

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名:神経回路網における損傷後の機能代償機構

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名

研究代表者 伊佐 正(自然科学研究機構生理学研究所 教授)

主たる共同研究者

尾上 浩隆((独)理化学研究所分子イメージング科学研究センター チームリーダー)

大石 高生(京都大学霊長類研究所 准教授)

肥後 範行((独)産業技術総合研究所脳神経情報研究部門 研究員)

小島 俊男((独)理化学研究所基幹研究所 副チームリーダー)

3. 研究実施概要

本研究課題では、中枢神経系に損傷を受けた後に生じる機能代償のメカニズムを解明するために、ヒトに近い脳と身体構造を有するマカクザルを用い、運動出力系の障害の例として、皮質脊髄路(CST)を頸髄C4/5 レベルで損傷した場合および大脳皮質一次運動野(M1)手指領域を損傷した場合の手指の精密把持運動の機能回復機構について解析を行い、さらに感覚入力系の障害の例として大脳皮質一次視覚野損傷後の機能代償機構についても検討を行った。これまでに得られた主要な成果は以下のようにまとめられる。

- (1) 運動出力系:脊髄損傷と一次運動野(M1)の損傷
- (2) C4/C5 レベルでの CST 損傷、及び M1 損傷のいずれの場合においても、手指の精密把持運動は一時的に障害を受けるが、訓練により、2〜3週から2〜3ヶ月を経て回復が見られる。その際の大脳皮質レベルでの機能回復機構を陽電子断層撮影法(PET)によって解析したところ、頸髄損傷の場合、回復初期(1ヶ月)では両側の M1、回復安定期(3〜4ヶ月)では傷害反対側の M1 の拡大した領域と両側の運動前野腹側部(PMv)が機能回復にかかわることが明らかになった。これらの領域が実際に機能回復に貢献していることを薬物による局所的機能ブロック法によって確認した。

② さらに、M1、PMv において発達関連タンパク質 GAP-43(神経回路再編のマーカー分子)の発現の増加が確認され、神経突起の伸長を伴う可塑的变化がこれらの領域で起きていることが示唆された。

③ 一次運動野の損傷後、初期には両側の PMv と一次、二次体性感覚野(S1、S2)が、安定期には傷害同側の PMv、S1、S2 が、活動を増加させることが明らかになった。このように損傷部位によって機能代償機構はやや異なることが示唆された。

④ 電気生理学的手法を用い、M1 の局所フィールド電位と手指の多数の筋電図の活動を解析したところ、損傷前に観察されていたβ帯域にピークをもつ大脳皮質-筋間コヒーレンスは消失して回復しないが、γ帯域にピークをもつ筋間コヒーレンスが機能回復とともに広範な上肢筋間に出現することを見出した。このようなγ帯域で共振する神経回路はおそらく脳幹か脊髄に存在し、機能代償を担うものと推察される。

- (3) 感覚入力系:大脳皮質一次視覚野の損傷

一次視覚野の障害後、障害視野への眼球サッケード運動は2ヶ月程度で機能回復する。回復後、中脳上丘を機能障害するとサッケードは遂行不能になる。

また、PET によりサッケード遂行にかかわる部位を解析すると頭頂連合野の外側頭頂間野(LIP)領域が重要な役割を果たすと推定された。機能回復後、視覚信号の明るさの検出は上昇し、運動の細やかな制御は失われているが、一方でボトムアップ型の注意、トップダウン型の注意、及び視覚対象の位置を短時間記憶する作業記憶の能力は維持されていることが明らかになった。

この作業記憶に対応する持続的神経活動は上丘で記録されることから、健常動物では前頭連合野や頭頂連合野などが有している機能の一部を、上丘が担うようになる可能性が示唆された。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

本研究では、マカザルを用いて、運動出力系の損傷モデルとして(1)皮質脊髄路の頸髄レベルでの損傷、(2)大脳皮質一次運動野の損傷後における精密把持運動の機能回復過程、さらに、感覚入力系の損傷モデルとして(3)一次視覚野損傷後の視覚運動機能の代償機構を、電気生理、PET による脳機能イメージング、行動解析、遺伝子発現解析、免疫組織化学など多様な手法を組み合わせることで総合的に解明することを目指している。

本研究チームは、伊佐グループと肥後グループが行動実験、伊佐グループが覚醒行動下ないしは麻酔下での電気生理実験、尾上グループが PET による脳機能イメージング、肥後グループが *in situ* hybridization 法による遺伝子発現解析(主に大脳皮質)、大石グループが免疫組織化学による成長関連タンパク等の発現解析(主に脊髄)、さらに、小島グループがマイクロアレイによる遺伝子発現の網羅的解析を、それぞれ分担して行った。

これまでに、脊髄損傷モデル、一次運動野損傷モデルおよび一次視覚野損傷モデルにおいて、それぞれの機能代償機構に関する優れた研究成果をあげている。特に、脊髄損傷モデルの機能代償機構において、回復初期(1ヶ月)では両側の M1、回復安定期(3~4ヶ月)では傷害反対側の M1 の拡大した領域と両側の運動前野腹側部 (PMv) が機能回復にかかわることを見だし、これら領域の機能代償への関与を、薬物(ムシモルの注入)による局所的機能ブロック法によって実証した。

さらに、この機能回復に損傷直後の訓練が重要であることも明らかにした。また、頸髄損傷後の回復時に M1 の興奮性ニューロンにおいて遺伝子 GAP-43 の発現が変化することを見いだした。また、視覚系損傷モデルにおいて、サッケード機能の回復には上丘が不可欠な役割を担っていることを明らかにした。

本研究チームは、各グループともに優れた成果をあげ、且つ研究代表者のリーダーシップのもと、初期の研究目標達成に向け有機的に統合し、目標を上回る成果をあげたことは高く評価できる。

これらの研究成果は、原著論文(国内 2 件、国際 44 件)、招待講演(国内 34 件、国際 8 件)、口頭発表(国内 42 件、国際 12 件)、ポスター発表(国内 69 件、国際 69 件)で公表された。論文発表は、Scienceをはじめ定評のある学術雑誌に着実に発表しており高く評価できる。特許出願は国内 2 件、海外 0 件で、本研究成果の一部はマスメディア(新聞・テレビ)でも紹介された。(32 件)

下記に主要な成果論文と要約を示す。

脊髄損傷モデルサルを用いて、指先が動かなくなったサルは指先で小さい物体をつまむリハビリテーション訓練を繰り返すことにより1~3ヵ月後には指先が元通りに動き出す。その際、回復にともなって回復にかかわる脳の部位が変化していくことを突き止めた。具体的には、PET による脳機能イメージング法などを用いて、指先を動かすために本来働いている脳の部位とは別の部位の活動が高まり、失われた機能が補われるメカニズムを明らかにした。(Nishimura Y et al., Science 2007)

4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

サルを用いて脊髄損傷モデル、大脳皮質一次運動野および一次視覚野損傷モデルの機能代償機構を PET イメージング、細胞活動記録、遺伝子発現解析など、多様な手法を用いて、遺伝子からシステムレベルまで系統的に研究し優れた成果をあげた。

本研究成果は独創的で、学問的価値は国際的にも群を抜いた高いレベルである。特に、ヒトに近いサルを用いた脊髄損傷モデルの研究は、中枢神経系損傷後の機能回復モデルとして世界的に注目を集めており、中枢神経系の再生メカニズムにおける神経回路面での理論的考察に大きく貢献することが期待できる。

また、本成果は、モチベーションを含めヒトのリハビリテーションの科学的根拠を明らかにするとともに、そ

の開始時期や手法に関して貴重な示唆を与えるものと期待される。

本研究は、当領域の戦略目標に良く合致しており、得られた成果は、領域の戦略目標達成に大きく貢献するものである。

4-3. 総合的評価

当初の研究計画に沿って各共同研究者が有機的に連携し、多様な手法を使って遺伝子からシステムレベルまで系統的に研究を進め、当初目標を上回る優れた成果をあげたことは高く評価できる。特に、サル脊髄損傷モデルの回復過程における神経回路再編機構を解明したことは、画期的な成果である。

本研究の成果は、脳脊髄損傷後の機能回復機構について多くの示唆を与えるとともに、脊髄損傷や脳梗塞などの患者のリハビリテーションにおいて新しい方策の開発につながることを期待される。

また、機能回復過程に関与する遺伝子の発見など当初計画にない興味深い知見も得られており、今後の発展が期待できる。

以上