

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H01819

研究課題名(和文) 側坐核による運動機能回復における神経回路再編機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of role of nucleus accumbens for neural circuit reorganization during motor function recovery

研究代表者

尾上 浩隆 (Onoe, Hirotaka)

京都大学・医学研究科・特定教授

研究者番号：80214196

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 29,400,000円

研究成果の概要(和文)：脊髄損傷後の回復過程における神経回路再編について、破壊実験や機能イメージング実験を行い、回復初期において、やる気の中核である側坐核を含む腹側線条体が運動関連領域を活性化することが回復に重要であることを明らかにした。また、セロトニン5-HT1B受容体などの細胞膜へのトランスロケーションを司り、うつ病の病態発現に深く関与しているp11蛋白について検討を行い、サルの側坐核や前脳基底部では、アセチルコリン神経に特異的に発現していること明らかにした。さらに、p11蛋白の発現をコントロールするために、サルのp11の発現抑制効果のあるsiRNAを組み込んだTet-offで発現制御できるベクターを作製した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳梗塞や脊髄損傷患者の多くは運動機能の麻痺と併発して鬱症状を示し、意欲の減退が運動機能回復の妨げとなっている。我々は、マカクの脊髄損傷モデルを用いて、損傷後の早期回復段階における側坐核を含む腹側線条体の活動が、運動関連領域を活性化し指の巧緻運動の回復に関与することを実証した。脊髄損傷後の回復過程の早期では、腹側線条体と広範囲の運動関連領域との間に一過性の機能的結合の増大が必要で、腹側線条体を破壊すると精密把持は回復しない。腹側線条体は、意欲や動機付けに関係する重要な部位であり、その詳細な神経・分子基盤を明らかにすることは、適切で効率的なリハビリテーションを考える上で極めて重要である。

研究成果の概要(英文)：To assess the neural circuit reorganization during the recovery process after spinal cord injury, we investigated lesion and functional imaging experiments using macaque monkeys. In the early stages of recovery, the ventral striatum, including the nucleus accumbens, a motivation center, activates motor-related areas is important for recovery of dexterous finger movements. In addition, we identified that the p11 protein, which plays important role for the translocation of serotonin 5-HT1B receptor to the cell-membrane and is deeply involved in pathogenesis of the depression, are specifically expressed on the acetylcholine (Ach) neurons in the nucleus accumbens and basal forebrain. Furthermore, to manipulate the expression level of the p11 protein in brain, we made Tet-off system incorporating siRNA of monkey p11.

研究分野：脳分子・機能画像解析

キーワード：機能回復 脊髄損傷 側坐核 腹側線条体 脳機能イメージング マカクサル

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脊髄損傷や脳梗塞により神経系に損傷を受けた患者に対して、損傷直後の早期から適切なリハビリテーションを施すことは、失われた機能を回復するための重要要素となっている。リハビリテーションによる機能回復には、損傷を逃れた残存組織の機能再編が必要であり、これにはシナプス学習と共通する可塑的な神経機構が関与している可能性がある。これまでに我々は、頸椎の特定の部位を特異的に切断したマカクザルを用いて、PET法を用いた非侵襲的な脳機能画像解析により、損傷後の機能回復には、回復過程に依存した一次運動野(M1)と運動前野(PM)に加え、側坐核を含む腹側線条体の活動が重要であることを明らかにした(Nishimura *et al.*, 2007, 2011)。回復過程で活動の上昇が見出された側坐核は、腹側被蓋野(VTA)からの強いドーパミンの入力があり、意欲や動機付け、報酬との関係が深い。ドーパミンは目的指向性学習における報酬予測誤差信号と見なされており、リハビリテーションによる機能回復には、報酬に基づいた強化学習的なメカニズムが重要な役割を果たしていること予想される。

臨床研究では、脊髄損傷患者のおよび脳卒中患者の3~6割が抑うつ症状を示すことが示されている。そして抑うつ状態は、重症度および機能回復とも関連していることが報告されている。これらの結果は、損傷後のうつにある精神状態を改善することが、機能回復を促進する可能性が高いことを示唆している。最近我々は、マカクザルを用いてケタミンの抗うつ作用には、側坐核における5-HT_{1B}受容体が関係していることを見いだした(Yamanaka *et al.*, 2014)。リハビリテーションによる機能回復には、側坐核におけるドーパミンだけではなく、セロトニンなどによるシナプスの可塑的修飾が重要な役割を果たしていることが推測され、ケタミンのような抗うつ剤の適用も有効な手段となる可能性がある。

2. 研究の目的

これまでの脊髄損傷モデルサルを用いた脳機能画像研究により、機能回復の過程において、意欲や報酬に関与する側坐核を含む腹側線条体の活動が損傷前と比べて増大していること、さらに、側坐核と1次運動野との間に機能的な結合が出現することが示され、側坐核と1次運動野とを結ぶ神経ネットワークが機能回復に重要であることが示唆された。しかし、側坐核と1次運動野との機能的な結合と機能回復とのあいだの相関関係は示されたものの、因果関係、すなわち、側坐核の活動が脊髄損傷からの機能回復に必要な不可欠なものであるか否かについての問題は未解決であった。また、側坐核と運動野の間には直接の結合はなく、回復過程における神経機構の詳細はわかっていない。側坐核に投射するドーパミンやセロトニンなどによる神経伝達の変化は、側坐核を起点とする神経回路の再編、すなわち精密把持運動の回復に必要な1次運動野や運動前野における可塑的な機能再編に重要な役割を果たしていると考えられる。本研究では、脊髄損傷後の運動機能の回復過程における側坐核の因果性について、またどのような神経回路が回復過程に関与しているかについて、これまでの機能画像法による検討に加え、LEPやECoGなどの電気生理的な手法による神経活動の測定、薬物の局所注入やsiRNAを組み込んだウィルスベクターによる、特定領域、特定分子の局所活動・機能修飾法を組み合わせることによって、その神経・分子機構を明らかにする。最終的には、回復過程における運動機能と神経活動や分子発現との関連性を明らかにすることで、側坐核と連携する神経回路を同定し、脳機能イメージングによる機能回復過程の適切なモニタリング法とニューロリハビリテーション技術の創出を目指す。

3. 研究の方法

マカクザルの脊髄損傷モデルの作製は、これまでに行ってきた方法に準じ、全身麻酔下にニホンザルの皮質脊髄路を頸髄のC4/C5境界部にて側索背側部を片側性に切断した。基本的な脊髄損傷後の運動機能の回復実験の流れは以下の通りである。①損傷前にサルの前方に置いた縦方向のスリットから小さな正方形の餌を母指と示指の先端でつまみ取る「精密把握課題」を用いて運動トレーニングを行う。②頸髄の一部を切断し、不可逆的な脊髄損傷モデルを作製する。③損傷後に精密把握課題を用いて運動トレーニングを行う。トレーニングは損傷後に週5日間、1日30分間、精密把握課題を行う。課題の成功率とビデオ解析による指の動きの詳細な分析によって、サルの脊髄損傷前および損傷後のトレーニングによる回復具合を定量的に解析する。本モデルを用いた具体的な研究項目としては以下の3項目の実験を行った。1) 脊髄損傷後の運動機能回復過程における側坐核の因果性の検討。2) 脊髄損傷前、および損傷後の回復過程での、一次運動野や前運動野における遺伝子発現の変化の解析。3) p11蛋白のサルの側坐核近傍における局在について免疫組織化学的な検討とsiRNAを組み込んだTet-offシステムの開発。

4. 研究成果

1) 脊髄損傷後の運動機能回復過程における側坐核の因果性の検討：神経活動の測定によるGranger causality解析および側坐核の可逆的抑制、破壊による因果性の解析

頸髄の C4/C5 境界部にて側索背側部を片側性に切断する脊髄損傷モデルでは、手指の巧緻運動が損傷後 2 週間程度から回復をはじめ、ほぼ 3 ヶ月で完全に回復する。そこで本研究では、手指の巧緻な運動の回復に対する側坐核および 1 次運動野の活動の因果性を明らかにするために、局所フィールド電位 (LFP) と高密度皮質電位 (ECoG) のための電極を設置し、側坐核の神経活動と 1 次運動野を含む運動感覚皮質の皮質脳波を同時記録しながら、脊髄損傷前、損傷後の回復過程の様々な時期にこれらの脳活動の因果性について、Granger causality による計算論的手法により解析した。まず、側坐核の活動は脊髄の損傷前では精密把持運動の開始のとき一過性に上昇した。しかし、回復早期においては、側坐核の高い周波数帯域の活動は、到達・把持運動の途中の長い時間にわたり活性化することが明らかになった。このような長時間の活性化は回復後期において消滅し、再び損傷前同様に精密把持運動の開始時に一過性的上昇を示した。次に、側坐核と 1 次運動野における情報の流れを Granger causality により解析した。その結果、脊髄損傷前では、到達・精密把持運動の途中に側坐核から 1 次運動野への情報の流れはみられなかったが、回復過程の早期において、周波数 115~400 Hz の高い周波数帯域における側坐核から 1 次運動野への因果性が増大した (図 1)。この因果性の増大は、回復後期において運動機能が完全に回復すると消失した。また、回復早期においては側坐核から 1 次運動野へのみならず、その他の運動関連皮質への広い範囲において因果性が認められた。これらのことから、損傷後の機能回復の過程において側坐核が運動関連皮質の活動を活性化していることが示唆された。次に、側坐核と 1 次運動野との間の機能的な連関、すなわち、側坐核の活動と運動機能回復の因果性を証明するために、まず側坐核に抑制性神経伝達物質である GABA のアゴニストのムシモールを投与し、側坐核の神経活動を可逆的に不活性化し、それによって引き起こされる精密把持課題遂行への影響を検討した。

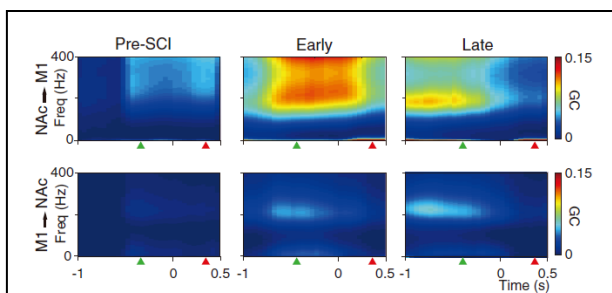


図 1. 脊髄損傷後の回復早期で認められた腹側線条体と 1 次運動野との高周波オシレーション

その結果、脊髄損傷前では、到達・精密把持運動の途中に側坐核から 1 次運動野への情報の流れはみられなかったが、回復過程の早期において、周波数 115~400 Hz の高い周波数帯域における側坐核から 1 次運動野への因果性が増大した (図 1)。この因果性の増大は、回復後期において運動機能が完全に回復すると消失した。また、回復早期においては側坐核から 1 次運動野へのみならず、その他の運動関連皮質への広い範囲において因果性が認められた。これらのことから、損傷後の機能回復の過程において側坐核が運動関連皮質の活動を活性化していることが示唆された。次に、側坐核と 1 次運動野との間の機能的な連関、すなわち、側坐核の活動と運動機能回復の因果性を証明するために、まず側坐核に抑制性神経伝達物質である GABA のアゴニストのムシモールを投与し、側坐核の神経活動を可逆的に不活性化し、それによって引き起こされる精密把持課題遂行への影響を検討した。

その結果、脊髄損傷前や手指の巧緻運動が完全に回復した回復後期においては、側坐核の不活性化による手指の巧緻運動への影響はみられなかったが、回復早期にムシモールを投与すると、回復しはじめていた手指の巧緻運動が一次的に障害された (図 2)。脊髄損傷前の健全な状態においては、側坐核の活動の不活性化は手指の巧緻運動に影響しなかったことから、側坐核は、脊髄損傷後の機能回復の早期における手指の運動の制御においてのみ重要な役割を果たしていることが示された。さらに、側坐核の不活性化による到達・精密把持運動中の運動野の ECoG への影響を脊髄損傷の前後での比較を行った。脊髄損傷前の安静状態では、β 帯域の皮質脳波 (周波数 12~40 Hz) が優位で、運動の開始とともに β 波は消失し、運動中は周波数 40~80 Hz までの γ 波および周波数 80 Hz 以上の高 γ 波が優位で、脊髄損傷前に側坐核を不活性化しても、運動中の皮質脳波に変化はみられなかった。一方、脊髄損傷からの回復早期に側坐核を不活性化すると、運動中の高 γ 波の消失、および γ 波の増強が認められた。また、高 γ 帯の減弱および γ 帯の増強は、1 次運動野だけでなく運動前野や体性感覚野を含めた広い領域にみられた。このような側坐核の不活性化による脳波への影響は、回復後期においては消失し、脊髄の損傷前と同様に認められなくなった。これらの結果から、機能回復の早期において、側坐核は体性感覚野を含む運動感覚に関連する皮質全体において神経活動の活性化に関与することが示された。

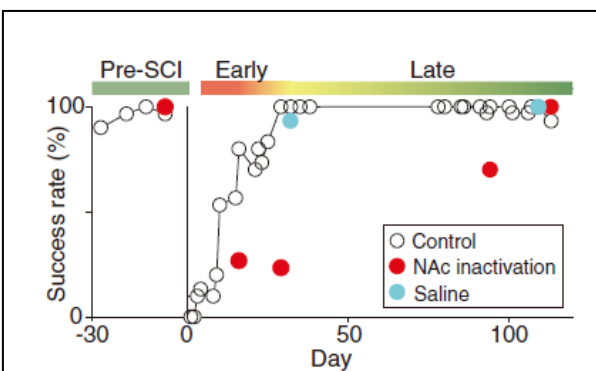


図 2. 側坐核の一時的な不活性化による手指の巧緻運動の障害。A) 脊髄損傷前 (Pre-SCI) および脊髄損傷後 29 日目 (Early) における、ムシモールによる不活性化中の手指の動き。側坐核不活性化前 (○) と不活性化後 (●) の精密把持課題の成功率。●は生理食塩水のコントロール。

側坐核を含む腹側線条体には直接的な神経結合はなく、側坐核が直接的に運動制御に関与しているとは考えられていない。腹側線条体がどのようにして脊髄損傷後に運動機能を回復させるのか、またそれは、手指の巧緻な運動に特異的なものなのか、それとも指の動き全般の回復に関与するものなのかは不明である。そこで脊髄損傷後の器用な指の運動の機能回復に対する腹側線条体の機能的意義と因果関係を検討するために、ポジトロン断層撮影法 (PET) を用いた脳機能イメージングの解析と、両側の腹側線条体の破壊実験を行った。

側坐核を含む腹側線条体には直接的な神経結合はなく、側坐核が直接的に運動制御に関与しているとは考えられていない。腹側線条体がどのようにして脊髄損傷後に運動機能を回復させるのか、またそれは、手指の巧緻な運動に特異的なものなのか、それとも指の動き全般の回復に関与するものなのかは不明である。そこで脊髄損傷後の器用な指の運動の機能回復に対する腹側線条体の機能的意義と因果関係を検討するために、ポジトロン断層撮影法 (PET) を用いた脳機能イメージングの解析と、両側の腹側線条体の破壊実験を行った。

まず、3頭のサルを脊髄損傷前にPETスキャナ一内で親指と人差し指による精密把持課題と手指全体による全指把持課題を訓練し(1ヶ月以上)、成功率が安定した後、手指の器用な指の動きの機能回復における神経基盤の特異性を明らかにするために、精密把持課題と全指把持課題の遂行中にPETを用いて局所脳血流を測定した。その後、脊髄損傷を行い、翌日からサルの手を使って餌取りのリハビリ訓練を施し、一定以上の成功率が得られた後に再び精密把持課題と全指把持課題の遂行中にPETによる測定を行い、脊髄損傷前後の課題間の脳活性化の違いを比較した。その結果、脊髄損傷後、精密把持と全指把持の両方の回復は、対側の一次運動野の腹側側面の活動の増加と関連していたが、対側の腹側線条体の活動の増加は、精密把持の回復とのみ関連していた。さらに、腹側線条体と一次運動野との機能的関連性を明らかにするために、脊髄損傷前後のボクセルベースの相関解析を行った。その結果、脊髄損傷後の回復期における精密把持課題遂行中に、一次運動野と両側の腹側線条体との間に有意な正の相関が観察されたが(図3B)、このような相関性は損傷前には観察されず、また全指把持課題では、脊髄損傷前後のどちらにおいても対側の一次運動野と腹側線条体との間に有意な相関は観察されなかった(図3C)。このように、腹側線条体と一次運動野との結合性は精密把持の機能回復に特異的に関連していたが、指全体による粗い把握には関連していなかった。次に、脊髄損傷からの機能回復に伴う大規模な再編成をさらに理解するために、脳全体の領域についての相関解析を行った。その結果、精密把持の回復時に、両側の前補足運動野、対側の腹側前運動野、両側の一次運動野、両側の一次感覚野、両側の被殻、対側の視床、および対側の前頭眼野と両側の腹側線条体を含む大脳辺縁系領域で対側の一次運動野との有意な正の相関が観察された。これらの相関性は脊髄損傷前には観察されず回復期においてのみ認められ、興味深いことに、対側の一時運動野と正の相関を示した脳領域は、回復期において腹側線条体とも正の相関を示した。脊髄損傷前の精密把持課題の遂行中は、第二次体性感覚野/島皮質のみで重複が認められたが、回復期には、脳領域の数が大幅に増加し、両側の前補足運動野、対側の腹側運動前野、両側の一次運動野、両側の一次感覚野、両側の頭頂内溝領域、皮質下領域、大脳辺縁系領域からなる感覚運動ネットワークを含む領域において、腹側線条体および一次運動野の両方と有意な重複性が示された。一方、全指把持課題の遂行中では、脊髄損傷前では、どの脳領域においても重複は認められず、回復期においても、両側の前補足運動野、両側の一次運動野の背側面などの限られた領域においてのみ相関が認められた。これらの結果は、脊髄損傷後の精密把持の回復過程において、運動関連領域間と腹側線条体との緊密な連携が、機能的結合性の強化に重要な役割を果たしている可能性を示唆している。脊髄損傷からの回復期には、腹側線条体は指全体を使用する粗い把持よりも精密把持を実行するたえの感覚運動関連ネットワークに対して密接に関連していることが明らかになった。

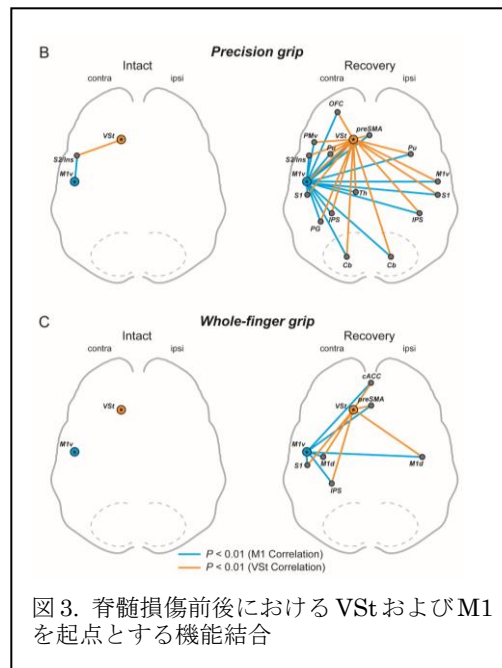


図3. 脊髄損傷前後におけるVStおよびM1を起点とする機能結合

これらの相関性は脊髄損傷前には観察されず回復期においてのみ認められ、興味深いことに、対側の一時運動野と正の相関を示した脳領域は、回復期において腹側線条体とも正の相関を示した。脊髄損傷前の精密把持課題の遂行中は、第二次体性感覚野/島皮質のみで重複が認められたが、回復期には、脳領域の数が大幅に増加し、両側の前補足運動野、対側の腹側運動前野、両側の一次運動野、両側の一次感覚野、両側の頭頂内溝領域、皮質下領域、大脳辺縁系領域からなる感覚運動ネットワークを含む領域において、腹側線条体および一次運動野の両方と有意な重複性が示された。一方、全指把持課題の遂行中では、脊髄損傷前では、どの脳領域においても重複は認められず、回復期においても、両側の前補足運動野、両側の一次運動野の背側面などの限られた領域においてのみ相関が認められた。これらの結果は、脊髄損傷後の精密把持の回復過程において、運動関連領域間と腹側線条体との緊密な連携が、機能的結合性の強化に重要な役割を果たしている可能性を示唆している。脊髄損傷からの回復期には、腹側線条体は指全体を使用する粗い把持よりも精密把持を実行するたえの感覚運動関連ネットワークに対して密接に関連していることが明らかになった。

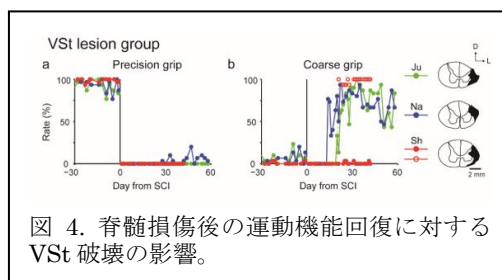


図4. 脊髄損傷後の運動機能回復に対するVSt破壊の影響。

これまで我々は、神経活動の計算論的解析や側坐核への薬物注入などを行うことで、脊髄損傷後の早期回復段階での運動制御における腹側線条体の関与を実証してきたが、これでは、腹側線条体が指の運動の機能的回復に対して真に必要な不可欠であるかという因果性についてはまだ明らかになったとはいえない。このことから次に、腹側線条体の永久的な破壊が機能回復に対する影響を、3頭のサルの両側の腹側線条体に、神経毒であるイボテン酸を局所的に投与して腹側線条体の永久的な破壊モデルを作製して検討した。腹側線条体破壊後、麻酔からの意識の回復は遅れたが、意識回復後の餌の摂取やケージ内での通常の行動、餌を手に入れようとする一般的な動機付け行動などは、破壊の前に観察されていたものと同様であった。腹側線条体が破壊されたサルは、脊髄損傷後2ヶ月間、毎日継続的にリハビリトレーニングを受けたにもかかわらず、精密把持の回復が有意に損なわれ回復しなかった。しかし、粗い把持については、損傷後2-3週間で徐々に回復を示し、この粗い把持は、観察期間の最後(2ヶ月)まで続いた。したがって、腹側線条体の永久的な破壊は、損傷後の精密把持の回復を阻害し、脊髄損傷後の指の器用さの機能的回復に密接に寄与していることが確認された。腹側線条体は、脊髄損傷後の機能的回復過程に必要な不可欠であり、指の器用さに関係する感覚運動関連ネットワークの再編成を促進することで機能回復に貢献していることが示唆された。

2) 脊髄損傷前、および損傷後の回復過程における遺伝子発現の変化
脊髄損傷後の機能再編の分子基盤を明らかにすることを目的に、脊髄損傷後、一次運動野(M1)、

背側前運動野(PMd)、腹側前運動野(PMv)における遺伝子発現の包括的な変化を解析した。その結果、脊髄損傷早期の 2 週間後では、対側の一次運動野において多くの遺伝子の発現の変化が認められた。遺伝子のオントロジーとネットワーク解析により、これらの遺伝子発現変化が神経細胞の萎縮や可塑性の変化に関与していることが示唆された。また脊髄損傷後 3 ヶ月後の行動回復時には、特に両側の前運動野を中心とした遺伝子発現のダイナミックな変化が認められ、これらの遺伝子の多くが可塑性に関与していることが示唆された。これまでに、一次運動野では他の皮質運動野と比較して数十個の遺伝子が豊富に発現していることを報告されている (Sato et al., 2007; Kojima et al., 2013)が、本研究では、これらのうち、オパリン、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 (MOG)、アスパラチアシラーゼ (ASPA)、および SPP1 など、これらのうちのいくつかの遺伝子が、脊髄損傷後に PMd と PMv の両方で発現が上昇していることが認められた。したがって、これらの遺伝子発現の部位特異的・時間依存的な変化が、脊髄損傷後の機能回復の分子機構の一端を担っている可能性がある。

3) p11 蛋白の局在の検討と siRNA を組み込んだ Tet-off システムの開発

側坐核は意欲や動機付けに関係し、神経活動の調節には、セロトニンやドーパミン、アセチルコリン神経が強く関与していることから、我々はまず、5-HT1B 受容体の細胞質から細胞膜に移動 (トランスロケーション) を司り、うつ病に関与することが報告される p11 蛋白に注目した。そのため、p11 の側坐核近傍における局在について免疫組織化学的な検討を行い、また、siRNA を組み込んだ Tet-off システムの開発を行った。腹側被蓋野から投射をうける側坐核周辺における p11 蛋白の局在を、特異的抗体を用いた免疫組織化学染色により検討したところ、p11 蛋白は側坐核や前脳基底部に多く存在していた。さらに、anti-Choline Acetyltransferase/ChAT を用いて、p11 蛋白との二重染色を検討したところ、サルにおいて p11 は、側坐核、前脳基底部のアセチルコリン神経に特異的に発現していることが明らかになった。非ヒト霊長類であるマカクサルを用いて、細胞特異的、部位特異的に遺伝子操作することは極めて難しい。そのことから側坐核、前脳基底部ににおける p11 蛋白の発現を調整するために、p11 蛋白の発現に対して発現抑制効果が期待される siRNA の異なる配列をいくつか作製し、p11 の発現に対し抑制効果のある配列のもつ siRNA を得た。さらに、Tet-off で発現制御できるベクターを作製し、カニクイザルの腎臓由来の細胞である JTC-12 細胞で効果を確認した。

脊髄の損傷からの機能回復の過程の早期において、側坐核を含む腹側線条体を起点とする運動感覚皮質の神経ネットワークの再編が手指の巧緻な運動の回復に腹側線条体が重要な役割をはたしていること、腹側線条体の因果性が証明された。腹側線条体は、報酬を得るための動機付けを処理するための重要な神経部位として位置づけられており、ヒトおよび動物を対象とした研究の結果から、モチベーションに基づく努力に腹側線条体が重要な役割を果たしていることが示されている決定的に関与していることが示唆されている。腹側線条体がどのようにして、運動関連領域で認められた遺伝子群を動員し、感覚運動皮質間の神経ネットワークの機能結合の可塑的調節を行っているのかについては、まだ何もわかっていない。しかし、腹側線条体が脊髄損傷からの運動機能の回復を支えていることは明らかであり、腹側線条体の活動は神経損傷によって困難になった精密な四肢制御のために、バラバラになった感覚運動ネットワークを再び自己組織化するために必要な「精神的努力」を提供する。これまで運動機能が注目されがちであったリハビリテーション法において、心理学的な要因を考慮することは極めて重要であり、モチベーションや努力といった情動を有効に利用したりハビリテーションが推奨される。

参考文献

- 1) Kojima T., Higo N., Sato A., Oishi T., Nishimura Y., Yamamoto T., Murata Y., Yoshino-Saito K., Onoe H., & Isa T: Functional annotation of genes differentially expressed between primary motor and prefrontal association cortices of macaque brain. *Neurochem Res*, 38, 133-140, 2013.
- 2) Nishimura Y, Onoe H, Morichika Y, Perfiliev S, Tsukada H, Isa T. Time-dependent central compensatory mechanism of finger dexterity after spinal cord injury. *Science*, 318: 1150-5, 2007.
- 3) Nishimura Y, Onoe H, Onoe K, Morichika Y, Tsukada H, Isa T. Neural substrates for the motivational regulation of motor recovery after spinal-cord injury. *PLOS ONE*, e24854, 2011.
- 4) Sato A., Nishimura Y., Oishi T., Higo N., Murata Y., Onoe H., Saito K., Tsuboi F., Takahashi M., Isa T., & Kojima T. Differentially expressed genes among motor and prefrontal areas of macaque neocortex. *Biochem Biophys Res Commun*, 362, 665-669, 2007.
- 5) Yamanaka H, Yokoyama C, Mizuma H, Kurai S, Finnema SJ, Halldin C, Doi H, Onoe H: A possible mechanism of the nucleus accumbens and ventral pallidum 5-HT1B receptors underlying the antidepressant action of ketamine: a PET study with macaques. *Transl Psychiatry* 4: e342, 2014.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 4.Higo N, Sato A, Yamamoto T, Oishi T, Nishimura Y, Murata Y, Onoe H, Isa T, Kojima T.	4. 巻 526(7)
2. 論文標題 Comprehensive analysis of area-specific and time-dependent changes in gene expression in the motor cortex of macaque monkeys during recovery from spinal cord injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Comp Neurol.	6. 最初と最後の頁 1110-1130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.24396	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Higo N, Sato A, Yamamoto T, Oishi T, Nishimura Y, Murata Y, Onoe H, Isa T, Kojima T.	4. 巻 526(7)
2. 論文標題 Comprehensive analysis of area-specific and time-dependent changes in gene expression in the motor cortex of macaque monkeys during recovery from spinal cord injury.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Comp Neurol	6. 最初と最後の頁 1110-1130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.24396	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sawada M, Kato K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Onoe H, Isa T, Nishimura Y	4. 巻 350(6256)
2. 論文標題 Function of nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 98-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aab3825	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki M, Onoe K, Sawada M, Takahashi N, Higo N, Murata Y, Tsukada H, Isa T, Onoe H, Nishimura Y.	4. 巻 30(5)
2. 論文標題 The Ventral Striatum Is a Key Node for Functional Recovery of Finger Dexterity After Spinal Cord Injury in Monkeys	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cereb Cortex	6. 最初と最後の頁 3259-3270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/cercor/bhz307	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 鈴木迪諒、尾上嘉代、澤田真寛、村田弓、肥後範行、塚田秀夫、伊佐正、尾上浩隆、西村幸男
2. 発表標題 脊髄損傷後の指先巧緻性運動の機能回復には腹側線条体が必要不可欠である
3. 学会等名 第12回モーターコントロール研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村幸男
2. 発表標題 双方向性神経活動操作で側坐核の役割を探る
3. 学会等名 第58回日本定位・機能神経外科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishimura Y
2. 発表標題 How we can strengthen function of residual spinal circuit after spinal cord injury
3. 学会等名 第32回日本脊髄外科学会/The 8th Annual Meeting of Asia Spine
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 2. 鈴木 迪諒 , 尾上 嘉代 , 澤田 真寛 , 高橋 伸明 , 肥後 範行 , 村田 弓 , 塚田 秀夫 , 伊佐 正 , 尾上 浩隆 , 西村 幸男
2. 発表標題 側坐核は脊髄損傷後の指先巧緻性の回復に特異的に関与する (Causal role of the nucleus accumbens in functional recovery of finger dexterity after spinal cord injury)
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 3. 鈴木迪諒, 尾上嘉代, 澤田真寛, 村田弓, 肥後範行, 塚田秀夫, 伊佐正, 尾上浩隆, 西村幸男
2. 発表標題 脊髄損傷後の運動機能回復には側坐核が必要不可欠である
3. 学会等名 第2回基礎理学療法学夏の学校
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 4. M. SUZUKI, K. ONOE, M. SAWADA, N. TAKAHASHI, N. HIGO, Y. MURATA, H. TSUKADA, T. ISA, H. ONOE, Y. NISHIMURA
2. 発表標題 Nucleus accumbens plays an essential role for recovery of finger dexterity after spinal cord injury
3. 学会等名 Sfn2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 5. Zenas C Chao, Masahiro Sawada, Tadashi Isa, Yukio Nishimura
2. 発表標題 Dynamic redirection of corticomuscular networks during recovery from spinal cord injury
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西村幸男
2. 発表標題 心が身体を動かす神経基盤
3. 学会等名 平成29年度生理研研究会・7回社会神経科学研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yukio Nishimura
2. 発表標題 Function of the nucleus accumbens in motor control
3. 学会等名 20th Thai Neuroscience Society (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西村幸男
2. 発表標題 身体運動制御に対する中脳辺縁系-皮質運動野間ネットワークの因果律
3. 学会等名 第109回近畿生理学懇話会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西村幸男
2. 発表標題 心と身体を繋ぐ神経基盤
3. 学会等名 第147回スポーツサイエンス研究会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 西村幸男
2. 発表標題 脊髄損傷からの機能回復戦略
3. 学会等名 生理学研究所・和漢医薬学総合研究所研究会最先端生理学と和漢医薬学との融合
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西村幸男
2. 発表標題 モチベーションで制御される運動パフォーマンスの神経基盤
3. 学会等名 第93回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Suzuki M, Inoue K-I, Nakagawa H, Takada M, Isa T and Nishimura Y
2. 発表標題 Macaque ventral midbrain facilitates the output to forelimb muscles via the primary motor cortex
3. 学会等名 The 2019 Annual Meeting of the Society for the Neural Control of Movement (NCM) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村幸男
2. 発表標題 位置について、ヨーイ、ドンの神経科学
3. 学会等名 第27回脳の世紀シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>"やる気や頑張り"がリハビリテーションによる運動機能回復に 大切であることを脳科学的に証明 http://www.nips.ac.jp/release/2015/10/post_306.html "やる気や頑張り" がリハビリテーションによる運動機能回復に大切であることを脳科学的に証明 http://www.amed.go.jp/news/release_20151002.html</p>

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
研究分担者	水間 広 (Mizuma Hiroshi) (00382200)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員 (82401)	
研究分担者	西村 幸男 (Nishimura Yukio) (20390693)	公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・プロジェクトリーダー (82609)	
研究分担者	田原 強 (Tahara Tsuyoshi) (20419708)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員 (82401)	
研究分担者	林 拓也 (Hayashi Takuya) (50372115)	国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・チームリーダー (82401)	
研究分担者	角元 恭子 (Kakumoto Kyoko) (00442583)	公益財団法人先端医療振興財団・その他部局等・研究員(上席・主任研究員クラス) (84503)	
研究分担者	山中 創 (Yamanaka Hajime) (10415573)	国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・特別研究員 (82401)	