

機関番号：13901

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21890101

研究課題名（和文）

サイボーグ技術に不可欠な埋植型低インピーダンス神経用電極の開発

研究課題名（英文）

Development of a novel electrode for the nervous system

研究代表者

奥井 伸幸 (OKUI NOBUYUKI)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：70547554

研究成果の概要（和文）：脱神経筋を支配する末梢神経内に神経細胞を移植し、脱神経筋の神経再支配と電気刺激による機能再建を試みた。また、筋芽細胞の増殖や融合、神経細胞の生存や軸索伸長を促進すると考えられている basic fibroblast growth factor (FGF-2) の追加投与による影響を検討した。移植した神経細胞は生存し、軸索を伸ばすことで筋神経接合部を形成していることが確認できた。また、神経細胞移植と同時に FGF-2 を投与した群では、生食投与群に比べ、筋湿重量は優位に大きかったが、筋線維横断面積、運動神経伝導速度や振幅には優位な差を認めなかった。

研究成果の概要（英文）：The goal of this experiment is to evaluate transplantation of rat embryonic neurons into adult rat peripheral nerve and the effect of intramuscular administration of FGF-2 with neuron transplantation. We found that neuron transplantation into peripheral nerve formed functional motor units and injection of FGF-2 with neuron transplantation didn't prevent muscle atrophy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,050,000	315,000	1,365,000
2010 年度	950,000	285,000	1,235,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：脱神経筋、神経細胞、basic fibroblast growth factor (FGF)

## 1. 研究開始当初の背景

外傷、神経障害、先天奇形などによる手部の欠損、あるいは廃用性障害に対する機能再建術には限界がある。このような問題に対して、近年のロボット技術の目覚ましい進化に加え、神経系の情報を抽出し、コンピュータ

ーにより患者が企図する動きを予測し、moter neuroprosthesis を制御する Cybernetics 技術の開発が進められてきている。この分野で世界を牽引するアメリカでは人への応用が始まっている。ロボット技術の進歩は自然の手に近い動きを再現できる

軽量の義手の作成を可能にしたが、神経系と制御用コンピューターのインターフェースの性能の低さが moter neuroprosthesis の実用化を拒む主因となっている。もう一つの電動義手での課題が知覚機能である。挫滅や切断された手の再建手術によって良好な可動域と筋力を回復させることができたとしても、知覚の無い手はなかなか使用することができない。卵を割ることなく、落とすこともなく持つことのできるロボットアームは作成されているが、手が持つより繊細な機能を再現するために知覚機能は不可欠である。ここでも機械と神経とのインターフェースが重要であり難しい問題である。Warwick らは人の末梢神経に直接 100 本の針電極を装着する方法を用いた実験で、インターフェースでの抵抗が大きく、期待されていたよりもかなり大きな刺激を加える必要があったことを報告した。医療用の接着剤のようなものがこれを改善するかもしれないとも述べている。

## 2. 研究の目的

Cybernetics 技術を駆使した「使える電動義手の開発」において、生体と機械との間の情報伝達が最大の課題である。現在の技術では伝達の遅れが動作の遅れとなり、知覚の伝達もまだ難しい。本研究の目的は効率よく安定した情報伝達を可能とする神経コンピューター間インターフェースを開発することである。

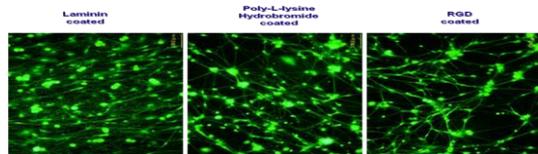
## 3. 研究の方法

培養したラット後根神経節細胞を用いて名古屋大学工学部から提供を受けた電極となり得る素材との接着性を確認し、最適な素材と微細表面加工の形状を決定する。完成した電極をラットの坐骨神経に埋植し、感覚センサーの情報の中樞神経系に向かって上行することを電気生理学的に確認する。電極と神経との結合強度を定量的に評価し、最適な電極形状を確かめる。上記予定であったが、神経電極の開発途中、より有効に脱神経筋への再支配を行うために脱神経筋を支配する末梢神経内に神経細胞を移植し、脱神経筋の神経再支配と電気刺激による機能再建を試みた。また、筋芽細胞の増殖や融合、神経細胞の生存や軸索伸長を促進すると考えられている basic fibroblast growth factor (FGF-2) の追加投与による影響を検討した。

## 4. 研究成果

(1) 最初にアダルトラットの後根神経節

(DRG) を採取し、DRG neuron を培養した。この primary culture を用いて 3 種のコーティング (Laminin coated、Poly-L-lysine Hydrobromide coated、RGD coated) を行った金属 (Titanium) 上での分散培養を行い、コーティングによる細胞接着、神経突起伸展状態の違いについて蛍光顕微鏡を用いて観察した。Laminin coated 上での培養で最も良好な接着、神経突起伸展が見られた (図



1)。図 1. 左から Laminin、Poly-L-lysine Hydrobromide、RGD coated

続いて名古屋大学工学部から SiO<sub>2</sub> と Au を用いて試作された電極の提供を受け、この電極上に Laminin コーティングを施行後、DRG neuron の培養を行った。この電極は神経細胞に電気刺激を与えることが可能であり、結果、DRG neuron が長軸方向に一定の配列となり、電極を超えて軸索が伸長してくる事が確認できた (図 2)。

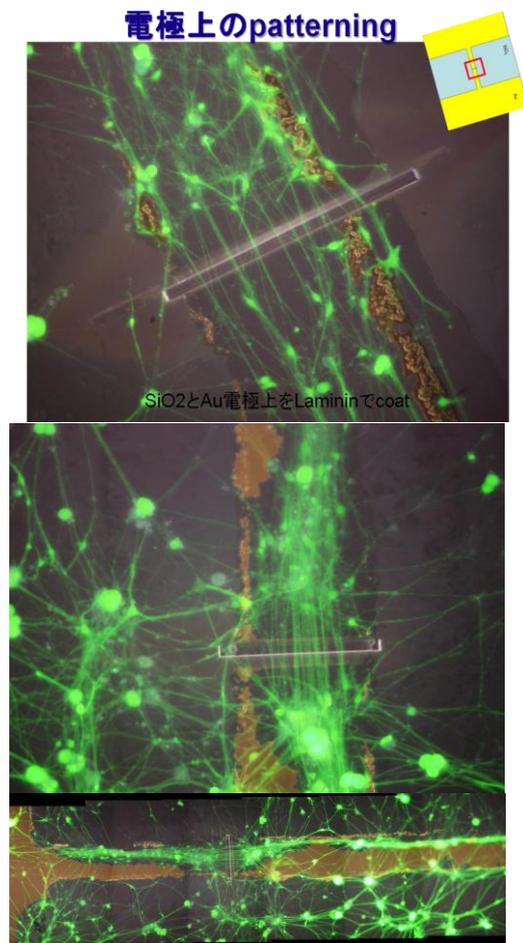


図 2. 電極上での DRG neuron 培養

(2) 末梢への神経細胞移植による脱神経筋の再建

ラットの坐骨神経を切離し、両端を結紮した。胎生 14 日目のラット脊髄神経細胞を切断した脛骨神経内に移植した。電気生理学的、組織化学的に control (培地投与) 群と比較検討を行った。また、神経細胞移植と同時に FGF-2 を腓腹筋内に投与し、control (生食投与) 群と比較検討を行った。結果は 10 週間後、脛骨神経内で motoneuron は生存し、軸索を伸ばすことで筋神経接合部を形成していることを確認した (図 3)。

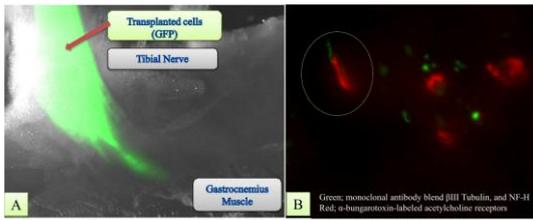


図 3. 神経細胞移植後 10 週後、A は生存している移植細胞、B は神経筋接合部分の確認

加えて、移植神経細胞の電気刺激により腓腹筋が収縮し、足関節の底屈が可能であった。toluidine blue 染色による軸索の髄鞘形成を確認した (図 4)。

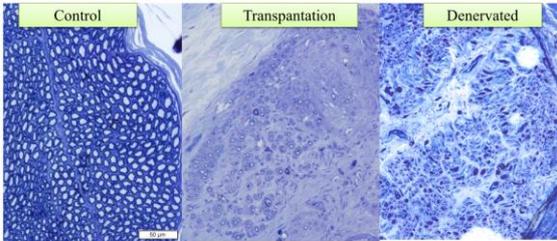


図 4. 脛骨神経横断像 Toluidine blue 染色 左からコントロール、細胞移植、脱神経群

神経細胞移植群で筋湿重量は優位に大きかったが、筋線維横断面積、運動神経伝導速度や振幅には優位な差を認めなかった (図 5)。

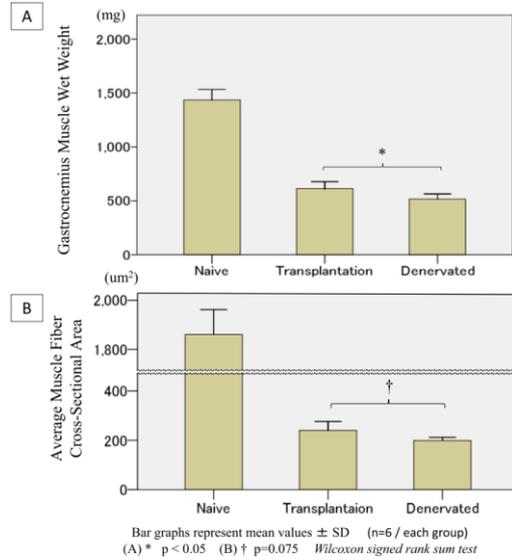


図 5. A: 腓腹筋の筋質重量

左からコントロール、細胞移植、脱神経群 B: 筋線維横断面積、同様に左からコントロール、細胞移植、脱神経群

また、神経細胞移植と同時に FGF-2 を投与した群では、生食投与群に比べ、筋湿重量は優位に大きかったが、筋線維横断面積、運動神経伝導速度や振幅には優位な差を認めなかった (図 6)。

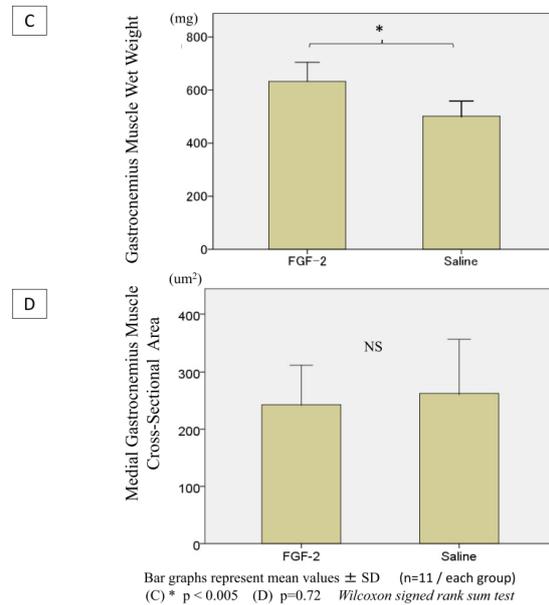


図 6. C: 腓腹筋筋質重量、左 FGF - 2 投与群、右生食投与群

D: 腓腹筋横断面積、左 FGF - 2 投与群、右生食投与群

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)

[学会発表] (計1件)

1. Kurimoto, S; Tatebe, M; Yamamoto, M;  
Okui, N; Arai, T; Natsume, T; Iwatsuki, K;  
Hirata, H

Transplantation of Embryonic Neurons into  
Peripheral Nerve Forms Functional Motor  
Units

2011 Annual Meeting of the Orthopaedic  
Research Society in Long Beach, January  
13-16, 2011

6. 研究組織

(1) 研究代表者

奥井 伸幸 (OKUI NOBUYUKI)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号: 70547554