

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19377

研究課題名（和文）筋と脊髄を繋ぐ人工神経接続による脊髄損傷後の運動機能回復とその作用機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the neural mechanisms underlying motor recovery after spinal cord injury using a musculo-spinal interface

研究代表者

兼重 美希（Kaneshige, Miki）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：40867868

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）：本研究では、頸髄の不完全損傷によって上肢の不全麻痺を呈したサルを作製し、麻痺肢の減弱した随意筋活動を使って、損傷より下位の脊髄を電気刺激する筋-脊髄間人工神経接続を開発した。そして、筋-脊髄間人工神経接続によるリハビリテーション中の脊髄からのアウトプット、一次運動野神経活動、行動データを同時に記録した。その結果、筋-脊髄間人工神経接続によるリハビリテーションは脊髄損傷後の運動機能を回復させること、その背景には脊髄からのアウトプットは上昇し、一次運動野神経細胞活動の変調は減少することがわかった。本成果は学会発表し、一部の結果を論文として出版した。残りの結果についても論文投稿準備中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、脊髄損傷後の残存した筋活動依存的に損傷下の脊髄を電気刺激する筋-脊髄間インターフェースは、脊髄損傷後の運動機能の回復に貢献することがわかった。またその背景には、損傷下の脊髄および損傷より上の一次運動野における可塑的な変化があることが明らかとなった。本手法は、脊髄損傷者の新たなリハビリテーションとして期待される。

研究成果の概要（英文）：To recover from paresis after incomplete spinal cord injury, we developed a musculo-spinal interface from the weakened voluntary muscle activity of the paretic limb to the spinal cord below the injury. We recorded the spinal outputs, cell activities in the primary motor cortex, and behavioral data during the rehabilitation using the muscle-spinal interface. As a result, we found that rehabilitation using the musculo-spinal interface restored motor function after spinal cord injury, and that this is due to an increase in spinal outputs and a decrease in modulation of the neuronal activity in primary motor cortex. We presented our findings at an academic conference, and some of the results were published as a paper. We are currently preparing to submit a paper on the remaining results.

研究分野：神経科学

キーワード：脊髄 筋 電気刺激 一次運動野 機能回復

1. 研究開始当初の背景

脊髄損傷により、大脳皮質から脊髄への運動指令が阻害されると運動麻痺が生じる。本邦の疫学調査によると、患者の約6割は不全麻痺であり、部分的に随意筋活動が残存しているものの、彼らは損傷前と同様に自分の身体を動かすことは出来ない。本研究では、不全麻痺を呈する脊髄損傷を対象に、麻痺肢の減弱した随意筋活動を使って、損傷より下位の脊髄を電気刺激する筋脊髄間人工神経接続を開発する。この技術は、麻痺肢の随意筋活動依存的に刺激がなされることから、患者が刺激に依存するのではなくむしろ、患者の麻痺肢の積極的な使用を促すことが可能である。また、大脳皮質運動野には本来、運動の実行に関連する運動関連ニューロンが多数存在するが、脊髄損傷により神経経路が傷害され運動麻痺が生じると、その運動関連ニューロンは元の役割を失う。しかし、近年の研究により、損傷を免れた運動野が再組織化し傷害された神経経路の機能を代償することで、運動機能が回復することが示されている。すなわち、人工神経接続が脊髄損傷後の運動機能を回復させるならば同様に、運動野が再組織化し、人工神経接続によって生じる新しい運動を再学習するはずである。

2. 研究の目的

本研究の目的は、不全麻痺を呈する不完全脊髄損傷を想定し、麻痺肢の減弱した随意筋活動を使って、損傷より下位の脊髄を電気刺激する筋脊髄間人工神経接続を開発し、脊髄損傷後の運動機能の回復と機能回復に内在する神経機序を解明することである。

3. 研究の方法

8方向の手首運動課題を学習させたサル的一次運動野に神経細胞活動を記録できるユタアレイ、上肢筋肉に筋電図、上肢の筋活動を生成する頸髄硬膜下に刺激電極を挿入した。頸髄C4/C5損傷により上肢の不全麻痺を呈したサルに麻痺肢の筋活動依存的に損傷より下位の頸髄を刺激する筋脊髄間人工神経接続によるリハビリテーションを行った。そして、運動機能の回復過程に伴う脊髄のアウトプットと一次運動野神経活動を2ヶ月間記録した。

4. 研究成果

(1) 意図している運動を増強できる最適な脊髄電気刺激条件を見出した

運動中の脊髄刺激が、自身の意図した運動を増強するのか、妨害するのかといった詳細を明らかにするために、まず健康なサルを用いて実験を行った。2頭のサルが手首の関節トルクを用いた運動制御課題を実施している最中に、脊髄C6-T2領域に埋め込まれた刺激電極の1つを用いて頸髄を電気刺激したところ、150-1350 μ Aの刺激強度は、多くの筋へ同時に筋活動を増す促通効果または筋活動を減らす抑制効果を誘発した(図1)。これらの誘発された筋反応の大きさは、サルが筋活動を出せば出すほど、大きくなった(図2)。

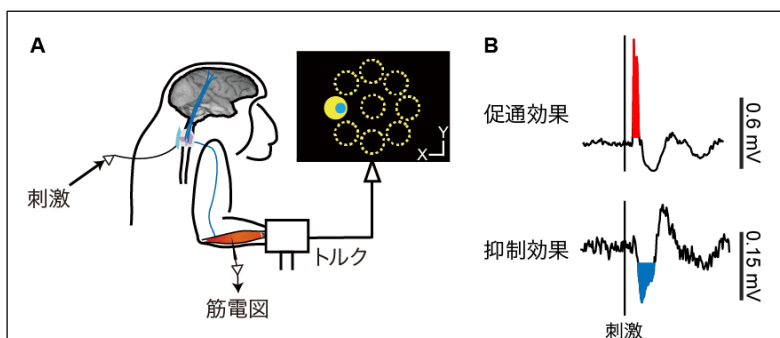


図1：刺激によって誘発された筋反応

- (A) サルは自身の手首のトルクを使ってカーソルを動かし、9つのいずれかに提示されたターゲットの中にカーソルを入れる課題を行った。
- (B) 脊髄への電気刺激は、筋活動を上昇させる促通効果(上、赤領域)または筋活動を減少させる抑制効果(下、青領域)を誘発した。

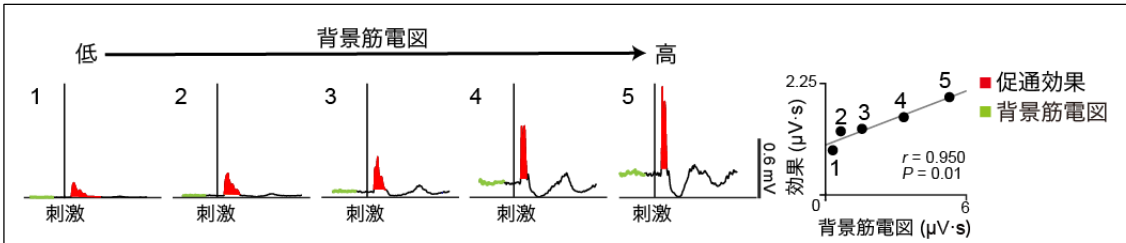


図2：刺激によって誘発される筋反応に対する背景筋電図の効果

背景筋電図（緑）が大きくなればなるほど、促通効果（赤）の大きさも大きくなった。すなわち、サルが自身の筋活動を出せば出すほど、大きな筋活動が誘発された。

更に、サルが自身の手首を使ってトルクを出す方向と同じ方向へ刺激によりトルクが生成された（図3）。すなわち、適切な強度に設定された脊髄電気刺激は、多くの筋を協調させ筋活動およびトルクを増強させることがわかった。一方で、弱い刺激強度（ $<150 \mu A$ ）では、サルが意図的に出すトルク方向とは反対の方向へトルクが生成され、高い刺激強度（ $\geq 1350 \mu A$ ）では、サルが出すトルク方向に関わらず、決まった方向へ刺激によるトルクが生成された。つまり、これらの強度はサルの意図的な運動を妨害した。

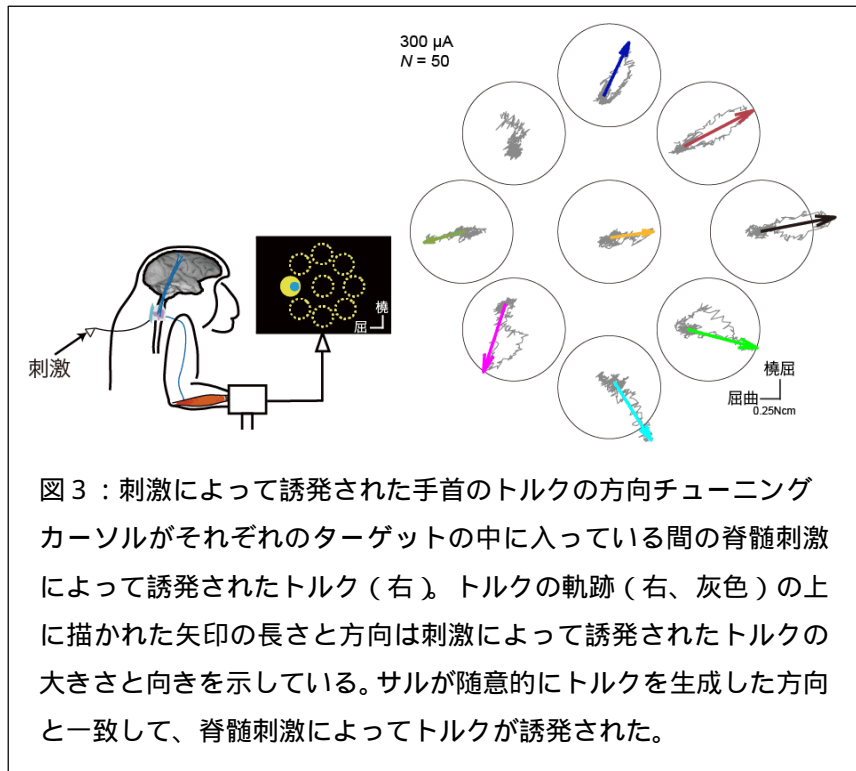


図3：刺激によって誘発された手首のトルク方向チューニング
カーソルがそれぞれのターゲットの中に入っている間の脊髄刺激によって誘発されたトルク（右）。トルクの軌跡（右、灰色）の上に描かれた矢印の長さや方向は刺激によって誘発されたトルク大きさと向きを示している。サルが随意的にトルクを生成した方向と一致して、脊髄刺激によってトルクが誘発された。

以上のことから、適切な強度（ $150-1350 \mu A$ ）に設定された脊髄電気刺激が、サルの意図的な運動を促進できることが明らかになった。本研究は、 $150-1350 \mu A$ の脊髄刺激は、霊長類の筋活動とトルクを増強し、意図している運動を促進することを明らかにした。健常動物で明らかにされた本研究成果は、脳から脊髄への神経回路が部分的に保存された不完全脊髄損傷や脳卒中患者の運動機能を増強させるために、脊髄電気刺激が有効であることを示唆している。

（2）脊髄損傷後の運動機能の回復は、脊髄刺激によるアウトプットを増大し、一次運動野神経細胞活動の変調を減少させる

頸髄 C4/C5 損傷によって上肢の不全麻痺を呈したサルを作製した。その後、脊髄損傷サルへ麻痺肢の筋活動依存的に損傷より下位の頸髄を刺激する筋-脊髄間人工神経接続によるリハビリテーションを実施している最中の脊髄からのアウトプット、一次運動野神経細胞活動、行動データを同時に記録した。その結果、筋-脊髄間人工神経接続を行うと、脊髄損傷後サルの運動機能は即座に改善し、一次運動野神経細胞活動の変調は低下した。また、継続的なりハビリテーションは、脊髄損傷後の運動機能を回復させた（図4）。運動機能の回復に伴って、脊髄刺激によるア

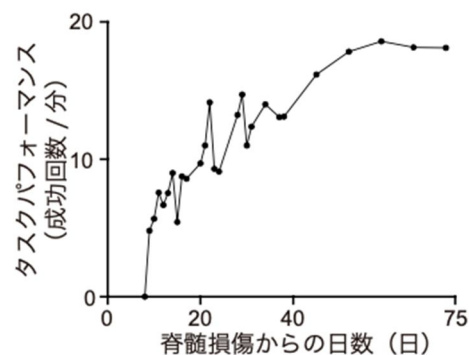


図4：脊髄損傷後のタスクパフォーマンスの変化

アウトプットは上昇し、一次運動野神経細胞活動の変調は低下した(図5)。可塑的に増大した脊髄のアウトプットに対し、一次運動野神経細胞活動の変調は代償的に低下したことが示唆された。筋-脊髄間人工神経接続を介したリハビリテーションは、脊髄内神経におけるシナプス結合を強めた可能性がある。

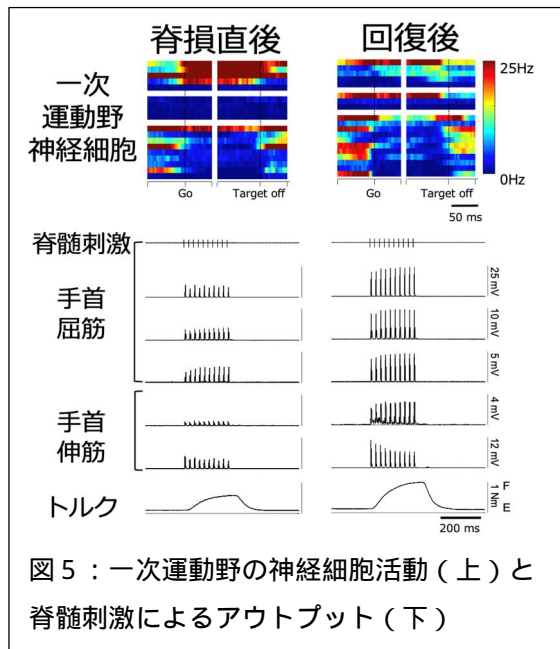


図5：一次運動野の神経細胞活動(上)と脊髄刺激によるアウトプット(下)

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 Kaneshige Miki, Obara Kei, Suzuki Michiaki, Tazoe Toshiki, Nishimura Yukio	4. 巻 11
2. 論文標題 Tuning of motor outputs produced by spinal stimulation during voluntary control of torque directions in monkeys	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 1-27
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.78346	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 Kaneshige M, Obara K, Suzuki M, Tazoe T, Nishimura Y.
2. 発表標題 Enhanced spinal outputs are associated with compensatory changes in cell activities of monkey motor cortex through motor recovery after spinal cord injury
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kaneshige M, Obara K, Suzuki M, Tazoe T, Nishimura Y.
2. 発表標題 脊髄損傷後の運動機能の回復過程において、増大した脊髄のアウトプットは、一次運動野神経細胞活動の変調の減少と関連する
3. 学会等名 第16回Motor Control研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kaneshige M, Obara K, Suzuki M, Tazoe T, Nishimura Y.
2. 発表標題 Boosting motor outputs and inducing cortical adaptation via artificial neural connection.
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kaneshige M, Obara K, Suzuki M, Tazoe T, Nishimura Y.
2. 発表標題 Subdural spinal stimulation boosts voluntary muscle activity in monkeys
3. 学会等名 第43 回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 岡田 隆夫、鈴木 敦子、渡邊 マキノ	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 280
3. 書名 生理学 第6版	

〔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
---------	---------