

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：33111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11269

研究課題名(和文)脳卒中超急性期リハビリテーションの効果検証と新たな治療戦略の開発

研究課題名(英文)Verification of the effectiveness of very early stroke rehabilitation and development of new treatment strategies

研究代表者

玉越 敬悟 (Tamakoshi, Keigo)

新潟医療福祉大学・リハビリテーション学部・講師

研究者番号：30632658

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は脳出血後の超早期リハビリテーションによる運動機能障害および脳組織への影響について検証した。脳出血モデルラットを用いて発症24時間以内に運動介入をさせたところ、脳出血後の超早期リハビリテーションは、運動機能障害を悪化させ、脳内炎症を促進させる可能性が高いことが分かった。本研究成果は現在の超早期リハビリテーション方針を再考し、今後、適切なりハビリテーションを検討する必要性を示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の脳卒中超急性期リハビリテーションには科学的根拠が不十分な点が多くあるため早急な解明研究が必要である。特に、脳出血後の超急性期リハビリテーションの効果を分子細胞基盤から全容解明する実証的研究は世界的にも未だ試みられていないため、本研究成果は、臨床研究に向けた基盤データとして活用でき、トランスレーショナル研究の足掛かりとなりえる。さらに、我が国に留まらず世界各国において、脳卒中超急性期リハビリテーション方針の策定や再考のための研究資料となりえ、今後の治療戦略に役立つ。

研究成果の概要(英文)：This study examined the effect of very early exercise on motor recovery and associated brain damage following intracerebral hemorrhage (ICH) in rats. Collagenase solution was injected into the left striatum to induce ICH. Rats were randomly assigned to receive placebo surgery without exercise or ICH without (ICH) or with very early exercise within 24 h of surgery (ICH+VET). We observed sensorimotor behaviors before surgery, after surgery pre-exercise, and post-exercise. Post-exercise brain tissue was collected 27 h after surgery to investigate Il1b, Tgfb1, and Igf1 mRNA levels in the striatum and sensorimotor cortex. We observed significantly increased skillful sensorimotor impairment and significantly higher Il1b mRNA levels in the striatum of the ICH+VET group compared with the ICH group. Our results suggest that very early exercise may be associated with an exacerbation of motor dysfunction due to increased neuronal death and region-specific changes in inflammatory factors.

研究分野：基礎理学療法

キーワード：脳卒中 リハビリテーション 運動療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

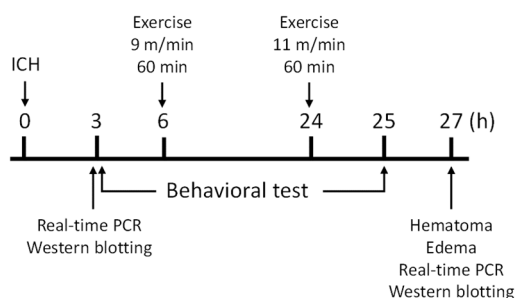
近年、大規模な臨床研究や脳梗塞モデル動物を用いた基礎研究において、脳卒中発症後 24 時間以内の運動介入が運動機能障害に悪影響を及ぼすことが報告された。しかし、現在の脳卒中ガイドラインではできる限り早期からリハビリを行うことを推奨しているため、多くの医療機関で、発症後 24 時間以内であっても病状が安定している場合は直ちにリハビリが開始されている。そのため、現在、世界中で不適切な超急性期リハビリが行われているおそれがあり、超急性期リハビリ方針を早急に策定する必要があると言える。脳梗塞モデルラットを用いた基礎研究では、脳梗塞発症後 24 時間以内の運動は、炎症促進因子の発現を増加させ、梗塞巣体積の拡大を促進させることが報告されている。しかし、脳出血後超早期における運動効果については明らかにされていない。脳出血後の超急性期介入は、脳組織に悪影響を及ぼす可能性が高いと考えているが、その具体的な作用機序の解明には至っていない。

2. 研究の目的

脳梗塞や脳出血など脳卒中初期はミクログリアが活性化され、炎症性因子が放出されることが報告されている。IL-1 β を発現する M1 型ミクログリアは脳出血の 6 時間後に活性化され、その後 7 日間にわたって IL-1 β mRNA の発現増加が観察されている。一方、M2 型ミクログリアは脳卒中発症後徐々に活性化され、神経成長因子 IGF-1 と抗炎症因子 TGF- β 1 を発現する。本研究では、脳出血後超早期の運動が血腫および浮腫、IL1b、Tgfb1、Igf1 の mRNA 発現量について検証した。

3. 研究の方法

実験動物には Wistar 系雄性ラットを用いた。対象を無作為に偽手術群(SHAM 群)、脳出血+非運動群(ICH+Cont 群)、脳出血+超早期トレッドミル群(ICH+VET 群)の 3 群に分けた。脳出血モデルは、左線条体にカニューレを挿入し、コラゲナーゼ・Type IV を一定流速で注入して作製した。ICH+VET 群は、手術 6 時間後と 24 時間後にトレッドミル走行運動を実施した。運動機能評価には Horizontal ladder test を用いて、梯子の掴み方をスコア化した。手術 27 時間後に全群の脳組織から感覚運動野および線条体を採取した。脳組織解析では、血腫体積、脳浮腫を測定した。また、リアルタイム PCR 法を用いて、傷害側の線条体および大脳皮質感覚運動野における IL-1b、TGF-b1、IGF-1、Caspase-3 の mRNA 発現量を解析した。



4. 研究成果

Horizontal ladder test において、ICH+VET 群のスコアが、ICH+Cont 群と比較して有意に悪化した(図 1)。血腫および脳浮腫は ICH 群と ICH+VET 群の間に有意差はなかった。線条体では ICH+VET 群の IL-1b mRNA 発現量は、ICH 群と比較して有意に増加した。ICH+VET 群の TGF-b1 mRNA 発現量は、SHAM 群と比較して有意に増加した。感覚運動野では、TGF-b1、IGF-1 mRNA 発現量は、ICH 群では有意に増加したが、ICH+VET 群では変化がなかった。ICH+VET 群の Caspase-3 mRNA 発現量は、ICH 群と比較して増加傾向にあった(図 3、4)。本研究から、脳出血後 24 時間以内から開始する運動は、運動機能障害を悪化させることが明らかとなった。脳組織の解析から、運動機能障害の増悪は、血腫体積や脳浮腫の増大助長ではないことが分かった。線条体では、超早期介入によって炎症促進因子が増加したが、アポトーシス促進因子の増加は認めなかった。一方、感覚運動野では炎症促進因子の増加促進を認めなかったが、抗炎症因子および神経成長因子の増加抑制とアポトーシス促進因子の増加促進が認められた。このことから、超早期運動介入による運動機能障害の悪化は線条体および感覚運動野における炎症因子や神経細胞死の促進が影響している可能性が高いことが分かった。

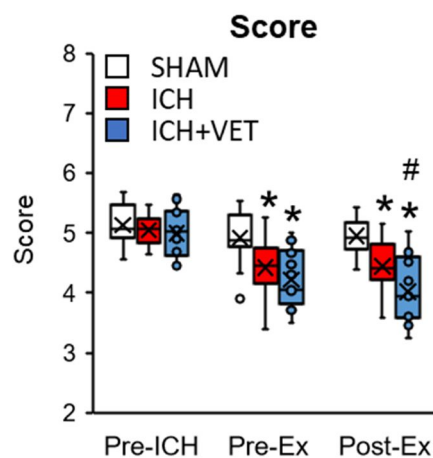


図 1 Ladder test

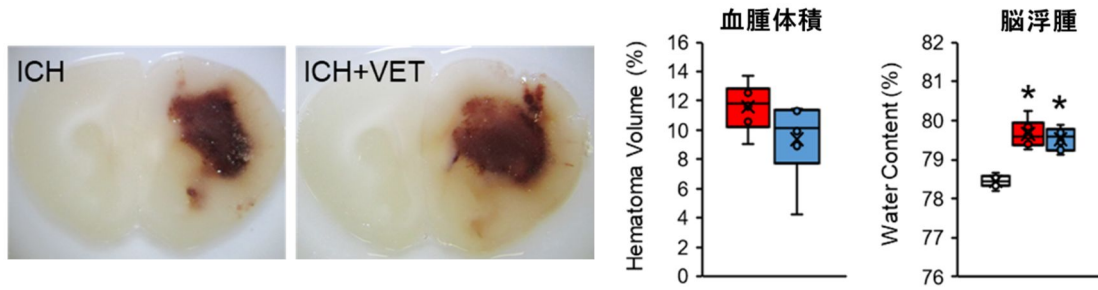


図2 血腫体積および脳浮腫

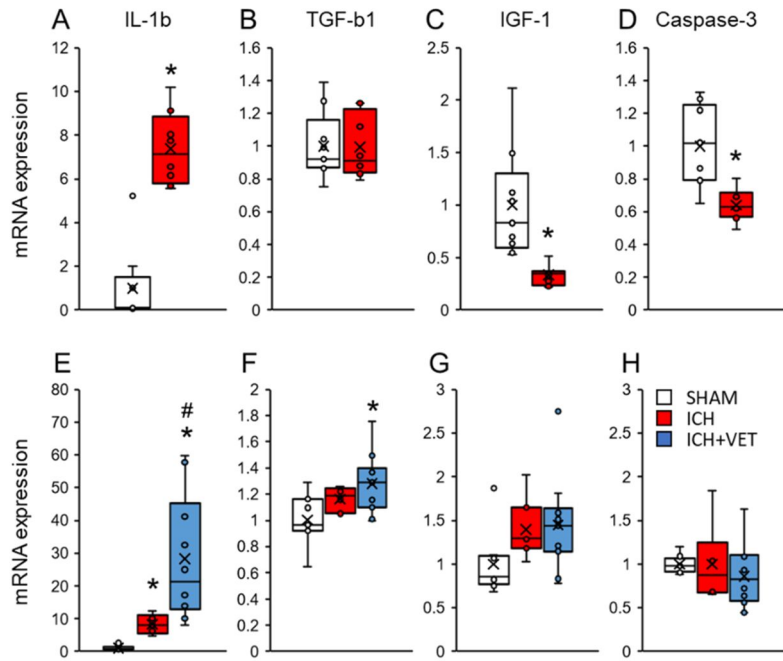


図3 線条体における mRNA 発現解析結果 (A-D:術後6時間目、E-H:術後27時間目)

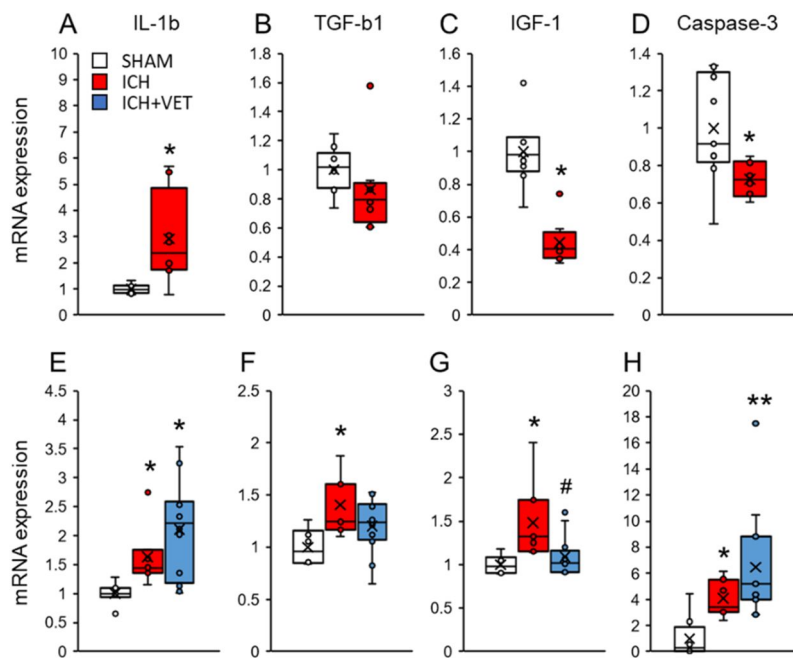


図4 感覚運動野における mRNA 発現解析結果 (A-D:術後6時間目、E-H:術後27時間目)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tamakoshi K, Maeda M, Murohashi N, Saito A	4. 巻 33
2. 論文標題 Effect of exercise from a very early stage after intracerebral hemorrhage on microglial and macrophage reactivity states in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroreport	6. 最初と最後の頁 304-311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WNR.0000000000001782	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tamakoshi K, Maeda M, Nakamura S, Murohashi N	4. 巻 35
2. 論文標題 Very Early Exercise Rehabilitation After Intracerebral Hemorrhage Promotes Inflammation in the Brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurorehabilitation and Neural Repair	6. 最初と最後の頁 501-512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/15459683211006337	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tamakoshi K, Meguro K, Takahashi Y, Oshimi R, Iwasaki N	4. 巻 34
2. 論文標題 Comparison of motor function recovery and brain changes in intracerebral hemorrhagic and ischemic rats with similar brain damage	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuroreport	6. 最初と最後の頁 332-337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WNR.0000000000001898	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 玉越敬悟, 前田まどか, 室橋七衣, 斉藤愛海
2. 発表標題 脳出血モデルラットにおける超早期運動介入が運動機能回復およびミクログリア活性化に与える影響
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tamakoshi K, Maeda M, Murohashi N, Saito A
2. 発表標題 Effects of very early exercise intervention on motor function recovery and microglial activation in a rat model of cerebral hemorrhage
3. 学会等名 第64回日本神経化学会大会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keigo Tamakoshi, Madoka Maeda, Shintaro nakamura, and Nae Murohashi
2. 発表標題 Very early rehabilitation promotes pro-inflammatory factor expression and delays motor function recovery in cerebral hemorrhage model rats
3. 学会等名 neuro2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Keigo Tamakoshi, Madoka Maeda, Shinnosuke nakamura, and Nae Murohashi
2. 発表標題 Very early rehabilitation promotes pro-inflammatory factors and neuronal cell death in cerebral hemorrhage rats
3. 学会等名 63rd Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 玉越敬悟 前田まどか 中村慎之介 室橋七衣
2. 発表標題 脳出血モデルラットにおける超早期リハビリテーションは炎症促進因子の増加および神経細胞死を促進する
3. 学会等名 第25回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------