

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：82626

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2023

課題番号：15K21666

研究課題名（和文）脳梗塞サルモデルを用いた機能回復メカニズムの統合的理解

研究課題名（英文）Integrated understanding of functional recovery mechanisms using a monkey model of cerebral infarction

研究代表者

村田 弓 (Murata, Yumi)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・主任研究員

研究者番号：80512178

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：皮質損傷モデル動物によって脳機能回復メカニズムの理解が大きく進んだ。一方、ヒトの脳卒中の好発部位とは異なる損傷モデルであることが指摘されていた。脳卒中のように脳深部の神経線維が破壊されることによって、脳内でどのような変化が生じ、どのようなメカニズムで機能が回復するのかについて十分に明らかになっていない。本研究課題ではマカクサルを対象とし、第一運動野損傷モデルと内包後脚梗塞モデルを使用して、把握機能の回復メカニズムを調べた。その結果、第一次運動野と内包後脚損傷での共通点や把握動作の回復過程に見られる代償的な把握動作と精密把握動作の関連性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中は介護が必要とされる疾病の上位にあり、脳損傷後の機能回復の促進は日本だけでなく世界においても極めて要請が高いと考えられる。また、脳損傷後の回復メカニズムを理解することは脳が持つ可塑性や柔軟性を理解することに繋がり、基礎研究としても重要である。特に、近年では脳卒中などで、脳に損傷を受けた患者に対して脳を変える新たなリハビリテーション法である、ニューロリハビリテーションが注目されており、本研究課題で得られた成果はその理論的基盤であり、新しい技術の開発に貢献する。

研究成果の概要（英文）：Animal models of cortical injury have greatly advanced our understanding of the mechanisms of brain function recovery. On the other hand, it has been pointed out that this injury model differs from the preferred site of stroke in humans. It has not been fully clarified what kind of changes occur in the brain when nerve fibers in the deep brain are destroyed, as in the case of stroke, and what kind of mechanism is used to restore brain function. In this research project, we investigated the mechanism of recovery of grasping function in macaque monkeys using the primary motor cortex injury model and the posterior limb of internal capsule infarction model. The results revealed commonalities between primary motor cortex and posterior limb of internal capsule injury, as well as the relationship between compensatory and precision grasping movements seen during the recovery process of grasping movements.

研究分野：神経科学

キーワード：神経可塑性 リハビリテーション 把握動作 随意運動 脳神経疾患

1. 研究開始当初の背景

脳卒中患者を対象として、リハビリ訓練などによる機能回復に伴う脳活動変化を測定した研究は多く報告されている。動物を対象とした研究では、おもに大脳皮質の神経細胞を破壊する方法が多く用いられてきた。これらの皮質損傷モデル動物によって脳機能回復メカニズムの理解が大きく進んだ。一方、ヒトの脳卒中の好発部位とは異なる損傷モデルであることが指摘されていた。現状では、ヒトの脳卒中のように脳深部の神経線維が破壊されることによって、脳内でどのような変化が生じるのか、どのようなメカニズムで機能が回復するのかについて十分に明らかになっていない。また、近年、ニューロリハビリテーションが注目されている。ニューロリハビリテーションは脳の可塑性を理論的な根拠に置いているが、脳損傷後にどのような可塑的变化が脳に生じれば機能回復が実現できるのかについての詳細は未だに不明な点が多い状況である。

2. 研究の目的

本研究課題では脳損傷後の上肢運動機能回復の背景にある脳の可塑的变化と回復過程に起こる行動の変化を明らかにすることを目的に実施した。特に、霊長類に特有の動きの一つである指、先での巧緻的な操作が必要な精密把握に着目して手指の機能の回復過程を調べた。実験動物から得られた知見を患者に応用するための橋渡しを目指すために、第一次運動野損傷モデルだけではなく、臨床でみられる脳卒中に近いモデルで、脳卒中の好発部位に近い脳部位に損傷を作成した脳内梗塞モデルを用いて研究を実施した。リハビリ訓練などが把握運動の機能回復に与える影響を行動学的に評価するとともに組織学的手法や計算論モデルなどを用いて明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

脳卒中患者へのスムーズな応用を目指し、ヒトに近い筋骨格と脳構造を有するマカクサルを対象とした。母指と示指で小さな物体を保持する精密把握（つまみ動作）が必要な把握課題を用いて上肢運動訓練を実施した。損傷領域の特定のために、核磁気共鳴画像法（MRI）を用いて頭部の解剖画像を撮像した。本研究では、「第一次運動野の損傷モデル」と第一次運動野からの下降路が通る内包後脚に薬物を用いて梗塞を作成する「脳内梗塞モデル」の2つの脳損傷モデルを用いて研究を行った。第一次運動野損傷モデルでは、皮質内微小刺激法を用いて第一次運動野の手運動の支配領域を特定し、イボテン酸を注入して神経細胞を不可逆的に破壊した。その後把握運動課題を用いた運動訓練をすぐに実施する群と運動訓練の開始を遅延させる群に分けて把握方法の回復の違いを調べた。損傷後の回復過程において、精密把握課題を行っているときの、手指の把握方法の変化を詳細に解析した。また、脳深部に局所的な梗塞を誘導する脳内梗塞モデルでは、第一次運動野の手領域からの下行路が通る内包後脚にエンドセリン-1局所的に脳内の血管に損傷を与えて梗塞損傷を作成した。損傷作成後には、経時的にMRIを用いて損傷部の変化を調べた。また、損傷作成後に脳組織を採取し、損傷部位の神経細胞について組織学的な解析を行った。内包後脚への梗塞損傷の作成後に数週間をわたって精密把握中の把握動作の変化を調べるために、動作中の手の動きを撮影し、把握運動時の手指の運動を詳細に解析した。

4. 研究成果

脳損傷後の機能回復メカニズムを明らかにするために、内包後脚に損傷を作成した動物モデルを確立し、回復過程を調べた。母指と示指で小さな物体を保持する精密把握（つまみ動作）が可能な動物であるサルを対象に、第一次運動野の手領域からの下行路が通る内包後脚に血管収縮作用を持つエンドセリン-1を投与し、局所的な微小梗塞を作成した。梗塞後数ヶ月間にわたってつまみ動作の回復過程を調べるとともに、MRI画像により損傷部の体積の変化を調べた。梗塞作成後には、つまみ動作を含む手の運動に障害がみられた。特に、精密把握の障害が長期間続き、示指で引っ張るなどの代償的な把握動作を使う個体も見られた。また損傷後のMRIT2強調画像に置いて内包後脚に高信号部位が認められたことから、内包後脚を中心とした脳領域に浮腫などが生じて脳組織がダメージを受けていることが示唆された。梗塞作成後2週間から1ヶ月後にはMRI画像の高信号部位が減少した一方、つまみ動作の使用頻度は回復しなかった。画像上では損傷が確認できなくなっても、損傷による影響は持続しており、協調した手の運動の遂行に影響を与えていることが推察された。また、Nissl染色を用いて損傷後の神経細胞の変化を調べた。特に、内包損傷後の損傷半球第一次運動野の錐体細胞において、細胞の大きさの分布変化について調べた結果、損傷後には正常個体と比較して第一次運動野の錐体細胞の減少傾向が認められた。また、内包の損傷部ではグリア細胞が増える傾向が認められた。さらに、小さな物体をつまむなどの細かい手の動きが内包損傷の損傷前と後および、内包損傷後の運動機能回復過程でどのように変化するかを調べるために、手の行動解析を行うための方法を検討した。カメラおよびマーカーを使用し、手の運動を自動で測定することを目指し、機器の選択や設定、マーカーの検討を行った。

また、第一次運動野に薬物による損傷を作成した脳損傷モデルを用いた研究を行った。脳損傷後の回復過程において、直径が異なる複数の孔から小さな物体を取り出すテスト課題を用いて、成功率の変化を調べた結果、成功率が上下しながら回復する傾向が認められた。損傷作成後は、親指と人差し指で物体をつまむ精密把握が困難となり、指先以外の場所で物体を把持する代償的な把握動作が多く認められていた。成功率の経過には一時的な低下と上昇を示す時期があった。この時期には損傷前に近い、指先で物体を保持する精密把握が増える傾向が認められた。このことから、成功率の一時的な低下の時期に、把握動作の戦略の変化がある可能性が考えられた。さらに、回復を評価するために使用した複数の孔を用いたテスト課題だけでなく、リハビリテーションとしての運動訓練として用いた一種類の孔だけを使用した運動トレーニング課題においても一時的な成功率の低下やそれに同期した把握方法の変化が起こっているかどうかを調べた。その結果、1種類の大きさの孔のみを使って行う運動トレーニング課題においても、一時的な成功率の低下と同時期に把握方法の変化がみられることが分かった。以上のことから、脳損傷後の回復過程において、成功率と把握動作の戦略の変化が運動トレーニング中から起こり、テスト課題に影響を与えている可能性があると推測される。さらに、損傷後に代償的な把握方法と精密把握の方法がどのように関連しながら回復していくかについてシミュレーションを用いた計算論モデルの手法を用いて検討した。その結果、計算モデルによって損傷後の回復過程における把握動作の変化を再現することができた。

以上の結果から、本研究は、脳損傷後の機能回復メカニズムの解明に向けた重要な一歩となり、今後のリハビリテーション方法の改良や新たな治療法の開発に寄与することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Izawa Jun, Higo Noriyuki, Murata Yumi	4. 巻 3
2. 論文標題 Accounting for the valley of recovery during post-stroke rehabilitation training via a model-based analysis of macaque manual dexterity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Rehabilitation Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fresc.2022.1042912	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kato Junpei, Murata Yumi, Takashima Ichiro, Higo Noriyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Time- and area-dependent macrophage/microglial responses after focal infarction of the macaque internal capsule	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2020.12.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto Tatsuya, Hayashi Takuya, Murata Yumi, Ose Takayuki, Higo Noriyuki	4. 巻 39
2. 論文標題 Premotor Cortical-Cerebellar Reorganization in a Macaque Model of Primary Motor Cortical Lesion and Recovery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 8484 ~ 8496
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1523/JNEUROSCI.0077-19.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Michiaki, Onoe Kayo, Sawada Masahiro, Takahashi Nobuaki, Higo Noriyuki, Murata Yumi, Tsukada Hideo, Isa Tadashi, Onoe Hirotaka, Nishimura Yukio	4. 巻 30
2. 論文標題 The Ventral Striatum is a Key Node for Functional Recovery of Finger Dexterity After Spinal Cord Injury in Monkeys	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 3259 ~ 3270
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cercor/bhz307	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Abe Hiroki, Jitsuki Susumu, Nakajima Waki, Murata Yumi, Jitsuki-Takahashi Aoi, Katsuno Yuki, Tada Hirobumi, Sano Akane, Suyama Kumiko, Mochizuki Nobuyuki, Komori Takashi, Masuyama Hitoshi, Okuda Tomohiro, Goshima Yoshio, Higo Noriyuki, Takahashi Takuya	4. 巻 360
2. 論文標題 CRMP2-binding compound, edonergic maleate, accelerates motor function recovery from brain damage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 50 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aao2300	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yumi Murata, Noriyuki Higo	4. 巻 11
2. 論文標題 Development and Characterization of a Macaque Model of Focal Internal Capsular Infarct	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0154752.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Higo N, Kunori N, Murata Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Neural Activity during Voluntary Movements in Each Body Representation of the Intracortical Microstimulation-Derived Map in the Macaque Motor Cortex.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0160720.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murata Y, Higo N, Oishi T, Isa T	4. 巻 98
2. 論文標題 Increased expression of the growth-associated protein-43 gene after primary motor cortex lesion in macaque monkeys	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 NEUROSCIENCE RESEARCH	6. 最初と最後の頁 64-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2015.04.007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 村田 弓
2. 発表標題 脳科学と作業療法の響創 ～作業療法によって生じる脳の変化について考える～
3. 学会等名 九州作業療法学会2021 in熊本（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田 弓
2. 発表標題 脳損傷後の機能回復メカニズムの解明と臨床応用にむけて
3. 学会等名 第 13 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田 弓
2. 発表標題 脳損傷後の機能回復メカニズムの解明を目指して
3. 学会等名 認知神経リハビリテーション学会 認知の時間セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田弓
2. 発表標題 脳損傷後の把握運動機能の回復に関わる脳の変化：動物モデルを用いて
3. 学会等名 第53回日本作業療法学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田弓、肥後範行
2. 発表標題 脳損傷後の運動訓練がもたらす機能回復とその背景にある脳の可塑的变化
3. 学会等名 第56回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yumi Murata, Noriyuki Higo
2. 発表標題 Changes of hand movements and neural structures in macaques after focal internal capsule infarcts
3. 学会等名 Emboss2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤 隼平、村田弓、肥後 範行
2. 発表標題 マカサル内包梗塞モデルにおけるミクログリアの特性と障害への関与
3. 学会等名 第23回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島 和希、阿部 弘基、村田 弓、奥田 智博、肥後 範行、高橋 琢哉
2. 発表標題 壺長類内包出血後の機能回復を促進する新規薬剤の開発
3. 学会等名 第9回日本ニューロ リハビリテーション学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島 和希、阿部 弘基、村田 弓、肥後 範行、奥田 智博、高橋 琢哉
2. 発表標題 豊長類内包出血後の機能回復を促進する新規薬剤の開発
3. 学会等名 第 52 回 日本理学療法学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 迪諒、尾上 嘉代、澤田 真寛、村田 弓、肥後 範行、塚田 秀夫、伊佐 正、尾上 浩隆、西村 幸男
2. 発表標題 Causal role of the nucleus accumbens in functional recovery of finger dexterity after spinal cord injury
3. 学会等名 Neuroscience meeting 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本 竜也、林 拓也、村田 弓、尾上浩隆、肥後 範行
2. 発表標題 Increased projections from the ventral premotor cortex to the aldolase-C-negative compartment of fastigial nucleus in macaque model of the primary motor cortical lesion and recovery
3. 学会等名 Neuroscience meeting 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Abe H, Jitsuki S, Nakajima W, Murata Y, Jitsuki-Takahashi A, Katsuno Y, Tada H, Sano A, Suyama K, Mochizuki N, Komori T, Masuyama H, Kanamoto T, Okuda T, Goshima Y, Higo N, Takahashi T
2. 発表標題 CRMP2 binding compound, T-817-maleic-acid, accelerates motor function recovery from brain damage
3. 学会等名 World Congress of Neurology 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村田 弓、肥後 範行
2. 発表標題 内包脳卒中動物モデルを用いた損傷による精密把握動作への影響
3. 学会等名 第23回脳機能とリハビリテーション研究会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 村田 弓、肥後 範行
2. 発表標題 脳卒中動物モデルを用いた内包損傷による精密把握への影響
3. 学会等名 第10回モーターコントロール研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 村田 弓
2. 発表標題 脳損傷サルモデルを用いた把握機能回復メカニズムの解析
3. 学会等名 日本運動制御・ニューロリハビリテーション研究会2016
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 村田 弓、肥後 範行
2. 発表標題 Training-induced recovery of grasping and underlying neuronal plasticity after a lesion in macaque brain
3. 学会等名 第94回日本生理学会大会（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村田弓,肥後範行
2. 発表標題 内包損傷動物モデルを用いた把握機能回復過程の解析
3. 学会等名 第22回脳機能 とリハビリテーション研究会学術集会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 山本 竜也、村田 弓、林 隆司、肥後 範行
2. 発表標題 マカクサル第一次運動野損傷後の機能回復に伴い形成される腹側運動前野から小脳核へと向かう直接経路
3. 学会等名 第 50 回日本理学療法学術大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 井澤淳、村田 弓、肥後 範行、Nicolas Schweighofer
2. 発表標題 A computational approach to understand a valley of motor recovery
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2015 (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 林拓也、Shin-ichi Urayama、合瀬恭幸、Hiroshi Watabe、Kayo Onoe、Masataka Yamaguchi、Nobuyoshi Tanki、村田 弓、肥後 範行、尾上浩隆、Hui Zang
2. 発表標題 High-resolution diffusion and structural MRI brain atlas of rhesus macaques
3. 学会等名 21ST ANNUAL MEETING OF THE ORGANIZATION FOR HUMAN BRAIN MAPPING (国際学会)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 村田弓、肥後 範行、井澤 淳	4. 発行年 2018年
2. 出版社 東京大学出版会	5. 総ページ数 272
3. 書名 身体性システムとリハビリテーションの科学 1 運動制御 第6章 脳損傷 損傷後の行動と神経システムの変容	

1. 著者名 道免和久、小山哲男、長谷公隆、勝又宏、村田弓、小池康晴、竹林崇、花田恵介、福岡達之、高橋香代子、足立清香、藤原俊之、竹内直行、丸本浩平、松本憲二、野鷲一平、内山侑紀、牛場潤一、斉野織恵	4. 発行年 2015年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 309
3. 書名 ニューロリハビリテーション	

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	肥後 範行 (Higo Noriyuki)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------