

脳梗塞後および脳出血後の運動介入が運動機能障害および組織傷害・シナプス関連タンパクに与える効果の比較検証 —モデル動物を用いた検証—

赤塚菜穂、玉越敬悟、高橋英明、早尾啓志、田巻弘之
新潟医療福祉大学 理学療法学科

【背景・目的】脳卒中は大きく脳梗塞と脳出血に分類される。これらの発症機序や病態は大きく異なるが、リハビリテーションアプローチは病型別に実施されていない。脳卒中モデルラットを用いた先行研究では、発症後の運動機能障害の自然回復は、脳梗塞と比較して脳出血の方が早いと報告されている¹⁾。また、発症後のトレッドミル運動は、脳梗塞と脳出血ともに運動機能回復を促進させる効果があり、さらに、シナプス可塑性に關与するタンパクや遺伝子の発現量を増加させると報告されている。しかし、これらの先行研究では、病巣の部位や大きさ、運動介入方法が異なっており、脳梗塞および脳出血後のトレッドミル運動の効果を直接比較することができない。そこで、本研究では、脳卒中病型別リハビリテーション方針の策定に向けて、脳梗塞もしくは脳出血による組織傷害を同部位、同程度の大きさに設定したモデルラットを用いて、トレッドミル運動の介入効果を比較検証した。特に脳内作用機序の検証では、組織傷害およびシナプス可塑性関連タンパクである PSD95 の発現量に着目した。

【方法】実験動物には Wistar 系雄性ラットを用いた。対象を無作為に脳出血群 (ICH 群: n=5)、脳梗塞群 (ISC 群: n=5)、脳出血+トレッドミル運動介入群 (ICH+EX 群: n=5)、脳梗塞+トレッドミル運動介入群 (ISC+EX 群: n=5) の 4 群に分けた。実験モデルの作製手順は、まず、ラットを深麻酔下にて脳固定装置に装着し、頭頂部の皮膚切開後、頭蓋骨表面のブレグマから左外側 3.6mm の位置に小穴をあけた。次に、カニューレを頭蓋骨表面から 6.4mm の深さまで挿入し、脳梗塞モデルにはエンドセリン-1 溶液 (400pmol, 2 μ l, Caibiochem 社) を、脳出血モデルにはコラゲナーゼ溶液 (TypeIV, 200U, 2 μ l, Sigma 社) を注入して作製した。トレッドミル運動介入群には、電動トレッドミルを用いて術後 4~28 日まで 1 日 1 回、11m/min で 30 分間運動させた。運動機能評価は Horizontal ladder test を用いて経時的に実施した。脳卒中発症後 29 日目に深麻酔下で灌流脱血および固定を行い、脳を採取した。凍結切片を作製し、Nissl 染色と免疫組織化学染色を用いて組織傷害体積および PSD-95 の光学濃度を解析した。運動機能評価、組織傷害体積および PSD-95 の光学濃度は P=0.05 を有意水準として統計処理を行い群間比較した。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。

【結果】ISC 群と ICH 群ともに、発症後 28 日目の麻痺側前肢機能は発症前と比較して有意に低下した。ICH+EX 群は ICH 群と比較して改善しなかったが、ISC+EX 群は ISC 群と比較して有意な改善を示した。組織傷害体積は ICH 群と ICH+EX 群に有意差はなかったが、ISC+EX 群は ISC 群と比較してペナンプラ体積が有意に縮小した。PSD-95 の光学濃度は、全群間に有意差はなかったが、ICH+EX 群は ICH 群と比較して高値を示した。

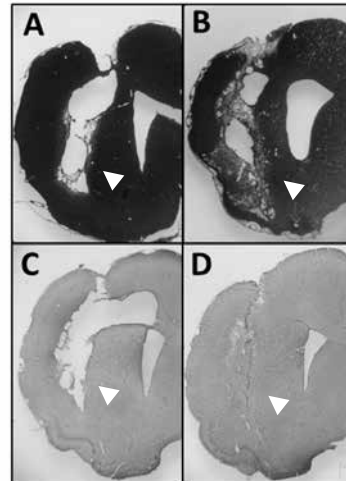


図 1: 梗塞巣・出血巣写真はラット脳の前額面断像を示す。線条体部に梗塞巣もしくは出血巣 (Δ) が確認できる。

A: ICH 群
B: ISC 群
C: ICH+Ex 群
D: ISC+Ex 群

【考察】本研究から組織傷害を同部位、同程度の大きさにした脳梗塞と脳出血では、運動介入効果が異なることが分かった。脳出血と脳梗塞の運動機能障害の自然回復過程において麻痺側前肢の巧緻動作は同程度の障害が継続するが、脳梗塞の方が運動によって改善しやすいことが分かった。これは、シナプス可塑性の促進ではなく、梗塞巣周囲のペナンプラ体積縮小が関与していると考えられる。一方、脳出血後の運動介入は組織傷害の拡大を抑制する効果がなかったため、運動機能の改善を示さなかった可能性が高い。しかし、脳出血後の運動介入によって PSD95 が高値を示したため、機能回復を促進するには、シナプス可塑性関連因子の増大が必要である可能性が高い。

【結論】脳梗塞もしくは脳出血による組織傷害を同部位、同程度にした場合、運動介入による運動機能改善効果および脳内改善効果は脳出血と比較して脳梗塞の方が高い。

【文献】

1) Mestriner RG: Behavior outcome after ischemic and hemorrhagic stroke, with similar brain damage, in rats, Behavioural Brain Research, 244: 82-89, 2013.

【謝辞】本研究は 2014 年度理学療法に關わる助成金、2018 年度新潟医療福祉大学研究奨励金(研究奨励金 A)、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。