

報告番号	※甲	第	号
------	----	---	---

主 論 文 の 要 旨

論文題目

脳出血モデルラットにおけるスキルトレーニングが
運動機能回復および神経可塑性に及ぼす影響

氏 名 玉越 敬悟

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】

我が国において、脳卒中は癌、心臓病について死亡率が高い疾患であり、発症後の後遺症は、その後の日常生活活動を著しく低下させる。脳出血後と脳梗塞後のリハビリテーションによる日常生活動作の改善度や改善過程は異なることが報告されている。そのため、それぞれの病態の改善機序を考慮したリハビリテーション指針を考える必要がある。脳出血後のリハビリテーションである運動療法は、脳卒中後遺症の片麻痺に対して運動機能を向上させるための非常に有効な治療法である。臨床現場では、脳出血片麻痺患者に対する運動療法として様々な治療方法が展開されているが、それらは現時点で未だに十分な科学的根拠があるとは言えないため、脳出血後の運動療法の効果について臨床研究や基礎研究を通して作用機序を解明することは非常に重要である。運動学習が必要なトレーニングとして位置づけられているスキルトレーニングが脳卒中後の運動療法として有用性があることが知られている。Kleim らは、正常ラットにアクロバティック課題を与えて運動学習の中枢神経系メカニズムを検討しており、運動学習の早期に運動野において神経活動が増大し、後期にシナプス可塑性が起これ、それが運動野の再組織化に関与していることを報告している。線条体出血モデルラットにおけるアクロバティックトレーニングによる運動機能回復への影響を調べた結果から、アクロバティックトレーニングは早期に粗大な運動機能を回復させることが分かった。中枢神経系においてはトレーニング後の傷害体積に変化はなく、トレーニング早期に運動野における神経活動の増大を認めた。また、脳出血の好発部位である線条体は、運動学習による課題獲得のために重要な役割を担うことが知られており、運動学習の早期において神経活動が起こることが報告されていることから運動機能回復に寄与している可能性が考えられる。そこで、本研究では、脳出血後のアクロバティックトレーニングによる運動機能回復への影響を検討することと、中枢神経系メカニズムについて、運動野と線条体における神経活動とシナプス可塑性について組織学的解析および生化学的解析により検討することを目的とした。

【対象と方法】

実験動物には Wistar 系雄性ラットを用いた。脳出血モデルラットは血管壁を脆弱化させるコラゲナーゼ・タイプ IV を微量注入して作成した。なお、偽手術には同様の手順で 0.9%

生理食塩水を微量注入した。脳出血もしくは偽手術後、それぞれを無作為に脳出血＋非運動群 (ICH 群)と脳出血＋アクロバティックトレーニング群 (ICH+AT 群)、偽手術＋非運動群 (SHAM 群)と偽手術＋アクロバティックトレーニング群 (SHAM+AT 群)の 4 群に分けた。スキルトレーニングとして用いたアクロバティックトレーニングは、格子台、縄梯子、平行棒、綱渡り、障壁の 5 課題で構成され、各コース長は出発地点から最終地点まで 1m あり、最終地点には Dark box を設置して実施した。頻度は各課題を 1 日 4 回、脳出血後 4 日目から 28 日目まで毎日実施した。運動機能評価として、Motor deficit score (MDS)を用いて粗大な運動機能障害を評価した。角材の上を歩行させて後肢機能に着目して 7 段階で評価する方法で後肢の協調運動を評価できる Beam walking test を実施した。幅 2.5 cm×長さ 80 cm (wide)の角材と幅 1.0 cm×長さ 80 cm (narrow)の角材を用いて評価した。幅の狭い角材歩行はより高度な協調運動を評価することができる。組織学的評価として、持続的刺激により神経細胞に発現かつ蓄積するタンパクである Δ FosB を用いて脳出血後 14 日目と 29 日目における運動野および線条体の神経活動を調べた。生化学的評価として、ウェスタンブロッティング法で脳出血後 14 日目と 29 日目における運動野および線条体のシナプス後細胞マーカーである PSD95 のタンパク発現量を解析した。

【結果】

MDS の総合点は脳出血後 11 日目と 14 日目に ICH+AT 群は ICH 群より有意に低値を示した ($P<0.05$)。Wide beam walking test は脳出血後 11 日目と 14 日目に ICH+AT 群は ICH 群より有意に高値を示した ($P<0.05$)。Narrow beam walking test は、ICH+AT 群は、ICH 群と比較して 28 日目に有意に高値を示した ($P<0.05$)。麻痺側前肢の正確な把持率が脳出血後 21 日目に ICH+AT 群は ICH 群より有意に高値を示した ($P<0.05$)。ICH+AT 群で、脳出血後 21 日目における麻痺側前肢の正確な把持率は脳出血後 7 日目より有意に高値を示した。ICH+AT 群で、脳出血後 21 日目と 28 日目の落下率は、脳出血後 7 日目より有意に低値を示した ($P<0.05$)。 Δ FosB 陽性細胞数は、脳出血後 14 日目に傷害側運動野 II・III層で ICH+AT 群は SHAM 群と比較して有意に高値を示し、非傷害側運動野 II・III層と V 層で ICH+AT 群は ICH 群と比較して有意に高値を示した。線条体における Δ FosB 陽性細胞数は脳出血後 14 日目および 29 日目で全群間に有意差はなかった。PSD95 タンパク発現量は、両側運動野で脳出血後 29 日目に ICH+AT 群は ICH 群より有意に高値を示した ($P<0.05$)。また、傷害側線条体で脳出血後 14 日に ICH+AT 群は ICH 群より有意に高値を示した ($P<0.05$)。【考察】

本研究から、脳出血後のアクロバティックトレーニングは、脳出血後早期に粗大な運動機能回復を促進させ、トレーニング後期により高度な協調運動の回復を促進させることが分かった。神経活動とシナプス関連タンパクの検討から、トレーニング早期に運動野の神経活動の増大と線条体のシナプス関連タンパクの増加が起こり、トレーニング後期に両側の運動野におけるシナプス関連タンパクを増加させることが分かった。脳出血後のアクロバティックトレーニングによる早期の粗大運動機能回復から後期のより高度な協調運動の回復は、麻痺側の運動学習による機能回復過程を示しており、早期は運動学習初期に起こる線条体のシナプス可塑性が関与しており、後期は運動学習後期の運動野のシナプス可塑性による運動野の再組織化が関与していると考えられる。また、本研究における早期の粗大運動機能の回復が四肢の近位部の機能回復に依存し、後期の高度な協調運動の回復が四肢の遠位部の機能回復に依存している可能性が考えられる。このとき、大脳皮質から下行する錐体路の一部に延髄で交叉することがない同側性下行路があり、四肢の遠位部より体幹や四肢の近位部を支配していることが知られていることから、トレーニング早期の非傷

害側運動野における神経活動は、錐体路の同側性下行路を賦活化させた可能性が考えられる。今後は脳出血後のアクロバティックトレーニングの効果について、更なる中枢神経系メカニズムを追究するとともに、他の運動と比較検証することで、脳出血後の運動療法としての有用性を高める必要があると考えている。

【結語】

脳出血後のアクロバティックトレーニングは、傷害側線条体もしくは非傷害側運動野の神経活動の影響でトレーニング早期に粗大な運動機能の回復を促進させ、トレーニング後期に両側の運動野における残存細胞のシナプス可塑性によってより高度な協調運動の回復を促進させる。