

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00549

研究課題名（和文）リハビリテーション効果促進薬・エドネルピクの生物学的基盤と適応拡大

研究課題名（英文）Biological basis and expanded indications of the rehabilitation-enhancing drug, edonerpic

研究代表者

高橋 琢哉（TAKAHASHI, Takuya）

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：20423824

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 35,100,000円

研究成果の概要（和文）：脊髄損傷後の運動麻痺はリハビリでは十分な回復が困難であり、自立や社会参加を妨げる。本研究ではAMPA受容体シナプス移行を促進するedonerpic maleateを非ヒト霊長類脊髄損傷モデル6頭に投与し手指麻痺の改善程度を検討した。結果、本剤は対照剤と比較して脊髄損傷後の手指巧緻運動障害からの回復を有意に促進した。また、本剤投与によって運動野における上肢遠位の体性局在部位が拡大した。この結果は、edonerpic maleateが脊髄損傷後に大脳皮質運動野における可塑的变化を促進し手指巧緻運動に必要な神経回路を再編し、リハビリ効果を高めた、と捉えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果は、AMPA受容体のシナプス後膜への移行を促進するedonerpicが先行研究(Abe et al., Science, 2018)で示された皮質損傷や内包出血後の運動麻痺だけでなく脊髄損傷後の運動麻痺においても機能回復効果が見られることを示しており、その適応拡大の可能性を示唆している。また脊髄損傷後の機能回復に伴う大脳皮質の機能再編が薬理的に促進可能であることも示している。WHOによると年間約25万人程度が脊髄損傷と診断されており、後遺障害の克服は社会的課題である。本研究は、脊髄損傷後の機能回復を薬剤で促進することができる可能性を示唆している点において社会的な意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：After spinal cord injury, motor paralysis poses significant challenges for sufficient recovery through rehabilitation, hindering independence and social participation. This study examined the effectiveness of edonerpic maleate, which promotes AMPA receptor synapse trafficking, in six non-human primates of the spinal cord injury model to assess the improvement in hand paralysis. The results demonstrated that the edonerpic maleate significantly facilitated the recovery from fine motor impairments of the fingers after spinal cord injury, compared to the control. Furthermore, the drug induced an expanded somatotopic representation of the upper limb distal region in the motor cortex. These findings suggest that edonerpic maleate enhances plastic changes in the primary motor cortex after spinal cord injury, facilitating the reorganization of neural circuits necessary for fine motor control of the fingers and enhancing the effects of rehabilitation.

研究分野：神経科学

キーワード：リハビリテーション 可塑性 AMPA受容体 脊髄損傷

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経細胞同士はシナプスという微小構造を介して、神経伝達物質による情報伝達を行っている。グルタミン酸は興奮性神経伝達物質であり、その受容体の一つである AMPA 受容体は可塑的变化の成立に必要な中核的な分子である (Takahashi et al., Science, 2003 etc.)。神経細胞同士の機能的結合が強化される時は AMPA 受容体がシナプス後膜に移行 (trafficking) し、弱化される時はシナプス後膜から取り除かれる (Malinow and Malenka, Annual Review of Neuroscience, 2002 etc.)。報告者は低分子 T-817MA (一般名 edonergic maleate; EM) が経験依存的に AMPA 受容体のシナプス後膜への移行を促進し、マウス大脳皮質凍結損傷モデル及びサル脳内出血モデルの急性脳損傷モデルにおいて、リハビリテーション (リハビリ) による運動機能回復を促進することを証明した (Abe et al., Science 2018)。急性脳損傷以外にリハビリが必要な疾患として、脊髄損傷が挙げられる。WHO の報告 (WHO, in Fact Sheets, 2013) では、年間約 50 万人が新規に脊髄損傷と診断されている。脊髄損傷の約 60% は頸髄損傷 (Chen et al., Arch Phys Med Rehabil, 2016) であり、リハビリでも運動麻痺などの機能障害が後遺し、自立や社会経済活動への参加の妨げとなっている (Khorasanizadeh et al., Spine, 2019)。脊髄損傷後の運動機能回復を促進するための介入方法は限られており汎用性の高い新しい介入方法の開発が求められている (Khorasanizadeh et al., Spine, 2019, Lu et al., Clin Rehabil, 2015)。脊髄損傷後の機能障害の回復過程において、大脳皮質や脊髄内における神経回路の再編が複数の動物実験で示唆されている (Nishimura et al., Science, 2007, Ghosh et al., Journal of Neuroscience, 2009, Endo et al., Brain, 2007 etc)。これらの先行研究を踏まえ、報告者は脊髄損傷後の大脳皮質や脊髄内における可塑的变化を EM で促進することができれば、脊髄損傷後の機能回復を促進できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、非ヒト霊長類脊髄損傷モデルにおける EM のリハビリ促進効果を明らかにすることを目的とした。また同モデルにおける EM のリハビリ促進効果を説明しえる運動野体性局在変化を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、非ヒト霊長類として成体ニホンザル (*Macaca fuscata*) を用いた。実験は東京都医学総合研究所 (協働者: 西村幸男博士、鈴木迪諒博士) において行った。動物実験の実施許可は東京都医学総合研究所において得た。成体ニホンザルに手指によって 7mm 角の正方形の餌を把握することが必要な運動課題 (slit task) を十分に学習させたのちに、第 6 頸髄と第 7 頸髄の間を半切除 (頸髄半切) した。脊髄損傷を誘導した後に、5 日間の観察期間を置き、課題装置への麻痺肢のリーチが見られた段階で、EM または溶媒 (対照薬 5% ブドウ糖液) を筋肉注射で投与しリハビリテーションと運動課題の成績評価を行った。運動課題の成績が定常化したことを確認できたのちに、皮質内微小電気刺激法 (intra cortical micro stimulation; ICMS) を行って、EM 投与とリハビリによる一次運動野体性局在変化を調べた。



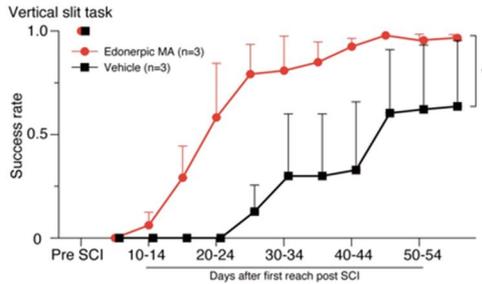
図1. 本研究で用いた運動課題

4. 研究成果

EM 投与個体は 3 頭、溶媒投与個体は 3 頭であった。運動課題は垂直 slit task (vertical slit task) と水平 slit task (horizontal slit task) を用いた (図 1)。頸髄半切後は手指の巧緻運動障害が全例で確認された。これは錐体下降路で第 7, 8 頸髄および第 1 胸髄の前角運動ニューロンが手指の動きを司るためである。手首の動きは第 6, 7 頸髄の前角運動ニューロンが司る。手首の動きを司る第 6, 7 頸髄の前角運動ニューロンには損傷対側の錐体下降路からの投射も存在することが知られている (Yoshino-Saito et al., Neuroscience, 2010)。したがって、第 6 頸髄と第 7 頸髄の間を半切除すると、手首を動かす経路は一部残存すると考えられる。頸髄半切後、EM 投与とリハビリによって、垂直・水平 slit task の両方で、手指巧緻運動の有意な改善があった (図 2)。定性的観察では、溶媒を投与した個体は垂直 slit task において麻痺肢前腕を回外位とする「逆手」(図 3 下) で餌へアプローチする動きがみられたが、EM を投与した個体では全例で頸髄半切前と同様の麻痺肢前腕回外位・手首背屈位の「順手」(図 3 上) のアプローチが確認できた。ICMS では EM 投与個体は溶媒投与個体と比べて手首を支配する皮質領域が両側一次運動野で拡大したことを確認した (図 4A)。Two-way ANOVA による統計的検討で

は「薬剤要因」および「左右要因」のそれぞれで有意差を得たが、交互作用はなかった。したがって、EM 投与によって両側一次運動野における手首を支配する体性局在部位が大きくなったと考えられた(図 4B)。定性的な観察では、EM 投与個体は頸髄半切後に手首の背屈位が取りやすい傾向にあり(図 3)、ICMS で手首を動かす体性局在部位が拡大したことと矛盾しない。上肢遠位麻痺において手首の背屈によって手内筋の筋緊張が維持されて手指巧緻運動が実現しやすくなることが知られている(tenodesis action)(Jung et al., Spinal Cord, 2018)。すなわち、EM 投与とリハビリによって、頸髄半切後に手首を動かす神経回路が大脳皮質および脊髄内において再編され(図 5)、手首が動かしやすくなることで tendosis action の原理で運動課題に必要な手指巧緻運動が改善した、と考えられた。この結果は、EM が急性脳損傷だけでなく、脊髄損傷後のリハビリも促進する可能性を示している。

垂直slit task



水平slit task

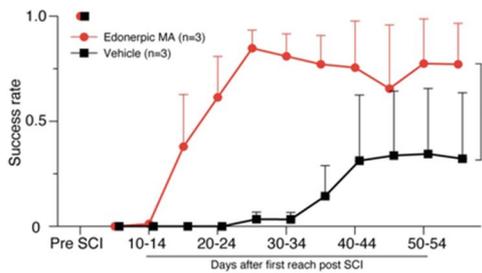
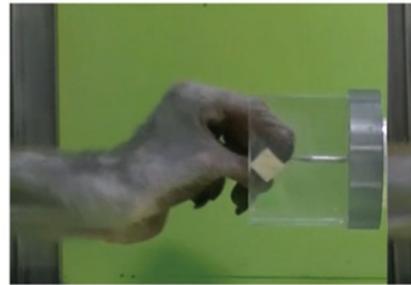


図2. edonepic maleate投与後の課題成績の推移 (赤 EM投与個体3頭、黒 溶媒投与個体3頭の平均値+SEM) (Two-way ANOVA *p < 0.0001)

Edonepic MA



Vehicle



図3 頸髄半切後 垂直slit taskにおける餌へのリーチ方法の違い

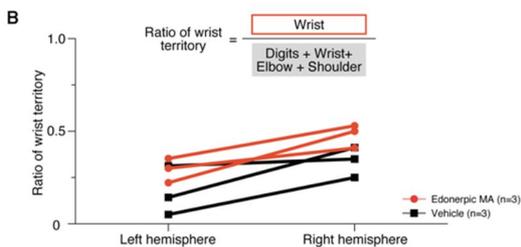
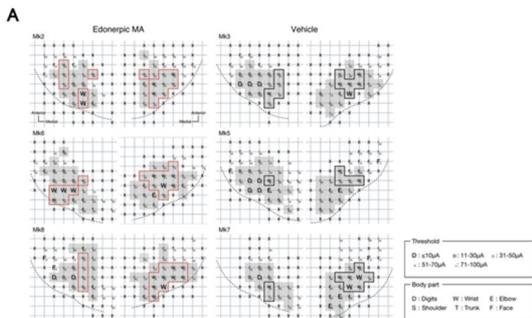


図4 皮質内微小電気刺激法の結果 (A) 手首支配領域 (W)がEM投与個体では広がった (Mk Xは個体番号) (B) 手首支配領域の割合がEM投与個体では有意に広がった。(Two-way ANOVA 薬剤要因 p=0.009, 左右要因 p=0.03, 交互作用 p=0.86)

一次運動野(赤枠=手首支配領域)

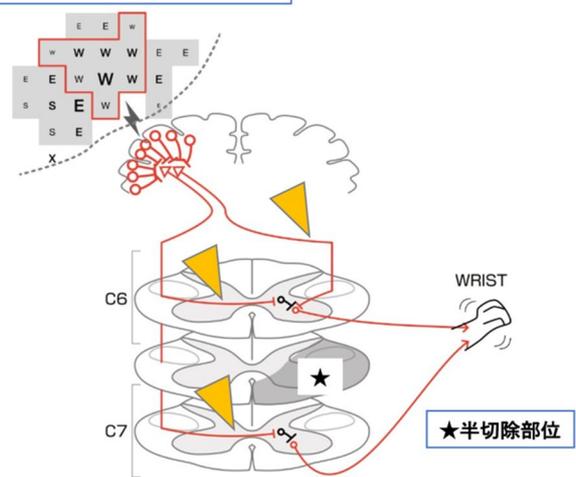


図5 Edonepic maleate投与によって再編されると考えられる神経回路 EM投与とリハビリによって一次運動野や頸髄半切で損傷を免れた脊髄内神経回路(黄色矢頭)が再編されると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 MIYAZAKI Tomoyuki, ABE Hiroki, UCHIDA Hiroyuki, TAKAHASHI Takuya	4. 巻 97
2. 論文標題 Translational medicine of the glutamate AMPA receptor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the Japan Academy, Series B	6. 最初と最後の頁 1~21
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2183/pjab.97.001	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 Hatano Mai, Miyazaki Tomoyuki, Ishiwata Yoshinobu, Nakajima Waki, Arisawa Tetsu, Kuroki Yoko, Kobayashi Ayako, Takada Yuuki, Ogawa Matsuyoshi, Kawamura Kazunori, Zhang Ming-Rong, Higuchi Makoto, Taguri Masataka, Kimura Yasuyuki, Takahashi Takuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Biodistribution and radiation dosimetry of the positron emission tomography probe for AMPA receptor, [¹¹ C]K-2, in healthy human subjects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1598
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-81002-3	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 該当する

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 8件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Takuya Takahashi
2. 発表標題 Development and Application of Novel PET Tracer for AMPA Receptors
3. 学会等名 SNMMI2020 Annual Meeting VIRTUAL Edition Satellite Lunch Symposium, Web seminar（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋琢哉
2. 発表標題 シナプス可塑性：基礎から臨床へ
3. 学会等名 第43回日本神経科学会 ランチョンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋琢哉
2. 発表標題 シナプス可塑性：基礎から臨床へ
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会 ランチョンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋琢哉
2. 発表標題 シナプス可塑性：基礎から臨床へ
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋琢哉
2. 発表標題 AMPA受容体のtranslational medicine
3. 学会等名 第23回日本ヒト脳機能マッピング学会 共催セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 實木 亨, 高橋琢哉
2. 発表標題 CRMP2結合化合物による中枢神経損傷後の運動機能促進
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takuya Takahashi
2. 発表標題 A Novel PET Tracer for AMPA Receptors Characterizes Neuropsychiatric Disorders in Human.
3. 学会等名 33rd CINP Hybrid World Congress of Neuropsychopharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋琢哉
2. 発表標題 シナプス生理学のトランスレーショナルメディスン
3. 学会等名 第59回日本リハビリテーション医学会学術集会スポンサード講演 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋琢哉
2. 発表標題 ヒト生体におけるシナプス可塑性の可視化と操作
3. 学会等名 NEURO2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋琢哉
2. 発表標題 シナプス生理学のtranslational medicine
3. 学会等名 Progress in Mind Japan RC Webinar 第3回 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋琢哉
2. 発表標題 シナプス生理学のtranslational medicine
3. 学会等名 第102回慶應医学会総会・シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浦丸浩一，阿部弘基，中島和希，鈴木迪諒，横山 修，矢野武明，西村幸男，高橋琢哉
2. 発表標題 Edonepic maleate accelerates recovery of upper limb motor function from spinal injury in nonhuman primates
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 廣川 信隆、板東 武彦、岡田 康志	4. 発行年 2022年
2. 出版社 アドスリー	5. 総ページ数 300
3. 書名 ブレインサイエンス・レビュー2022	

〔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
研究 分担者	阿部 弘基 (Abe Hiroki) (40737409)	横浜市立大学・医学部・助教 (22701)	

6. 研究組織（つづき）

	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 分 担 者	賈木 亨 (Jitsuki Susumu) (10546675)	横浜市立大学・医学研究科・客員研究員 (22701)	

	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	西村 幸男 (Nishimura Yukio) (20390693)	東京都医学総合研究所 (82609)	
研究 協 力 者	鈴木 迪諒 (Suzuki Michiaki) (50826526)	東京都医学総合研究所 (82609)	

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