

脳障害に対する可塑性と代償

三品 雅洋

日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野

Neural Plasticity and Compensation for Human Brain Damage

Masahiro Mishina

Department of Neurological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

We previously believed that brain disorders could not be treated. However, brain-imaging techniques have demonstrated functional localization and the recovery of damaged areas of the brain. Through the use of various radiopharmaceuticals, positron emission tomography (PET) allows in vivo imaging of regional cerebral functions, including cerebral blood flow, molecular metabolism, and receptor binding capacity. In addition, PET demonstrates neural plasticity and compensation for brain damage. This paper discusses the plasticity and compensation of the brain revealed by our PET studies.

(日本医科大学医学会雑誌 2014; 10: 101-105)

Key words: positron emission tomography, γ -aminobutyric acid, aphasia, σ_1 receptor, adenosine A_{2A} receptor

はじめに

かつて脳の障害は回復しないと信じられていた。しかし、脳研究の進歩とリハビリテーションの発達により、その常識は覆ることになる。脳のイメージング技術は脳の機能局在を画像化し、ヒトの脳に備わる代償機能や回復過程を実証した。本稿では私たちが実施した研究を中心に、脳の可塑性と代償について論ずる。

脳機能局在の形成

新規の言語習得は、小児には容易だが大人では困難になる。このように、幼少時の脳は高度に可塑的で経験に応じて柔軟に変化するが、一定期間を過ぎると可

塑性が低下し脳回路は固定化する。この切り替わりの時期を臨界期と呼ぶ¹。

「視覚」を担う後頭葉のシナプスの数は、新生児期は成人と同等だが、出生後1年で急激に増加する²。その後徐々に減少し、11歳頃に成人と同じレベルになる。このシナプスの減少を synaptic revision と呼ぶ。出生後、後頭葉では、眼球からの視覚のほか、聴覚・体性感覚など様々な神経連絡がシナプスを形成する。しかしヒトの晴眼者では眼球からの視覚情報が主役となり、ほかのシナプスは減少する。ほかの種では神経連絡の選択は異なり、例えば小型コウモリでは、聴覚による空間認知が主になる。このような synaptic revision が大脳皮質各所で起こることにより、脳の機能局在が形成される。

臨界期を迎える前に失明した患者は先天性全盲と呼

ばれる。彼らは視覚野の形成時期に眼球からの視覚情報が欠如しているため、聴覚や体性感覚が位置や空間の情報把握に重要な役割を果たす。ヒトにおいては、それらは視覚情報と比べると空間の把握に不向きな能力であるため、晴眼者のシナプス活動より活発に活動しなければならない。したがって synaptic revision は晴眼者より軽度となる³⁴。いくつかの研究が、後頭葉のブドウ糖代謝や脳血流は晴眼者より先天性全盲患者の方が高いことを報告している⁵⁻⁸。ブドウ糖代謝はシナプス活動を反映しており、脳血流もシナプス活動にエネルギーを供給するために増加することから、先天性全盲患者の後頭葉で晴眼者よりシナプス活動が活発であることを、これらの研究が実証した。

私たちは、先天性全盲患者において、中枢性ベンゾジアゼピン受容体に結合する放射性リガンド ¹¹C-flumazenil とポジトロン断層撮影 (positron emission tomography, PET) を用い、先天性全盲患者と晴眼者における後頭葉の受容体密度の違いも検討した⁸。 ¹⁵O-H₂O PET による安静時の脳血流が先天性全盲患者で有意に増加していたのは先行研究と同様であったが、中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度は両者で変わらなかった。中枢性ベンゾジアゼピン受容体は γ -aminobutyric acid (GABA)_A 受容体と共存することから、シナプス全体の活動が亢進しているにも関わらず GABA_A 受容体密度は晴眼者と同等ということになる。この結果は synaptic revision に GABA 系が含まれない可能性を示唆する。過去の in vitro の研究で抑制性の神経伝達物質である GABA が脳の形成に重要な役割を果たしていることが示されている⁹。GABA 系により synaptic revision が制御され、脳の機能局在を形成するのかもしれない。

脳梗塞による失語症患者における 劣位半球の言語野の役割

臨界期を過ぎた後、脳が全く変化しないわけではない。

音声言語はヒトの特徴のひとつであり、社会生活には重要な能力である。その中枢である言語野は 90% 以上が左半球に存在するが、左利きでは右半球に存在する割合が増加する¹⁰。Komaba らは、先天性脳梁形成不全患者では言語野が両側に存在することを報告した¹¹。この症例は、言語野の優位半球での局在に、脳梁を介した左右半球の線維連絡が関与する可能性を示唆する。脳梁を有する健常者では、左右どちらかの言語野が主に使用されるようになる。右利きの場合、そ

れが左半球になることが多いわけである。

言語野の損傷による失語は脳卒中の代表的な症状であり、日常生活にも大きな影響を及ぼす。Ohyama らは、¹⁵O-H₂O PET を用いて単語の復唱課題中の脳血流の変化を画像化する方法で、言語野の局在を画像化することに成功した¹²。右利き健常者では、左半球の Broca 野を含む下前頭回付近、Wernicke 野を含む上側頭回などの賦活が認められた。一方、脳梗塞により失語を呈し復唱課題が可能になるまで回復した患者では、右の下前頭回の賦活が増大していた (図 1)。いくつかの先行研究が、失語の回復に劣位半球が関与することを示唆している¹³⁻¹⁶。本研究は、失語症患者の回復過程で劣位半球の代償が作用したことをはじめに画像化した。

パーキンソン病におけるドパミン欠乏の代償

健常者のドパミンは 20 歳頃をピークに減少するが、パーキンソン病発症時にはすでにピーク時の 20% 以下にまで減少している¹⁷。そこまでドパミンが減少しないと発症しないのは、様々な代償が発症を抑制しているためである。

パーキンソン病ではドパミン作動性神経細胞が減少しているが、残存する細胞でのドパミン合成は亢進する¹⁸。一方残存するドパミンのシナプスでは、シナプス間隙に漂うドパミンを保持するため、それを細胞内に取り込むドパミントランスポータを減少させる¹⁹。パーキンソン病の剖検脳の研究は線条体のドパミン D₂ 受容体の増加を報告したが²⁰、¹¹C-raclopride PET 画像でも線条体での集積が正常またはやや亢進する¹⁹。ただし、raclopride はドパミン D₂ 受容体との親和性が弱く、内因性ドパミンと競合し集積が低下する。内因性ドパミンが減少するパーキンソン病においては、その競合が減少するために集積が増加することも考慮しなければならない²¹。

ドパミン系以外の神経系も代償に関与している。

1976 年に発見されたシグマ受容体は当初オピオイド受容体のサブタイプと考えられていたが²²、後に独自の受容体であることが証明された²³。シグマ₁受容体とシグマ₂受容体の 2 つのサブタイプが見つかった²⁴。学習や記憶の障害の改善・抗うつ作用・神経細胞保護などに関連があると考えられていたが、詳細は長年不明であった。しかし、Hayashi らによりシグマ₁受容体が小胞体において受容体シャペロンとして作用していることが発見され²⁵、注目を浴びる。さらに、アルツハイマー病に用いられる donepezil²⁶と抗

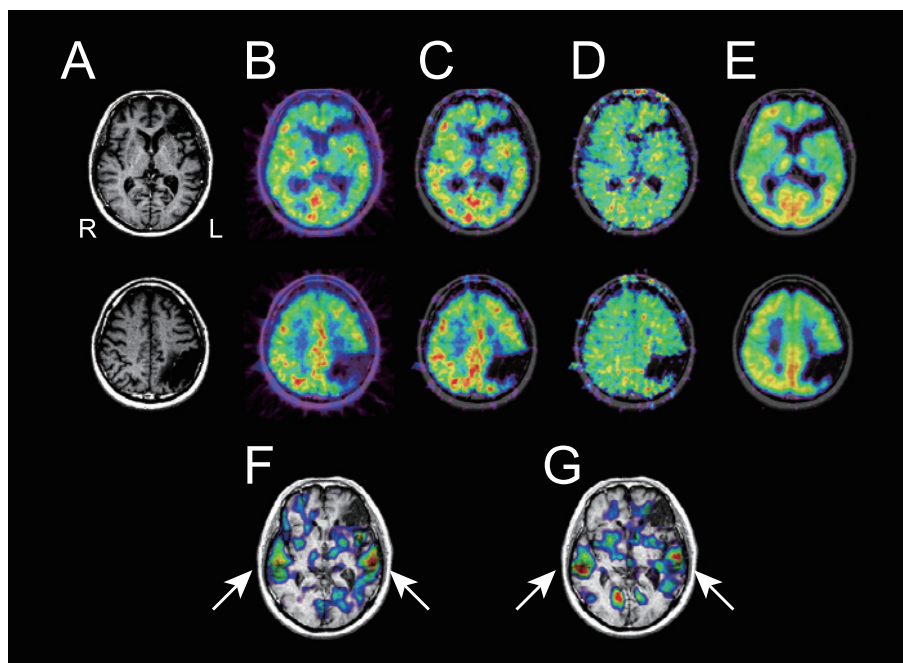


図1 左前頭葉・側頭葉のアテローム血栓性脳梗塞により Wernicke 失語を呈した 50 歳代男性における MRI T1 強調画像 (A), $^{15}\text{O}\text{-CO}_2$ PET による脳血流画像 (B), $^{15}\text{O}\text{-O}_2$ PET による脳酸素代謝画像 (C), B・C より算出される酸素摂取率画像 (D), $^{11}\text{C}\text{-flumazenil}$ PET による中枢性ベンゾジアゼピン受容体画像 (E), $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET を用いた発症 2.3 年後の脳血流差分画像 (復唱-安静, F), 発症 3.8 年後の脳血流差分画像 (G).

すべての PET 画像は MRI T1 強調画像にスーパーインポーズした。B～E の PET 画像は発症 7.7 年後に実施した。左大脳半球における血流・代謝の低下域とベンゾジアゼピン受容体分布の低下域はほぼ一致している。PET activation study では、言語機能の回復過程で、右側頭葉の賦活が増大したことがわかる。患者の失語の回復は良好であった。優位半球の GABA 系が低下し脳機能再構築に限界があったため、劣位半球の代償が必要になったものと推察する。

うつ剤の fluvoxamine²⁷ がシグマ₁受容体アゴニストであることも明らかになった。

シグマ₁受容体は N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 型グルタミン酸受容体の活性を抑制するが、NMDA 受容体はドパミン放出を促進する^{28,29}。したがって、シグマ₁受容体は間接的にドパミン放出を抑制する。私たちは $^{11}\text{C}\text{-SA4503}$ PET を用いて、初期のパーキンソン病における線条体のシグマ₁受容体密度を検討した³⁰。ばらつきが大きく健常者との差は見いだせなかった。しかし、パーキンソニズムの左右差に着目すると、前部被殻において重症側で軽症側よりシグマ₁受容体密度が少ないことがわかった。すなわち、ドパミンを抑制するシグマ₁受容体を減少させることで、ドパミン減少の左右差を是正する代償が作用していることを明らかにした。

アデノシン A_{2A}受容体はドパミンが豊富な線条体に多く存在し、ドパミン D₂受容体と相反する作用があ

る^{31,32}。したがって、ドパミンが欠乏するパーキンソン病においてはアデノシン A_{2A}受容体を抑制するとパーキンソニズムが軽減し³³⁻³⁵、2013 年にはアデノシン A_{2A}受容体拮抗薬が抗パーキンソン病薬として本邦で使用できるようになった。私たちは $^{11}\text{C}\text{-TMSX}$ PET³⁶ を用いて線条体のアデノシン A_{2A}受容体密度を検討した³⁷。未治療パーキンソン病では健常者と有意差がなかったが、抗パーキンソン病薬によるジスキネジアを有するパーキンソン病患者では有意に被殻のアデノシン A_{2A}受容体密度が増加していた。これは過去の剖検脳の研究や、後に別なりガンドを使用した PET 研究の結果と一致した^{38,39}。未治療パーキンソン病のパーキンソニズムの左右差に着目すると、重症側は軽症側に比べて被殻アデノシン A_{2A}受容体密度は有意に少なかった。すなわち、ドパミン D₂受容体と相反する作用を持つアデノシン A_{2A}受容体の密度は、パーキンソニズムの左右差を軽減する方向で変化していた。

未治療パーキンソン病患者が抗パーキンソン病薬投与を開始すると、被殻アデノシン A_{2A} 受容体密度は有意に増加した。治療開始によりアデノシン A_{2A} 受容体の代償が軽減されたと推察する。また、アデノシン A_{2A} 受容体がジスキネジア発現前に増加し始めることを、初めて明らかにした。

おわりに

脳が障害を受けた後の変化を述べたが、脳イメージングはすでに脳が障害を受ける前の変化をとらえることが可能である。例えば、アルツハイマー病で神経細胞に蓄積するアミロイドβやタウの脳内分布をPETで画像化できるようになり^{40,41}、開発中の根本的なアルツハイマー病治療の前提として発症前診断が注目されている⁴²。今後は、脳疾患発症前の代償機能の研究も期待される。

謝辞：本稿で記載した研究の一部は、科学研究費基盤研究 (B) 13557077, 基盤研究 (B) 16390348, 基盤研究 (C) 17590901, 基盤研究 (B) 20390334, 基盤研究 (C) 20591033, 基盤研究 (C) 23591287 の補助による。PETの研究はすべて東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チームとの共同研究である。同研究所および日本医科大学のスタッフのご指導・ご協力に深謝する。

文 献

- Feldman DE: Inhibition and plasticity. *Nat Neurosci* 2000; 3: 303-304.
- Huttenlocher PR, de Courten C: The development of synapses in striate cortex of man. *Hum Neurobiol* 1987; 6: 1-9.
- Stryker MP, Harris WA: Binocular impulse blockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex. *J Neurosci* 1986; 6: 2117-2133.
- Winfield DA: The postnatal development of synapses in the different laminae of the visual cortex in the normal kitten and in kittens with eyelid suture. *Brain Res* 1983; 285: 155-169.
- De Volder AG, Bol A, Blin J, et al: Brain energy metabolism in early blind subjects: neural activity in the visual cortex. *Brain Res* 1997; 750: 235-244.
- Veraart C, De Volder AG, Wanet-Defalque MC, Bol A, Michel C, Goffinet AM: Glucose utilization in human visual cortex is abnormally elevated in blindness of early onset but decreased in blindness of late onset. *Brain Res* 1990; 510: 115-121.
- Wanet-Defalque MC, Veraart C, De Volder A, et al: High metabolic activity in the visual cortex of early blind human subjects. *Brain Res* 1988; 446: 369-373.
- Mishina M, Senda M, Kiyosawa M, et al: Increased regional cerebral blood flow but normal distribution of GABA_A receptor in the visual cortex of subjects with early-onset blindness. *NeuroImage* 2003; 19: 125-131.
- Nguyen L, Rigo JM, Rocher V, et al: Neurotransmitters as early signals for central nervous system development. *Cell Tissue Res* 2001; 305: 187-202.
- Knecht S, Drager B, Deppe M, et al: Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain* 2000; 123: 2512-2518.
- Komaba Y, Senda M, Ohyama M, et al: Bilateral representation of language function. Agenesis of corpus callosum by Wada and PET activation. *J Neuroimaging* 1998; 8: 246-249.
- Ohyama M, Senda M, Kitamura S, Ishii K, Mishina M, Terashi A: Role of the nondominant hemisphere and undamaged area during word repetition in poststroke aphasics. A PET activation study. *Stroke* 1996; 27: 897-903.
- Berthier ML, Starkstein SE, Leiguarda R, et al: Transcortical aphasia. Importance of the nonspeech dominant hemisphere in language repetition. *Brain* 1991; 114 (Pt 3): 1409-1427.
- Basso A, Gardelli M, Grassi MP, Mariotti M: The role of the right hemisphere in recovery from aphasia. Two case studies. *Cortex* 1989; 25: 555-566.
- Karbe H, Herholz K, Szekely B, Pawlik G, Wienhard K, Heiss WD: Regional metabolic correlates of Token test results in cortical and subcortical left hemispheric infarction. *Neurology* 1989; 39: 1083-1088.
- Papanicolaou AC, Moore BD, Levin HS, Eisenberg HM: Evoked potential correlates of right hemisphere involvement in language recovery following stroke. *Arch Neurol* 1987; 44: 521-524.
- Jankovic J: Progression of Parkinson disease: are we making progress in charting the course? *Arch Neurol* 2005; 62: 351-352.
- Ribeiro MJ, Vidailhet M, Loc'h C, et al: Dopaminergic function and dopamine transporter binding assessed with positron emission tomography in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 580-586.
- Mishina M, Ishii K, Suzuki M, et al: Striatal Distribution of Dopamine Transporters and Dopamine D₂ Receptors at Different Stages of Parkinson's Disease-A CFT and RAC PET Study. *Neuroradiol J* 2011; 24: 235-241.
- Piggott MA, Marshall EF, Thomas N, et al: Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution. *Brain* 1999; 122: 1449-1468.
- Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Mizusawa H, Ishiwata K: Competition between ¹¹C-raclopride and endogenous dopamine in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun* 2010; 31: 159-166.
- Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE: The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 197: 517-532.
- Walker JM, Bowen WD, Walker FO, Matsumoto RR, De Costa B, Rice KC: Sigma receptors: biology and function. *Pharmacol Rev* 1990; 42: 355-402.
- Quirion R, Bowen WD, Itzhak Y, et al: A proposal for the classification of sigma binding sites. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 85-86.
- Hayashi T, Su TP: Sigma-1 receptor chaperones at

- the ER-mitochondrion interface regulate Ca^{2+} signaling and cell survival. *Cell* 2007; 131: 596–610.
26. Ishikawa M, Sakata M, Ishii K, et al: High occupancy of sigma1 receptors in the human brain after single oral administration of donepezil: a positron emission tomography study using [^{11}C]SA4503. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 1127–1131.
 27. Ishikawa M, Ishiwata K, Ishii K, et al: High occupancy of sigma-1 receptors in the human brain after single oral administration of fluvoxamine: a positron emission tomography study using [^{11}C]SA 4503. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 878–883.
 28. Booth RG, Baldessarini RJ: (+)-6,7-benzomorphan sigma ligands stimulate dopamine synthesis in rat corpus striatum tissue. *Brain Res* 1991; 557: 349–352.
 29. Chaki S, Okuyama S, Ogawa S, Tomisawa K: Regulation of NMDA-induced [^3H]dopamine release from rat hippocampal slices through sigma-1 binding sites. *Neurochem Int* 1998; 33: 29–34.
 30. Mishina M, Ishiwata K, Ishii K, et al: Function of sigma receptors in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 103–107.
 31. Dunwiddie TV, Masino SA: The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 31–55.
 32. Fredholm BB, Svenningsson P: Adenosine-dopamine interactions: development of a concept and some comments on therapeutic possibilities. *Neurology* 2003; 61: S5–9.
 33. Bara-Jimenez W, Sherzai A, Dimitrova T, et al: Adenosine $\text{A}_{2\text{A}}$ receptor antagonist treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61: 293–296.
 34. Hauser RA, Hubble JP, Truong DD, Istradefylline USSG: Randomized trial of the adenosine $\text{A}_{2\text{A}}$ receptor antagonist istradefylline in advanced PD. *Neurology* 2003; 61: 297–303.
 35. Mizuno Y, Hasegawa K, Kondo T, Kuno S, Yamamoto M: Japanese Istradefylline Study G: Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: a randomized, controlled study. *Mov Disord* 2010; 25: 1437–1443.
 36. Mishina M, Ishiwata K, Kimura Y, et al: Evaluation of distribution of adenosine $\text{A}_{2\text{A}}$ receptors in normal human brain measured with [^{11}C]TMSX PET. *Synapse* 2007; 61: 778–784.
 37. Mishina M, Ishiwata K, Naganawa M, et al: Adenosine $\text{A}_{2\text{A}}$ receptors measured with [^{11}C]TMSX PET in the striata of Parkinson's disease patients. *PLoS One* 2011; 6: e17338.
 38. Calon F, Dridi M, Hornykiewicz O, Bedard PJ, Rajput AH, Di Paolo T: Increased adenosine $\text{A}_{2\text{A}}$ receptors in the brain of Parkinson's disease patients with dyskinesias. *Brain* 2004; 127: 1075–1084.
 39. Ramlackhansingh AF, Bose SK, Ahmed I, Turkheimer FE, Pavese N, Brooks DJ: Adenosine $\text{A}_{2\text{A}}$ receptor availability in dyskinetic and nondyskinetic patients with Parkinson disease. *Neurology* 2011; 76: 1811–1816.
 40. Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al: Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 2013; 79: 1094–1108.
 41. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al: Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9: 119–128.
 42. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M: Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010; 9: 702–716.

(受付：2014年1月6日)

(受理：2014年1月23日)