

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：82626

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24800090

研究課題名(和文)サル内包梗塞モデルを用いた脳機能回復メカニズムの解明

研究課題名(英文)The mechanism of the motor functional recovery after the inner capsular lesion in non-human primate model

研究代表者

村田 弓(Murata, Yumi)

独立行政法人産業技術総合研究所・ヒューマンライフテクノロジー研究部門・研究員

研究者番号：80512178

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：内包梗塞サルモデルの構築を行った。内包梗塞損傷作成のために血管収縮作用を持つ薬物の投与濃度・量の確定、および投与部位をMRIの解剖画像から決定する方法を確立した。また、梗塞によっておこる機能障害を調べるテスト課題として、円筒状のアクリルパイプからサイコロ状の小さなイモ片をつまみ取る課題を使用し、損傷後には母指と示指で小さい物体を保持する動作が難しくなることを明らかにした。また、内包梗塞損傷作成後の脳の変化をMRI T2強調画像を用いて経時的に撮影し、浮腫の拡大と運動障害のタイムコースの関連を調べた。

研究成果の概要(英文)：We made a focal lesion in the internal capsule. A vasoconstrictor peptide was injected into the inner capsule. The lesion was evaluated using a T2-weighted anatomical MRI scan; the areas of increased T2 signal were observed around the injected area from 3 days to 1 week, then they gradually disappeared within 1 month after lesion. Motor deficit occurred in the contralesional upper limb, as was shown by a decrease in the success rate of a small-object retrieval task, in which monkeys retrieve a small food morsel from a narrow tube. Recovery of gross movements such as reach and power grip occurred during the first week after lesion, while little recovery of dexterous movements including precision grip was observed even at 1 month after lesion.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：神経・筋肉生理学

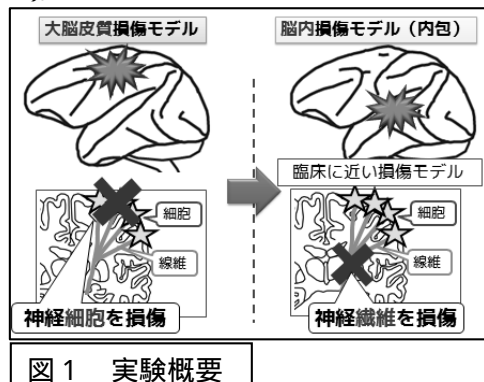
キーワード：神経可塑性 リハビリテーション 霊長類 把握動作 上肢機能 脳卒中

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(Baron et al., 2005)。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(Nudo et al., 1996; Biernaskie et al., 2001)。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はほとんど明らかになっていない。特にヒトに近い体格と脳構造を持つ霊長類を対象に、脳内の「神経線維を破壊した後」の回復メカニズムを知る必要がある。

私達はこれまでに、サルの第一次運動野に限局した損傷を作成する方法や運動機能の回復過程を評価する行動学的手法(Murata et al., 2008)を確立し、リハビリ訓練が運動機能回復にもたらす効果を実証してきた。

本研究課題では、これまでの研究を発展させ、臨床に近いモデル、すなわち皮質への入出力線維が集まる内包の破壊モデルを構築し、行動解析、電気生理学、薬理学および組織学的手法を用いて脳の機能回復メカニズムを明らかにすることを旨とする(図1)。



2. 研究の目的

本研究課題は脳損傷後の機能回復メカニズムを理解するために、サルを対象として臨床に近い脳内梗塞モデルを構築する。脳損傷後の把握機能の経時的な変化を行動学的に評価するとともに、回復に伴う脳内の変化を電気生理学、薬理学および組織学的手法を用いて多角的に解析する。

3. 研究の方法

内包梗塞サルモデルを確立し、神経システムとしての機能回復メカニズムを明らかにする。運動・認知課題を用いて内包梗塞による障害と機能回復を経時的に調べ、損傷範囲やリハビリ訓練の有無との関係を明らかにする。さらに回復をもたらす可塑的な変化を電気生理学的・薬理的、組織学的手法を用いて明らかにする。

つまみ動作が可能な動物であるマカクサルを対象に、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薬剤をマイクロシリンジを用いて投与し、局所的な微小梗塞による損傷を作成した。

損傷後1～3ヵ月間にわたって母指と示指で小さな物体を保持するつまみ動作の回復過程を調べた。つまみ動作の課題には、7mm角のサツマイモを直径2cmアクリルパイプから取り出す課題を用いた(図2)。



図2 つまみ動作課題装置

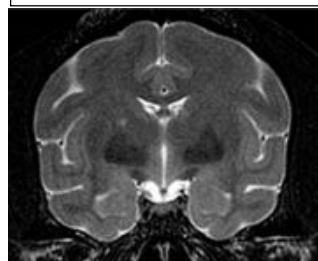


図3
MRI T2 画像
(損傷前)

また、損傷後1日目、3日目、1週間、2週間、1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月にMRI T2画像を撮影し(図3) 損傷部の体積の変化を調べた。本実験では、損傷後のリハビリ訓練は行わず、回復過程を評価するための行動テストのみ、週3回実施した。(本実験は産業技術総合研究所動物実験委員会の承認を得て行った。)

4. 研究成果

本実験では、サルを用いて内包後脚に限局した脳内梗塞を作成した病態モデルを構築し、把握機能の経時的变化を調べた。

内包損傷直後からつまみ動作を含む手の運動に障害がみられた。また内包後脚にMRI T2強調画像の白色の高信号部位が認められたことから、浮腫などが生じて組織がダメージを受けていることが示唆された。損傷後2週間から1ヵ月後にはMRI T2強調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、損傷後2週間が過ぎても成功率は低く、損傷後3ヵ月が経過しても損傷前の成功率まで回復が認められなかった。この結果から、MRI T2画像上では白色の高信号が減弱して、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。

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 件)

〔学会発表〕(計 5件)

The role of the ventral premotor area after primary motor cortex lesion in macaque monkeys: involvement in functional compensation of grasping, 村田 弓、肥後 範行、林 拓也 (理化学研究所、機能性分子プローブ)、西村 幸男 (生理学研究所、認知行動発達)、杉山 容子、大石 高生、塚田 秀夫 (浜松ホトニクス、中央研究

所)、伊佐 正 (生理学研究所、認知行動発達)、尾上 浩隆 (理化学研究所、機能性分子プローブ), Neuroscience2012, 米国 ニューオーリンズ、2012/10/14

機能回復にともなう運動関連領野の変化
第一次運動野損傷動物モデルを用いて, 村田 弓、肥後 範行, 脳機能とリハビリテーション研究会 学術集会, 東京都 船堀、2013/04/21

サルの第一次運動野損傷後の把握運動に対する運動前野腹側部の関わり The role of the ventral premotor area after primary motor cortex lesion in macaque monkeys: involvement in functional compensation of grasping, 村田 弓、肥後 範行、林 拓也 (理化学研究所、機能性分子プローブ)、西村 幸男 (生理学研究所、認知行動発達)、杉山 容子、大石 高生、塚田 秀夫 (浜松ホトニクス、中央研究所)、伊佐 正 (生理学研究所、認知行動発達)、尾上 浩隆 (理化学研究所、機能性分子プローブ), 第7回モーターコントロール研究会, 東京 東京大学、2013/09/07

脳損傷後の把握機能回復に対する運動関連領野の役割 -第一次運動野損傷サルモデルを用いて-, 村田 弓、肥後 範行, 第26回バイオエンジニアリング講演会, 宮城県 仙台、2014/01/12

サル内包梗塞モデルの開発と運動機能回復の評価 Development and characterization of a monkey model of internal capsular stroke, 村田 弓、肥後 範行, 第91回日本生理学会大会, 鹿児島県、2014/03/16

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 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 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

https://unit.aist.go.jp/htri/ht-sys-neuro/index_j.htm

6．研究組織

(1)研究代表者

村田 弓 (MURATA, Yumi)

産業技術総合研究所・ヒューマンライフ

テクノロジー研究部門・研究員

研究者番号：80512178

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：