

**人工神経接続による運動機能再建と機能回復機序の解明
～神経適応から可塑性へ～**

Neural Mechanisms of Functional Recovery via
Artificial Neural Connection

課題番号：18H05287

西村 幸男 (NISHIMURA, YUKIO)



公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・プロジェクトリーダー

研究の概要（4行以内）

我々は脊髄損傷部位を神経細胞の機能を有したコンピューターを介して繋ぐ「人工神経接続」で麻痺した身体の運動機能を再建できることを実証した。本研究では、脳と脊髄とを人工神経接続した際に、入力先である脳及び出力先である脊髄が如何にして新規の神経接合である人工神経接続に適応し、神経回路網を再組織化するのかをマカクサルとヒトを対象にして解明する。

研究分野：ブレインサイエンスおよびその関連分野

キーワード：人工神経接続、脊髄損傷、機能再建、機能回復、適応、可塑性

1. 研究開始当初の背景

我々は脊髄損傷部位を跨いで神経細胞の機能を有したコンピューターを介して繋ぐ「人工神経接続」を開発した。それを用いて麻痺した随意運動機能を再建できることを実証した。この人工神経接続による随意運動機能の再獲得には、人工神経接続が形成する新しい脳活動とそれによって起こる運動との関係を神経系が学習することが必須である。しかし、その学習過程及び如何にして神経回路網が再組織化するのかは不明である。

2. 研究の目的

本研究では、人工神経接続の入力先である脳及び出力先である脊髄が如何にして人工神経接続に適応していくのかを明らかにする。それにより「新規の神経結合に対する神経系の柔軟な適応は、如何なる機序によって達成されるのか？」という問いに答える。

3. 研究の方法

<テーマ1 大脳皮質の神経細胞は運動に対する役割を変えられるか？> 脳と脊髄とを人工神経接続した際に、繋がれた入力先である大脳皮質の神経細胞集団が如何にして、新規の神経接合である人工神経接続に適応し、神経回路網を再組織化していくのかをサルでの多領域神経活動記録によって、皮質神経細胞活動の変化動態を捉える。それにより皮質神経細胞の役割は脳が決めているのか、それとも繋がれた脊髄、筋肉の役割によって決められるのかを明らかにする。

<テーマ2 機能回復は脳・脊髄の機能的地図の変化によるものか？> 脊髄損傷患者の人工神経接続による随意歩行機能の再建と機能回復過程に見られる大脳皮質内と脊髄歩行中枢の機能的変化を皮質と脊髄の体部位再現機能マッピングによって捉える。

4. これまでの成果

<テーマ1 大脳皮質の神経細胞は、運動に対する役割を変えられるか？>

[実験1]人工神経接続による大脳皮質の適応現象の証明 人工神経接続の出力先である脊髄の電気刺激に対する筋活動への影響をサルの頸髄電気刺激による誘発筋反応で調査した。1点の頸髄への電気刺激により、複数の上肢の筋に興奮性と抑制性の筋反応がきた。脊髄刺激により脊髄内の興奮・抑制回路を同時に賦活し機能的な関節運動を誘発できることを見出した(J Neural Eng 2019)。上肢の運動麻痺を呈する脳梗塞サルを作成し、機能の残存した大脳皮質と手の麻痺筋を人工神経接続にて繋いだところ、麻痺手の随意制御を10分程度で行えるようになった。人工神経接続開始直後は運動前野、運動野、体性感覚野の広い脳領域で活動が高まり、タスクの成功率が上昇した30分後には一か所に限局した活動の増大が見られ、広域な皮質領域での適応により運動機能の再建ができることを証明した(Nature Commu 2019)。

[実験1-2]体部位再現を超えた人工神経接続による皮質の適応 運動野の手を支配していない領域である顔や肩の運動を司る脳領

域が人工神経接続を介して麻痺した手を自分の意思で動かせるようになり、それに伴い活動上昇がみられる脳領域が顔や肩の脳領域に移動した。(Nature Commu 2019)。

[実験 1-3]脳領域を超えた人工神経接続による皮質の適応 脳梗塞前の脳領域の役割に関わらず、手以外の運動を司る脳領域や感覚機能を司る体性感覚野に、人工神経接続を介して手の運動を制御する機能を持たせることができた (Nature Commu 2019)。

[実験 1-4]人工神経接続による皮質の可塑性誘導 皮質ニューロンと脊髄間の神経結合が強化されることを見出した。

[実験 1-5]筋肉 - 脊髄間の人工神経接続による皮質の適応現象 手首屈筋の活動に依存して、手首の屈曲運動を誘発する脊髄サイトを刺激し随意運動を増強する筋-脊髄間の人工神経接続を形成した。その結果、サルは筋-脊髄間の人工神経接続による随意運動の増強に対し、筋活動を低下させ、運動課題を成功させていた。また、人工神経接続前は屈曲運動に関連してその発火頻度を高めるニューロン群が、接続中は発火頻度を低下させた。すなわち、人工神経接続により随意運動が増強されることに対し、運動野ニューロン群はその活動を低下させて適応することがわかった。

<テーマ 2 脊髄損傷患者の機能回復は脳・脊髄の機能的地図の変化によるものか?>

[実験 2-1] 脊髄マッピング

1) 脊髄 MRI による損傷神経経路の判定 T2 STAR 強調画像によって脊髄内の神経経路・構造の分類・定量評価ができ、拡散強調画像によって皮質脊髄路の軸索の可視化と定量評価が可能となった。

2) 脊髄支配筋マッピング 腰椎への磁気刺激により下肢筋群に誘発される筋活動から脊髄支配筋マップを作成することができた。胸髄での脊髄損傷者では健常者と類似した脊髄支配筋マップが得られたのに対して、腰髄での脊髄損傷者では、脊髄支配筋マップを描くことができなかった。このことから、脊髄支配筋マップを観察することで脊髄残存機能を検出できることを見出した。

3) 歩行誘発領域マッピング 腰椎を磁気刺激により、下肢の歩行運動が誘導できる歩行誘発領域が健常者では第 1 - 3 腰椎にあることを見出した。脊髄損傷者では 6 ヶ月の人工神経接続の介入により歩行誘発領域が拡大した。このことから、脊髄歩行中枢マップを観察することで、人工神経接続による機能回復機序を脊髄神経回路の可塑性の観点から検証できる可能性を見出した。

[実験 2-2] 大脳皮質マッピング

1) MRI による大脳皮質における機能と構造マッピング 健常者と脊髄損傷患者で灰白質厚とミエリン密度といった構造情報と、課題時の脳活動と安静時の機能的結合といった機能情報についてマッピングする撮像法と解析法が確立できた。

2) 大脳皮質における支配筋マッピング 人工神経接続介入前は、不完全脊髄損傷者の大脳皮質への磁気刺激により下肢筋群に運動誘発電位を検出できなかったが、介入 6 ヶ月後では頭頂部への刺激で下肢筋群に運動誘発電位が導出できた。長期間の人工神経接続により、残存した皮質-脊髄間の神経結合が強化されることを見出した。

5. 今後の計画

テーマ 1 では脊髄損傷サルに脳-脊髄間、筋-脊髄間の人工神経接続を適用し、如何に皮質の神経細胞集団が人工神経接続に適応するのかを調査するために、神経細胞集団活動の変化動態を捉える実験を行う。

テーマ 2 では人工神経接続による 6 か月間の介入を脊髄損傷患者へ行い、歩行機能の再建と回復過程に見られる皮質と脊髄の機能的変化を今回確立された構造・機能マッピングによって縦断的に捉える実験を行う。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- 1) Kato et al., Stimulus outputs induced by subdural electrodes on the cervical spinal cord in monkeys. *J Neural Eng.* 2020 17(1):016044. doi:10.1088/1741-2552/ab63a3
- 2) Kawai et al., Input-output relations of the spinal locomotor circuitry in humans. *Sport Science Research*, 16, 49-61, 2019
- 3) Suzuki et al., The Ventral Striatum is a Key Node for Functional Recovery of Finger Dexterity After Spinal Cord Injury in Monkeys. *Cereb Cortex*. 2019. pii:bhz307. doi: 10.1093/cercor/bhz307.
- 4) Kato et al. Bypassing stroke-damaged neural pathways via a neural interface induces targeted cortical adaptation. *Nature Communications*. 2019 10:4699, doi.org/10.1038/s41467-019-12647-y
- 5) Kirin et al., Somatosensation Evoked by Cortical Surface Stimulation of the Human Primary Somatosensory Cortex. *Front. Neurosci.*, 2019, 13:1019. doi:10.3389/fnins.2019.01019
- 6) Umeda et al., The somatosensory cortex receives information about motor output. *Science Advances*. 2019, 5(7), eaaw5388
- 7) Chao et al., Dynamic Reorganization of Motor Networks During Recovery from Partial Spinal Cord Injury in Monkeys. *Cereb Cortex*, 2019, 29(7):3059-3073.

7. ホームページ等

<http://www.igakuken.or.jp/neuroprost/>