

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 7 月 13 日現在

機関番号：82611

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25560294

研究課題名(和文) 脊髄刺激を用いて脊髄損傷患者の手指運動を再建する

研究課題名(英文) Intraspinal microstimulation for restoring hand movement in the patient with spinal cord injury

研究代表者

関 和彦 (Seki, Kazuhiko)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 モデル動物開発研究部・部長

研究者番号：00226630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではまず、サル脊髄に刺激用多極電極を慢性留置する方法を確立した後、多極刺激によって、刺激効果が加重することを確認した。その後、刺激時の上肢姿勢が刺激効果をどのように修飾するのが定量化した。刺激開始時の手の位置が誘発運動に与える影響を系統的に探索した。その結果、体幹部に対する手の相対的な位置の相違により、脊髄刺激効果が有意に異なる事を発見した。この事は、手の初期位置を考慮に入れた刺激パラメタの確立が必須である事を示していた。以上のような刺激加重の非線形性と、刺激効果の初期位置依存性は本研究で初めて明らかになった。今後の脊髄刺激による機能再建技術開発にとって重要な知見を報告できた。

研究成果の概要(英文)：In this study, first, we developed a method to implant array stimulation electrode in the spinal cord of monkey and confirmed it manifests the exerted muscle force by temporal and spacial summation. Then, we examined the position effect of stimulation result. Proper execution of voluntary movement requires a sensorimotor transformation based on the initial limb state. To test if this transformation could occur at the spinal level, we stimulated the cervical spinal cord of anesthetized monkeys while systematically changing initial posture and examined the modulation of the twitch response induced in the upper limb muscles. Results suggest that excitability in the cervical spinal cord is affected by initial arm posture through spinal reflex pathways. This posture-dependency of spinal motor output could affect voluntary arm movement by adjusting descending motor commands relative to the initial arm posture.

研究分野：神経生理学

キーワード：脊髄刺激 霊長類 機能再建 初期位置

### 1. 研究開始当初の背景

脳卒中や脊髄損傷などによる四肢麻痺、対麻痺、片麻痺では下降路障害のため大脳皮質運動野から脊髄運動ニューロンへの運動指令が伝達されない。しかし、運動ニューロンの細胞体、軸索（運動神経）及びそれらが支配する骨格筋の機能は正常に保たれている場合が多い。そこで従来の機能的電気刺激法では、運動神経や骨格筋に対して電気刺激を与え、それによって麻痺によって失われた運動の再建を行ってきた。しかし、上述のように筋や末梢神経への刺激は 1) 小さな筋群を選択的に刺激できない（繊細な運動の再建に難点）、2) 多数の筋への同時刺激が難しい（機能的な運動の再建に難点）、3) 疲労しやすい（運動再建の安定性に難点）、4) 痛みなどのため強い刺激ができない（力強い運動の再建に難点）などの欠点があり実用性に欠ける。

### 2. 研究の目的

我々は、脊髄刺激法による画期的な FES を提案する。運動ニューロンの細胞体は、脊髄前角においてそれらが支配する筋ごとに局在している。多極電極を用いてそれらを刺激し分ける（硬膜外刺激）ことにより、多くの筋を同時に多様な組み合わせで刺激することができると考えられる。脊髄刺激は疲労に強い筋線維を選択的に動員させるため疲労に強いという利点もある。さらに、運動ニューロンは多数の筋線維を支配しているので、筋刺激に比べて大きな運動が誘発できる。また、脊髄灰白質中間層には特に手指の精密把握運動に貢献する介在ニューロンが存在するので、その介在ニューロンを刺入型電極によって選択的に刺激する事により手指運動の繊細な制御が可能になるはずである。

このように本研究においては、ヒトと上肢の解剖学的構造が近似しているサルを対象にし、脊髄刺激によって上肢運動を再建する基

盤技術の確立を目指す。脊髄損傷モデルサルを対象に 2 種の電極への組み合わせ刺激によって誘発された運動をモニターし、目的動作に近似させるように刺激パラメータを調節することによって、完全麻痺サルの上肢において多様な日常動作を再現する。この基盤技術は、将来的に完全麻痺患者に対する画期的機能代償方法に発展すると期待される。

### 3. 研究の方法

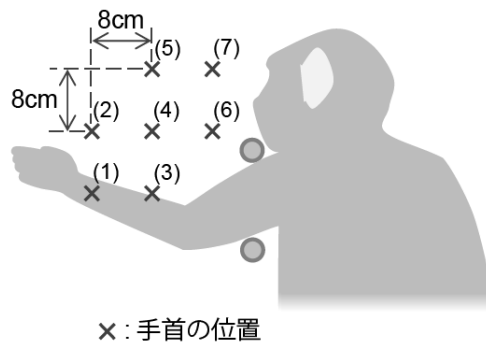
本研究では、刺激効果が高い刺入型多極アレー電極をサル頸髄に刺入して刺激によって誘発される上肢運動を調べる。第六頸髄から第一胸髄のラミネクトミーを行った後、脊髄後角及び前角をターゲットにして FMA タイプの電極（36 極）を刺入する。刺激効果の評価を容易にするために運動出力は筋電図記録を用いる。そのため同じく外科的手術によって、手指、上腕、前腕、体幹部合計 12 筋にそれぞれ 2 本ずつワイヤー型の筋電図電極を慢性留置する。計測はセボフロラン麻酔下で動物を伏臥位に維持して行う。つまり動物の体幹部を固定したあと、手部に多軸センサーを固定してさらに肘、肩関節も実験台に固定し動きを抑制する。このような状態で、手にかかる等尺性張力及び筋電図活動を記録する。脊髄刺激はそれぞれの電極に単発刺激を与え、誘発される反応を定量化する。このような実験系によって、脊髄損傷患者への脊髄刺激による運動制御技術の確立を目指す。

### 4. 研究成果

初年度は、刺激電極の埋め込み方法の確立さらに、刺激効果の長期維持技術、そして刺激効果の定量方法、及び電極留置による組織への影響について調べた。まず、FMA タイプの電極の場合、マイクロマニピュレーターを用いた緩徐法の方が効果が高い事が明らかになった。そのような方法で留置すると 1 年近

くの期間、刺激効果が維持できる事が確認された。また刺激効果の定量法では単発刺激における活動電位のエリアと潜時の計測が有効であり、また姿勢変化の可能性を排除するために各電極への刺激順序のランダムイズやブロックデザインによる反復が必要であった。さらに、同タイプの電極の組織への影響を確認するためには、電極取り外しを慎重にやる必要があることが明らかになった。平成26年度は第一に、多極同時刺激による刺激効果の加重様式を確認した。臨床では単なる筋肉の収縮ではなく、日常生活に有意義な大きな力と動きを刺激によって制御する必要がある。そのためには、多極への同時刺激は必須であるが、現在まで至適な刺激パラメタは確立していない。そこで、FMA 最大5チャンネル同時に様々なパラメタで刺激を行なった。電極ペアによって、筋電図出力が各チャンネル単独刺激の線形和になる場合は少なく、多くの場合非線形性を示した。具体的には非線形的促進（線形和より大きい）、非線形的抑制（線形和より小さい）が観察された。次に、刺激時の上肢姿勢が刺激効果をどのように修飾するのか定量化した。臨床場面では、患者の安静字姿勢を制御することは不可能である。例えば手が体幹の右にある場合と左にある場合で刺激効果が異なるなら、その点も考慮した刺激パラメタの確立が必要である。そこで、刺激開始時の手の位置が誘発運動に与える影響を系統的に探索した。その結果、体幹部に対する手の相対的な位置の相違により、脊髄刺激効果が有意に異なる事を発見した。この事は、手の初期位置を考慮に入れた刺激パラメタの確立が必須である事を示していた。以上のような刺激加重の非線形性と、刺激効果の初期位置依存性は本研究で初めて明らかになった。今後の脊髄刺激による機能再建技術開発にとって重要な知見を報告できた。

## 手の初期位置を変化させる



## 脊髄刺激による筋電図反応

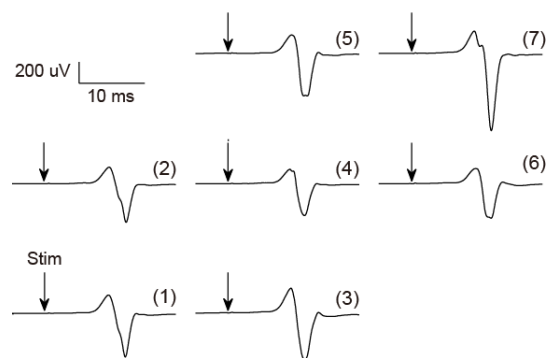


図1. 腕の初期位置に応じて脊髄刺激による筋反応は変化する

上：麻酔したサルの手の初期位置を変化させた。サルをうつぶせに寝かせ、サルの左側に設置した8cm間隔のグリッド上の7点でそれぞれサルの手首を固定した（カッコ内は位置番号）。下：それぞれの手首位置で脊髄の同じ部位を電気刺激すると、手首固定位置（1～7番）によって異なった大きさの筋の電氣的反応が第一背側骨間筋（人指し指を曲げるために用いられる筋肉）で認められた。例えば、手を7番に固定するとこの第一背側骨間筋の反応は最大になり、一方4番に固定すると最小になった。このような刺激効果の初期位置依存性は、観察した脊髄部位 - 筋ペアの80%で観察された。

## 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 7件)

Ishibashi H, Motohashi HH, Kumon M, Yamamoto K, Okada H, Okada T, Seki K: Efficient embryo transfer in the common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*) with a reduced transfer volume: a non-surgical approach with cryo-preserved late-stage embryos. *Biol Reprod*, 査読有, Vol. 88, No.5, 2013, pp.115

DOI: 10.1095/biolreprod.113.109165

Ishibashi H, Motohashi HH, Kumon M, Yamamoto K, Okada H, Okada T, Seki K: Ultrasound-guided non - surgical embryo collection in the common marmoset. *Reprod Biol*, 査読有, Vol.13, No.2, 2013, pp.139-144

DOI: 10.1111/asj.12115

Takei T, Seki K, Spinal premotor interneurons mediate dynamic and static motor commands for precision grip in monkeys., *The Journal of Neuroscience*., 査読有, vol.33, 2013, pp.338850-60

DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4032-12.2013

Takei T, Seki K: Synaptic and functional linkages between spinal premotor interneurons and hand-muscle activity during precision grip. *Front Comput Neurosci*, 査読有, Vol. 7, No.40, 2013

DOI: 10.3389/fncom.2013.00040

Ishibashi H, Motohashi HH, Kumon M, Yamamoto K, Okada H, Okada T, Seki K: Effect of the size of zona pellucida opening on hatching in the common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*)

embryo. *Anim Sci J*, 査読有, Vol. 84, No.11, 2013, pp.740-743

DOI: 10.1016/j.repbio.2013.02.002

Puentes S, Seki K, Internal capsule stroke in the common marmoset, *Neuroscience*, 査読有, 284, 2015, pp.400-411, doi: 10.1016

Kazuhiko Seki, Hiroaki Yaguchi, Tomohiko Takei, David Kowalski, Takafumi Suzuki and Kunihiro Mabuchi, Modulation of spinal motor output by initial arm postures in anesthetized Monkeys. *The Journal of Neuroscience*, 査読有, 35(17), 2015, pp. 6937-6945, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3846-14

[学会発表](計 16件)

関和彦: Neural mechanisms underlying sensory gating during volitional hand movement. *Neuro2013*, 国立京都国際会館、京都、6.21、2013

関和彦: 霊長類における運動制御と脊髄機能. 第19回スパインフロンティア、鎌倉パークホテル、鎌倉、10.18、2013

Oya T, Takei T, Seki K: Synaptic distribution patterns of rubromotoneuronal cells onto forelimb muscles for a whole-limb movement in the macaque monkey. 23rd Annual meeting of the Neural control of Movement, El San Juan Hotel, Puerto Rico, 4.16-20, 2013

Kim G, Takei T, Seki K: Excitatory interneurons that mediate non-reciprocal excitatory reflex in primate spinal cord: their input-output relations and firing pattern during voluntary wrist movement. *IUPS2013, ICC, UK*, 7.21-26, 2013

Tomatsu S, Kim G, Takei T, Seki K: Firing properties of first order INs in the spinal cord of monkey performing wrist flexion- extension task with an instructed delay period. Neuroscience2013, San Diego Convention Center, San Diego, USA, 11.9-13, 2013

Seki K, Nakajima T, Kim G: Monosynaptic group Ia excitation in first dorsal interossei (FDI) muscles during various manipulation tasks in man. Neuroscience2013, San Diego Convention Center, San Diego, USA, 11.9-13, 2013

大屋知徹、武井智彦、関和彦: Functional specialization of parallel descending motor pathways for prehension, revealed by synaptic linkages of cortical versus rubral systems with forelimb muscles for the macaque monkey. Neuro2013、国立京都国際会館、京都、6.20、2013

Puentes S, Kaido T, Hanakawa T, Otsuki T, Seki K: A new model of lacunar stroke in the non-human primate. Neuro2013、国立京都国際会館、京都、6.21、2013

西丸広史、柿崎美代、関和彦: Rostrocaudal distribution of calbindin D28k positive cells in the ventral horn of the cervical spinal cord in monkeys. Neuro2013、国立京都国際会館、京都、6.20、2013

武井智彦、関和彦: Contrasting roles of spinal and cortical premotor neurons for a control of grasping. Neuro2013、国立京都国際会館、京都、6.20、2013

戸松彩花、金祉希、武井智彦、関和彦: Effect of afferent input to activity of spinal interneuron. Neuro2013、国立京都国際会館、京都、6.22、2013

H. Yaguchi, D. Kowalski, T. Takei and K. Seki: Posture dependency of the twitch responses induced by intraspinal microstimulation to the primate spinal cord, Society for Neuroscience2014, Walter E. Washington Convention Center, Washington D.C., 11.15-19, 2014

K. Seki: Subcortical control of voluntary movement, 18th Thai Neuroscience Society Conference 2014 and 2nd CU-NIPS Symposium "Frontier in Neuroscience Research", Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, December 22-23, 2014

大屋知徹、武井智彦、関和彦: 赤核の回路と機能における推察, 第8回 Motor Control 研究会, 筑波大学, つくば, 8.7-8.9, 2014

荻原直道、斉藤剛、武井智彦、関和彦: 3次元筋骨格モデルに基づくニホンザル精密把握動作の逆動力学解析, Inverse dynamic analysis of precision grip in the Japanese macaque based on a three-dimensional musculoskeletal model. 第37回日本神経科学大会, パシフィコ横浜, 横浜, 9.11-9.13, 2014

大屋知徹、武井智彦、関和彦: 異なる下行路系から生み出される筋投射構造と筋シナジーへの収斂, 第37回日本神経科学大会, パシフィコ横浜, 横浜, 9.11-9.13, 2014

〔図書〕(計 1 件)

関和彦: 「脊髄反射とその下降路制御」 Clinical Neuroscience. Vol.31(8), 中外医学社, 903-906, 2013

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

関 和彦 (SEKI, Kazuhiko)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・モデル動物開発研究部・部長

研究者番号：00226630

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：