

## 15. 運動機能回復における全脳的な代償性回路の構築メカニズムの解析

東北大学大学院薬学研究科 准教授 有村 奈利子

### 概要

本研究では、小脳損傷後に見られる運動機能の回復過程に着目し、その背景にある全脳的な神経回路の再編成メカニズムの解明を目的とした。従来、小脳は運動制御において中心的役割を担うと考えられてきたが、損傷後の機能回復がどのような神経基盤により支えられているのかについては十分に理解されていない。実際に、小脳半球の一部を外科的に吸引除去したマウスでは、術後直後に顕著な運動障害が認められるものの、数日から1週間程度で行動レベルの回復が観察される。このような回復は、単純な組織修復では説明が困難であり、他の脳領域が機能的に代償している可能性が強く示唆される。

本研究では、「損傷後の回復は単なる局所的修復ではなく、他領域による代償的な回路再構築により達成される」という仮説のもと、回復過程における神経活動のダイナミクスを時系列的に捉えることを試みた。具体的には、自由行動下において運動野、体性感覚野、線条体、視床、海馬など複数の脳領域から同時に神経活動を記録し、損傷前後および回復過程における活動変化と領域間の機能的結合の再編成を解析した。これにより、回復に伴う全脳のネットワークの再構築の実態を明らかにすることを目指した。

マウス右小脳半球に限局的な損傷を誘導した結果、損傷直後には顕著な運動機能低下が認められたが、その後数日から1週間の経過に伴い、運動機能は徐々に回復した。この回復過程における脳活動の変化を解析するため、自由行動下において複数脳領域（運動野、体性感覚野、線条体、視床、海馬など）から同時に局所場電位（LFP）を記録し、周波数解析および領域間の機能的結合性を評価した。

本研究では、右小脳半球損傷モデルを用い、運動機能回復期における全脳的なネットワーク再編成を多角的に解析した。まず、損傷と反対側の脳半球に着目し、運動機能に関連する7領域（一次運動皮質、線条体、一次体性感覚皮質、海馬、視床、黒質、非損傷側の小脳）から局所場電位を同時記録した。その結果、小脳損傷後の回復過程において、ガンマ帯域（30-100 Hz）の活動が各領域で増強するとともに、領域間の同期的活動（コヒーレンス）の上昇、さらに方向性を持った情報伝達（Granger causality）の亢進が認められた。これらの変化は、単一領域の活動増強ではなく、複数領域にまたがる機能的結合の再構築が進行していることを示している。さらに、mGluR2/3 阻害薬 LY341495 を腹腔内投与し、ガンマ帯域活動を人為的に増強したところ、運動機能回復が促進される傾向が認められた。この結果は、ガンマ帯域活動の増加が単なる相関ではなく、回復を支える機能的基盤の一部である可能性を示唆するものである。加えて、左右半球間の連携に着目した解析では、右小脳損傷により一時的に右半身の運動障害が生じる一方で、回復過程においては左右両側の皮質および皮質下領域で活動強度の上昇が観察された。特に、左体性感覚野をハブとしたネットワークの結合性が顕著に増強されるとともに、両半球を横断する情報伝達が強化されていることが明らかとなった。これは、小脳損傷により失われた機能を補うために、対側半球のみならず両側性のネットワークが協調的に再編成されることを示している。

さらに実際神経細胞でどのような細胞機能変化が起きているかを、遺伝子機能に分けてジーンオンロジー解析やパスウェイ解析により明らかにした。その結果、発生初期に発現する Suz12 や山中因子である Oct4, Nanog などの再活性化の可能性が示唆された。特に、Suz12 を運動皮質に過剰発現させたところ、運動機能向上の可能性が示唆されている。したがって、発生期初期の神経回路網形成を担う分子群の再発現の誘導が運動機能回復に貢献していることが明らかとなった。

以上の結果から、小脳損傷後の運動機能回復は、損傷部位そのものの回復ではなく、遠隔脳領域間における機能的結合の再構築、特にガンマ帯域における活動強度・同期性・情報伝達の増強を基盤とする「全脳の代償ネットワーク」によって支えられていることが示唆された。また、これらのネットワーク動態は薬理学的に制御可能であり、機能回復を加速し得ることが示された点は重要である。

本研究は、脳損傷後の回復が局所的修復ではなく、広域ネットワークの再編成によって達成されるという新たな概念を支持するものであり、今後のリハビリテーション戦略に対して重要な示唆を与える。すなわち、損傷部位の回復を直接促す従来のアプローチに加え、遠隔領域間の結合性や脳波活動を標的とした介入（薬理学的手法や脳刺激法）により、代償的ネットワークの形成を積極的に促進することで、より効率的な機能回復が可能となると考えられる。これにより、小脳梗塞や外傷後の運動障害に対する新規治療戦略の確立につながることを期待される。

## 背景および目的

脳梗塞や外傷など脳の一部分が損傷すると、一時的に運動機能が損なわれる。しかし、時間がたつと部分的に機能回復する。この機能回復は、脳の別の領域で損傷していない部位が、損傷部位の機能を補填していると考えられており、神経回路再編が必要である。神経回路再編には、①神経同士の連結部であるシナプスの変化、②電気信号としての神経活動の変化などが関係していると考えられてきた。一方で、③神経突起（軸索：回路の配線部分）の再伸長や分枝の変化の可能性はほとんど検討されてこなかった。その理由は、軸索は成熟した脳では再伸長しないと長年考えられてきたからである。しかし近年、iPS細胞を神経分化させて移植した研究や、成熟脳での神経発生の研究では、新たな神経細胞は既存の神経細胞と同じように軸索伸長や投射を行うと報告された。このことは、成熟した脳でも、神経細胞内の状態によっては、軸索伸長が可能であることを示唆している。申請者は、この軸索伸長が新規の脳機能を獲得する過程で普遍的に起きているのではないかと想起した。すなわち、運動機能回復における神経回路再編には、神経回路の配線部分である軸索そのものの伸長による回路再編が重要ではないかと考えた。

## 方法

そこで、我々は、小脳損傷後の機能回復モデルを構築した。小脳損傷により歩行困難となったマウスでは、歩行機能回復過程において、1) 運動野から他の領域に対する軸索の投射が増加している事を見出した。さらに、2) 脳内の7領域（運動野、感覚野、線条体、海馬、黒質、視床、小脳）の脳波を同時に計測したところ、損傷前後で各領域の脳波は頻度変化していること、3) 運動野及び感覚野の相関（活動の同期性）が高まっていること等を見出した(以上1~3は未発表)。これらの結果は、運動機能回復期に神経突起の再伸長が起きており、且つ損傷前とは異なる領域間の同期した神経活動が起きていることを示唆している。しかしこの再伸長と活動の同期に関連があるかは不明である。本研究課題では、この軸索伸長を可能とする細胞内状態はどのように変化しているか、また、これらの軸索投射や神経活動の変化が運動機能回復にどのように影響しているのかに着目する。脳が新しい機能を獲得する過程で起こる新しい回路の形成の分子基盤を明らかにする。

## 結果とまとめ

申請者は、以下の3つの観点から、小脳機能低下に伴って起きる神経回路再編で何が起きているかを明らかにし、運動機能の補填にどのようなメカニズムが関係しているかを明らかにする

### 1) 小脳損傷時に、他の脳領域における神経回路が変化しているか？

小脳が損傷した後に、他の脳領域が回路を再編するには、初めに、神経回路再編を促す遺伝子発現が変化する、と考えられる。そこで、運動機能に関与する領域（損傷と反対半球の運動野と線条体、感覚野）におけるシングルセル（ヌクレイ）解析を行い、小脳損傷マウスと非損傷マウスを比較する。発現が変化した遺伝子の中から、軸索伸長、シナプス形成と関連、神経活動関連分子（神経伝達物質受容体、成長因子など）等に関係する分

子の変化を見出し、実際神経細胞でどのような細胞機能変化が起きているかを、遺伝子機能に分けてジーンオントロジー解析やパスウェイ解析により明らかにした。その結果、発生初期に発現する Suz12 や山中因子である Oct4, Nanog などの再活性化の可能性が示唆された。特に、Suz12 を運動皮質に過剰発現させたところ、運動機能向上の可能性が示唆されている。したがって、発生期初期の神経回路網形成を担う分子群の再発現の誘導が運動機能回復に貢献していることが明らかとなった。

### 2) 活動変化が起きた回路が運動機能の回復に寄与しているか？

これまでの実験では、小脳損傷マウスに特異的な脳波の変化と神経活動のマーカーである cFos の発現上昇を検出してきた。この結果は、小脳損傷により神経活動が変化することを示唆しているが、この変化した領域のうちの回路の神経活動が、運動機能回復に寄与しているかは不明である。運動機能の回復には、cFos の発現上昇がみられた感覚野、視床、線条体、中脳の5領域が重要という想定のもと、これらの領域と、運動機能の中核である運動野との神経伝達を抑制して、運動機能回復が遅れるか検証した。その結果 cFos の発現上昇は非常に弱く、再現性があまりないことが明らかとなった。代わりに持続的な神経活動のマーカーである deltaFosB の発現上昇を確認した。左右感覚皮質や海馬において、小脳損傷後に左右差のある神経活動が変化していることを見出した。

### 3) 損傷したことを他の脳領域に伝えている実体は、神経活動か？液性因子か？

小脳が損傷したことを、他の運動領域はどのように感知しているのだろうか？これまでの実験では、損傷していない反対側小脳の神経活動が低下しているというデータを得ている。そこで、反対側の小脳から他の領域への神経回路の活動の変化が、他の運動領域へ伝わり、回路再編が引き起こされている可能性がある。そこで、神経活動の変化が見られた活動皮質における神経活動を活性化させ、小脳損傷後の運動機能回復に効果があるか検証した。活性化には DERADD システムを使用した。その結果、DREADD システムを用いたマウスでは、運動機能回復が更新することが示された。また多点脳領域の脳波を計測した結果、脳損傷後の運動機能回復は、損傷部位そのものの回復ではなく、遠隔脳領域間における機能的結合の再構築、特にガンマ帯域における活動強度・同期性・情報伝達の増強を基盤とする「全脳的代償ネットワーク」によって支えられていることが示唆された。

## 考察

本研究は、脳損傷後の回復が局所的修復ではなく、広域ネットワークの再編成によって達成されるという新たな概念を支持するものであり、今後のリハビリテーション戦略に対して重要な示唆を与える。すなわち、損傷部位の回復を直接促す従来のアプローチに加え、遠隔領域間の結合性や脳波活動を標的とした介入（薬理学的手法や脳刺激法）により、代償的ネットワークの形成を積極的に促進することで、より効率的な機能回復が可能となると考えられる。これにより、小脳梗塞や外傷後の運動障害に対する新規治療戦略の確立につながることを期待される。

(完)