ラット脳/脊髄 機能的 MRI

—脊髄損傷後の中枢神経系にみられる神経活動変化の可視化—

Functional MRI of Rat Brain and Spinal Cord—Visualization of CNS Plasticity After Spinal Cord Injury—

遠藤俊毅 小濱みさき 富永悌二

背景と目的

脊髄損傷は、損傷局所のみならず、脳を含む中枢神経系全体にさまざまな変化を引き起こす。たとえば、脊髄が損傷され感覚神経上行路が遮断されると、大脳皮質一次体性感覚野において機能局在変化が生じ、幻肢感覚あるいは幻肢痛を引き起こすことが知られている。また、脊髄損傷後の脳あるいは損傷遠位の脊髄における変化が、脊髄損傷後神経原性疼痛発症の一因になり得るとの報告が過去になされている。

機能的 MRI は、血液中のデオキシヘモグロビンの増減が MRI 信号輝度を変化させる blood oxygenation level dependent (BOLD) 効果を利用して、神経活動を可視化する方法である。本研究では、機能的 MRI を用いて脊髄完全損傷後のラット脳/脊髄を撮像した。特に、大脳皮質一次体性感覚野ならびに視床、そして損傷遠位脊髄後角における脊髄損傷後の機能局在あるいは神経活動変化を観察したので報告する。

方 法

過去の報告¹⁾にならない、静脈麻酔下、気管内挿管後のラット脳/脊髄を 4.7 T 動物用 MRI で撮像した。機能的 MRI では、上下肢に電気刺激を加え、感覚神経活動を BOLD 信号としてとらえ、脊髄後角から大脳皮質一次体性感覚野にいたる経路で評価した。本研究では、正常ラットに加え、ラット脊髄を中位胸髄レベルで完全切断したモデルを使用し、脊髄損傷後 3 日～6 カ月後の異なる時点において機能的 MRI を施行した。大脳皮質一次体性感覚野ならびに視床での上肢刺激に対する神経活動の経時的変化、脊髄後角における下肢刺激に対する神経活動の

経時的変化を観察した。なお、本研究にかかわるすべての実験はカロリンスカ王立研究所動物倫理委員会で承認されたものである。

結 果

① 正常ラット：機能的 MRI による感覚神経上行路の描出と大脳皮質における機能局在マッピング

正常ラットでは、機能的 MRI による感覚神経活動の可視化が、脊髄後角、視床、大脳皮質一次体性感覚野で可能であった。大脳では上肢、下肢からの刺激がそれぞれの体性感覚野へ正確に投射された。正常ラット一次体性感覚野における上肢ならびに下肢領域はお互い隣接しており、下肢領域は上肢領域の後内側に位置した (Fig. 1)。

② 完全脊髄損傷ラット：機能的 MRI による脳における機能局在変化の描出

脊髄完全損傷ラットでは一次体性感覚野での脳内地図の時間的・空間的変化が観察された。上肢の刺激による機能的 MRI 信号が大脳一次体性感覚野において損傷 3 日目と 1 カ月以降の二相性に増加することが示された (Fig. 2)。脊髄損傷後 3 日目の機能的 MRI では上肢刺激により賦活された MRI 信号が本来の上肢領域から内側かつ尾側、つまり脊髄損傷により神経入力に失われた下肢領域に進展する様子が示された (Fig. 2 b)。脊髄損傷後の 1～2 週間後における BOLD 信号は減衰し、本来の上肢領域に限定された (Fig. 2 c)。その後、機能的 MRI 信号は徐々に増強、損傷 1 カ月以降では損傷 3 日目同様、上肢領域から下肢領域への信号の進展が認められた (Fig. 2 d, e)。胸髄損傷により下肢からの感覚信号が途

Toshiki Endo, M.D., Misaki Kohama, M.D., Teiji Tominaga, M.D.

東北大学大学院神経外科学分野 / 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1 [連絡先: 遠藤俊毅]

Address reprint requests to : Toshiki Endo, M.D., Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980-8574 Japan

Fig. 1

Blood oxygenation level-dependent (BOLD) functional magnetic resonance imaging (fMRI) signals through multiple levels along the spinothalamic tract in response to forepaw (FP, orange) and hind limb (HL, blue) stimulations. BOLD fMRI responses are found in the forepaw region of the contralateral primary somatosensory cortex in response to left forepaw stimulation (b). Cortical fMRI signals obtained by hind limb stimulation (c). BOLD response is mainly found in the right thalamus centered at the ventral posteromedial and lateral nucleus (d, arrowhead). fMRI of the lumbar spinal cord demonstrating a BOLD signal in the ipsilateral dorsal horn during left hind-limb stimulation. (e)

(Cortical changes following spinal cord injury with emphasis on the nogo signaling system. Endo T, Tominaga T, Olson L. Neuroscientist. 2009 Jun ; 15 (3) : 291-9, 2009 より許可を得て引用, 一部改変)

Fig. 3

Schematic illustration of sensory relay stations 6 months after spinal cord injury in response to forepaw (FP, orange) and hind limb (HL, blue) stimulations. BOLD signals from forepaw stimulation expanded and took over the deprived hind-limb territory (b). Increased activities in the thalamus (c, arrowhead) and dorsal horn neurons in the spinal cord (d) were also detected by fMRI.

(Cortical changes following spinal cord injury with emphasis on the nogo signaling system. Endo T, Tominaga T, Olson L. Neuroscientist. 2009 Jun ; 15 (3) : 291-9, 2009 より許可を得て引用, 一部改変)

Fig. 2

Rapid and chronic increase of functional magnetic resonance imaging (fMRI) signals in rat primary somatosensory cortex evoked by contralateral forepaw stimulation after midthoracic spinal cord transection. Group analysis of fMRI results (n=12 in each group) of normal controls (a) and in injured animals at different times after spinal cord injury as indicated (b-e). As confirmed by an overlapped schematic brain section (b), fMRI signals extended medially to the deprived hind-limb area, but not laterally from the original forepaw territory at all times tested except 1 to 2 weeks after injury (b-e) HL, hind-limb territory of primary somatosensory cortex ; FP, forepaw territory.

(Cortical sensory map rearrangement after spinal cord injury : fMRI responses linked to Nogo signalling. Endo T, Spenger C, Tominaga T, Brene S, Olson L. Brain 2007 ; 130 (Pt 11) : 2951-61. より許可を得て引用, 一部改変)

絶した後、感覚野内で下肢領域を担当していた感覚細胞が、損傷を免れた上肢からの刺激に反応するよう脳内地図が変化したと考えられる。さらに、完全損傷ラットでは、脊髄損傷後6カ月が経過した時点で、大脳皮質のみならず、視床での神経活動増強を伴っていることが観察された (Fig. 3)。

③ 完全脊髄損傷ラット：機能的 MRI による損傷遠位脊髄での神経活動変化の描出

胸髄完全脊髄損傷後、下肢からの感覚神経入力、感覚神経上行路が切断されているため脳に到達しない。しかし、それら完全脊髄損傷ラットの下肢感覚刺激を行いながら脊髄腰部膨大部において機能的 MRI を撮像したところ、脊髄後角での神経活動が、脊髄損傷後6カ月間の長期にわたり、増強されていることが示された (Fig. 3 d)。

考 察

① 機能的 MRI の脊髄損傷ラットモデルへの応用

本研究では、機能的 MRI を用いて大脳皮質一次体性感覚野、視床、損傷遠位脊髄における脊髄損傷後の神経活動変化を検討した。本研究で使用した機能的 MRI は、正常ラット大脳皮質一次体性感覚野内の上肢、下肢に対応する領域をそれぞれ重複することなく描出することが可能であり、このように空間分解能の優れた機能的 MRI を脊髄損傷ラットモデルに応用した結果、脊髄損傷後の MRI 信号拡大が一次体性感覚野内の感覚神経上行路が遮断された下肢領域とそれに隣接する上肢領域内側部分に特異的に、かつ損傷後早期に認められるという重要な知見につながった。

② 脊髄損傷後の脳可塑性の生理学的意義

大脳皮質一次体性感覚野下肢領域の感覚神経細胞は、脊髄損傷後上肢からの感覚神経入力により賦活される。このような脳の可塑性によりもたらされる生理学的な結果は、神経障害因性の痛みや幻肢、幻肢痛に代表されるように、われわれ人間にとって常に有意義なものになるとは限らない。さらに、機能局在変化により本来下肢領

域を担当していた感覚神経細胞が上肢領域からの刺激にのみ反応するようになると、脊髄損傷後慢性期に脊髄損傷が何らかの方法で治癒し神経軸索の伸長が認められた場合であっても、その信号入力を大脳皮質内で受け取る感覚神経細胞が存在しないという状況が起こり得る。脳での変化が脊髄損傷局所での神経再生を妨げないよう中枢神経系全体を視野に入れた治療戦略が脊髄損傷研究には求められる。今回の報告で示したように、機能的 MRI は、脊髄から視床、大脳皮質にいたる脊髄視床路における神経活動をそれぞれのレベルにおいて描出可能であった。同一ラットでこれを行うことのできる機能的 MRI は、脊髄損傷後の中枢神経系全体の変化あるいは治療推移を観察するのに有用な手段になり得る可能性がある。

結 語

本研究により、脊髄損傷の影響は大脳皮質一次体性感覚野をはじめ、中枢神経系全体に及ぶことが示された。機能的 MRI はそれらの変化を神経活動として描出、可視化することを可能とする。脊髄損傷を中枢神経系全体の疾患としてとらえ、治療に臨む姿勢が大切である。

文 献

- 1) Lilja J, Endo T, Hofstetter C, et al : Blood oxygenation level-dependent visualization of synaptic relay stations of sensory pathways along the neuroaxis in response to graded sensory stimulation of a limb. *J Neurosci* 26 : 6330-6336, 2006

本論文の内容については、すでに他誌に full paper が掲載されています。

- 1) Endo T, Tominaga T, Olson L : Cortical changes following spinal cord injury with emphasis on the nogo signaling system. *Neuroscientist* 15 : 291-299, 2009
- 2) Endo T, Spenger C, Tominaga T, et al : Cortical sensory map rearrangement after spinal cord injury : fMRI responses linked to Nogo signalling. *Brain* 130 (Pt 11) : 2951-2961, 2007

著者（遠藤俊毅）は論文内容の re-use が許されています。

- 1) <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>
- 2) http://www.oxfordjournals.org/access_purchase/rights_permissions.html