

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H01818

研究課題名(和文)人工神経接続による革新的なニューロリハビリテーション法の創出

研究課題名(英文)Neuro-rehabilitation using Artificial Neural Connection

研究代表者

西村 幸男(NISHIMURA, Yukio)

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

研究者番号：20390693

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,700,000円

研究成果の概要(和文)：非侵襲な人工神経接続によりヒトの神経損傷患者での臨床研究を行い、その機能回復メカニズム神経損傷モデル動物を用いて理解する。人工神経接続により、脊髄損傷患者の随意歩行機能の再建に成功した。また、脳梗塞サルでは、人工神経接続により、麻痺した手の随意制御の再建に成功し、その際、大脳皮質は大規模の脳活動パターンが変容し、人工神経接続に対する適応現象がみられた。

研究成果の概要(英文)：Regaining the function of an impaired limb is highly desirable in individuals experiencing paralysis due to spinal cord injury and stroke. We documents volitionally-controlled, non-invasive stimulation to preserved spinal circuits can regain voluntary gait control in paraplegic individuals. Another series of study that is aim to elucidate neuronal mechanisms of regaining lost function using closed-loop stimulation, we demonstrated that monkeys with stroke were able to learn to use a brain-controlled electrical stimulation to the muscles, to regain volitional control of a hand. In a targeted manner, this closed-loop stimulation induced an adaptive change of cortical activities throughout an extensive cortical area. Thus, the closed-loop stimulation imparted a new function for limb control to a connected cortical site and triggered cortical adaptation in order to regain impaired motor function after neural damage.

研究分野：神経生理学

キーワード：リハビリテーション トランスレーショナルリサーチ

1. 研究開始当初の背景

脊髄損傷や脳卒中による運動・体性感覚機能の消失は、大脳皮質と脊髄間を結ぶ下行路及び上行路が切断されているために起こる。しかしながら、損傷の上位に位置する大脳皮質と損傷の下位に位置している脊髄内神経回路、末梢神経、筋肉は、その機能を残存している。例えば、我々はサルの頸髄レベルでの脊髄損傷後、損傷の支配側の大脳皮質体性感覚・運動野の活動は損傷前よりより高く活動する(Nishimura et al. Science 2007)。脊髄では、脊髄損傷モデルサル (Nishimura et al. Frontiers in Neural Circuit 2013) とヒト脊髄損傷患者(未発表データ)で、損傷の尾側の脊髄への電気刺激により、機能的に麻痺した筋群の機能的で協調した筋活動を誘発できること、更には、非侵襲的な経脊椎磁気刺激(未発表データ)により歩行様運動が誘発できることを見出した。このように、脊髄損傷による四肢の麻痺は大脳皮質と脊髄運動ニューロンを結ぶ下行路の切断に起因するものであり、損傷部位の上位及び下位の神経回路はその機能を失っていない。従って、その切断された下行路を代償する Computer Interface (BCI) 技術によって、残存している神経脊髄回路を活性化できれば、失った四肢の随意制御を再獲得できる可能性がある。神経損傷患者の願いは、“失った機能を取り戻したい”、それに尽きるであろう。すなわち、失った機能である自分で自分の身体を思い通りに動かし(四肢の随意運動制御) 自分が何をしたかを感じ取れる(体性感覚) ように戻りたいのである。そこで本研究提案では、筋活動・脳活動を記録し、その信号をコンピュータで電気刺激に変換し、物理的に離れた神経構造へ電気刺激する人工神経接続によって、無拘束・自由行動下の脊髄損傷モデルでの運動・感覚の機能再建と脊髄損傷への随意運動機能再健を試みる。

2. 研究の目的

本研究目的は非侵襲な人工神経接続によりヒトの神経損傷患者での臨床研究を行い、その機能代替・機能回復メカニズムを、神経損傷モデル動物を用いて理解することを目指す。具体的な最終目標は 1) 重度脊髄損傷患者が損傷した神経経路の代わりに人工神経接続を利用して、麻痺した四肢を自分の意思で制御し歩くこと、2) 不完全脊髄損傷患者が人工神経接続装置でリハビリし、残存している神経経路を強化させ、最終的には人工神経接続なしで自立歩行すること、3) 自由行動下サルで人工神経接続を実現させ、人工神経接続による神経可塑性のメカニズムをシナプスレベル、回路レベル、行動レベルで解明する。また、4) 意欲の中枢である運動系から中脳辺縁系へ繋ぐ人工神経接続により、運動回復と意欲とを結ぶ革新的なニューロリハビリ法を創出する。

3. 研究の方法

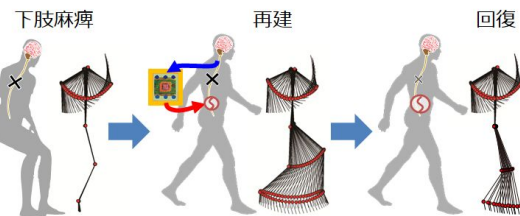
脳活動や筋電図のような生体信号を記録し、その信号を神経機能代替装置による単純な変換を施したものを電気或いは磁気刺激を、損傷せずに残存した神経構造に与えることにより人工的な神経接続を形成し、生体がそれに如何に適應するのか、また、それが神経病態モデル動物・神経損傷患者における神経機能代替技術として有効か検討する。脊髄損傷患者と脳卒中患者に対して、非侵襲的な人工神経接続によるリハビリテーションへの効果を検証し、その神経メカニズムを動物モデルによって検証する。

4. 研究成果

(1) 重度脊髄損傷患者が、損傷した神経経路の代わりに人工神経接続を利用して、麻痺した脚を自分の意思で制御し歩くことに成功した。

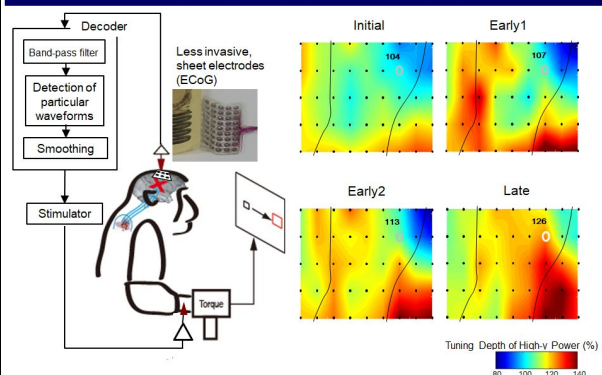
(2) 不完全脊髄損傷患者が人工神経接続装置でリハビリし、残存している神経経路を強化させ、最終的には人工神経接続なしで自立歩行することに成功した。

人工神経接続の継続による脊髄損傷者の歩行機能の改善



(3) 大脳皮質と筋肉間の人工神経接続に対する大脳皮質での適應を検討した。サルは、人工神経接続後約 10 分で、手の随意制御ができるようになり、それ以降タスクパフォーマンスは一定だった。その際の、脳活動の変化動態を解析したところ、タスクのパフォーマンスが低かった人工神経接続開始後 5 分では、人工神経接続を制御している脳領域に加えて、広域の脳領域の活動が低かった。しかしながら、タスクの成功率が上昇してきた開始

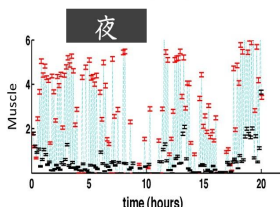
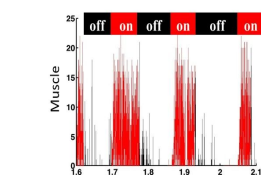
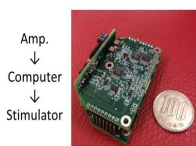
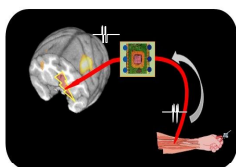
脳梗塞モデルサルでの人工神経接続による大規模な脳活動の再組織化



後 10 分では、人工神経接続を制御している脳領域に加えて、広域の脳領域の活動が上昇していた。しかし、開始後 25 分には、人工神経接続している脳領域が活動上昇している一方で、人工神経接続していない脳領域の活動が減少していた。まるで、サルは、どの脳領域が人工神経接続を制御しているかわかっているようであった。

(4) 意欲の中枢である運動系から中脳辺縁系へ繋ぐ人工神経接続により、運動回復と意欲とを結ぶ革新的なニューロリハビリ法を開発した。我々は脊髄損傷後の機能回復中に意欲を司る側坐核の活動が大脳皮質運動野の活動を上昇させ、手の運動を制御していることを見出した。そこで、脊髄損傷後に減弱している筋活動で、側坐核への電気刺激を行い、

筋肉⇒側坐核の人工神経接続



意欲の神経核である側坐核の神経活動を促進することにより、手の運動を促進する革新的なリハビリテーション法をサルで検証した。筋肉活動で側坐核への電気刺激を制御できるように人工神経接続をサルにすると、その筋活動を随意的に上昇させることが明らかになった。また、その筋活動は自由行動下において、通常睡眠している時間帯であっても、筋活動が上昇していた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 11 件)

- (1) 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. *J Comp Neurol*. 2018 May 1;526(7):1110-1130. doi: 10.1002/cne.24396. Epub 2018 Feb 6. (査読有)
- (2) 田添歳樹, 西村幸男, 脊髄損傷者への BMI 技術の利用 *Journal of CLINICAL REHABILITATION* 2017 May 5 臨床リハ Vol.26 No.5 479-481. <https://www.ishiyaku.co.jp/magazine>
- (3) 鈴木迪諒, 西村幸男, 心と身体運動を繋ぐ神経基盤 *Journal of the Society of Instrument and Control Engineers* 2017 Vol.56 No.8: 584-587. <https://doi.org/10.11499/sicej1.56.584> (査読無)
- (4) 西村幸男, 野崎大地, アスリートの脳を理解する *Journal of the Society of Instrument and Control Engineers* 2017 Vol.56 No.8: 561-562. <https://doi.org/10.11499/sicej1.56.561> (査読無)
- (5) 笹田周作, 西村幸男, 神経活動依存的刺激を活用した脊髄損傷治療. - 人工神経接続による脊髄損傷患者の随意歩行再建に向けて - *Jpn J Rehabil Med* 2016, Vol.53 No.6:459-464. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjrmc/53/6/53_459/_pdf (査読無)
- (6) Kato K, Sasada S, Nishimura Y. Flexible adaptation to an artificial recurrent connection from muscle to peripheral nerve in man. *J Neurophysiol*. 2015 Dec 2:115 : 978-991, 2016 doi: 10.1152/jn.00143.2015. [Epub ahead of print] PMID: 26631144. (査読有)
- (7) Sawada M, Kato K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Onoe H, Isa T, Nishimura Y. Function of the nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury. *Science*. 2015 Oct 2;350(6256):98-101. doi: 10.1126/science.aab3825. Epub 2015 Oct 1. (査読有)
- (8) Kondo T, Yoshihara Y, Yoshino-Saito K, Sekiguchi T, Kosugi A, Miyazaki Y, Nishimura Y, Okano HJ, Nakamura M, Okano H, Isa T, Ushiba J. Histological and electrophysiological analysis of the corticospinal pathway to forelimb motoneurons in common marmosets. *Neurosci Res*. 2015 Sep;98:35-44. doi: 10.1016/j.neures.2015.05.001. Epub 2015 Jun 17. (査読有)
- (9) 笹田周作, 西村幸男 "磁気刺激. - 随意制御された経椎骨磁気刺激による脊髄損傷後の歩行機能再建に向けて" *Clinical Neuroscience*, Vol.33 No.7:835-838, 2015. <http://www.chugaiigaku.jp/item/detail.php?id=1752> (査読無)
- (10) 中尾弥起, 笹田周作, 西村幸男 "脊髄内神経回路網による歩行制御." *Clinical Neuroscience*, Vol.33 No.7:772-775, 2015. <http://www.chugaiigaku.jp/item/detail.php?id=1752> (査読無)

- (11) Murata Y, Higo N, Hayashi T, Nishimura Y, Sugiyama Y, Oishi T, Tsukada H, Isa T and Onoe H. Temporal Plasticity Involved in Recovery from Manual Dexterity Deficit after Motor Cortex Lesion in Macaque Monkeys. The Journal of Neuroscience, 7 January 2015, 35(1): 84-95.
doi: 10.1523/JNEUROSCI.1737-14.2015.
(査読有)

〔学会発表〕(計 3 4 件)

- (1) Suzuki M. The nucleus accumbens plays an essential role for recovery of finger dexterity after spinal cord injury. Sfn2017.2017
- (2) Nishimura Y. Rewiring damaged pathway via a computer interface. Spinal research Network Meeting. 2017
- (3) 西村幸男. 損傷神経を繋ぐ双方向神経インターフェース Wiring of Damaged Pathways using a Bidirectional Neural Interface. 第 40 回日本神経科学大会. 2017
- (4) Nishimura Y. How we can strengthen function of residual spinal circuit after spinal cord injury. 第 32 回日本脊髄外科学会. 2017
- (5) 鈴木迪諒. 脊髄損傷後の運動機能回復における側坐核の因果的関与: 霊長類側坐核損傷モデルを用いて. 第 52 回日本理学療法学会大会. 2017
- (6) 西村幸男. Walk again! 人工神経接続による随意歩行機能再建. 第 56 回日本定位・機能神経外科学会. 2017
- (7) Nishimura Y. Decision-Making: A Behavioral Economics and Neuroscience Perspective(Social Sciences). Restoring Lost Functions via. 第 15 回 JAFoS. 2016
- (8) 西村幸男. 人工神経接続による革新的な脊髄機能再建法の提案. 第 22 回スパインフロンティア. 2016
- (9) 西村幸男. 双方向性 Brain Computer Interface による損傷神経経路の再結合. 日本脳神経外科学会 第 75 回総会. 2016
- (10) 西村幸男. 人工神経接続による脊髄損傷患者の随意歩行機能再建に向けて. 第 46 回日本臨床神経生理学会. 2016
- (11) Nishimura Y. Rewiring of a damaged neural pathway induces targeted reorganization of an extensive cortical area. International Conference on Neurorehabilitation. 2016
- (12) 西村幸男. 人工神経接続による機能再建. 第 9 回 Symphony. 2016
- (13) Nishimura Y. Function of the nucleus accumbens in motor control. 20th Thai Neuroscience Society. 2016

- (14) 西村幸男. 神経損傷に対する革新的なニューロリハビリテーション"人工神経接続". 第 7 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会. 2016
- (15) 西村幸男. 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. 第 93 回日本生理学会大会. 2016
- (16) 西村幸男. 人工神経接続による運動・体性感覚の双方向機能再建に向けて. 第 18 回日本ヒト脳機能マッピング学会. 2016
- (17) Nishimura Y. Rewiring the damaged pathways via a neural interface. 16th International Symposium on Neural Regeneration. 2015
- (18) Nakao Y. Restoring walking ability in individuals with severe spinal cord injury using a closed-loop spinal magnetic stimulation. Sfn2015. 2015
- (19) Nishimura Y. Restoring walking ability in individuals in severe spinal cord injury via a closed-loop spinal stimulation. Engineering the Brain: Technologies for Neurobiological Applications. 2015
- (20) 西村幸男. 脊髄への磁気刺激による革新的ニューロリハビリテーション法の提案. 第 30 回日本生体磁気学会大会. 2015
- (21) 西村幸男. 神経活動依存的刺激を活用した脊髄損傷治療. 第 52 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2015
- (22) 西村幸男. Neural interface による損傷神経の人工神経接続. 第 54 回日本生体医工学会大会. 2015

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西村 幸男 (NISHIMURA, Yukio)
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

研究者番号: 2390693