

令和 2 年 5 月 11 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16664

研究課題名(和文) 光遺伝学を用いたマウス脳梗塞モデルにおける大脳皮質運動野 感覚野の機能連関の解析

研究課題名(英文) Optogenetical analysis of sensory-motor integration in mouse photothrombosis model

研究代表者

福井 敦 (FUKUI, ATSUSHI)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：80746800

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)：大脳皮質の運動野に脳梗塞が起こると運動機能だけでなく、感覚機能障害が出現することも知られている。しかし、なぜ運動野の障害で感覚障害が出現するかは不明であった。そこで我々はマウスの運動野に脳梗塞を作成し、感覚野に電極を挿入して、髭の触覚刺激での神経細胞の活動を記録したところ、神経活動の時間分解能が障害されることを示した。また、光遺伝学的手法を用いてその原因が運動野から感覚野への抑制性入力の低下であることを確かめた。これらの結果から、運動野脳梗塞時に一過性に生じる感覚障害は、運動野からの抑制入力が増加することによる時間分解能の低下ではないかと結論した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳梗塞によって運動麻痺が出現し、そこからどのような感覚刺激をいれてリハビリテーションを行っていくと、運動機能が改善するかはまだよくわかっていない。今回マウスの光遺伝学的実験によって、運動野の脳梗塞により感覚野への抑制性入力が低下し、感覚刺激に対する時間分解能が低下することを示した。これにより、運動機能改善に必要な感覚入力の適切な時期や方法の理解の進展につながっていくと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Motor cortex (M1) infarction occasionally causes sensory impairment. Because sensory signal plays an important role in motor control, sensory impairment compromises recovery and rehabilitation from motor disability. Despite the importance of sensory-motor integration for rehabilitation, the neural mechanism of the sensory impairment is poorly understood. We show that the sensory processing in the primary somatosensory cortex (S1) was impaired in the acute phase of M1 infarction and recovered in a layer-specific manner in the subacute phase. This layer dependent recovery process and the anatomical connection pattern from M1 to S1 suggested the functional connectivity from M1 to S1 plays a key role in the impairment of sensory processing in S1. Consistently, optogenetic activation of M1 suppressed the sustained response in S1. Therefore, we revealed how focal stroke of M1 alters cortical network activity of sensory processing, in which inhibitory input from M1 to S1 may be involved.

研究分野：脳神経外科

キーワード：sensory-motor integration motor cortex sensory cortex photothrombosis neuromodulation mouse optogenetics

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

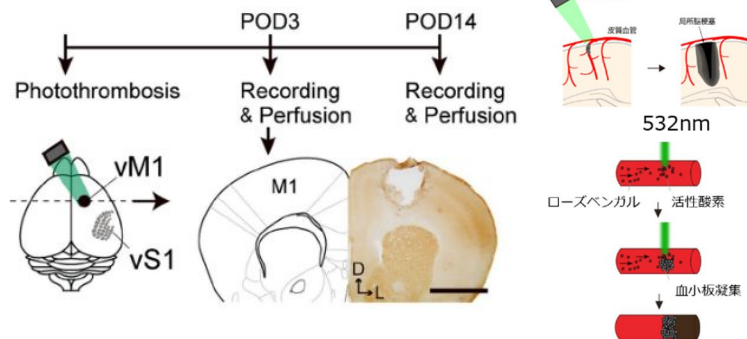
従来、脳梗塞の機能代償には脳梗塞側大脳半球と健側大脳半球間の機能的結合の調節が主に注目されてきた。そのため、脳梗塞後片麻痺のリハビリテーションに反復磁気刺激などを使った健側大脳半球へのneuromodulation が盛んに行われている(Azad et al., Neurosurg focus, 2016)。しかし、メタアナリシスの検討ではまだ臨床的に推奨されるレベルには達していない。一方、大脳皮質1次運動野(M1)と1次体性感覚野(S1)には体部位情報地図が存在していて解剖学的にも機能的にも関連性が高い(kaas, Annu Rev Neurosci, 1991; Ferezou et al., Neuron, 2007) ことなどから、近年では**脳梗塞側大脳半球内の皮質間結合の重要性**も強調され始めている。特に、感覚情報と運動情報の統合は運動機能、感覚機能にとって重要であることが近年強調されている。運動制御において、運動野が感覚野からの情報を積極的に利用していることがわかっており、運動機能のリハビリテーションにおいて近年感覚入力的重要性が強調されている。同時に、感覚情報処理においても、感覚野が運動野からの情報に修飾を受けている。

2. 研究の目的

我々は運動野と感覚野の関係に注目した。運動野脳梗塞時に一時的に感覚障害が出現することが知られているが、その神経基盤はわかっていない。運動野脳梗塞時の感覚野の情報処理の変化について検討を行った。

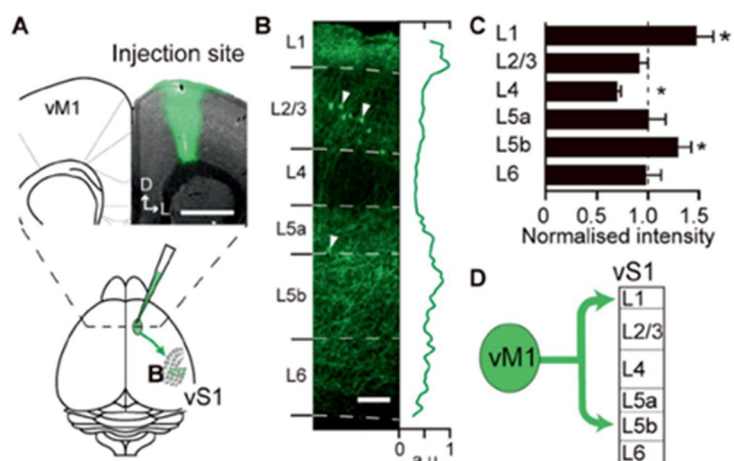
3. 研究の方法

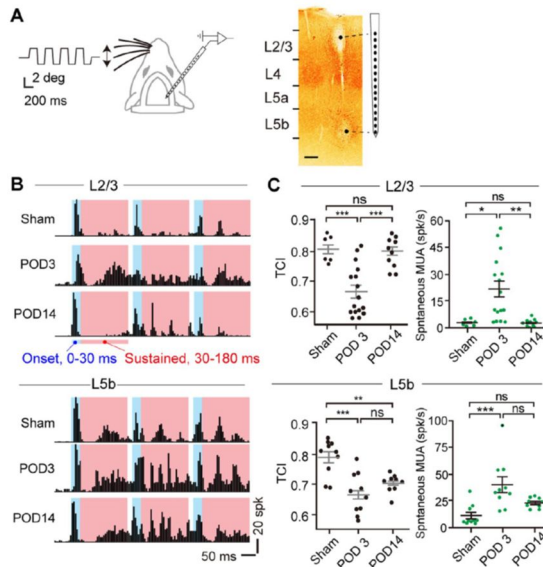
運動野に限局する脳梗塞を図のように光感受性物質のローズベンガルを用いて作成した。その後、ヒゲの触覚刺激に対する感覚野での細胞外電位記録を3日目(POD3)と14日目(POD14)で記録した。さらに、その際の細胞外電位記録の変化について光遺伝学手法を用いて検証した。



4. 研究成果

まず、実際に脳梗塞作成予定部位の運動野と同側の感覚野への投射を神経トレーサーのBDAにて検証した。BDAを運動野に注入し、1週間後に感覚野でのBDAの緑色の蛍光強度を右図Bのように測定した。3個体でそれぞれ3スライスずつを検討した。右図のCのような結果が得られた。過去の報告と同様にL1、L5bに投射が多く、L4は相対的に少なかった。

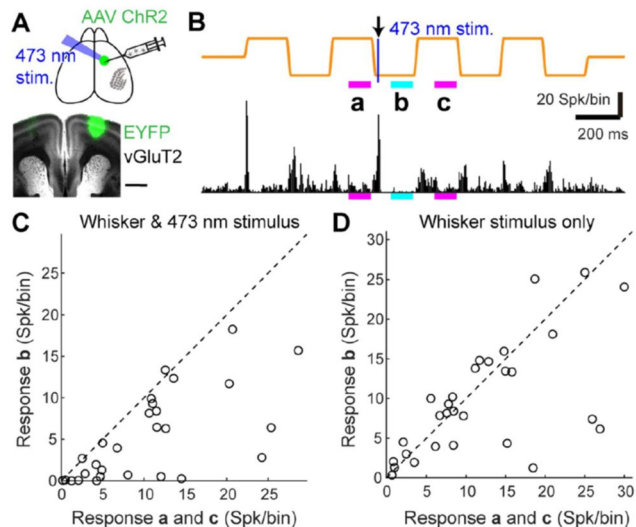




次に脳梗塞後のヒゲの触覚刺激による、細胞外電位記録を脳梗塞後3日目(POD3)と14日目(POD14)で記録した。左図Bのように脳梗塞を起こしていないコントロール群(Sham)では触刺激に対応した multi-unit activity(MUA)を認めたが、POD3で触刺激に対応していない部分での MUA の増加を認めた。触刺激に対する神経細胞活動の時間分解能(Temporal coding)が低下していた。また、大脳皮質6層構造でL2/3層ではPOD3でTemporal codingが低下し、POD14では回復した。しかし、L5b層ではPOD14でも回復しないままであった。このようにlayerごとに回復過程が異なることも発見した。また、その結果は運動野と感覚野の結合関係を反映している可能性が考えられた。

次にこれらのTemporal codingの低下の神経基盤についてCurrent source density analysisと神経活動のシュミレーションによって運動野からの抑制性入力低下するからではないかと推測された。

この、抑制性入力を実際に存在するかを光遺伝学手法で検証した。まず、運動野にチャンネルロドプシンを adeno-associated virus で導入した。ヒゲの触刺激の前に光刺激によって運動野の神経細胞を刺激した。その結果触刺激に対応しない部分の神経活動が実際に抑制された。(右図Bの青線bの部分) これらの実験を4個体で行った。光刺激を行っていない場合は右図Dのように縦軸のbの神経活動がそれ以外の反応と同等であったが、光刺激をした場合は右図Cのようにbの反応が統計的にも抑制されていた。



これらの結果から、運動野脳梗塞時に一過性に生じる感覚障害は、運動野からの抑制入力減少することによる時間分解能の低下ではないかと結論した。

以上の内容を査読のある Scientific Reports に投稿して受理された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fukui Atsushi, Osaki Hironobu, Ueta Yoshifumi, Kobayashi Kenta, Muragaki Yoshihiro, Kawamata Takakazu, Miyata Mariko	4. 巻 10
2. 論文標題 Layer-specific sensory processing impairment in the primary somatosensory cortex after motor cortex infarction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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） 10.1038/s41598-020-60662-7	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 福井 敦
2. 発表標題 運動野脳梗塞後の感覚野情報処理の層構造依存的な回復過程
3. 学会等名 第41回神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福井 敦
2. 発表標題 一次運動野脳梗塞による一次体性感覚野の受容野および活動性変化に関する研究
3. 学会等名 第6回身体性システム全体会議
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福井 敦
2. 発表標題 一次運動野脳梗塞による一次体性感覚野の受容野および活動性変化について
3. 学会等名 計測自動制御学会 システム・情報部門学術会議
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福井 敦
2. 発表標題 一次運動野脳梗塞マウスモデルの一次感覚野での層特異的な感覚情報処理障害に関する研究
3. 学会等名 第78回 脳神経外科総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----