

令和 3 年 5 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17035

研究課題名（和文）脳損傷後の皮質脊髄路再編における、運動皮質に投射するドパミン線維の役割の解明

研究課題名（英文）Involvement of dopaminergic system in the cortico-spinal tract plasticity after brain injury.

研究代表者

系数 隆秀（ITOKAZU, Takahide）

大阪大学・医学系研究科・特任准教授（常勤）

研究者番号：60750015

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：片側運動野損傷マウスを確立し、安定的に損傷・麻痺が誘導されることを確認した。機能障害・回復の指標として麻痺側の巧緻運動を評価できる餌取り試験を採用し、評価法を確立した。本モデルに対し、薬理的に健側運動野へのTH陽性線維の投射を選択的に脱落させたところ、巧緻運動障害の回復が障害されることを見出した。

さらに解剖学的に皮質脊髄路の可塑性が影響を受けているかを検証するため、脊髄レベルでみられる可塑的变化である軸索側枝形成を可視化し、軸索側枝形成も抑制されていることを示した。これらのことから、運動皮質に投射するTH陽性線維が、麻痺後の機能回復に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

片側運動野の損傷により反対側の前後肢は麻痺をきたすが、この麻痺からの回復過程で大規模な運動関連ネットワークの再編が起こると考えられている。しかし、その実態や可塑性を調節する因子については殆ど明らかになっていない。今回の検討で、これまであまり検討されてこなかった損傷対側の運動皮質内のニューロモジュレーター的重要性を明らかにすることが出来た。これらの知見を発展させることで、回復を促進させるような新規治療法開発に繋がる知見を得ることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We established unilateral traumatic brain injury model in mice, and investigated the possible involvement of dopaminergic projection to the motor cortex in the neuroplasticity after injury. As a result, we revealed that injury-induced plasticity in the contralateral motor cortex is important for motor recovery, and that axonal projection from TH positive neurons is indispensable for the induction of this type of plasticity.

研究分野：神経科学、脳病態、中枢神経障害

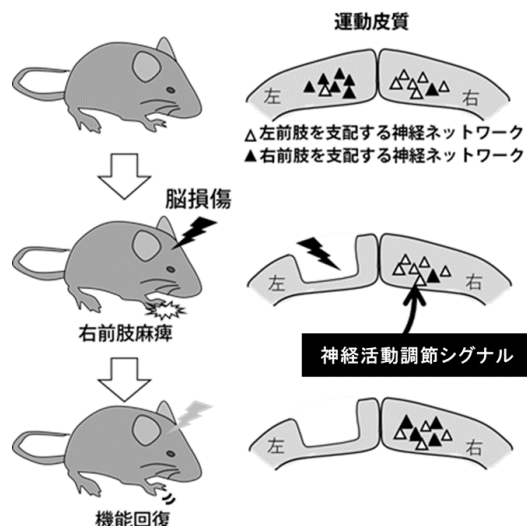
キーワード：神経可塑性 脳損傷

### 1. 研究開始当初の背景

中枢神経系の損傷に起因する神経回路の破綻により重篤な神経機能障害が引き起こされ、多くの場合重い後遺症を残す。中でも運動皮質が広範な損傷を受けると随意運動を支配する皮質脊髓路が障害され重篤な運動麻痺が生じることから、その回復を促す治療法の確立は神経科学研究の大きな目標であり続けているが、未だブレークスルーは得られていない。特に、機能回復の過程に重要と考えられる神経ネットワークの可塑的変化の全体像、及びその可塑性を調節する因子に関する研究は、その技術的困難さもあり立ち遅れている。

### 2. 研究の目的

マウスの片側運動皮質損傷モデルを用いて片麻痺の回復過程のメカニズムを詳細に解析し、機能回復の基盤となる可塑的変化を明らかにすること、またこの可塑的変化を調節するような因子を見出すことを目的とする。  
特に、健側運動皮質に誘導される運動情報表現様式の適応的な変化と、健側皮質脊髓路の脊髄での軸索側枝の発芽現象に注目し解析する。



### 3. 研究の方法

外傷性片側運動野損傷マウスを確立し、片側の皮質脊髓路が脱落していること、損傷対側の前肢が麻痺していることを確認する。  
また、損傷後にリハビリテーションを行うことで運動機能が回復すると考えられ、この過程を行動実験により確認する。そのうえで、神経機能のモジュレーター、特にドパミンシグナルに着目し、ドパミン投射を選択的に脱落させることで損傷後の回復過程が影響を受けるかどうかを検証する。  
これらの実験で変化が確認できた場合、運動皮質へのニューロモジュレーター投射につきその解剖学的特徴を明らかにする。  
さらに、ドパミン投射脱落処置により、損傷後の皮質脊髓路の再編成過程にどのような変化がもたらされるのか、及び、損傷反対側の運動皮質においてどのような変化がみられるのかにつき、評価系を確立したうえで検証する。

### 4. 研究成果

片側運動野損傷マウスを確立し、安定的に損傷・麻痺が誘導されることを確認した。機能障害・回復の指標として麻痺側の巧緻運動を評価できる餌取り試験を採用し、評価法を確立した。  
本モデルに対し、薬理的に健側運動野への TH 陽性線維の投射を選択的に脱落させ、麻痺後の回復が損なわれるかどうかを検証した。  
その結果、コントロール群では脳損傷後にリハビリテーションを行うことで巧緻運動障害は徐々に回復していくが、健側運動皮質への TH 投射を脱落させた群では機能回復が有意に障害されることを見出した。

さらに、解剖学的に皮質脊髓路の可塑性が影響を受けているかを検証するため、脊髄レベルでみられ、回復にとって有利な可塑的変化と考えられている軸索側枝形成を可視化したところ、軸索側枝形成も抑制されていることが示された。  
これらのことから、運動皮質に投射する TH 陽性線維が、麻痺後の機能回復に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

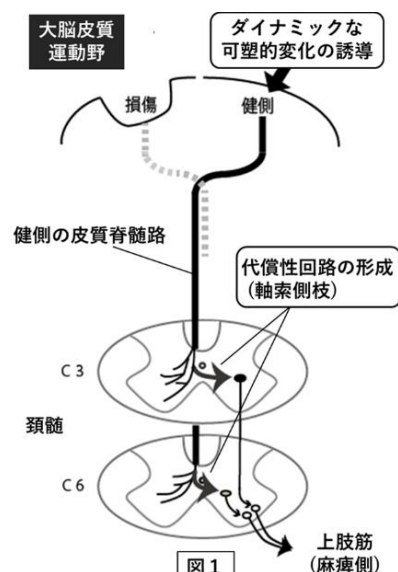


図1

さらに検証を進めるため、大脳皮質運動野において、可塑性の指標と考えられるシナプス構造（樹状突起上に存在するスパイン）の経時的な変化につき、2光子顕微鏡を用いた in vivo imaging によって明らかにすることを目的とし、実験系の構築に取り組んだ。

皮質脊髄路を構成する大脳皮質第5層の神経細胞に着目し、これらが蛍光標識された Thy1-YFP マウスを導入し、マウス大脳皮質上にイメージング用の窓を作成し、2光子顕微鏡を用いた観察を行った。条件検討の後、繰り返し同一スパインを観察することに成功し、現在定量実験を行っている。

また、TH 陽性線維として、ドパミン神経投射、及びノルアドレナリン神経投射が存在するため、何れの投射が重要であるのか、及びこれらの投射の機能を薬理的に調節した場合に機能回復に影響が及ぶのか等の検証など、研究期間終了後にも継続して実験系を発展させていく計画である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

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

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
---------	---------