

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 26 日現在

機関番号：34438

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24700337

研究課題名(和文) 中枢神経損傷後の可塑性を解明する

研究課題名(英文) The plasticity after central nervous system injury

研究代表者

羽田 克彦 (Hata, Katsuhiko)

関西医療大学・保健医療学部・研究員

研究者番号：60506228

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：中枢神経系が機能することとその構成要素が豊富にあることは等価ではないため、物理的な神経線維の数や長さが元通りになったとしても、てんかんや不随意運動などの誘発が予想される。我々は、脳が損傷を受けた後にある程度機能回復が起こるという知見の定式化を目指した。LIF neuronsのネットワークを損傷させることで、損傷部周囲の発火活動が活性化されることを示唆するデータを得た。

研究成果の概要(英文)：The appropriate functions of the central nervous system is not equivalent to the existence of the component of it. Even if the number and/or length of neurite processes is recovered from CNS injury, the functional disorders, epilepsy, involuntary movement and intractable pain may be induced. The goal of our research is to formulate spontaneous functional recovery induced by remaining neurons after CNS damage.

研究分野：中枢神経再生

キーワード：可塑性

## 1. 研究開始当初の背景

前世紀初頭のカハールの時代より中枢神経の軸索は再生しないと信じられてきたが、申請者はその問題を克服し、強力に中枢神経軸索再生を促す方法の開発に成功した。ところがこの方法だけでは十分な機能回復には至らず、申請者は新たな問題に直面した。そこで申請者は、中枢神経は損傷後に「神経回路網の再編成」と「支配領域の移動」によって失われた機能を回復しようとしていることに着目した。このメカニズムを解明し、制御法が見つかれば新たな中枢神経再生治療法の開発に繋がるかもしれない。これまで中枢神経再生研究の分野において、この視点に立った研究は全く行なわれていない。従って、本研究により中枢神経再生研究の新しい分野が生み出されることが期待できる。そして、これまで対症療法しかなく、根本的な治療が困難とされてきた神経系疾患についての画期的な治療法につながることを期待される。

本研究の目的は、中枢神経損傷後の2つの可塑現象を解明することで新たな中枢神経再生治療法の開発に繋げることである。かつて成体の中枢神経の軸索はいったん損傷を受けると再生しないと信じられてきたが申請者は軸索再生を促す方法を開発した。しかしそれだけでは十分な機能回復には至らなかった。そこで申請者は、中枢神経は損傷後に「神経回路網の再編成」と「支配領域の移動」によって失った機能を回復しようとして

いることに着目した。本研究により、リハビリテーションや再生治療に新たな視点加わることが期待される。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、中枢神経損傷後に生理的に起こる可塑現象を解明することで新たな中枢神経再生治療法の開発に繋げることである。かつて成体の中枢神経線維(主に軸索)はいったん損傷を受けると再生しないと考えられていたが、最近の研究により軸索再生を促す方法が開発されつつあり、様々な中枢神経機能障害に対しての応用が期待されるようになった。しかし治験が進むにつれ我々はある課題に直面するかもしれない。抗RGM抗体は神経線維が伸びやすくなる環境を人為的に提供して神経線維の再伸長を促し、失った神経線維の数や長さを元通りにしようとするが、達成されるのはそこまでである。再伸長した神経線維が何らかのターゲットとシナプス形成するのか、何らかの神経回路に組み込まれるのか、失った機能の回復に寄与するのかは、不明な点が多い。一方、てんかん発生機序の知見などからも分かるが、少なくとも人間において中枢神経「システム」が適切に機能することと、その構成要素である神経細胞、神経線維や神経結合が豊富にあることは等価ではない。つまり人間においては、たとえ物理的な神経線維の数や長さ等が元通りになったとしても、失った機能が戻る

保証はない。むしろ異所性投射やニューロンの過剰活動などによりてんかんだけでなく不随意運動や種々の精神疾患などを誘発する恐れすらある。

よって我々は「中枢神経が機能再生する」とは一体どのような現象なのかを正確に理解する必要がある。そこで、ラットやマウスほど顕著では無いが人間においても脳が損傷を受けた後「自然に」ある程度の機能回復が起こり、リハビリテーションなどでそれがさらに促進されるという事実に着目した。

また、ストレスの軽減により神経細胞死を防ぐことが示唆され、中枢神経の機能再生につながることを期待される。そこで我々は、非侵襲的なストレス軽減によって、中枢神経損傷後の可塑的变化が促進されるかを検証するための予備的な実験を行った。

### 3. 研究の方法

「損傷部周囲で GABA 受容体の発現が低下周囲のニューロンの興奮性が亢進 (hyper-excitability) する」という報告を手がかりにして、主に確率共鳴現象との関連性を調べる。ここでは神経生理学、情報科学的手法を用いる。また、「神経回路網の再編成」と「支配領域の移動」の2つの現象の関連性についても調べる。

先行研究から、中枢神経損傷後の可塑的变化は大きく単一ニューロンレベルでの現象とニューロンネットワークとしての現象の

二つに分けられる。単一ニューロンのモデルとして Hodgkin Huxley Model, Morris Lecar model, , FitzHugh Nagumo model, LIF (leaky integrate and fire) model がある。本研究では、モデル化されたニューロンを素子とした多体系であるネットワークを解析的・数値的に解くという目的のため、まずは上記の中から、中枢神経損傷後の現象をシミュレーションするのに最適なモデルを選定し、LIF model を決定した。いくつかのニューロンに対してポアソン分布に従った入力を与えると、自発発火を繰り返すネットワークモデルを構築した。

非侵襲的にストレスを軽減させる実験について。

ヒトで両眼を遮光させて赤色発光ダイオード光を前頭部の前方から照射すると、波の増強が起こる。一方、メンタルリラクゼーションを促す方法として、前頭部より抽出した波の周波数と振幅をリアルタイムで光の周波数と輝度に変換させる光フィードバック (以下、PFB) 技法がある。この PFB 技法を取り入れて、前頭部の前方から照射させることで、PFB の点滅光が眼への物理的ストレスとならぬようにした前頭部波パルス光同調法 (PFB-Frontal Alpha Wave Pulsed Photic Synchronization; PFB-FAPPS) を考察し、その施行によるリラクゼーション効果の有無を検討した。

#### 4. 研究成果

我々は中枢神経損傷後の可塑的变化を表現するのに最適なニューロンモデル LIF model を選定し、自動発火システムを構築した。いくつかのニューロンに対してポアソン分布に従った入力を与えると、自発発火を繰り返す。このシステムに対して、全体の約 10% 程度のニューロンを損傷させることによって、損傷部周囲のニューロンの発火活動が活性化されることを示唆するデータを得ている。今後、STDP を考慮したモデルにおいても同様の現象が見られるかを検証したい。

また、ストレスの軽減により神経細胞死を防ぐことが示唆されている。そこで我々は、非侵襲的なストレス軽減によって、中枢神経損傷後の可塑的变化が促進されるかを検証するための予備的な実験を行った。

前頭部 波パルス光同調法 (PFB-Frontal Alpha Wave Pulsed Photic Synchronization ; PFB-FAPPS) の対象には心疾患を有さない健康者 10 名 (男性 8 名、女性 2 名、平均年齢 19 歳) を用い、15 分間の PFB-FAPPS を 2 ~ 4 回 / 日施行し、1 回目と 21 回目 (同時刻) の実施直前の血中カテコラミン値を測定した。その結果、1 回目の直前に比し、21 回目の直前において 波のリズムの賦活化とともに、血中ノルエピネフリン値 (NE) が有意な低下を示し ( $p < 0.02$ )、エピネフリン

値も低下の傾向を示した ( $p < 0.10$ )。これにより、20 回にわたる PFB-FAPPS の施行は、NE の低下をもたらし、ストレスの軽減に有用である可能性が考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Fujiki, R., Sato, A., Hata, K., Tashiro, F., Yasuhara, Y., Miyazaki, J., Yoneda, Y., Fujitani, M. and Yamashita, T. (2013) Improvement in protocol to generate homogeneous glutamatergic neurons from mouse embryonic stem cells reduced apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 430, 604-609.

[学会発表](計 2 件)

羽田克彦, 中枢神経疾患による後遺症を改善する抗体治療薬の開発, 関西ライフイノベーション戦略プロジェクト キックオフフォーラム, 2012 年 11 月 19 日 (大阪)

Hiroyuki Kitano, Katsuhiko Hata, Yuta Kakimoto and Osamu Araki, Computational model of peripheral activation on the inhibitory synaptic connections in the central nervous system, 2015 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA2015), 2015 年 12 月 01

日～2015年12月04日, Hong Kong, China

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

羽田 克彦 (Hata Katsuhiko)

関西医療大学保健医療学部・研究員

研究者番号: 60506228

(2)研究分担者

( )

研究者番号:

(3)連携研究者

( )

研究者番号: