

(第3号様式)

## 学 位 論 文 要 旨

氏 名 田 口 聖

論 文 名 ラット外傷性脳損傷モデルにおける急性期トレッドミル運動の悪影響  
：リハビリテーションはいつ開始すべきか？

---

### 学位論文要旨

#### 【はじめに】

外傷性脳損傷は、毎年世界中で数百万人の人々に影響を及ぼす不治の神経障害および心理的問題の主要な原因の1つとされている。障害後には、性格の変化、学習と記憶の障害やアルツハイマー病などの神経変性変化のリスク増加に起因する。深刻な病理学的状態を改善する確立された治療はごく限られている。その一つとしてリハビリテーションプログラムが機能予後改善に有効とされ、発症後 24～72 時間以内に早期に運動を開始する方が有益であることが示されている。一方、重症外傷性脳損傷に対する超急性期運動は、悪影響を及ぼすことも報告されている。このように、外傷性脳損傷後の早い段階からの運動が潜在的に有害であるかどうかは十分解明されていない。さらに、介入時期ではなく運動強度が悪い影響を及ぼしている可能性もある。このように急性期リハビリテーションの運動療法実施に至る指標は不明確であり、その分子メカニズムも十分に理解されていない。本研究では、それらの解明のためにラット外傷性脳損傷モデルを用い検討した。

#### 【方法】

7-9 週齢の雄性 Wistar ラットを用い、頭頂部頭蓋骨を穿孔し、注射針を刺入し扇型に前後に動かす方法で脳傷害を作成した。ラットは非運動群と、術後 24 時間後に運動する群、48 時間後に運動する群の 3 群に分け、運動群は分速 5m の走速度で 10 分間のトレッドミル走運動を 1 回のみ実施し、2 週間後より運動機能および学習行動実験を行い、急性期単回運動の機能的予後への影響を調べた。また、術後 3、4 日目に採取した脳組織等を定量的リアルタイム PCR、ウェスタンブロット、ELISA やフローサイトメトリーの手法を用い、機能的予後増悪機序を検討した。

氏名 田口 聖

なお、本研究における動物実験は、愛媛大学動物実験委員会の承認を得て行った。

### 【結果】

術後3日目、4日目に副腎重量および血中コルチコステロンを、体重は術後毎週測定したところ、それらの変化は認められなかった。

行動実験では、学習能力や空間認知機能に変化はなかったものの、特に24時間後に多動性や左前肢の運動障害の悪化を認めた。行動実験終了後には損傷脳組織体積も測定したが有意な差は認められなかった。

24時間後運動の損傷脳組織では CCL2 等のケモカイン、IL-1 $\beta$  や IL-6 等の起炎症性サイトカインや脳浮腫増悪に起因する AQP4 mRNA 発現の増加および4日目に I $\kappa$ B キナーゼのリン酸化を増加させるなど起炎症反応を増強した。一方で、48時間後の運動は4日目に起炎症性サイトカインやケモカインを抑制した。

### 【考察】

本運動モデルは、血中コルチコステロンレベルの上昇または副腎重量の変化を引き起さなかったことから外傷性脳損傷ラットにとってストレス負荷の低い運動であると考えられた。しかし、各種行動実験から明らかになったように、特に受傷後24時間後での運動は外傷性脳損傷による運動機能障害を悪化させた。これらのことより、本研究におけるリハビリテーションプログラムでは、運動強度の問題ではなく、介入時期が問題であることが推察される。また、外傷後の運動による損傷脳組織体積の変化はないためにこの運動誘発性の運動機能障害の悪化は、脳組織喪失の増加と関連してはなく、むしろ外傷性脳損傷後の急性期リハビリによる起炎症反応の増強が起因する可能性がある。

### 【結論】

結論として、運動の早期開始は、損傷脳に有害な炎症誘発性反応を引き起こす可能性があるため、開始のタイミングには細心の注意が必要である。本研究の結果よりリハビリテーション運動プログラムは、発症48時間後の開始が最適な可能性がある。しかし、皮質の影響によっては術1週間後に運動を開始した場合でも、IL-1 $\beta$  など発現の増加が観察されている報告もある。したがって、最良の結果を得るためには、重症度と脳損傷の性質を考慮して、開始のタイミングを決定する必要がある。

キーワード (3~5)	Cylinder test Beam test IL-1 $\beta$ CCL2 TGF $\beta$
-------------	---