

## 学位論文の要約 (研究成果のまとめ)

氏 名 田口 聖

学位論文名 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？

---

### 学位論文の要約

外傷性脳損傷は、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、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。しかしその治療方法はごく限られ、その 1 つとしてリハビリテーションが挙げられており、機能予後改善に有効とされている。特に脳損傷後 24~72 時間以内の急性期にリハビリを開始することが有益であるとされている一方で、重症外傷性脳損傷に対する超急性期における運動は、機能的予後を悪化させるといった報告もある。このように急性期リハビリテーションの運動療法の適切な開始時期不明確であり、かつその分子メカニズムも十分に解明されていない。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 [Taguchi, 2019 : 主論文]。

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損傷モデルを作成した。脳損傷モデルラットは非運動群と、損傷後 24 時間後に運動する群、48 時間後に運動する群の 3 群を設け、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 回のみ実施した。術後 15 日目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。またリハビリの効果をも分子細胞レベルで解析するために損傷後 3、4 日目に脳組織等を採取し、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解析した。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。

本実験の運動強度を測定するために、損傷後 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、また体重を損傷後毎週測定したところ、これらの変化は認められなかった。機能的判定のための行動実験においては、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 時間後にオープンフィールドテストにより多動性、シリンダーテストにより左前肢の運動障害の悪化を認めた。各種行動実験終了後には脳組織欠損体積を測定したが有意な差は認められなかった。機能的予後悪化の機序を検討するために、定量的リアルタイム PCR、ウェスタンブロットを用いて検討すると損傷 24 時間後の運動群の損傷脳組織では CCL2 や CXCL1 のケモカインや IL-1 $\beta$  や IL-6 等の起炎症性サイトカインの mRNA 発現が増加したが、4 日目に損傷脳組織採取し検討すると 24 時間後と 48 時間後の運動群ともに起炎症性サイトカインやケモカインを抑制した。ま

たウェスタンブロットにて4日目において、24時間後運動群でI $\kappa$ Bキナーゼのリン酸化が増加した。

本実験モデルにおける運動強度は、血中コルチコステロンレベルと副腎重量の変化を引き起こさなかったことよりストレス負荷の低い運動であると考えられる。しかし、各種行動実験における運動機能評価において、損傷後24時間後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。この結果から、損傷後の低強度運動により機能的予後悪化を認めるため、運動強度の問題ではなく、損傷後の介入時期が重要であることが推察された。さらに損傷後の運動による損傷脳組織体積の悪化は認められなかったために、脳組織喪失の増加と関連していなく、むしろ外傷性脳損傷後の急性期リハビリ（24時間後の運動）により増加した起炎症サイトカインによる影響が起因する可能性がある。

結論として、急性期リハビリは、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、損傷48時間後の開始が最適な可能性がある。なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

主論文: Taguchi S et al: Aggravating effects of treadmill exercises during the early-onset period in a rat traumatic brain injury model: When should rehabilitation exercises be initiated?. IBRO Reports 7 (2019) 82-89, DOI:10.1016/j.ibror.2019.10.002