

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「精神・神経疾患の分子病態理解に
基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」
研究課題「脊髄外傷および障害脳における
神経回路構築による治療法の開発
～インテリジェント・ナノ構造物と高磁場
による神経機能再生～」

研究終了報告書

研究期間 平成20年10月～平成26年3月

研究代表者：小野寺 宏
(独立行政法人国立病院機構本部
北海道東北ブロック，
仙台医療センター臨床研究部・
特任上席研究員)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要:

脳の再生医療に期待が集まるが、現行技術では移植細胞は神経線維を十分伸ばせず神経回路再建は困難である。我々は接着分子や遺伝子発現用ウイルスベクターを搭載できる足場構造体による脳脊髄内の神経回路再構築と神経機能再建を目指し、以下の新技術を創出した。

(a) 神経回路構築用足場および足場を脳脊髄内に敷設する技術

足場搭載用の接着分子は培養神経細胞を用いて評価選定し(接着分子蛋白と合成型接着分子)足場への搭載方法を確立した(小野寺 G/今井 G/中平 G)。役目を終えた足場を移植部位から除去して炎症反応を最小限におさえるべく、溶解型手術糸をベースとする移植用足場を完成させた(小野寺 G/今井 G/中平 G)。接着分子ラミネン搭載足場(細胞と共に)を脊髄損傷モデルラットの損傷部位に移植したところ、4 週間後宿主神経線維の伸長ならびに非治療群に比し有意の運動機能改善を認めた(中村 G が疾患モデル作成法と行動評価法を指導、小野寺 G/上月 G が実施)。磁場による臓器内足場敷設には当初超伝導磁石を予定したが短時間での急激な磁場変動が不可能であったため、電磁石(外部磁場)と線状永久磁石(足場駆動)の組み合わせに変更した(駆動距離 10mm, 小野寺 G/金 G)。臓器サイズが大きいサルやヒトでは磁性体連結足場の直径を大きくとれるため、内視鏡手術への応用も期待できる。足場へのウイルス搭載方法の確立に苦労したが、アデノ随伴ウイルス(AAV2)受容体を足場構造体と AAV2 受容体双方に親和性を持つ基剤(医薬品使用認可)の添加で解決し、臨床応用にむけて前進した(小野寺 G/今井 G)。本技術を用いると糖質、脂質、蛋白など多くの分子を足場に搭載でき(臓器内で徐々に溶解して薬物等を放出)、種々の栄養因子や薬物のあらたな DDS として活用可能である。

(b) 磁性ナノビーズにより遺伝子を脳内にピンポイント発現させる技術

ウイルス(主に AAV)の脳内注射による神経疾患の遺伝子治療が進められているが、ウイルス拡散による遺伝子発現(治療効果)不十分と、目的外部位での遺伝子発現による副作用が懸念される。足場構造体への AAV2 搭載技術を基に、非凝集型磁性ナノビーズに AAV を搭載する技術を確認した(小野寺 G/今井 G)。磁場を用いることにより迅速かつ穏和な条件でウイルス結合ビーズ精製と、注入ウイルスの脳内拡散抑止が可能になった(外部磁場併用)。本ナノビーズにはマクロファージ貪食シグナルも付加されているため脳内注入部位からナノビーズは徐々に除去されていき異物反応は最小限に抑えられる。AAV2 に組み込んだ green fluorescence protein(GFP)や channelrhodopsin2 の脳内ピンポイント発現(直径 1mm の範囲に)と機能発現を確認できた。

足場およびナノビーズを用いた遺伝子・薬剤伝達システムは臓器内の目的部位への選択的遺伝子・薬剤投与が可能にするものであり(例;VEGF)、脳以外の臓器治療にも応用できる。

(c) 臓器を透明化する技術

近年、脳を透明化して神経回路を 3 次元的に観察する方法に注目が集まっているが、これらは脱脂法と非脱脂法に分類される。しかし非脱脂法は透明化能力が低く、脱脂法は危険で有毒な試薬を必要とするとともに蛍光色素劣化という問題を抱える。我々は (1)危険な試薬を使用せず、(2)骨以外の全臓器を高度に透明化、(3)透明化後のルーチン組織染色が可能という特色を持つ技術を開発した(小野寺 G/今井 G)。本透明化技術を用いると、組織切片を作成せずに蛍光観察ができるため、生物学研究分野において活用できる。特に遺伝子改変マウスの全身を透明化することにより臓器病変を速やかに 3 次元的に把握可能である。多光子顕微鏡を用いることにより癌幹細胞の分布や血管との関係を短時間で解析可能である。臨床病理学分野では立体的な病変把握だけでなく癌細胞見落とし防止に活用できるため、将来は臨床病理組織検査のスタンダード技術になるものと期待している。

(2) 顕著な成果

＜優れた基礎研究としての成果＞

1. 細胞接着・神経線維伸張効果を有する溶解型足場素材の開発

神経回路再建用の足場に搭載する接着分子を決定した。蛋白接着分子としてラミネン 511 型が

最も効果が大きく、合成型接着分子として 3 次元構造化アミノ酸が有用であることを明らかにした。これら接着分子を搭載する溶解型神経伸長用足場の脳脊髄疾患モデル動物における治療効果解析に進んだ。足場構造体内部に神経細胞を充填し細胞チューブとして病変部に移植することも可能になった。今後複数の移植細胞を組み合わせた細胞カクテル移植、iPS 細胞由来神経系細胞移植、細胞と栄養因子の同時移植など再生医療現場への展開を視野に入れている。

2. 転倒メカニズム解明と転倒防止装具の開発

不安定動作と転倒は脳脊髄疾患患者や高齢者の日常生活自立を阻害する最大の因子だが、転倒に至る運動学的解析と歩行安定化についての科学的検討は不十分である。我々は運動障害条件(不安定な運動条件として滑床と関節制限)における起居動作と転倒危険動作を解析し、転倒リスクが方向転換や立ち上がり動作において高くなる事およびそのメカニズムを明らかにし、支持基底面の側方拡大が安定動作と転倒防止に有効であることを報告した。この成果は転倒防止ロボット靴・装具の開発およびこれらと再生医療・Brain machine interface との連携制御に展開可能である。

< 科学技術イノベーションに大きく寄与する成果 >

1. 全ての臓器を透明化できるシステムの開発(製品化予定)。

全ての臓器を短時間で光学的に透明化する技術を開発した(特許出願)。動物の全身やガン組織の透明化も短時間で可能であり、市販の蛍光指示薬や GFP 蛍光も長期間保持されるため基礎医学のみならず生物学領域全般、創薬(薬物効果スクリーニング)、臨床病理検査(手術摘出標本の癌検出等)に広く応用できる。光学メーカーおよび試薬メーカーと連携した臓器立体解析システムの共同開発を検討している。

2. 脳内に遺伝子をピンポイント発現させる技術(特許出願)

ウイルスの脳内注射による遺伝子治療が世界中で進められているが、単純なウイルス注射であるためウイルス拡散による効果減弱と、目的外部位での遺伝子発現による副作用が懸念される。我々は非凝集コーティングを施した磁性ナノビーズにウイルス受容体を搭載する技術を開発した。本ビーズ表面にはマクロファージ貪食シグナルが構築されており、役目を終えたナノビーズは清掃細胞により除去され局所の異物反応を抑えることができる。ウイルス受容体結合ナノビーズが製品化されれば神経科学研究に有用なツールになると考える。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

①「小野寺」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
小野寺宏	国立病院機構	特任上席研究員	H20.10～
八木直人	高輝度光科学研究センター	副部門長	H20.10～
上杉健太郎	高輝度光科学研究センター	研究員	H20.10～
星野真人	高輝度光科学研究センター	研究員	H20.10～
小菅一弘	東北大学工学研究科	教授	H20.10～
平田泰久	東北大学工学研究科	准教授	H20.10～
吉岡勝	国立病院機構西多賀病院	検査科長	H22.10～
今野秀彦	国立病院機構西多賀病院	臨床研究部長	H22.10～
山口健	東北大学工学研究科	准教授	H22.10～
永盛一優	東北大学工学研究科	学生	H22.4～H23.3
矢野将	東北大学工学研究科	学生	H22.4～H24.3
福澤伸哉	東北大学工学研究科	学生	H22.4～H25.3
山下富義	京都大学薬学研究科	准教授	H22.6～H26.3
樋口ゆり子	京都大学薬学研究科	助教	H22.6～H26.3
藤田淳人	京都大学薬学研究科	学生	H22.7～H24.3
高島健太	CREST 雇用研究員	CREST研究員	H25.4～H26.3

研究項目

機能的ワイヤの脳障害モデル動物への適用による神経回路再構築の検討および、運動障害シミュレーションによる歩行解析

②「中平」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
中平敦	大阪府立大学工学研究科	教授	H20.10～
小野木 伯薫	大阪府立大学工学研究科	助教	H20.10～
山本真矢	大阪府立大学工学研究科	学生	H20.10～H23.3
児島千恵	大阪府立大学工学研究科	准教授	H20.10～
川邊 裕祐	大阪府立大学工学研究科	学生	H22.10～H24.3
高松 雄一郎	大阪府立大学工学研究科	学生	H22.10～H24.3
西尾 祐規	大阪府立大学工学研究科	学生	H22.10～H24.3

研究項目

磁性ワイヤの製造ならびに機能付加ワイヤの開発と制作および、足場構造体への神経細胞の接着性と神経線維伸長効果について走査電子顕微鏡による解析

③「今井」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
今井俊夫	カン研究所	所長	H20.10～
関口清俊	大阪大学蛋白質研究所	教授	H20.10～
山田雅司	大阪大学蛋白質研究所	助教	H20.10～
西岡恵理	カン研究所	研究員	H20.10～

研究項目

神経線維伸展因子効果を有する機能的ワイヤの開発および脊髄脳疾患への移植医療に最適な機能分子の選定

④「中村」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
中村雅也	慶応大学医学研究科	准教授	H20.10～
篠崎宗久	東京大学医学研究科	学生	H20.10～ H24.3

研究項目

脊髄損傷モデル動物の作成方法, 飼育方法, 観察方法の指導.

⑤「上月」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
上月正博	東北大学医学系研究科	教授	H20.10～
高島健太	東北大学医学系研究科	学生	H21.4～H25.3

研究項目

脊髄外傷移植治療モデルにおける神経足場構造体の運動機能改善効果, 神経線維伸長効果解析

⑥「金」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
金錫範	岡山大学自然科学研究科	准教授	H20.10～
廣田憲之	物質材料研究機構	研究員	H20.10～

研究項目

神経組織内の磁性ワイヤ位置を制御する技術の開発,

(2)国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

1. 東北大学工学部 堀切川教授・山口准教授と, 運動機能障害者(シミュレーション)の転倒事故原因とその対策のための運動生理学的解析を実施. 歩行機能安定化のためのロボット靴を共同開発した. 将来のゴールである再建神経回路制御とロボット装具連動制御のための人体運動データを得た.
2. 東北大学工学部の平田准教授と障害者むけロボット装具共同開発を進めた.

3. フランスのベルサイユ大学福祉ロボットチーム(モナセリ准教授)と日仏の障害者の日常生活動作を解析した(平田准教授と共同).
4. 理研 Spring8 の八木副部門長のご協力で足場構造体および磁性インテリジェントナノビーズの脳からの除去過程解析および脊髄損傷モデルにおける脊髄破壊・修復過程の画像解析を実施.
5. 大阪大学蛋白研の関口教授に種々の接着分子蛋白をご提供いただき, 足場素材に搭載する接着分子をスクリーニング.
6. 東北大学医学部の大隅典子教授から最新の脳脊髄免疫染色法を伝授いただくとともに組織染色についてアドバイスをいただく.
7. 東北大学医学部の虫明元教授とともに脳搭載用電極およびアンプの設計と基礎データ収集をおこなうとともに, 神経生理実験についてアドバイスをいただく.

§ 3 研究実施内容及び成果

足場構造体開発と評価・全体統括(国立病院機構・小野寺グループ)

機能的ワイヤの脳障害モデル動物への適用による神経回路再構築の検討, および患者における運動機能解析, インテリジェント装具の開発 (a~e に分割)

a) 磁場により, 神経線維伸長用の足場を脳脊髄内に敷設する技術

実施方法と内容

磁化した神経回路再建足場を外部磁場により中枢神経内部に敷設するため, 磁性足場素材として磁性ナノワイヤ, 磁性マイクロワイヤ, さらに磁性体と非磁性足場素材を連結させたハイブリッド構造体を開発することを目的とした。

まず, 足場構造体となる磁性ナノワイヤを真空蒸着法で製造した。直径 50 ナノメートルの磁性ナノワイヤと, 直径 50 ミクロンのステンレスマイクロワイヤを足場材料として作成した。これらの金属足場の表面に活性基を導入し(NH₂ 基, COOH 基, SH 基), 各種接着分子や糖質を結合させることができた。これらの活性基には容易にポリリンなどの合成接着分子を共有結合させることができた(培養神経細胞がワイヤに接着し神経線維を伸長)。しかし磁性ワイヤは一旦磁化すると直径 1000 ミクロンもの凝集塊を形成してしまい十分な連鎖形成に至らず, 磁場敷設の際に脳組織にダメージを与えることが明らかになった。磁性金属足場を断念して種々の足場素材候補を検討した結果, 体内で溶解する極細糸を極細磁石と接着して脳内に配線して神経足場とする方法に到達した。繊維メーカーの協力で神経線維伸長に適した3次元構造を持ち, しかも細胞を足場内部に充填して移植することも可能な中空足場を開発した。この溶解型足場先端に磁性体(非レアアース金属磁性体)を結合し, 外部磁場により足場を臓器内部に敷設することとした。この磁性体ハイブリッド型足場を脳脊髄内部で駆動するためには強力な外部磁石が必要になる。当初, 超伝導磁石で形成される強力磁場を超伝導バルク材で遮蔽して磁場制御することにより, 磁性微細金属足場を脳脊髄内に chain-formation にて配列し足場とすることを考えた。超伝導磁石は原理的に短時間で磁場を大きく変動させることが困難であるため, バルク遮蔽材の位置制御による磁場制御を目指してコンピュータシミュレーションと実験をおこなったものの, 足場制御に必要な超伝導磁石は極めて巨大となり臨床手術室への設置は非現実的であることがわかった。やむを得ず超伝導磁石による足場駆動を断念し永久磁石と電磁石の組み合わせに変更した。電磁石は磁場強度こそ 1Tesla 程度だが磁場強度を瞬時に変化させることができるうえ磁極反転も可能であり, 装置サイズも抑えることができる。そこで産業用電磁石(鉄板吊下用)をもとに磁束を一点に集中させる装置をメーカーと共同で開発した。これにより磁石先端から 3cm 離れた部位でも 0.15Tesla の磁場が確保できた。脳内部で 1 センチ離れた部位からでも直径 200 ミクロンの磁性金属を制御可能となった(脊髄と同等の固さを持つゼリーによるシミュレーション)。金グループの検討により, 体外設置用磁石の先端に磁性体で作られた誘導針を吸着させることにより, より正確かつ強力に足場構造体を誘導できることが明らかになった。

足場を極細溶解型手術糸ベースに変更後, 脳脊髄内駆動源としてネオジム磁石を用いていたが駆動力は不十分であった(21 年度)。そこで磁性体 CREST 研究者のアドバイスで FeCrCo 非ネオジム磁石に変更し, 微小 FeCrCo 磁石を制作した。これにより足場糸と同程度の細く強力な金属磁石を手にする事ができた(直径 100 および 200 μ m)。金属磁石のため足場敷設部位の形状にあわせた磁石の成形も可能であり, 磁場による足場敷設という本 CREST 最大の課題をクリアした。

成果の位置づけ

外部磁場としてヨーク先端形状を鋭化した電磁石を, 足場結合磁石として非レアアース金属磁石を用いることにより, 脳脊髄内部に 10mm 長の足場構造体を敷設可能になった。

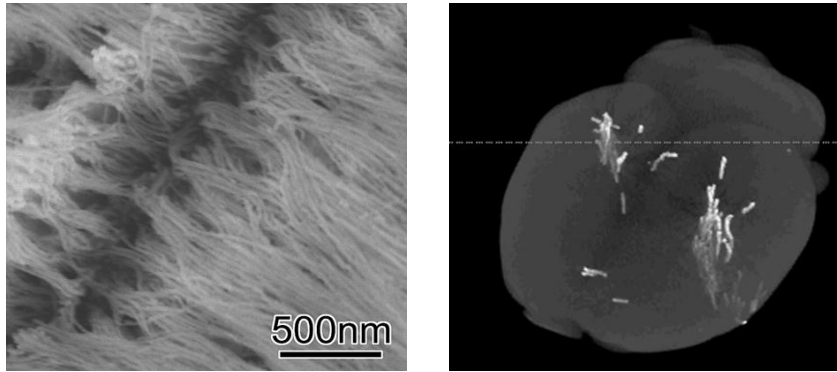


図1

(左)直径 50nm の鉄ナノワイヤの走査電子顕微鏡写真。(右)マイクロワイヤを外部磁場でラット脳に敷設すると磁性ワイヤは大きな凝集塊を形成する(X 線 CT)。

b) 細胞接着・神経線維伸張効果を有する溶解型足場素材の開発と脊髄損傷動物モデルでの検討

実施方法と内容

研究開始時は足場素材として磁性ナノワイヤおよびマイクロワイヤを予定したが、磁化凝集塊形成による脳組織ダメージの危険を排除できず、種々の素材のなかから組織溶解型手術糸をベースとした素材を選択した。線維メーカーの協力により神経線維伸長に適した3次元構造を持つ足場糸を開発した。しかし溶解型足場糸への接着分子搭載技術の確立に難渋した。足場素材糸が水溶性のため通常の化学修飾に耐えられず、プラズマ処理による活性基導入も不可能であった。ようやく 24 年度、接着分子やウイルス受容体を安定的に足場構造体に結合させるためのコーティング法を開発した。基剤として臨床認可済みの安全な物質を転用できたため臨床応用にむけて一気に前進した。さらにアデノ随伴ウイルス受容体の足場搭載にも成功し、足場を神経細胞への遺伝子導入デバイスとして活用することも可能になった。

接着分子蛋白を搭載した神経用足場構造体(細胞と共に)を脊髄損傷モデルラットの損傷部位に移植したところ、移植1ヶ月後には非治療群に比し有意の運動機能改善が認められた。中枢神経障害の場合、ホスト神経線維の伸長は殆ど望めないとされるが、我々が開発した"脳で溶ける足場構造体"と接着分子の組み合わせは神経損傷後の再生医療に極めて有用であると期待される。24 年度は足場と共に移植する細胞をスクリーニングし、Schwann 細胞と胎児脳由来神経細胞が脊髄損傷ラットの運動機能改善効果を示すことを見いだした。足場内部に神経細胞を充填した細胞チューブを病変部に移植することも可能になった。今後複数の移植細胞を組み合わせた細胞カクテル移植、iPS 細胞由来神経系細胞移植など臨床への展開が期待される。

成果の位置づけ

溶解型素材を神経線維伸長用足場として検討した報告は無い。これまでの報告はコラーゲン等の難溶性素材のゲルやチューブを用いた例がほとんどであり組織炎症は必発であり、足場内外の細胞移動は制約されていた。我々が開発した足場構造体はモノマーを三次元的に編んだものであり細胞や血液成分が足場内外を交通でき、内径サイズを自由に設定できるため"細胞チューブ"として移植細胞を目的部位に配列できるという特長を有する。多くの臓器の再生医療に応用できると考える。

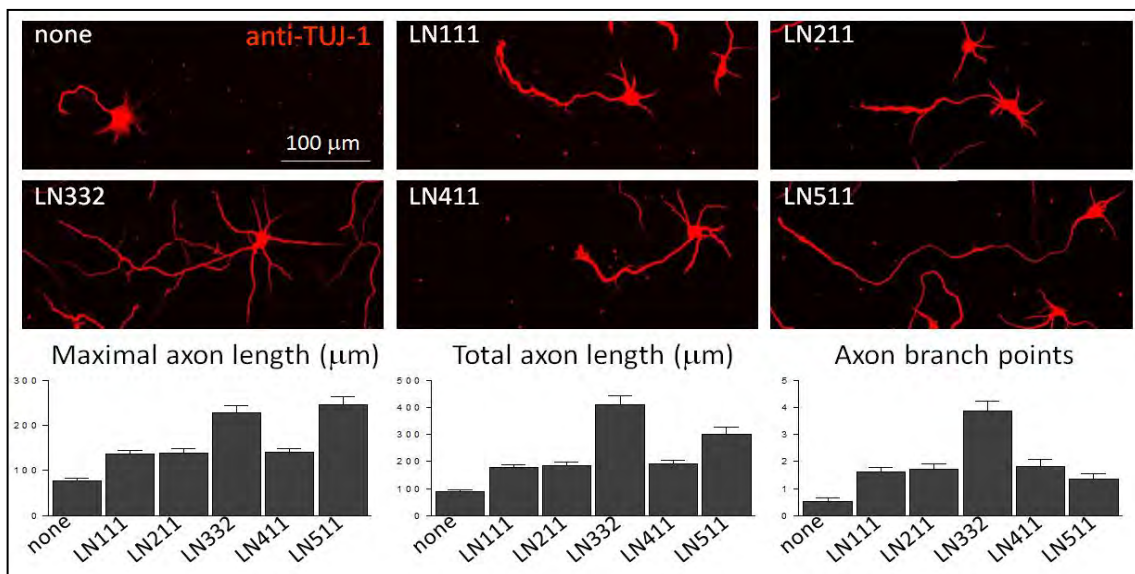


図2
足場に搭載する接着分子の検討. 各種ラミニンのなかで LN511 が最も軸索伸長効果に優れる.

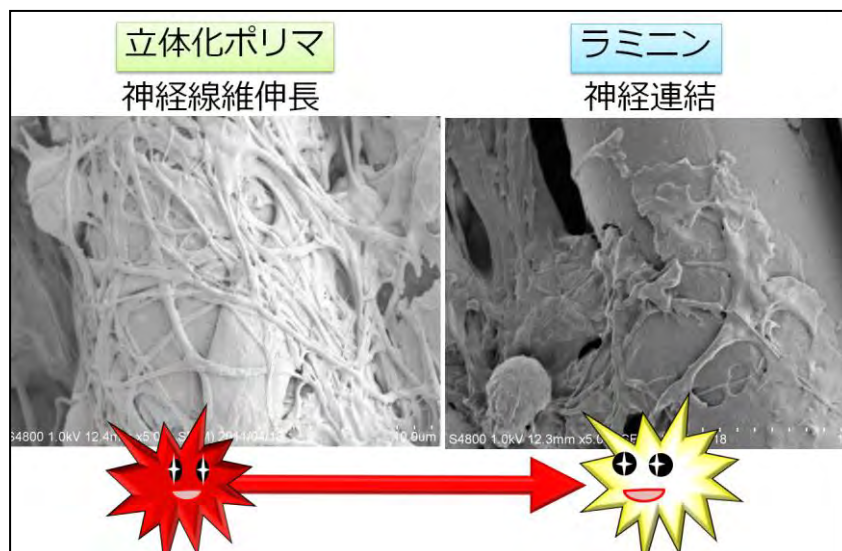


図3
溶解型足場構造体に搭載する接着分子の例. 立体型ポリマは神経線維伸長作用に優れ, ラミニンは神経細胞間連結にすぐれる(成長円錐形成)ため, 神経線維伸長を期待する部分に敷設する足場には立体型ポリマを, 神経連結を要する部位にはラミニンを塗り分けることにより, 効率的な神経回路構築が期待される.

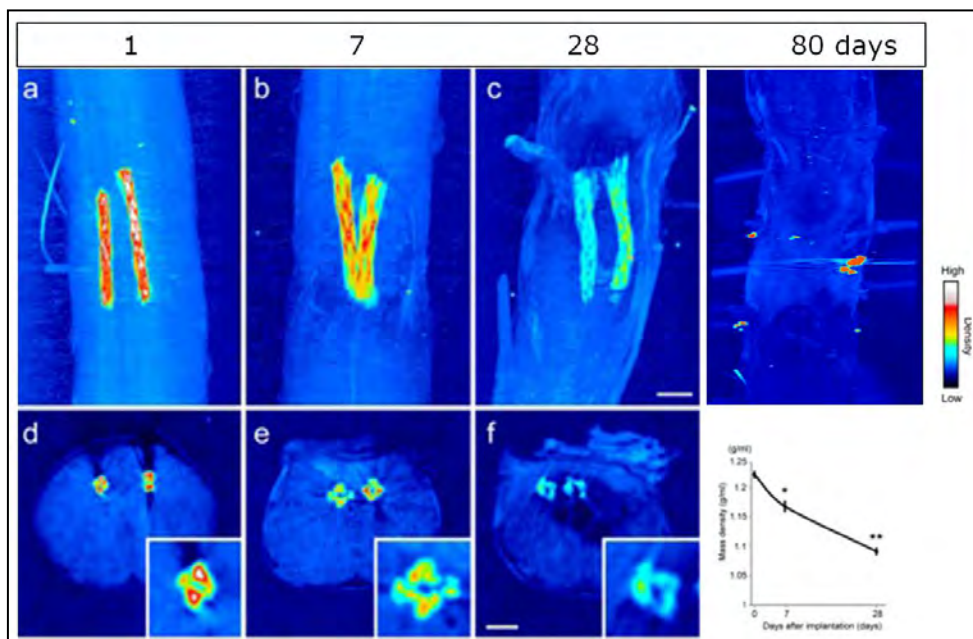


図4

ラット脊髄に移植した足場構造体の分解吸収過程 (SPRing8 放射光位相差CTによる撮影および密度定量). 移植 4 週間後, 足場構造体の 70%が吸収されるが足場の中空構造は維持されている (内径約 150 ミクロン).

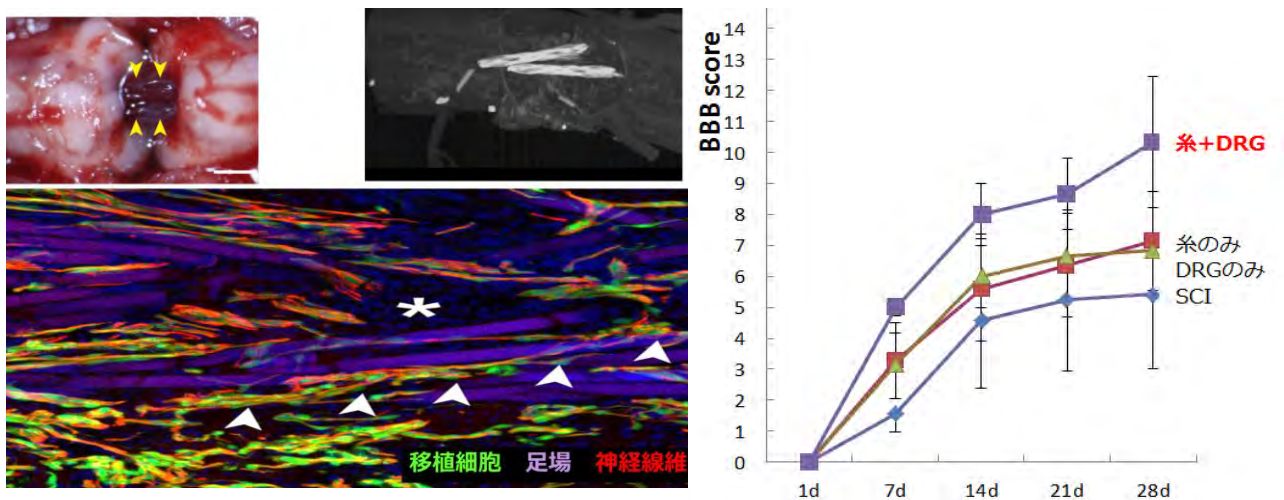


図5

ラット脊髄損傷モデル. 病変部位をブリッジさせてラミニン足場を敷設した. 胎児後根神経節細胞 (GFP ラベル) を足場とともに移植し 4 週間後に組織標本を作製した. (左上)手術直後. (中)放射光位相差 CT による足場構造体の描出. (左下)足場構造体に接してホストの神経線維が移植シュワン細胞に包まれつつ伸長している. (右)神経学的機能回復を BBB スコアにて評価. 足場糸とともに後根神経節細胞を移植した群が有意な改善を示す.

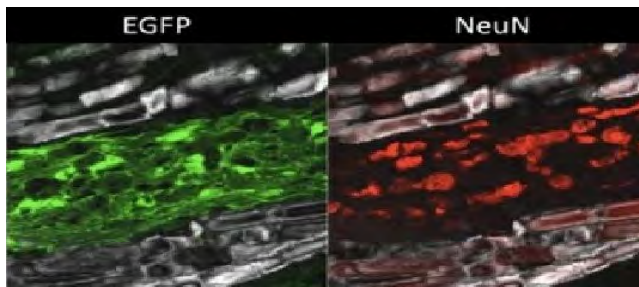


図6

足場を用いた細胞チューブの例. 胎児ニューロン(EGFP ラベル)を足場内に搭載し移植.

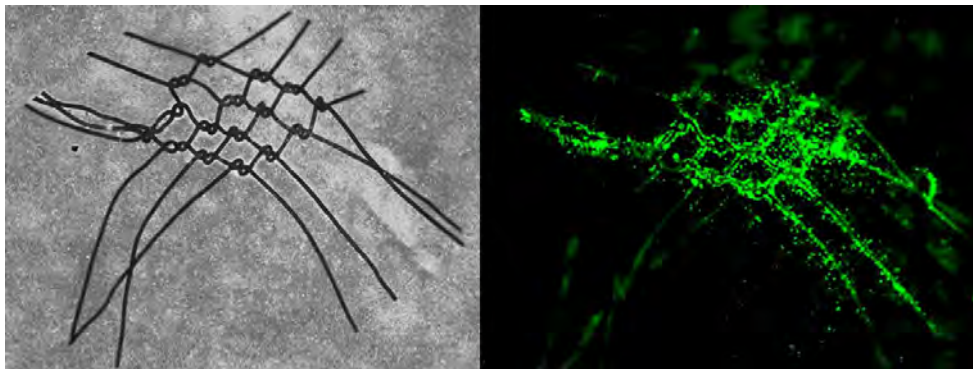


図7

足場構造体にアデノ随伴ウイルス受容体を搭載し, GFP ベクタ組み込みアデノ随伴ウイルスを結合させた. 足場構造体に接した細胞のみ GFP を発現.

c) ウイルスベクタ搭載磁性ナノビーズによる脳内ピンポイント遺伝子発現技術

実施方法と内容



我々は 23 年度, 溶解型足場構造体にアデノ随伴ウイルス(AAV)を結合させる技術確立した. AAV 受容体を搭載した磁性ナノビーズに AAV (green fluorescent protein (GFP)) ベクタを結合させて動物脳に注入したところ, GFP は注入部位のみにピンポイント発現していた. すなわち, 活性を維持しつつウイルスをナノビーズに搭載, 脳注入後にはウイルスがビーズから神経細胞に移行・感染でき搭載遺伝子を神経細胞が発現できるようになった(ウイルスのピンポイント DDS 技術確立). たとえば, 本磁性ナノビーズをラット線条体に注入すると, 注入部位周囲 1mm 以内のみに遺伝子発現を限局させることができた(融合 GFP による観察). また海馬では歯状回門に注入したビーズは mossy fiber 選択的に GFP 発現を限定させることができた. なおウイルス受容体搭載磁性ナノビーズに結合したウイルスの精製には磁気分離が必須である(短時間かつ穏和な条件での未結合ウイルス分離). 外部磁場を併用することで脳注入ビーズの局在性をさらに高めることができた.

成果の位置づけ

ウイルスの臓器内注射による遺伝子治療が世界中の施設において進められている. しかし現在のウイルスベクタ導入方法は単純なウイルス注射であるため, 目的部位からウイルスが拡散してしまう. このため遺伝子発現効率は低く, 目的外部位での遺伝子発現による副作用も懸念されている.

我々が開発したピンポイント遺伝子発現システムは臓器内の目的部位に限局した遺伝子発現が可能であり, 神経科学研究(特定の神経線維や神経核の機能解明)や選択的脳疾患治療(てんかん)への応用が期待される(特許出願).

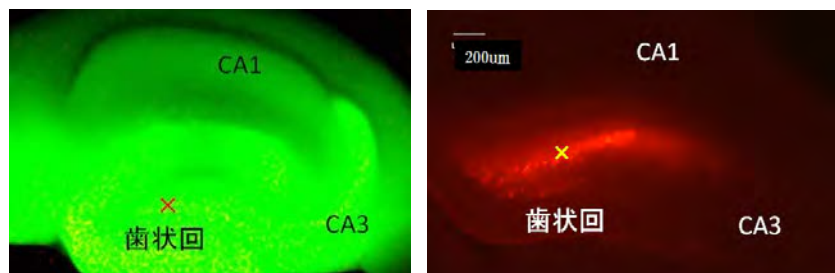


図8

ウイルスベクタ搭載型ナノビーズによる脳内ピンポイント遺伝子発現(ラット海馬の例)

ナノビーズ法では注入部位(×)を通過する神経線維(神経細胞)のみ遺伝子を発現するが(右), 単純なウイルス注入の場合は海馬全体の神経細胞が遺伝子を発現してしまう(左).

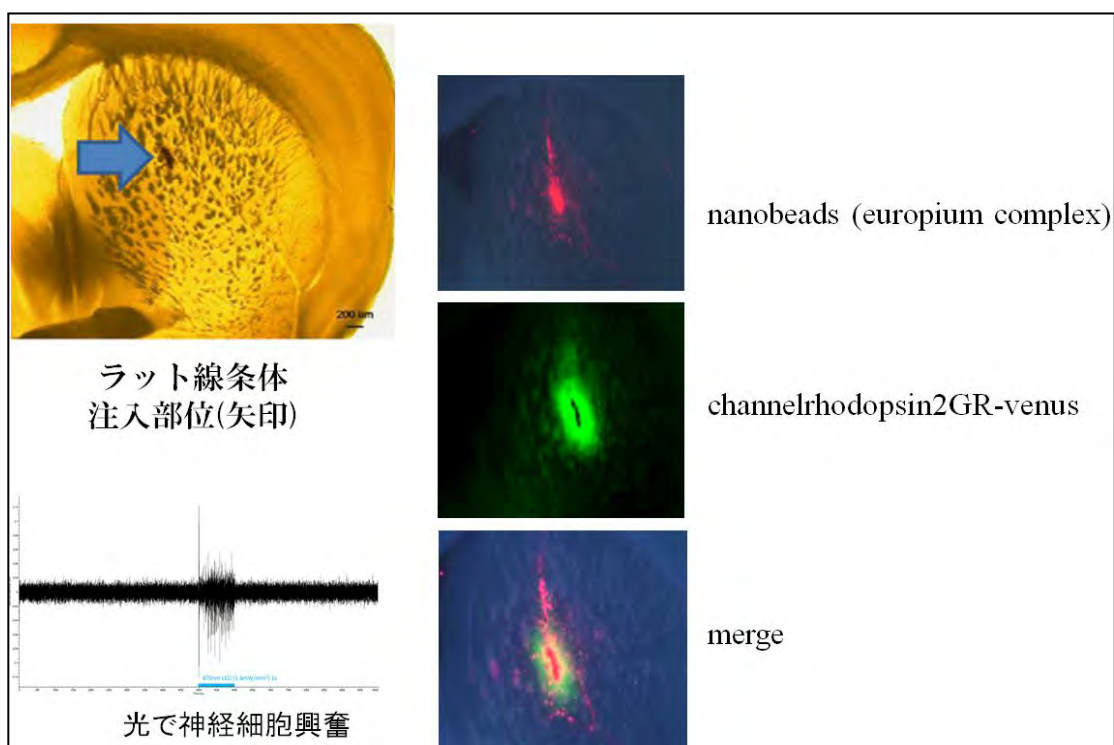


図9

ラット線条体に channelrhodopsin2 ベクタ搭載 AAV をナノビーズでピンポイント発現させた. 光による神経興奮も確認できる.

d) 臓器透明化技術の開発

従来技術に勝る, 臓器透明化技術を開発した. これまで臓器透明化方法として脱脂法と非脱脂法が紹介されている. 非脱脂法は臓器透明化が不十分であり, 脱脂法は透明度こそ高いが発癌・爆発性試薬の使用と蛍光減弱が問題であった. 我々が開発した透明化技術は, (1)危険な試薬を使用せず, (2)骨以外の全臓器を高度に透明化, (3)透明化後の組織染色可能という特色を持つ(図3). 本透明化技術を用いると, 組織切片を作成せずに蛍光観察ができるため, 研究者・検査技師の負担軽減, 病変の立体的な把握が可能となり, 組織観察のスタンダード技術になると期待している. CREST 発の組織観察技術としてニーズは大と考える.



図10
ラット(生後 4 日)の全身を透明化.

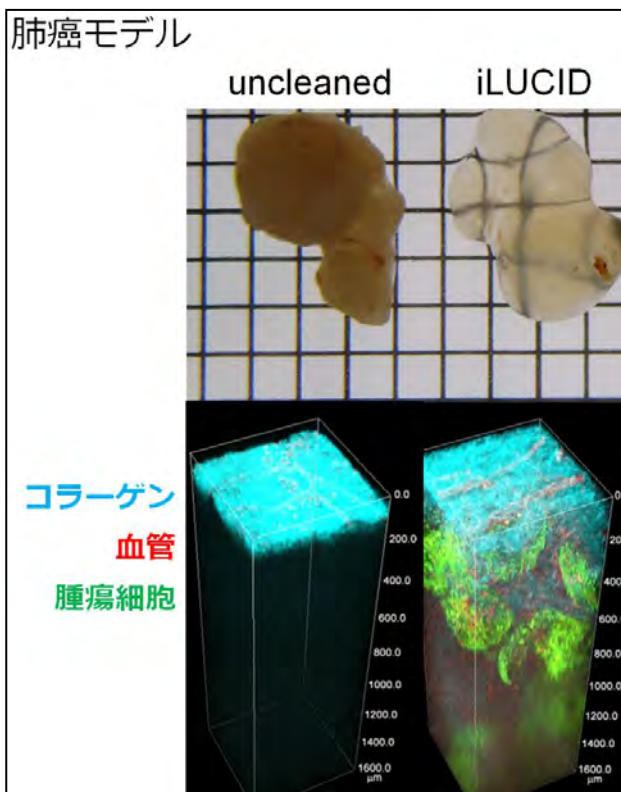


図11
ヒト肺腫瘍を免疫抑制マウス(SCID)に移植し腫瘍塊を形成させた. 我々の透明化技術を用いると, 腫瘍全体を透明化することができる. 多光子顕微鏡で観察すると深部の腫瘍細胞と栄養血管の関係を立体的に把握できる.

e) 中枢神経疾患による運動機能障害のシミュレーションおよびロボット装具の開発～将来の再生医療と運動支援ロボットの連携制御に向けて

将来, 再生医療による神経回路再建が選択肢のひとつになったとしても, 運動機能の完全回復は困難であり, リハビリテーションと運動支援ロボットによる支援は不可欠である. そのため, 早急に運動障害時の3次元動作解析, さらに運動支援ロボット開発に着手しておく必要がある. まず, 運動障害患者の日常生活動作, とくに起居動作を支援するための運動解析(運動障害シミュレーション, 転倒危険動作解析)を行った. このデータをもとに運動障害患者の日常生

活を支援するインテリジェント装具を設計・制作した。靴ロボットシステムについては完成しており、滑り床での方向変換時転倒を有意に減少させることに成功した。この靴ロボットの総重量は電池およびコンピュータ回路を含めてわずか 1.2 キログラムに収めることができた。

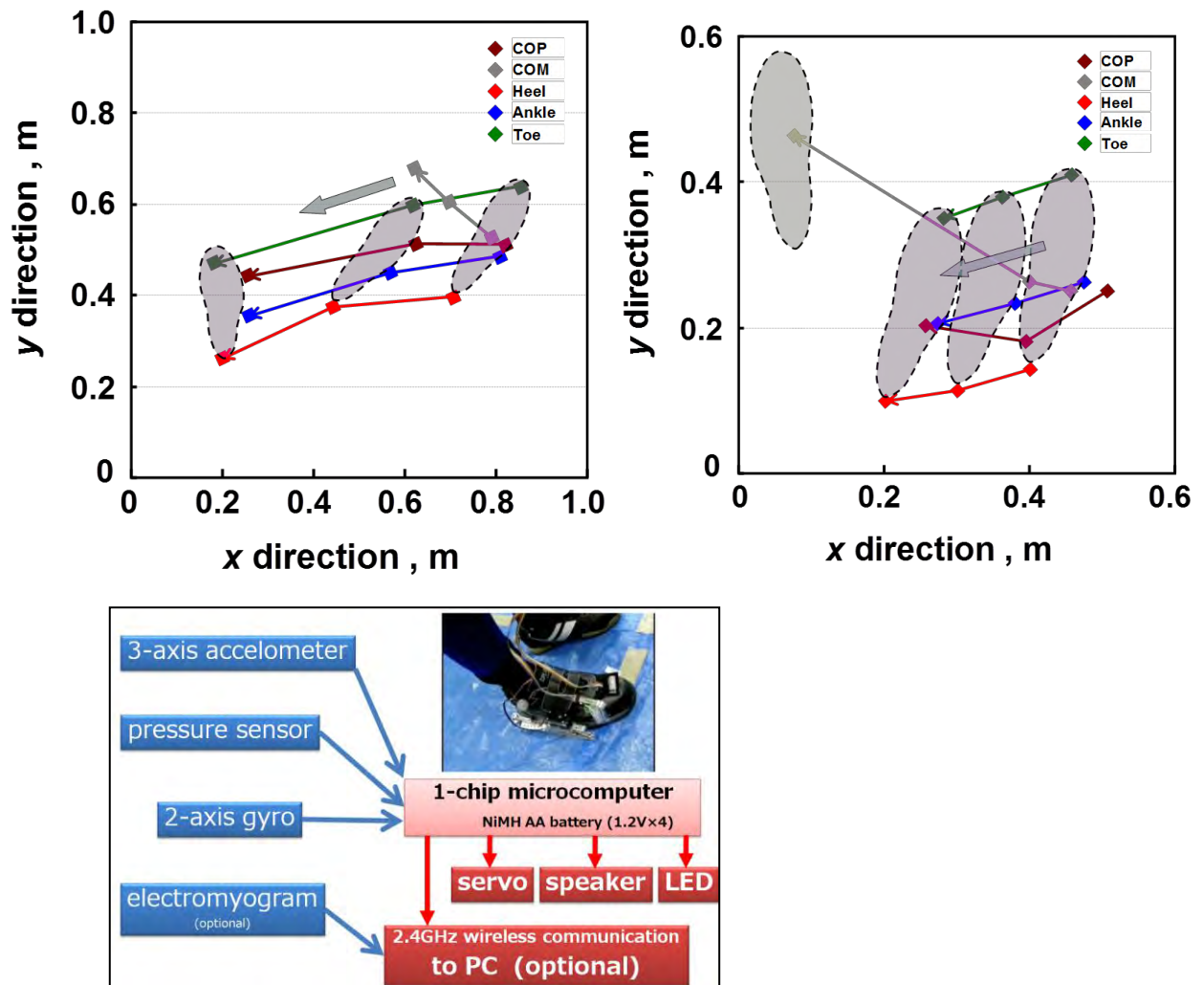


図12

靴ロボットによる滑床方向転換すべり時の center of mass (COM, 地面への重心投影点に対応)。(右上)ロボット靴ではCOMが支持基底面内(靴底面内)に収まるが、(左上)通常靴の場合にはCOPは支持基底面外に飛び出してしまう(=転倒)。灰色の足跡は補償ステップであり、靴ロボット作動時には体のバランスを補正する時間的余裕が生まれることがわかる。(中)転倒と滑りとの関係。(下)ロボット装具の構成。

磁性ワイヤの製造ならびに機能付加足場構造体制作(大阪府立大工学研究科・中平グループ＝小野寺グループと一体で研究)

実施方法と内容

脳内神経回路配線用の磁性ナノワイヤ製造および磁性ナノワイヤ・ナノビーズに機能分子(ポリリジン、ヘパリン等)を結合させる方法を開発した。各種足場構造体に接着して神経線維を伸長させている培養海馬神経細胞を白金蒸着のうえ走査電子顕微鏡写真を撮影した。実施方法と内容、成果と位置づけは小野寺グループの項に記載

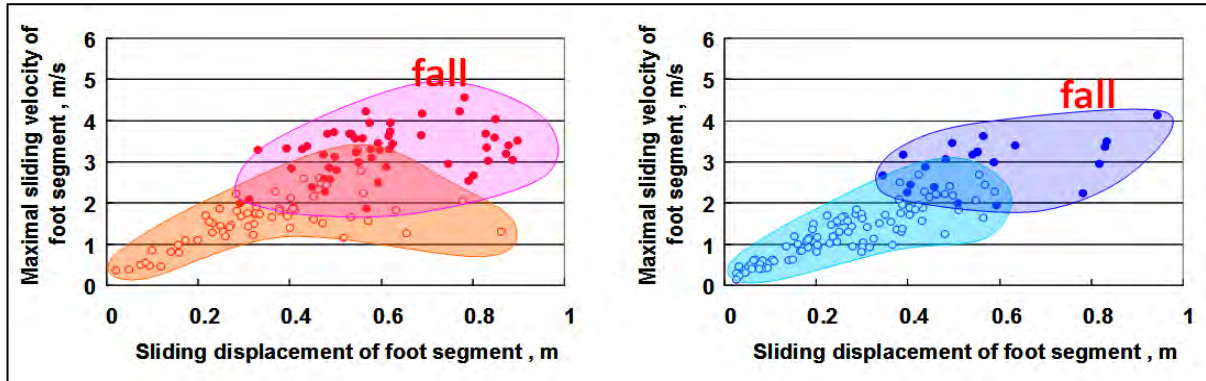
神経線維伸展因子効果を有する機能的ワイヤの開発、培養神経細胞における評価(カン研究所,

今井グループ=小野寺グループと一体で研究)

実施方法と内容, 成果と位置づけは, 小野寺グループの項に記載.

脊髄損傷モデル作成と評価方法指導(慶応大学・中村グループ)

実施方法と内容



外傷性脊髄障害における機能的ワイヤによる神経機能回復効果を脊髄損傷動物モデルを用いて評価するための実験方法, 評価方法を小野寺 G, 上月 G に指導した. 中村 G は主にマウスとサルを用いて脊髄損傷モデルを作成しており, 小野寺 G が実施可能なマウスおよびラットの脊髄脊髄的外傷モデルについて指導ならびにモデル作成を行った. 脊髄損傷後の機能については Basso-Beattie-Bresnahan(BBB) スコア目視評価方法を小野寺 G および上月 G に指導した.

成果と位置づけ

本 CREST では足場の脊髄損傷部位への移植による神経回路再建を目指すため, 中村 G が常用するマウスモデルは脊髄が極めて小さいため断念し, 中村 G の指導によりラット脊髄障害モデルを選択した. 脊髄損傷方法として刃物による切断と鈍的重量物落下による方法があり中村らは臨床病態にちかい後者を用いている. しかし病変範囲の個体差が大きく足場敷設による治療効果の判定には非常に多くの動物による検討が必要であることが明らかになったことから, 本 CREST では刃物による脊髄切断による脊髄損傷モデルを選択した. 運動障害定量には中村 G と同様に BBB 目視法を用いた, さらにビデオモーションキャプチャ法とトレッドミル運動評価方法などの客観的評価方法を併用することになった. 完成した足場構造体をまず脊髄切断モデルで小野寺 G が評価したうえで中村 G らの脊髄鈍的損傷モデルで評価する予定であったが, 足場構造体開発が 2010 年末にずれこみ, 小野寺・上月 G での脊髄切断モデル実験データの解析が 2013 年までかかってしまい, CREST 期間において中村 G に最新型足場を供給できなかったことが残念である.

脳移植動物における機能的ワイヤによる神経機能回復の評価 (東北大学・上月グループ=小野寺グループと一体で研究)

実施方法と内容

全ての動物実験(脊髄障害ラットへの再生医療:細胞移植, 接着分子搭載足場移植, ウイルス搭載足場移植, 磁性ナノビーズ移植)およびその効果の解析を上月の所属する東北大学医学部動物実験施設において実施した. 成果と位置づけは, 小野寺グループの項に記載

機能的ワイヤの脳脊髄内移動のための超高磁場装置の開発(岡山大学, 金グループ)

高磁場による脳脊髄内足場敷設のための基礎研究(コンピュータシミュレーション, 模擬脊髄による実測)をおこなった. 短時間で超電導磁石による磁場を変動させるためバルク材による磁場制御を検討した. 足場材に接続する極細永久磁石による模擬脊髄(脊髄と同等の硬度を持つゼリー)内の足場敷設効果を検討した. 足場の脊髄内敷設に必要な外部磁場強度算出(模擬脊髄ゼリーを使用)ならびに電磁石先端形状を検討した.

超伝導磁石の場合には急激な磁場の増減が原理的に不可能であるうえ、無理に磁場を変化させた場合にはクエンチによる超伝導磁石の爆発的破壊が生じ極めて危険である。一方、電磁石では一瞬にして磁場をゼロにすることも容易であり、印加電圧等を調節するだけで極性や磁束密度を即座に変更可能である。今回開発した電磁石システムは自動車一台(鉄)をつり下げる磁場強度を有している。本装置と極細磁石線を用いると理論上制御誤差は 100 ミクロン程度であり、脳脊髄内に神経線維足場素材を正確かつ安全に敷設することができる。電磁石先端部より 3cm 離れた位置でも 0.15Tesla を記録し、脊髄内の磁性ワイヤ駆動(10mm)に必要な磁場が得られた。

超伝導磁石を用いずに十分なワイヤ駆動力を得るため極細磁石そのものを脳内に注入する方法を検討した。磁性ワイヤ素材として当初、マルテンサイト系ステンレス等で解析を進めたが残磁性が大きく凝集問題が解決できないことが明らかになったため、磁気テープ読み取りヘッドに用いられるパーマロイ合金に期待したが、磁化率(駆動力)がマルテンサイトの 50%と不良であり足場駆動動力源としての使用を断念した。磁石極細線ならびに白金合金磁石、ネオジム磁石について検討し、最終的に微細加工性と防錆性ならびに長軸方向への磁化特性にすぐれる FeCrCo 磁石を選択した。 FeCrCo 極細磁石と溶解型足場糸を接合した場合、模擬脊髄内 10mm にわたる足場敷設が可能であった。

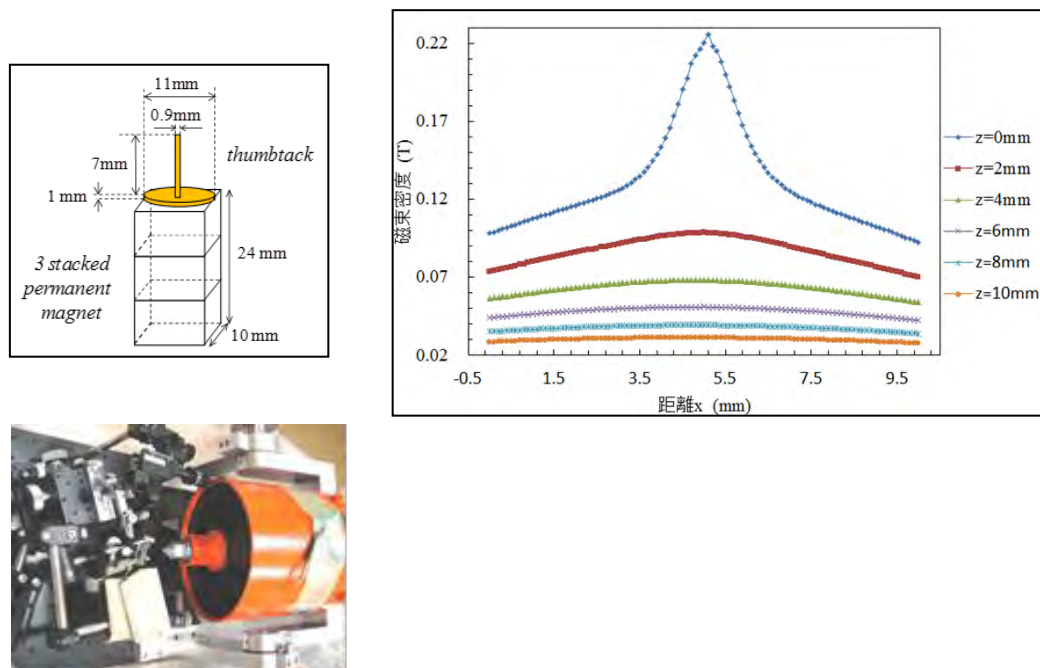


図 13

磁石先端の鋭化(左)と形成磁場(右)。0.25Tesla 永久磁石での検討。磁石先端尖化により十分な磁場が得られることがわかり、電磁石先端を加工した(左下図。磁石先端から 3cm の位置で 0.15Tesla)。

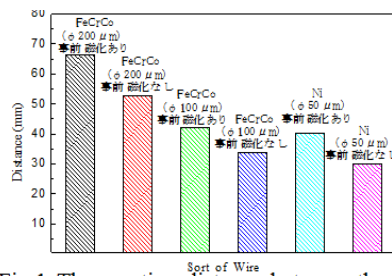


Fig.1 The reaction distance between the magnetic wire and permanent magnet.

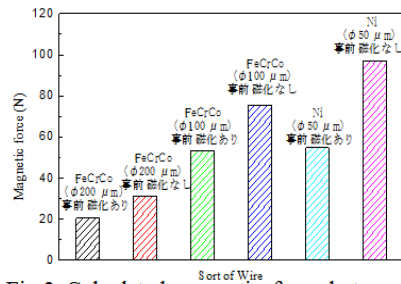


Fig.2 Calculated magnetic force between magnetic wire and permanent magnet in

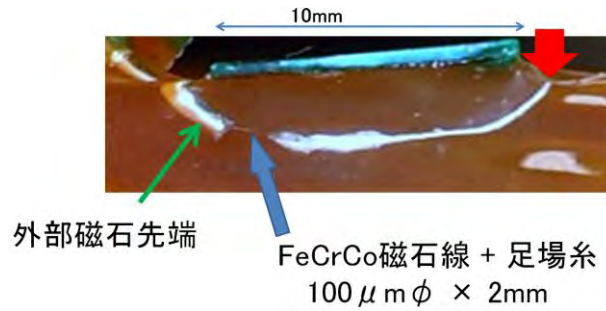
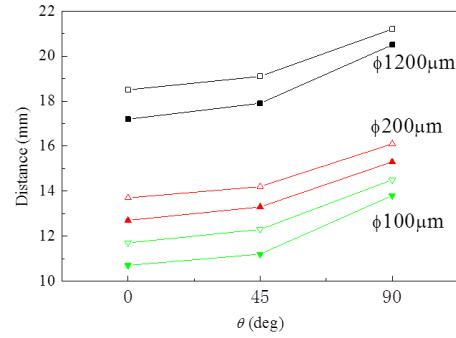


図 14

0.25Tesla ネオジウム永久磁石(誘導針装着)で足場糸接着 FeCrCo 磁石を模擬脊髄ゼリー内で移動させた。磁場は SQUID にて測定した。FeCrCo 磁石線はニッケル線並の優れた応答性を示した。足場を接着した FeCrCo ワイヤは模擬脊髄ゼリー内を移動可能であることを示す。

§ 4 成果発表等

(1)原著論文発表（国内（和文）誌 0 件、国際（欧文）誌 8 件）

1. Onoki T, Yamamoto S, Onodera H, Nakahira A. New technique for bonding hydroxyapatite ceramics and magnesium alloy by hydrothermal hot-pressing method Materials Science and Engineering C, 31, 499-502, 2011. ISSN: 09284931
2. Fusaoka-Nishioka E, Shimono C, Taniguchi Y, Togawa A, Yamada A, Inoue E, Onodera H, Sekiguchi K, Imai T, “Differential effects of laminin isoforms on axon and dendrite development in hippocampal neurons. ” Neuroscience Research 71,421-426,2011 (doi 10.1016)
3. Yamaguchi T, Yano M, Fukuzawa S, Onodera H, Hokkirigawa K, Preliminary study on wide base-of-support footwear in preventing falls caused by lateral slip during walking, Tribology Online, 7, 159-164 (2012) ISSN 1881-2198.DOI 10.2474/trol.7.159
4. Yamaguchi T, Yano M, Onodera H, Hokkirigawa K. “Effect of turning angle on falls caused by induced slips during turning.” J Biomech. 2012 Oct 11;45(15):2624-9. doi: 10.1016/
5. Kim SB, Matsunaga J, Doi A, Ikegami T, Onodera H, “Study on the characteristics of magnetic levitation for permanent magnets and ferromagnetic materials with various sizes using stacked HTS bulk annuli”, Physica C, 2012 Volume 484, p. 316-320. doi.org/10.1016/j.physc.2012.02.030
6. Suzuki S, Hirata Y, Kosuge K, Onodera H: Motion support during the swing phase using cooperative walking support system. Advanced Robotics (2013) 27, 1337-1349.
7. Yamaguchi T, Yano M, Onodera H, Hokkirigawa K, Kinematics of center of mass and center of pressure predict friction requirement at shoe-floor interface during walking, Gait & Posture, 38,209-14 (2013) doi: 10.1016/j.gaitpost.2012.11.007.
8. Kim, SB. Matsunaga, J. Fujii, Y. Onodera, H. The Levitation Characteristics of Ferromagnetic Materials by Ring-Shaped HTS Bulks With Two Trapped Field Distributions. Applied superconductivity. 23 (2013). DOI 10.1109/TASC.2013.2242513

(2)その他の著作物（総説、書籍など）

①査読審査の入る proceedings 等

1. Onodera H, Noda T, Ohta J. Reconstruction of Neuronal Networks in the Central Nervous System with Nano-Biotechnology and Photoelectronic Tools (I). 35th Annual International IEEE engineering in medicine and biology Society Conference Osaka 2013.7.5.
2. Suzuki S, Hirata Y, Kosuge K, Onodera H, “Walking Support based on Cooperation between Wearable-Type and Cane-Type Walking Support Systems”, [Proceedings of 2011 IEEE/ASME International Conference on Advanced Intelligent Mechatronics (2011) 122-127
3. Onodera H, Yamaguchi T, Yamanouchi H, Nagamori K, Yano M, Hirata Y, and Hokkirigawa K, Analysis of the slip-related falls and fall prevention with an intelligent shoe system, IEEE Biomedical Robotics and Biomechatronics ,vol3,2010

②その他

1. 小野寺宏, ナノマテリアルによる再生医療, 機能材料, 32, 40-48, 2012

(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 5 件、国際会議 1 件）

1. 小野寺宏, 再生医学による神経回路再構築と脳機能回復～生体インターフェースへの期待, 電気学会 “E 部門 半導体生体インターフェース技術”, 場所: 電気学会本部(東京都千代田区), 2010.10.25.
2. 小野寺 宏, 脳構造のイメージング, X 線顕微鏡フォーラム「生命現象のイメージング」

日本放射光学会・日本バイオイメーjing学会共催，つくば文部科学省研究交流センター，2011.1.11.

3. Onodera H, Hoshino M, Takashima H, Uesugi K, Yagi N, Visualization of neurons in the brain and spinal cord with phase-contrast CT, International Workshop on X-ray and Neutron Phase Imaging with Gratings, Tokyo 2012.3.6
4. 小野寺宏, ミクロ構造化神経細胞足場の開発と中枢神経再生医療への応用, 電気学会E部門 バイオ・マイクロシステム研究会, 特別講演 東京(東京医科歯科大), 2012.3.14.
5. 小野寺宏(国立病院機構), 精神神経疾患の分子病態理解に基づく診断治療へ向けた新技術の創出(脊髄外傷および障害脳における神経回路構築による治療法の開発), 山中湖, 第2回生体調和エレクトロニクス研究会, 2013.3.16~18.
6. 小野寺宏(国立病院機構), 再生医療のための新技術創出~インテリジェント細胞足場と臓器透明化技術. フレキシブル医療 IT 研究会 東京大学弥生講堂, 2013.10.15.

②口頭発表 (国内会議 26 件、国際会議 11 件)

国内会議

1. 山本真矢、久保敬、小野木伯薫、竹内雅人、松岡雅也、安保正一、小野寺宏、中平敦，陽極酸化による新規酸化チタンの構造と特性日本材料学会(第 58 期学術講演会) 愛媛大学 2009.5.23
2. 山本 真矢、小野木 伯薫、玉井 将人、小野寺 宏、中平 敦, 新規材料プロセスによるマグネシウム/アパタイト接合体の合成, 日本セラミックス協会関西支部会, 関西大学, 2009.7.23.
3. 山本真矢、小野木伯薫、玉井将人、小野寺宏、中平敦, 水熱法を利用した金属/リン酸カルシウム接合体の合成と評価, 日本金属学会, 京都, 2009.9.18.
4. 山本 真矢、小野木 伯薫、玉井 将人、小野寺宏、中平敦, 陽極酸化法による金属酸化物テンプレートの合成と応用, 日本学術会議材料工学連合講演会, 京都, 2009.10.11.
5. 山本 真矢 川邊裕祐 竹内 雅人 松岡 雅也 安保 正一、小野寺宏、中平敦. 陽極酸化プロセスを利用した可視光応答型多孔性酸化チタンの合成と評価、日本セラミックス協会年会、東京 2010.03.24
6. 浩彰, 山口健, 小野寺宏, 堀切川一男, 通常歩行と過渡歩行における靴底/床面のすべり挙動解析, 日本機械学会東北支部講演会, 仙台, 2010.9.29
7. 山本 真矢 川邊裕祐 竹内 雅人 松岡 雅也 安保 正一、小野寺宏、中平敦, 陽極酸化プロセスを利用した可視光応答型多孔性酸化チタンの合成と評価、日本セラミックス協会年会、東京 2010
8. 山本 真矢 川邊 裕祐 児島千恵、小野寺 宏、中平 敦. 陽極酸化法を用いたナノ材料の合成と評価, 日本セラミックス協会年会、東京 2010
9. 山本 真矢 竹内 雅人 松岡 雅也 小野寺 宏 中平 敦, 陽極酸化法を用いた機能性セラミックスの合成, 材料工学連合講演会, 2010
10. 山本 真矢 竹内 雅人 松岡 雅也 安保 正一 小野寺 宏 中平 敦, 陽極酸化法を利用したNドーピング型酸化チタンの合成と評価, 日本セラミックス協会年会, 東京, 2010
11. 星野真人, 上杉健太朗, 八木直人, 小野寺宏, SPring-8 BL20B2 における Bonse-Hart 型干渉計を用いた位相コントラスト CT 装置の開発, 日本放射光学会, 姫路, 2010
12. 山本 真矢 川邊 裕祐 児島千恵、小野寺 宏、中平 敦. 陽極酸化法を用いたナノ材料の合成と評価, 日本セラミックス協会年会、会場=東京 2010.03.24.
13. 小野寺宏, CREST 脊髄外傷および障害脳における神経回路構築による治療法開発 包括脳シンポジウム, 札幌 2010.7.29.
14. 山内浩彰, 山口健, 小野寺宏, 堀切川一男, 通常歩行と過渡歩行における靴底/床面のすべり挙動解析, 日本機械学会東北支部講演会, 仙台, 2010 .3.12
15. 健太, 小野寺宏 放射光 CT による脳脊髄の超高解像度3D解析, 包括脳シンポジウム, 札幌 2010.7.29.

16. 松永 純也, 土井 昭幸, 金 錫範, 小野寺 宏, リング形状高温超電導バルク体を用いた磁性体の浮上特性に関する基礎研究, 平成 24 年電気学会全国大会 (No. 5-223), 大阪大学, 2011.3.16-18 (参考: 震災のため、学会は当日に中止になりましたが発表業績としては成立することになっています)
17. 俊, 金 錫範, 小野寺 宏, 医療用磁性体の位置制御技術に関する基礎研究
第 35 回日本磁気学会学術講演会 (29aE-1), 新潟 2011.9.27-30
18. 池上 貴範, 松永 純也, 金 錫範, 小野寺 宏, 積層構造高温超電導バルク体を用いた磁性体の浮上特性に関する研究, 平成 23 年度 (第 62 回) 電気・情報関連学会中国支部連合大会 (No. 4-3), 広島工業大学, 2011.10.22
19. 山口健, 永盛一優, 矢野将, 福澤伸哉, 小野寺宏, 堀切川一男, すべり転倒抑制のための支持基底面拡大フットウェアの開発, 日本トライボロジー学会トライボロジー会議, 東京, 2011.5.
20. 小野寺宏, 今野秀彦, 星野真人, 上杉健太郎, 八木直人, 放射光 CT による脳構造イメージング, 日本神経学会, 名古屋, 2011.5.19.
21. 小野寺宏, 山口健, 永盛一優, 矢野将, 福澤伸哉, 平田泰久, 堀切川一男, fall prevention with a robot shoes system, 日本ロボット学会, 東京, 2011.9.9.
22. 星野真人, 上杉健太郎, 八木直人, 小野寺宏, 毛利聡, SPring-8 BL20B2 における X 線位相マイクロイメージングの現状, 日本顕微鏡学会, つくば, 2011.1.10
23. 山口健, 福澤伸哉, 大川幸彦, 小野寺宏, 堀切川一男, 靴の指示基底幅拡大による側方すべり転倒抑制効果に関する研究, 日本トライボロジー学会トライボロジー会議予稿集 (室蘭 2012-9), (2012) D24, 283-284. 日本トライボロジー学会 室蘭, 2012.9.16-18.
24. 伸哉, 山口健, 大川幸彦, 小野寺宏, 堀切川一男, 転倒抑制効果を有する支持基底幅拡大フットウェアの開発, 日本機械学会東北支部第 48 期秋季講演会 (八戸市) 2012.9.22.
25. 高島健太, 西岡恵理, 児島千恵, 今井俊夫, 中平敦, 大隅典子, 上月正博, 小野寺宏, 3次元インテリジェント足場を用いた脊髄損傷細胞移植治療, 日本再生医療学会, 横浜市, 2013.3.21-23.
26. 小野寺宏, 野田俊彦, 松坂義哉, 虫明元, 金錫範, 太田淳, 新しいブレインマシンインターフェースとしてのアンブ一体型超小型マルチチャンネル脳電極, バイオマイクロシステム研究会, 東京, 2013.3.26 日

国際会議

1. Tahara S, Kim SB, Onodera H, "Study on The on/off Control Methods for Magnetic Fields Using The High Temperature Superconducting Bulks", The 2nd International Conference of AUMS, The 36th Annual Conference on Magnetism in Japan, Nara Japan, 2012.10.2-5.
2. Ikegami T, Kim SB, Matsunaga J, Onodera H, "Study on the levitation characteristics of the magnetic substances using HTS bulk annuli trapped by superconducting magnet and fabricated spherical solenoid magnet", The 2nd International Conference of AUMS, The 36th Annual Conference on Magnetism in Japan, Nara, 2012.10.2-5.
3. Ikegami T, Kim SB, Matsunaga J, Fujii Y, Onodera H, "The levitation characteristics of the magnetic substances using trapped HTS bulk annuli with various magnetic field distributions", 25 th International Symposium on Superconductivity, Tokyo, 2012.12. 3-5
4. Kim SB, Matsunaga J, Ikegami T, Onodera H, "Fabrication of spherical solenoid magnet to levitate the small size ferromagnetic materials using the HTS bulk levitation system", 2012 Applied Superconductivity Conference, Portland U.S.A, 2011.10. 7-12,.
5. Yamaguchi T, Yano M, Onodera H, Hokkirigawa K, Experimental analysis of traction coefficient of shoe-floor interface during walking, ICoBT 2011 (International Conference on BioTribology), Imperial College, London, England, 2011.9. 18-21.
6. Kim SB, Matsunaga J, Doi A, Ikegami T, Onodera H, Study on the characteristics of the magnetic levitation for ferromagnetic materials with various sizes using HTS bulk levitation

- system, 24th International Symposium on Superconductivity, Tokyo, Japan 2011.10.24-26
7. Yamaguchi T, Yano M, Nagamori K, Onodera H, Hokkirigawa K, Tribological and kinematic analysis of gait during transient walking, International Tribology Conference, Hiroshima, 2011.10-30-11.3.
 8. Yamaguchi T, Yano M, Nagamori K, Fukuzawa S, Onodera H, Hokkirigawa K, Development of wide base-of-support footwear to prevent falls due to induced slips, International Tribology Conference, Hiroshima, J2011.10-30-11.3.
 9. Onodera H, Yamaguchi T, Yamanouchi H, Nagamori K, Yano M, Hirata Y, Hokkirigawa K. Analysis of the slip-related falls and fall prevention with an intelligent shoe system, IEEE BioRob, Tokyo 2010. 9.29
 10. Yamamoto S, Onoki T, Tamai M, Onodera H, Nakahira A. New Method of Bonding Magnesium metal and Hydroxyapatite Ceramics by Hydrothermal processing. International Conference on the Science and Technology for Advanced Ceramics. Yokohama, 2009.6.18
 11. Nakahira A, Yamamoto S, Onodera H. Synthesis and Evaluation of Fe nanowire by anodization and electrodeposition process, International Conference on the Science and Technology for Advanced Ceramics. Yokohama, 2009.6.18.

③ポスター発表 (国内会議 11 件、国際会議 3 件)

国内会議

1. 小野寺宏、星野真人、上杉健太郎、八木直人、脳構造の3次元画像化～脳疾患のよりよい理解のために、第 13 回 SPring-8 シンポジウム、会場＝東京、2009.9.4
2. 小野寺宏、高島健太、星野真人、上杉健太郎、八木直人、脳構造の 3 次元画像化～脳疾患のよりよい理解のために、Spring8 合同コンファレンス、東京ステーションコンファレンス 2010.11.4
3. 星野真人、上杉健太郎、八木直人、小野寺宏、SPring-8 BL20B2 における Bonse-Hart 型干渉計を用いた位相コントラスト CT 装置の開発、日本放射光学会、姫路、2010.1.9
4. 高島 健太、西岡 恵理、星野 真人、上杉 健太郎、八木 直人、今井 俊夫、中平 敦、上月 正博、大隅 典子、小野寺 宏。脊髄損傷後の編み込み型ポリグリコール酸足場移植における神経再生効果、日本神経科学大会、横浜、2011.9.15.
5. 高島健太、西岡恵理、星野真人、川邊裕祐、上杉健太郎、八木直人、今井俊夫、中平敦、大隅典子、上月正博、小野寺宏、溶解型ポリマーのマイクロ構造化によるインテリジェント神経細胞足場を用いた中枢神経移植治療、日本バイオマテリアル学会、京都、2011.11
6. 小野寺宏、高島健太、星野真人、上杉健太郎、中平敦、八木直人、放射光位相差 CT による、脳脊髄内に移植した神経足場ポリマーの高解像度 3D 描出法の開発、日本バイオマテリアル学会、京都、2011.11
7. 小野寺宏、高島健太、星野真人、上杉健太郎、八木直人。脳を切らずに、放射光 CT で神経細胞を撮る、理研 Spring-コンファレンス、東京、2011.11.1
8. 小野寺宏、外岡武士、酒井誠一郎、八尾寛、半田宏、インテリジェントナノビーズによるピンポイント遺伝子発現方法の開発、光操作研究会、場所：自然科学研究機構 岡崎カンファレンスセンター、2012. 9.27～28.
9. 高島健太、坂本聡、酒井誠一郎、八尾寛、半田宏、小野寺宏、インテリジェントナノビーズによる臓器内ピンポイント遺伝子発現方法の開発、第 45 回東北生理談話会 仙台 2013.10.5.
10. 小野寺宏、坂本聡、酒井誠一郎、高島健太、八尾寛、半田宏。インテリジェントナノビーズによる臓器内ピンポイント遺伝子発現方法の開発。日本再生医療学会、横浜市、2013.3.21-23.
11. 高島健太、坂本聡、酒井誠一郎、八尾寛、半田宏、小野寺宏。インテリジェントナノビーズによる中枢神経系ピンポイント遺伝子発現の開発。第 13 回再生医療学会 京都。2014.3.5.

国際会議

1. Takashima K, Nishioka E, Hoshino M, Uesugi K, Yagi N, Imai T, Nakahira A, Kohzuki M, Osumi N, Onodera H. Therapeutic potential of biodegradable braided scaffolds in spinal cord injury, Society for Neuroscience (San Diego) 2013.11 .10.
2. Takashima K, Nishioka E, Imai T, Nakahira A, Kohzuki M, Osumi N, Onodera H. Neural repair and rehabilitation Strategies for Spinal Cord Injury; preliminary study- the implantation of biodegradable scaffolds together with fetal neurons. International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (Beijing) 2013.6 .18.
3. Takashima K, Hoshino M, Uesugi K, Yagi N, Nakahira A, Kohzuki M, Osumi N, Onodera H. Neural repair and rehabilitation Strategies for Spinal Cord Injury; the visualization of neurons in the brain with phase-contrast CT International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (Beijing) 2013.6.18.

(4)知財出願

①国内出願

1. 電極プローブ、電極プローブ導入用グリッド、および、電極プローブ製造方法
 発明者 小野寺宏, 野田俊彦, 太田淳
 出願人 国立病院機構
 出願日 2010/12/21
 出願番号 2010-285034
2. 動作安定支援装置、および、動作安定支援方法
 発明者 小野寺宏, 堀切川一男, 山口健
 出願人 国立病院機構
 出願日 2010/7/5
 出願番号 2010-153338
3. 繊維状構造体、および、繊維状構造体製造方法
 発明者 小野寺宏・中平敦
 出願人 国立病院機構
 出願日 2010/3/24
 出願番号 2010-068869

(5)成果展開事例

実用化に向けての展開

・JST「A-STEP」事業に採択され、現在実施中である。 課題名「インテリジェント・ナノビーズによる中枢神経へのピンポイント薬剤伝送システムの開発」(H25)

§ 5 研究期間中の活動

主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2012 年 10 月 30 日	ERATO セミナー (公開)	東京大学工学部 10 号館会議室	40 人	染谷 ERATO の医 工連携シンポジ ウム
2010 年9月2 8日	ミニレクチャー (公開)	東工大	40人	CREST 研究紹 介および研究お 打ち合わせ

§6 最後に

採択当初、超伝導高磁場による磁場制御と神経回路再建を目指しましたが、磁石ならびに足場構造体の素材を大きく変更せざるを得ませんでした。CREST 採択から 2 年後、ようやく神経回路再建と機能回復のための動物実験をスタートするとともに、臨床応用を視野にいたした足場駆動用磁石システムの開発することができました。直径わずか 2mm のラット脊髄での予備実験を終えましたが、磁場による神経回路構築足場敷設技術の実用化にあたってはサルなど大型動物の脳脊髄での実証が必須ですが、諸般の事情で CREST 期間中に大型動物実験まで進めなかったことが残念です。

本プロジェクトにおいて、最初の2年間は試行錯誤の連続で成果を形として示すことができず、ようやく研究が軌道に乗り実験を本格化した矢先の2011年、震災で全ての動物と検体を失いました。本研究では動物モデルの性質上、動物購入から実験データ評価まで約3ヶ月を要するため 2012 年になってようやく動物実験を再び軌道に乗せることができました。しかし東北大医学部の動物実験施設のキャパシティは震災前の半分にとどまり、動物飼育スペースの確保はきわめて困難となり、十分な数の動物を飼えない状況が続いています。

足場による神経回路構築



光リハビリテーション



運動機能回復(ロボット装具の連携制御)

上記のようなマイクロレベルから個体レベルでの神経機能再建・統合制御、という身の程知らずのテーマを掲げて CREST 研究に着手しましたが、残念ながらシステム完成には至りませんでした。2013 年になりようやく足場構造体および光応答遺伝子の導入による運動機能再建実験が可能になってきましたが、採択時には 2011 年までに現地点に到達の予定でした。

震災後、動物実験が再び軌道に乗るまでの1年の空白期間を利用して臓器透明化技術を開発することができました。この臓器透明化技術が最も実用化に近い位置にあります。今後、臨床病理診断の精度向上に不可欠のツールになるよう開発を進めたいと思います。我々が開発した臓器透明化技術はラット全身(とくに毛が生える前の幼弱ラットなら透明化液に浸漬するだけで全身透明化)の立体構造を肉眼ならびに多光子顕微鏡で観察可能であり、遺伝子改変動物の phenotype 迅速解析にはとくに威力を発揮できると信じます。

分担研究者だけでなく多くの共同研究者、研究協力者の力をお借りして研究を続けることができました。特に震災後の関西地区の分担研究者の先生方からの励ましと支援は忘れることができません。本CRESTで得られた技術を疾患に苦しむ患者さんのため何とか実用化したいと考えます。

脊髄損傷ラットが光刺激で足を動かす

