

令和元年6月7日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01489

研究課題名(和文) 脳損傷後に生じる運動出力経路の再編成

研究課題名(英文) Reorganization of motor output projections after brain damage

研究代表者

肥後 範行(Higo, Noriyuki)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・研究グループ長

研究者番号：80357839

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：近年、脳卒中などで脳に損傷を受けた患者に対して脳を変える新たなリハビリテーション法であるニューロリハビリテーションが注目されている。ニューロリハビリテーションは脳の可塑性を理論的な根拠に置いているが、脳損傷後にどのような可塑的变化が脳に生じれば機能回復が実現できるかの詳細は未だに明らかになっていない。本研究課題ではマカクサルを実験動物として用い、第一次運動野損傷後の巧緻動作の回復に関わる機能代償領域である運動前野腹側部からの運動出力線維が変化することを明らかにした。合わせて臨床に近い脳損傷モデルの確立を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳損傷後の機能回復は高齢化社会を迎えた日本をはじめとした先進諸国において極めて要請が高いことは言うまでもない。また、そのメカニズムを理解することは脳が持つ柔軟性を理解することに繋がり、基礎研究としても重要である。とくに近年では脳卒中などで脳に損傷を受けた患者に対して脳を変える新たなリハビリテーション法であるニューロリハビリテーションが注目されており、本研究課題で得られた成果はその理論的基盤であり新しい技術の開発に貢献する。

研究成果の概要(英文)：Currently, neurorehabilitation, which takes into account evidence of the brain's capacity for reorganization, has received attention to ensure maximal functional recovery from brain damage caused by stroke. Study of brain reorganization that underlies functional recovery after stroke is important to establish novel neurorehabilitation technologies. We have previously shown that task-related cerebral blood flow increases in the ventral premotor cortex during recovery from a lesion in the primary motor cortex. In this study project, we showed neuronal output projections are reorganized after the primary motor cortex lesion. We also established a method of inducing focal infarcts at the posterior internal capsule, which carries corticospinal tracts, to bridge the gap between the results obtained in primary motor cortex-lesioned macaques and the development of clinical intervention strategies

研究分野：神経科学

キーワード：リハビリテーション 神経可塑性 疾患モデル 非ヒト霊長類 巧緻動作 運動皮質 神経投射 機能回復

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、脳卒中などで脳に損傷を受けた患者に対して脳を変える新たなリハビリテーション法であるニューロリハビリテーションが注目されている。ニューロリハビリテーションは脳の可塑性を理論的な根拠に置いているが、脳損傷後にどのような可塑的变化が脳に生じれば機能回復が実現できるかの詳細は未だに明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究課題では脳損傷後の上肢運動機能回復の背景にある脳の可塑的变化に着目した。近年、大脳皮質第一次運動野を損傷した後の運動機能回復にともなって、随意運動にともなう運動機能マップの活動が変化することを明らかにした。しかし、運動機能マップの変化の背景にある神経レベルでの機能および構造的な変化は十分に明らかになっておらず、機能マップの変化と運動機能回復の間にも論理的な隔たりがある。本研究課題では、運動機能マップの変化と行動レベルの機能回復の間のギャップを埋めるべく、脳損傷後の運動機能回復過程で生じる、運動出力の機能および解剖的な変化の解明に取り組んだ。実験動物から得られた知見を患者に応用するための橋渡しとして、ヒトの脳卒中の好発部位である内包後脚に梗塞を作成するサルモデルの確立を目指した。合わせて脳損傷後に生じる可塑性が悪い方向に働く例として脳損傷後疼痛に関わる実験モデルの確立に取り組んだ。

3. 研究の方法

脳卒中患者へのスムーズな応用を目指し、ヒトに近い体格と脳構造を有するマカクザル(ニホンザルまたはアカゲザル)を対象とした。把握課題を用いた上肢運動訓練を行ったのち、核磁気共鳴画像法を用いて頭部の解剖画像を撮像し、Horsley-Clarke座標系における大脳皮質第一次運動野の位置を同定する。同定した第一次運動野上の頭骨を除去した後、ケタミンによる鎮静化で皮質内微小刺激を行い、第一次運動野の機能地図を調べる。その後、手運動の支配領域にイボテン酸を注入し不可逆的に破壊する。その後に把握運動課題を用いたリハビリ訓練を行う。申請者のこれまでの研究結果(Murata et al., 2008)から、損傷後約1ヶ月のリハビリ訓練で手指の巧緻運動の回復が生じと考えられる。さらにこれまでに行った脳機能イメージングの結果から、巧緻動作の回復に伴って運動前野腹側部の活動が上昇し、これが巧緻動作の回復に関わる代償的な活動変化であることが明らかになっている(Murata et al., 2015)。運動前野腹側部からの投射変化を細胞レベルで詳細に明らかにするために、解剖学的トレーサーであるビオチン化デキストランアミンを用いた組織学的解析を行う。同じくマカクザルを対象として、内包後脚または視床の後外側腹側核に局所的な脳梗塞・出血を誘導した後の行動変化を検証する。

4. 研究成果

脳損傷後の上肢運動の機能回復過程における神経投射の変化を明らかにするために、神経解剖学的トレーサーを用いた組織解剖学的解析を行った。これまでに我々が確立したマカクサル第一次運動野局所損傷モデルを用いて、損傷後の上肢運動回復過程における機能的変化が示唆されている運動前野腹側部に、神経解剖学的トレーサーであるビオチン化デキストランアミン(BDA-10,000)を注入した。約1ヶ月後に解剖し、HRPを用いた発色を行うことによりBDAを可視化し、運動前野腹側部からの出力線維を同定した。損傷を作成していない健常個体と損傷後の回復期の個体に対して同様の解析を行い、損傷後の回復期の個体のみが存在する投射すなわち脳損傷後の回復期に形成される投射線維を探索した。皮質下運動神経核である赤核や小脳核における投射線維は健常個体と比べて脳損傷個体で著しく増加していたことから、運動前野腹側部からこれらの神経核に新たな投射が生じることが上肢運動の機能回復に関係している可能性が考えられる。さらに線条体や大脳皮質頭頂葉においても、損傷後の回復期個体のみに見られる投射線維があった。これらの神経路も、上肢運動の回復過程で皮質下運動神経核における変化と並行して変化している可能性がある。脳卒中の好発部位であり、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(Endothelin-1)を投与し、局所的な微小梗塞を作成した。梗塞作成直後は上肢運動に麻痺が生じるものの、上肢運動訓練を行うと梗塞約1ヶ月経過後に把握動作の回復が見られた。本モデルはこれまでに行ってきた運動皮質損傷の実験系と臨床の病態を橋渡しするために重要な実験系を提供するものである。脳卒中によって、視床の後外側腹側核に損傷を受けると、疼痛が生じることがあり、日常生活の動作やリハビリテーションが著しく阻害される。核磁気共鳴画像法および電気生理学的手法により同定した後外側腹側核に血管壁を破壊する効果を持つ薬剤(collagenase type IV)を注入して局所的に脳出血させた。核磁気共鳴画像法による計測により、血腫や浮腫の体積は、損傷数日間増加し、2週間後には減少していた。それに対して行動の変化は出血後8週以降で生じた。すなわち出血前と比べて、より弱い刺激で逃避し、脳損傷前は痛みを感じることもなかった軽い刺激に対しても痛みを感じていることが示されたことから、脳卒中患者においてしばしばみられるアロディニア症状を呈していると考えられる。同様に、健常時には痛みを感じることもない程度の低い温度の刺激に対する逃避行動も増強したことから温度刺激に関する感受性が増強していると考えられる。損傷が安定して数週間経過した後、アロディニア様の症状が生じていると考えられる。これは、脳卒中患者の脳卒中後疼痛の病態と類似している。本モデル動

物は脳卒中後疼痛を引き起こすメカニズムの解明や、脳卒中後疼痛の治療の効果の評価に不可欠な実験系を提供するものである。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 16 件)

Murata Y, Higo N, Development and characterization of a macaque model of focal internal capsular infarcts. *PLoS ONE* 11(5): e0154752, 2016 (査読有り)

Higo N, Kunori, N, Murata Y, Neural activity during voluntary movements in each body representation of the intracortical microstimulation-derived map in the macaque motor cortex. *PLoS ONE* 11(8):e0160720, 2016 (査読有り)

Nagasaka K, Yamanaka K, Ogawa S, Takamatsu H, Higo N, Brain activity changes in a macaque model of oxaliplatin-induced neuropathic cold hypersensitivity. *Scientific Reports* 7:4305, 2017 (査読有り)

Nagasaka K, Takashima I, Matsuda K, Higo N, Late-onset hypersensitivity after a lesion in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus: A macaque model of central post-stroke pain. *Scientific Reports* 7:10316, 2017 (査読有り)

Yamamoto T, Murayama S, Takao M, Isa, T, Higo N, Expression of secreted phosphoprotein 1 (osteopontin) in human sensorimotor cortex and spinal cord: changes in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Research* 1655, p.168-175, 2017 (査読有り)

Higo N, Sato A, Yamamoto T, Oishi T, Nishimura Y, Murata Y, Onoe, H, Isa T, Kojima T, 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. *The Journal of Comparative Neurology* 526, p.1110-1130, 2018 (査読有り)

Abe H, Jitsuki S, Nakajima W, Murata Y, Jitsuki-Takahashi A, Katsuno Y, Tada H, Sano A, Suyama K, Mochizuki N, Komori T, Masuyama H, Okuda T, Goshima Y, Higo N, Takahashi T, CRMP2-binding compound, edonergic maleate, accelerates motor function recovery from brain damage. *Science* 360 (6384), 50-57, 2018 (査読有り)

Yamada T, Kawaguchi H, Kato J, Matsuda K, Higo N, Functional near-infrared spectroscopy for monitoring macaque cerebral motor activity during voluntary movements without head fixation. *Scientific Reports* 8: 11941, 2018 (査読有り)

Hama A, Natsume T, Ogawa S, Higo N, Hayashi I, Takamatsu H, Gaps in understanding mechanism and lack of treatments: potential use of a nonhuman primate model of oxaliplatin-induced neuropathic pain. *Pain Research and Management*, Article ID 1630709, 11 pages, 2018 (査読有り)

Sugiyama Y, Oishi T, Yamashita, A, Murata Y, Yamamoto T, Takashima, I, Isa T, Higo N, Neuronal and microglial localization of secreted phosphoprotein 1 (osteopontin) in intact and damaged motor cortex of macaques. *Brain Research*, in press (査読有り)

肥後範行、脳損傷後の神経可塑性 - 運動がもたらす効果と科学的根拠 - The effects of motor training on neural plasticity after brain damage、理学療法の科学と研究、vol.8 (1), p.3-7, 2017 (査読無し)

村田弓、肥後範行、手の運動を担う大脳皮質の構造と機能、作業療法ジャーナル、vol.51 (8), p.643-646, 2017 (査読無し)

肥後範行、脳卒中後疼痛モデル動物を用いた疼痛発生メカニズム解明、ペインクリニック、

vol.39 (7), p.847-853, 2018 (査読無し)

肥後範行、脳損傷後の運動訓練がもたらす神経システムの可塑的变化：サル脳損傷モデルによる知見、Japanese Journal of Rehabilitation Medicine、vol.55 (10), p.865-868, 2018 (査読無し)

肥後範行、長坂和明 マカクサルを用いた脳卒中後疼痛動物モデルの確立とメカニズム解明に向けた挑戦、Pain Research、Vol.33, p275-281, 2018 (査読無し)

肥後範行、脳卒中後の機能回復の神経基盤、分子脳血管病、Vol.18, No.1, p. 86-89, 2019 (査読無し)

[学会発表](計 37 件)

脳損傷後の神経可塑性 - 運動がもたらす効果と科学的根拠 - , 肥後 範行, 筆頭・登壇, 千葉県理学療法士会 生涯学習研修会, 千葉県立保健医療大学 幕張キャンパス、2016/05/15

Training-induced neural plasticity after brain damage in macaque monkeys, 肥後 範行, 筆頭・登壇, 日本ニューロリハビリテーション学会第7回学術集会, 神戸国際会議場、2016/05/21

脳損傷後の訓練がもたらす運動機能回復：サルモデルを用いた解析, 肥後 範行, 筆頭・登壇, 第14回Awake Surgery学会, 都市センターホテル、2016/09/08

脳損傷後の機能回復をもたらす脳システムの可塑的变化 モデル動物による研究 肥後 範行, 筆頭・登壇, 第8回人間再生研究会, 東京都文京区 東洋大学、2016/12/17

Training-induced functional recovery and neuronal plastic changes after primary motor cortex lesion, 肥後 範行, 筆頭・登壇, 第59回日本小児神経学会学術集会, 大阪市 大阪国際会議場、2017/06/15

脳損傷後の運動訓練がもたらす神経システムの可塑的变化：サル脳損傷モデルによる知見, 肥後 範行, 筆頭・登壇, 第1回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会, 大阪府大阪市 大阪国際会議場、2017/10/28

マカクサルを用いた脳卒中後疼痛動物モデル, 肥後 範行, 筆頭・登壇, 第40回日本疼痛学会, 長崎市長崎ブリックホール、2018/06/15

脳損傷モデルサルを用いた脳機能回復メカニズムの解明, 肥後 範行, 筆頭・登壇, 筑波大学医学医療系研究発表会, 茨城県つくば市筑波大学、2018/06/21

脳の可塑性とニューロリハビリテーション, 肥後 範行, 筆頭・登壇, 第36回日本ロボット学会 学術講演会, 愛知県春日井市中部大学、2018/09/06

修復・回復のメカニズム, 肥後 範行, 筆頭・登壇, Motor Control 研究会冬期講習, 東京都小平市 国立精神神経センター、2019/01/06

Training-induced recovery of hand movements following a focal brain lesion in macaque monkeys, 肥後 範行, 4th EU-Japan Workshop on Neurorobotics, 東京都江東区 産業技術総合研究所臨海副都心センター、2018/04/19

Macaque model of central post stroke pain, 肥後 範行、長坂 和明, Emboss2018, 大阪府吹田市、2018/12/05

脳損傷後の機能回復メカニズム：動物モデルを用いたアプローチ, 肥後 範行, 産総研ニューロリハビリシンポジウム, 産総研臨海副都心センター、2016/06/18

fNIRS装置を用いたマカクサル運動脳機能の計測(2): 脳梗塞後の機能回復に伴う活動変化, 肥後 範行、加藤 隼平、川口 拓之、松田 圭司、山田 亨, 産総研ニューロリハビリシンポジウム2017, 東京都千代田区 機械振興会館、2017/10/21

ニューロリハビリテーション, 肥後 範行, SHI2018, 千葉県柏市、2018/10/01

脳損傷モデルサルを用いたリハビリ評価・介入技術の開発, 肥後 範行, 産総研ニューロリハビリシンポジウム 2018, 東京都港区機械振興会館、2018/11/17

内包脳卒中動物モデルを用いた損傷による精密把握動作への影響, 村田 弓、肥後 範行, 第23回脳機能とリハビリテーション研究会学術集会, 千葉、2016/04/24

サル脳卒中後疼痛モデルに対する反復経頭蓋磁気刺激法は疼痛行動を減弱させる, 長坂 和明、高島 一郎、松田 圭司、肥後 範行, 日本ニューロリハビリテーション学会第7回学術集会, 神戸国際会議場、2016/05/21

マカクサル第一次運動野損傷後の神経回路再編成～腹側運動前野から小脳核へと投射する経路の増加～, 山本 竜也、林 拓也(理化学研究所) 村田 弓、尾上浩隆(理化学研究所分子イメージング科学研究センター) 肥後 範行, 日本ニューロリハビリテーション学会第7回学術集会, 神戸国際会議場、2016/05/21

反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)が脳卒中後疼痛に及ぼす影響 - 非ヒト霊長類モデルを用いた研究 -, 長坂 和明、高島 一郎、松田 圭司、肥後 範行, 産総研ニューロリハビリシンポジウム, 産業技術総合研究所臨海副都心センター、2016/06/18

マカクサル第一次運動野損傷後の機能回復に伴う神経回路再編成 - 腹側運動前野から赤核または小脳核へと向かう経路 -, 山本 竜也、林 拓也(理化学研究所) 村田 弓、尾上浩隆(理化学研究所分子イメージング科学研究センター) 肥後 範行, 産総研ニューロリハビリシンポジウム, 産総研臨海副都心センター、2016/06/18

Brain activity in a macaque model of oxaliplatin-induced cold hypersensitivity: a functional magnetic resonance imaging study, 長坂 和明、山中一哲(株式会社 浜松ファーマリサーチ) 小川真弥(浜松ファーマリサーチ) 高松宏幸(浜松ファーマリサーチ) 肥後 範行, 第38回日本疼痛学会, 札幌市中央区 北海道立道民活動センター(かでの2・7)、2016/06/25

脳卒中動物モデルを用いた内包損傷による精密把握への影響, 村田 弓、肥後 範行, 第10回モーターコントロール研究会, 神奈川県横浜市、2016/09/02

脳卒中動物モデルを用いた内包損傷による精密把握への影響, 村田 弓、肥後 範行, 人間情報研究部門シンポジウム(SHI2016), 東京都江東区、2016/09/29

Increased expression of Iba1 after focal infarction of the macaque internal capsule, 加藤 隼平、村田 弓、肥後 範行, 第94回日本生理学会大会, 静岡県浜松市、2017/03/28

Monitoring of macaque monkey's cerebral motor activity using fNIRS system for the neurorehabilitation study: activity changes after recovery from brain infarction, 加藤 隼平、山田 亨、川口 拓之、松田 圭司、肥後 範行, 第40回日本神経科学大会, 千葉市美浜区 幕張メッセ、2017/07/20

Increased projections from the ventral premotor cortex to the aldolase-C-negative compartment of fastigial nucleus in macaque model of the primary motor cortical lesion and recovery, 山本 竜也、林 拓也(理化学研究所) 村田 弓、尾上浩隆(理化学研究所分子イメージング科学研究センター) 肥後 範行, 第40回日本神経科学大会, 千葉市美浜区 幕張メッセ、2017/07/20

Gray matter changes in pain processing brain regions in non-human primate model of central post stroke pain: MRI-based morphometric analysis, 長坂 和明、高島 一郎、松田 圭司、肥後 範行, 第40回日本神経科学大会, 千葉市美浜区 幕張メッセ、2017/07/21

マカクサル内包梗塞モデルにおけるミクログリアマーカーIba1の発現量増加, 加藤 隼平、村田 弓、肥後 範行, 第24回脳機能とリハビリテーション研究会学術集会, 千葉県千葉市 千葉県立保健医療大学(幕張キャンパス) 2017/08/20

視床損傷後に生じる異常な痛みと情動関連領域の因果的關係: 視床痛サルモデルを用いて, 長坂 和明、高島 一郎、松田 圭司、肥後 範行, 第24回脳機能とリハビリテーション研究会学術集会, 千葉県千葉市 千葉県立保健医療大学(幕張キャンパス) 2017/08/20

内包損傷前後のサルモデルにおけるfNIRSによる脳機能モニタリング, 川口 拓之、山田 亨、加藤 隼平、松田 圭司、肥後 範行, 第3回産総研・人間情報研究部門シンポジウム(SHI2017),

茨城県つくば市、2017/09/26

マカクサル内包梗塞モデルにおけるミクログリアマーカーIba1 の発現量増加，加藤 隼平、村田 弓、肥後 範行，産総研ニューロリハビリシンポジウム 2017，東京都千代田区 機械振興会館、2017/10/21

異痛症に關与する脳活動の計測 サルモデルを用いて ，長坂 和明、高島 一郎、松田 圭司、肥後 範行，産総研ニューロリハビリシンポジウム 2017，東京都千代田区 機械振興会館、2017/10/21

マカクサル第一次運動野損傷後の運動機能回復に伴う神経回路の可塑的变化 - 腹側運動前野から大脳皮質下へと向かう下降性投射経路 - ，山本 竜也、林 拓也（理化学研究所）、村田 弓、尾上浩隆（理化学研究所分子イメージング科学研究センター）、肥後 範行，産総研ニューロリハビリシンポジウム 2017 産総研ニューロ，東京都千代田区 機械振興会館、2017/10/21

脳卒中後疼痛マカクモデルの疼痛関連領域に生じる可塑的变化：（1）脳活動の変化，長坂 和明、高島 一郎、松田 圭司、肥後 範行，第 41 回日本神経科学大会，神戸市中央区神戸国際会議場、2018/07/27

脳卒中後疼痛マカクモデルの疼痛関連領域で生じる可塑的变化：（2）解剖学的変化 坂東 大豪、長坂 和明、高島 一郎、松田 圭司、肥後 範行，第 41 回日本神経科学大会，神戸市中央区神戸国際会議場、2018/07/27

マカクサル内包梗塞モデルにおけるミクログリアの特性と障害への関与 加藤 隼平、村田 弓、肥後 範行，第 23 回日本基礎理学療法学会学術大会，京都府京都市 京都テルサ、2018/12/15

〔図書〕

なし

〔産業財産権〕

取得状況（計 1 件）

名称：

名称：非ヒト霊長類を用いた内包脳卒中モデル動物、およびその作成方法

発明者：村田弓、肥後範行

権利者：国立研究開発法人産業技術総合研究所

種類：

番号：特許 6448922

取得年：2018 年

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

なし

6．研究組織

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。