

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 脳科学研究戦略推進プログラム
(英語) Strategic Research Program for Brain Sciences

研究開発課題名： (日本語) 中枢神経回路の再編成を制御する BMI 技術と生物学的手法の構築
(英語) Development of combination therapy consisting of BMI technology and biological compounds to promote restoration of the injured central nervous system

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科 教授 山下 俊英
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Medicine, Osaka University Professor, Toshihide Yamashita

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)
開発課題名： (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究では、中枢神経障害後の急性期から慢性期における代償性神経回路形成と機能回復のメカニズムを解明し、それらを効果的に促進する複合的治療法の開発を行うとともに、機能回復バイオマーカーの探索を行うことを到達目標としており、5チームにより研究を進めた。

山下グループは、げっ歯類を用いた脊髄損傷後の可塑性制御機構の解明を目的として、リハビリテーションによる可塑性制御機構の解析を行った。脊髄損傷により、皮質脊髄路は損傷されるが、損傷部よりも頭側にて軸索枝の形成が見られる。軸索枝の数は10日まで増加するが、その後に減少する。Rotarodによるトレーニングを施すと、さらに軸索枝の刈り込みが促進されることがわかった。この作用は、interneuronに発現するSema3aが軸索枝に発現するneuropilin-1に作用することによって誘導されることを、loss of functionの実験で明らかにした。また経頭蓋磁気刺激（TMS）による可塑性制御機構の解析を目的として、マウスで脊髄損傷後にTMSを試行したところ、軽度の運動機能回復が認められた。しかしながら、急性期よりヒト化RGM抗体治療とTMSを同時に組み合わせた治療では、相加効果は見られなかった。このことから、複合的治療の効果を発揮させるためには、メカニズムを基盤として組み合わせの条件を探索することが必要と考えられた。

高田グループは、マカクザルを用いて、到達・把持運動が顕著に障害される頸髄下部において片側2/3を傷害した脊髄損傷モデルを作製し、一次運動野をターゲット部位にしたTMSを施行した。まず、新規に導入したTMS装置の施行システムを確立するとともに、効果的な刺激条件を決定した。損傷後5日目からBrinkman board testとreaching/grasping taskを用いて運動機能を経時的に評価し、5週目より反復性TMS（rTMS）を実施した結果、抗体投与が終了しrTMSを開始して1週間後以降に運動機能の回復がみとめられた。特にBrinkman board testにおける回復速度に関して、rTMSを併用した個体では抗体投与のみのコントロール個体と比較して優れた治療効果を示した。

福永グループは、マカクザルを対象とする安静時機能的MRI計測系を確立するとともに、手指巧緻運動（精密把持）が強く傷害される脊髄損傷モデルを作成し、その回復過程を、行動実験およびMRI計測にて経時的に観察・解析した。14頭の健常サルを対象に安静時機能的MRI、拡散MRI、高分解能構造MRI計測を実施した。また手指の巧緻運動課題を訓練した2頭のマカクザルに、頸髄下部の片側2/3亜半切術による脊髄損傷モデルを作製し、各々RGM抗体とコントロール抗体の投与を施行した。術後5週頃より精密把持に改善がみられ、RGM抗体投与では、非投与より回復が急峻で、4ヶ月後の課題成績が優れていた。安静時機能的MRI解析では、自発的信号変動、領域間相関など脳ネットワークを示す指標を用いて検討を行い、回復期に応じた変化を検出した。

貴島グループは、慢性期脊髄損傷患者さんと健常者のMEG及び安静時fMRI計測を行った。既に各グループで20名近い脊髄損傷の症例の計測を行い、脊髄損傷に特徴的な生理学的指標を同定した。また、サルを用いて脊髄損傷に特徴的な生理学的指標を同定するため、計測環境の整備ならびにサルの導入を行った。

岡田グループは、健常者9人を対象に、10分間の安静時fMRI撮像を3回実施、このデータを個別に独立成分分析法により解析した。感覚運動成分とともに、視覚成分やデフォルト・モード・ネットワーク成分に着目して、それらを検出順位と信号変化量の2つの視点から3回安静時fMRI検査を行い、特に後者において変動係数が安定していることを確認した。また慢性期脊髄損傷患者7名の安静時fMRIにおいて、感覚運動成分が出現する順位や信号変化量を検討した。

The aims of the current research were to elucidate mechanisms of compensatory neural circuit formation and functional recovery during the acute and chronic phases following central nervous system damage, to develop a combination therapy that would effectively facilitate such recovery processes, and to explore biomarkers for functional recovery. Five research groups were involved in pursuing these aims.

The Yamashita group analyzed the mechanism of how rehabilitation regulates plasticity, with the objective of elucidating the mechanism of plasticity regulation following spinal cord injury in rodents. The corticospinal tract was injured in spinal cord injury, but neurite formation was observed rostral to the injury site. The number of neurites increased until 10 days post-injury, then decreased. Rotarod training promoted further pruning of neurites. The group demonstrated by a loss-of-function experiment that this pruning was induced by an interaction between Sema3a expressed in interneurons and neuropilin-1 expressed in neurites. Furthermore, in a study aiming to analyze the plasticity regulation mechanism by transcranial magnetic stimulation (TMS), mice showed mild levels of motor function recovery after being administered TMS following a spinal cord injury. However, a study examining a therapeutic intervention combining humanized RGM antibody therapy and TMS during the acute phase did not demonstrate an additive effect. Therefore, exploring the conditions of therapy combinations informed by the plasticity regulation mechanism appears essential in order for a combined therapy to result in beneficial effects.

The Takada group created a spinal cord injury model with macaque monkeys in which a unilateral 2/3 lesion was made at below the cervical level so that reaching and grasping behaviors would be significantly impaired, and administered TMS targeting the primary motor cortex. First, the group established the system of administration using a newly introduced TMS apparatus, and then determined effective stimulation conditions. Starting on day 5 after the injury, the motor function was evaluated over time using the Brinkman board test and a reaching/grasping task. Repetitive TMS (rTMS) was started at week 5. Recovery of motor function was observed one week after the initiation of rTMS, which was started after the completion of antibody administration. In particular, individuals that were administered rTMS and antibodies demonstrated an improved therapeutic effect as measured by the rate of recovery of Brinkman board test performance relative to controls that only received the administration of antibodies.

The Fukunaga group established methods for resting-state functional magnetic resonance imaging (MRI) in macaque monkeys, and created a spinal cord injury model in which skilled manual movements (i.e., precision grip) were significantly impaired. The group observed and analyzed the recovery process over time using behavioral experiments and MRI measurements. Fourteen healthy monkeys underwent resting state functional MRI, diffusion-weighted MRI, and high-resolution structural MRI scans. In addition, the group created a spinal cord injury model in 2 macaque monkeys with a unilateral 2/3 lesion below the cervical level. These animals were trained with a manual dexterity task, and each monkey was administered either RGM antibodies or control antibodies. At 5 weeks following the surgery, improvements were seen in precision grip, with the animal that received RGM antibodies demonstrating a steeper recovery compared to the animal that did not receive RGM antibodies. The animal that received RGM antibodies remained superior in task performance at 4 months following the surgery. In the resting-state functional MRI analysis, spontaneous signal fluctuations and inter-regional correlations, which is considered to show brain network activities, showed changes associated with course of recovery.

The Kishima group performed MEG and resting state fMRI on patients with chronic-phase spinal cord injury and on healthy controls. The research group had already collected data from close to 20 individuals in each group, and identified a physiological index that is characteristic of spinal cord injury. In addition, the group introduced monkeys into their research program and arranged the measurement environment in order to identify physiological indices that are characteristic of spinal cord injury using monkeys.

The Okada group performed three sessions of 10-minute resting state fMRI on 9 healthy participants, and analyzed these data individually using independent component analysis. In addition to sensory and motor components, the group focused on visual and default mode network components. Three sessions of resting-state fMRI examination were conducted from the points of view of the detection order of the components and the amount of signal change. The group confirmed that the coefficient of variation was stable. In addition, using the resting state fMRI data of seven patients with chronic-phase spinal cord injury, the group investigated the order in which sensory and motor components were detected relative to the total number of independent components.

Ⅲ. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 3 件)

1. Nakanishi Y, Yanagisawa T, Shin D, Kambara H, Yoshimura N, Tanaka M, Fukuma R, Kishima H, Hirata M, Koike Y, Mapping ECoG channel contributions to trajectory and muscle activity prediction in human sensorimotor cortex., Sci Rep. 2017 Mar 31; 7:45486,
2. Kishima H, Kato A, Oshino S, Tani N, Maruo T, Khoo HM, Yanagisawa T, Edakawa K, Kobayashi M, Tanaka M, Hosomi K, Hirata M, Yoshimine T., Navigation-assisted trans-inferotemporal cortex selective amygdalohippocampectomy for mesial temporal lobe epilepsy; preserving the temporal stem., Neurol Res. 2017 Mar;39(3):223-230.
3. T. Yanagisawa, R. Fukuma, B. Seymour, K. Hosomi, H. Kishima, T. Shimizu, H. Yokoi, M. Hirata, T. Yoshimine, Y. Kamitani, Y. Saitoh, Induced sensorimotor brain plasticity controls pain in phantom limb patients, Nature Communications, 7, 13209 (2016)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Nakanishi, T., Fujita, Y., and Yamashita, T. (2016) The Effect of Rehabilitation on the Reorganization of Corticospinal Tract After Spinal Cord Injury in Mice. The American Society of Neurorehabilitation Annual Meeting, poster, San Diego, U.S.A. (2016.11.10)国外
2. Nakanishi, T., Fujita, Y., and Yamashita, T. (2016) The molecular mechanism underlying pruning of collaterals in the compensatory neural pathway after incomplete spinal cord injury. Neuroscience 2016, poster, San Diego, U.S.A. (2016.11.13)国外
3. 中西徹、藤田幸、山下俊英 (2016)、脊髄損傷後の皮質脊髄路再編成にリハビリテーションがもたらす効果、第 92 回日本解剖学会近畿支部学術集会 口演、大阪 (2016.11.27) 国内
4. MEG Neurofeedback による幻肢痛治療、柳澤琢史、福間良平、Ben Seymour、細見晃一、清水豪士、貴島晴彦、平田雅之、横井浩史、吉峰俊樹、シンポジウム口演、第 19 回日本ヒューマンブレインマッピング学会、2017/3/10,国内
5. BMI による幻肢痛の病態解明と新たな治療法開発、柳澤琢史、福間良平、Ben Seymour、細見晃一、清水豪士、貴島晴彦、平田雅之、横井浩史、吉峰俊樹、神谷之康、齋藤洋一、シンポジウム口演、第 56 回日本定位・機能神経外科学会、2017/1/27, 国内
6. 側頭葉てんかんにおける発作間欠期てんかん性活動のネットワーク柳澤琢史、平岡寿公、小林真紀、福間良平、荒木俊彦、押野悟、吉峰俊樹、貴島晴彦、ポスター、日本てんかん外科学会、2017/1/26, 国内
7. MEG-DecNef for phantom limb pain, T. Yanagisawa, R. Fukuma, B. Seymour, K. Hosomi, H. Kishima, T. Shimizu, H. Yokoi, M. Hirata, T. Yoshimine, Y. Kamitani, Y. Saitoh, ATR DecNef workshop, KICK, 2016/12/6,国内
8. Sensorimotor cortical plasticity induced by the brain-machine interface reduces phantom limb pain, T. Yanagisawa, R. Fukuma, B. Seymour, K. Hosomi, H. Kishima, T. Shimizu, H. Yokoi, M. Hirata,

T. Yoshimine, Y. Kamitani, Y. Saitoh, Society for Neuroscience, San Diego, Poster , 2016/11/13, 国外

9. 痛みに対するデコードニューロフィードバック, 柳澤琢史、福間良平、Ben Seymour, 細見晃一、清水豪士、貴島晴彦、平田雅之、吉峰俊樹、神谷之康、齋藤洋一、エキスパートレクチャー、臨床神経生理学会、招待講演、2016/10/27, 国内
10. 腕神経叢引き抜き損傷後疼痛に対する DREZotomy から DecNef、柳澤琢史、細見晃一、福間良平、清水豪士、貴島晴彦、平田雅之、横井浩史、吉峰俊樹、神谷之康、齋藤洋一、日本脳神経外科学会総会、口演（シンポジウム）、2016/10/1, 国内
11. Neuromodulation of phantom limb pain using MEG-BMI, T. Yanagisawa , R. Fukuma , B. Seymour , K. Hosomi , H. Kishima , T. Shimizu , H. Yokoi , M., Hirata , T., Yoshimine , Y. Kamitani , Y. Saitoh, IASP, 横浜国際会議場, poster, 2016/9/27, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
無し

(4) 特許出願
無し