

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17717

研究課題名(和文) 脊髄の損傷範囲が手指の運動機能回復に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effect of lesion size on functional recovery for finger movements from spinal cord injury

研究代表者

山口 玲欧奈 (Yamaguchi, Reona)

京都大学・高等研究院・特定助教

研究者番号：50812640

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)：サルを対象とし、第4頸髄と第5頸髄間の境界部で脳と運動ニューロンを直接つなく外側皮質脊髄路を損傷させた後でも、訓練によって精密把持が回復することが明らかになった。本研究ではより大きな損傷モデルを作成し、回復過程と脳活動を記録した。損傷から約1か月後、粗野な把持ができるようになった。一方、精密把持はほとんど回復しなかった。脳と運動ニューロンとの結合性を明らかにするために、両側の感覚運動関連領域に毎週電気刺激を行った。その結果、損傷前に見られなかった身体部位で電気刺激によって筋収縮が誘発された。損傷後には脳の広範な領域で脱抑制が生じ、機能回復に寄与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、脊髄損傷後の機能回復に関わる脳機能を調査した。損傷後には、脳の広範な領域で脱抑制が生じることが明らかになった。本研究の成果は、機能回復を導く運動学習機構の理解と、リハビリテーションの効果の評価・運動補助ロボットの開発・新たな治療法の創出につながるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：We previously showed that dexterous hand movements recovered in 1-3 months after the spinal cord injury limited to the lateral corticospinal tract in the dorsolateral funiculus (DLF) at the C4/C5 cervical segments in macaque monkeys. In this study, we longitudinally monitored the cortical activity during the reach and grasp task before and after the sub-hemisection, larger lesion than our previous model. The monkey started coarse power grasping after Day 32 post-injury. But the precision grip did not fully recover. The cortical electrical stimulation through each ECoG electrode (at 3 mA, 3 shocks at 20 Hz) was tested. Muscle twitch responses to stimulation of contralesional premotor and primary motor cortices gradually spread from the proximal to distal muscles including digits almost simultaneously as the monkey started grasping. These results suggested that global disinhibition in the cortical networks might be related to the recovery from spinal cord injury.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：脊髄損傷 機能回復 サル ECoG

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトやマカクザルなどの霊長類は、それぞれの指を独立に動かして、対象とする物体を正確に把持(精密把持)・操作を行うことができる。交通事故などで脊髄が損傷を受けると、運動麻痺などの障害が起こる。しかし、リハビリテーションによって失われた機能がある程度回復することがある。回復につながるような神経細胞の増殖は起こらないため (Silver et al., 2004)、この現象は残存している神経回路の再編によって失われた機能を代償していると考えられる。

我々の研究グループの実験から、第4頸髄と第5頸髄間の境界部で脳と運動ニューロンを直接つなぐ外側皮質脊髄路を損傷させた後でも、訓練によって精密把持が回復することが明らかになった (Sasaki et al., 2004)。さらに精密把持運動の回復には、皮質と運動ニューロンを結ぶ間接的な経路が機能していることが示された (Tohyama et al., 2017)。また、回復時期によって活動する脳領域が異なっていた (Nishimura et al., 2007, Sawada et al., 2015)。一方、申請者の予備実験から、先行研究の実験よりも損傷が大きくなると、回復が始まる時期は遅く、回復は緩徐であり、損傷が小さい場合と異なる回復経過を示した。これらの結果から申請者は、損傷の大きさは回復の時期や進み具合に大きな影響を及ぼし、回復経過の変化に伴って回復に関与する脳領域も変化するのではないかという仮説を基に、本研究課題を設定した。

### 2. 研究の目的

本研究では損傷部位の大きさが機能回復にどのような影響を及ぼすかを明らかにすることを目的とする。これまでの我々の先行研究では、損傷の大きさは外側皮質脊髄路に限定されていた (図1、小さい損傷)。本研究では、図1のように大きい損傷 (亜半切モデル) を作成する。損傷が大きくなると、精密把持の成功率だけでなく、巧緻性などの手指の様々な運動機能が低下し、反対側の運動野の活動がより大きくなることが考えられる。また、機能回復に関わる脳機能も、小さい損傷からの回復に比べて大きく異なることが考えられる。実験では損傷の大きさが異なるモデル動物を作成し、手指の巧緻性の回復過程及び回復に関わる脳領域の活動を記録した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 損傷部位の大きさ

先行研究および申請者の予備実験から、側索の一部を損傷すると (小さい損傷)、回復が早く、前索まで損傷が達すると、回復が遅くなった。これは、側索を下行する外側皮質脊髄路の損傷の拡大と、前索を下行する前皮質脊髄経路の損傷が回復速度の低下に関与していることが考えられる。異なる回復過程を示すモデル動物を作成するために、第4頸髄と第5頸髄間の境界部において、外側皮質脊髄路の範囲を超え、前索の一部まで損傷させたサル (大きい損傷) を用いる。

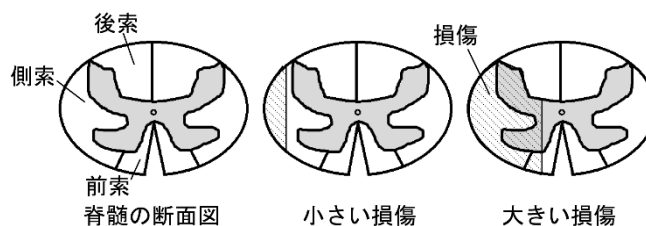


図1 損傷部位の大きさ

#### (2) 脳活動計測

本実験では皮質脳波記録法 (ECoG) を用いる。以前の PET を用いた全脳計測や ECoG の記録から、回復早期には両側の一次運動野の高周波帯域の活動が回復に関連していた。回復後期には、主に反対側の一次運動野と運動前野腹側部が回復過程に強く関わっていた。損傷が大きくなると、活動する周波数帯域や周辺領域との情報伝達などが大きく変化し、同側の一次運動野が関与を強める可能性も考えられる。そのため、本実験では手指の感覚を司る体性感覚野、一次運動野、運動前野の活動を両側同時に記録できるように、複数の電極を配置した ECoG 電極を使用し、領域ごとに複数の電極が含まれるように皮質上に設置する。

### 4. 研究成果

実験には、ニホンザル (*Macaca fuscata*) を用いた。麻酔下で頭皮を切開し、頭蓋骨に頭部を固定するためのヘッドポストを取り付けた。手指の巧緻運動を評価するために、サルに到達-精密把持運動課題を行うようにトレーニングした。この課題では、サルは腹の手前にあるレバーを押すことにより開始された。サルは最低2秒以上レバーを押し続けることで、運動していない状態を保った。その後、幅 10 mm のスリットの中にある 6 mm の立方体にカットされたサツマイモまで手を到達させ、人差し指と親指の腹でサツマイモを把持して口に運んだ。餌を食べることができたら成功とし、この試行を 100 回繰り返して成功率を算出した。課題中のサルの動作はビデオカメラで記録した。

課題が十分にこなせるようにトレーニングした後、両側の一次体性感覚野、一次運動野、運動前野を覆うように、それぞれの半球に 18 極の皮質脳波電極を慢性的に埋め込んだ。損傷前における到達-精密把持課題中の脳活動を記録した。その後、第4/5頸髄間で亜半切を行い、脊髄損傷モデルを作成した。損傷後、到達-精密把持課題を用いて手指の巧緻性の回復過程を5か月間

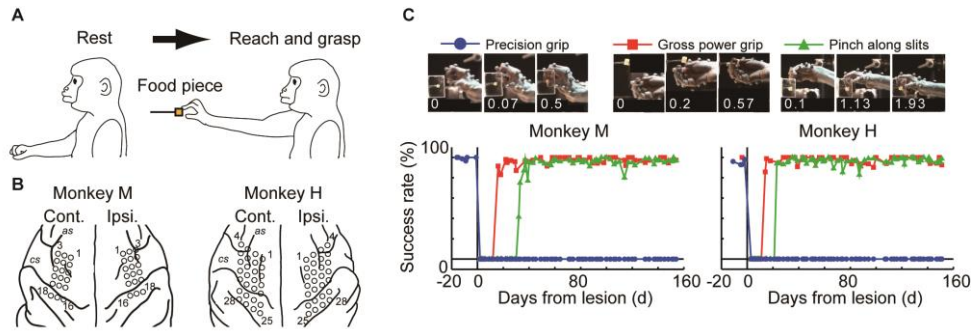


図2 行動課題と回復過程

記録した。また、運動関連領域と運動ニューロンとの結合性を評価するために、週に1回 ECoG の電極を通じて電気刺激を行い、損傷側の前肢に誘発される筋収縮を記録した。

脊髄損傷直後、サルの手指と腕の運動機能は大きく障害され、腕をほとんど動かすことができなかった。損傷後11日目ですら腕を伸ばせるようになり、損傷後18日目で腕を伸ばしてスリットに指が達するようになった。指自体の動きは小さく、スリットから餌をとるのは全くできなかった。損傷後32日目、指をスリットにかけながら餌を把持して食べることができた。一方、損傷前はスリットに指を当てることなく人差し指と親指の腹で餌をとることができていた。スリットを利用しながら餌をとる動作は、手指や腕の機能が十分に回復していないためなので、損傷後はスリットに指を当てない精密把持と、スリットを利用した把持を分類して、それぞれの成功率を算出した。損傷前は、精密把持の成功率はほとんど100%であった。損傷後32日目、スリットを利用した把持の成功率は41.5%に達し、損傷後40日目から成功率が約90%で飽和した。一方、損傷後の精密把持の成功率は0%のままで、5か月間記録しても回復することはなかった。別なサルを用いて亜半切モデルを作成後に回復過程を記録した結果、損傷後21日目に指にスリットをかけながら餌を把持して食べることができるようになった。五か月間に亘って回復過程を記録したが、精密把持の成功率は0%のままで、回復することはなかった。以上の結果から、第4/5頸髄間の亜半切による脊髄損傷モデルの場合、手指の巧緻性は完全に回復しないことが示された。

本実験では、運動関連領域と運動ニューロンとの結合性を調べるために、ECoGの電極を通じて一次感覚野、一次運動野、運動前野に電気刺激を行い、損傷側の前肢の筋収縮を記録した(図3)。損傷前の一次運動野のあるChでは、肩、肘、指で筋収縮が生じた(図3左上)。損傷直後、損傷前には観察されなかった上腕二頭筋で筋収縮が誘発され、スリットを利用した把持ができる始める時には、多くの部位で筋収縮が誘発された。損傷後80日以降は、筋収縮の大きさは少し小さくなったが、多くの部位で筋収縮が誘発された。損傷反対側の運動前野でも同様に、多くの身体部位で筋収縮が誘発された。また、損傷同側の運動前野・一次運動野を刺激すると、損傷側の前肢で筋収縮が誘発された。以上の結果から、損傷後の回復過程において、両側の運動関連領域の抑制が外れる脱抑制が生じることが示唆された。

機能回復に関わる脳機能を明らかにするために、リハビリテーション中の脳活動を ECoG で記録した。各脳領域間の結合性を調べるために、把持運動中の Granger 因果を算出した。その結果、 $\alpha$  帯域において、損傷同側から損傷反対側への Granger 因果が大きくなることが明らかになった(図4)。以上の結果から、損傷後には脳の広範な領域で脱抑制が生じ、損傷同側から損傷反対側への結合性が大きくなることが示唆された。

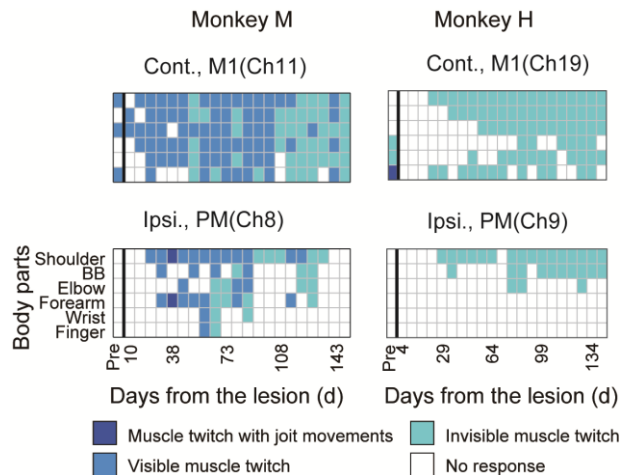


図3 電気刺激によって誘発される筋収縮

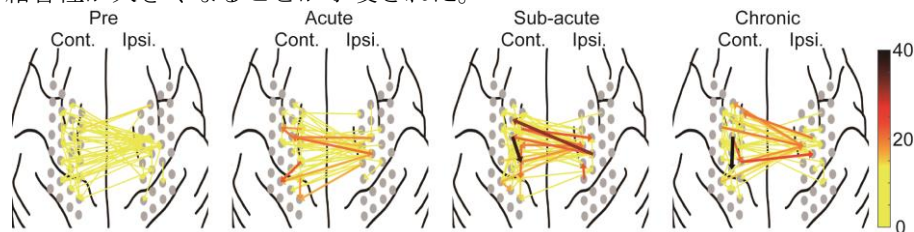


図4 損傷前後の脳領域間の結合特性

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Isa Tadashi, Mitsuhashi Masahiro, Yamaguchi Reona	4. 巻 32
2. 論文標題 Alternative routes for recovery of hand functions after corticospinal tract injury in primates and rodents	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Opinion in Neurology	6. 最初と最後の頁 836 ~ 843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WCO.0000000000000749	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 Okamura Jun-ya, Oshima Jin, Yamaguchi Reona, Yamashita Wakayo, Wang Gang	4. 巻 74
2. 論文標題 An intrinsic algorithm for viewing angle tolerance of object discrimination in human subjects.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue canadienne de psychologie expérimentale	6. 最初と最後の頁 73 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1037/cep0000188	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 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Reona Yamaguchi, Toshinari Kawasaki, Chao C Zenas, Masahiro Mitsuhashi, Satoko Ueno, Tadashi Isa
2. 発表標題 Brain activity associated with recovery of motor function after spinal cord injury
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshinari Kawasaki, Reona Yamaguchi, Chao C Zenas, Masahiro Mitsuhashi, Satoko Ueno, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Susumu Miyamoto, Tadashi Isa
2. 発表標題 Dynamic changes of resting-state motor cortical activity during functional recovery after spinal cord injury assessed by electrocorticography
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke Yamamoto, Reona Yamaguchi, Tomohiko Takei, Zenas C. Chao, Tadashi Isa
2. 発表標題 Visuomotor transformation in frontal network in blindsight monkey
3. 学会等名 IBRO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke Yamamoto, Reona Yamaguchi, Tomohiko Takei, Zenas C. Chao, Tadashi Isa
2. 発表標題 Activity of frontal network for performance of forced-choice manual response task in blindsight monkey
3. 学会等名 Neuroscience 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Reona Yamaguchi, Toshinari Kawasaki, Zenas C. Chao, Masahiro Mitsuhashi, Satoko Ueno, Tadashi Isa
2. 発表標題 Changes in brain activity associated with recovery of hand movements after spinal cord injury
3. 学会等名 IBRO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Reona Yamaguchi, Toshinari Kawasaki, Zenas C. Chao, Masahiro Mitsuhashi, Satoko Ueno, Tadashi Isa
2. 発表標題 Functional brain network for recovery of hand functions after spinal cord injury
3. 学会等名 Neuroscience 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Tadashi Isa, Reona Yamaguchi, Toshinari Kawasaki, Satoko Ueno, Masahiro Mitsuhashi, Zenas Chao
2. 発表標題	Global disinhibition as a key mechanism for the recovery of hand functions after spinal cord injury
3. 学会等名	29th NCM Annual Meeting
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Takamichi Tohyama, Masaki Fukunaga, Reona Yamaguchi, Tetsuya Yamamoto, Norihiro Sadato, Tadashi Isa
2. 発表標題	Examination of reproducibility of resting-state fMRI in anesthetized macaque monkeys,
3. 学会等名	第41回日本神経科学学会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	川崎敏生, 山口玲欧奈, Zenas C. Chao, 伊佐正
2. 発表標題	脊髄損傷後の機能回復に関わる安静時皮質脳波の解析
3. 学会等名	次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム2018
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Reona Yamaguchi
2. 発表標題	Brain activity associated with recovery of motor function after spinal cord injury
3. 学会等名	Taishan Academic Forum -2019 International Conference in Cognitive Neuroscience and Brain Diseases, (招待講演)(国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 Satoko Ueno, Reona Yamaguchi, Kaoru Isa, Toshinari Kawasaki, Masahiro Mitsuhashi, Tadashi Isa,
2. 発表標題 Massive re-routing of the corticospinal tract fibers accompanying recovery from spinal cord injury in macaque monkey
3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masahiro Mitsuhashi, Reona Yamaguchi, Toshinari Kawasaki, Satoko Ueno, Tadashi Isa
2. 発表標題 Contribution of interhemispheric pathways between the motor-related cortical areas during recovery after the corticospinal tract lesion in macaque monkeys
3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Reona Yamaguchi, Toshinari Kawasaki, Zenas C Chao, Masahiro Mitsuhashi, Satoko Ueno, Tadashi Isa
2. 発表標題 Global disinhibition across cortical networks for recovery of hand movements after spinal cord injury
3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoko Ueno, Reona Yamaguchi, Kaoru Isa, Toshinari Kawasaki, Masahiro Mitsuhashi, Tadashi Isa
2. 発表標題 Massive re-routing of corticospinal projection after functional recovery from spinal cord injury in the macaque monkey
3. 学会等名 The 98th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan Joint Meeting
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Maki Kimura, Kaoru Isa, Reona Yamaguchi, Tadashi Isa
2. 発表標題 Role of primary visual cortex and superior colliculus in visual search task in mice
3. 学会等名 The 98th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan Joint Meeting
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------