

学位請求論文の内容の要旨

領 域	総合リハビリテーション科学領域	分 野	
氏 名	佐藤 ちひろ		
(論文題目) Effects of voluntary and forced exercises on motor function recovery in intracerebral hemorrhage rats —自発運動ならびに強制運動が脳出血モデルラットの機能回復に及ぼす影響—			
主 査	中村 敏也		
副 査	小山内 隆生		
副 査	和田 一丸		
副 査	山田 順子		
<p><背景>脳卒中後の運動麻痺は患者のADL動作やQOLを低下させるため、有効な治療法開発が喫緊の課題である。運動麻痺改善には運動訓練が有効であるが、どのような種類の運動が最適かは不明である。さらに、訓練に伴うやる気やストレスによって運動機能回復は左右されることが注目されており、運動付随する心理的要素を加味して有効な訓練を確立する必要がある。そこで、本研究では半身に運動麻痺を呈する脳出血モデルラットを作出し、自発運動ならびに強制運動による運動機能回復効果の違いを検証した。さらに、異なる運動種類によって生じる心理的側面の違いをモチベーションならびにストレスの状態から判定した。</p> <p>【研究1：脳卒中後の運動麻痺回復に有効な運動種類の同定】</p> <p>方法1：雄SDラット（8-9週齢）を用いて、collagenase typeIVを右線条体に注入し左半身に運動麻痺を呈する脳出血モデルラットを作製した（n=26）。運動介入期間は術後4－28日目とし、運動介入には自発運動と強制運動の2つを用いた。自発運動ではケージに常設した回転かご内を自由に走行した(V-Ex.群、n= 8, 走行距離：1223±86 m)。強制運動ではトレッドミル(10 m /min)内での走行を30分/回、1日4セット行った(F-Ex.群、n=8)。コントロール群として運動介入を行わない非介入群を設けた（Non-Ex.群、n=10）。運動機能評価にはMotor Deficit score（以下MDS）、Beam Walking Test（1.0cm、2.4cm幅）を用い、評価時点は術前日および術後1,4,7,10,14,17,21,24,28日に行った。結果1：MDS、Beam Walking Test（1.0cm、2.4cm）のすべての運動評価項目において、非介入群に比べて強制ならびに自発運動群の成績は有意に向上した。</p>			

【細則様式第 1 - 2 号続き】

さらに、四肢協調性の評価であるBeam Walking Testにおいては、2.4cm幅の難易度の低い課題においては前述と同様に 2つの介入群の成績が良好であったが、1.0cm幅の難易度の高い課題においては強制運動群よりも自発運動群の得点が有意に高く、自発運動群の回復効果が有意に高かった（図1）。

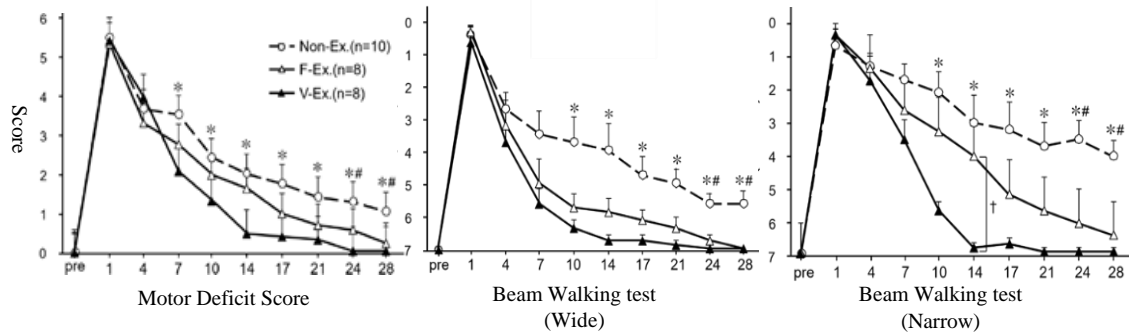


図1 脳出血モデルラットの運動機能回復のグラフ

【研究2：運動種類の違いが運動機能回復に与える影響の検証】

次に研究1において明らかとなった運動種類により異なる麻痺改善効果の原因を検証した。自発運動はモチベーションを、強制運動後にはストレスを伴うことがすでに知られている。研究2ではモチベーションおよびストレスが運動種類により生じているのかを検証した。

方法2：雄SDラット（8-9週齢、15匹、各群n=5）を用いた。モチベーション評価では、報酬系の責任領域とされる側坐核（以下NACc）のdelta-FosB（以下 Δ FosB）蛋白発現量を免疫染色法にて確認した。 Δ FosBは神経活動の指標として広く用いられており、この蛋白量の増加は脳領域の賦活を表わす。ストレス状態の評価には、ストレスホルモンである血漿中コルチコステロン濃度を計測した。

結果2：免疫染色により Δ FosB蛋白陽性細胞数を観察した結果、自発運動群では非介入群と強制運動群に比べて陽性細胞数が有意に多く、自動運動によってモチベーションの責任領域であるNACcが賦活された可能性が示された（図2A、2B）。



図 2A 側坐核中の Δ FosB 蛋白発現

【細則様式第1－2号続き】

一方、運動に伴うストレス状態を評価するために、血漿中のコルチコステロン濃度をELISA法にて計測した結果、強制運動群は自発運動群と比較してコルチコステロン濃度が有意に高く、運動に伴うストレス状態にあった可能性が示唆された（図3）。

研究1・2の結果より、脳卒中後の機能回復には強制運動よりも自発運動の方が有効であり、運動に伴うモチベーションやストレスなどの心理状態が機能回復効果を左右する因子である可能性が示された。

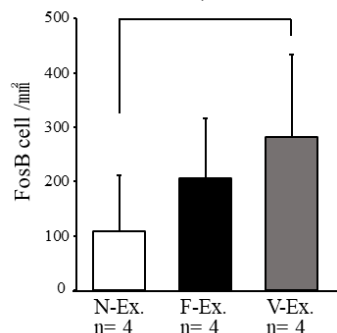


図 2B 運動に伴うモチベーション状態

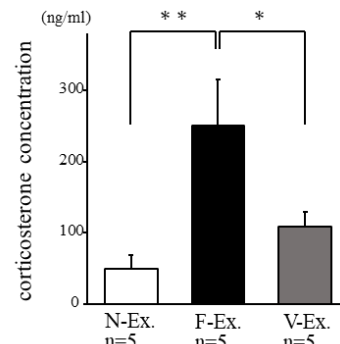


図 3 運動に伴うストレス状態

【考察】本研究の結果より、回転ケージによる自発運動ならびにトレッドミルによる強制運動は脳卒中後の運動麻痺改善に有効であったが、特に自発運動は運動機能回復の促進効果が高かった。また、この回復効果の違いには自発運動に伴うモチベーションや強制運動に伴うストレスといった心理的要因が影響している可能性が示唆された。脊髄損傷ラットの運動麻痺回復に関する先行研究においては、NACcを不活性化することで大脳皮質一次運動野の働きが抑制され、リハビリによる運動麻痺回復が阻害されることが示されている。本研究においても、自発運動による報酬系領域の賦活が脳卒中後の運動麻痺回復を促進した可能性が示唆された。

一方、ストレスホルモンであるコルチコステロンの増加は、脳卒中後の神経ネットワーク修復を促進する脳神経栄養因子（brain derived neurotrophic factor, BDNF）の発現を抑制することが報告されている。本研究においても強制的なトレッドミル走に伴うストレスがコルチコステロンを増加させたことにより、BDNF産生が阻害され、運動機能回復の効率が低下した可能性がある。

【結論】本研究の結果より、脳卒中後の運動麻痺回復には運動療法によるリハビリテーションが有効であり、その効果は心理的要素の影響を受ける可能性が示唆された。リハビリテーション実施者は、訓練実施時の課題選択やスタッフの心理的サポートに配慮する必要がある。

【細則様式第 1 ー号続き】

学位論文のもととなる研究成果としての筆頭著者原著

論 文 題 目	Effects of voluntary and forced exercises on motor function recovery in intracerebral hemorrhage rats
著 者 名	Chihiro Sato, Kunikazu Tanji, Shuji Shimoyama, Mitsuru Chiba, Misaki Mikami, Shuhei Koeda, Koshi Sumigawa, Kazuki Akahira, Junko Yamada
掲載学術誌名	NeuroReport
巻, 号, 項	31 巻 1 号 (189-195)
掲載年月日	21 November 2019