

報告番号	※甲	第	号
------	----	---	---

## 主論文の要旨

論文題目

線条体出血モデルラットに対するトレッドミル運動の運動機能回復促進効果ならびに作用機序の検討

氏名

高松 泰行

## 論文内容の要旨

### 【緒言】

脳出血は脳血管疾患の一つであり、神経学的な機能障害を引き起こし、罹患患者のADLやQOLに影響を及ぼす。リハビリテーションは脳卒中後の運動機能回復、ADLおよびQOLの改善に有益である事が報告されている。脳出血などの脳損傷モデル動物を用いた基礎研究では、トレッドミル運動やリーチ運動により、神経細胞樹状突起の分枝や伸展が促進され、脳損傷後の運動機能回復がもたらされることが報告されている。しかしながら、運動療法により引き起こされる神経細胞樹状突起の可塑的変化のメカニズムについては不明な点が多い。BDNFなどの成長促進因子、Nogo-Aなどの成長抑制因子はともに中枢神経損傷後の運動機能回復に関与することが報告されている。脳虚血モデルラットに対する運動が成長促進因子および成長抑制因子の両方に作用することを報告している。しかし、線条体出血モデルラットに対する運動が運動機能や神経細胞樹状突起の可塑的変化に及ぼす影響を成長促進因子と成長抑制因子の両者に着目して検証している研究はない。

本研究は、線条体出血モデルラットに対するトレッドミルが運動機能および樹状突起の可塑的変化に及ぼす影響を、成長促進因子および成長抑制因子の両方に着目して、検証することを目的とした。

### 【方法】

実験動物にはWistar系雄性ラット（8週齢）を用いた。深麻酔下にて左線条体にコラゲナーゼ（Type IV）を1.2  $\mu$ l注入し、線条体出血モデル（以下、ICH群）を作成した。偽手術群（以下、sham群）には同様の手順で1.2  $\mu$ lの生理食塩水を注入した。トレッドミル運動は手術4日後から14日後まで速さ9 m/minで一日30分間毎日実施した。実験群はsham非運動群（SC）、sham運動群（SE）、ICH非運動群（IC）、ICH運動群（IE）の4群とした。運動機能評価にはmotor deficit score、beam-walking test、cylinder testを用いた。評価は手術前、手術後1、3、7、10、15日目に実施した。手術後15日目、生理食塩水で脱血後、脳を摘出し、Golgi-Cox染色およびウエスタンブロットを実施した。

Golgi-Cox染色により、大脳皮質運動野における神経細胞樹状突起の分枝数および長さを解析した。ウエスタンブロットにより、BDNF、TrkB、Nogo-A、ROCK2のタンパク発現量を解析

した。

#### 【結果】

手術後 15 日目において、IE 群の motor deficit score の総合点は IC 群に対して有意に低値であった。手術後 10 日および 15 日目において、IE 群の beam-walking test の点数は IC 群に対して有意に高値であった。Cylinder test は、IE 群と IC 群の間に有意差は認められなかった。損傷半球大脳皮質における神経細胞樹状突起の分枝数は、IC 群は sham 群に比べて有意に少なかったが、IE 群は他群との間に差を認めなかった。また、損傷半球大脳皮質における神経細胞樹状突起の長さは、IC 群は sham 群に比べて有意に少なかったが、IE 群は他群との間に差を認めなかった。非損傷半球大脳皮質においては、各群間に有意差は認められなかった。タンパク発現量は、損傷半球大脳皮質において、IE 群の TrkB 発現量が IC 群に比べて有意に高値であった。

#### 【考察】

本研究は線条体出血後ラットに対するトレッドミル運動が運動機能回復と大脳皮質運動野における神経細胞樹状突起の形態学的変化に及ぼす影響を、成長促進因子および成長抑制因子に着目して検証した。その結果、線条体出血後のトレッドミル運動は運動機能回復を促進し、損傷側の脳皮質運動野において神経細胞樹状突起の退縮を抑制することが示された。さらに、同領域において、成長抑制因子の発現に変化は無かったが、成長促進因子である TrkB の発現量が高まることが示された。線条体出血後のトレッドミル運動は TrkB の発現増加を伴う神経細胞樹状突起の退縮抑制を有するという本研究の知見は、我々が知る限りこれまでに報告されていない。

#### 【結語】

本研究では、線条体出血後のトレッドミル運動が運動機能、神経可塑性、関連タンパク質に及ぼす影響を解析した。その結果、線条体出血後のトレッドミル運動が、(1) 運動機能回復を促進すること、(2) 神経細胞樹状突起の退縮を抑制すること、(3) TrkB 発現量増加させることを示した。本研究結果より、線条体出血後のトレッドミル運動は運動機能回復を促進させたが、それには TrkB の発現増加による神経細胞樹状突起の退縮を抑制する作用が関与した可能性を示唆された。