

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 尾原 圭
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1111 号
学位授与の日付 令和5年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Corticospinal interface to restore voluntary control of joint torque in a paralyzed forearm following spinal cord injury in non-human primates.
(人工皮質脊髄路による脊髄損傷サルでの麻痺した手関節の随意的なトルク制御能力の再建)

論文審査委員 主査 教授 上野 将紀
副査 教授 長谷川 功
副査 客員教授 長谷川 成人

博士論文の要旨

背景： 日常生活において物体を四肢で保持する際には、その物体の重さや硬さの程度に合わせて、物体に与える力の程度を調節することが要求される。脊髄損傷や脳卒中などの中枢神経損傷により皮質脊髄路を含む脊髄下行路が切断されることで、力の調整が要求されるような四肢の運動を随意的に制御する能力を失う。現状の動作訓練によるリハビリテーションによる運動機能回復の程度は限定的であり、革新的な機能再建・回復法が期待されている。中枢神経損傷後の運動機能を回復させる方法として、近年、脊髄への電気刺激が期待されており、脊髄下行路が残存している脊髄損傷患者に対して、損傷されずに機能が残存している脊髄部位に対して一定周波数の電気刺激を行うことで随意運動機能を回復させることができることが報告された。この一定周波数での脊髄刺激は残存した脊髄神経回路の興奮性を高め、損傷により不足した脊髄神経回路への下行性入力を補うことができると考えられている。しかしながら、この方法では脊髄下行路が完全に切断され、脊髄に下行性入力が届かない完全脊髄損傷患者の麻痺した身体の運動を随意的に制御することは不可能である。

コンピューターインターフェイスを用いて、脊髄の損傷部位を迂回して大脳皮質と脊髄を人工的に接続することが可能である皮質脊髄路インターフェイスは、完全脊髄損傷患者が随意運動機能を再獲得するための有望なアプローチである。

目的： 本研究では、脊髄損傷により麻痺した手首の関節トルクの随意的な制御能力に対する皮質脊髄路インターフェイスの有効性を、脊髄損傷モデルサルを用いて検討した。

方法： 2頭のサルに対し、第4-5頸髄の右側索と後索を損傷させることで片麻痺を呈する脊髄損傷モデルサルを作成した。右上肢の運動に関連する神経活動を記録するため左一次運動野前腕領域にマルチチャンネル剣山電極を埋め込み、右上肢の運動を生成するために右の脊髄膨大部の後根神経束上に電気刺激用電極を埋め込んだ。皮質脊髄路インターフェイスは記録された一次運動野の神経細胞群から任意に1つの神経細胞を選択し、その活動周波数の変調に依存して脊髄への電気刺激の強度と周波数を変調するように設計された。皮質脊髄路インターフェイスの有無による脊髄損傷モデルサルの手首関節の随意的なトルク制御能力の違い

を比較することで皮質脊髄路インターフェイスの有効性を検討した。

結果： 損傷の尾側にある脊髄膨大部への電気刺激により麻痺した前腕の複数の筋の活動が誘発され、麻痺側の手首のトルクが屈曲から尺屈の方向に誘発された。刺激強度と誘発トルクとの間には正の関係があり、刺激強度を変化させることで誘発トルクの大きさを制御できた。

皮質脊髄路インターフェイスを適用していない際には、脊髄刺激が出力されないため、手首関節のトルクは生成されず、片麻痺を呈する脊髄損傷モデルサルの手は麻痺したままであった。皮質脊髄路インターフェイスを適用すると、要求されるトルク出力量に依存して、皮質脊髄路インターフェイスの入力信号として使われている運動野の神経細胞に、その活動頻度の変調が観られるようになった。その神経細胞活動の変調により、脊髄刺激の強度と周波数が調節され、要求されたトルク出力量に依存して麻痺していた手首関節のトルク量の制御ができた。その際に、皮質脊髄路インターフェイスへの入力信号として使われた神経細胞と同時記録された他の運動野の神経細胞の活動は、要求されたトルク量に関連した活動を示す神経細胞群と関連しない活動を示す神経細胞群が観察された。トルク量に関連した活動を示す神経細胞の数は皮質脊髄路インターフェイスを適用する前に比べて2.6倍に増加した。また、要求されたトルク量の大きい場合にその数がより増大した。このように、皮質脊髄路インターフェイスを適用することで一次運動野の神経活動の変調が観られ、それにより制御された脊髄電気刺激により、脊髄損傷モデルサルは麻痺した手関節の随意的なトルク制御ができることが示された。

考察： 脊髄損傷による運動麻痺は皮質運動関連領野由来の皮質脊髄路が切断されることにより、脊髄神経回路への入力信号が消失し、脊髄神経回路が活性化されないために起こる。今回、皮質脊髄路インターフェイスへの入力信号として、力の情報を表現している一次運動野の神経細胞活動を用いた。その活動を用いて、皮質脊髄路インターフェイスを介した脊髄刺激の刺激強度と刺激周波数を制御することで脊髄神経回路内の活動する神経細胞の数と活動している神経細胞の活動頻度を制御できるようになり、それにより筋の出力量、すなわち関節トルクの程度を制御できるようになったと考えられる。以上、本研究の結果から、皮質脊髄路インターフェイスは脊髄損傷後に失った皮質脊髄路の機能を補償することが可能で、それを用いることで脊髄損傷後の四肢の随意運動機能を再獲得できる可能性が示された。

審査結果の要旨

中枢神経損傷で皮質脊髄路など脊髄下行路が切断されると、随意運動の制御能が失われる。現状リハビリテーションによる機能回復は限定的である。近年、下行路が残存する脊髄損傷患者の脊髄電気刺激で随意運動の回復が報告されたが、下行路が完全切断された場合、随意運動の制御は困難となる。皮質脊髄路インターフェイスは、損傷部を迂回し大脳皮質と脊髄を人工的に接続するものであり、有望な機能回復法と期待される。本研究では、麻痺した手首関節トルクの随意運動を制御できるか、皮質脊髄路インターフェイスの有効性を脊髄損傷モデルサルで検討した。第4-5頸髄損傷片麻痺モデルにおいて、マルチチャンネル電極で左一次運動野の神経活動を記録し、損傷尾側右脊髄後根神経上の刺激用電極で右上肢の運動を生成した。一次運動野で活動する神経細胞を選び、活動周波数で脊髄電気刺激の強度と周波数を変調する皮質脊髄路インターフェイスを設計した。まず損傷尾側の脊髄電気刺激強度に応じ、麻痺前腕の筋活動、屈曲～尺屈する手首トルクの大きさを制御できた。皮質脊髄路インターフェイスでは、トルク量に応じ神経細胞活動が変調し、脊髄刺激の強度と周波数が調節され、トルク量が制御された。またトルク量に関連し活動する神経細胞群も見出された。以上から、皮質脊髄路インターフェイスは、一次運動野の神経活動の変調で脊髄電気刺激を制御し、手関節の随意的なトルク制御を可能とすることが示された。本研究により、皮質脊髄路インターフェイスは脊髄損傷後に失った皮質脊髄路の機能を補償し、四肢の随意運動機能を再獲得できる可能性が示された点に、学位論文としての価値を認める。