

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24300147

研究課題名(和文) 運動機能可塑性における赤核機能・構造連関の解明

研究課題名(英文) Resolving mechanism of structural-functional coupling in red nucleus in motor recovery

研究代表者

林 拓也 (Hayashi, Takuya)

国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・ユニットリーダー

研究者番号：50372115

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 8,600,000円

研究成果の概要(和文)：脳卒中や脳損傷後の脳機能の回復のメカニズムは十分にわかっていない。どのように脳が構造や機能連関を変化させる能力を持つか(可塑性)を調べるために非侵襲で脳内の微細構造を観察する技術確立し、動物実験により脳損傷後の機能回復と脳内の変化の観察を行った。脳内微細構造を観察技術として高解像度拡散強調MRI画像法や高精度バイブラインを開発した。繰り返し観察することでゆっくりとした運動機能回復とそれに関連する脳内運動関連部位の微細構造の変化をとらえることに成功した。これらの結果は機能回復促進する新しい治療法や診断法の開発に寄与すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The mechanism of functional recovery after stroke and brain injury is not well understood. We established non-invasive imaging system for visualizing long-term changes in brain structure and function and performed experiments in animal mode to investigate how the brain gets plastic and reorganizes the functional-structural coupling. We developed a system for high-resolution diffusion-weighted magnetic resonance imaging (dMRI) and pre-processing pipeline for image analysis. The results showed the long-term functional (motor) recovery and associated microstructural changes in several motor-associated areas. These finding may contribute to the development of novel therapy and diagnosis to accelerate functional recovery after brain injury.

研究分野：神経科学、神経画像学

キーワード：脳損傷 拡散強調画像 MRI 神経突起 神経回路

### 1. 研究開始当初の背景

脳卒中は国内総患者数 110 万以上、介護を必要とする疾患原因の第一位 (21%) を占めておりその治療法やリハビリテーションの改善は今後の高齢化社会において喫緊の課題である。脳卒中発症後約 3 か月間の間に一定の機能回復が起きることが知られているが、どのように脳機能が回復するかそのメカニズムは理解されていない。そのメカニズムの解明により新規治療法やリハビリテーション法の開発につながる可能性がある。

### 2. 研究の目的

運動野損傷モデル動物での運動機能回復に関わる脳部位の解明のため、拡散強調画像、神経トレーサー、薬理行動評価を組み合わせた多面的検討により運動機能回復の機序を包括的に解明する。特に運動機能回路として知られる赤核の役割に焦点をあて運動機能回復機構を明確にする。手法として従来、この分野で行われていなかった拡散強調画像法を、動物実験用に開発・最適化し、神経突起画像を評価、神経線維トレーサーや神経薬理手法を組み合わせ、運動機能神経回路網の巨視的な再構築と機能的意義を特定することを目的とした。

### 3. 研究の方法

動物脳を撮像するために MRI 撮像システムの構築を進めた。撮像するために必要なラジオ波送受信コイルの開発、高分解能・高角度方向撮像シーケンスの開発 (図 1)、皮質機能解析を可能にする高度解析パイプラインの構築を進めた (図 2)。生理モニタリングシステム、固定装置も製作し、安全で動きのない確実な撮像を行うシステムを構築した。また脳損傷動物モデルは肥後らの方法に基づいて一次運動野指領域選択的損傷モデルを作成し、その前後の指運動機能について経時的に評価を行った。経過中に MRI 撮像を繰り返し行った。得られた拡散強調画像から高度解析パイプライン処理を行い、神経突起拡散モデルに基づいた神経突起画像を作成した。脳内の各部位の神経突起の時間的変化や、その変化と運動機能との関連性を評価した。同定した部位において神経線維追跡法や神経薬理学的手法により、連絡性や機能的役割について調べた。

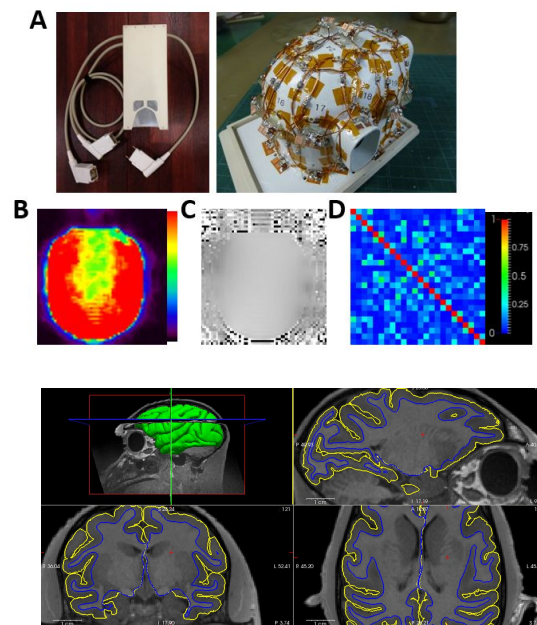


図 1. 動物用 MRI 受信コイルの開発とその評価結果。A) コイルの外観、B) 信号ノイズマップ、C) B1 マップ、D) ノイズ相関マップ、下段) サル脳の高解像度 MRI 画像。

### 4. 研究成果

高度解析パイプラインによって脳皮質機能を正確に評価・定量化できる技術を構築した (図 2)。これらの結果から拡散強調 MRI 画像から得られる神経突起画像により赤核を含め複数の部位で緩徐に変化することを確認した。またこれらの変化が、運動機能回復と関連することも確認した。今後神経線維追跡法や神経薬理学的手法を組み合わせた実験結果と併せた解析を進めることで、回路網としての再構築様式や機能的役割について明らかにする予定である。

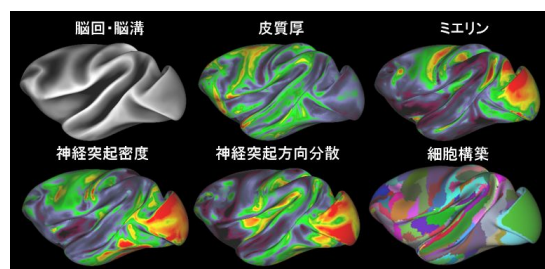


図 2. 脳皮質機能を正確に評価するための解析パイプライン。脳回・脳溝情報にもとづいて皮質表面位置合わせを行い、皮質厚やミエリンコントラスト、神経突起等のマルチモーダル皮質機能構造を評価できる解析システムを構築した。

### 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 3 件)

1. Murata Y, Higo N, Hayashi T, Nishimura

Y, Sugiyama Y, Oishi T, Tsukada H, Isa T, Onoe H. Temporal Plasticity Involved in Recovery from Manual Dexterity Deficit after Motor Cortex Lesion in Macaque Monkeys. J Neurosci. 2015 Jan 7;35(1):84-95. (査読有)

2. Takenobu Y, Hayashi T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H, Fukuyama H. Motor recovery and microstructural change in rubro-spinal tract in subcortical stroke. Neuroimage Clin. 2014;4:201-8. (査読有)

3. Hayashi T, Shimazawa M, Watabe H, Ose T, Inokuchi Y, Ito Y, Yamanaka H, Urayama S, Watanabe Y, Hara H, Onoe H. Kinetics of neurodegeneration based on a risk-related biomarker in animal model of glaucoma. Mol Neurodegener. 2013 Jan 18;8(1):4. (査読有)

〔学会発表〕(計 13 件)

1. Hayashi T, Higo N, Ose T, Yamamoto T, Murata Y, Onoe H, Zhang H. High-resolution diffusion and structural MRI brain atlas of rhesus macaques. 第 38 回日本神経科学大会; 2015 年 7 月 28 日; 神戸.

2. Hayashi T, Higo N, Ose T, Yamamoto T, Murata Y, Onoe H, Zhang H. High-resolution diffusion and structural MRI brain atlas of rhesus macaques. Organization of Human Brain Mapping; 2015 Jun 14; Honolulu, Hawaii.

3. Hayashi T, Higo N, Zhang H, Ose T, Yamamoto T, Murata Y, Onoe H. Dynamic microstructural changes responsible for motor recovery. Organization of Human Brain Mapping, Hamburg; 2014.41.

4. 林 拓也. セルフコントロールの脳機構. 日本医学会総会・シンポジウム、京都国際会館、京都; 2015.

5. Hayashi T. Dissecting motor consciousness and recovery after brain injury with diffusion and structural MRI. Tohoku Forum for Creativity Thematic Program 2015 Frontiers of Brain Science Symposium on Memory and Mind; 2015 Sep 28.

6. Hayashi T. Dissecting brain network of plasticity and disease with neuroimaging. The 11th Hangzhou International Molecular Imaging Conference (HIMIC); 2015 Sep 19; Beijing, China.

7. 林 拓也. 霊長類動物運動野損傷モデルにおける運動機能回復と赤核の微小構造変化 Motor recovery and microstructural change of red nucleus in M1-injured primates. 第 55 回日本神経学会、2014 年 5 月 24 日.

8. 林 拓也. 脳損傷後の機能脱落と回復に関わるネットワーク解明. 第 3 回充実生活を実現する技術のための脳と心と身体のカンファレンスワークショップ-脳の回復メカニ

ムとリハビリテーション; 2014 Sep 26; 産業技術総合研究所、つくば.

9. 林 拓也. 脳ネットワークイメージングと神経可塑性の解明~臨床応用を目指して~. 徳島神経病学術講演会; 2014 Oct 10; 徳島.

10. 林 拓也. 神経突起イメージングによる可塑性解明 Dissecting plastic brain using neurite imaging. 第 19 回東京臨床脳画像解析研究会; 2014 May 7; 東京.

11. 林 拓也. ヒト・霊長類動物の安静時脳ネットワークの解明に向けて. 第 2 回霊長類認知ゲノミクスワークショップ; 2014 Mar 29.

12. Hayashi T. Neural mechanism of craving and self-control in addiction revealed by multimodal imaging. Mind and Brain; 2014 Feb 19; Hamamatsu.

13. Hayashi T. Imaging network of degeneracy and plasticity. 第 37 回日本神経科学学会・シンポジウム、横浜; 2014 Sep 11.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 拓也 (Takuya Hayashi)  
国立研究開発法人理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター・ユニットリーダー  
研究者番号: 50372115

(2) 研究分担者

肥後 範行 (Noriyuki Higo)  
国立研究開発法人産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門・主

任研究員  
研究者番号： 80357839

尾上 浩隆 (HirotaKa Onoe)  
国立研究開発法人理化学研究所ライフサイ  
エンス技術基盤研究センター・グループデ  
ィレクター  
研究者番号： 80214196

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：