

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：32104

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17683

研究課題名(和文) 脳が有する可塑性の容量：複合損傷マカクサルにおける運動機能代償

研究課題名(英文) Brain capacity for plasticity: Functional motor compensation in macaque monkeys with multiple lesioning

研究代表者

山本 竜也 (Tatsuya, Yamamoto)

つくば国際大学・医療保健学部・助教

研究者番号：60724812

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)：脳神経細胞には、自身の構造や機能を変化させる力がある。脳の可塑性と呼ばれるこの能力により、脳損傷後の運動機能回復は実現すると考えられている。本研究は「どのような神経回路の変化が機能回復に関与するのか？」この疑問の一端を明らかにしたものであり、その成果は国際学術雑誌にて報告した(Yamamoto et al., 2019, JNS)。また、「どの程度の損傷規模まで、脳は可塑性により機能回復を実現できるのか？」脳が有する可塑性の容量についての検証も進めた。この問いに対する結論を導き出すためには、今後更なる検証が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳損傷後の運動機能回復は、損傷による直接的な影響を免れた脳領域が、失われた機能を代償するために、中枢神経系全体を巻き込む神経回路の構造的な変化を引き起こすことにより、実現している可能性がある(Yamamoto et al., 2019, JNS)。このような大規模な神経回路の可塑性な変化を明らかにした本研究成果は、脳損傷後の機能回復のみならず、発達や記憶など多様な脳機能の基盤を担う「脳の可塑性」の原理を理解するうえで、また、リハビリテーション分野を含む臨床現場においては、介入の意義や新たな治療法の構築を検討するうえで、重要な基礎的資料になる。

研究成果の概要(英文)：Brain neurons have the ability to change their own structure and function. This property, called brain plasticity, is thought to be responsible for the recovery of motor function after brain injury. In this research project, we asked the question, "What kind of neural circuitry changes are involved in functional recovery?". We reported some of the findings to this question in an international academic journal(Yamamoto et al., 2019, JNS). We also examined the limit of the injury scale at which the brain can recover motor function through plasticity, but further investigation is needed to draw a conclusion.

研究分野：神経科学・リハビリテーション学

キーワード：脳の可塑性 リハビリテーション 脳損傷 機能回復 神経回路 巧緻動作 第一次運動野 運動前野

1. 研究開始当初の背景

中枢神経系損傷による運動障害が、残存するシステムにより機能代償されるメカニズムを理解する。第一次運動野(M1)は大脳皮質と脊髄とを結ぶ皮質脊髄路ニューロンを豊富に含む領域である。この領域に損傷を受けると運動麻痺が生じる。しかし、このような麻痺は回復することがある。マカクサルを用いた行動・脳領域・分子レベルの解析により、第一次運動野を損傷した後にリハビリ訓練を行うと、手指の把握運動(特に手の巧緻性)が回復すること、その背景に大脳皮質運動関連領域(特に腹側運動前野:PMv)による機能代償があることが報告された。しかし、このような機能代償領域は「どのような神経回路の可塑的变化を引き起こすのか?」また、「腹側運動前野と第一次運動野が共に障害された場合においても、機能回復は生じるか?どの程度の損傷規模まで、脳は可塑性により機能回復を実現できるのか?」については不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究では、ヒトに近い身体構造・機能および高度に発達した大脳皮質を有したマカクサルを用いて、第一次運動野損傷後に腹側運動前野で生じる神経ネットワークの可塑的变化を明らかにする。また、腹側運動前野と第一次運動野の両者に損傷を作成するなどの複合損傷マカクサルを用いて、残存した脳システムが手の巧緻性を機能代償できなくなる損傷規模の限界点を解明、これにより脳が有する可塑性の容量を検証する。

3. 研究の方法

腹側運動前野に解剖学的トレーサーを注入した「健常マカクサル」と「第一次運動野損傷後の機能回復サル」の脳から連続切片を作成し、組織学的手法を用いて解剖学的トレーサーを可視化する。可視化した腹側運動前野ニューロン軸索終末の数を、健常サルと損傷サルの間で定量比較し、腹側運動前野ニューロン投射が損傷後の機能代償に伴い変化する脳領域を同定する。脳領域を区分する各種マーカー分子を用いて、腹側運動前野ニューロン投射の可塑的变化が生じる脳領域の特徴を検証する。また、薬理学的手法により腹側運動前野と第一次運動野の両者を損傷し、複合損傷サルを作成、その後、行動学や電気生理学、組織学的解析を用いて、複合損傷が運動機能代償に与える影響を検証する。

4. 研究成果

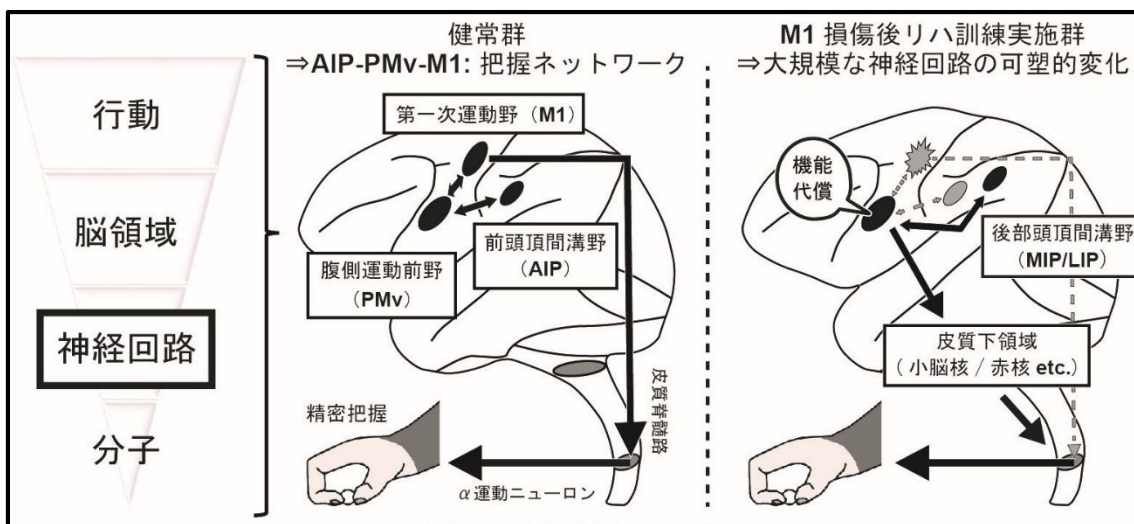


図 1 : 主な研究成果の概念図

- (1) 腹側運動前野から小脳へと投射する経路が第一次運動野損傷後の機能回復時には増加することを見出した(図1、2)。脳損傷後の機能代償に小脳が一役を担うことを世界で初めて神経回路レベルで示し、大規模な神経回路可塑的变化の一端を明らかにした。本研究成果は、国際誌(T Yamamoto et al., 2019, Journal of Neuroscience) に受理され、Web サイトにてプレスリリースされた (https://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2019/pr20191007_2/pr20191007_2.html)。
- (2) 上記研究過程において、小脳区分マーカーの発現パターンが、マカクサルと齧歯類の小脳系(小脳皮質、小脳核、前庭核)では異なることを見出した(図2)。本研究成果は、小脳区分マーカーの発現パターンの系統学的な差異が、高度に発達した霊長類小脳系の機能に

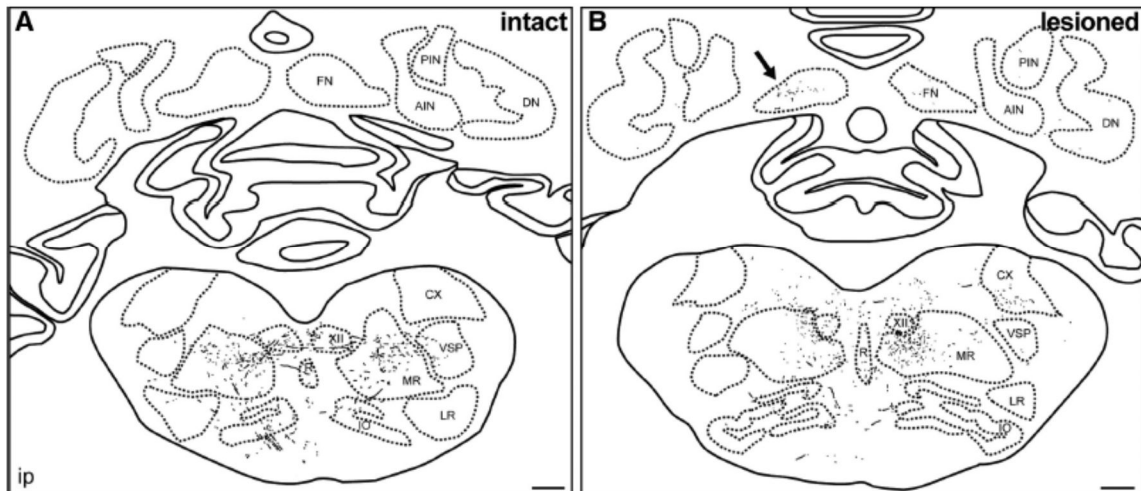


図 2：サル小脳核における腹側運動前野ニューロン軸索終末の分布
小脳核（特に、FN：室頂核）において、腹側運動前野ニューロン軸索終末は、健常個体（A）ではみられないが、第一次運動野損傷後の機能回復個体では観察された（矢印）。

関与することを示唆するものであり、国内学会（第 24 回日本基礎理学療法学会学術集会、2019 など）にて発表した。現在、国際誌への投稿を準備中である。

- (3) 第一次運動野損傷後の腹側運動前野ニューロン投射は、把握ネットワークを構成する前頭頂間溝野（AIP）では減少するが、より後部の頭頂間溝野（MIP/LIP：到達運動ネットワーク）では増加していた（図 1）。本研究成果は、神経回路の変化に伴い、機能的なネットワークレベルにおける可塑的な変化が脳損傷後に生じることを世界で初めて示唆するものであり、国際学術学会（Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2021 など）にて発表した。現在、国際誌への投稿を準備中である。
- (4) 小脳や頭頂葉以外の脳領域（赤核など）においても、腹側運動野ニューロン投射の再編成が生じることを見出している（図 1）。今後もさらに解析を進め、その詳細を学会発表や国際誌にて報告していく。
- (5) 複合損傷の前後における精密把握動作の解析効率を向上させるために、モーションキャプチャを用いた解析手法を新たに考案・開発し、前段階実験として健常ヒト（成人および高齢者）における把握動作のデータを取得・解析を進め、良好な結果が得られた。本結果は卒業研究論文集（つくば国際大学 理学療法学科 卒業研究論文集, 2021）にて報告した。今後さらに解析を進め、学会発表や国際誌にて報告していく。また、本解析をマカクサルにて検証できるように今後改良を進める。
- (6) 複合損傷による影響を電気生理学的に解析する手法を確立するため、誘発筋電図検査を用いたマカクサル H 波計測およびその計測条件の検討を行った。サル H 波の導出に成功し、刺激頻度の増加に伴い H 波振幅の減少を認める Rate Dependent Depression (RDD) を再現することができた。また、サル H 波は麻酔薬や計測する筋による影響を受けることが明らかとなった。サル誘発筋電図検査に関する報告はこれまでに存在せず、今後の複合損傷による影響を電気生理学的に検証するうえで重要な資料となる。本研究成果は国内学会（第 25 回日本基礎理学療法学会学術集会、2020 など）にて発表した。

以上より、局所的な損傷（第一次運動野）を引き金に中枢神経系全体を巻き込む大規模な神経回路の再編成が機能代償領域（腹側運動前野）を起源として生じることが明らかとなった。一方、このような脳の可塑性により「どの程度の損傷規模まで、機能回復を実現できるのか？」という問いに関しては、本研究期間内において、その解決の糸口となる手法の確立を進めることができた。今後更なる検証を進め、この問いに対する答えを明らかにしていく予定である。本研究は、日本学術振興会 科学研究費により遂行されたものであり、その寛大なご支援に深く感謝申し上げます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3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 1件）

1. 著者名 Yamamoto Tatsuya, Hayashi Takuya, Murata Yumi, Ose Takayuki, Higo Noriyuki	4. 巻 39
2. 論文標題 Premotor Cortical-Cerebellar Reorganization in a Macaque Model of Primary Motor Cortical Lesion and Recovery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 8484 ~ 8496
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1523/JNEUROSCI.0077-19.2019	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 -

1. 著者名 Sugiyama Yoko, Oishi Takao, Yamashita Akiko, Murata Yumi, Yamamoto Tatsuya, Takashima Ichiro, Isa Tadashi, Higo Noriyuki	4. 巻 1714
2. 論文標題 Neuronal and microglial localization of secreted phosphoprotein 1 (osteopontin) in intact and damaged motor cortex of macaques	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 52 ~ 64
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brainres.2019.02.021	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 Noriyuki, Sato Akira, Yamamoto Tatsuya, Oishi Takao, Nishimura Yukio, Murata Yumi, Onoe Hirotsuka, Isa Tadashi, Kojima Toshio	4. 巻 526
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 Journal of Comparative Neurology	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tatsuya Yamamoto, Yuko Yoshida, Takuya Hayashi, Yumi Murata, Takayuki Ose, Noriyuki Higo
2. 発表標題 Premotor-parietal cortical reorganization in a macaque model of primary motor cortical lesion and recovery
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本竜也
2. 発表標題 脳損傷後の運動機能回復に伴う腹側運動前野ニューロンの可塑的变化
3. 学会等名 第25回日本基礎理学療法学会学術大会 専門理学療法士（基礎）必須発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿佐見裕二、山本竜也、肥後範行
2. 発表標題 非ヒト霊長類におけるH波計測と麻酔による影響
3. 学会等名 第25回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本竜也、吉田由子、村田弓、肥後範行
2. 発表標題 マカクサル小脳を細区分するコンパートメントマーカー発現
3. 学会等名 第24回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本竜也
2. 発表標題 脳損傷後の運動機能回復に伴う大規模な神経回路再編成
3. 学会等名 第4回基礎理学療法学 夏の学校 若手研究者講演
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿左見祐二, 山本竜也, 肥後範行
2. 発表標題 非ヒト霊長類を用いたH波RDD計測法の確立
3. 学会等名 第26回脳機能とリハビリテーション研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本竜也、村田弓、肥後範行
2. 発表標題 脳損傷後の運動機能回復に伴う可塑的变化
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会 日本理学療法士協会連携企画シンポジウム「理学療法・リハビリテーションの生理的基礎メカニズムを探る」 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本竜也、林拓也、村田弓、尾上浩隆、肥後範行
2. 発表標題 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～腹側運動前野から小脳へと向かう下降性投射経路の増加～
3. 学会等名 産総研ニューロリハビリシンポジウム 2018「介入研究のフロンティア」
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

research map https://researchmap.jp/YTatsu

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
研究協力者	肥後 範行 (Higo Noriyuki)		
研究協力者	林 拓也 (Hayashi Takuya)		
研究協力者	合瀬 恭幸 (Ose Takayuki)		
研究協力者	村田 弓 (Murata Yumi)		

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