

戦略的創造研究推進事業 C R E S T  
研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」  
研究課題「神経回路網における損傷後の機能代償機構」

## 研究終了報告書

研究期間 平成16年10月～平成22年3月

研究代表者：伊佐 正  
(自然科学研究機構 生理学研究所 教授)

## § 1 研究実施の概要

中枢神経系の損傷後の機能代償機構を機能・構造の両面から統合的に解明するため、ヒトに近い脳と身体の構造と機能を有するマカクザルを用いて、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、及び（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を、さらに、感覚入力系の損傷モデルとして（３）一次視覚や損傷後の視覚運動変換の機能代償機構をサッケード運動を指標にし、電気生理、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研究手法を組み合わせて研究する。

本研究チームでは、上記の共通のモデルを対象として、行動実験（生理研・伊佐 G、産総研・肥後 G）及び覚醒行動下ないしは麻酔下での電気生理実験（生理研・伊佐 G）、PET による脳機能イメージング（理研分子イメージング・尾上 G@浜松ホトニクス）、*in situ hybridization* 法による遺伝子発現解析（主に大脳皮質）（独）産総研・肥後 G）、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）（京大霊長研・大石 G）、さらにマイクロアレイによる遺伝子発現の網羅的解析（独）理研基幹研究所（横浜）・小島 G）という研究方法をそれぞれのグループが分担して行い、チーム全体として「中枢神経系の損傷後の機能代償機構」を統合的に理解することを目指している。そしてそれぞれの所属機関での実験研究に加えて、特に遺伝子発現解析や免疫組織実験については損傷前、回復初期、回復安定期の各段階について複数個体の標本が必要となる。そのため、訓練を効率化するため、マカクザルのコロニーを有する施設に、保有するアカゲザルを用いて訓練を委託し、実験の一部を同施設で行うことで研究全体の推進の効率化を図った。具体的にはチーム全体の構成、役割分担は以下の通り。

### （１）皮質脊髄路の頸髄レベルでの損傷モデル

損傷の手術と行動解析及び電気生理実験は伊佐 G、行動解析の一部は肥後 G も担当した。PET による脳機能イメージングは、尾上 G と伊佐 G が浜松ホトニクス中央研究所において共同して行った。脳における遺伝子発現変化の *in-situ hybridization* 法による解析は肥後 G が、免疫組織化学的解析は大石 G が、マイクロアレイによる解析は小島 G が担当した。なお、奄美野生動物研究所での実験処置＋標本採取は全グループで共同して担当した。

### （２）一次運動野損傷モデル

損傷動物の作成と行動解析は肥後 G が担当した。PET による脳機能イメージングは尾上 G と肥後 G が浜松ホトニクス中央研究所の施設を借用して担当した。脳における遺伝子発現変化の *in-situ hybridization* 法による解析は肥後 G が、免疫組織化学的解析は大石 G が、マイクロアレイによる解析は小島 G が担当した。なお、奄美野生動物研究所での実験処置＋標本採取は全グループで共同して担当した。また、本研究については拡散テンソル画像法による *tractography* による解析を尾上 G の林博士が担当している。

### （３）一次視覚野損傷モデル

損傷動物の作成と行動解析と心理物理実験及び電気生理実験は伊佐 G が担当している。そして PET による脳機能イメージングについて、尾上 G と伊佐 G が浜松ホトニクス中研究所において共同研究している。一方、自発サッケードの *saliency model*, *surprise model* による解析を南カリフォルニア大学の Itti 博士と共同して行った。

他に、上記の課題に関連して、幼弱脳の損傷後の大規模再編のモデルとして、生後 5 日目で片側大脳皮質を吸引除去したラットの解析。またサルにおいて一次運動野を不活性化した際に起きる鏡像運動の発現機構、さらに研究の過程で発見された運動野 V 層錐体細胞に特異的に発現する遺伝子 *SPP1* についての検討も行った。

（以下、各グループの研究内容について順次記載するが、上記のように統一テーマのもと、標本を共有して共同研究をしているため、時としてグループごとの切り分けが困難な場合もある。結果は主にその実験を行ったグループのページに記載し、共同研究を行ったグループの部分には「〇〇グループの部分を参照」というように限定的に言及することとする。）

## § 2. 研究計画に対する成果

### (1) 当初の研究構想

本プロジェクトにおいて、我々は、サルの中枢神経損傷モデル（脊髄(C5)損傷モデル、一次運動野損傷モデル、一次視覚野損傷モデル）において、それぞれ（1）機能回復過程の詳細な行動解析、特に訓練の効果についての評価、（2）PET による脳機能イメージングによる回復過程での機能代償機構の解明、（3）ムシモルの局所注入による可逆的機能ブロック、（4）電気生理学的神経活動記録・解析、（5）in-situ hybridization 法や免疫組織学的手法による遺伝子発現変化の解析、（6）マイクロアレイによる遺伝子発現変化の網羅的解析、（7）トレーサーを用いた神経解剖学的手法による損傷後長期間にわたる回復過程での神経回路再編の定量的解析、を組み合わせることで損傷後の機能回復機構を明らかにする。とくに機能回復がどのレベルに達するかは残存する神経回路、機能代償を担う神経回路の構造と機能の制約を受けると想定し、回復後の機能がどのように変化しているかも正しく評価することを目指した。

### (2) 新たに追加・修正など変更した研究構想

当初の研究構想はおおむね達成でき、さらに研究の過程で興味深いいくつかのテーマが追加された。特に、機能回復の過程でしばしば観察される鏡像運動（ミラムーブメント）の発生機構の解析、幼弱な脳であればより大規模な神経回路の再編が起きるであろうと想定し、まずはラットで出生直後に片側の大脳皮質を除去した場合の機能代償機構を解析する実験を追加した。また、マイクロアレイのデータを解析するために情報学の専門家にも参加していただいて解析を推進している。また、マカクザルの大脳皮質の遺伝子発現をマイクロアレイで解析している過程で、運動野のV層の錐体細胞で選択的に発現する興味深い遺伝子 SPP1 を発見し、その発現様式の解析を行った。

## § 3 研究実施体制

(○：研究代表者または主たる共同研究者)

### (1) 「伊佐」グループ

#### ① 研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	伊佐 正	生理学研究所	教授	H16.10～
	関 和彦	同	助教	H16.10～
	吉田 正俊	同	助教	H16.10～
	金田 勝幸	同	助教	H16.10～
	渡辺 秀典	同	研究員	H20.4～
	坂谷 智也	同	研究員	H18.8～
	斉藤紀美香	同	研究員	H18.4～H20.8
	梅田 達也	同	研究員	H19.4～
	金 祉希	同	研究員	H20.12～
	武井 智彦	同	大学院生 研究員	H16.10～H20.3 H20.4～
	坪井 史治	同	大学院生	H17.4～
	Penphimon Phongphanphanee	同	大学院生	H18.4～H20.9
	高浦 加奈	同	大学院生	H18.4～ H20.10～
	戸川 森雄	同	技術職員	H20.4～

	高橋 伸明	同	研究補助員	H16.10～
	加藤 智子	同	研究補助員	H17.1～
	杉山 容子	同	研究補助員	H20.4～ H20.12～
	加藤利佳子	同	CREST 研究員	H17.9～
	池田 琢朗	同	CREST 研究員	H17.6～
	伊佐かおる	同	CREST 技術員	H16.10～

② 研究項目

- ・ 霊長類を用いた脊髄レベルでの皮質脊髄路損傷、また、一次視覚野損傷後の機能代償過程の生理学的、行動学的解析

(2)「尾上」グループ

① 研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	尾上 浩隆	独立行政法人理化学研究所 分子イメージング科学研究センター 分子プローブ機能評価研究チーム	チームリーダー	H16.10～
	水間 広	同上	研究員	H18.4～
	田原 強	同上	研究員	H18.4～
	山中 創	同上	リサーチアソシエイト	H20.4～
	宿里 充穂	同上	リサーチアソシエイト	H20.4～
	方 欣	同上	研究員	H18.4～H19.3
	柴田 朱美	同上	テクニカルスタッフ	H18.4～H19.3

② 研究項目

- ・ PETによる脳機能イメージングによる機能回復機構の解析
  - ・ 脊髄損傷モデルを用いた実験
  - ・ 大脳皮質第一次運動野損傷モデルを用いた実験
  - ・ 大脳皮質第一次視覚野損傷モデルを用いた実験

(3)「大石」グループ

① 研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	大石 高生	京都大学霊長類研究所	准教授	H17.10～

② 研究項目

- ・ 脳脊髄損傷からの機能回復における軸索構造の変化

(4)「肥後」グループ

① 研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	肥後 範行	産業技術総合研究所 脳神経情報研究部門	研究員	H16.10～H22.03
	村田 弓	日本学術振興会	特別研究員 PD	H16.10～H20.03
	山本 竜也	筑波大学大学院 人間総合科学研究科	大学院生	H20.04～H22.03

	杉山 容子	筑波大学大学院 人間総合科学研究科	大学院生	H21.05～H22.03
--	-------	----------------------	------	---------------

② 研究項目

- ・ 上肢機能の代償にともなう遺伝子発現の *in situ hybridization* による解析

(5) 「小島」グループ

① 研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	小島 俊男	理化学研究所基幹研究所	副チームリーダー	H16.10～H22.3
	佐藤 明	理化学研究所基幹研究所	CREST 研究員	H17.1～H22.3
	近藤 伸二	理化学研究所基幹研究所	研究員	H20.10～H22.3
	野口 英樹	理化学研究所ゲノム科学総合研究センター	研究員	H16.10～H17.3

② 研究項目

- ・ DNA microarray 法、定量的 RT-PCR 法を用いた遺伝子発現比較解析

## § 4 研究実施内容及び成果

### 3. 1 霊長類を用いた行動・電気生理実験

(自然科学研究機構生理学研究所 伊佐グループ)

#### (1) 研究実施内容及び成果

上記のように①皮質脊髄路損傷モデルと②一次視覚野損傷モデルについて主に研究を行ったが、新たに追加した項目もいくつかあった。これらの課題について以下のテーマの研究を推進したが、他のグループとの共同実験については共同研究相手の項目でなるべく記載するようにした。その場合には記載位置を括弧内に記す。

##### ①皮質脊髄路損傷モデル

- (i) 機能回復過程の行動学的評価と脊髄の切断レベルによる機能回復の違い
- (ii) 損傷直後の訓練の有無が機能回復に与える影響について
- (iii) 機能回復過程での大脳皮質レベルでの活動の変化とその機能回復への貢献 (→尾上グループの項目に記載)
- (iv) 機能回復過程での側坐核など大脳辺縁系の活動増加と一次運動野との機能相関 (→尾上グループの項目に記載)
- (v) 機能回復過程での皮質—筋コヒーレンス、筋—筋コヒーレンスの変化
- (vi) 機能回復過程での大脳皮質での GAP-43 発現変化の in-situ hybridization 法による解析 (→肥後グループの項目に記載)
- (vii) 機能回復過程での脊髄における GAP-43 発現変化の免疫組織学的解析 (→大石グループの項目に記載)
- (viii) 機能回復過程での大脳皮質レベルでの遺伝子発現変化のマイクロアレイ法による網羅的解析 (→小島グループの項目に記載)
- (ix) 同側の大脳皮質から上肢筋運動ニューロンに至る経路の解析
- (x) 皮質脊髄路損傷後長期にわたる神経回路の再編成機構--大脳皮質手指領域の頸髄レベルでの投射様式の定量的解析 (→大石グループの項目に記載)

##### ②一次視覚野損傷モデル

- (i) 一次視覚野損傷後の機能回復戦略：サッケード運動の回復過程、回復後のサッケードの性質
- (ii) サッケードが不正確になる理由
- (iii) 機能回復における上丘の役割
- (iv) サッケードの反応時間；特に Gap 効果について
- (v) ボトムアップ的注意の制御
- (vi) トップダウン的注意の制御
- (vii) 作業記憶について
- (viii) 残存する視覚的意識(visual awareness)とそれに対応する神経活動
- (ix) free viewing 中の自発サッケードについて
- (x) 一次視覚野損傷後の色情報の処理
- (xi) PET を用いた脳機能イメージングによる機能回復関連部位の活動 (→尾上グループの項目に記載)

##### ③新たに追加した研究課題

- (i) 運動野 V 層に特異的に発現する遺伝子 SPP-1 (→肥後グループの項目に記載)
- (ii) 幼弱脳の損傷後の大規模神経回路再編
- (iii) 一次運動野障害後の鏡像運動の生成機構

#### ①皮質脊髄路損傷(CST)モデル

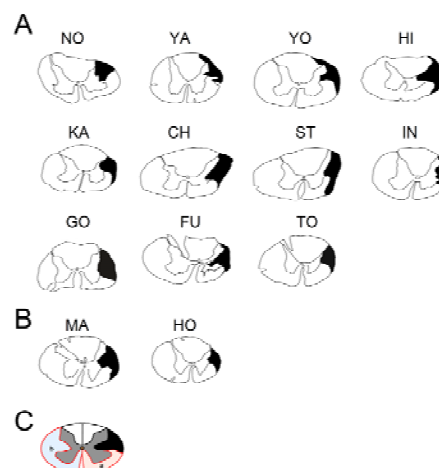
##### (i) 機能回復過程の行動学的評価と脊髄の切断レベルによる機能回復の違い

これまで、我々は 11 頭のサルに C4/C5 レベルでの CST 損傷の手術を行い、その損傷領域を検討した。その結果、うち 10 頭のサルで目的とする CST の完全損傷のモデルの作成に成功

することができた (図 1A)。また、損傷後の機能回復過程では、1 頭の損傷の不完全な個体 (図 1A, NO) では約 30% の CST 線維が残存しており、損傷による手の器用さに対する影響は損傷翌日からほとんど見られなかった。これに対して、損傷の完全なモデルでは損傷後一時的な手の麻痺が観られ、約 1 ヶ月前後で完全に回復することが明らかになった。このように、損傷領域とその後の機能回復過程がほぼ均一な CST 損傷動物モデルを作成することに成功した (図 2)。

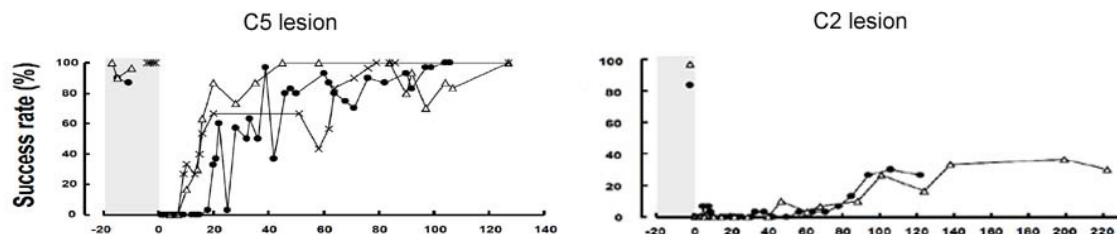


(図 2) C4/C5 レベルでの損傷後の手指の精密把持運動の回復過程。



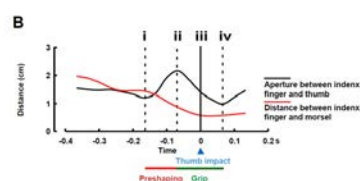
(図 1) 13 頭のサルにおける脊髓レベルでの損傷部位。A. C4/C5 レベルで損傷した 11 頭。B. C2 レベルで損傷した 2 頭。C. 損傷範囲の定量化法。100 (1-1/b) で損傷範囲を記述した。

### Precision grip



(図 3) C5 での CST 損傷 (左) 3 頭と C2 での損傷 (右) 2 頭の精密把持運動の回復過程の比較。C2 での損傷の場合に明らかに回復が遅延する。

そしてこの機能代償過程に対する中部頸髄の脊髓固有ニューロン (C3-C4PNs) の関与を明らかにするため、2 頭のサルにおいて C2 レベルで CST を損傷し (図 1B)、回復過程を比較したところ、これらのサルでは切断後 3 ヶ月以上を経ても、精密把持の回復は部分的で、個々の指の独立制御も回復しなかった (図 3)。これらの結果は損傷のレベルによって回復過程が異なること、さらに C3-C4PNs を介する経路が精密把持の機能回復に重要な役割を果たしていることを示している。



(図 4) preshaping の解析。A のようにして拇指と第二指の間隔を計測すると B のように第二指のコンタクト前に最大となり、preshaping を評価できる。

また、図 4 のようにして把持運動遂行の際の手指の運動のキネマティクスを motion capture システムで詳細に解析したところ、障害前はイモ片に触れる直前に第二指と拇指の間隔を広げるといふいわゆる preshaping が観察され、その後に第二指と拇指が同時にイモ片に接触するという行動を見せていたのに対して、回復初期においては、preshaping は消失し、まず第二指が接触し、それによって第二指と拇指の間隔を開大し、それから拇指を接触させるというストラテジーに変化すること、そしてそのストラテジーは 2-3 ヶ月の期間を経て変化し、やがて損傷

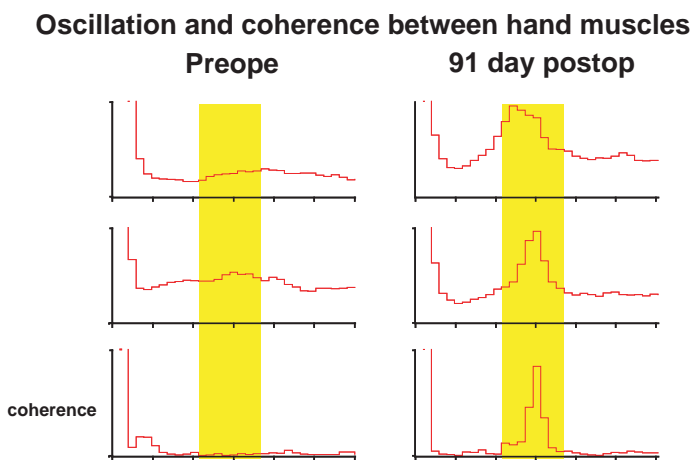
前のように preshaping と第二指と拇指の同時接触が回復されるということが明らかになった。以上の結果は精密把持運動が、損傷後は feedforward 的に制御されるのではなく、第二指の接触という感覚入力によって feedback 的に制御されるように変化することを示している。そして C2 レベルの損傷の場合、preshaping は観察期間中に回復しなかった。

**(ii) 損傷直後の訓練の有無が機能回復に与える影響について**

C5 レベルでの CST の損傷後、損傷側の upper limb を拘束して、1 ヶ月間訓練しなかったサル 3 頭について、1 ヶ月後より精密把持運動の訓練を開始し、その後 3 ヶ月間の訓練の効果を観察した。尚、健全なサルの片腕を 1 ヶ月拘束しただけでは精密把持運動に異常はきたさない。そして損傷直後より訓練を開始した 5 頭のサルの訓練開始後 3 ヶ月の精密把持運動の回復を比較したところ、訓練しない期間をおいた 3 頭ではいずれも精密把持の回復が不完全な状態で 3 ヶ月後には定常状態に達していた。以上の結果は、損傷直後の訓練の有無が長期間にわたる回復の予後に影響することを示している。

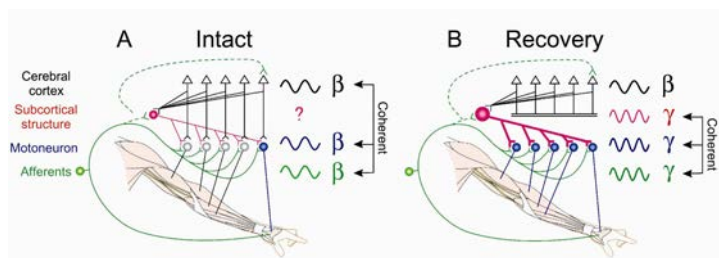
**(v) 機能回復過程での皮質-筋コヒーレンス、筋-筋コヒーレンスの変化**

次に機能代償過程における神経回路の再組織化を機能的に評価するため、大脳皮質 M1, PMv の局所フィールド電位を記録し、手や腕の筋と活動との間のコヒーレンス（皮質-筋間コヒーレンス；cortico-muscular coherence = CMC）を解析した。まず健全なサル 3 頭で記録したところ、うち 2 頭で一次運動野の皮質内微小電流刺激法によって肩、肘、手首、指と定義された領域さらには一次体性感覚野や運動前野腹側部という広い領域から遠位の手指の筋に対して 20Hz 前後の  $\beta$  帯域のコヒーレンスが記録された。一方、近位筋に対しては観察されなかった。そして CMC が M1 内の広範な部位から誘発されたことは、皮質内微小電流刺激によって定義された体部位局在マップよりも遥かに広範な領域のニューロン群が手指筋の制御に関わっていることが推察された。そしてこの CMC は頸髄 C4/C5 レベルで皮質脊髄路を切断した後、3 ヶ月経過して精密把持の能力が相当程度回復しても回復しなかった。以上の結果から、CMC の生成には M1 から脊髄運動ニューロンへの直接結合が必要であること。皮質脊髄路損傷後の機能代償には脊髄固有ニューロン系などの間接経路が重要な役割を果たすが、間接経路によっては CMC は誘発されないことが明らかになった。一方で、筋電図活動については、回復過程で元来拮抗筋同士であった筋活動が協同して活動するようになる傾向が観察された（図 5）。そして筋-筋間コヒーレンス(musculo-muscular coherence; MMC) は 3 頭のサルにおいて機能回復とともに 30Hz 前後の  $\gamma$  帯域に観察されるようになり、増大し続けた（図 5）。以上の結果から、図 6 のように皮質脊髄路損傷からの回復過程では、大脳皮質より下位のレベルの共通のオシレーターによって腕から手にか



（図 5）手の筋 ADP, ED23 のフーリエ解析とコヒーレンス。損傷前と損傷後 91 日目。

た（図 5）。そして筋-筋間コヒーレンス(musculo-muscular coherence; MMC) は 3 頭のサルにおいて機能回復とともに



（図 6）CST 損傷後の再組織化の模式図。

筋活動が協同して活動するようになる傾向が観察された（図 5）。そして筋-筋間コヒーレンス(musculo-muscular coherence; MMC) は 3 頭のサルにおいて機能回復とともに 30Hz 前後の  $\gamma$  帯域に観察されるようになり、増大し続けた（図 5）。以上の結果から、図 6 のように皮質脊髄路損傷からの回復過程では、大脳皮質より下位のレベルの共通のオシレーターによって腕から手にか



けての多数の筋が制御を受けるといふかたちで神経回路の再組織化が起きていることが示唆された。

以上の結果は、Nishimura Y, Morichika Y, Isa T (2009) A common subcortical oscillatory network contributes to recovery after spinal cord injury. *Brain*,132: 709-721.に発表済みである。

### (ix) 同側の大脳皮質から上肢筋運動ニューロンに至る経路の解析

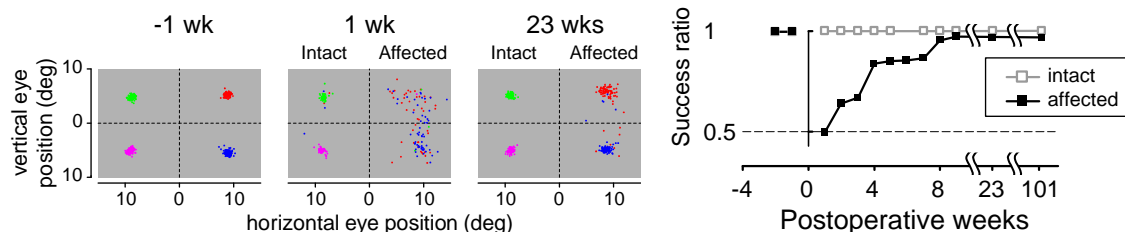
「(iii) 機能回復過程での大脳皮質レベルでの活動の変化とその機能回復への貢献 (→尾上グループの項目に記載)」において、機能回復の初期段階において、同側の一次運動野が活性化して、機能回復に貢献しているという知見が得られた (Nishimura et al. *Science*, 2007)。これはおそらく一次運動野から同側の上肢筋運動ニューロンに至る経路が存在し、通常は抑制がかかっているが、脊髄損傷のような非常事態においてはそのような潜在的な経路が脱抑制されて私用されるのではないかと考えた。そこで  $\alpha$  クロラロースで麻酔・非動化したマカクザルで延髄錐体を電気刺激し、同側の上肢筋運動から細胞内記録を行った。通常条件下では連発刺激によって何も誘発されないが、0.1-0.3mg/kg のストリキニンを静脈注射すると、2-3 シナプス性の EPSP(興奮性シナプス電位)が観察された。このような電位に対応するフィールド電位が脊髄背面からも記録された。このような効果がどのような経路を介して誘発されるのかを明らかにするため、大脳皮質から脳幹の網様体脊髄路を経て運動ニューロンに至る経路の関与を調べるため、網様体脊髄路が通過する脊髄前索と側索腹側部を C2 レベルで切断すると図のようにシナプス電位の成分の大半が消失した。このことから図のように同側の運動野からの下行性線維が、脳幹レベルで網様体脊髄路細胞を介して同側の運動ニューロンに至る経路が存在していることが示唆された。

## ②一次視覚野損傷モデル

様々な眼球サッケード運動課題を訓練したマカクザルの一次視覚野を一側性に吸引除去し、障害視野への視覚誘導性サッケードの回復過程を解析するとともに、安定期に入った以降のサッケード運動の様々な特徴、及び様々な心理物理課題を課すことでサッケードを指標として調べることができる注意や視覚的意識などの認知機能を調べている。また神経活動の記録によっても膝状体外視覚系における情報処理機構を明らかにしようとしている。

### (i) 一次視覚野損傷後の機能回復戦略：サッケード運動の回復過程、回復後のサッケードの性質、意思決定機構の変化。

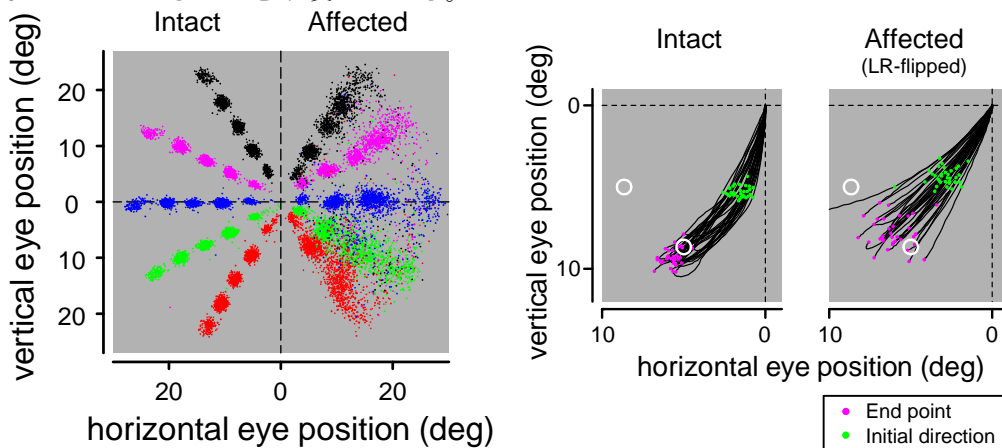
これまで 6 頭のサルにおいて一次視覚野を一側性に吸引除去し、その後の視覚誘導性サッケード課題の機能回復を観察すると、図 9 のように損傷直後は障害側へのサッケードは遂行不能になるが、徐々に回復し、約 2-3 ヶ月でほぼ完全に視覚誘導性サッケードが遂行可能になる。しかし、この段階でも、図のように障害側へのサッケードは不正確で、かつターゲットの明るさの検出閾値が上昇している。つまり明るい刺激しか見ることができなくなっている。一方、サッケードの反応時間の分布は様々で、損傷後短くなる例と長くなる例の両方が観察されたが反応が大きく異なることは無かった。



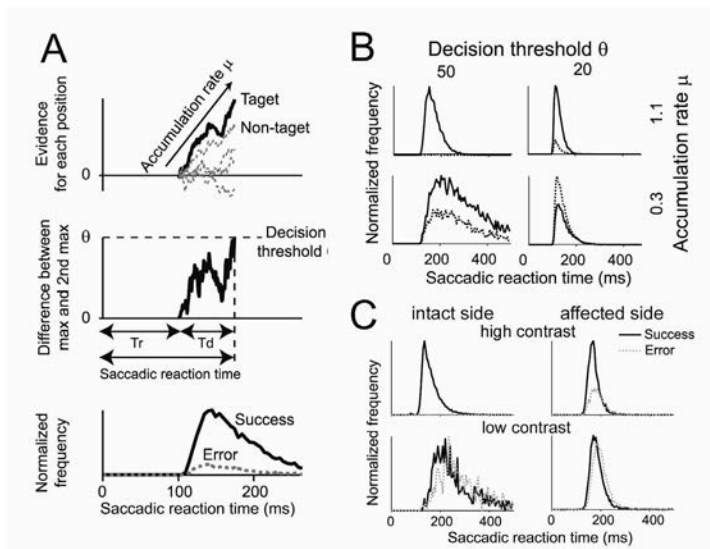
(図 7) V1 損傷 1 週間前 (左)、1 週間後 (中)、23 週間後 (右) の健常側 (左)、障害側 (右) へのサッケードの終着点の分布と、正解率の回復曲線

サッケードの不正確さの原因を探索すると、障害で視覚刺激の明るさの検出閾値が上昇していることを考えると、健常視野のターゲットを暗くして閾値付近の明るさにした場合のサッケードと障害視野を比較する必要がある。そうすると、やはり閾値付近でも健常視野

へのサッケードは障害側へのサッケードよりはるかに正確だった (図8左)。そこで両者の軌道を比較すると図8右のように、健常視野へのサッケードは滑らかにカーブしているのに対して、障害視野へのサッケードは直線的で、開始時点でのエラーを途中で補正できていないことが明らかになった。サッケードの遂行中でオンラインで軌道を修正するメカニズムについては、内部モデルによる制御機構、例えば内部フィードバック回路において運動指令信号の *collorary discharge* を積分し、当初計画された「desired trajectory」との差分を計算して運動指令を生成するという *online correction* のような機構が作動していると考えられている。そして今回の結果は予想と異なり、一次視覚野損傷後の障害側視野へのサッケードが不正確であるのは単に視覚情報が曖昧であるというのではなく、この順モデルによる *online correction* の機構がうまく作動していないことによることを示唆している。



(図8左) 各方向への異なる振幅のサッケードの終点の分布。(図8右) 健常視野(左)と障害視野(右)へのサッケードの軌道。健常視野では滑らかにカーブしているのに対して障害視野へのサッケードはより直線的である。



(図9) 修正 diffusion model による意思決定閾値の検討。  
 A. 基本となるモデル。B. モデルによって予測される反応時間の分布。意思決定閾値  $\theta$  が高いとき(50)と低いとき(20)と信号の増加の傾きが急なとき(1.1)と緩慢なとき(0.3)を例として示す。C. 片側一次視覚野損傷サルの健常視野(左)と障害視野(右)においてターゲットの明るさが明るいとき(上段)と暗いとき(下段)の反応時間の分布。

一方、サッケードの反応時間の分布を詳細に解析すると、図9Cのように、健常側(左)ではターゲットの明るさを暗くすると反応時間の分布が遅い方向に広がるのに対し、障害側(右)では、もともと分布の範囲が狭いのに加えて、暗くしてもそれがほとんど変化しないという興味深い現象が観察された。これは意思決定の過程が変化していると考え、図9Aのように、いわゆる意思決定の *rise-to-threshold* モデルのひとつである *diffusion model* を修正してシミュレーションを試みた。このモデルでは、図9A上段のように5種類のターゲットにいずれかに光点が点灯し、それに対する信号が傾き  $\mu$  で *random-walk* 的に増加する。そして他の4つのノイズをもつとの差をプロットし(図9A

中段)、それが閾値  $\theta$  を超えたら意思決定がなされるとした。そして光点の明るさを  $\mu$  を変化させ、そして異なる閾値  $\theta$  の場合の反応時間の分布を調べることで、実験データを説明しようと試みた。すると図 9B のように意思決定の閾値  $\theta$  が低い場合が障害側へのサッケードの分布の性質をよく説明できていることが明らかになった。以上の結果から、障害側においては意思決定の閾値が下がっている、つまり十分な量の信号が蓄積される前にサッケードが遂行されるといって戦略が変更されていることが明らかになった。

これらの成果は既に

Yoshida M, Takaura K, Kato R, Ikeda T, Isa T (2008) Striate cortical lesions affect deliberate decision and control of saccade: implication for blindsight. *Journal of Neuroscience*, 28: 10517-10530.

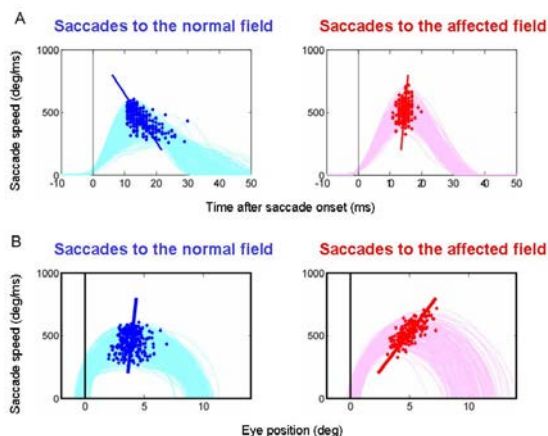
および総説として

Isa T, Yoshida M. Saccade control after V1 lesion revisited. *Current Opinion in Neurobiology*, 19: 608-614.

として発表済みである。

### (ii) サッケード軌道計画の変化

さらにサッケードの時間-速度曲線を健常側と障害側で比較した。すると通常なら、図 10 の健常側の例のようにピーク速度を達成した後に、後半の部分が遅延する非対称的なカーブが観察される。つまり後半部分はサッケードを正確にターゲットの位置に止めるための調節がなされていることを示唆している。

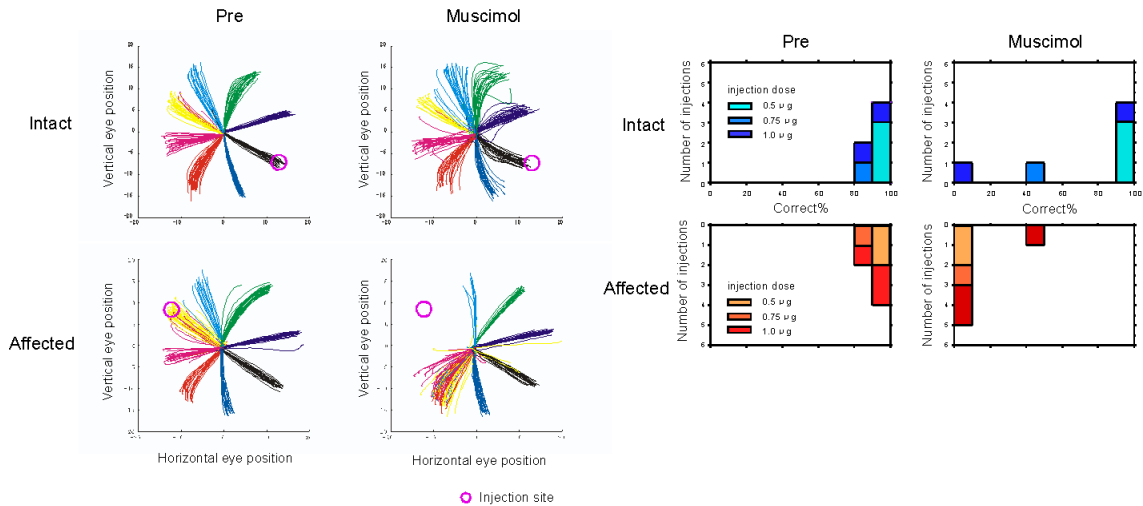


(図 10) 片側一次視覚野損傷サルの健常視野 (左) と障害視野 (右) でのサッケードの時間-速度曲線 (A) と位置-速度曲線 (B)。

それに対して一次視覚野損傷後の障害視野に向かうサッケードの時間-速度曲線は対称的で、後半に「調節」がなされていないことがわかる。このことは図の位置-速度に反映されるように終止点での不正確さにつながっている。このように(i)でも示したようにサッケード制御における **online-correction** が消失していること、このようなサッケードの”deliberate control”が一次視覚野を介する視覚情報に依存していることが示された。このことは一次視覚野を介する正確な視覚情報の重要性を示すとともに一次視覚野を迂回する視覚経路の限界を示すものでもある。

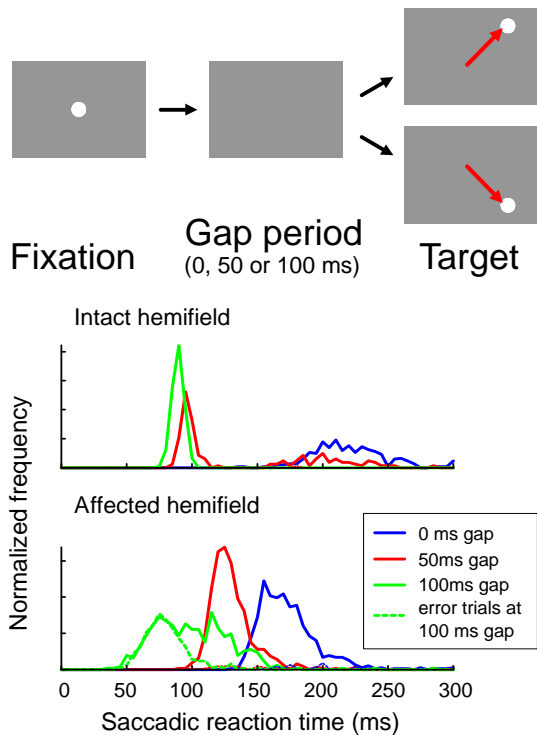
### (iii) 機能回復における上丘の役割

健常なサルを用いた近年の研究では、上丘へのムシモル注入による局所機能ブロックがサッケードに与える影響は、応答時間の延長や振幅の低下に留まる事が報告されている。これは、前頭眼野(FEF)、外側頭頂間野(LIP)などの皮質野を介した入力、直接、脳幹のサッケード形成回路を駆動するためと考えられる。それに対して、第一次視覚野損傷後は、上丘が視覚情報の中継点としてサッケードの遂行に重要になることが予想される。我々は、サッケード機能回復への上丘の寄与を明らかにするために、ムシモル注入による上丘の抑制効果を調べた。その結果、健常側上丘へのムシモル注入後、サルは、注入部位に対応する視野に提示された視覚目標に対しても、サッケード可能であった。一方、損傷側上丘へのムシモル注入は、注入部位付近へのサッケードを完全に抑制した。この結果は、第一次視覚野損傷からのサッケード機能の回復において、上丘が不可欠な役割を担っていることを示している。



(図 11) 健常側と損傷側上丘へのムシモル注入によるサッケード軌道への影響 (左) と各注入実験における視覚誘導性サッケード課題の正答率の分布 (右)。

(iv) サッケードの反応時間；特に Gap 効果について



(図 12) 上：Gap サッケード課題。下：健常側 (上) 及び障害側 (下) への反応時間の分布。

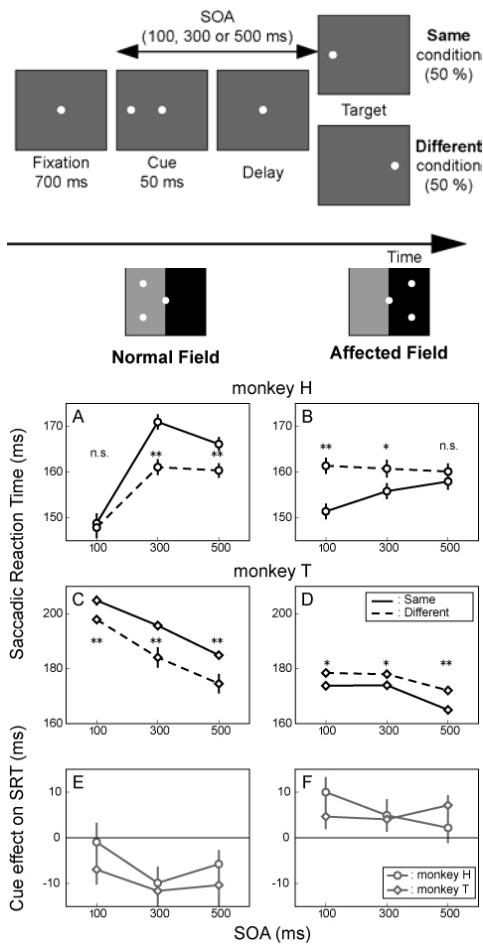
視覚誘導性サッケードの反応時間を図左のように注視点消灯後ターゲットを呈示するまでの Gap 時間を 0, 50, 100ms とランダムに変えた条件で測定し、健常視野と障害視野とで比較した。すると図 12 のサルでは、健常視野では Gap 0ms では 150-250ms に分布していた反応時間が 50ms では 80-120ms と 150-270ms という 2 峰性の分布を示すようになり、Gap100ms ではほとんど全てのサッケードが 80-120ms のいわゆる express saccade になるという顕著な Gap 効果が観察される。それに対して障害視野は、Gap 0 ms では 130-230ms 程度の反応時間 (健常視野よりむしろ短い) であったサッケードの反応時間が Gap 50ms では 100-170ms となり、さらに Gap 100ms では、50-160ms に分布するようになった。しかし短い反応時間のサッケードはターゲットを見ずに開始されている予測性サッケードである可能性が高い。そこでエラーになったサッケードの反応時間の分布を点線 (緑) でプロットすると図 12 のようになり、50-80ms の間では正解とされたサッケードの反応時間の分布とほぼ完全に重なった。

つまりこの範囲のサッケードはすべて予測性のサッケードであるといえる。しかし、80ms 以上の反応時間では正解のほうが増加していることからこの範囲ではサルは正しくターゲットの位置情報を利用できていることがわかる。このことから障害視野での 80ms 程度の超短潜時のサッケードが起り得ることを示している。以上の結果をまとめると

- 1) 障害視野でも Gap 効果による反応時間の短縮は観測される。
- 2) 障害視野でも反応時 80-120ms の超短潜時のサッケードは起り得る。
- 3) 障害視野でのサッケードの反応時間の分布は健常視野のように 2 峰性にはならない。

以上の結果は障害視野でのサッケードの誘発機構を考える上で興味深い知見を示している。

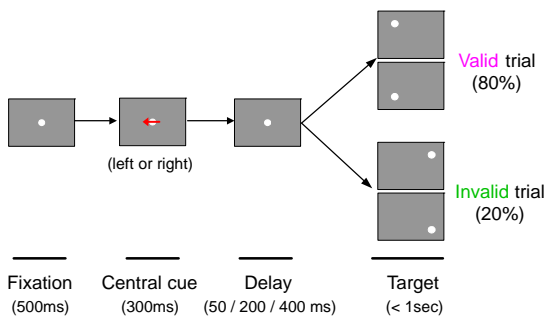
### (v) ボトムアップ的注意の制御



次に障害視野において外的な(exogenous)刺激によって注意が誘導されるようないわゆるボトムアップ型の(反射的な)注意が生じるのかどうかを以下のような手がかり刺激課題で検討した。まず、図13のように注視中に一瞬だけ視野のいずこかに手がかり刺激が呈示されるとその直後(50-100ms)はその部位への注意が促進されるため、その同じ位置に呈示されたターゲットに対するサッケードの反応時間が短縮する(attention capture)が、その後(200ms程度より長い時間)、その場所から注意は移動し、むしろサッケードの反応時間が長くなる(inhibition of return = IOR)という現象が良く知られている。そこでこれら attention capture, IORが健常視野と障害視野でどのようになっているのかを解析すると、図13のように健常視野ではIORが観察されるが、障害視野では attention captureは残存するが、IORは消失していることが2頭のサルで確認された。

以上の結果から、(1) attention captureとIORは独立した機構であること。(2) 一次視覚野の損傷によって attention captureは失われませんがIORは消失するという大変興味深い知見が得られた。この結果は J Cog Neurosci 誌に発表予定である。

(図13) (上) Posner型周辺手がかり課題。(下) 結果。健常視野(左)と障害視野(右)における Same 試行と Different 試行の反応時間の差を SOA を横軸としてプロットした。

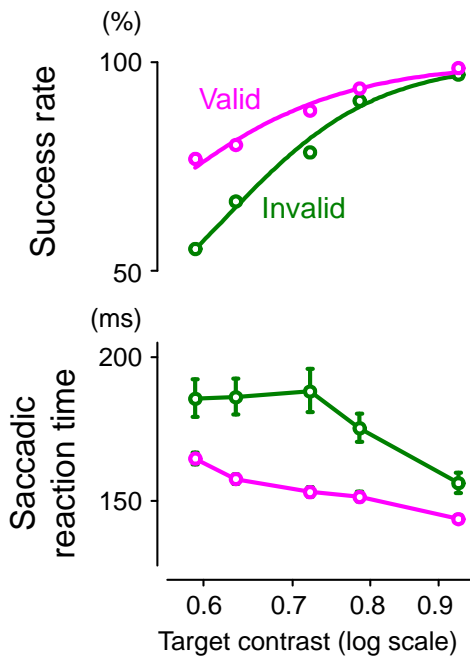


(図14) トップダウン的注意を解析する変更 Posner型手がかり刺激課題。(左) 矢印手がかりによる予告。

サルがこの注視点の手がかりを有効に用いて注意を向けることができれば valid cue trial においては invalid cue trial に比べて正解率が高く、反応時間は短くなることが予想される。このようないわゆる Posner 型の手がかり課題において、ターゲットの明るさを様々に変化させてサッケードの成功率と反応時間を計測したところ、図15のように、成功率はより暗い閾値付近において valid cue 試行で顕著に短く、また反応時間は調べた全ての明るさの範

### (vi) トップダウン的注意の制御

「障害視野(盲視野)にトップダウン的注意を向けることは可能か?」という問題を以下の行動課題で問うてみた。まず、図14のように注視点灯中に注視点の色ないしは、注視点の位置に呈示される矢印の向きで次の遅延時間の後にターゲットが呈示されるのが右視野か左視野であることを予告する。そして 80% の試行ではその手がかりどおりの視野(の2箇所うちのいずれか)にターゲットが呈示される(valid cue trial)。そして残りの 20% はサルを騙すかたちで、反対視野にターゲットが呈示される(invalid cue trial)。そしてもし



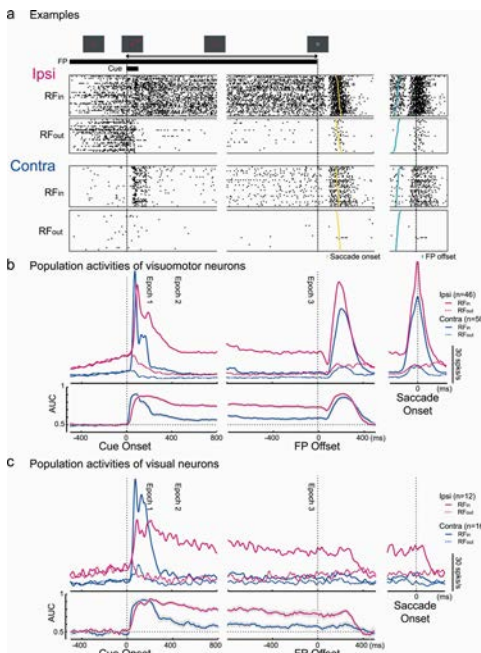
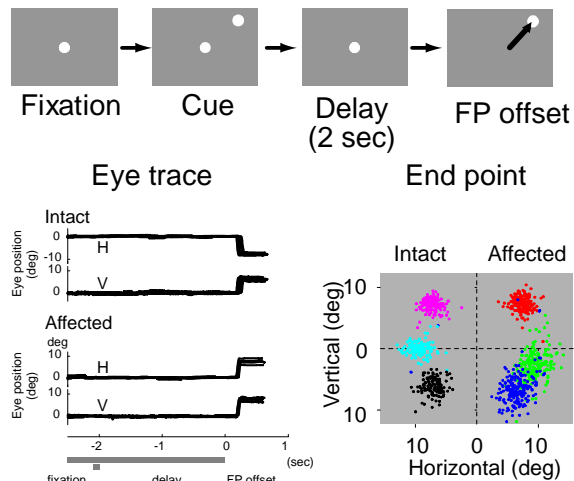
上 (図 15) 図 13 の Posner 型の手がかり刺激試行でのサッケードの成功率と反応時間。横軸はターゲットの明るさ。Valid cue 試行と invalid cue 試行。

右 (図 16) 記憶誘導性サッケード課題 (左) とその成績 (右)。健常視野 (左) 3 箇所、障害視野 (右)。3 箇所への記憶誘導性サッケード課題の終点。

囲で valid cue 試行のほうが短かった。以上の結果はサルは手がかり刺激を用いて障害視野にむけてトップダウン型の注意を向けることができることを示している。

### (vii) 作業記憶について

一般に作業記憶と意識は極めて近い関係にあるとされている。そこで障害視野に呈示された視覚刺激をサルは作業記憶に用いることができるかどうかを調べてみた。サルに科した課題は図 15 のようないわゆる「記憶誘導性サッケード課題」で、注視中に一瞬 (50ms) 点灯した手がかり刺激の場所を 2 秒間記憶して、その後注視点の消灯を GO 信号として記憶していた手がかりの位置にサッケードをするというものである。すると大変興味深いことに、2 頭のサルはいずれも 80%以上の高い成功率で記憶誘導性サッケード課題を遂行することができた。このことはサルの障害視野においては意識と作業記憶の関係が必ずしも緊密な関係にないことを示しており興味深い。

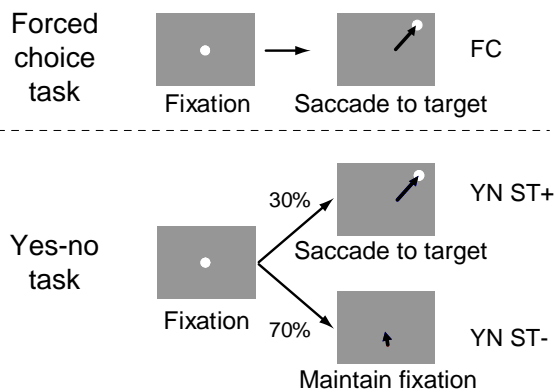


そこで、我々は次のステップとして、このような作業記憶が脳のどのような構造によって担われているのかを明らかにするための第一歩として中脳の上丘から、記憶誘導性サッケード課題を遂行中の単一ニューロン活動記録を行った。

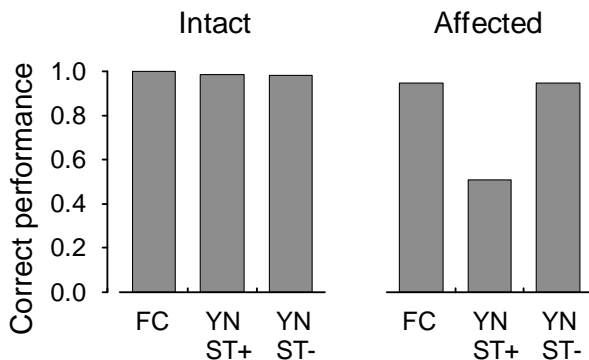
すると図 17 のように、健常側では観察されない遅延期間中の持続的発火活動が障害側で観察されることが明らかになった。このような持続活動は健常なサルでは頭頂連合野や前頭連合野で観察されるが、上丘ではその活動レベルは高くないことが知られている。今回の結果は機能回復の過程で上

(図 17) 記憶誘導性サッケード遂行中の障害側 (ipsi) と健常側 (contra) の visuomotor neuron の単一ニューロン活動 (A) と population average (B) と visual neuron の活動の populatio average (C)。

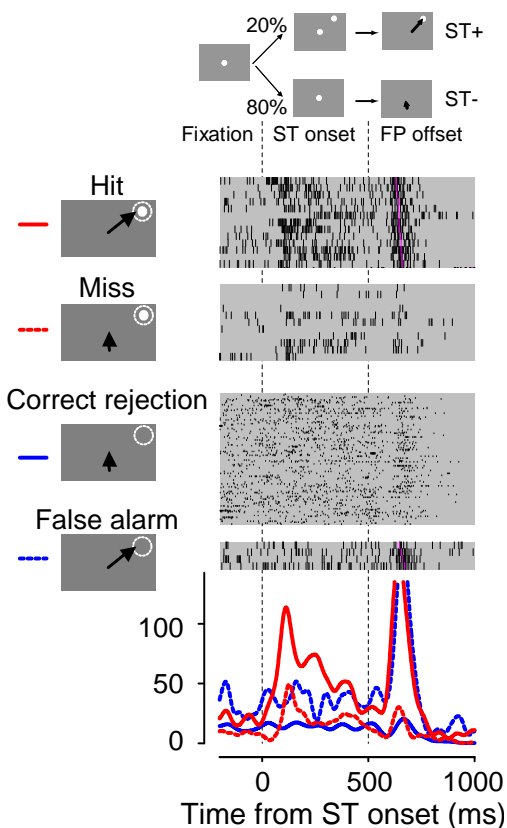
丘が健常な動物の



(図 18) 強制選択 (FC) 課題と Yes-No 課題 (YN)



(図 19) 健常側 (左) と障害側 (右) での FC 課題、ターゲット点灯 (ST+) YN 課題とターゲット無し (ST-) YN 課題の成績。



(図 20) 遅延入り Yes-No 課題遂行中の中脳上丘中間層のニューロン活動。

頭頂連合野や前頭連合野の機能とされるものの一部を担うようになることは大変興味深いとともに、これまでの意識と作業記憶の関係に課する通説に疑問を投げかける結果である。

(viii) 残存する視覚的意識 (visual awareness) とそれに対応する神経活動  
次に障害視野に残存するかもしれない視覚的意識を以下のような課題を用いて検証した。

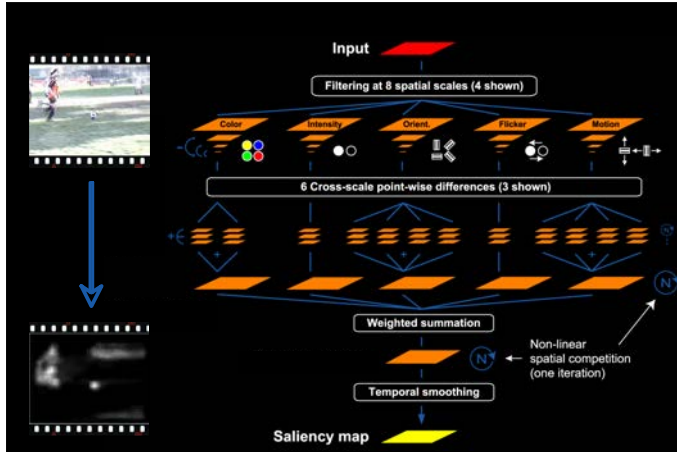
まず図 18 のようにいわゆる強制選択課題 (forced choice=FC) では、注視点の消灯後、必ず視野のどこかに現れる。それに対して別のブロックでは、70%の試行では注視点の消灯後ターゲットは現れない。この場合、サルは注視点の位置で注視を維持しなくてはならない。それに対して残りの 30%の試行では視野の上下2箇所いずれかにターゲットが現れるので、その場合はサックードで眼をその位置に向けることで「見え」を報告させる (Yes-no 課題=YN)。

すると興味深いことに図 19 のように健常視野では FC 条件、YN 条件のターゲット有り、無し条件いずれもほぼ 100%の正解率であったのが、障害視野では FC 及び YN 条件のターゲット無し条件ではいずれも 100%近い成功率であったのが、YN 条件でターゲット有りの場合の成功率が低いことが2頭のサルで確認された。しかし低いながらもゼロではない。以上の結果は、サルの障害視野での visual awareness の能力は低下している。一方で何らかの awareness が残存しており、それによってサルはターゲットが見えていることを一部報告することができる、ということを示している。

次にこのような残存する視覚的意識に対応する神経活動 (neural correlate) を探索するために、上記の Yes-No 課題で 500ms の遅延時間を導入した課題を遂行中の2頭のサルの上丘中間層でニューロン活動を記録した。この課題では 80%の試行ではターゲットは現れず、残り 20%の試行においてのみターゲットが現れる。すると、図 20 のようにターゲットを検出できて報告できた試行 (Hit) では、ターゲットの呈示とともに視覚応答が記録され、それは減衰しながらも遅延時間中持続し、その後注視点の消灯とともに去るがサックードを行うのに先行し

て高頻度発射を示す。それに対してターゲットは同様に出現したにも関わらず、検出できずに報告もできなかった試行(Miss)においてはこのターゲットの点灯にロックした活動ははるかに小さかった。このように上丘中間層ニューロンの視覚応答はサルがターゲットに気づいたか気づかなかったかという visual awareness に顕著な相関を示すニューロン活動であるといえる。

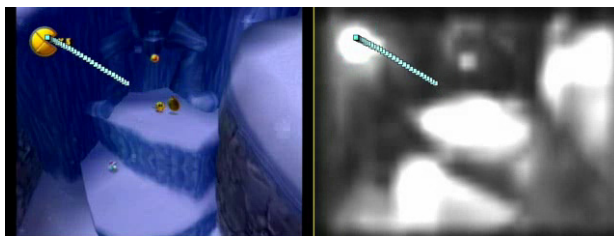
(ix) free viewing 中の自発サッケードについて



(図 21) Itti の surprise model。

これまで「盲視」は、強制選択条件で、被験者がターゲットの位置を定位することを要求された状況で観察されるものとされてきた。我々は free viewing の条件下で被験者が自然に視野内に現れる対象を目の前にした際に、一次視覚野の傷害による障害視野にあるサリエントな刺激に視線が誘導されるのかどうか、ということ free viewing 条件下でのサッケードを解析することで明らかにすることを試みた。

Itti 博士は、図 21 のように視野の様々な視覚刺激を構成する様々な salient な特徴を color, intensity, orientation, flicker, motion などのサブモジュールに一度分解して別々に重み付けをすることで視野全体の視覚環境を”saliency map”として再構成する手法を考案した(Itti & Koch, Nature Rev Neurosci, 2003)。そしてさらにこの saliency model に時間の要素を入れた surprise model を構築し、このような surprise の程度を計算したビデオクリップを free viewing しているヒトの自発サッケードがどの程度“salient”な部位に向かうかを計測することでモデルの検証を行う研究を展開している。そこで我々は Itti 博士と共同研究を行い、図 2 2 の



(図 22) 実験で用いたビデオクリップの一コマ(左)と その中での自発サッケード(連続した丸)、及びモデルによって計算された surprise map。

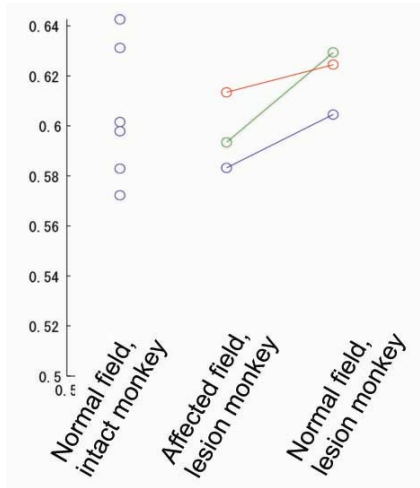
南カリフォルニア大学の Laurenti のように一次視覚野を一側性に損傷したサルに 3 頭にそれぞれ約 60 分のビデオクリップを見せて 1 万回程度の自発サッケードを計測した。そして健常側視野でサルが自発サッケードを向ける対象の saliency の性質と障害側視野で眼を向ける対象の saliency の性質とを比較することで、一次視覚野を介する視覚系と介さない視覚系の情報処理機構をより自然な状態でバイアスなしに検証できるのではないかと考えた。

その結果、驚くことに、障害側へのサッケードは振幅や速度などいくつかの low level の性質は健常側へのサッケードとは異なっていたにも関わらず、自発サッケードのどの程度の部分が salient な対象に向いていたかという saliency index は健常側と障害側とでほとんど変わらないことが明らかになった。つまり、一次視覚野の損傷による障害視野に提示されたサリエントな刺激に対して、強制選択条件でなくても視線が引く付けられていることが明らかになった。そしてそのサリエントと感じ、眼を向けた対象のサリエンシーを構成するモダリティの中では予想通り動きや点滅の寄与が大きかったが、方位(オリエンテーション)の寄与は少なかった。それに対して興味深いことに色の寄与も chance level よりは明らかに高かった。このことは既にいくつかの盲視の患者での研究で報告があるように一次視覚野を迂回する経路によっても何らかの形で色情報が処理されていることを示唆している。

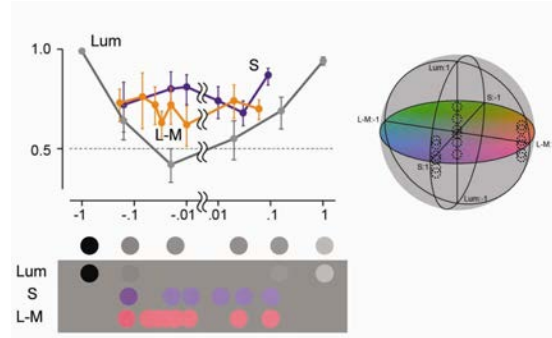


(x) 一次視覚野損傷後の色情報の処理

そこで次に、一次視覚野損傷後の障害視野において色の弁別が可能かどうかを明らかにするため、isoluminant な背景に対する色刺激の弁別テストを行った。特に isoluminancy を厳密に制御するため、何段階かの微妙な違いの刺激を用いて調べた。すると、図 23 のように luminance のみを変えたときには成功率がチャンスレベルとなる点が観察されたが、色刺激に関しては S-cone 刺激も L-M 軸上で isoluminant にした場合もいずれ色の弁別をチャンスレベルより明らかに高い成功率で達成することができた。以上の結果より、(ix)の free viewing 中の自発サッケードの hypothesis-free で網羅的な解析から導出された仮説としての「色弁別の可能性」をよりコントロールされた実験で検証することができた。



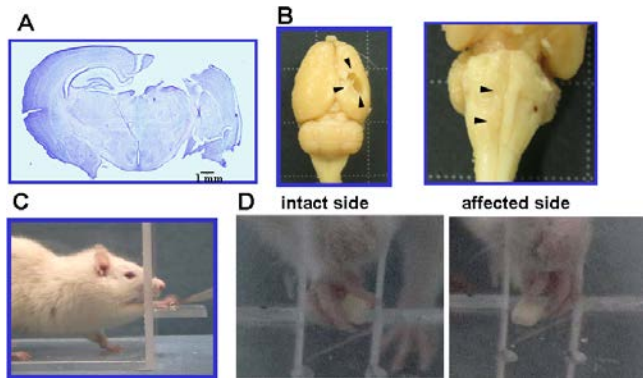
(図 23) 健全なサル 3 頭の 6 半球 (左)、片側一次視覚野障害サル 3 頭の障害視野 (真中) および健全視野 (右) の saliency index



(図 24) isoluminant color 刺激を用いた一次視覚野損傷後の障害視野における色弁別能のテスト。Isoluminant な背景に対して、luminance を系統的に変化させた場合 (Lum)、S-cone 選択的刺激の軸上 (S)、L-M cone 軸上での isoluminant 刺激に対するサッケードの成功率。

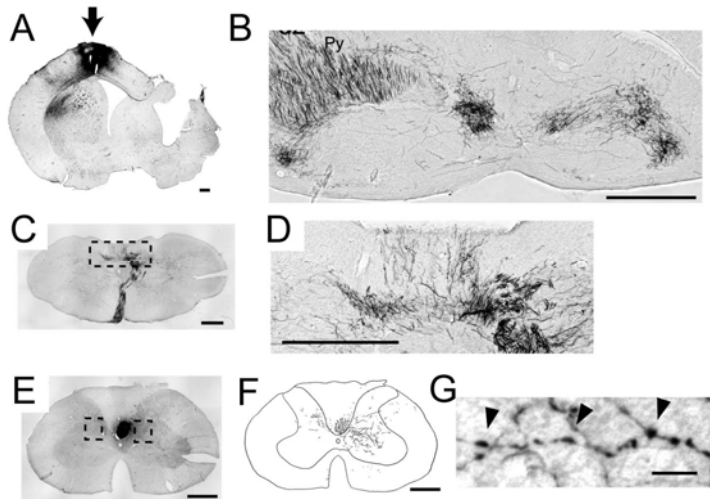
③新たに追加した研究課題

(ii) 幼弱脳の損傷後の大規模神経回路再編

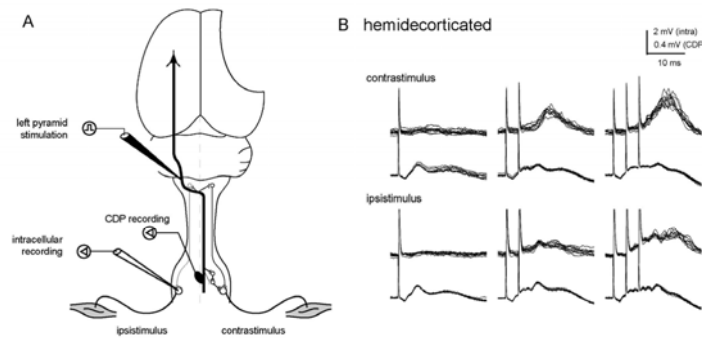


(図 25) A 損傷部位 (冠状断) B. 左: 皮質の損傷、右: 延髄錐体の消失。C. 行動課題。D. 左: 健全側、右: 障害側の運動。

生後 5 日目に麻酔下にて Wistar rat の右側の大脳皮質を可能な限り吸引除去し (図 25A, B)、そのまま育成した。そして 10 週ないしは 14 週目に図 25C のような reach-grasp 課題を訓練したところ、1-2 週間以内に健全側では Hit 率 50% (2 回の動作で 1 回は食べられるという意味) まで成績が向上したのに対して、障害側でもやや指の開きが悪い、手首の回内運動も不十分などの症状はあるが、Hit 率 30% 程度では行動できることが明らかになった。その時点で残存する左側の皮質の感覚運動野を吸引除去すると両手とも動きが一旦ほぼ完全に消失したので、両方の前肢の運動が残存していた左側の皮質によって制御されていることが明らかになった。



(図 26) A. 残存側の感覚運動皮質への BDA 注入。B. 橋核での同側投射 (矢印)。C&D. 後索核での両側投射 (矢印)。E & F. 脊髄への投射。G. 同側脊髄後角での終末ブトン。



(図 27) hemidecortication を施したラットの麻酔下での電気生理実験。残存する延髄錐体を電気刺激した場合 (A)、健全なラットでは観察されないような巨大な oligosynaptic EPSP が同側の四肢筋運動ニューロンで記録される (B)。

ニューロンに影響を与える皮質脊髄路細胞が反対側に投射するものと同一なのか異なるのかを明らかにするために、hemidecortication を施したラットが成熟した段階で両側の頸髄灰白質に異なる蛍光標識されたコレラトキシン B を注入して逆行性標識される皮質脊髄路細胞を残存する側の脳皮質感覚運動野で検索したところ、2重標識される細胞はほとんどなかった。このことは皮質脊髄路細胞の同側投射が hemidecortication によって新たに形成されたことが示唆された。今後はこのような同側投射がどの段階でどのように形成されるかを発達の各段階を調べることで明らかにしたい。

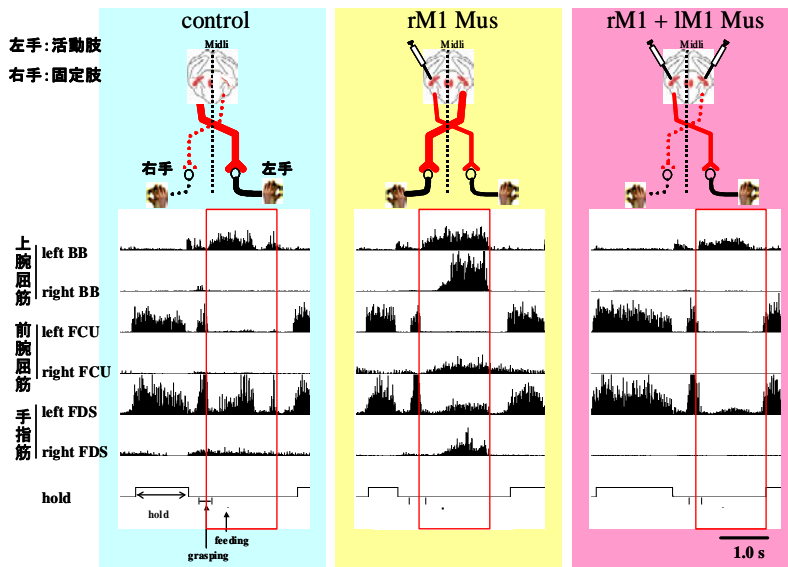
以上の結果の一部は既に

Takahashi M, Vattanajun A, Umeda T, Isa K, Isa T (2009) Large-scale reorganization of corticofugal fibers after neonatal hemidecortication for functional restoration of forelimb movements. *European Journal of Neuroscience*, 30 1878-1887.

として発表済みである。

そこで図 26 のように残存する左の感覚運動野に順行性トレーサーである BDA を注入すると、その下行性投射はたとえば中脳レベルでは同側の上丘や赤核に投射していたのが、反対側の上丘、赤核にも投射、橋核も同側だけでなく反対側にも投射、延髄尾側部では錐体交叉の後、再度交叉して同側の後索核にも投射、さらに脊髄では反対側の後索を下行するものの、頸膨大部では正中を交叉して同側の灰白質にも大量に投射するようになる。実際に図 27 のように麻酔・非動化した状態で左側の延髄錐体を電気刺激すると健全動物では反対側の後角でしか記録されなかった陰性フィールド電位は両側で同様に記録されること、さらに両側の四肢筋運動ニューロンから細胞内記録を行うと、両側で同様な振幅の EPSP が記録されることが明らかになった。以上の結果はこのような幼弱時の脳皮質の片側除去によって残存する脳皮質の感覚運動野は四肢筋の運動の制御に関わる様々な構造へ交叉性の投射を形成し、運動制御に関わることが明らかになった。

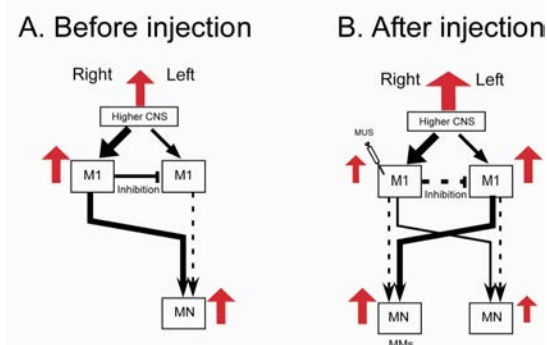
そこでこのように同側の運動ニューロンに



(図 28) サルが左手での到達—把持運動の後、エサを口に運ぶとき(赤枠)の筋活動。左：定常時。中：右 M1 へのムシモル注入による鏡像運動。右：左 M1 へのムシモル注入による鏡像運動の消失。

### (iii) 一次運動野障害後の鏡像運動の生成機構

一次運動野や皮質脊髄路の損傷後、回復初期にはしばしば鏡像運動が観察される。しかし、一般に脳梗塞や脊髄損傷など麻痺の際に観察される鏡像運動の発生機序は不明である。一次運動野由来の運動指令が脊髄レベルで両側性に投射するのか、あるいは反対側の一次運動野の活動が増加した結果反対側の手も動くようになったのか？そこで最初のステップとして、一次運動野へのムシモル



(図 29) 一次運動野障害後の鏡像運動の生成機構。A. 障害前。B. 障害後。

の注入によって一過性に鏡像運動が生じている際に反対側の一次運動野にムシモルを微量注入した結果を解析することで、鏡像運動が反対側の一次運動野の活動を反映しているのかどうかを検討した。その結果、図 28 のように (1) の結果誘発された鏡像運動は反対側一次運動野へのムシモル注入によって完全に消失した。従って図 29 のように一次運動野の損傷後、観察される鏡像運動は障害と同側の一次運動野が半球間の抑制が减弱することによって活動を亢進させた結果を反映していることが示唆された。

### (2) 研究成果の今後期待される効果

皮質脊髄路損傷モデルの研究は、既にヒトに近いサルをモデルとした中枢神経系損傷後の機能回復モデルとして、多くの注目を浴びている。特に PET によって活性化部位を同定し、さらにそこにムシモルを注入することでそれらの部位の機能回復に対する貢献を明確に実証した本研究は臨床分野でのヒトの症例の理解に大きく貢献するものと期待される。既に多くの整形外科や脳外科などの臨床関連分野や理学療法関連学会の特別講演などで講演しており、その効果は表れつつある。さらに今後、今回の CREST 研究によって明らかにされた側坐核の関与を証明することによって例えば深部脳刺激法によって機能回復を促進する方法、また遺伝子発現を調節する技術の導入によってさらなる発展が期待できる。

また、一次視覚野損傷モデルについても、現在は盲視の報告例は決して多くないが、実際には障害視野にサッケードを行うための訓練を行うことが稀だからではないかとも解釈できる。既にドイツでは障害視野に行動を行うことに対して積極的な訓練を行う試みがなされてきており、今後我々のサルを用いた研究はそのような視覚障害者のリハビリテーションのあり方を変えていく可能性がある。一方で今回の研究によって一次視覚野を介する経路と介さない経路の機能を明確にしつつある。これらは今後の視覚生理学、さらには「意識の脳科学」に大きなインパクトを与えることが期待される。

### 3. 2 霊長類を用いた行動実験、PET 脳機能マッピング実験

## (1) 研究実施内容及び成果

### ① 研究のねらい

サル（マカクサル）の脊髄(C5)損傷モデルに、positron emission tomography(PET)を用いた脳機能マッピング実験を適用し、機能回復過程を明らかにすることを目的としている。脊髄(C5)損傷において機能代償にとまなう脳神経活動がどのようなかたちで起きているかを明らかにするために、PETを用いた脳機能マッピングを行う。また、得られた結果をもとに、回復過程に深く関係すると考えられる部位に GABA 受容体のアゴニストである muscimol を注入し、行動課題に対する影響を調べ、機能マッピングで観察された脳の様々な領域の回復過程の特定時期における役割を明らかにすることを目的としている。また、皮質脊髄路切断モデルに加え、大脳皮質第一次運動野損傷モデル個体、大脳皮質第一次運動野損傷モデル個体においても PET を用いた非侵襲的脳機能イメージング解析を行う。第一運動野、第一視覚野を不可逆的に損傷した後に運動機能の回復を示した個体において、把握運動課題、サッケード課題遂行中の脳活動を調べ、損傷領域の機能を代償している脳領域を明らかにする。さらに、一次運動野脳損傷モデル個体については、損傷後のミクログリアの活性化の程度と機能回復との関係についても検討する。

### ② 研究実施方法

#### 1) 脊髄損傷モデルを用いた実験

##### a. 損傷前の計測

把握運動課題遂行中のマカクサルにおいて、PET 法を用いて  $H_2^{15}O$  による血流の計測を行う。精密把握を必要とする把握課題と、握力把握を必要とする把握課題の両方を行い、比較する。さらにコントロールとして、把握を行わない状態での計測も行う。

##### b. 損傷作製

皮質運動関連領域に細胞体を持つ錐体細胞の軸索を頸髄レベルで切断し、不可逆的に破壊する。実験殺後に組織染色を行い損傷の位置および大きさを評価する。

##### c. 運動訓練

脊髄損傷後に、毎日、損傷前の計測時に行ったと同様の把握運動課題を行い、上肢機能の回復を促進させる。

##### d. 損傷後の計測

把握機能の回復後間もない時期である損傷後 1 ヶ月と、回復後の安定期である損傷後 3 ヶ月の時期に、損傷前と同様の PET 計測を行う。計測結果を損傷前と損傷後で比較し、把握課題遂行に関わる脳活動の変化を明らかにする。

#### 2) 大脳皮質第一次運動野損傷モデル動物を用いた実験

##### a. 損傷前の計測

把握運動課題遂行中のマカクサルにおいて、PET 法を用いて  $H_2^{15}O$  による血流と、 $^{18}F$ FDG による糖代謝の計測を行う。精密把握を必要とする把握課題と、握力把握を必要とする把握課題の両方を行い、比較する。さらにコントロールとして、把握を行わない状態での計測も行う。

##### b. 損傷作製

第一次運動野において  $50 \mu A$  以下の電流で皮質内微小刺激を行い、機能地図を細かく調べる。指運動の支配領域を中心に神経毒であるイボテン酸を注入し、皮質を不可逆的に破壊する。実験殺後に組織化学的な検討を行って、損傷の位置および大きさを評価する。

##### c. 運動訓練

イボテンによる第一次運動野損傷後に、毎日 1 時間（週 5 日）、損傷前の計測時に行ったものと同様の把握運動課題を行い、上肢機能の回復を促進させる。また日常生活においても正常側の上肢の使用を制限するため、正常側の上肢を覆うような、先詰まりのそでのついたジャケットを着用させる。

#### d. 損傷後の計測

把握機能の回復後間もない時期である損傷後 1 ヶ月と、回復後の安定期である損傷後 3 ヶ月の時期に、損傷前と同様の計測を行う。計測結果を損傷前と損傷後で比較し、把握課題遂行に関わる脳活動の変化を明らかにする。

### 3) 大脳皮質第一次視覚野損傷モデル動物を用いた実験

#### a. 損傷前の計測

サッケード運動課題遂行中のマカクサルにおいて、PET 法を用いて  $H_2^{15}O$  による血流と、 $^{18}F$ FDG による糖代謝の計測を行う。サッケードする回数の異なる課題を行わせそれぞれを比較する。さらにコントロールとして、サッケードを行わない凝視状態での計測も行う。

#### b. 損傷作製

第一次視覚野を吸引法で破壊する。実験殺後に組織化学的な検討を行って、損傷の位置および大きさを評価する。

#### c. 運動訓練

第一次運動野損傷後に、毎日（週 5 日）、損傷前の計測時に行ったものと同様のサッケード運動課題を行い、視覚機能の回復を促進させる。

#### d. 損傷後の計測

サッケードする回数が異なる課題(第 1 課題)と健常側と損傷側へのサッケードする回数の割合が異なる課題(第 2 課題)の 2 つを用いて、視覚機能の回復後に損傷前と同様の PET 計測を行う。計測結果を損傷前と損傷後、また、損傷側と非損傷側で比較し、サッケード課題遂行に関わる脳活動の変化を明らかにする。

### ③ 研究成果

#### (i) 脊髄損傷モデルを用いた実験

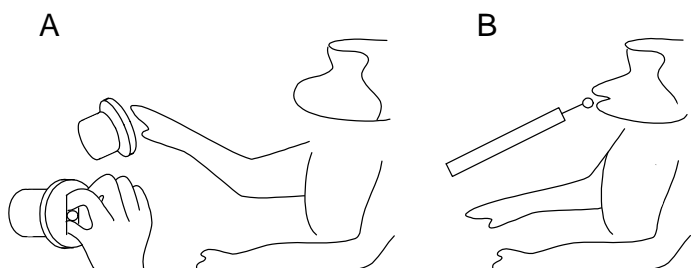
##### a. 損傷前における到達一把持運動制御に関わる神経メカニズムの検討

到達一把持運動制御に関わる神経メカニズムを理解するためには、それぞれの領域のニューロンが如何に貢献しているか明らかにすることが重要である。一般的には、一次視覚野から始まり、腹側経路 (VIP-PMv) と背側経路 (LIP-PMd) を経由するものとされ、腹側経路は把持運動に、背側経路は到達運動に関わり、最終的に一次運動野 (M1) を駆動するといわれている。サルを用いた研究では到達一把持運動関連ニューロンが一次運動野、運動前野、頭頂葉、小脳からそれぞれ記録され、貢献の仕方が議論されてきた。しかしながら、上記の研究はそれぞれの領域の特異的な役割を知るために、サルに行わせるタスクとしては、複雑あるいは不自然なものも見受けられる。また、これらのそれぞれの領域の相対的な貢献度は、単一ニューロン記録の研究では不明な点が多い。そこで、まず、到達

一把持運動に関わる神経回路網を全脳レベルで検討することにした。

サルには prehension task (片手を拘束し、もう片方の手で、芋に手を伸ばし、それを精密把持し、その芋を食べる；図 30A) と control task (両手を拘束し、口元にきた芋を食べる；図 30B) を行わせ、prehension task 中の血流分布から control task 中の血流分布を引く

ことにより到達一把持運動関連領域を求めた。図 31 は 3 頭のサルそれぞれの到達一把持運動関連領域を示した図である。3 頭で共通して、運動の対側の一次・二次視覚野 (V1/V2)、頭頂間溝の全域 (PO、MIP、VIP、LIP、AIP)、一次運動野 (M1)、背側運動前野 (PMd)、一次感覚野 (S1) で活動が観られた。皮質下では、対側の視床枕、同側の小脳核で活動が観られた。また、Monkey H と K で腹側運動前野においても活動が見られた。Monkey K で



(図 30) 到達一把持運動に係る神経回路同定のための prehension 課題 (A) とそのコントロール課題 (B)

は補足運動野においても活動が観られた。これら 3 頭の共通性を見出すために、マカクサル template MRI を作成し、その template MRI にそれぞれの PET 画像をあわせて再計算した (図 32、図 33)。その結果から、3 頭で共通する到達一把持運動関連領域は運動の対側の V1/V2、PO、MIP、VIP、LIP、M1、PMd、S1 にあることが明らかになった。腹側経路 (VIP-PMv) の活動は背側経路 (LIP-PMd) に比べて低く、皮質下では、対側の視床枕、同側の小脳核で活動が観られた (図 33)。到達一把持運動関連領域は prehension task (図 30A) と control task (図 30B) を行わせ、prehension task 中の血流分布から control task 中の血流分布を引くことにより求めた。この結果、芋を食べることにより生じる M1/S1 顔や口領域の活動は観られず、M1/S1 手腕領域の活動のみが得られた。このことから、この task の組み立てが芋を食べることを除去でき、到達一把持運動関連領域を得るのに妥当な方法であることを示している。これまで、視覚運動変換過程は、一次視覚野から始まり、腹側経路 (VIP-PMv) と背側経路 (LIP-PMd) を経由するものがあるとされ、腹側経路は把持運動に、背側経路は到達運動に関わり、最終的に一次運動野 (M1) を駆動するといわれている。しかしながら、本研究で用いた自然な一連の到達一把持運動では、把持運動に関わるといわれている VIP-PMv の活動は到達運動に関わるといわれている LIP-PMd に比べて低く、このような、単純な形をしたものを把持する場合には VIP-PMv の貢献度は LIP-PMd に比べて低いことが考えられた。

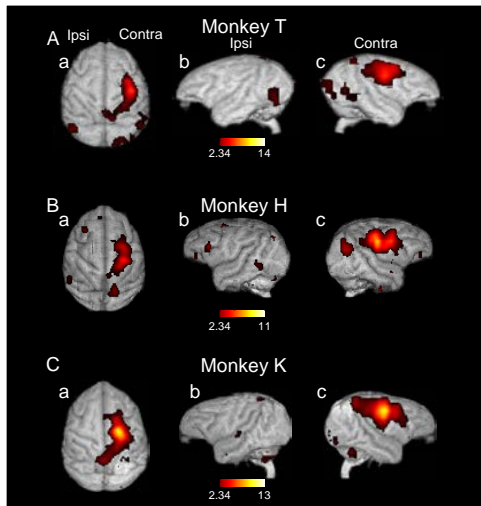


図 31 到達一把持運動関連領域 (脳表)

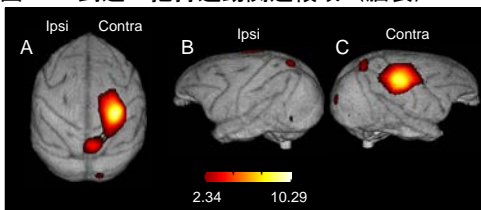


図 32 3 頭で共通する到達一把持運動関連領域 (脳表)

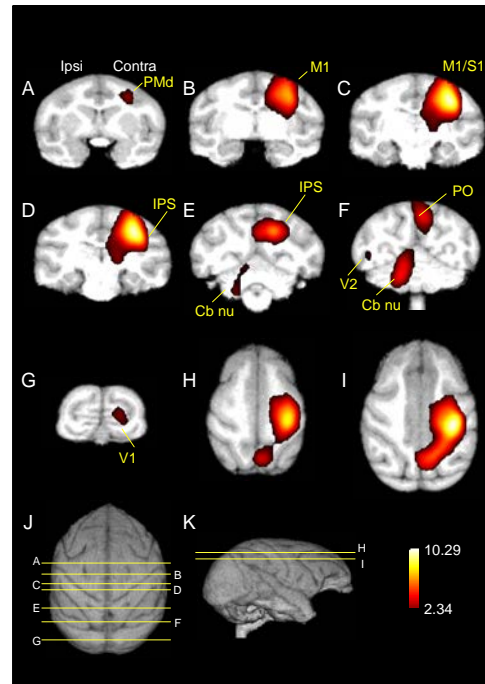


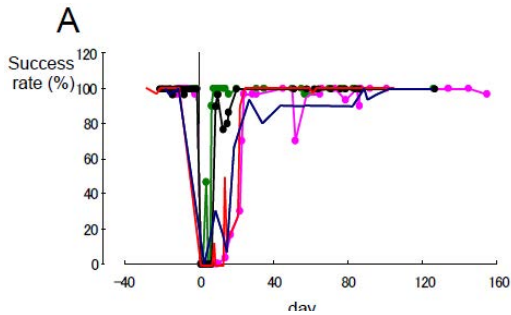
図 33 3 頭で共通する到達一把持運動関連領域 (皮質下領域)

上記の結果は

Nishimura Y, Onoe T, Morichika Y, Tsukada H, Isa T (2007) Activation of parieto-frontal stream during reaching and grasping studied by positron emission tomography in monkeys. *Neuroscience Research*, 59: 243-250.

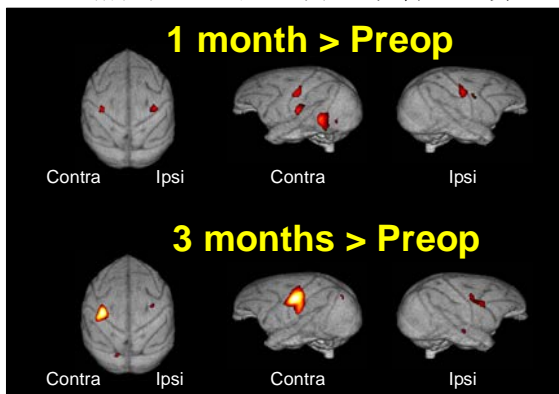
として既に報告済みである。

b. 機能回復過程での大脳皮質レベルでの活動の変化とその機能回復への貢献



(図 34) PET 及びムシモルの注入実験で用いた 5 頭のサルの精密把持運動の回復曲線。早いサルで 2-3 週間。遅いサルでも 1-2 か月以内にほぼ 100% 近くまで成功率が回復している。

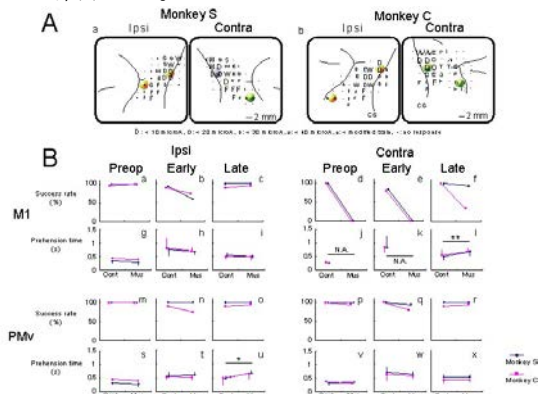
しているかを検討するために、GABA 受容体のアゴニストである muscimol を微量局所投与することによる、可逆的な局所不活性化実験を行った。上記のように CST 損傷後の機能回復過程で活動の増加が観察された (1) 反対側一次運動野(co-M1) 手指領域、(2) 同側 M1(ip-M1) 手指領域、(3) 反対側運動前野腹側部(co-PMv)、(4) 同側運動前野腹側部(ip-PMv) に GABA<sub>A</sub> 受容体のアゴニストであるムシモルを注入して局所の機能をブロックし、回復してきた精密把持運動に対する影響を 2 頭のサルで解析した。



(図 35) CST 損傷サルの機能回復過程における把握行動タスク遂行時の脳活動。3 頭の機能イメージングの結果をアカゲザルの標準脳を使って SPM 解析した。

次に、機能回復に関係している脳領域を特定するために、この CST 損傷モデル (図 34) を用いて PET の H<sub>2</sub><sup>15</sup>O を用いた脳血流測定法による脳機能イメージングを 3 頭のサルで行った。手の運動の回復がまだ完全ではない術後 1 ヶ月における測定では、両側の一次運動野の活動の増大が認められたが、完全に回復した術後 3 ヶ月では、切断の反体側における一次運動野と両側の腹側運動野の活動の増大が認められた。したがって、これらの領域が CST 損傷後の機能回復に貢献している可能性が示唆された (図 35)。

さらに、脳機能イメージングで明らかになった領域が、どの程度、手の運動の機能回復に関与



(図 36) A. 皮質内微小電流刺激によるマッピングとムシモル注入部位。B. 同側、反対側 M1, PMv に対するムシモル注入の効果。成功率と把持時間に対する影響。

まず、両側の一次運動野を運動前野腹側部を皮質内微小電流刺激法によってマッピングし、対部位局在を明らかにし (図 36A)、その上で co-M1 の手指領域に濃度 5 $\mu$ g/ $\mu$ l のムシモルを 0.8 ないしは 1.5 $\mu$ l 注入すると、手術前でも手指の巧緻運動は著しく障害されたが、回復初期においてはその効果は一層顕著であった。このことはこの時期の回復は co-M1 の活動に非常に強く依存していることを示している。しかし興味深いことに回復安定期の注入の効果は手術前、回復初期より弱かった。このことは PET の結果に見られたように回復安定期には co-M1 の活動領域の増大と両側の PMv への活動増加の広がりが出ており、注入されたムシモルではこれらの領域の一部だけが機能ブロックされたのではないかと考えられる (図 36B)。

一方、ip-M1 への注入であるが、手術前は 5.0 $\mu$ l を注入しても全く効果は観察されなかった。しかし、回復初期では、回復してきた精密把持運動が一部障害を受けた。そしてこのような効果は回復安定期には消失していた。このように ip-M1 は回復初期に一過性に活動が増

大し、機能回復に貢献していることが明らかになった。次に co-PMv については、実験を行った2頭のサルのうち1頭で回復初期に効果が観察されたが、個体間で差が観察された。そして ip-PMv への注入は、回復安定期に運動時間の遅延というかたちで再現性のある結果が観察された。以上の結果から回復初期においては両側一次運動野の活動、回復安定期においては反対側一次運動野の活動と同側の運動前野の活動といういずれも PET で観察された活動の増加が実際に機能回復に寄与していることを示すことができた。

上記の結果は既に

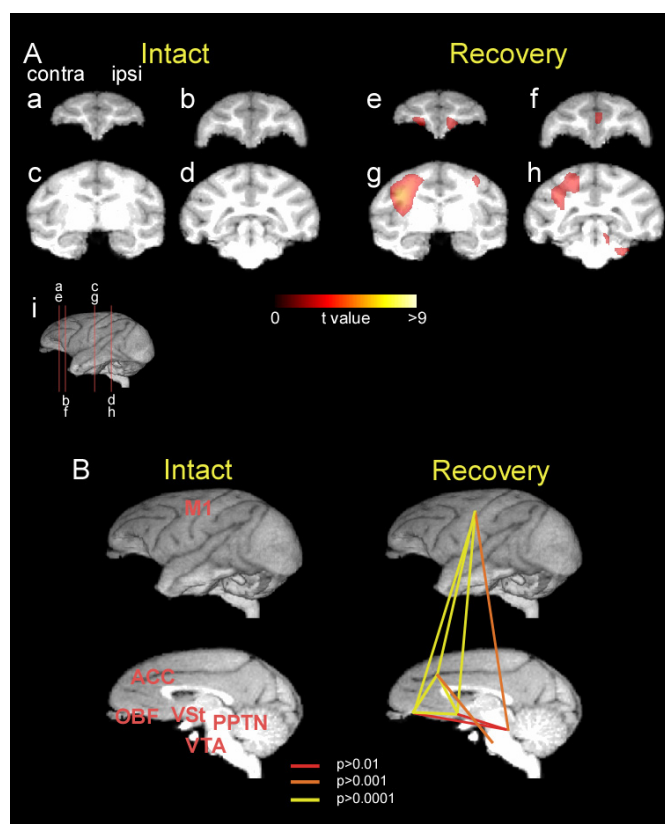
Nishimura Y, Onoe T, Morichika Y, Perfiliev S, Tsukada H, Isa T (2007) Time-dependent central compensatory mechanism of finger dexterity after spinal-cord injury. *Science*, 318: 1150-1155.

として報告済みである。

### c. 機能回復過程での側坐核など大脳辺縁系の活動増加と一次運動野との機能相関

臨床現場では脊髄損傷や脳卒中後にうつ症状を発症する例がしばしば見られ、それが運動の機能回復を遅らせている可能性が示唆されているが、それを支える神経メカニズムについては明らかになっていない。そこで、運動機能回復とモチベーションの関係を明らかにするために、神経活動の相関解析を行うことで大脳辺縁系と一次運動野間の機能的神経結合の変化を損傷前後で比較した。すると図 37 のように機能回復中には、一次運動野、側坐核の神経活動が高まり、更に、大脳辺縁系内の神経核同士、大脳辺縁系と一次運動野間の機能的な相関が強化されていた。このことは、モチベーションが運動の機能回復を支える要因となっていることを示唆していること、さらには、機能回復時の運動学習において強化学習の神経回路が重要な役割を果たしていることを示唆していると考えられる。

エラー!



(図 37) CST 損傷サルの機能回復過程における A) 側坐核との機能的神経結合、B) 一次運動野-大脳辺縁系間の機能的神経結合。3頭の機能イメージングの結果をアカゲザルの標準脳を使って ROI 解析した。



## (ii) 大脳皮質第一次運動野損傷モデルを用いた実験

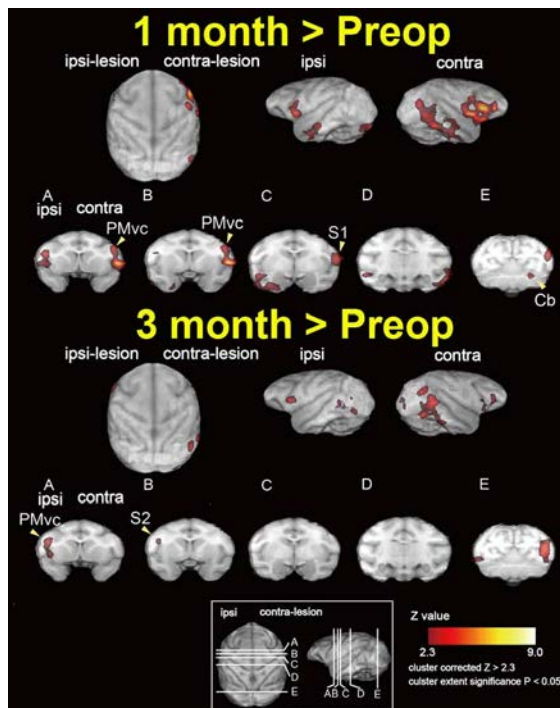
大脳皮質第一次運動野損傷後の脳活動変化を明らかにするために、 $H_2^{15}O$ を用いた脳血流測定法による脳機能イメージングを、2頭のアカゲザルで行った。損傷前は精密把持の遂行に伴って、使用した手と反対側半球の第一次運動野と頭頂葉前方部、および使用手と同側半球の小脳など、これまで運動との関連が知られていた脳領域に活動が見られた。その後イボテン酸を用いて第一次運動野指領域の損傷を作製した後、把握運動訓練を用いた上肢運動訓練を行った。損傷後約1ヶ月の訓練によって、精密把持を含む手指巧緻動作の回復が見られた。動作の回復の詳細は、肥後グループの報告に記載している。

手指の運動機能回復後に、再び $H_2^{15}O$ を用いた脳血流測定法による脳機能イメージングを行った。運動機能回復直後（第一次運動野損傷後1ヶ月）では、第一次運動野損傷以前と比較して、両側半球の運動前野腹側部に活動の上昇が見られた（図38上）。体性感覚野（S1, S2）や前頭連合野（area12, 46v）など、運動前野腹側部と結合をもつ皮質領域においても活動の上昇がみられた。

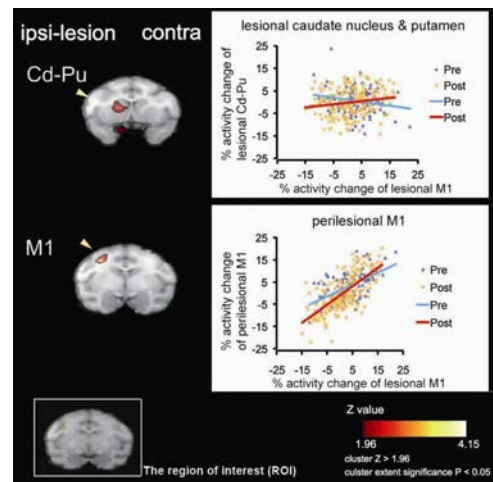
回復後数ヶ月経過した時期（第一次運動野損傷後3ヶ月）には、使用手と反対半球（損傷した第一次運動野と同側半球）の運動前野腹側部、および運動前野腹側部と結合をもつ体性感覚野（S2）で、損傷前と比べて活動の上昇が見られた（図38下）。

以上の結果から、第一次運動野損傷後の回復過程において、運動前野腹側部を含む経路で機能的代償が生じた可能性が考えられる。さらに両半球の運動前野腹側部の活動パターンが時期に応じて変化したことから、それぞれの半球が寄与する程度が、回復の時期に依存して変化した可能性が示唆された。

損傷された第一次運動野にROIを設定し、PPI (psychophysiological interactions) 解析を行ったところ、新線条体（尾状核、比較）と損傷周辺領域では、損傷後に相関の傾きが上昇することが明らかになった（図39）。



(図38) 大脳皮質第一次運動野損傷サルの運動機能回復過程における脳活動変化。機能回復時には、運動前野腹側部の活動が上昇した。

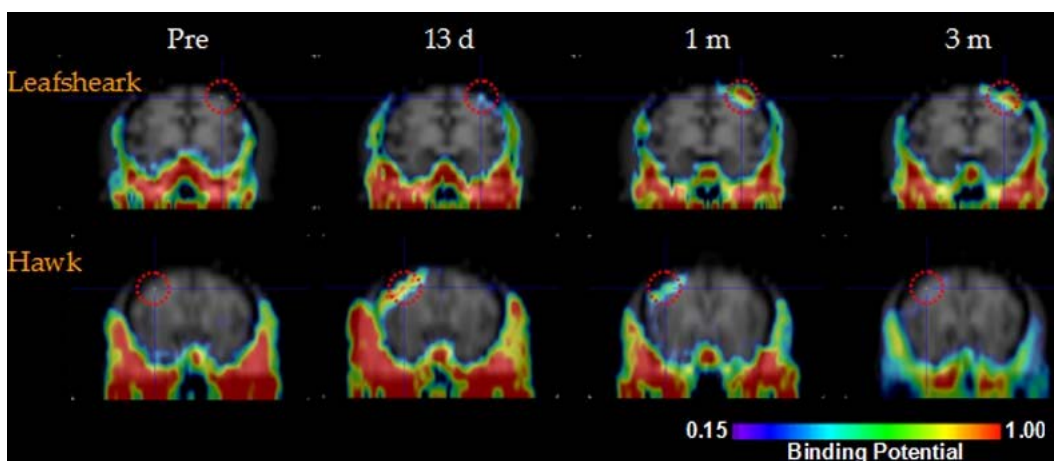


(図39) 損傷された第一次運動野にROIを設定したPPI (psychophysiological interactions) 解析の結果。機能回復後には新線条体（尾状核、比較）と損傷周辺領域の寄与が上昇することを示す結果が得られた。

このことから、運動前野腹側部に加えて、新線条体や損傷周辺領域も第一次運動野損傷後の運動機能回復に寄与している可能性が考えられる。今後 GABA 受容体のアゴニストであるムシモール投与による不活性化実験を行い、回復後にそれぞれの領域がどの程度寄与しているのかを明らかにしていく。

ヒトの脳損傷患者を用いた研究でも運動前野による上肢機能の代償が報告されている (Johansen-Berg et al. 2002)。本研究成果はモデル動物を用いて第一次運動野に局限した損傷を作製した実験系でも同様の代償的な神経活動変化が生じていることを示した顕著な例である。今後この系を用いて、回復の遺伝子基盤の解明や薬物投与が機能回復に与える効果の検証が進むと考えられる。

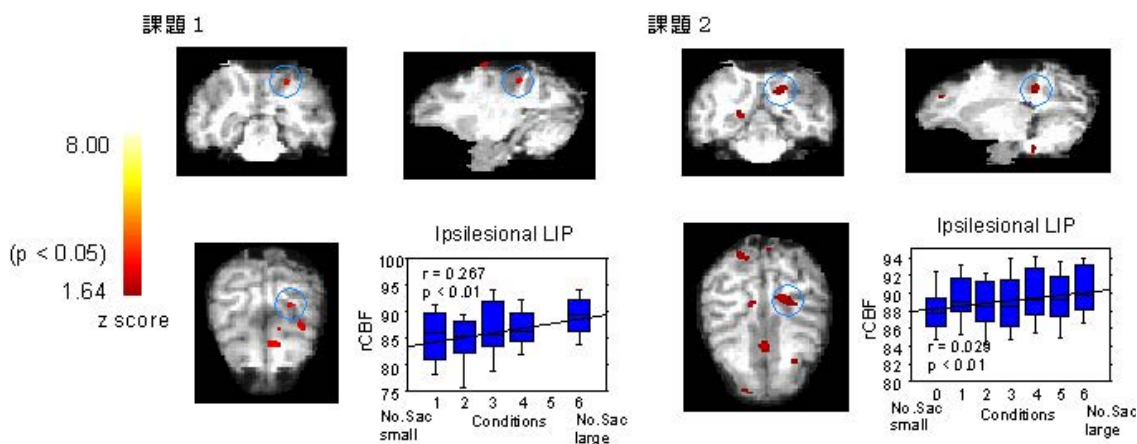
さらに脳損傷後のミクログリアの活性化の程度を調べるため、第一次運動野損傷前後で  $^{11}\text{C}$ -PK11195 を用いた PET イメージングを行った (図 40)。その結果、損傷後数週間から数ヶ月の間に損傷領域において PK11195 結合の上昇がみられた。サルの脳で、脳損傷後の機能回復時におけるミクログリアの活性化の程度を経時的に評価する実験系を確立出来たことは、脳機能回復に対するミクログリアの役割を検証する上で大きな進歩であると考えている。



(図 40) 第一次運動野損傷後における、 $^{11}\text{C}$ -PK11195 による PET イメージングの結果。2 頭のアカゲザルの結果を並べて示す。損傷後数週間から数カ月にかけて、損傷領域における PK11195 結合の上昇がみられた。

### (iii) 大脳皮質第一次視覚野損傷モデルを用いた実験

片側の第一次視覚野除去後のサッケードの機能回復に関係する脳内部位を特定するために、このうちの 1 頭に、2 種類の視覚誘導性サッケード課題を訓練し、第一次視覚野損傷後のサッケード関連領域を求めた。第 1 課題においては、健常側へのサッケードと損傷側へのサッケードの回数比を固定した上で全体のサッケード回数を段階的に変化させ、第 2 課題においては、全体のサッケード回数を固定した上で、健常側へのサッケードと損傷側へのサッケードの回数比を段階的に変化させた。その結果、両課題において、損傷側の外側頭頂間野(LIP)に課題条件に関連したサッケードに関連する活動が見出された (図 41)。LIP は上丘から視床枕(pulvinar)を介した投射を受けており、今回の結果は、第一次視覚野損傷後のサッケードの機能回復において、皮質下から LIP へと至る経路が重要な役割を果たしていることを示唆している。また、第 1 課題では両側の頭頂部領域(PE)で、第 2 課題では両側の上側頭溝周囲皮質(STS)で、それぞれサッケード関連活動が観察され、これらの領域が課題特異的にサッケードの機能回復に寄与していることが考えられる。



(図 41) 両視覚誘導性サッケード課題において、損傷側 LIP でサッケードに関連した活動が見られた。課題 1 および課題 2: サッケード数に相関して活動が変化した脳内部位とそれぞれの課題における条件毎の損傷側 LIP 部位血流量のグラフ。

(2) 研究成果の今後期待される効果

3つの損傷モデル（脊髄損傷モデル、一次運動野損傷モデル、一次視覚野損傷モデル）について、機能マッピングで観察された脳の様々な領域、回復過程の特定時期における役割が、それぞれのモデルで特異的な回復のメカニズムによるのか、または、モデル間で共通する回復のメカニズムが存在するのかを明らかにする。臨床におけるリハビリテーションの現場で機能イメージング法を活用し、エビデンスに基づいた戦略的リハビリテーションへと導く有用な手段となることが期待される。

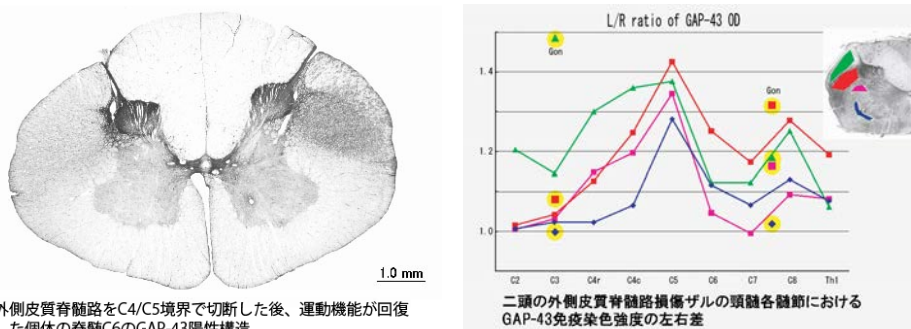
3. 3 脊髄内のGAP-43免疫陽性構造の分布とキャラクターゼーション  
(京都大学霊長類研究所 大石グループ)

(i) 皮質脊髄路損傷後の脊髄における GAP-43 の発現

(1) 研究実施内容及び成果

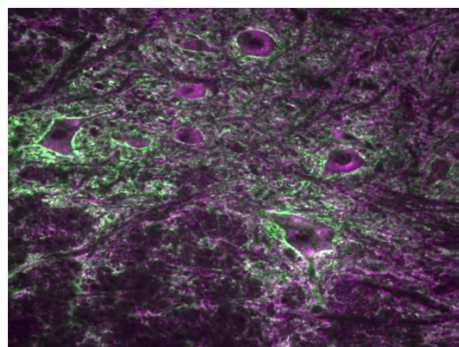
免疫組織化学的手法を用いて、皮質脊髄路損傷を作成したサルおよび正常なサルの脊髄における GAP-43（代表的な成長関連タンパクで、神経回路再構成のマーカー分子）陽性構造の局在と、それがどの細胞の軸索および終末であるかの同定を行った。

皮質脊髄路（およびその外側の脊髄小脳路）を C4,C5 髄節間で切断し、損傷後 4 ヶ月（運動機能回復後 3.5 ヶ月）、損傷後 3 ヶ月（回復後 1 ヶ月）の個体の、頸髄各髄節で GAP-43 免疫陽性構造を観察したところ、図 42 のように主に損傷側で免疫陽性構造が増加していた。免疫陽性強度の左右差が最大であったのは損傷部位近傍で、左右差が顕著な部位は、側索背外側部、背内側部であった。損傷部から吻側方向、尾側方向いずれに離れていっても免疫染色強度の左右差は小さくなったが、皮質脊髄路に関しては尾側では左右差が大きく保たれていた。それに対し、脊髄小脳路では吻側での左右差が大きく保たれていた。



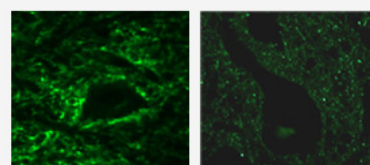
(図 42) 外側皮質脊髄路をC4/C5境界で切断した後、運動機能が回復した個体の脊髄C6のGAP-43陽性構造

このような免疫陽性構造の大部分は髄節内を横に走る線維であった。GAP-43 は正常時にはニューロン特異的に発現するが、損傷後はグリア細胞に発現するという報告もあるため、この線維がニューロンの軸索であるか、あるいはアストロサイトやミクログリアの突起であるかを確認した。GAP-43 とニューロン特異的のエノラーゼ (NSE、ニューロン一般のマーカー分子)、グリア線維性酸性タンパク (GFAP、アストロサイトのマーカー分子)、カルシウム結合タンパク Iba1 (ミクログリアのマーカー分子) との二重染色を行った結果、GAP-43 陽性構造は、アストロサイトやミクログリアの突起ではなく、神経細胞の軸索であることが明らかになった。



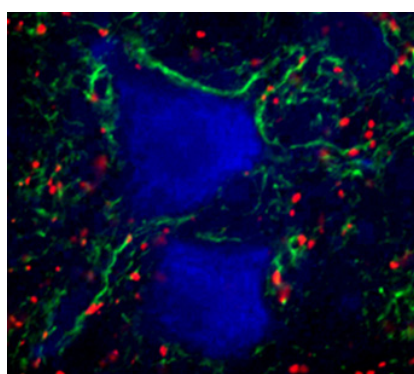
皮質脊髄路損傷個体の第IX層の運動ニューロンの二重染色結果。GAP-43(緑)はNSE(マゼンタ)陽性構造に発現していた。

また、皮質脊髄路を損傷したのち、運動機能が回復したサルと、損傷のないサルの頸髄における GAP-43 陽性構造を比較したところ、特に前角の第 IX 層に大きな差があった。損傷個体では運動ニューロンの周囲に強い GAP-43 発現が見られたのに対し、非損傷対照個体では運動ニューロン周囲の GAP-43 発現が非常に弱かった。損傷個体の運動ニューロン周囲の GAP-43 の高発現は、損傷あるいは機能回復に関わっていると考えられる。

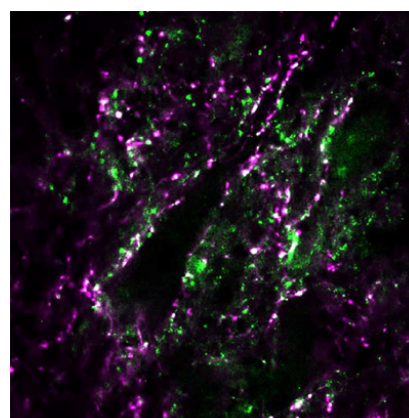


皮質脊髄路損傷個体(左)は非損傷個体(右)よりも運動ニューロン周囲のGAP-43陽性構造の免疫陽性強度が高かった。

そこで、この運動ニューロン周囲の GAP-43 免疫陽性構造がどのような神経細胞の線維、終末であるかを検討した。まず、非損傷ザルで確認したところ、グルタミン酸トランスポーター1 (vGluT1)、カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II $\alpha$ サブユニット (CaMKII $\alpha$ )、セロトニン (5HT) は GAP-43 免疫陽性構造に共存していた。それに対し、グルタミン酸トランスポーター2 (vGluT2)、GABA トランスポーター (vGAT) はほとんど共存が認められなかった。この結果は、皮質脊髄路損傷ザルでも定性的には同様であった。運動ニューロン周囲にある GAP-43 陽性構造は興奮性ニューロンの軸索、神経終末とセロトニン性ニューロンの軸索、神経終末であることがわかった。(図 43)



第IX層の運動ニューロン(青)周囲のvGluT1陽性終末(赤)を有するGAP-43陽性構造(緑)。

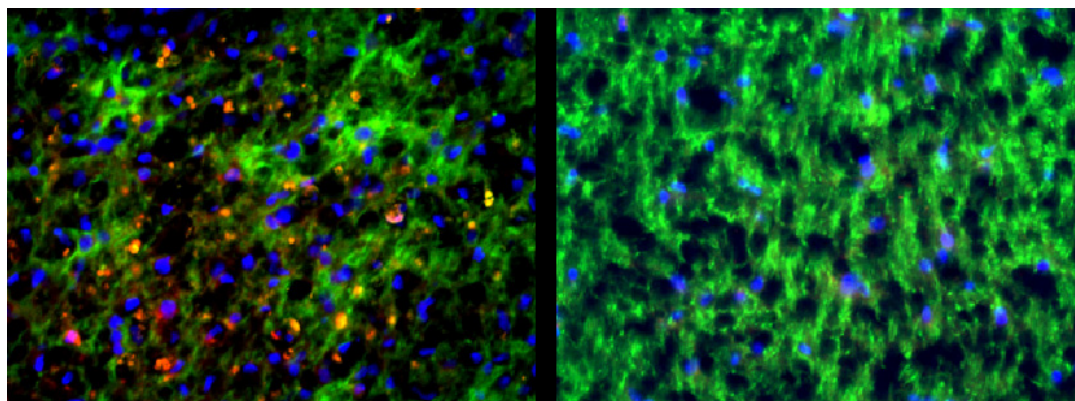


GAP-43陽性構造(緑)の一部はセロトニン(マゼンタ)を含有していた。

(図 43)

皮質脊髄路損傷ザルにおける脊髄軸索再構成を調べるため、免疫組織化学的手法で、皮質脊髄路損傷ザル及び非損傷ザルの脊髄側索における GAP-43、アセチルコリントランスポーター(vAChT)およびカルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CAMK-II)免疫陽性線維、終末を比較検討した。非損傷対照ザルでは縦走する軸索での vAChT 発現が弱かった。それに対し、皮質脊髄路切断ザルの健常側の外側皮質脊髄路の GAP-43 陽性構造の一部が vAChT

hT を強く発現していた。切断側外側皮質脊髓路領域や灰白質にはほとんど vAChT 陽性構造はなかった。また、皮質脊髓路切断ザルの健常側の外側皮質脊髓路や脊髓小脳路で vAChT は CAMK-II と共存していた。この結果から、損傷後の機能代償には、皮質脊髓路ニューロンにアセチルコリンが共発現することが関与している可能性が示唆された。(図 44)



(図 44) 皮質脊髓路損傷ザルの健常側の外側皮質脊髓路（左）では、縦走するGAP-43陽性軸索がアセチルコリントランスポーター（赤）を発現していた。損傷側（右）は縦走するGAP-43陽性軸索が存在せず、アセチルコリントランスポーターも発現していなかった。

## (2) 研究成果の今後期待される効果

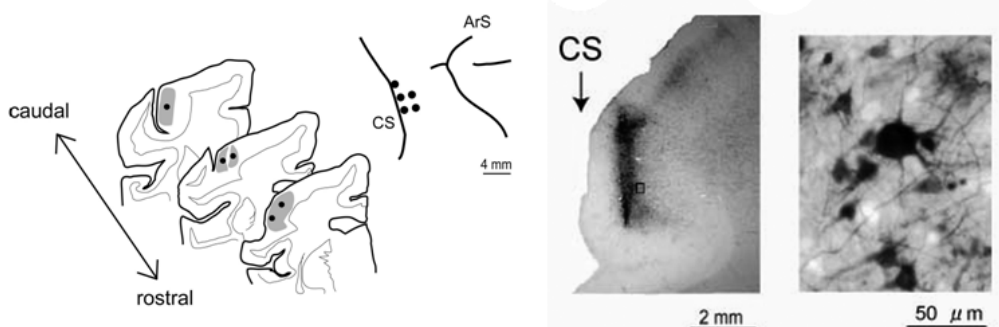
皮質脊髓路損傷後に生じる麻痺からの運動機能回復個体でアセチルコリン系が賦活されていることが明らかになった。これが単なる損傷の結果か、運動機能回復の結果か、あるいは原因かを明らかにし、一連の機能回復の脊髓レベルでのメカニズムを追究することにより、脊髓損傷からの機能回復促進に寄与することが期待できる。

### (ii) 皮質脊髓路損傷後長期にわたる神経回路の再編成機構—大脳皮質手指領域の頸髄レベルでの投射様式の定量的解析

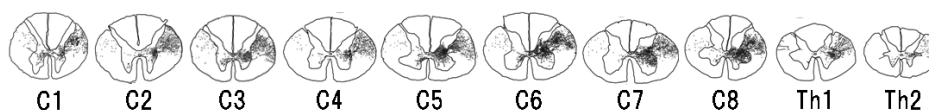
#### (1) 研究実施内容及び成果

外側皮質脊髓路損傷後に起きる麻痺から、訓練によって運動機能が回復する機構としては、大脳皮質内での線維連絡や伝達効率に変化し、皮質皮質間ネットワークが変化することによって達成される代償と、大脳皮質からの下行路内、特に脊髓レベルでの神経回路の構造と機能の変化によって達成される代償とが想定できる。本細目では、後者を検討するために、大脳皮質の局所に分解能のよい順行性トレーサーであるビオチン化デキストランアミン(BDA)を微量注入し、脊髓内で標識される下行性の軸索、その側枝の走行、終末ボタンの分布などを、各髄節において定量的に検討した。

これまでも変性法やトレーサー法による皮質脊髓路の研究は数多くなされてきたが、広範囲の一次運動野に起始するものを観察していたり、頸膨大のみに注目していたりした。しかし、皮質脊髓路の軸索は、頸膨大よりも吻側で分枝し、灰白質に進入することが知られている。そこで我々は、まず非損傷のサルにおいて一次運動野の手指の運動を支配する領域に BDA を微量注入し、標識された軸索および終末ボタンの分布を頸髄の全髄節および上部胸髄で定量的に検討した (図 45)。



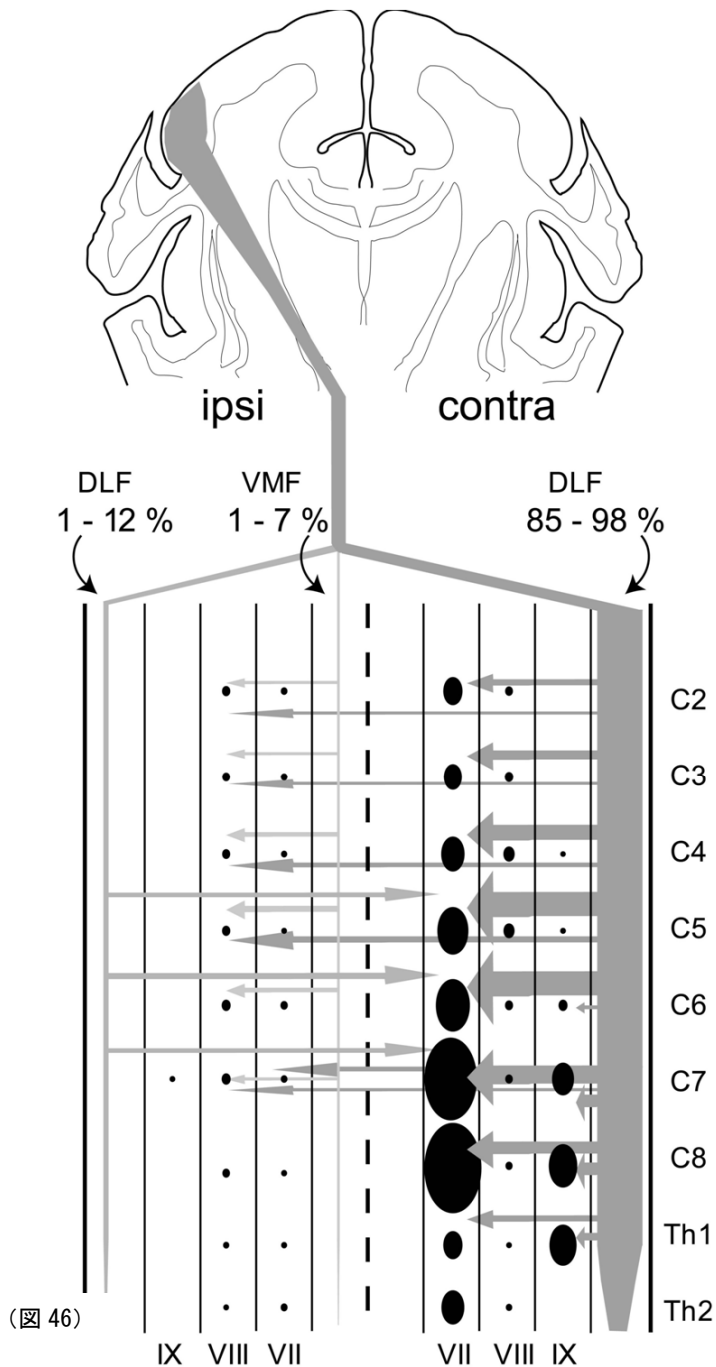
(図45) 順行性トレーサーBDAの注入部位の模式図(左)、写真(中)、注入部位近傍の標識細胞(右)。BDAが一次運動野内の中心溝前壁に限局して注入できたことがわかる。



一次運動野手指領域にBDAを微量注入したときの脊髄各髄節での標識の分布

結果をまとめると図46のようにBDA陽性軸索のうち大部分は従来の報告通り、反対側の外側皮質脊髄路を下行していた(85-98%)。反対側の外側皮質脊髄路のうち、下行しているものは、白質ではC6まで非常に多く、Th1で激減した。灰白質内のBDA陽性軸索、BDA陽性終末ボタンを各髄節の層ごとに定量したところ、運動ニューロンの存在するIX層にある軸索、終末ボタンは注入と反対側のC7-Th1髄節に最も多かった。介在ニューロンの存在するVII層に存在する軸索、終末ボタンは注入と反対側のC4-C8に多かった。反対側および同側のVIII層に終止するものは少なかったが、特に同側ではC4、C5に比較的多かった。ごく一部の軸索は、反対側の外側皮質脊髄路を下行した後、中心を超えて同側のVII層に終止した。

同側で下行しているものの中では、前索内側を通る前皮質脊髄路(1-7%)よりも、側索を通る外側皮質脊髄路(1-12%)の方が多かった。同側の外側脊髄路から分枝する側枝で、髄節を横に走るBDA陽性軸索はC5-C7で多く、中心を横切って反対側のVII層に終止した。それとは対照的に、同側の前皮質脊髄路を下行してきた軸索は中心を横切ることなく、同側のVIII層に終止した。



(図 46)

一次運動野手指領域を起始部とする皮質脊髄路の軸索走行（灰色）と終止（黒）。線の太さが軸索の本数、楕円の大きさが終末ボタンの数を表す。

これらの結果から、皮質脊髄路による手指の巧緻運動の制御には、一次運動野と反対側の IX 層に存在する運動ニューロンの活動だけでなく、それらの運動ニューロンよりも吻側の髄節の反対側の VI、VII 層に存在する介在ニューロンや同側の VIII 層のニューロンが関わっていることが示唆された。

(2) 研究成果の今後期待される効果

正常なサル（マカク）の皮質脊髄路の詳細な投射様式が明らかになり、皮質脊髄路が運動ニューロンへの直接投射と、それよりも吻側の介在ニューロン系を組み合わせることで精密な運動制御を行っていることが示唆された。そのコントロールのメカニズムを解明することにより、さらに進んだ BMI 義手やロボットの開発に寄与することが期待できる。また、皮質脊髄路損傷および一次運動野損傷後、長期の回復期間を経たサルにおける健常側皮質脊髄路投射パターンを、今回得られた正常なサルにおける詳細な投射パターンと比較することにより、運動機能回復への健常側皮質脊髄路の寄与を明らかにすることができる。

3. 4 上肢機能の代償にともなう遺伝子発現の in situ hybridization による解析  
(産業技術総合研究所 肥後グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

本研究グループは、脳または脊髄損傷後に生じる機能代償メカニズムを明らかにするために、遺伝子発現の組織化学的解析を中心に行った。研究期間中の成果を、“(i)皮質脊髄路損傷モデル”、“(ii)第一次運動野損傷モデル”、“(iii)健常運動野での遺伝子発現”の3テーマに大別してまとめる。

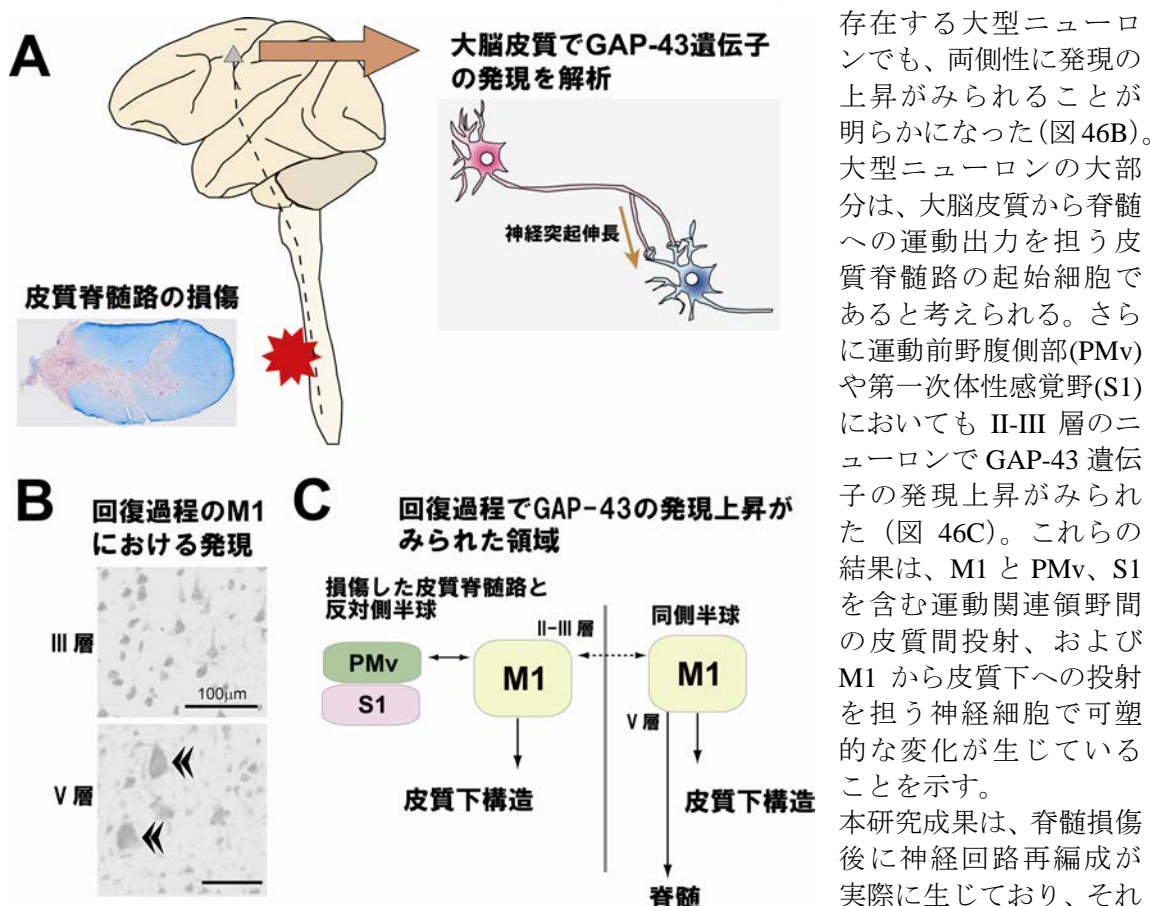
(i) 皮質脊髄路損傷モデル

皮質脊髄路損傷後に、大脳皮質の特定の領野において神経回路の変化に関わる遺伝子の発現が上昇することを見出した。

マカクザル皮質脊髄路の損傷後、回復過程で生じる神経回路の変化を調べるため、神経突起の伸長に関わるタンパクである GAP-43 の遺伝子発現に着目した (Higo et al., 2009)。伊佐グループによって作成された皮質脊髄路損傷個体を用い、回復途中 (損傷後 2 週間—1 ヶ月) または回復後 (損傷後 3—4 ヶ月) の脳組織において、in situ ハイブリダイゼーションを用いた組織化学的解析により GAP-43 の遺伝子発現を同定した。皮質脊髄路損傷個体と健常個体との間で、運動関連皮質領域における GAP-43 遺伝子発現の定量的比較を行った (図 46A)。

その結果、皮質脊髄路の損傷を受けたサルでは、回復時に両半球の第一次運動野(M1)の II-III 層に存在する興奮性ニューロンにおいて GAP-43 遺伝子の発現上昇がみられた (図 46B)。発現の上昇の程度は、回復途中 (損傷後 2 週間—1 ヶ月) のほうが、回復後 (損傷後 3—4 ヶ月) と比べより顕著であった。

発現の細胞の大きさ毎に GAP-43 の遺伝子発現強度の違いを解析したところ、M1 の V 層に



(図 46) 皮質脊髄路損傷後における、神経回路変化に関わる遺伝子 GAP-43 の発現。回復過程で、両半球の第一次運動野など大脳皮質の特定の領野で GAP-43 の遺伝子発現が上昇した。

存在する大型ニューロンでも、両側性に発現の上昇がみられることが明らかになった(図 46B)。大型ニューロンの大部分は、大脳皮質から脊髄への運動出力を担う皮質脊髄路の起始細胞であると考えられる。さらに運動前野腹側部(PMv)や第一次体性感覚野(S1)においても II-III 層のニューロンで GAP-43 遺伝子の発現上昇がみられた (図 46C)。これらの結果は、M1 と PMv、S1 を含む運動関連領野間の皮質間投射、および M1 から皮質下への投射を担う神経細胞で可塑的な変化が生じていることを示す。本研究成果は、脊髄損傷後に神経回路再編成が実際に生じており、それが機能代償に関与していることを示唆するも



のである。げっ歯類を用いた実験系において、運動皮質の損傷後に、損傷周辺の皮質で神経成長関連 GAP-43 の発現が上昇することを示した報告は複数ある。マカクザルを用いた実験系で運動機能回復と GAP-43 発現の関係に着目した今回の研究は独創的であり、特に皮質脊髄路切断後に大脳皮質の特定の領域で生じる変化を明らかにしたことは顕著な成果である。今後は回復過程で生じる投射レベルの変化や、神経回路変化を引き起こす遺伝子発現動態を明らかにする予定である。

## (ii) 第一次運動野損傷モデル

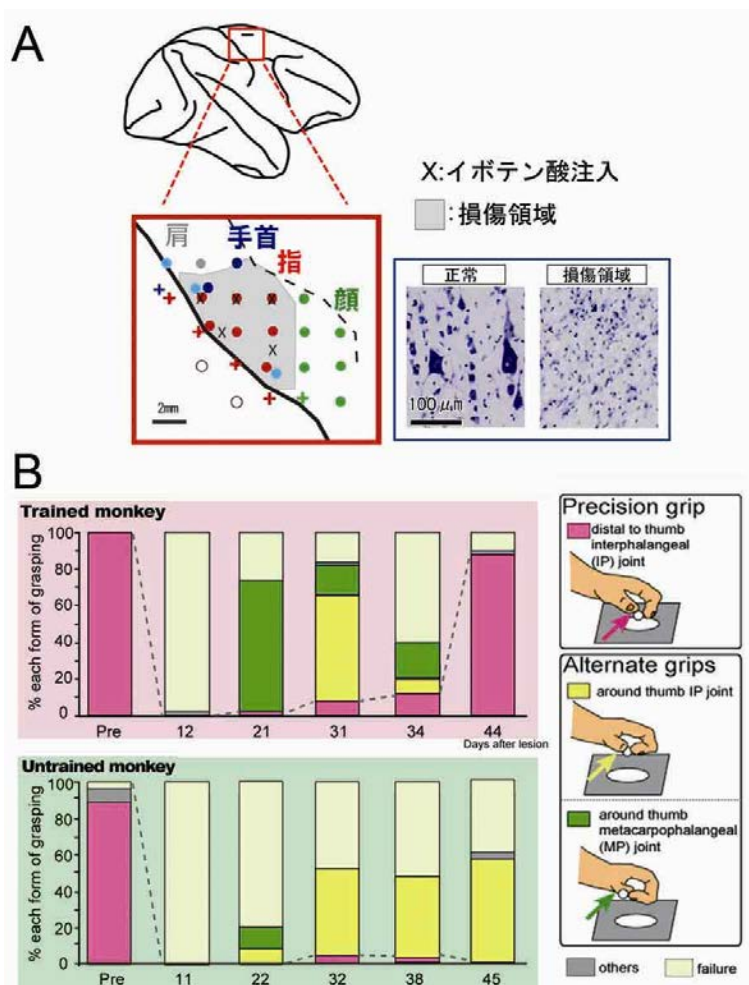
大脳皮質運動野損傷後の運動訓練による巧緻動作の回復と、その背景にある遺伝子発現を明らかにした。

大脳皮質第一次運動野損傷後の運動訓練が機能回復に与える影響を調べるため、イボテン酸を用いてマカクザル第一次運動野の指領域を破壊した後（図 47A）、積極的な把握運動訓練を行った個体群と、訓練を行わなかった個体群の回復過程を比較した

（Murata et al., 2008）。損傷後に運動訓練を行う個体群では、孔から小さいエサを把握するという把握運動課題を 1 日 1 時間、週 5 日行わせた。運動訓練を行わなかった個体群ではこのような訓練は行わなかったが、週に 1,2 日、約 10 分間のテスト課題を行わせ、回復の程度を確認した。

訓練群および非訓練群の両群ともに、第一次運動野指領域の損傷直後は指運動の完全麻痺が生じたが、その後運動機能は徐々に回復した。損傷後 2-3 週間で指の動きが多く見られるようになったが、拇指と示指の独立した動きは不十分であった。この時期に円筒状の孔から小球状の物体を把握する課題を行わせたところ、両群ともに損傷前よりも課題成績（成功した把握の割合）は劣るものの、把握は可能であった。損傷前は拇指と示指の対向による指先での把握（精密把握）が見られたのに対して、この損傷後 2-3 週間の時期には示指の屈曲ともなって拇指の屈曲が生じるため、拇指と示指の対向が見られず、拇指の背側面で把持する代償的な把握が多く見られた（図 47B）。

その後訓練群では代償的な把握の割合が減少し、精密把握の割合が増加するのに対し、非訓練群では代償的な把握の割合が高いまま推移し、損傷後数ヶ月経過した後にも精密把握



（図 47）第一次運動野内の損傷領域と、把握の経時変化。損傷前はほぼすべての試行で精密把握（赤）を用いていたのに対し、損傷後数週間の時点では代償的な把握（黄と緑）を多く用いていた。その後訓練個体では代償的な把握の割合が減少し、精密把握の割合が増加した。

がほとんど見られなかった。以上のことから、第一次運動野損傷後の運動機能回復過程には訓練を必要とする要素と訓練を必要としない要素の両方があり、特に精密把握の回復に関しては損傷後の訓練が必要であると考えられる。

本研究の内容は既に

Murata, Y., Higo, N., Oishi, T., Yamashita, A., Matsuda, K., Hayashi, M. & Yamane, S. (2008) Effects of motor training on the recovery of manual dexterity after primary motor cortex lesion in macaque monkeys. *Journal of Neurophysiology* 99:773-786.

として報告済みである。

マカクザル第一次運動野損傷後の上肢機能回復に関しては、これまでに多くの報告があったが、損傷後の訓練が与える影響には着目されてこなかった。一方、精密把握を行うことができない種であるリスザルを用いた実験系において、第一次運動野損傷後の上肢運動訓練が機能地図の指運動支配領域を拡大させることが見出されていた。リスザルを用いた実験系では、運動訓練を行わなかった個体でも把握機能が正常個体と同程度まで回復したため、運動訓練が運動機能の回復に与える効果は同定できなかった。今回の研究では精密把握が可能なマカクザルを用いてリハビリテーション訓練が与える影響を調べたことで、その効果を示すことができたと考えられる。

最近の研究結果から、大脳皮質第一次運動野を損傷した後に、皮質脊髄路損傷個体と同様に運動前野腹側部(PMv)で GAP-43 の遺伝子発現上昇が生じることが明らかになった。このことは脊髄損傷と脳損傷後の機能回復の背景として、共通の脳領域における神経回路の可塑的变化があることを示唆する。さらに尾上グループと緊密な連携をとり、陽電子断層撮影(PET)を用いて回復過程における脳活動の変化を調べたところ、運動前野腹側部(PMv)における機能代償を示唆する結果が得られた。第一次運動野損傷後の脳活動変化に関する詳細は尾上グループの報告に記載する。

### (iii) 運動野 V 層に特異的に発現する遺伝子 SPP-1

皮質脊髄路の起始細胞に特異的に発現する遺伝子を同定した。

霊長類の大脳皮質運動野は高度に分化し、階層性を持つ構造を形成することで複雑な運動を実現していると考えられている。しかしそのような分化した運動皮質の遺伝子基盤は明らかになっていない。近年、小島グループを中心とした DNA マイクロアレイを用いた解析により、霊長類の運動野に特異的に発現する遺伝子群が調べられた。その結果、マカクザルの運動野間で発現が変動する 476 の遺伝子が同定された (Sato et al., 2008)。

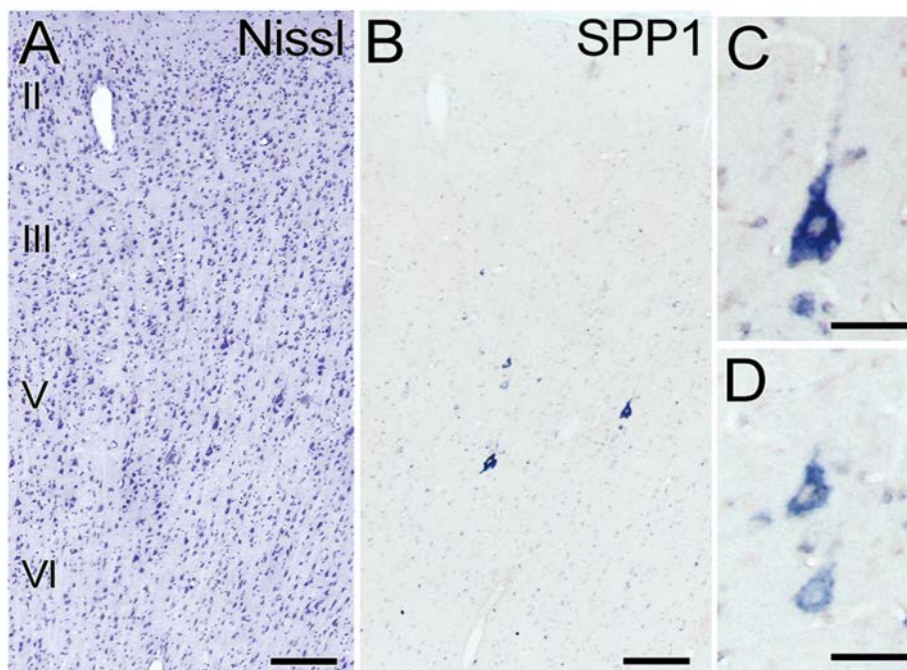
本グループでは第一次運動野で特に高い発現を示した十数種の遺伝子に関して、in situ ハイブリダイゼーションを用いた組織化学的解析を行い、遺伝子発現細胞の分布を調べた。その結果、SPP1 (Secreted phosphoprotein 1) と呼ばれる遺伝子が、マカクザルの第一次運動野 V 層に特異的な発現を示した (図 48)。解剖学的トレーサー (コレラトキシン B サブユニット) を用いた二重染色による追加検証により、SPP1 が皮質脊髄路の起始細胞において特異的に発現していることを確認した。

第一次運動野以外では、補足運動野や頭頂葉第5野など、皮質脊髄路の起始細胞が多い皮質領野で SPP1 の発現細胞が多くみられた。一方、ラットやマーモセットなど手の巧緻動作の基盤となる皮質脊髄路の発達が乏しい動物種の運動皮質では、SPP1 の発現は見られなかった。このことから、SPP1 が霊長類において特に発達している皮質脊髄路の機能または構造に関係する遺伝子の一つである可能性が考えられる。

さらに最近の研究により、皮質脊髄路損傷および第一次運動野損傷後の上肢運動機能の回復にもなって、SPP1 の遺伝子発現の増加がみられることを明らかにした。この結果は、SPP1 遺伝子の発現が運動機能回復の基盤となっている可能性を示唆する。

これまでに、マカクザルの第一次視覚野や連合野で顕著な発現を示す遺伝子が知られている。本研究成果はいまだ報告の少ない運動野に特異的な発現を示す遺伝子に関する報告であり、さらに特定の出力経路に発現している点で新規性が高い。特に皮質脊髄路は手の巧緻性に重要な役割を果たしていると考えられているため、その遺伝子基盤を知ることは手

の巧緻性の進化を理解するうえで重要な進歩であると考えられる。SPP1遺伝子は骨形成や癌転移との関連では研究が進んでいるが、脳神経系での役割に関する報告は少ない。今後マカクザルにおいて遺伝子操作実験を行うことにより、この遺伝子の脳内の機能が明らかになっていくと考えられる。以上の結果は J. Comp. Neurol 誌に発表予定である。



(図 48) マカクザル第一次運動野において、SPP1 (Secreted phosphoprotein 1) の遺伝子発現は V 層の皮質脊髄路細胞に局限していた。

## (2) 研究成果の今後期待される効果

上記の研究成果から、皮質脊髄路損傷および第一次運動野損傷後の上肢運動機能の回復に伴い大脳皮質レベルで生じる機能代償の実態が明らかになってきた。現在、小島グループを中心に、回復過程で生じる遺伝子発現の網羅的解析が進んでおり、肥後グループが遺伝子発現の組織化学的解析を行っている。今後このような解析を行うことによって、機能代償の背景にある遺伝子発現変化の全貌が明らかになることが期待できる。

今後このような遺伝子発現がどのようなメカニズムで制御されているのかに関しても明らかにしていきたい。一部の遺伝子発現は、脳または脊髄損傷後の上肢運動訓練によって上昇すると考えられる。損傷後の訓練による遺伝子発現変化を調べることで、リハビリ訓練の分子レベルの基盤を明らかにすることが出来ると考えられる。

さらに近年発展の目覚ましい遺伝子発現制御技術を応用することで、変化した遺伝子発現のうちどのような変化が上肢運動機能の回復に必要な不可欠であるかを明らかにすることが出来ると考えられる。

一連の研究を通じて、脳、脊髄損傷患者に対する薬品をはじめとした、機能回復を促進する技術の開発に対する波及効果が期待できる。

## 3. 5 DNA microarray 法、定量的 RT-PCR 法を用いた遺伝子発現比較解析

(理化学研究所 小島グループ)

### (1) 研究実施内容及び成果

本研究では、脳の特定の神経回路に損傷が起きた際に、並列する他の神経回路がどのような法則で機能代償を行なうのか、また、そこに訓練がどのような影響を与えるのかを解明するために、サルで実験的に損傷・機能代償過程を観察するモデル系を作成し、その機能的、分子的基盤を解明し、リハビリテーション医学に科学的基礎を与えることを目指して

いる。解析対象としている皮質脊髄路損傷および第一次運動野損傷モデルでは、回復過程において損傷を逃れた部位の機能が活用されていることが予想され、その過程で学習と共通な可塑的な神経分子機構が関与している可能性が高いと予想される。そこで我々のグループでは、それらの分子基盤の解明のため、損傷後の回復過程への関与が想定される大脳皮質運動関連領域について、まず、損傷前の状態の基礎的な遺伝子システムの解明より着手し、健常サルでの DNA マイクロアレイ法によるゲノムワイドな網羅的遺伝子発現比較解析を行い、次に各損傷モデルでの遺伝子発現比較解析を行った。

<実施方法>

#### 健常サル

損傷手術を施していないアカゲサル (rhesus macaque、約 2 才半-3 才齢、3 頭)の大脳皮質運動関連各領域 (第一次運動野 (M1)、背側運動前野 (PMd)、腹側運動前野 (PMv))、並びに、これら領域との比較対照として前頭前野 (A46) の全 4 領域の左右の組織から抽出した RNA より cRNA プローブを作成し、マイクロアレイに対してハイブリダイゼーションを行った。その後、専用スキャナーでマイクロアレイをスキャンし、各遺伝子プローブの発現シグナルデータを得、その後の解析を行った。

#### 損傷モデル

損傷手術を施したアカゲサル (rhesus macaque、約 3-4 才齢)の大脳皮質運動関連各領域 (第一次運動野 (M1)、背側運動前野 (PMd)、腹側運動前野 (PMv)) の全 3 領域の左右の組織から抽出した RNA より cRNA プローブを作成し、マイクロアレイに対してハイブリダイゼーションを行った。その後、専用スキャナーでマイクロアレイをスキャンし、各遺伝子プローブの発現シグナルデータを得、その後の解析を行った。

<皮質脊髄路損傷サルの比較サンプル>

脊髄損傷後、訓練後 2 週間 x3 頭、3 ヶ月 x3 頭)  
(2 週間目を回復初期、3 ヶ月を回復安定期とした。)

<第一次運動野損傷サルの比較サンプル>

一次運動野損傷後、訓練後 2 週間 x4 頭、3 ヶ月 x4 頭)  
(2 週間目を回復初期、3 ヶ月を回復安定期とした。)

網羅的遺伝子発現解析用 DNA マイクロアレイは、健常サルの実験では、「GeneChip Rhesus Macaque Genome Array」(約 47,000 プローブ、Affymetrix 社製)を用いたが、その後、より高感度でダイナミックレンジが広く、低発現域にも強いとされるアカゲサル用の DNA マイクロアレイが利用可能となったため、損傷サルの実験においては、「Rhesus Monkey (4x44K) (Agilent Technologies) (約 20,000 プローブ、Agilent 社製)」を用いた。このマイクロアレイに関しては、定量 PCR との相関に関しても、他社のアレイよりも高いことが Microarray Quality Control Project (MAQC) で評価されている (MAQC Consortium et al, 2006)。また、損傷サルと健常サルとの遺伝子発現の比較は、アレイのプラットフォームが異なると困難であるため、健常サルサンプルの測定も併せて行った。

データ解析には、遺伝子発現解析ソフト GeneSpring GX 7.3 もしくは 10.0.2 (Agilent 社)を用い、遺伝子ネットワーク解析には、Ingenuity Pathways Analysis (IPA) (Ingenuity 社)を用いた。

## 実施結果

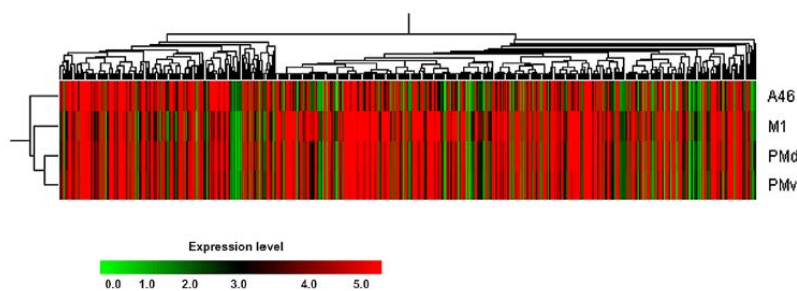
### (i) 健常サルについて

各領域のマイクロアレイによる遺伝子発現のシグナルデータについて、分散分析 (1%FDR) を行ったところ、M1、PMd、PMv、A46 の 4 領域間で発現が変動している遺伝子として、476 遺伝子を見出した (Sato et al, 2007)。次に、これらの遺伝子について多重比較検定を行ったところ、今回調べた 4 領域間において、運動前野を中間として遺伝子発現量に勾配のあることがわかった。つまり、領域間で発現量の異なる遺伝子は、M1 と A46 間が一番多く、

PMd、PMv 間では一番少なかった。また、クラスタリング解析を行った結果、遺伝子発現パターンとしても、PMd と PMv は近く、それらに対して M1、A46 は遠く、さらに、M1 と A46 どうしも互いに遠いことがわかった。また、全体的に M1 で発現量の高い遺伝子が多く、次に相補的に A46 で高い遺伝子が多いことがわかった。

M1 high (327 genes)	No.
M1 > PMd = PMv > A46	93
M1 = PMd = PMv > A46	62
M1 > PMd = PMv = A46	61
M1 = PMd > A46, (PMv)	34
M1 > PMd > A46, (PMv)	21
M1 > PMv > A46, (PMd)	21
M1 = PMd > PMv = A46	15
M1 > PMd > PMv > A46	5
M1 = PMd > PMv > A46	4
M1 > A46, (PMd) (PMv)	3
M1 > PMv = A46, (PMd)	3
M1 > PMd > PMv = A46	2
M1 = PMv > PMd = A46	1
M1 > PMd = A46, (PMv)	1
M1 > PMd > PMv, (A46)	1
A46 high (146 genes)	
A46 > PMd = PMv = M1	50
A46 = PMd = PMv > M1	31
A46 > PMd = PMv > M1	26
A46 = PMd > PMv = M1	9
A46 = PMd > M1, (PMv)	8
A46 > PMd > M1, (PMv)	6
A46 > PMv > M1, (PMd)	6
A46 = PMv > M1, (PMd)	3
A46 = PMv > PMd = M1	2
A46 > PMd = M1, (PMv)	2
A46 > PMv = M1, (PMd)	2
A46 > PMd > PMv > M1	1
High in others (3 genes)	
PMd = PMv > A46 = M1	2
PMd > A46 = PMv = M1	1

The area in parentheses indicates that expression levels have not been ranked statistically; however, they lie within the minimum and the maximum expression levels observed.



(図 49) 4 6 野(A46)、運動前野背側部(PMd)、運動前野腹側部(PMv)、一次運動野(M1)での発現パターン

次に、発現パターンにおいて、M1 での発現が一番高いパターンのうち、M1>PMd=PMv>A46 について、また、A46 での発現が一番高いパターンのうち、A46>PMd=PMv=M1 について、それぞれのパターンに属する遺伝子群を機能別に分類したところ、図 50 のように M1>PMd=PMv>A46 については、脂質代謝合成、細胞骨格、ミエリン関連の遺伝子が多かった。M1 で発現の多い脂質代謝合成関連遺伝子もミエリン合成の際の細胞膜を構成する脂質の合成に関わるものが多かった。また、A46>PMd=PMv=M1 については、神経伝達、転写、カルシウム関連の遺伝子が多かった。一次運動野では、第 V 層に大きい細胞体をもつ錐体細胞があり、その軸索を取り巻く髄鞘化も盛んである。M1 において他の領野と比較して発現の高い遺伝子が多く見出された点については、M1 はこのような他の領野と比べ特殊な構造をしており、この組織構築の違いが遺伝子発現にも反映されていることが一因と考えられた。一方、A46 に関しては、組織構造というよりは、脳の高次機能的側面を反映している遺伝子の発現が多かった。

(図 50)

Gene list in which genes are categorized according to their function and their corresponding expression patterns of either M1 > PMd = PMv > A46 or A46 > PMd = PMv = M1

M1 > PMd = PMv > A46 (93 genes)	A46 > PMd = PMv = M1 (50 genes)
Carbohydrate, lipid, and amino acid metabolism: <i>AK2, B3GALTL, CBRI, ELOVL1, ENPP2, FA2H, GLTP, LIPA, PIP5K2A, QDPR, UGT8</i>	Neurotransmitter receptor and ion channel: <i>CATSPER2, KCNIP4, KCNS2, SCN5A</i>
Cytoskeleton and cell structure: <i>ANLN, CFL2, KIAA1189, NEFM, SEPT4, SEPT8, SPTBN1, TPPP3, WIPF1</i>	Transcription regulation (transcription factor): <i>ETV6, PKNOX2, RARB, TSHZ3</i>
Myelin: <i>MAG, MBP, MOBP, MOG, PLLP, PLP1</i>	Transcription and RNA metabolism: <i>ODZ2, PHF15, TSPYL2</i>
Cell adhesion and recognition: <i>CLDN11, CNTN2, NCAM1, SPP1, TJAP1</i>	Calcium genes: <i>HPCAL1, HPCAL4, NCALD</i>
Transporter and pump genes: <i>ABC48, GJB1, SLC44A1, SLC5A11, TF</i>	Carbohydrate, lipid, and amino acid metabolism: <i>CLN6, PIP5K1B</i>
Neurotransmitter receptor and ion channel: <i>KCNA1, KCNJ2, TTYH2, ADRA1A</i>	Cytoskeleton and cell structure: <i>KRT5, RFTN1</i>
Signal transduction: <i>FRMD4B, HHIP, PCP4, PLEKHB1</i>	Growth factor, hormone, cytokine, and chemokine: <i>FSTL5, INHA</i>
Small GTPase signaling: <i>ARHGAP22, DOCK10, DOCK5, PLEKHG3</i>	Neurite growth and synapse formation: <i>DLGAP3, SEMA3C</i>
Protein modification and metabolism: <i>CPM, OTUD7B, USP54</i>	Protein kinase: <i>CAMK2N1, CAMKV</i>
Cell survival, protection, maintenance: <i>LAMP2, SEPP1</i>	Protein phosphatase: <i>PPP1R7, PTPRR</i>
Exo- and endocytosis: <i>PICALM, VAMP3</i>	Cell death: <i>BIRC4</i>
G-protein coupled receptor: <i>EDG2, GPR37</i>	Cell survival, protection, maintenance: <i>CRYM</i>
Growth and differentiation: <i>MTUS1, RASSF2</i>	Exo- and endocytosis: <i>STX1A</i>
Protein kinase: <i>ERBB3, HIPK2</i>	G-protein coupled receptor: <i>GPR83</i>
Transcription and RNA metabolism: <i>ST18, ZNF536</i>	Growth and differentiation: <i>IGFBP2</i>
Transcription regulation (transcription factor): <i>OLIG2, SOX10</i>	Immune response: <i>C1R</i>
Cell death: <i>IFI6</i>	Neurotransmitter, neurotrophin, and neuropeptide: <i>NPY1R</i>
Chromosome, chromatin, and nuclear protein: <i>CHD7</i>	Protein modification and metabolism: <i>ECE2</i>
Extracellular matrix: <i>HAPLN2</i>	Protein transport: <i>RANBP5</i>
Neurite growth and synapse formation: <i>SEMA6A</i>	Signal transduction: <i>CD53</i>
Protein phosphatase: <i>PPP1R14A</i>	Unclassified: <i>C7orf44, DPF3, FAM5B, LRTM2, MARCH4, METT10D, PRR15, TCERGLL, TMEM108, TMEM24, WSCD2, ZNF710</i>
Protein transport: <i>KIF13B</i>	
Unclassified: <i>ABTB2, BCAS1, C10orf56, C10orf90, C11orf9, CCDC99, CLDND1, EVI2A, KIAA1394, LOC285281, PAQR6, PLEKHH1, PRR18, REEP3, RNF13, RNF130, SOX2OT, TMEM125, TMEM144, TMEM98, TP53INP2</i>	

今回 4 領野間で発現が変動している遺伝子として得られた 476 遺伝子には、既に領野特異的遺伝子として報告されている RBP4 (retinol binding protein 4, plasma) (A46 で発現が高く、M1 でもやや高い、Komatsu et al. (2005)) や、CDH6 (cadherin 6, type 2, K-cadherin (fetal kidney)) (マウスの運動野で発現が多い、Suzuki et al. (1997)) も含まれている。今回同定された領野間の変動遺伝子群は、過去の類似研究で見出されていない遺伝子が殆どであり、また、網羅的解析のため機能未知のものも数多く含まれている。今後組織学的な解析も含め、更に検討を進めていく予定である。この解析からもたらされた新たな発見については、今後 in-situ hybridization 法、免疫染色法による組織学的な検討も加え、更に発展させる予定である。今回、見出された遺伝子群のうち、一次運動野での発現が顕著であった SPP1 について、in-situ hybridization を行ったところ、V 層の皮質脊髄路細胞に特徴的に発現することなどが明らかになってきている (肥後 G の項を参照)。

上記の結果はすでに

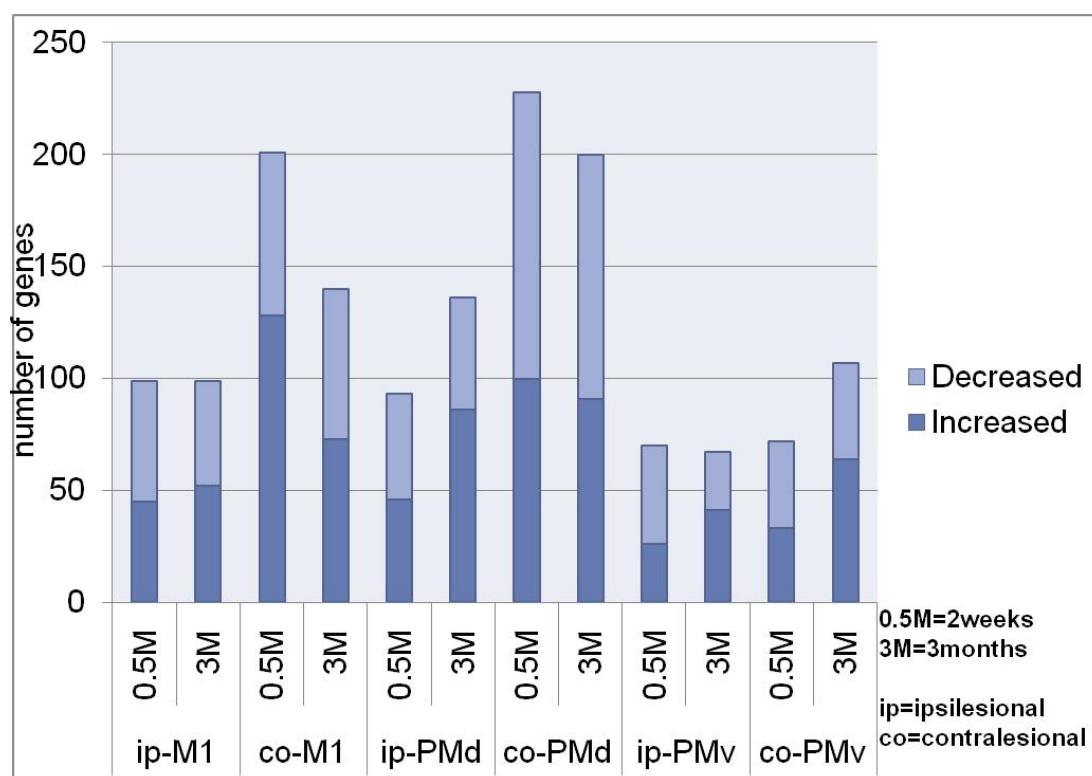
Sato A, Nishimura Y, Oishi T, Higo N, Murata Y, Onoe H, Saito K, Tsuboi F, Takahashi M, Isa T, Kojima T (2007) Differentially expressed genes among motor and prefrontal areas of macaque neocortex. Biochemical and Biophysical Research Communications,

362: 665-669.

として報告済みである。

## (ii) 皮質脊髄路損傷サルについて

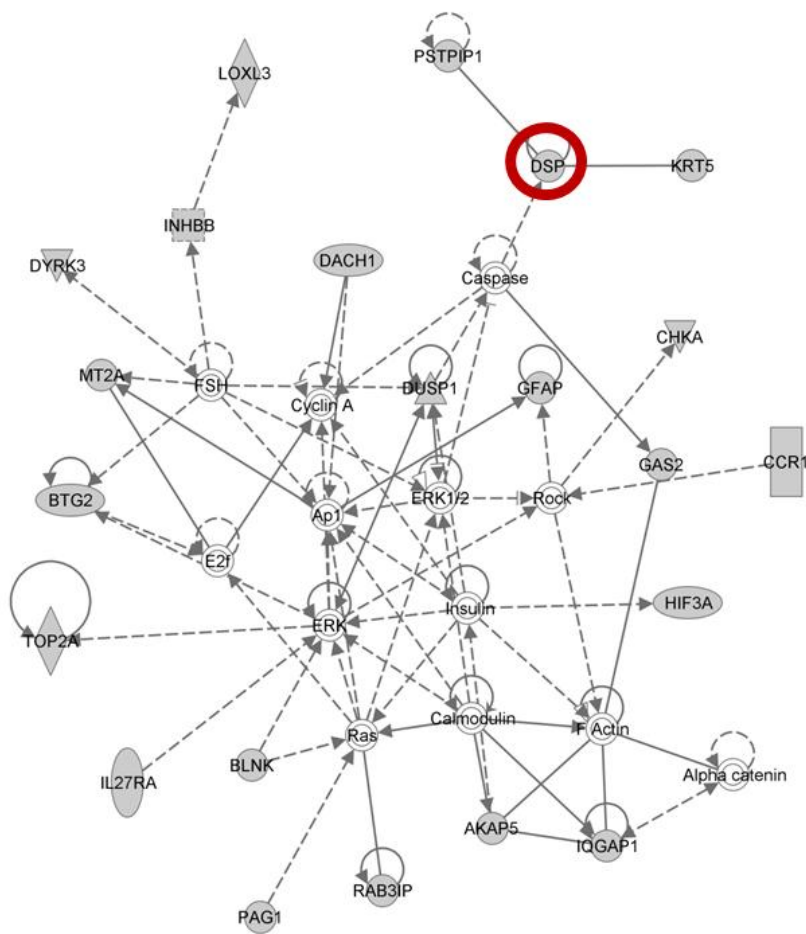
回復初期である 2 週間目、回復安定期である 3 週間目における各運動関連領野（反対側の M1、PMd、PMv、および同側の M1、PMd、PMv）での発現の変動している遺伝子数を調べたところ、約 50-200 の遺伝子の変動していた。特に、傷害の影響を直接受けるとされる反対側の M1 と、同じく反対側の PMd は他の領野に比べ約 2 倍近くの遺伝子の変動していた。また、反対側の M1 では、変動する遺伝子数が回復初期に比べ、回復安定期では減少する傾向があるのに対して、同側の PMd と反対側の PMv では、回復初期に比べ、回復安定期で増加する傾向があった。これは、他の領野は遺伝子変化が回復初期、回復安定期にかけて、同じ程度持続するのに対して、反対側 M1 では一過性に、同側 PMd、反対側 PMv では回復に伴い、徐々に変化が増大していくことを示している。



(図 51) 損傷後 2 週間後 (0.5M) と 3 ヶ月後 (3M) にそれぞれの領域で損傷前に比べて変化していた遺伝子の数。

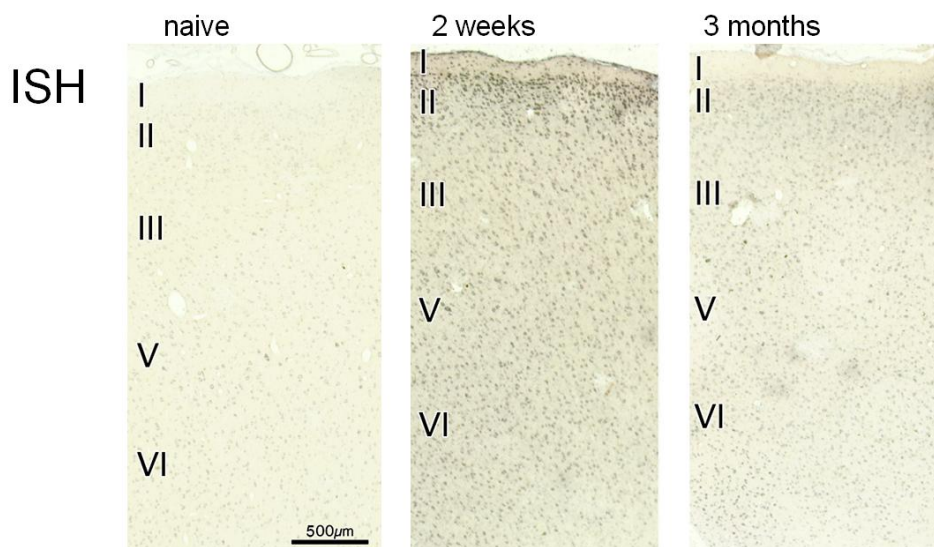
これらより、各領野で遺伝子発現を巧みに変化させ、機能回復に関与していることが示唆された。

次に、回復過程で一過性に変化が増大する領野である反対側の M1 で発現変動する遺伝子群についてネットワーク解析を行ったところ、Cellular Assembly and Organization, Cell Cycle, Cell-mediated Immune Response に関する遺伝子群が多かった。これらの機能に関わる遺伝子のうち、DSP (Desmoplakin) (DSP は、デスモソームなど細胞接着に関わるとされ、デスモソームプラークと中間系フィラメントをアンカーする。) について、in situ hybridization を行ったところ、DSP は全層にわたって、一過性に 2 週間でその発現が高かった (図 52)。



© 2000-2009 Ingenuity Systems, Inc. All rights reserved.

### DSP (Desmoplakin)

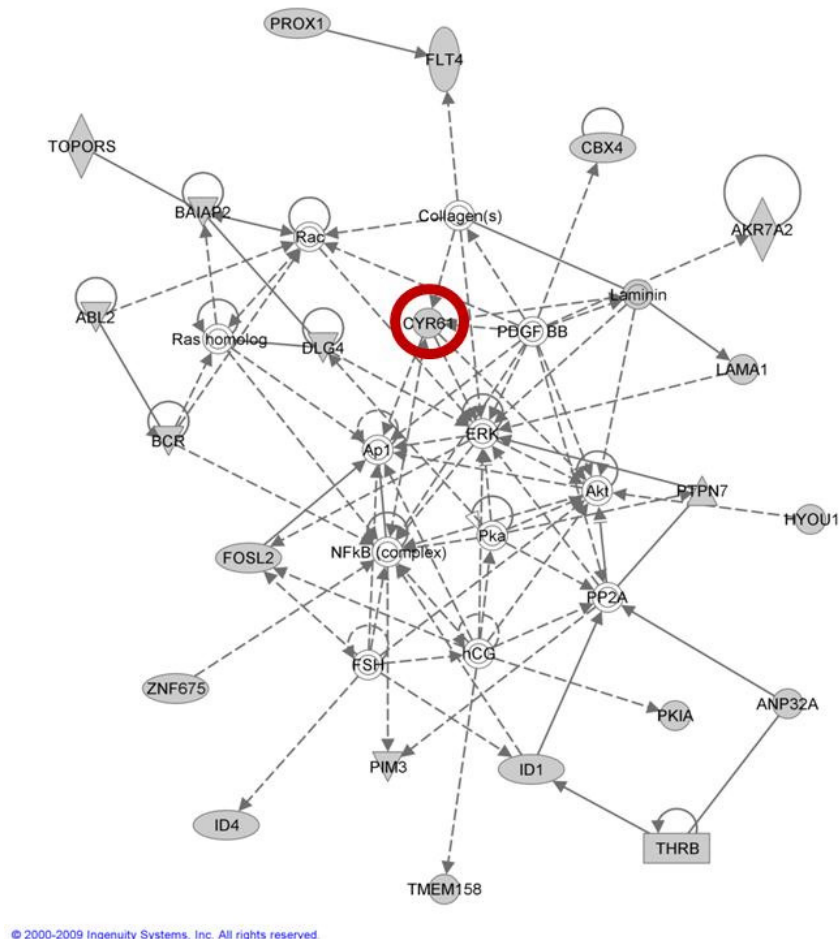


(図 52) 反対側 M1 において発現が大きく変動していた遺伝子 DSP に関連する遺伝子ネットワークと in-situ hybridization での DSP の発現変化。

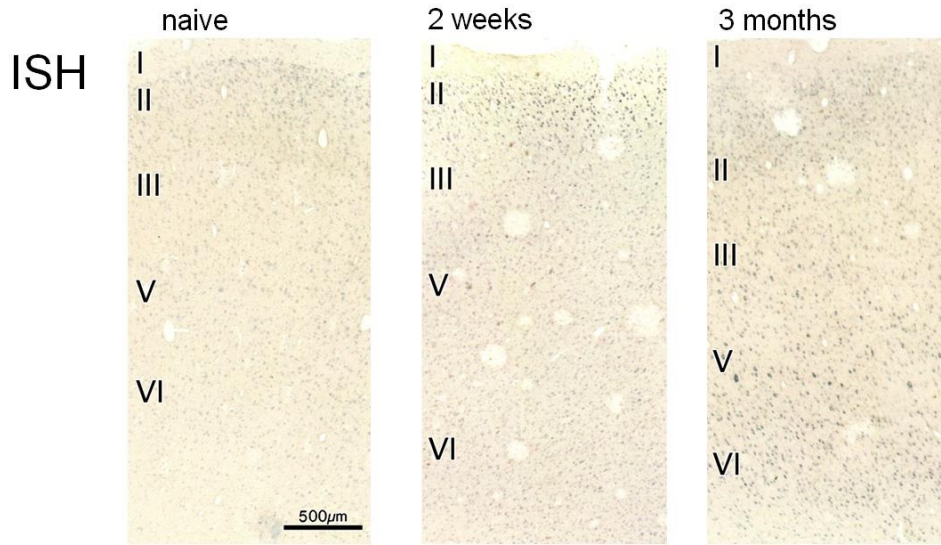
次に、回復過程で徐々に変化が増大する領野である同側の PMd で発現変動する遺伝子群に



ついてネットワーク解析を行ったところ、Tissue Development、Cancer、Cardiovascular System Development and Function に関する遺伝子群が多かった。これらの機能に関わる遺伝子のうち、CYR61 (Cysteine-rich, angiogenic inducer, 61) (CYR61 は、細胞外マトリクスに関わる分泌型分子であり、インテグリンと結合し、細胞接着を保護するとされる。) について、in situ hybridization を行ったところ、CYR61 は回復過程において、発現の層分布の変化があることがわかった。2週間目はII層などの浅い層に発現が強かったが、3カ月目ではV層などの深い層に強い発現が見られた (図 53)。



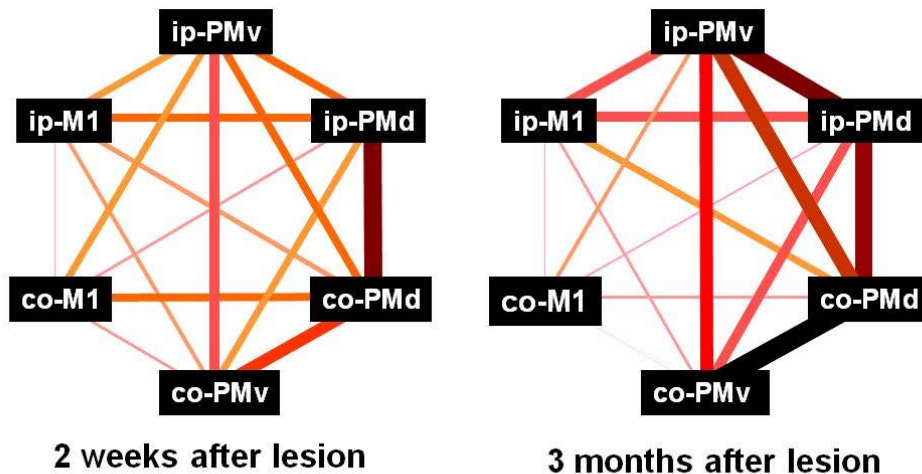
## CYR61 (Cysteine-rich, angiogenic inducer, 61)



(図 53) 運動前野で発現が大きく変化していた遺伝子 CYR61 をめぐる遺伝子ネットワークと I situ hybridization で解析した発現の変化。

次に、領野間で共通に変化する遺伝子の数を、回復初期である 2 週間と回復安定期である 3 カ月で比較した。損傷後 2 週間後においては、運動前野間どうしのほうが、運動前野と一次運動野間に比べ、多くの遺伝子が共通に変化していた。損傷後 3 カ月後においては、その領野間での共通な変化がさらに拡がり、反対側の M1 以外のすべての運動関連領域において、共通な変化が増大した。つまり、これらの結果は、遺伝子発現パターンが M1 と PM それぞれである程度独自に起こったことを示唆しており、また、特に損傷の影響を直接受けるとされる反対側の M1 は、他の領野と比べて、回復過程でその遺伝子発現パターンが特有であることがわかった。

エ (図 54)



線の太さと色は2領野間で共通に変化した遺伝子の数を示しており、太く濃いほど数が多い。

これらのことから、損傷後の回復過程において、M1 と PM で遺伝子発現の変化の傾向が異なり、それぞれで独自の遺伝子ネットワークが促進され、機能的な回復に寄与している可能性が示唆された (投稿準備中)。

### (iii) 第一次運動野損傷サルについて

このモデルにおいても脊髄損傷モデルと同様に各領野で回復過程において発現変動している遺伝子数を比較したところ、損傷反対側 M1 と両側 PMd で高い傾向があった。また、発現変動遺伝子群は、皮質脊髄損傷モデルのそれとは異なる傾向があり、脳損傷と脊髄損傷では異なる遺伝子ネットワークが働いている可能性がある。

引用文献：

Sato et al. (2007) *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 362(3):665-9.

Komatsu et al. (2005) *Cereb Cortex.* 2005;15(1):96-108.

Suzuki et al. (1997) *Mol Cell Neurosci.* 1997;9(5-6):433-447.

Sadakata et al. (2007) *J Clin Invest.* 2007 117(4):931-43.

### (2) 研究成果の今後期待される効果

両損傷モデルの実験結果については、今後、転写因子群の解析、主成分分析、組織学的解析等含め、さらに解析を続け、損傷回復過程における分子基盤を詳細に明らかにする予定である。それにより、これらの解析からもたらされた新たな知見については、脊髄損傷や脳損傷における遺伝子治療の確立への基礎データとなることが予想される。実際、脊髄損傷を受けたラットにおいては、遺伝子注入と訓練の組み合わせによって、四肢麻痺や機能不全が回復することが知られている (García-Alías et al, *Nat Neurosci.* 2009, Sep;12(9):1145-51.) が、我々を含め霊長類以上へのこのような研究は遅れている。我々の今回の研究成果によって、損傷治療への展開が加速するものと思われる。

## § 5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0件、国際(欧文)誌 44件)

伊佐 正

1. Alstermark, B., Ogawa, J. & Isa, T.: Lack of monosynaptic corticomotoneuronal excitation in the adult rat: fast disynaptic excitation is mediated via reticulospinal neurones and slow polysynaptic excitation via segmental interneurons. *Journal of Neurophysiology* 91, 1832-1839 (2004).
2. Yamashita, T. & Isa, T.: Enhancement of excitatory postsynaptic potentials by preceding application of acetylcholine in mesencephalic dopamine neurons. *Neuroscience Research* 49, 91-100 (2004).
3. Sakatani, T. & Isa, T.: PC-based high-speed video-oculography for measuring rapid eye movements in mice. *Neuroscience Research* 49,123-131(2004).
4. Tanaka, H., Ono, K., Shibasaki, H., Isa, T. & Ikenaka, K.: Conduction properties of identified neural pathways in the central nervous system of mice in vivo. *Neuroscience Research* 49,113-122 (2004).
5. Saitoh, K., Isa, T. & Takakusaki, K.: Nigral GABAergic inhibition upon mesencephalic dopaminergic cell groups in rats. *European Journal of Neuroscience* 19, 2399-2409 (2004).
6. Sasaki, S., Isa, T., Pettersson, L.G., Alstermark, B., Naito, K., Yoshimura, K., Seki, K. & Ohki, Y.: Dexterous finger movements in primate without monosynaptic corticomotoneuronal excitation. *Journal of Neurophysiology* 92, 3142-3147(2004).
7. Saito, Y. & Isa, T.: Laminal specific distribution of lateral excitatory connections in the rat superior colliculus. *Journal of Neurophysiology* 92, 3500-3510(2004).
8. Li, F., Endo, T. & Isa, T.: Presynaptic muscarinic acetylcholine receptors suppress GABAergic synaptic transmission in the intermediate gray layer of mouse superior colliculus. *European Journal of Neuroscience* 20, 2079-2088(2004).
9. Sasaki, S., Naito, K., Yoshimura, K., Isa, T., Seki, K., Pettersson, L.G., Alstermark, B. & Ohki, Y.: Cortico-motoneuronal system and dexterous finger movements. *Journal of Neurophysiology* 92, 3601-3603(2004).
10. Saito, Y. & Isa, T.: Organization of interlaminar interactions in the rat superior colliculus. *Journal of Neurophysiology* 93, 2898-2907(2005).
11. Sooksawate, T., Saito, Y. & Isa, T.: Electrophysiological and morphological properties of identified crossed tecto-reticular neurons in the rat superior colliculus. *Neuroscience Research* 52,174-184(2005)
12. Endo, T., Yanagawa, Y., Obata, K. & Isa, T.: Nicotinic acetylcholine receptor subtypes involved in facilitation of GABAergic inhibition in mouse superficial superior colliculus. *Journal of Neurophysiology* 94, 3893-3902(2005).
13. Watanabe, M., Kobayashi, Y., Inoue, Y. & Isa, T.: Effects of local nicotinic activation of the superior colliculus on saccades in monkeys. *Journal of Neurophysiology* 93: 519-534 (2005).

14. Isa, T., Ohki, Y., Seki, K. & Alstermark, B.: Properties of propriospinal neurones in the C3-C4 segments mediating disynaptic pyramidal excitation to forelimb motoneurons in the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology* 95, 3674-3685 (2006)
15. Sooksawate, T. & Isa, T.: Properties of cholinergic responses in neurons in the intermediate gray layer of rat superior colliculus. *European Journal of Neuroscience* 24, 3096-3108 (2006).
16. Tanaka, H., Ikenaka, K. & Isa, T.: Electrophysiological abnormality precedes apparent histological demyelination in the CNS of mice over-expressing proteolipid protein. *J. Neurosci. Res.* 84, 1206-1216 (2006).
17. Nishimura, Y., Onoe, H., Morichika, Y., Perfiliev, S., Tsukada, H. & Isa, T.: Time-dependent central compensatory mechanisms of finger dexterity after spinal cord injury. *Science* 318:1150-5 (2007).
18. Seki, K., Kizuka, T. & Yamada H.: Reduction in maximal firing rate of motoneurons after 1-week immobilization of finger muscle in human subjects. *J. Electromyogr. Kinesiol.* 17,113-120 (2007).
19. Lee, P.H.\*, Sooksawate, T.\*, Yanagawa, Y., Isa, K., Isa, T.\*\*, Hall, W.C.\*\*: Identity of a pathway for saccadic suppression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104, 6824-6827(2007). \* = equal contribution, \*\*= co-corresponding authors
20. Sakatani, T. & Isa, T.: Quantitative analysis of spontaneous saccade-like rapid eye movements in C57BL/6 mice. *Neuroscience Research* 58,324-331 (2007).
21. Yoshida, M., Takaura, K., Kato, R., Ikeda, T. & Isa, T.: Striate cortical lesions affect deliberate decision and control of saccade: implication for blindsight *Journal of Neuroscience* 28, 10541-10548(2008).
22. Takei, T.&Seki K: Spinomuscular coherence in monkeys performing a precision grip task. *Journal of Neurophysiology* 99, 2012-2020 (2008).
23. Endo, T., Tarusawa, E., Notomi, T., Kaneda, K., Hirabayashi, M., Shigemoto, R.&Isa, T.: Dendritic Ih Ensures High-fidelity Dendritic Spike Responses of Motion Sensitive Neurons in Rat Superior Colliculus. *Journal of Neurophysiology* 99, 2066-2076 (2008).
24. Kaneda, K., Phongphanphanee, P., Katoh, T., Isa, K., Yanagawa, Y., Obata, K. & Isa, T.: Regulation of burst activity through presynaptic and postsynaptic GABA(B) receptors in mouse superior colliculus. *J Neurosci.* 28(4), 816-27(2008).
25. Nishimura, Y., Morichika, Y. & Isa, T. : A common subcortical oscillatory network contributes to recovery after spinal cord injury. *Brain* 132,709-721(2009).
26. Okada, K., Inoue, Y., Toyama, K., Isa, T., Kobayasi, Y.: Different pedunclopontine tegmental neurons signal predicted and actual task rewards. *Journal of Neuroscience* 29,4858-4870 (2009)
27. Tanaka H, Tanaka K, Ma J, Isa T, Tanda K, Miyakawa T, Suzuki A, Ishibashi T, Baba H, Shigemoto R, Ono K, Ikenaka K (2009) Mice with altered myelin proteolipid protein gene expression show schizophrenia-related behavior accompanied by abnormal neuron-glia interaction and conduction velocity. *Journal of Neuroscience*, 29: 8363-8371.
28. Takahashi M, Vattanajun A, Umeda T, Isa K, Isa T (2009) Large-scale reorganization of corticofugal fibers after neonatal hemidecortication for functional restoration of forelimb

movements. *European Journal of Neuroscience*, 30: 1878-1887.

尾上 浩隆

29. Nishumura, Y., Onoe, H., Morichika, Y., Tsukada, H. & Isa, T.: Activation of parieto-frontal stream during reaching and grasping studied by positron emission tomography in monkeys. *Neuroscience Research* 59:243-250(2007)

大石 高生

30. Fukuda, T., Shimizu, J., Furuhashi, H., Abe, T., Shimizu, K., Oishi, T., Ogihara, M., Kubota, J., Sasaki, A., Sasaki, K., Azuma, T. & Umemura, S.: Overexpression of heat shock proteins in pallido-nigral axonal spheroids of nonhuman aged primates. *Acta Neuropathol* 110 (2),145 - 150 (2005).
31. Menetti, F., Tohno, S., Tohno, Y., Azuma, C., Moriwake, Y., Satoh, H., Minami, T., Mahakkanukrauh, P., Oishi, T. & Hayashi, M. : Age-dependent decreases of calcium, phosphorus, sulfur, and zinc in the cardiac valves of monkeys. *Biol Trace Elem Res* 106(3):231-45(2005).
32. Mori, T., Takumi, K., Shimizu, K., Oishi, T. & Hayashi, M.: Heterogeneity of the developmental patterns of neurotrophin protein levels among neocortical areas of macaque monkeys. *Experimental Brain Research* 171 (1), 129-138(2006).
33. Takahashi, Km, Liu, F.C., Oishi, T., Mori, T., Higo, N., Hayashi, M., Hirokawa, K. & Takahashi, H.: Expression of FOXP2 in the developing monkey forebrain: comparison with the expression of the genes FOXP1, PBX3, and MEIS2. *J Comp Neurol* 509 (2), 180-9(2008).
34. Tohno, Y., Tohno, S., Laleva, L., Ongkana, N., Minami, T., Satoh, H., Oishi, T., Hayashi, M., Sinthubua, A., Suwannahoy, P., Mahakkanukrauh, P.: Age-related changes of elements in the coronary arteries of monkeys in comparison with those of humans. *Biol Trace Elem Res* 125(2), 141-53(2008).
35. Nishimura, Y., Oishi, T., Suzuki, J., Matsuda, K., Takahashi, T.: Development of the supralaryngeal vocal tract in Japanese macaques: implications for the evolution of the descent of the larynx. *Am J Phys Anthropol.* 135(2), 182-94, (2008).
36. Tohno, Y., Suwanahoy, P., Tohno, S., Sinthubua, A., Azuma, C., Nishiwaki, F., Moriwake, Y., Kumai, T., Minami, T., Laowatthanaphong, S., Mahakkanukrauh, P., Oishi, T. & Hayashi, M.: Age-Related Changes of Elements in the Tendons of the Peroneus Longus Muscles in Thai, Japanese, and Monkeys. *Biol Trace Elem Res, Epub ahead of print* (2009).

肥後 範行

37. Higo, N., Oishi, T., Yamashita, A., Matsuda, K. & Hayashi, M., :Cell type- and region-specific expression of neurogranin mRNA in the cerebral cortex of the macaque monkey. *Cerebral Cortex* 14, 1134-1143(2004).
38. Higo, N., Oishi, T., Yamashita, A., Murata, Y., Matsuda, K. & Hayashi, M.: Northern blot and in situ hybridization analyses of Myristoylated alanine-rich C-kinase substrate mRNA in the monkey cerebral cortex. *Neuroscience* 129, 167-177(2004).
39. Murata, Y., Higo, N., Oishi, T., Yamashita, A., Matsuda, K. & Hayashi, M.: Developmental changes in the expression of growth-associated protein-43 mRNA in the monkey thalamus: Northern blot and in situ hybridization studies. *Neuroscience* 136(2), 497-507(2005).

40. Higo, N., Oishi, T., Yamashita, A., Murata, Y., Matsuda, K. & Hayashi, M.: Expression of protein kinase C-substrate mRNAs in the basal ganglia of adult and infant macaque monkeys. *The Journal of Comparative Neurology* 499,662-676(2006).
41. Higo, N., Oishi, T., Yamashita, A., Murata, Y., Matsuda, K.& Hayashi, M.: Expression of protein kinase-C substrate mRNA in the motor cortex of adult and infant macaque monkeys. *Brain Research* 1171, 30-41(2007).
42. Murata, Y., Higo, N., Oishi, T., Yamashita, A., Matsuda, K., Hayashi, M.&Yamane, S.: Effects of motor training on the recovery of manual dexterity after primary motor cortex lesion in macaque monkeys. *Journal of Neurophysiology* 99(2), 773-786(2008).
43. Higo, N., Nishimura, Y., Murata, Y., Oishi, T., Yoshino-Saito, K., Takahashi, M., Tsuboi, F. & Isa, T.: Increased expression of the growth-associated protein-43 gene in the sensorimotor cortex of the macaque monkey after lesioning the lateral corticospinal tract. *The Journal of Comparative Neurology* 516,493-506(2009).

小島 俊男

44. Sato, A., Nishimura, Y., Oishi, T., Higo, N., Murata, Y., Onoe, H., Saito, K., Tsuboi, F., Takahashi, M., Isa, T.& Kojima, T.: Differentially expressed genes among motor and prefrontal areas of macaque neocortex. *Biochem Biophys Res Commun* 362 (3), 665-9( 2007).
- (2) その他の著作物（総説、書籍など）（国内（和文）誌 18件、国際（欧文）誌 14件）

伊佐 正

1. Isa, T. & Kobayashi, Y. : Switching between cortical and subcortical sensorimotor pathways. In Progress in Brain Research “Brain Mechanisms for the integration of posture and movement”. (eds. Mori S, Stuart DG, Wiesendanger M) 143,295-301(2004).
2. Kobayashi, Y., Inoue, Y. & Isa, T.: Pedunculo-pontine control of visually guided saccades. In Progress in Brain Research “Brain Mechanisms for the integration of posture and movement”. (eds. Mori S, Stuart DG, Wiesendanger M) 143,439-445(2004).
3. Isa, T., Inoue, Y. & Kobayashi, Y.: Cognitive function of the brainstem cholinergic system. In International Congress Series 1250 “Cognition and Emotion in the Brain” (eds. Ono t, Matsumoto G, Llinás R, Berthoz A, Norgren R, Nishijo H, Tamura R), 397-406(2004).
4. 関和彦、随意運動における感覚の制御. *体育の科学* 55(12), 932-936 (2005)
5. Isa, T., Sparks, D. Microcircuit of the Superior Colliculus: A Neuronal Machine that Determines Timing and Endpoint of Saccadic Eye Movements. Background paper for 93<sup>rd</sup> Dahlem Workshop on Microcircuits; The interface between Neurons and Global Brain Function, pp1-34 (2006).
6. Kiehn, O., Buschges, A., Duch, C., Grillner, S., Isa, T., Lansner, A., Pfluger, H.-J., Richter, D.W., Sillar, K.T., Smith, J.C. & Sparks, D.L. Group report: Microcircuits in the motor system. “Microcircuits. The interface between neurons and global brain function.” (eds. S. Grillner & A.M. Graybiel), pp77-104, The MIT Press (2006).
7. 西村 幸男、伊佐 正 :手の巧緻運動を支える皮質脊髄路とその損傷後の機能回復. *実験医学* 24(5), 200-207(2006).

8. 関 和彦:随意運動の制御におけるシナプス前抑制の役割. *ブレインサイエンスレビュー* 2006, 155-178(2007)
9. Sakatani, T. & Isa, T. :Superior colliculus and saccade generation in mice. In “Eyes, Retina and Visual System of the Mouse” (eds Calupa Leo.M. & Williams R), MIT Press (2007).
10. 西村幸男, 伊佐 正:皮質脊髄路損傷後の手指の巧緻運動の機能回復メカニズム—霊長類モデルでの研究—. *BRAIN and NERVE* 59(5),511-520(2007).
11. Pettersson, L.G., Alstermark, B., lagovechtchenski, E., Isa, T. & Sasaki, S.: Skilled digit movements in feline and primate--recovery after selective spinal cord lesions. *Acta Physiol (Oxf)* 189, 141-154 (2007).
12. Alstermark, B., Isa, T., Pettersson, L.G.& Sasaki, S.: The C3-C4 propriospinal system in the cat and monkey: a spinal pre-motoneuronal centre for voluntary motor control. *Acta Physiol (Oxf)* 189, 123-140 (2007).
13. Isa, T., Ohki, Y., Alstermark, B., Pettersson, L.G. & Sasaki, S.: Direct and indirect cortico-motoneuronal pathways and control of hand/arm movements. *Physiology (Bethesda)* 22, 145-52(2007).
14. 伊佐正:運動制御回路の構造・機能と損傷後機能代償. *ブレインサイエンス・レビュー* 73-90 (2008) .
15. 伊佐正:ブレイン・マシン・インターフェイス - 研究の現状と展望 -. *脳* 2 1.11 (2)(2008).
16. 西村幸男,伊佐正:脊髄損傷後の手指の巧緻運動の機能回復に関わる中枢神経機構. *日本老年医学会雑誌* 45(5) (2008) .
17. 西村幸男,伊佐正:脊髄損傷後の運動機能回復の脳内機構. *総合リハビリテーション* 36(11) 1069-1077 (2008) .
18. 加藤利佳子, 伊佐正:眼球のサッケード運動と認知機能—サルを用いた研究パラダイム, 実験医学増刊号「神経回路の制御と脳機能発現のメカニズム」(編集)真鍋俊也、岡本仁 26(12) 146-156 (2008)
19. Nishimura, Y. & Isa, T.: Compensatory changes at the cerebral cortical level after spinal cord injury. (review), *Neuroscientist* 15:436-444 (2009) .
20. Isa, T. & Schwartz, A.B.: Introduction. *Current Opinion in Neurobiology*, 18: 541-543(2008)
21. Isa, T. & Hall, W.C.: exploring the superior colliculus in vitro. *Journal of Neurophysiology*, 102: 2581-2593(2009)
22. Isa, T. & Yoshida, M. : Saccade control after V1 lesion revisited. *Current Opinion in Neurobiology*, in press 19:608-614. (2009)
23. Isa, T., Fetz, E.E. & Müller, K.R. : Recent advances in brain-machine interfaces. *Neural Networks*, in press 22:1201-1202.(2009)



尾上 浩隆

24. 尾上浩隆:PET を用いた生体分子イメージング. *PET journal*, No.7 2009 AUTUMN、23-25  
先端医療技術研究所 (2009)

大石 高生

25. 大石高生:脳の形態と遺伝子. *分子精神医学* 5(4),386 – 390(2005).
26. 大石高生:脳の可塑性 (基礎の立場から) -サルを使った大脳運動野の破壊後の回復に関する研究-. *認知神経科学* 7 (3),206-210(2005).
27. 大石高生:霊長類進化の科学 (分担執筆) 中枢損傷によって失われた精緻運動機能の回復 282-293. *京都大学学術出版会* (2007).
28. 大石高生:神経系の可塑性 -霊長類の皮質脊髄路、運動野損傷からの運動機能回復-. *Clinical Neuroscience* 27(9),994-997(2009).
29. 大石高生:新しい霊長類学 (分担執筆), サルの体に麻痺が起きても治りますか. 265-268, 脳内物質はサルとヒトとで同じですか. 277-281. *講談社*(2009).

肥後 範行

30. Higo, N.: Training-induced recovery of manual dexterity after a lesion in the motor cortex. *Keio Journal of Medicine* in press, 2009
31. 肥後範行:サルモデルを用いた脳機能回復メカニズムの解明.*脳科学とリハビリテーション* 9, 1-10(2009)
32. 肥後範行:大脳皮質損傷後の上肢訓練による運動機能回復.*脳* 21・12 (3), 290-293( 2009).

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

- ① 招待講演 (国内会議 34 件、国際会議 8 件)

伊佐 正

1. Isa, T.: Control of saccades and visual attention in the monkey with unilateral lesion of the primary visual cortex. University of Western Ontario,2005年11月7日, London/ Canada
2. Isa, T.: Role of extrageniculate visual system in regulation of saccades and top-down attention. Neuroscience Seminar Course, Queens University, 2005年11月9日, Kingston, Canada
3. Isa, T.: Local circuits of the superior colliculus; how to decide when and where to look. Neuroscience Seminar Course, University of Wisconsin, 2005年12月15日, Madison, USA
4. 伊佐正 : What we can learn from the functional recovery after brain injury.第 29 回日本神経科学大会・塚原仲晃賞受賞記念講演, 2006年7月19日-21日, 京都
5. 伊佐正 : How the CNS overcomes its partial damage. The OIST Workshop on Cognitive Neurobiology, 2007年3月11-15日, Okinawa.

6. 伊佐正 : Top-down attention on the visuomotor processing without the primary visual cortex (V1): an experimental study in monkeys with unilateral lesion of V1. 第7回 Vision Science Society 年会シンポジウム, 2007年5月11-16日, サラソタ, フロリダ, USA
7. 伊佐正: 一次視覚野損傷後の視覚運動変換機構—盲視モデルとしての考察—. 玉川大学脳科学研究所設立記念シンポジウム, 2007年5月19日, 東京
8. 伊佐正: ブレインマシンインタフェース研究の現状と展望. 第47回日本定位・機能神経外科学会, 2008年1月25日, 浜松
9. 伊佐正: 脊髄損傷後の手指の巧緻運動の機能代償機構. 第37回日本脊椎脊髄病学会, 2008年4月24日, 東京
10. 伊佐正: 脊髄損傷後の手指の巧緻運動の機能代償機構. 神経組織の成長・再生・移植研究会第23回学術集会, 2008年5月17日, 千葉
11. 伊佐正: 脊髄損傷後の手指の巧緻運動の機能代償機構. 第31回日本神経科学大会, 2008年7月11日, 東京
12. 伊佐正: 損傷脳の生存戦略. 国立精神神経センター・神経研究所 研究所セミナー, 2008年7月22日, 東京
13. 伊佐正: Strategy for functional compensation after spinal-cord injury. 東北大学脳科学グローバルCOE 第1回脳神経科学サマーリトリート, 2008年8月21日, 松島
14. 伊佐正: 損傷脳の生存戦略. 第16回「脳の世紀」シンポジウム, 2008年9月4日, 東京
15. 伊佐正: 機能回復と脳活動. 第2回痛みの理学療法学研究会大会, 2008年9月27日, 名古屋
16. 伊佐正: 脳・脊髄部分損傷後の機能回復に関するBMIの応用に関する考え方. 日本脳神経外科学会、第67回学術総会シンポジウム, 2008年10月1日, 盛岡
17. 伊佐正: 脊髄損傷後の機能回復戦略. 神経科学セミナー, 2008年10月7日, 東京
18. 伊佐正: 運動制御回路の構造・機能と損傷後機能代償. 大山リハビリテーション研修会, 2008年10月12日, 大山
19. 伊佐正: 脳・脊髄損傷後の機能回復の脳内メカニズム～損傷からの回復とリハビリテーション～. 岡崎市医師会講演会, 2008年11月26日, 岡崎
20. 伊佐正: 脳・脊髄損傷後の機能回復過程の可視化. 第3回分子イメージング研究センターシンポジウム, 2009年1月22日, 千葉
21. Isa, T.: Spinal cord interneuronal network and functional electrical stimulation of the spinal cord with chronically implanted electrodes. 日英ブレイン・マシン・インタフェース国際ワークショップ, 2009年2月12日, 東京
22. 伊佐正: 霊長類を用いた脳科学研究の展望. SORSTシンポジウム(3), 2009年4月27日, 東京

23. Isa, T.: Lateral connections in the superficial and intermediate layers of mouse superior colliculus 09年5月2日 Symposium at 19th Annual Meeting of the Society for the Neural Control of Movements, 2009年5月2日, Hawaii
24. 伊佐正:ブレインマシンインターフェイス:基礎神経科学から臨床応用へ. 第46回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2009年6月6日, 静岡
25. 伊佐正:損傷脳の機能回復戦略. 山形ニューロサイエンス研究会, 2009年6月13日, 山形
26. 伊佐正: How to recover; strategies for the damaged brain. 慶応大学脳科学セミナー, 2009年7月2日, 東京
27. 伊佐正: 脊髄損傷後の機能代償機構—霊長類モデルでの実験的研究. 名古屋ペイン2009・日本ペインクリニック学会第43回大会・第31回日本疼痛学会, 2009年7月17日, 名古屋
28. 伊佐正: What's required for brain-machine interfaces for neuron-rehabilitation? 第36回国際生理学会大会, 2009年7月31日, 京都
29. 伊佐正: 意識と行動の乖離 —盲視の脳内機構—. 自然科学研究機構シンポジウム, 2009年9月23日, 東京
30. 伊佐正: 灘高校土曜講座, 2009年10月10日, 兵庫

#### 尾上 浩隆

31. 尾上浩隆: Positron Emission Tomography (PET)を用いた分子イメージングによる脳の生理機能および病態の評価. 2007年度 神戸学院大学 ライフサイエンス産学連携研究センター 研究成果発表会, 2007年8月6日, 神戸
32. 尾上浩隆: 霊長類モデル動物を用いた PET による分子イメージング. 日本生化学会近畿支部テクニカルシンポジウム～生体分子イメージング～, 2008年4月15日, 神戸
33. 尾上浩隆: マウスおよび霊長類モデル動物を用いた PET 分子イメージング. 第12回神経科学領域における分子モニタリングシンポジウム, 2008年4月19日, 浜松
34. 尾上浩隆: 霊長類モデル動物を用いた PET による分子イメージング. 第31回日本神経科学大会, 2008年7月10日, 東京
35. 尾上浩隆: 動物 PET を用いた分子イメージング法による脳機能研究. 第2回関東脳核医学研究会, 2009年3月28日, 東京
36. 尾上浩隆: 遺伝子改変マウス、サル疾患モデル動物の PET イメージング. 第56回日本実験動物学会総会, 2009年5月16日, 埼玉
37. 尾上浩隆: CMIS におけるマーマセットを用いた生体分子イメージング研究. 第6回実験動物懇談会, 2009年6月11日, 埼玉
38. 尾上浩隆: 分子イメージングによるトランスレーショナルリサーチ:創薬と病態科学の

ための分子イメージング. 第 49 回日本核医学会学術総会, 2009 年 10 月 1 日, 旭川

大石 高生

39. 大石高生: 脳の可塑性 (基礎の立場から) サルを使った大脳運動野の破壊後の回復に関する研究. 第 10 回認知神経科学学術集会, 2005 年 7 月 10 日, 京都
40. 大石高生: サル運動皮質局所損傷後の機能回復. 第 5 回京都脳機能研究会, 2007 年 2 月 23 日, 京都

肥後 範行

41. 肥後範行: 運動皮質損傷後の機能回復メカニズム—サルモデルを用いた研究—. 神経組織の成長・再生・移植研究会第 23 回学術集会, 2008 年 5 月 17 日, 千葉
42. 肥後範行: サル運動野損傷後の訓練による運動機能回復とその神経基盤, 大阪大学蛋白研セミナー神経回路の形成と修復を司る分子機構, 2009 年 10 月 29 日, 吹田市

② 口頭発表 (国内会議 37 件、国際会議 12 件)

伊佐 正

1. 吉田正俊: ニホンザル盲視モデルにおける残存視覚能力と注意. 第 28 回日本神経科学大会, 2005 年 7 月 27 日, 横浜
2. 西村 幸男, 伊佐 正, パーフィリエフ・セルゲイ, 尾上 浩隆, 塚田秀夫: 両側の一次運動野が頸髄レベルでの皮質脊髄路損傷後の手指の機能回復に貢献する. 第 52 回中部生理学会, 2005 年 9 月 29 日, 名古屋
3. 伊佐正, 吉田正俊: Residual vision and saccadic eye movements in monkeys with unilateral lesion of primary visual cortex. 第 35 回北米神経科学学会, 2005 年 11 月 16 日, ワシントン DC, USA
4. 吉田正俊, 伊佐正: Attentional modulation of visuomotor processing in monkeys with unilateral lesion of primary visual cortex. 第 35 回北米神経科学学会, 2005 年 11 月 16 日, ワシントン DC, USA
5. Nishimura, Y., Onoe, H., Perfiliev, S. & Isa, T.: Longitudinal study of the involvement of several motor cortical regions in functional recovery after the Lesion of the Corticospinal Tract at Cervical Spinal Cord in Monkeys. 日本生理学会大会, 2006 年 3 月 28-30 日, 前橋,
6. 西村幸男, 尾上浩隆, Sergei Perfiliev, 塚田秀夫, 伊佐正: 皮質脊髄路損傷後の手の機能回復における運動関連領野の貢献. 第 29 回日本神経科学大会, 2006 年 7 月 19 日-21 日, 京都
7. 吉田正俊, 伊佐正: ニホンザル盲視モデルの残存視覚は正常視野の閾値近辺での視覚と同じか? 第 29 回日本神経科学大会, 2006 年 7 月 20 日, 京都
8. 武井智彦, 関和彦: 把握動作における霊長類脊髄ニューロンの役割. 第 29 回日本神経科学大会, 2006 年 7 月 19 日-21 日, 京都
9. 岡田研一, 井上由香, 伊佐正, 小林康: サル脚橋被蓋核ニューロンにおける視覚運動関連

活動の状況依存性の解析. 第 29 回日本神経科学大会, 2006 年 7 月 19 日-21 日, 京都

10. 小林康, 岡田研一, 伊佐正, 井上由香: 視覚誘導性サッカード課題中の報酬、報酬予測誤差に関係したサル脚橋被蓋核ニューロンの活動の解析. 第 29 回日本神経科学大会, 2006 年 7 月 19 日-21 日, 京都
11. 高橋雅人, Anusara Vattanajun, 伊佐かおる, 伊佐正: 発達初期脳損傷後の前肢運動回復機構. 第 84 回日本生理学会大会, 2007 年 3 月 20 日-22 日, 大阪
12. 関和彦, 武井智彦: Primary afferent depolarization は自然刺激によって誘発されるか. 第 84 回日本生理学会大会, 2007 年 3 月 20 日-22 日, 大阪
13. 伊佐正: How the CNS overcomes its partial damage. The OIST Workshop on Cognitive Neurobiology, 2007 年 3 月 11-15 日, Okinawa.
14. 池田琢朗, 伊佐正: Neural basis of Inhibition of Return. The OIST Workshop on Cognitive Neurobiology, 2007 年 3 月 11-15 日, Okinawa.
15. Isa, T.: Top-down attention on the visuomotor processing without the primary visual cortex (V1): an experimental study in monkeys with unilateral lesion of V1, 第 7 回 Vision Science Society 年会, 2007 年 5 月 11 日, サラソタ, フロリダ, USA
16. Itti, L., Yoshida, M., Berg, D., Ikeda, T., Kato, R., Takaura, K. & Isa, T.: Investigation of spontaneous saccades based on the saliency model in monkeys with unilateral lesion of primary visual cortex. 第 7 回 Vision Science Society 年会, 2007 年 5 月 11-16 日, サラソタ, フロリダ, USA
17. 吉田正俊, 高浦加奈, 伊佐正: ニホンザル盲視モデルにおける残存視覚に対応した神経活動. 第 30 回日本神経科学大会, 2007 年 9 月 10 日, 横浜
18. 関和彦, 武井智彦: 随意運動の制御における筋感覚入力への役割. 第 30 回日本神経科学大会, 2007 年 9 月 10 日, 横浜
19. 西村幸男, 伊佐正: 精密把持遂行時の皮質一手指筋間コヒーレンスの空間的分布. 第 30 回日本神経科学大会, 2007 年 9 月 10 日, 横浜
20. Ikeda, T. & Isa, T.: Function of striatal visual pathway in visual attention: inhibition of return and attention capture. 第 37 回 annual meeting of the Society for Neuroscience, 2007 年 11 月 3 日, サンディエゴ, USA
21. Yoshida, M., Takaura, K. & Isa, T.: Choice-related modulation of neural activity in the superior colliculus of monkeys with blindsight. 第 37 回 annual meeting of the Society for Neuroscience, 2007 年 11 月 6 日, サンディエゴ, USA
22. Itti, L., Yoshida, M., Berg, D., Ikeda, T., Kato, R., Takaura, K. & Isa, T.: Saliency-based guidance of spontaneous saccades in monkeys with unilateral lesion of primary visual cortex. 第 37 回 annual meeting of the Society for Neuroscience, 2007 年 11 月 6 日, サンディエゴ, USA
23. 池田琢朗, 伊佐正: 注意の誘引と復帰抑制における一次視覚野の機能の解明. 第 30 回日本神経科学大会, 2007 年 9 月 10 日. 横浜

24. 伊佐正：脳の損傷から立ち直るために. CREST 第3回公開シンポジウム, 2007年11月10日, 東京
25. Nishimura, Y. : Central compensatory mechanisms of finger dexterity after spinal cord injury, HFSP International Workshop on Neural Control of Attention, Perception and Learning, 2008年1月28日, Okinawa
26. 伊佐正:損傷から立ち直るための脳の仕組み. 第5回自然科学研究機構シンポジウム, 2008年3月20日, 東京
27. Yoshida, M.& Isa, T. : Neural correlates of visual awareness in the superior colliculus of the animal model of blindsight.第8回 Vision Science Society 年会, 2008年5月10日, Florida, USA
28. Yoshida, M., Takaura, K.& Isa,T. : Neural Correlate of Reduced Visual Awareness in the Superior Colliculus of Monkeys with Blindsight. 第12回 Association for the Scientific Study of Consciousness 年会, 2008年6月19日, Taipei, Taiwan
29. Phongphanphanee, P., Marino, R., Kaneda, K., Yanagawa, Y., Obata, K., Munoz, D.& Isa, T: The lateral connections in the superficial layer of the mouse superior colliculus slice. 第31回日本神経科学大会, 2008年7月9日, 東京
30. 関和彦, 武井智彦: 随意運動における脊髄ニューロンの活動と抹消感覚入力様式の相関. 第31回日本神経科学大会, 2008年7月10日, 東京
31. 伊佐正: 脊髄損傷後の手指の巧緻運動の機能回復機構. 第31回日本神経科学大会, 2008年7月11日, 東京
32. 吉田正俊, 高浦加奈, 伊佐正: ニホンザル盲視モデルにおける視覚的気づきに関連した神経活動. 第31回日本神経科学大会, 2008年7月11日, 東京
33. 高浦加奈, 吉田正俊, 伊佐正: 一次視野切除後の空間記憶保持を可能とする神経基盤. 第31回日本神経科学大会, 2008年7月11日, 東京
34. 高浦加奈, 吉田正俊, 伊佐正: 片側一次視覚野切除サルの空間記憶保持の神経機構. 第55回中部日本生理学会, 2008年10月17日, 愛知
35. 武井智彦, 関和彦: サルの把握運動中に認められる脊髄-筋活動間のコヒーレンス. 第55回中部日本生理学会, 2008年10月17日, 愛知
36. Yoshida, M., Takaura, K.& Isa,T.: Neural correlate of awareness in monkey with blindsight, 第24回日本生体磁気学会大会, 2009年5月28日, 金沢
37. Yoshida, M., Takaura, K. & Isa,T.: Awareness and Decision in Monkey with Blindsight. The 13th Annual Meeting of Association for the Scientific Study of Consciousness, 2009年6月7日, ベルリン, ドイツ
38. 梅田達也, 高橋雅人, Anusara Vattanajun, 伊佐かおる, 伊佐正: 幼若脳損傷ラットにおける機能代償回路の解明. 神経組織の成長・再生・移植研究会 第24回学術集会, 2009年6月21日, 伊香保

39. Ikeda, T., Yoshida, M. & Isa, T.: Compensatory control of saccadic eye movement is impaired after V1 lesion. 15th European conference on eye movements, 2009年8月24日, Southampton, U.K.
40. 池田琢朗、吉田正俊、伊佐正: 一次視覚野を介する視覚情報によるサッケード眼球運動の補正的制御. 第32回日本神経科学大会, 2009年9月17日, 名古屋
41. 吉田正俊、高浦加奈、伊佐正: 盲視サルにおける気づきと意思決定. 第32回日本神経科学大会, 2009年9月18日, 名古屋
42. Ikeda, T., Yoshida, M. & Isa, T.: Functional role of primary visual cortex in compensatory control of saccade. 第39回北米神経科学大会, 2009年10月19日, Chicago, U.K.

尾上 浩隆

43. 尾上浩隆: PET を用いた分子イメージングによる病態モデル動物の機能評価. 第81回日本薬理学会年会 2008年3月17日, 横浜

大石 高生

44. 大石高生, 肥後範行, 山下晶子, 村田弓, 西村幸男, 松田圭司, 林基治, 伊佐正: 脊髄運動系における GAP-43 免疫陽性構造. 第1回 Motor Control 研究会, 2007年6月29日, 岡崎
45. Higaki, S., Takumi, K., Shimizu, K., Oishi, T. & Hayashi, M.: Up-regulation of estrogen receptor in the menopausal monkey brains is not direct response to deficit in gonadal estrogen. The 2nd International Symposium of the Biodiversity Global COE Project, 2008年11月21日, 京都

肥後 範行

46. 肥後範行, 村田弓, 大石高生, 山下晶子, 松田圭司, 林基治: The recovery of manual dexterity after primary motor cortex lesion: behavioral and histological studies. 第29回日本神経科学大会シンポジウム「Evolution and Plasticity of Motor Cortices and Spinal Cord」, 2006年7月19日, 京都
47. 肥後範行: Training-induced recovery of manual dexterity after primary motor cortex lesion in macaque monkeys. 第85回日本生理学会大会, 2008年3月26日, 東京
48. 肥後範行: Neural substrates for the training-induced recovery of manual dexterity after primary motor cortex lesion in macaque monkeys. 第32回日本神経科学大会, 2009年9月18日, 名古屋

小島 俊男

49. 佐藤明, 西村幸男, 大石高生, 肥後範行, 村田弓, 尾上浩隆, 吉野-齋藤紀美香, 坪井史治, 高橋雅人, 伊佐正, 小島俊男: 皮質脊髄路損傷後の回復過程におけるサル大脳新皮質運動関連領野の網羅的遺伝子発現解析. 第32回日本神経科学大会, 2009年9月16-18日, 名古屋

③ ポスター発表 (国内会議 66 件、国際会議 53 件)

伊佐 正

1. Isa, T., Sasaki, S., Pettersson, L.G., Alstermark, B., Naito, K., Yoshimura, K., Seki, K. & Ohki, Y.: Dexterous Finger Movements in Primate without Direct Corticomotoneuronal Connection. 第34回北米神経科学学会, 2004年10月23-28日, サンディエゴ, USA
2. Endo, T., Notomi, T., Etsuko, T., Shigemoto, R. & Isa, T.: Hyperpolarization -Activated cation current and its modification of dendritic spike initiation in wide field vertical cells of the rat superficial superior colliculus. 第34回北米神経科学学会, 2004年10月23-28日, サンディエゴ, 米国
3. Isa, T. & Saito, Y.: Interlaminar interactions in the rat superior colliculus. The 15th Annual Neural Control of Movement Meeting, 2005年4月12-17日, Florida, USA
4. Nishimura, Y., Onoe, H., Tukada, H. & Isa T.: Increasing Activity of Bilateral Motor Cortical Areas after the Lesion of the Corticospinal Tract at Cervical Spinal Cord in Monkeys; a PET study., 15<sup>th</sup> Annual Meeting of the Neural Control of Movement Society, 2005年4月12-17日, Florida, USA
5. Sakatani, T. & Isa, T.: Development of the high-speed video-oculographic system and its application to the study on the saccadic eye movements in mice. The 15th Annual Neural Control of Movement Meeting, 2005年4月12-17日, Florida, USA
6. Nishimura, Y., Onoe, H., Tukada, H. & Isa T.: Bilateral activation of sensorymotor cortex after corticospinal tract lesion in cervical spinal cord in monkeys. 日本生理学会, 2005年5月18-20日, 仙台
7. 関和彦, Perlmutter, SI. & Fetz EE: 随意運動課題遂行中のサル脊髄におけるシナプス前抑制の機能. 第82回日本生理学会, 2005年5月20日, 仙台
8. 吉田正俊、伊佐正: Visual detection and saccadic eye movements in the animal model of blindsight. ニホンザル盲視モデルにおける急速眼球運動を指標とした視覚運動変換機能. 第82回日本生理学会大会, 2005年5月20日, 仙台
9. Nishimura, Y., Onoe, H., Perfiliev, S., Tukada, H. & Isa, T.: Both contra- and ipsilateral motor cortices participate in recovery of the precision grip after the lesion of the corticospinal tract at cervical spinal cord. The 28<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2005年7月26-28日, 横浜
10. 吉田正俊、伊佐 正: Residual vision and cognitive function in the animal model of blindsight. マカクザル盲視モデルにおける残存視覚と認知機能. 第52回中部日本生理学会, 2005年9月29日, 名古屋
11. Phongphanphanee, P., Kaneda, K., Isa, T.: Analysis of spread of activity in the local circuit of superior colliculus by using multi-channel field potential recording system. 第29回日本神経科学大会, 2006年7月19-21日, 京都
12. Okada, K., Inoue, Y., Isa, T. & Kobayashi, Y.: Influences of reward prediction on neuronal activity of the pedunculopontine tegmental nucleus during visually guided saccade tasks in monkeys. 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2006年10月14-18日, Atlanta, USA



13. Perfiliev, S.N., Wessberg, J., Johnels, B., Isa, T. & Steg, G. : Reflexive initiation of goal-directed limb movement in cats, monkeys, and humans. 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2006年10月14-18日, Atlanta, USA
14. Phongphanphanee, P., Kaneda, K. & Isa, T. : Analysis of spread of activity in the local circuit of superior colliculus. 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2006年10月14-18日, Atlanta, USA
15. Lee, P., Sooksawate, T., Yanagawa, Y., Isa, K., Isa, T. & Hall, WC. : A reciprocal inhibitory pathway from the intermediate to the superficial layer of the superior colliculus. 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2006年10月14-18日, Atlanta, USA
16. Yoshida, M. & Isa, T. : Residual visuomotor processing in the monkeys with unilateral lesion in the primary visual cortex: Comparison with normal, near-threshold vision. 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2006年10月14-18日, Atlanta, USA
17. Sakatani, T. & Isa, T. : Possible roles of GABA in stabilizing the saccade control system in the downstream of the superior colliculus. The Cold Spring Harbor Laboratory Workshop “The GABAergic System”, 2006年12月10-14日, Cold Spring Harbor, USA
18. 関和彦, 武井智彦 : Primary afferent depolarization evoked by natural stimulation of cutaneous afferent in monkey. 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2006年10月14日, Atlanta, GA, USA
19. 武井智彦, 関和彦: Involvement of the primate spinal neurons in the control of precision grip. 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2006年10月14日, Atlanta, GA, USA
20. 池田琢朗, 伊佐正 : Neural basis of Inhibition of Return. The OIST Workshop on Cognitive Neurobiology. 2007年3月11-15日, Okinawa.
21. 金田勝幸, フォンファンファニー・ペンフィモン, 柳川右千夫, 小幡邦彦, 伊佐正 : 上丘でのバースト発火に対する GABA<sub>B</sub> 受容体を介したフィードバック制御機構. 第84回日本生理学会大会, 2007年3月20日-22日, 大阪
22. 西村幸男, 伊佐正: 精密把持課題中のサル一次運動野フィールド電位と上肢筋群 EMG間におけるβ帯域コヒーレンスの空間的分布. 第84回日本生理学会大会, 2007年3月20日-22日, 大阪
23. 齋藤紀美香, 西村幸男, 大石高生, 伊佐正: サル皮質脊髓路: 一次運動野における手指制御領域から脊髓への軸索投射の定量的解析. 第84回日本生理学会, 2007年3月20-22日, 大阪
24. 岡田研一, 井上由香, 伊佐正, 小林康: サル脚橋被蓋核ニューロンの視覚運動関連活動に報酬や課題状況が及ぼす影響の解析. 第84回日本生理学会, 2007年3月20日-22日, 大阪
25. 吉田正俊 : Saccadic eye movement and neuronal activity of superior colliculus in monkeys with unilateral lesion of the primary visual cortex. 17<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for the Neural Control of Movement, 2007年3月29日 Seville, Spain

26. 西村幸男, 伊佐正 : Relationship between oscillatory cortico-muscular coupling and muscle force during precision grip. 17th Annual meeting of neural control of movement, 2007年3月25-30日, Seville, Spain
27. 武井智彦, 関和彦: Spinomuscular coherence in monkey performing a precision grip task. 17th Annual Meeting of the Society for the Neural Control of Movement, 2007年3月25-30日, Seville, Spain
28. Yoshida, M., Takaura, K. & Isa, T.: Is residual vision in monkeys with unilateral lesion in the primary visual cortex like normal, near-threshold vision? 第7回 Vision Science Society 年会, 2007年5月11-16日, サラソタ, フロリダ, 米国
29. Ikeda, T. & Isa, T : Role of striatal visual pathway in Inhibition of Return . 第7回 Vision Science Society 年会, 2007年5月13日, サラソタ, フロリダ, 米国
30. Yoshida, M., Takaura, K. & Isa, T : Neural correlate of residual vision in monkey with blindsight. 第11回 Association for the Scientific Study of Consciousness, 2007年6月23日, ラスベガス, 米国
31. 西村幸男, 高橋雅人, 伊佐かおる, 伊佐正:皮質脊髄路損傷後に大脳皮質活動とは独立したEMG-EMG コヒーレンスは増大する. 第30回日本神経科学大会, 2007年9月10日, 横浜
32. Anusara Vattanajun , 高橋雅人, 伊佐かおる, 伊佐正: Plasticity for functional restoration of forelimb movements following neonatal unilateral decortication. 第30回日本神経科学大会, 2007年9月10日, 横浜
33. 高橋雅人, Anusara Vattanajun , 梅田達也, 伊佐かおる, 伊佐正 : Large-scale change in the corticofugal projections in rats with neonatal hemi-decortication. 第30回日本神経科学大会, 2007年9月10日, 横浜
34. 伊佐かおる, 金田勝幸, 柳川右千夫, 小幡邦彦, 伊佐正: 黒質網様部から上丘中間層 GABA 作動性ニューロンへの抑制性入力. 第30回日本神経科学大会, 2007年9月10日, 横浜
35. 加藤利佳子, 伊佐正: 注視解除による視覚探索への影響. 第30回日本神経科学大会, 2007年9月10日, 横浜
36. 高浦加奈, 吉田正俊, 伊佐正: 一次視覚野除去後の損傷視野内における視覚運動変換過程への上丘の寄与. 第30回日本神経科学大会, 2007年9月10日, 横浜
37. 金田勝幸, Penphimon Phongphananee, 柳川右千夫, 小幡邦彦, 伊佐正: マウス上丘での GABAB 受容体によるバースト発火の制御機構. 第30回日本神経科学大会, 2007年9月11日, 横浜
38. 武井智彦, 関和彦: 精密把握運動中に見られる脊髄-筋活動間のコヒーレンス. 第30回日本神経科学大会, 2007年9月11日, 横浜
39. Penphimon Phongphananee, 伊佐正, 金田勝幸: The origin of spreading burst activities in the local circuit of the superior colliculus. 第30回日本神経科学大会, 2007年9月11日, 横浜

40. 坪井史治, 西村幸男, 斎藤紀美香, 高橋雅人, 伊佐正: サルの頸髄レベルでの皮質脊髄路切断後における手指巧緻性の回復; C2 での切断と C5 での切断の回復比較. 第 30 回日本神経科学大会, 2007 年 9 月 11 日, 横浜
41. Nishimura, Y.& Isa,T.: Increase of intermuscular coherence independent of cortical activity during recovery from corticospinal tract lesion in monkeys.第 37 回 annual meeting of the Society for Neuroscience, 2007 年 11 月 4 日, サンディエゴ, 米国
42. Kaneda,K., Phongphanphanee,P., Yanagawa,Y., Obata,K.& Isa,T.: GABAB receptor-mediated inhibition of burst activities in mouse superior colliculus in vitro. 第 37 回 annual meeting of the Society for Neuroscience, 2007 年 11 月 4 日, サンディエゴ, 米国
43. Yanagawa,Y., Kaneda,K., Isa,K., Obata,K.& Isa,T.: Direct nigral inhibitory inputs to GABAergic neurons in mouse superior colliculus. 第 37 回 annual meeting of the Society for Neuroscience, 2007 年 11 月 4 日, サンディエゴ, 米国
44. Nishimura, Y., Onoe, H., Morichika, Y., Perfiliev, S., Tukada, H.& Isa, T. :Time-Dependent Central Compensatory Mechanisms of Finger Dexterity after Spinal Cord Injury. The 12th Conference of Peace through Mind/Brain Science, 2008 年 2 月 6 日, Hamamatsu
45. 西村幸男, 尾上浩隆, 森近洋輔, 尾上嘉代, 塚田秀夫, 伊佐正: 脊髄損傷後の運動機能回復を支える大脳辺縁系ー運動野間の機能的神経結合の強化ー. 戦略的創造研究推進事業(CREST)研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」第 5 回領域内研究報告会, 2008 年 3 月 5 日, 吹田
46. 坂谷智也, 伊佐正: 新開発高速ビデオ両眼球運動測定装置によるマウス両眼サッケードの解析. 第 85 回日本生理学会大会, 2008 年 3 月 25 日, 東京
47. 梅田達也, 高橋雅人, 伊佐かおる, 伊佐正: Functional reorganization of corticospinal projections in rats with neonatal hemidecortication. 第 85 回日本生理学会大会, 2008 年 3 月 27 日, 東京
48. 梅田達也, 伊佐かおる, 伊佐正: 片側除皮質ラットにおける脊髄投射細胞群の再構築. 第 31 回日本神経科学大会, 2008 年 7 月 10 日, 東京
49. 西村幸男, 尾上浩隆, 尾上嘉代, 森近洋輔, 塚田秀夫, 伊佐正: 運動機能回復を支える大脳辺縁系と運動野の機能的神経結合の強化 Emergence of functional connectivity between motivation center and motor cortex after spinal-cord injury. 第 31 回日本神経科学大会, 2008 年 7 月 10 日, 東京
50. 金田勝幸, 柳川右千夫, 小幡邦彦, 伊佐正: マウス上丘局所 GABA 作動性ニューロンによる wide-field vertical cell の活動制御機構. 第 31 回日本神経科学大会, 2008 年 7 月 11 日, 東京
51. 坪井史治, 西村幸男, 斎藤紀美香, 伊佐正: 一次運動野機能脱失にともない鏡像運動が出現する. 第 31 回日本神経科学大会, 2008 年 7 月 11 日, 東京
52. 坪井史治, 西村幸男, 斎藤紀美香, 伊佐正: 一次運動野の機能脱失にともなう鏡像運動の生成機構. 第 55 回中部日本生理学会, 2008 年 10 月 17 日, 愛知

53. Phongphanphanee, P., Marino, R., Kaneda, K., Yanakawa, Y., Munoz, D. & Tadashi Isa: The lateral interactions in the superficial and intermediate layers of the mouse superior colliculus slice. 38<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2008年11月16日, Washington D.C., USA
54. Kaneda, K., Yanakawa, Y. & Isa, T.: Feedforward inhibition by local GABAergic neurons regulates activity of wide-field vertical cells in mouse superior colliculus. 38<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2008年11月16日, Washington D.C., USA
55. Tsuboi, F., Nishimura, Y., Saito, K. & Isa, T.: Mirror movements induced by inactivation of primary motor cortex is caused by increased activation in the contralateral primary motor cortex in monkeys. 38<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2008年11月16日, Washington D.C., USA
56. Takaura, K., Yoshida, M. & Isa, T.: A neural correlate for the spatial memory after V1 lesion. 38<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2008年11月17日, Washington D.C., USA
57. Nishimura, Y., Onoe, H., Onoe, K., Morichika, Y., Tsukada, H. & Isa, T.: Strengthen of functional connectivity between motivation center and motor cortex during recovery after spinal-cord injury. 38<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2008年11月17日, Washington D.C., USA
58. Umeda, T., Takahashi, M., Vattanajun, A., Isa, K. & Isa, T.: Functional corticofugal pathway for compensation of forelimb movements in rats with neonatal hemidecortication. 38<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2008年11月18日, Washington D.C., USA
59. Ikeda, T., Yoshida, M. & Isa, T.: Accurate control of saccade during movement was impaired after lesion of the primary visual cortex. 38<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2008年11月18日, Washington D.C., USA
60. Jackson, A., Baker, S.N., Isa, T. & Seki, K.: Motor networks in the primate cervical spinal cord explored using intraspinal microstimulation. 38<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2008年11月19日, Washington D.C., USA
61. Seki, K. & Takei, T.: Activity of spinal interneurons mediating afferent inputs from forearm muscles in monkeys performing voluntary wrist movement, 38<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2008年11月19日, Washington D.C., USA
62. Umeda, T., Takahashi, M., Vattanajun, A., Isa, K. & Isa, T.: Compensatory Corticomotoneuronal Connections In Rats With Neonatal Hemidecortication. 第36回国際生理学会大会, 2009年7月30日, 京都
63. Takaura, K., Yoshida, M. & Isa, T.: A Neural Correlate Of Spatial Memory In Monkeys With Unilateral V1 Lesion. 第36回国際生理学会大会, 2009年7月30日, 京都
64. Yoshida, M., Takaura, K. & Isa, T.: Awareness and decision in monkey with blindsight. 第36回国際生理学会大会, 2009年7月30日, 京都
65. Takei, T. & Seki, K.: Spinomuscular Coherence In Monkey: Task-Dependent Modulation And Comparison With Corticomuscular Coherence. 第36回国際生理学会大会, 2009年7月30日, 京都

66. Tsuboi, F., Nishimura, Y., Saito, K. & Isa, T.: Neural mechanism of mirror movements induced by dysfunction of the primary motor cortex in the monkey. 第36回国際生理学会大会, 2009年7月31日, 京都
67. 関和彦: 随意運動の制御機構: 霊長類の脊髄における新たな発見. 第32回日本神経科学大会, 2009年9月16日, 名古屋
68. Penphimon Phongphananee, Robert Marino, 金田勝幸, 柳川右千夫, Douglas P. Munoz, 伊佐正: マウス上丘浅層における水平方向相互作用. 第32回日本神経科学大会, 2009年9月17日, 名古屋
69. 渡辺秀典、坂谷智也、戸川森雄、吉田正俊、伊佐正、長谷川功、鈴木隆文: パレリン電極を用いた麻酔下ラット皮質脳波の多点同時計測. 第32回日本神経科学大会, 2009年9月17日, 名古屋
70. 加藤利佳子, 池田琢朗, 尾上浩隆, 川原正幸, 吉田正俊, 高浦加奈, 塚田秀夫, 伊佐正: 第一次視覚野を除去したサルにおける視覚誘導性サッケードと関係した脳内活動部位: PETによる測定と画像解析. 第32回日本神経科学大会, 2009年9月17日, 名古屋
71. 金田勝幸、柳川右千夫、伊佐正: 皮質一次視覚野による上丘浅層での側方制御の制御. 第32回日本神経科学大会, 2009年9月17日, 名古屋
72. 武井智彦、関和彦: 把握運動の制御における脊髄介在ニューロンの役割. 第32回日本神経科学大会, 2009年9月18日, 名古屋
73. Watanabe, H., Sakatani, T., Togawa, M., Yoshida, M., Toda, H., Sawahata, H., Isa, T., Hasegawa, I. & Suzuki, T.: Multi-channel recordings in the sensory cortex of anesthetized rats with combination of parylene ECoG electrode array and intracortical multielectrode probes. 第39回北米神経科学大会, 2009年10月21日, Chicago, USA
74. Kaneda, K., Yanagawa, Y. & Isa, T.: Visual cortical modulation of surround inhibition in mouse superior colliculus in vivo. 第39回北米神経科学大会, 2009年10月21日, Chicago, USA
75. Phongphananee, P., Lee, P.H., Mizuno, F., Yanagawa, Y., Isa, T. & Hall, W.C.: The circuit for saccadic suppression in the superior colliculus studied in vitro. 第39回北米神経科学大会, 2009年10月21日, Chicago, USA
76. Takaura, K., Yoshida, M. & Isa, T.: Spatial working memory after V1 lesion. 第39回北米神経科学大会, 2009年10月21日, Chicago, USA

尾上 浩隆

77. Onoe, H., Nishimura, Y., Tsukada, H., & Isa, T.: Increasing Activity of Bilateral Motor Cortical Areas after the Lesion of the Corticospinal Tract at Cervical Spinal Cord in Monkeys; a PET study. 第35回北米神経科学学会, 2005年11月16日, ワシントンDC, USA
78. 尾上浩隆: Changes in brain organization of the motor cortices following the corticospinal tract lesion: PET study with macaque monkeys、分子イメージング研究シンポジウム2008—社会のニーズに向けた分子イメージング研究の展開—, 2008年1月28日, 東京

大石 高生

79. 大石高生, 松田圭司, 肥後範行, 杉田陽一, 鈴木樹理, 高橋俊光: ニホンザルの発達にともなう Horsley-Clarke 座標系における脳の移動. 第 21 回日本霊長類学会, 2005 年 7 月 2 日, 倉敷
80. 山下晶子, 大石高生, 林基治: 霊長類大脳皮質各領野の GABA 細胞サブグループの特徴. 第 29 回日本神経科学大会, 2006 年 7 月 21 日, 京都
81. 大石高生, 肥後範行, 村田弓, 山下晶子, 西村幸男, 松田圭司, 林基治, 伊佐正: サル頸髄側索破壊後の運動関連領野と脊髄の GAP-43 発現の増加. 第 29 回日本神経科学大会 2006 年 7 月 21 日, 京都
82. 飯田麻恵子, 松田圭司, 肥後範行, 大石高生, 山根茂: 第 21 回生体・生理工学シンポジウム, 2006 年 11 月 1 日, 鹿児島
83. 齋藤紀美香, 西村幸男, 大石高生, 肥後範行, 村田弓, 伊佐正: サル皮質脊髄路: 一次運動野における手指制御領域から脊髄への軸索投射の定量的解析. 第 30 回日本神経科学大会, 2007 年 9 月, 横浜
84. 松田圭司, 大石高生, 肥後範行: Web アプリケーションを用いた MRI 脳画像データベース. 第 30 回日本神経科学大会, 2007 年 9 月, 横浜
85. Shinomiya, K., Matsuda, K., Oishi, T. & Ito, K.: Flybrain Neuron Database, a comprehensive online database of the Drosophila brain neurons, 第 32 回日本神経科学大会, 2009 年 9 月 16 日, 名古屋
86. Yamashita, A., Oishi, T., Katsuyama, N., Taira, M. & Motoharu Hayashi, M.: Parvalbumin/GABA cells in the monkey cerebral cortex: gap junctions, chandelier- and basket-terminals. 第 32 回日本神経科学大会, 2009 年 9 月 17 日, 名古屋
87. Yoshino-Saito, K., Nishimura, Y., Oishi, T. & Isa, T.: Quantitative inter-segmental and inter-laminar comparison of corticospinal projections from the hand area of the primary motor cortex of macaque monkeys. 第 32 回日本神経科学大会, 2009 年 9 月 17 日, 名古屋
88. Ohira, K., Furuta, T., Hioki, H., Nakamura, K., Kuramoto, E., Funatsu, N., Shimizu, K., Oishi, T., Hayashi, M., Miyakawa, T., Keneko, T. & Nakamura, S.: Ischemia-induced neurogenesis of neocortical progenitor cells. 第 32 回日本神経科学大会, 2009 年 9 月 17 日, 名古屋
89. Oishi, T., Higo, N., Murata, Y., Yamashita, A., Matsuda, K., Hayashi, M., Nishimura, Y., Seki, K. & Isa, T.: Motor cortex and spinal cord after dorsolateral lesion of spinal cord at C4/C5 level, 35th annual meeting. Society for Neuroscience, 2005 年 11 月 15 日, Washington DC, USA
90. Oishi, T., Higo, N., Yamashita, A., Murata, Y., Matsuda, K. & Hayashi, M.: Characterization of GAP-43 immunoreactive structures from the viewpoint of neurotransmitters in the anterior horn of the monkey spinal cord. 37th annual meeting, Society for Neuroscience, 2007 年 11 月 7 日, San Diego, USA
91. Higaki, S., Takumi, K., Shimizu, K., Oishi, T. & Hayashi, M.: Menopause-related changes of the ER $\beta$  immunoreactivity in the hippocampal formation of aged female Japanese macaques. The 1st International Symposium of the Biodiversity Global COE, 京都, 2008 年 3 月 19 日

92. Matsuda, K., Oishi, T., Higo, N. & Hayashi, M.: Web-based MRI Brain image database system. Society for Neuroscience 2008, 2008年11月19日, Washington DC, USA
93. Oishi, T., Higo, N. & Matsuda, K.: Web-based 3D Biological Image Database. The 2nd International Symposium of the Biodiversity Global COE, 2008年11月22日, 京都

肥後 範行

94. 肥後範行, 大石高生, 山下晶子, 村田弓, 松田圭司, 林基治: Development of neurogranin mRNA in the cerebral neocortex and hippocampus of the macaque monkeys: comparison with the development of GAP-43 mRNA. 34<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2004年10月25日, San Diego, USA.
95. 村田弓, 肥後範行, 大石高生, 山下晶子, 松田圭司, 林基治: Development of GAP-43 mRNA in the monkey thalamus. 34<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2004年10月25日, San Diego, USA,
96. 肥後範行, 大石高生, 山下晶子, 村田弓, 松田圭司, 林基治: Expression of protein kinase substrate (GAP-43, MARCKS and neurogranin) mRNAs in the monkey motor cortex. 36<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2005年10月17日, Atlanta, US
97. 村田弓, 肥後範行, 大石高生, 山下晶子, 松田圭司, 林基治: The motor training provides better improvements in finger dexterity after primary motor cortex damage in adult monkey. 36<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2005年10月17日, Atlanta, USA
98. 肥後範行, 大石高生, 山下晶子, 村田弓, 松田圭司, 林基治: Expression of protein kinase substrate (GAP-43, MARCKS and neurogranin) mRNAs in the monkey basal ganglia. 35<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2005年11月14日, Washington D.C., USA
99. 村田弓, 肥後範行, 大石高生, 山下晶子, 松田圭司, 林基治: The recovery of precision grip following the primary cortex damage in monkey. 35<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2005.11.13, Washington D.C., USA
100. 村田弓, 肥後範行, 大石高生, 山下晶子, 松田圭司, 林基治: 第一次運動野指領域の損傷後でも精密把握の回復は可能である-成体サルを用いて-, 第40回日本作業療法学会, 2006年6月30日, 京都
101. 村田弓, 肥後範行, 大石高生, 山下晶子, 松田圭司, 林基治: Training-induced recovery of precision grip after primary motor cortex damage in the adult monkey 第29回日本神経科学大会, 2006年7月21日, 京都
102. 肥後範行, 西村幸男, 村田弓, 大石高生, 齋藤紀美香, 坪井史治, 伊佐正: Gene expression of GAP-43 in the monkey motor cortex after lesion of the lateral corticospinal tract. 第30回日本神経科学大会, 2007年9月10日, 横浜
103. 肥後範行, 西村幸男, 村田弓, 大石高生, 齋藤紀美香, 坪井史治, 伊佐正: Enhanced expression of GAP-43 mRNA in the sensorimotor cortex of the macaque monkey after the lesion of the lateral corticospinal tract. 37<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2007年11月3日, San Diego, USA
104. 村田弓, 肥後範行, 大石高生, 山下晶子, 松田圭司, 林基治: Effects of motor training on the

recovery of hand movement after lesion of primary motor cortex: what can be recovered and what cannot be recovered. 37<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2007年11月3日, San Diego, USA

105. 村田弓, 肥後範行, 西村幸男, 大石高生, 塚田秀夫, 伊佐正, 尾上浩隆: 第一次運動野損傷後に見られる巧緻動作中の脳活動の変化—PET を用いた成体サルにおける研究一. 第85回日本生理学会大会, 2008年3月27日, 東京
106. 肥後範行, 佐藤明, 山本竜也, 西村幸男, 大石高生, 村田弓, 尾上浩隆, 齋藤(吉野)紀美香, 坪井史治, 高橋雅人, 伊佐正, 小島俊男: SPP1 is selectively expressed in the large pyramidal neurons in layer V of the macaque sensorimotor cortex. 38<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2008年11月15日, Washington D.C., USA
107. 村田弓, 肥後範行, 西村幸男, 大石高生, 塚田秀夫, 伊佐正, 尾上浩隆: Changes in regional brain activities involved in the manual dexterity task after lesion of the monkey primary motor cortex. 38<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2008年11月17日, Washington D.C., USA
108. 山本竜也, 佐藤明, 肥後範行, 西村幸男, 大石高生, 村田弓, 齋藤(吉野)紀美香, 伊佐正, 小島俊男: Selective SPP1 expression in amyotrophic lateral sclerosis-vulnerable motor neurons of the macaque monkey. 第32回日本神経科学大会, 2009年9月17日, 名古屋
109. 村田弓, 肥後範行, 西村幸男, 大石高生, 塚田秀夫, 伊佐正, 尾上浩隆: Changes in regional brain activities involved in functional recovery after primary motor cortex lesion: PET study with macaque monkeys. 第32回日本神経科学大会, 2009年9月17日, 名古屋
110. 山本竜也, 佐藤明, 肥後範行, 西村幸男, 大石高生, 村田弓, 齋藤(吉野)紀美香, 伊佐正, 小島俊男: Selective expression of SPP1 in the corticospinal neurons of highly dexterous primate species. 39<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2009.10.21, Chicago, USA.
111. 村田弓, 肥後範行, 西村幸男, 大石高生, 塚田秀夫, 伊佐正, 尾上浩隆: Changes in regional brain activities involved in recovery of dexterous hand movements after lesion of the primary motor cortex: PET study with macaque monkeys. 39<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2009年10月20日, Chicago, USA

#### 小島 俊男

112. 佐藤明, 西村幸男, 大石高生, 肥後範行, 村田弓, 尾上浩隆, 伊佐正, 小島俊男: サル大脳新皮質の運動関連領野と前頭前野における網羅的遺伝子発現解析. 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会合同大会, 2007年9月10-12日, 横浜
113. 佐藤明, 西村幸男, 大石高生, 肥後範行, 村田弓, 尾上浩隆, 齋藤紀美香, 坪井史治, 高橋雅人, 伊佐正, 小島俊男: 皮質脊髄路損傷後の回復過程におけるサル大脳新皮質運動関連領野の網羅的遺伝子発現解析. 第31回日本神経科学大会, 2008年7月9-11日, 東京
114. 小島 俊男, 植田 勇人, 北本 綾, 佐藤 明, 足立 直樹, 黄 銘志, Jesmine Noor, 鮫島 浩, 池ノ上 克: 低酸素性虚血性脳症ラットモデルの DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析. 第32回日本神経科学大会, 2009年9月16-18日, 名古屋



115. 佐藤明, 西村幸男, 大石高生, 肥後範行, 村田弓, 尾上浩隆, 吉野-齋藤紀美香, 坪井史治, 高橋雅人, 伊佐正, 小島俊男: 皮質脊髄路損傷後の回復過程におけるサル大脳新皮質運動関連領野の網羅的遺伝子発現解析. 第32回日本神経科学大会, 2009年9月16日, 名古屋
116. Kondo, S., Sato, A., Nishimura, Y., Oishi, T., Higo, N., Murata, Y., Yamamoto, T., Onoe, H., Saito, K., Tsuboi, F., Takahashi, M., Isa, T. & Kojima, T. : Identification of genes responsible for recovery of hand-grasping ability in *Macaca mulatta* when they suffered from an injury in spinal cord: Functions enriched in the genes, transcription factors regulating them, and their relationship to the recovery process, 第32回日本分子生物学会年会, 2009年12月9-12日, 横浜
117. Sato, A., Nishimura, Y., Oishi, T., Higo, N., Murata, Y., Onoe, H., Isa, T. & Kojima, T. : Gene expression analysis of motor-related areas and prefrontal area of the monkey neocortex. The Society for Neuroscience 37th Annual Meeting, 2007年11月3-7日, San Diego, CA, U.S.A.
118. Sato, A., Nishimura, Y., Oishi, T., Higo, N., Murata, Y., Onoe, H., Saito, K., Tsuboi, F., Takahashi, M., Tadashi Isa, T. & Kojima, T. : Gene expression analysis of motor-related areas of the monkey neocortex during recovery from corticospinal tract lesion. Neuroscience 2008, the 38th annual meeting of the Society for Neuroscience. 2008年11月15-19日, Washington, DC, U.S.A.
119. Sato, A., Nishimura, Y., Oishi, T., Higo, N., Murata, Y., Onoe, H., Saito, K., Tsuboi, F., Takahashi, M., Tadashi Isa, T. & Kojima, T. : Gene expression analysis of motor-related areas of the monkey neocortex during recovery from corticospinal tract lesion. Neuroscience 2009, the 39th annual meeting of the Society for Neuroscience. 2009年10月17-21日, Chicago, Ill., U.S.A.

#### (4)知財出願

##### ①国内出願 (2件)

発明者：肥後範行、松田圭司、小村豊、水挽貴至、増田智洋  
 出願人：独立行政法人産業技術総合研究所  
 出願番号：特願2005-149431  
 出願日：平成17年5月23日  
 発明の名称：生体内組織の同定装置

発明者：肥後範行、松田圭司、村田弓、大石高生、植芝俊夫  
 出願人：独立行政法人産業技術総合研究所  
 出願番号：特願2005-229986  
 出願日：平成17年8月8日  
 発明の名称：指運動のためのリハビリテーション訓練装置

#### (5)受賞・報道等

##### ①受賞

伊佐 正

ブレインサイエンス財団 第20回 塚原伸晃賞 受賞  
課題名「運動制御回路の構造・機能と損傷後機能代償」

関 和彦

ブレインサイエンス財団 第19回研究助成 受賞  
日産科学振興財団 第32回日産学術研究助成 受賞

尾上 浩隆

平成19年12月 第44回 ベルツ賞「画像技術の最近の進歩 -基礎と臨床-」 1等賞

## ②マスコミ（新聞・TV等）報道

1. 朝日新聞（2007年11月16日朝刊35面）「脊髄損傷回復へ脳ががんばる」
2. 読売新聞（2007年11月16日朝刊2面）「損傷脊髄脳がカバー」
3. 毎日新聞（2007年11月16日朝刊26面）「リハビリで脳機能活性化」
4. 日経産業新聞（2007年11月16日朝刊）「脊髄損傷で体のまひ回復」
5. 日刊工業新聞（2007年11月16日朝刊）「脊髄損傷後の指先リハビリ回復過程」
6. 日本経済新聞（2007年11月17日夕刊10面）「脊髄の機能損傷脳が回復カバー」
7. 中日新聞（2007年11月16日朝刊3面）「リハビリで脳活動拡大」
8. 東海愛知新聞（2007年11月17日朝刊1面）「サルの脊髄損傷実験で実証」
9. 科学新聞（2007年11月23日4面）「脊髄損傷後の機能回復過程」
10. 静岡第一テレビ（2007年11月22日）「浜松ホトニクス 医学の発展に貢献—ニュースリアルタイム—」
11. 毎日新聞（2008年1月23日夕刊6面）「ギャバ：素早い動き認識、眼球をストップモーションに」
12. 日経産業新聞（2008年1月24日朝刊9面）「GABA神経の働き高速抑制」
13. 日経速報ニュース（2008年2月16日21:13）「脳内アミノ酸が目の動き抑制」
14. 北海道新聞（2008年2月17日朝刊全道29面）「標的に視線ピタリ 脳内アミノ酸が活躍」
15. 産経新聞（2008年2月17日大阪朝刊26面）「もぐらたたきの達人 脳内アミノ酸活発」
16. 産経新聞（2008年2月17日東京朝刊27面）、日本経済新聞（2008年2月17日朝刊38面）、中日新聞（2008年2月17日朝刊34面）「アミノ酸視線止める」
17. 東京新聞（2008年10月15日夕刊）「視覚補う脳の仕組み発見」
18. 中日新聞（2008年10月16日朝刊）「リハビリで視覚回復」
19. 日経産業新聞（2008年11月17日）「失われた視覚補う 脳の機能を解明」
20. 日本経済新聞（2009年1月29日朝刊）「脊髄損傷でも筋肉機能回復」
21. 科学新聞（2009年2月6日）「脊髄損傷からの機能回復 指の筋肉活動が手助け」

## ③その他

### (6)成果展開事例

#### ①実用化に向けての展開

現時点では特になし

#### ②社会還元的な展開活動

今回の研究で得られた成果はすでに多くの市民講座、公開講座や医療関連の学会で講演するとともに、それらの講演会の講演集として書籍としても出版されている。

## § 6 研究期間中の主な活動（ワークショップ・シンポジウム等）

年月日	名称	場所	参加人数	概要
平成 17 年 4 月 5 日	グループ ミーティング	生理学研究所	7 名	各グループの研究の進捗状況を披露し、議論した。
平成 17 年 10 月 5 日	グループ ミーティング	生理学研究所	7 名	津本領域代表のサイトビジットに併せて集合し、プレゼンテーションの内容を吟味した。
平成 18 年 2 月 3 日	グループ ミーティング	理化学研究所（横浜）	13 名	各グループの研究の進捗状況を披露し、議論した。
平成 18 年 6 月 26 日	グループ ミーティング	産業技術総合研究所	8 名	各グループの研究の進捗状況の披露および議論
平成 18 年 10 月 4 日	グループ ミーティング	生理学研究所	7 名	津本領域代表のサイトビジットに併せて集合し、プレゼンテーションの内容を吟味した。
平成 19 年 1 月 22-23 日	グループ ミーティング	京都大学霊長類研究所	14 名	各グループの研究の進捗状況を披露し、議論した。
平成 19 年 7 月 7-8 日	グループ ミーティング	理化学研究所(神戸)	17 名	各グループの研究の進捗状況の披露および議論
平成 20 年 3 月 7, 8 日	第 37 回ホミニゼーション研究会	犬山観光センターフロイデ	69 名	新しい手法を用いた霊長類脳研究等の成果と課題について討議した
平成 20 年 5 月 2 日	PI 会議	生理学研究所	5 名	現状把握と今後の研究方針の検討
平成 20 年 9 月 18 日	グループ全体会議	生理学研究所	18 名	サイトビジットに向けた研究報告会
平成 20 年 9 月 25 日	PI 会議（サイトビジット）	生理学研究所	5 名	サイトビジットを受けての今度の研究協議
平成 20 年 11 月 7 日	マイクロアレイ会議	横浜理研	10 名	マイクロアレイの解析方針検討
平成 21 年 3 月 5 日 - 7 日	共同利用研究会 「個体レベル比較生物学をめざして」	犬山観光センター フロイデ	176 名	比較をキーワードとして神経科学、形態学の最新知見を発表する場とした。発達・加齢、中枢神経系の遺伝子発現、機能代償、感覚運動変換、行動決定など 9 つのセッションからなる。

## § 7 結び

今回の CREST 研究では 5 年あまりの間、共通の対象を異なる方法論を持っている研究者が共同して研究するという研究チームをうまく組むことができ、実に多くの共同研究を行った。

ひとつのコアは PET による損傷後の機能代償過程の脳機能イメージングで、浜松ホトニクス施設の使用させていただきながら、生理研や産総研の若手研究者が頻繁に浜松に通いながら研究をさせていただいた。

また、今回のプロジェクトのもうひとつの大きな課題である損傷脳の遺伝子発現の経時的解析という目的を効率よく達成するために、大きなアカゲザルのコロニーを有している施設を活用させていただき、研究のスピードアップを図った。実験を行う際には複数のグループから数名が参加して1週間程度泊まりこみ、集中的に一度に4頭のサルの脊髄損傷ないしは一次運動野の損傷を行い、その後訓練の経過をマニュアル化してビデオ撮影していただき、決められた時間が経過したところで、また泊まり込んで灌流して脳の標本を得る、ということを繰り返した。幸いにも実験はスムーズに進み、多くの成果が得られつつあるが、それと同時にこのような作業を通じてお互いに大変人間関係を緊密にすることができたことも大きな成果だった。

それ以外にも毎年1-2回程度のグループ会議と同じく1-2回のPI会議をそれぞれの研究機関で開催したことも、研究チームの若手研究者の見聞を広めることに貢献したと思う。このような共同研究を通じて、損傷後の機能回復機構について実に多くの成果が生まれたが、その中でマカクザルの皮質脊髄路細胞に特異的に発現する遺伝子 SPP-1 を発見することができたのは大きな副産物の収穫だった。また、今回の共同研究を通じて、異なる discipline を抵抗なく受け入れられる広い視野を持つ若手研究者がチームの中で育ってきていることも大変うれしい。

今回、この研究がいったん終了するのは大変残念であるが、今後も何らかのかたちで発展・継続させたいと思う。特に今回いろいろな遺伝子ネットワークを同定することができた。今後はウィルスベクターを用いてそれらの発現を制御することで機能回復過程を促進する方法を見つけることが出来れば、と考えている。それに向けての布石は既に打っており、さらなる展開に期待していただきたい。



平成19年7月7日 神戸でのグループ会議終了後の宴会を終えて