

## 脳出血モデルラットにおけるスキルトレーニングが大腦皮質および線条体の AMPA 受容体に及ぼす影響

新潟医療福祉大学理学療法学科  
玉越敬悟、田巻弘之、大西秀明  
名古屋大学大学院医学系研究科  
高松泰行、石田和人

【背景・目的】脳卒中後の運動療法は、運動機能障害を改善させる有効な治療法である。臨床では、様々な運動療法が展開されているが、運動機能障害を改善させる具体的な作用機序は不明な点が多い。我々は、脳出血モデルラットを用いて、脳出血後のスキルトレーニングの効果について検討している。これまでに脳出血後のスキルトレーニングは、大腦皮質および線条体の持続的神経活動 ( $\Delta$ FosB) の増加とシナプス可塑性関連タンパク (PSD95) の発現を増加させることを明らかにした<sup>1)</sup>。PSD95 は、AMPA 受容体の足場蛋白である。AMPA 受容体はシナプス可塑性に深く関与していることから機能回復に寄与している可能性が高い。本研究では、脳出血後のスキルトレーニングが大腦皮質および線条体における AMPA 受容体サブユニットに与える影響について検討した。

【方法】実験動物には Wistar 系雄性ラット (250~270 g) を用いた。対象を無作為に偽手術群 (SHAM 群; n=6)、非運動群 (ICH 群; n=6) とスキルトレーニング群 (ICH+AT 群; n=6) の 3 群に分けた。脳出血モデルは、まず、ラットを深麻酔下にて脳固定装置に装着した後、頭頂部の皮膚切開を行い、頭蓋骨表面のプレグマから左外側 3.0 mm、前方 0.2 mm の位置に小穴をあけ、次に、マイクロインジェクションポンプにつないだカニューレを頭蓋骨表面から 6.0 mm の深さまで挿入し、コラゲナーゼ (200 U/ml, 1.2  $\mu$ l) を注入して作製した。スキルトレーニング群は、全身の協調運動、運動学習が必要なトレーニングとしてアクロバティック課題 (図 1) を実施した。トレーニング内容は、格子台、縄梯子、綱渡り、平行棒、障壁の 5 課題で各コース長 1 m を移動させた。介入は、術後 4~28 日まで、1 日 4 回実施した。ただし、術後 4~6 日の介入には必要最低限の補助を加えた。感覚運動機能評価は modified limb placing と postural instability test を用いて経時的に実施した。脳出血後 29 日目に深麻酔下で灌流脱血を行い、両側の大脳皮質感覚運動野および線条体を採取した。リアルタイム PCR (ABI 7300 PCR system) を用いて、AMPA 受容体サブユニットである GluR1、GluR2、GluR3、GluR4 の mRNA 発現量を解析した。定量方法は DDCT 法を用いた。運動機能評価および mRNA 発現量の群間比較について P 値 0.05 を有意水準として統計処理を行った。本研究は新潟医療福祉大学動物実験委員会の承認を得て実施された。

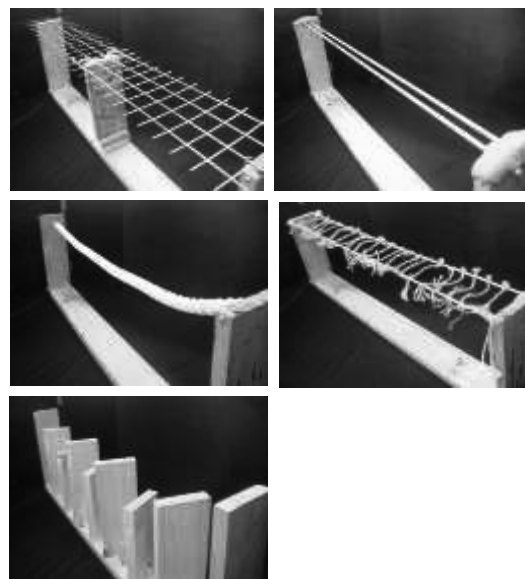


図 1. アクロバティック課題

【結果】運動機能評価から前肢の運動機能障害について ICH+AT 群は、ICH 群より有意な改善を示した。AMPA 受容体サブユニットの mRNA 発現量の解析から、傷害側大腦皮質の全 AMPA 受容体サブユニットにおいて ICH+AT 群は、ICH 群より有意に高値を示した。非傷害側においては、ICH+AT 群と ICH 群に有意な差はなかった。また、線条体においても両側で ICH+AT 群と ICH 群に有意な差はなかった。

【考察】本研究から脳出血後のスキルトレーニングによる前肢運動機能回復の促進は、傷害側大腦皮質感覚運動野の全 AMPA 受容体サブユニットが関与していることが示された。AMPA 受容体はシナプスの伝達効率を上げる (長期増強) の役割を担っていることから、脳出血後のスキルトレーニングは長期増強を誘導し、機能回復を促進させたと考えられる。

【結論】本研究は、脳出血後のスキルトレーニングは傷害側大腦皮質感覚運動野における AMPA 受容体サブユニットの mRNA 発現量を増加させて、運動機能回復を促進させること明らかにした。

### 【文献】

1) Tamakoshi K, et.al. Motor skills training promotes motor functional recovery and induces synaptogenesis in the motor cortex and striatum after intracerebral hemorrhage in rats. Behav Brain Res 2014;260: 34-43.

【謝辞】本研究は 2014 年度新潟医療福祉大学研究奨励金 (発展的研究費) と文部科学省科学研究費 (若手研究 B) の助成を受けて実施した。ここに感謝の意を表す。