, 2006
- Walsh R, Baldwin M, Sharma K, et al : Stepping movements induced by acute spinal cord injury. *Neurology* 70 : 2008-2009, 2008
- McCrea DA, Rybak IA : Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation. *Brain Res Rev* 57 : 134-146, 2008
- Mori S, Kawahara K, Sakamoto T, et al : Setting and resetting of level of postural muscle tone in decerebrate cat by stimulation of brain stem. *J Neurophysiol* 48 : 737-748, 1982
- Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, et al : Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion : a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neurosci* 119 : 293-308, 2003
- Kuypers HGJM : Anatomy of the descending pathways. in Brookhart JM, Mountcastle VB (eds) : Handbook of Physiology, The Nervous System. Section 1, Volume II. Bethesda, American Physiology Society, 1981, pp597-666
- Ralston DD : Corticorubral synaptic organization in Macaca fascicularis. A study utilizing degeneration, anterograde transport of WGA-HRP, and combined immune-GABA-gold technique and computer-assisted reconstruction. *J Comp Neurol* 350 : 657-673, 1994
- Schaltenbrand G, Cobb S : Clinical and anatomical studies on two cats without neocortex. *Brain* 53 : 449-488, 1931
- Drew T : Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs. *J Neurophysiol* 70 : 179-199, 1993
- Beloozerova I, Sirota MG : The role of the motor cortex in the control of accuracy of locomotor movements in the cat. *J Physiol* 461 : 1-25, 1993
- Jiang W, Drew T : Effects of bilateral lesions of the dorsolateral funiculi and dorsal columns at the level of the thoracic spinal cord on the control of locomotion in the adult cat. *J Neurophysiol* 76 : 849-866, 1996
- Miyai I, Tanabe HC, Sase I, et al : Cortical mapping of gait in humans : a near-infrared spectroscopic topography study. *Neuroimage* 14 : 1186-1192, 2001
- 森 大志, 中階克己 : 歩行における大脳皮質の役割. 神経研究の進歩 62 : 1139-1147, 2010
- 中階克己, 森 大志 : 歩行と大脳皮質. *Brain Medical* 19 : 33-39, 2007
- Petersen N T, Pyndt HS, Nielsen JB : Investigating human motor control by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 152 : 1-16, 2003
- Schubert M, Curt A, Colombo G : Voluntary control of human gait : conditioning of magnetically evoked motor responses in a precision stepping task. *Exp Brain Res* 126 : 583-588, 1999
- Petersen NT, Butler JE, Marchand-Pauvert V, et al : Suppression of EMG activity by transcranial magnetic stimulation in human subjects during walking. *J Physiol* 537 : 651-656, 2001
- Thomas SL, Gorassini MS : Increases in corticospinal tract function by treadmill training after incomplete spinal cord injury. *J Neurophysiol* 94 : 2844-2855, 2005
- Kamibayashi K, Nakajima T, Takahashi M, et al : Facilitation of corticospinal excitability in the tibialis anterior muscle during robot-assisted passive stepping in humans. *Eur J Neurosci* 30 : 100-109, 2009
- Matsuyama K, Mori F, Nakajima K, et al : Locomotor role of the corticoreticular-reticulospinal-spinal interneuronal system. *Prog Brain Res* 143 : 239-249, 2004
- Yeo SS, Chang MC, Kwon YH, et al : Corticoreticular pathway in the human brain : diffusion tensor tractography study. *Neurosci Lett* 508 : 9-12, 2012
- Jang SH, Lee SJ : Corticoreticular tract in the human brain : a mini review. *Front Neurol* 10 : 1188, 2019

- 34) Jang SH, Chang CH, Lee J, et al : Functional role of the corticoreticular pathway in chronic stroke patients. *Stroke* **44** : 1099–1104, 2013
- 35) Yoo JS, Choi BY, Chang CH, et al : Characteristics of injury of the corticospinal tract and corticoreticular pathway in hemiparetic patients with putaminal hemorrhage. *BMC Neurol* **14** : 121, 2014
- 36) Jang SH, Kim TH, Kwon YH, et al : Postural instability in patients with injury of corticoreticular pathway following mild traumatic brain injury. *Am J Phys Med Rehabil* **95** : 580–587, 2016
- 37) Yokoyama H, Kaneko N, Masugi Y, et al : Gait-phase-dependent and gait-phase-independent cortical activity across multiple regions involved in voluntary gait modifications in humans. *Eur J Neurosci* **10** : 1111, 2020
-