

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：82733

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K11363

研究課題名（和文）失語症の機能回復ネットワークの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the functional recovery network in aphasia

研究代表者

高田 薫子（TAKADA, Kaoruko）

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

研究者番号：30834543

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：AMPA受容体に対するPETトレーサー[11C]K-2を用いて、失語症からの回復過程をシナプス機能分子レベルで捉え、言語機能の回復に関わる脳領域の同定を試みた。言語聴覚療法前後に2回のWAB検査と[11C]K-2 PET撮像を行った。WAB変化量と、優位半球と非優位半球の言語関連脳領域における放射線量（AMPA受容体発現密度）の変化量を測定した。同意を得た4症例の失語症回復過程で言語関連領域とその相同領域でAMPA受容体発現密度が増加している可能性を示唆していた。失語症回復過程の脳内シナプス機能分子変化を最初に捉えた報告であり、リハビリテーション過程の生物学的過程の理解を深めるものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

対象患者数が4例と少数であることはlimitationであるが、本研究報告は、失語症回復過程の脳内シナプス機能分子変化を最初に捉えた報告であり、リハビリテーション過程の生物学的過程の理解を深めるものである。今後は本研究結果で示された失語症の回復とAMPA受容体増加量が相関する脳領域が、他の脳領域とどのような解剖学的・機能的結合関係にあるのかを探索すると同時に、当該脳領域がrTMSなどの非侵襲的脳刺激法の刺激部位の科学的根拠となりえるかの検証を進めていく。

研究成果の概要（英文）：Using the PET tracer [11C]K-2 for AMPA receptors, we attempted to capture the process of recovery from aphasia at the molecular level of synaptic function and to identify brain regions involved in the recovery of language function. Two WAB tests and [11C]K-2 PET imaging were performed before and after speech and language therapy. WAB changes, and changes in radiation dose (AMPA receptor expression density) in language-related brain regions in the dominant and non-dominant hemispheres were measured. It was suggested that AMPA receptor expression density may be increased in language-related and homologous regions during aphasia recovery in the four patients who gave consent. This report is the first to capture the molecular changes in synaptic function in the brain during aphasia recovery, and it deepens our understanding of the biological processes of the rehabilitation process.

研究分野：リハビリテーション医療

キーワード：失語症 リハビリテーション AMPA受容体 脳卒中 PETイメージング

1. 研究開始当初の背景

社会参加はリハビリテーション医学の主目標である。言語機能はヒト特有であり他者とのコミュニケーションに重要な機能である。言語機能が障害された失語症患者は社会参加を強く妨げられており、職業復帰率は5.5%から20%とされる。脳卒中後の片麻痺と同等に失語症に対するリハビリテーションは、失語症患者の社会復帰に重要であるが、個別の治療的介入では有効性が示されているリハビリテーション方法は少ない。そもそも、リハビリテーションによる機能回復の過程は傷害を免れた脳領域が失われた機能を代償して新たなネットワークを形成していく可塑的過程であることが、片麻痺などの運動障害を誘導した実験動物モデルで理解されてきた (Nudo et al., Science 1996, Starkey et al., Brain 2012, Nishimura et al., Science 2007, Liepert et al., Acta Neurol Scand 2000, Ward et al., Eur J Neurosci 2007, etc)。こうした研究に立脚して、近年脳卒中後の片麻痺対して Constraint-induced 療法 (CI 療法) の高い有効性が示された (Wolf et al., JAMA 2006)。CI 療法は学習性不使用の克服と使用依存性脳可塑性の理論を重視した治療法であるが、この理論を失語症に援用した Constraint-induced aphasia therapy (CIAT 療法) の有効性が小規模臨床研究で示されつつある (Kavian et al., Int jPrev Med. 2014, Zhang et al., PLoS One 2017, etc)。この臨床的事実から、高次脳機能障害である失語症の回復過程においても、片麻痺などの運動障害の回復同様に、傷害を免れた脳領域が失われた機能を代償して新たなネットワークを形成していく可塑的過程であることが推察される。一方、脳内の神経細胞と神経細胞の接続部位のシナプスにおける受容体のひとつにグルタミン酸 AMPA 受容体がある。グルタミン酸 AMPA 受容体は、脳内の神経細胞で興奮性神経伝達を担い、普段は細胞内に存在しており、経験依存的に、すなわちリハビリテーションでシナプス後膜へ移行する。その結果、興奮性神経伝達が増えシナプス結合が強化される。このことが神経可塑性の基盤であることがわかってきている。さらに AMPA 受容体のシナプス後膜移行を促進する作用を持つ薬剤 T817 はげっ歯類サルでリハビリテーションを促進することが示された。その AMPA 受容体に特異的に結合する PET 造影剤 ^{11}C K-2 を横浜市立大学生理学教室が開発した。PET 造影剤 ^{11}C K-2 は細胞表面の AMPA 受容体を抽出する。そのため、ひと生体脳で AMPA 受容体を可視化することが可能となった。

言語機能という複雑な高次脳機能をリハビリテーションで再獲得していく時に、脳のどの領域が代償脳領域として機能し、さらにその領域が他の脳領域とどのように解剖学的・機能的ネットワークを形成するのか、ということはヒトを対象とした研究でしか解明できない重要な問いである。この問いを解明することができれば、失語症に対する既存あるいは新規のリハビリテーション手法の客観的臨床効果指標を確立することができ、より多くの失語症患者の社会復帰に資する新しい治療法の創出に役立つと考えられた。

2. 研究の目的

脳卒中後の失語症は、ヒト特有の症状であり、また社会参加を妨げる後遺症のひとつである。しかし、失語症の機能代償に伴う神経回路再編機構は、依然として不明な点が多い。本研究の目的は、リハビリテーションの前後で、可塑性関連分子である AMPA 受容体に対する新規 PET トレーサー ^{11}C K-2 を用いて PET 画像を撮像することで、失語症の代償過程をシナプス機能分子レベルで捉え、失語症の代償脳領域の同定を試みることである。さらに代償脳領域と他の脳領域との解剖学的・機能的結合を探索し、失語症の機能回復ネットワーク形成過程を包括的に理解することを目指すことである。

3. 研究の方法

対象：回復期リハビリテーション病院に入院中の患者で次を満たす者。選択基準 (1) 登録時年齢が 20 歳以上 86 歳以下の者、(2) 初発脳卒中と診断され、失語症状が後遺している患者、(3) 本人または代諾者による自由意思により本研究への参加を決定し、文書により同意が取得できる者。除外基準：レーブンカラー色彩マトリクス検査が 18 点以下の者、(2) 上肢・下肢・手指の少なくとも一つの領域の Brunstrom stage が 4 以下である者、(3) 血液生化学検査の結果が以下のいずれかを満たしたもの (a) 血清 Cr が 2.0mg/dl 以上、(b) AST が 200IU/L 以上、(c) ALT が 150IU/L 以上、(4) 脳卒中発症後にてんかんを発症したもの、(5) ペランパネルの内服を必要とする者、(6) 人工透析を受けている者、(7) 頭部 3T-MRI 撮像が不可能な者、(8) 非侵襲的脳刺激治療を受ける予定がある者、(9) 授乳中または妊娠中の者、または妊娠している可能性のある者、(10) 登録時から試験終了時点までに挙児を希望し、適正な避妊ができない者、(11) その他、研究責任者医師及び研究分担医師が不相当と判断した者。

主要評価項目：約 8 週間の標準的言語聴覚療法前後における WAB (Western Aphasia Battery) 失語症検査日本語版 (WAB の) 失語指数の得点変化と LanRA (language related area)：優位半球の言語関連脳領域および HomA (homologous area)：非優位半球の言語関連脳領域の各領域の % SUV である。LanRA は障害側の中心前回、縁上回、角回、上・中側頭回、側頭葉後下部、下前頭回とし、HomA を健側の中心前回、縁上回、角回、上・中側頭回、側頭葉後下部、下前頭回とし

た。%SUV は、全身に均一に [11C]K-2 が分布した時の濃度を 1 としたときの関心領域の放射線量であり、%SUV(standard uptake value) = 関心領域の組織体積当たりの放射線量 (Bq/ml) × 100 / 体重 (g) 当たりの投与量 (Bq) と定義した。 %SUV = %SUV (2nd scan) - %SUV (1st scan) で定義される %SUV とした。

方法：同意取得後、PET 撮像 1~7 日前に WAB 失語症検査 (日本語版) を実施し、1 回目の [11C]K-2 PET と 3T-MRI 撮像を行った。約 60 日間の言語聴覚療法を行い、2 回目 PET 撮像前に 2 回目 WAB 検査を行い、2 回目の [11C]K-2 PET と 3T-MRI 撮像を行った。

4. 研究成果

同意取得が得られた被験者は 40 代男性 1 名、60 代男性 3 名で計 4 名であった。症状は流暢性失語 (音韻) 伝導失語、超皮質性感覚失語 (意味) 純粹発語失行 (発語) であった。4 名とも利き手は右手であった。脳卒中のタイプは心原性脳梗塞 3 名、左内頸動脈乖離 1 名であった。WAB 変化量は、1 回目 87.7→2 回目 94.4、84.1→88.9、73.2→83.7、95.5→98 であった。4 被験者すべてで AMPA 受容体増加領域を認めた (図.1)。主要評価項目では、LanRA、HomA で %SUV と WAB の改善度 (WAB) の間には明確な相関はなかった。副次評価項目では、LanRA、HomA において SUVR (白質を参照領域としたときの %SUV) の変化量と WAB に正の相関関係を確認した (図.2)。この結果は、失語症患者の言語聴覚療法による回復過程で、言語関連領域とその相同領域で AMPA 受容体発現密度が増加している可能性を示唆している。また、言語関連脳領域以外 (例えば優位半球側の小脳) でも言語聴覚療法過程で AMPA 受容体が増加していることも確認した。

対象患者数が 4 例と少数であることは limitation であるが、本研究報告は、失語症回復過程の脳内シナプス機能分子変化を最初に捉えた報告であり、リハビリテーション過程の生物学的過程の理解を深めるものである。今後は本研究結果で示された失語症の回復と AMPA 受容体増加量が相関する脳領域が、他の脳領域とどのような解剖学的・機能的結合関係にあるのかを探索すると同時に、当該脳領域が rTMS などの非侵襲的脳刺激法の刺激部位の科学的根拠となりえるかの検証を進めていく。

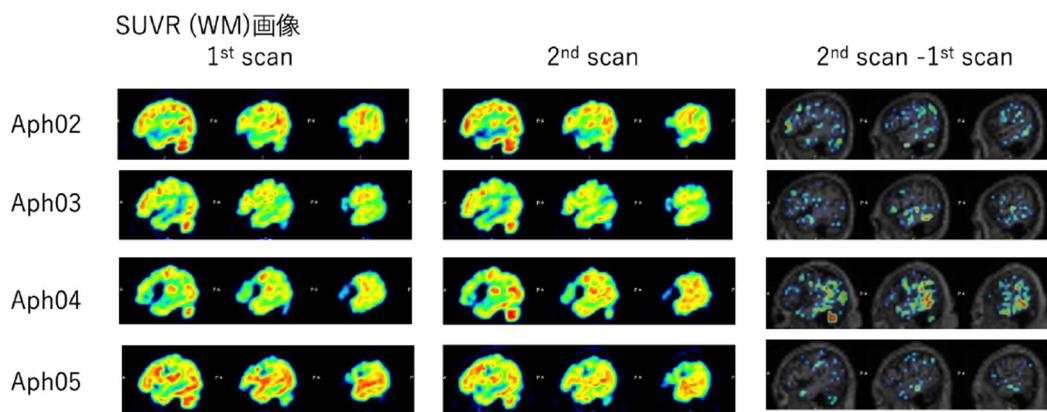


図.1 被験者の1st scan、2nd scanのAMPA受容体PET画像とsubtraction画像

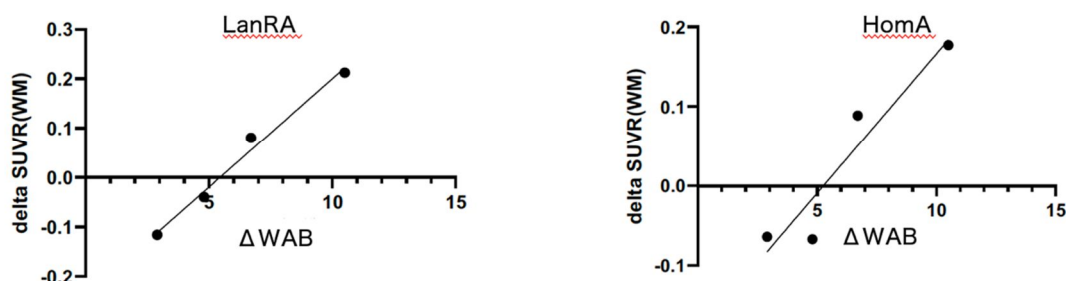


図.2 AMPA受容体発現増加量 (delta SUVR) と失語症改善度 ΔWAB の相関

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高田薫子
2. 発表標題 脳卒中後失語症回復過程においてAMPA受容体発現量が増加する脳領域の探索的同定
3. 学会等名 第7回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田薫子
2. 発表標題 失語症回復過程での [11C]K-2を用いたPETイメージング法によるAMPA受容体変化量
3. 学会等名 第59回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高田薫子
2. 発表標題 麻痺のない失語症患者における言語聴覚療法の効果とその後の社会参加
3. 学会等名 日本リハビリテーション医学会 秋季学術集会
4. 発表年 2019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	阿部 弘基 (ABE Hiroki) (40737409)	横浜市立大学・医学部・准教授 (22701)	

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
---------	---------