

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H03980

研究課題名（和文）AMPA受容体PETイメージングを利用した機能回復ネットワークの解明

研究課題名（英文）Determining network for functional reorganization with AMPA receptor PET imaging technique

研究代表者

阿部 弘基（ABE, Hiroki）

横浜市立大学・医学部・准教授

研究者番号：40737409

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,100,000円

研究成果の概要（和文）：脳内の可塑性とは、神経細胞同士のつながりが行動や学習で変化することであり、これを中核的に担う分子がAMPA受容体である。本研究ではPET画像（AMPA-PET）を用いて、脳卒中のリハビリテーション過程やパーキンソン病における脳内AMPA受容体を可視化・定量化した。脳卒中片麻痺の患者さんのリハビリテーション過程では帯状回におけるAMPA受容体増加量と回復量が正の相関を示すことが示された。帯状回以外にも前頭葉の一部でAMPA受容体量の増加を認めた。脳卒中失語症においても言語関連脳領域でAMPA受容体量の増加を認めた。パーキンソン病では後頭葉で症状とAMPA受容体量に負の相関があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リハビリテーションは個別化医療の代表であり、患者個々の障害程度や症状に合わせて最大限の回復や代償動作の獲得を目指す。一方で、特に脳卒中では発症後に回復しやすい時期が存在することが知られているが、この時期のヒトの脳内における生物学的な理解は不十分であった。本研究では、シナプス機能分子という神経細胞の働きを中核的に規定しているAMPA受容体の変化量をはじめ脳卒中患者さんのリハビリテーション過程の生体脳で示すことができた。またパーキンソン病においても症状とAMPA受容体の関係を示すことができた。これらの結果は、脳卒中やパーキンソン病において障害を克服するための治療法開発の基盤となる。

研究成果の概要（英文）：Neuroplasticity refers to how connections between neurons change with behavior and learning. AMPA receptors play a central role in this process. Using PET imaging (AMPA-PET), our study visualized and quantified AMPA receptors in the brains of stroke rehabilitation patients and Parkinson's disease. In stroke patients undergoing rehabilitation, we found a positive correlation between increased AMPA receptors in the corpus callosum and recovery. Additionally, we observed increased AMPA receptors in parts of the frontal lobe in stroke aphasia. In Parkinson's disease, we noted a negative correlation between symptoms and AMPA receptor levels in the occipital lobe.

研究分野：臨床神経学、神経生理学

キーワード：リハビリテーション 脳卒中 パーキンソン病 可塑性 AMPA受容体 PET画像

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経疾患に根本的治療法は存在せず、機能障害の後遺は避けられない。そのため、重篤な機能障害を予防・改善するためのリハビリテーションが重要である。しかし、現状のリハビリテーション法は高い臨床的エビデンスを持たず、有効性には限界がある。確実な効果のあるリハビリテーション法を創出するには、ヒト疾患脳での機能代償に伴う神経回路再編機構を理解する必要がある。リハビリテーションによる機能回復は、傷害を免れた脳領域が失われた機能の発現を担うように再構築されていく過程であることが動物モデルで示されてきた (Nudo et al., *Science* 1996, Nishimura et al., *Science* 2007, Starkey et al., *Brain* 2012, etc.)。また、ヒト脳卒中患者でも非傷害脳領域が機能代償に関与することが主に経頭蓋的磁気刺激法や機能的MRI研究で示されてきた (Liepert et al., *Acta Neurol Scand* 2000, Ward et al., *Eur J Neurosci* 2007, etc.)。こうした研究は、リハビリテーションのプロセスとは脳傷害後に非傷害領域で機能代償回路が形成されていく可塑的変化の過程であることを示しており、long term potentiation (LTP)や long term depression (LTD) といった学習や記憶の過程と類似する機構が提唱されてきた (Hagemann et al., *Ann Neurol* 1998, Butefisch et al., *J Physiol Paris* 2006, Clarkson et al., *J Neurosci* 2011, etc.)。

神経回路における可塑的変化の分子細胞メカニズムの一つが、神経伝達物質グルタミン酸の受容体である AMPA 受容体のシナプス移行という現象である。神経細胞同士はシナプスを介して有意な結合を形成し、シナプス結合は AMPA 受容体の経験依存的なシナプス移行によって強化される (Takahashi et al., *Science* 2003)。この機構は機能代償過程にも関わり、失われた視覚機能の代償が起きる際には、体性感覚野で AMPA 受容体シナプス移行が起きることが示された (Jitsuki et al., *Neuron* 2011)。報告者はこれらの先行研究に基づき、入力依存的に AMPA 受容体のシナプス移行を促進する低分子化合物 (edonergic maleate) を同定した。この化合物は齧歯類の脳傷害モデルで非傷害脳領域における AMPA 受容体シナプス移行を促進し、運動機能回復を向上させた。また、非ヒト霊長類の内包出血モデルでも運動機能回復促進効果が明らかとなった (Abe et al., *Science* 2018)。edonergic maleate はリハビリテーション促進薬という新しい概念の薬剤として臨床応用が期待されている (Villanueva *Nat Rev Drug Discovery* 2018)。

報告者は、edonergic maleate のヒトでの効果の分子的裏付けを検証するため AMPA 受容体 PET プローブ [¹¹C]K-2 によるイメージング技術 (Miyazaki et al., *Nature Medicine*, 2020) を取り入れ研究を進めてきた。報告者は生理的な回復過程における AMPA 受容体の局在変化をまず齧歯類凍結損傷モデルの自然回復過程で検討した。PET イメージングで示された AMPA 受容体高集積領域へ AMPA 受容体拮抗薬を局所注入すると、回復した機能が再び低下することから、代償脳領域では AMPA 受容体が強く集積することが示唆された。以上の結果から、AMPA 受容体高集積領域がリハビリテーションで再獲得した運動機能を発現するための神経回路の一部をなしている可能性を示唆すると考え、(1)リハビリテーションの過程で形成される AMPA 受容体高集積領域が他の脳領域とどのような解剖学的・機能的結合様式をもって機能的に意味のある代償脳領域を形成するのか、さらに(2)傷害部位が異なる疾患間や各疾患の病期間で代償脳領域形成過程に共通ないし相違するメカニズムが存在するのか、を本研究で検証することを当初の目的とした。

2. 研究の目的

本研究では、2020年からの新型コロナパンデミックを考慮して、(1)脳卒中後遺症リハビリテーション過程(片麻痺・失語症)と(2)パーキンソン病でのAMPA受容体発現量を検討する方針とした。

3. 研究の方法

(1)脳卒中後遺症(片麻痺・失語症)リハビリテーション過程におけるAMPA受容体発現変化量の検討

横浜市立脳卒中・神経脊椎センターに入院している脳卒中後遺症患者から書面同意を得て、横浜市立大学附属病院においてAMPA受容体PETを回復機リハビリテーション初期・後期に撮像した。

2回目の画像から1回目の画像をボクセルごとに引き算する画像処理を行なって、subtraction画像を作成し、片麻痺・失語症の改善度合いとAMPA受容体発現量が相関する脳領域を同定した

(2)パーキンソン病でのAMPA受容体発現量の検討

患者会や他院脳神経内科、ならびに自身の外来患者に本研究を紹介し参加希望者から研究同意を書面で得た。被験者は横浜市立大学附属病院でパーキンソン病重症度スケール(MDS-UPDRS)の測定を行なってAMPA受容体PETを行った。症状の重症度とAMPA受容体発現量が相関する脳領域を同定した。

ともに解析にはPET画像解析ソフト Pmod と SPM を用いた。

4. 研究成果

(1)脳卒中後遺症(片麻痺・失語症)リハビリテーション過程におけるAMPA受容体発現変化量の検討ではリハビリテーションによる片麻痺の改善過程において、帯状回や前頭葉の一部でAMPA受容体発現量が増加することが示された。失語症では言語関連脳領域で失語症の改善度合いとAMPA受容体発現増加量が正の相関を示した。これらの結果は、シナプスで中核的に可塑的变化に寄与するAMPA受容体がリハビリテーションによる生物学的実態であることをヒトで示しており、革新的な機能回復法の確立に向けた基盤的知見として重要と考えた。

(2)パーキンソン病でのAMPA受容体発現量を検討では15例のパーキンソン病患者において、症状の重症度と後頭葉のAMPA受容体発現量が負の相関を示し、前頭葉のAMPA受容体発現量が正の相関を示した。この結果は、パーキンソン病の神経変性をAMPA受容体発現で代替できる可能性と興奮性が過剰になることがパーキンソン病の症状形成に寄与している可能性を示している。近年、パーキンソン病の病理を成す α -シヌクレインがAMPA受容体のpartial antagonistで伝播抑制されるなど、グルタミン酸受容体とパーキンソン病の関係の再考が進んでいる。本研究結果はヒトのAMPA受容体変化とパーキンソン病の病態との関係を示す最初の結果であり、今後の病態理解に資するものであると考えた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 阿部 弘基, 高橋 琢哉	4. 巻 30 (6)
2. 論文標題 リハビリテーション治療効果を促進する低分子化合物edonerpic maleatelによる運動麻痺へのアプローチ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 589-595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomoyuki Miyazaki , Hiroki Abe, Hiroyuki Uchida, Takuya Takahashi	4. 巻 97
2. 論文標題 Translational medicine of the glutamate AMPA receptor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the Japan Academy, Series B	6. 最初と最後の頁 1-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.97.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 阿部 弘基, 高橋 琢哉	4. 巻 46
2. 論文標題 神経疾患の「機能回復ネットワーク」の探索	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 月刊メディカル・サイエンス・ダイジェスト (MSD)	6. 最初と最後の頁 634-637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 阿部 弘基
2. 発表標題 中枢神経障害後のAMPA受容体発現変化と機能代償
3. 学会等名 「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Abe, Susumu Jitsuki, Waki Nakajima, Yumi Murata, Aoi Jituski-Takahashi, Tomoyuki Miyazaki, Hirobumi Tada, Akane Sano, Kumiko Suyama, Nobuyuki Mochizuki, Takashi Komori, Hitoshi Masuyama, Tomohiro Okuda, Yoshio Goshima, Noriyuki Higo, Takuya Takahashi
2. 発表標題 Molecular imaging of functional recovery process aiming for a development of rehabilitation accelerating agent
3. 学会等名 第42回日本神経科学会NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部 弘基
2. 発表標題 AMPA受容体を介して実現される中枢神経の可塑的变化
3. 学会等名 第17回Motor Control 研究会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 阿部 弘基
2. 発表標題 パーキンソン病患者の生体脳内におけるAMPA受容体PETイメージング
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	宮崎 智之 (Miyazaki Tomoyuki) (30580724)	横浜市立大学・医学部・准教授 (22701)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高田 薫子 (Takada Kaoruko) (30834543)	横浜市立脳卒中・神経脊椎センター（臨床研究部）・臨床研究部・研究員 (82733)	
研究分担者	齊藤 勇二 (Saito Yuji) (50776094)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院・医員 (82611)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関