

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21613011

研究課題名（和文） 運動機能可塑性における機能・解剖学的連関の解明

研究課題名（英文）

Functional and anatomical representation in the brain for motor recovery

研究代表者

林 拓也 (Takuya Hayashi)

独立行政法人理化学研究所・分子プローブ機能評価研究チーム・副チームリーダー

研究者番号：50372115

研究成果の概要（和文）：

脳損傷や脳卒中発症後の自己の運動機能再生能力には限界がある。自己機能再生能の脳内機構を調査しその限界要因を明らかにすることで治療法の開発やリハビリテーションの最適化が可能と考えられる。本研究では脳損傷後の訓練により運動機能回復を呈する患者および動物病態モデルによりその回復過程を脳機能画像により観察することで運動機能回復に関わる部位を同定した。運動機能回復に関わる神経回路を同定したことで治療法開発に有用な知見を得た。

研究成果の概要（英文）：

After brain injury, an intrinsic ability to recover brain function, particularly for executing motor behaviors, is quite limited. Understanding the neural mechanism of motor recovery may facilitate development of therapeutics or rehabilitation. In this study, we performed the functional brain imaging in stroke patients and in an animal model of motor dysfunction-recovery, and identified several brain regions which showed functional changes after injury. These findings may shed light on a therapeutic model of motor recovery.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：脳可塑性

科研費の分科・細目：非侵襲的神経イメージング

キーワード：

拡散、テンソル、線維連絡、運動機能、回復、可塑性

1. 研究開始当初の背景

脳の可塑性のメカニズムは未だ解明されていない。脳損傷後の機能回復は自己再生能の

限界から不十分なことが多く、脳卒中や外傷後の運動障害は永続的な日常生活障害の主要因となる。従来型のリハビリテーションに

加えブレインマシンインターフェース (BMI) 等の新治療・補助デバイスの技術が進歩してきたが未だ脳損傷後の運動機能回復のメカニズムの詳細は不明で、治療理論も構築されていない。

2. 研究の目的

本研究は、運動障害時の機能回復・維持の際どこの大脳皮質や白質がどう役割を果たすか、またそれら皮質がどのような優先順位 (階層性) をもってこの可塑性が成しえるか、を探ることを目的とする。今までの研究で示唆される運動前野の機能に焦点を充てるだけでなく、白質線維連絡性の評価も行うことでネットワークとしての解剖学的基盤やその変化を評価し、運動機能可塑性における役割や階層性を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

動物を用い脳損傷・脳機能回復のモデルを作成した。脳損傷の部位は、あらかじめ脳電極刺激による運動誘発を確認し前肢指運動に関わる一次運動野皮質に選択的に神経毒を注入する。その後、毎日罹患肢の運動機能訓練を行いつつ運動タスク成功率を測定し運動機能の回復曲線を得た。また3テスラ磁気共鳴画像法 (MRI) を用いて拡散強調画像を繰り返し撮像・収集し、テンソルモデルにより計算した拡散特性 (拡散異方性) の変化を調べた。脳内局所の拡散異方性が損傷前後で変化するか、運動機能回復と関連するか、について一般線形モデルによる統計解析を行った。またこれら結果から得られた運動機能回復に関わる部位にテトロドトキシンを注入することで機能脱落が再現するかどうかも検討した。注入にはMRIガイド下脳定位固定装置を用いた。

ヒト実験においては脳卒中発症後の被験者を対象に運動課題遂行中の機能的MRI画像を撮像した。また実際の運動機能について運動麻痺スコアにより点数化した。MRI、運動麻痺スコアについて発症後3か月間経時的に観察し、脳活動や拡散特性が時間的に変化する部位および運動機能回復に関わって変化する部位について統計解析を行った。またコントロール群においても同様に運動賦活課題遂行中の機能MRIを撮像した。

4. 研究成果

高解像度拡散テンソル画像を収集するための霊長類動物MRI撮像システムを構築した (図1)。これにより安定した生理条件のもとで長時間のテンソル画像が撮像可能となった。



図1. 霊長類動物脳MRI撮像システム。3T MRI装置、RF送受信コイル、長時間麻酔下撮影用呼吸管理・モニター装置、除振固定台、高解像度撮像シーケンス等から成る。

またテンソル画像を計算する際の動き補正、歪補正を行うプログラムも作成しアカゲサル脳の拡散テンソル画像を形状についての標準化を行って標準空間テンプレートを作成した (図2)。

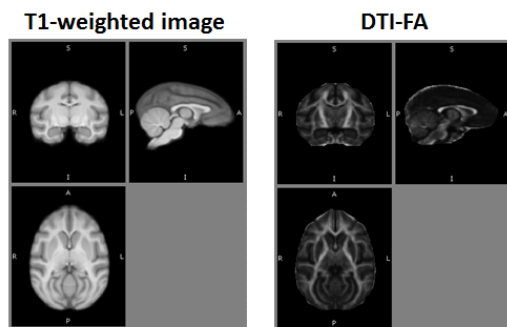


図2. アカゲサル脳標準テンプレート。左: T1強調画像、右: 拡散テンソル異方性画像

脳損傷を受けた動物はいずれも損傷部機能である前肢指運動に機能的障害を呈した。罹患肢を用いて餌を取る行動が全く不可能となる状態が数日~10日続いた後、徐々に指運動が回復、約2ヶ月間をかけて運動タスク成功率が100%近くに回復した (図3)。この経過中、損傷前、損傷後 (回復過程)、損傷後 (回復後) にMRIを用いて拡散強調画像を撮像しテンソルモデルにより拡散異方性の変化を調べた。標準テンプレートをターゲットとした形状の標準化を行った後に画素毎統計処理を行った。損傷部をはじめその周辺の白質、損傷部の皮質下向路に異方性の低下を認め損傷に伴う皮質皮質間神経線維連絡、皮質球路・皮質脊髄路の神経線維連絡における変性変化と考えられた。一方、損傷後に拡散異方性が上昇する部位は前運動野皮質下白質、皮質球・脊髄路、赤核、上小脳脚等に変化が見られた。これら領域のうち運動機能回復曲線と関連が見られる部位は、赤核、対側皮質脊髄路であった。さらにテトロドトキ

シン注入実験によって赤核、前運動野白質への注入時に運動機能障害が再現し、これらの部位が因果的に運動機能回復に関わっていたことがわかった。

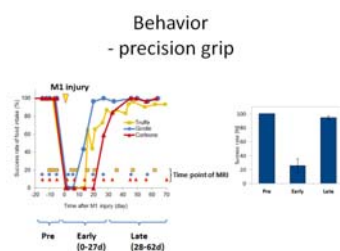


図3. 脳損傷モデルにおける運動機能回復

ヒト研究においては2週間以内の麻痺手の運動賦活時機能MRI画像では、コントロール群に比して運動負荷手の対側半球の運動野、前運動野の賦活が強く見られた。発症1か月後、3か月後の脳活動はコントロール群に比して同側前運動野の賦活が見られた。また患者群では機能的連絡性の解析により損傷側前運動野と対側の運動野、前運動野の機能的連絡性が上昇していた。これら結果から、運動機能障害により半球を越えた運動関連皮質間の機能連関性の強化が機能改善に寄与していることが示唆された。

なお本研究は合瀬恭幸（理化学研究所）、尾上浩隆（同）、肥後範行（産業技術総合研究所）、村田弓（同）、武信洋平（京都大学）、浦山慎一（同）の研究協力を受けた。

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）

〔雑誌論文〕（計20件）

1. Doi D, Morizane A, Kikuchi T, Onoe H, Hayashi T, et al. Prolonged Maturation Culture Favors a Reduction in the Tumorigenicity and the Dopaminergic Function of Human ESC-Derived Neural Cells in a Primate Model of Parkinson's Disease. *Stem Cells*. 2012.
2. Koshino K, Watabe H, Enmi J, Hirano Y, Zeniya T, Hasegawa S, Hayashi T, et al. Effects of patient movement on measurements of myocardial blood flow and viability in resting (15)O-water PET studies. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2012.
3. Ose T, Watabe H, Hayashi T, et al. Quantification of regional cerebral blood flow in rats using an arteriovenous shunt and micro-PET. *Nuclear Medicine and Biology*. 2012.
4. Shimazawa M, Ito Y, Inokuchi Y, Yamanaka

H, Nakanishi T, Hayashi T, et al. An Alteration in the Lateral Geniculate Nucleus of Experimental Glaucoma Monkeys: In vivo Positron Emission Tomography Imaging of Glial Activation. *PLoS ONE*. 2012;7(1):e30526.

5. Zeniya T, Watabe H, Hayashi T, et al. Three-dimensional quantitation of regional cerebral blood flow in mice using a high-resolution pinhole SPECT system and (123)I-iodoamphetamine. *Nucl. Med. Biol.* 2011;38(8):1157-1164.

6. Matsubara K, Watabe H, Kumakura Y, Hayashi T, et al. Sensitivity of kinetic macro parameters to changes in dopamine synthesis, storage, and metabolism: A simulation study for [(18)F]FDOPA PET by a model with detailed dopamine pathway. *Synapse*. 2011;65(8):751-762.

7. Kikuchi T, Morizane A, Doi D, Onoe H, Hayashi T, et al. Survival of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Midbrain Dopaminergic Neurons in the Brain of a Primate Model of Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2011;1(4):395-412.

8. Saiki H, Hayashi T, Takahashi R, Takahashi J. Objective and quantitative evaluation of motor function in a monkey model of Parkinson's disease. *J. Neurosci. Methods*. 2010;190(2):198-204.

9. Mizuma H, Shukuri M, Hayashi T, Watanabe Y, Onoe H. Establishment of in vivo brain imaging method in conscious mice. *J. Nucl. Med.* 2010;51(7):1068-1075.

10. Wakao S, Hayashi T, Kitada M, et al. Long-term observation of auto-cell transplantation in non-human primate reveals safety and efficiency of bone marrow stromal cell-derived Schwann cells in peripheral nerve regeneration. *Exp. Neurol.* 2010;223(2):537-547.

11. Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, et al. Optimization of transmission scan duration for 150 PET study with sequential dual tracer administration using N-index. *Ann Nucl Med*. 2010;24(5):413-420.

12. Ikoma Y, Watabe H, Hayashi T, et al. Measurement of density and affinity for dopamine D(2) receptors by a single positron emission tomography scan with multiple injections of [(11)C]raclopride. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010;30(3):663-673.

13. Temma T, Iida H, Hayashi T, et al. Quantification of regional myocardial oxygen metabolism in normal pigs using

positron emission tomography with injectable (15)O-0 (2). Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010;37(2):377-385.

14. Koshino K, Watabe H, Hasegawa S, Hayashi T, et al. Development of motion correction technique for cardiac (15)O-water PET study using an optical motion tracking system. Ann Nucl Med. 2010;24(1):1-11.

15. Kudomi N, Hayashi T, Watabe H, et al. A physiologic model for recirculation water correction in CMRO2 assessment with 15O2 inhalation PET. J Cereb Blood Flow Metab. 2009;29(2):355-64.

16. Iwanishi K, Watabe H, Hayashi T, et al. Influence of residual oxygen-15-labeled carbon monoxide radioactivity on cerebral blood flow and oxygen extraction fraction in a dual-tracer autoradiographic method. Ann Nucl Med. 2009;23(4):363-71.

17. Iwanishi K, Watabe H, Fujisaki H, Hayashi T, et al. Evaluation of utility of asymmetric index for count-based oxygen extraction fraction on dual-tracer autoradiographic method for chronic unilateral brain infarction. Ann Nucl Med. 2009;23(6): 533-9.

18. Ikoma Y, Watabe H, Hayashi T, et al. Quantitative evaluation of changes in binding potential with a simplified reference tissue model and multiple injections of [11C]raclopride. Neuroimage. 2009;47(4):1639-48.

19. Dagher A, Tannenbaum B, Hayashi T, Pruessner JC, McBride D. An acute psychosocial stress enhances the neural response to smoking cues. Brain Res. 2009;1293:40-8.

20. 松原 佳亮, 渡部 浩司, 林 拓也, 飯田 秀博, 湊 光太郎. [18F]FDOPA PET データの Patlak 解析により推定された取り込み定数のバイアス評価: [18F]FDOPA 代謝産物の影響. 生体医工学. 2009;48(1):66-74.

[学会発表] (計 13 件)

1. Murata Y, Higo N, Hayashi T, et al. Plastic changes in the ventral premotor area after primary motor cortex lesion in macaque monkeys: Possible involvement in functional compensation of manual dexterity. In: Society for Neuroscience 2011. Washington, DC; Nov 12-16, 2011.

2. 林 拓也. 依存にかかわる皮質基底核回路- fMRI+TMS. In: 第 13 回日本ヒト脳機能マッピング学会・シンポジウム 4 マッピングからネットワークの解析へ. 京都; 2011 年 9 月 1-2 日.

3. Hayashi T, Ko J, Strafella A, Dagher A. Dissecting frontal lobe contributions to drug craving with fMRI and TMS. In: 17th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Quebec; June 26-30 2011.

4. 林 拓也, 原英彰, 島澤雅光, et al. 拡散テンソル画像でみた神経変性動態 - 緑内障神経障害モデル動物における観察 Kinetics of neurodegeneration revealed by diffusion tensor imaging in animal model of glaucomatous optic neuropathy. In: 第 6 回日本分子イメージング学会. 神戸; 2011 年 5 月 26-27 日.

5. Takenobu Y, Hayashi T, Moriwaki H, et al. Alternation of Functional Connectivity after Corticospinal Tract Infarction - A Longitudinal Case-control Functional MRI study. In: International Stroke Conference 2011. Los Angeles; Feb 8-11, 2011.

6. Murata Y, Higo N, Hayashi T, et al. The role of perilesional area for functional compensation of manual dexterity after primary motor cortex lesion in macaque monkeys. In: Society for Neuroscience 2010. San Diego, USA; Nov 12-16, 2010.

7. Hayashi T, Shimazawa M, Inokuchi Y, et al. Modeling glaucomatous neurodegeneration using diffusion tensor imaging. In: World Molecular Imaging Conference 2010. Kyoto; Sep 8th, 2010.

8. Hayashi T, Ji Hyun K, Strafella A, Dagher A. From motivated decision making to drug craving: interaction within prefrontal cortex. In: 33th Japan Neuroscience Society. Kobe; Sep 4th, 2010.

9. 林 拓也, 原英彰, 島澤雅光, et al. 緑内障神経障害モデル動物における拡散テンソル画像 Diffusion tensor imaging in animal model of glaucomatous optic neuropathy. In: 日本分子イメージング学会.; 2010 年 5 月 22-23 日.

10. Takenobu Y, Hayashi T, Moriwaki H, et al. Functional and Structural Reorganization After Corticospinal Tract Infarction - A Longitudinal Functional MRI and Diffusion Tensor Image Study. In: International Stroke Conference 2010. San Antonio, TX; Feb 23-26, 2010.

11. 林 拓也. ヒト～動物における脳画像法・脳損傷法を組み合わせた領域間連絡性・因果性の推定. In: 第 39 回日本臨床神経生理学学会学術大会・シンポジウム【神経ネットワークの評価: 各種手法による】. 北九州; 2009 年 11 月 18-20 日.

12. Hayashi T. Dynamic change in

Connectivity in Brain Disease of Primates
- Plasticity and connectivity. In: 第 32
回日本神経科学大会・シンポジウム「霊長類
疾患モデル動物を用いた分子・機能イメージ
ング研究」. 名古屋; 2009年9月18-20日.
13. 村田 弓, 肥後 範行, 西村 幸男, et
al. Changes in regional brain activities
involved in functional recovery after
primary motor cortex lesion: PET study
with macaque monkeys. In: 第 32 回日本神
経科学大会. 名古屋; 2009年
9月18-20日.

〔図書〕(計 1件)

1. 林 拓也. 高磁場MRI. In: 循環器診療マ
ニュアル2009年. 東京: 中山書店; 2009.
2. 林 拓也, 出澤真理. 骨髄間葉系細胞を
用いたパーキンソン病への自己細胞移植の
可能性. In: 日本臨床増刊号: パーキンソン
病ー基礎・臨床研究のアップデート. 大阪:
日本臨床社; 2009:429-434.

〔その他〕

1. 拡散強調画像の歪み・動き補正・テンソ
ル計算プログラム:
[http://www.bic.mni.mcgill.ca/~thayashi/
dti.html](http://www.bic.mni.mcgill.ca/~thayashi/dti.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 拓也 (Takuya Hayashi)
独立行政法人理化学研究所・分子プローブ機
能評価研究チーム・副チームリーダー
研究者番号: 50372115

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし