

令和 5 年 5 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17864

研究課題名（和文）第一次爆傷による単独軽症頭部外傷によって局所および全身に惹起される反応

研究課題名（英文）The local and systemical reaction by primary blast head injury

研究代表者

戸上 由貴 (Togami, Yuki)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：50866936

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：第一次爆傷である衝撃波を頭部のみ作用させることにより作成した衝撃波軽症頭部外傷ラットモデルを用いて研究を行った。本モデルは、受傷から2週間後にうつ様行動や認知機能障害といった行動学的異常を示す。受傷後3日目、2週間後、6週間後に、本モデルと衝撃音のみを聞かせたコントロール群の脳脊髄液および血清を採取しTNF- α およびIL-6を測定した。受傷後3日目および2週間後には脳脊髄液および血清で衝撃波群において炎症性サイトカインの上昇を認めた。血清に比較して脳脊髄液では、炎症性サイトカインは高い傾向にあった。6週間後には血清・髄液いずれにおいても炎症性サイトカインは低下していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

戦地から帰還した兵士が睡眠障害・めまい・記憶障害などを起こすことは欧米では広く認知されており、その一因は爆傷であるとされている。頭部に衝撃波を受けるとたとえ軽症であっても時間が経過してから高次脳機能障害を示すことが報告されており、世界中で研究が進んでいる。爆弾を用いたテロなどにより一般人も受傷する危険性があり、病態の解明を進めることは社会的責務である。本研究では、衝撃波が脳に与える影響について動物モデルを用いて解析をすすめている。本モデルは衝撃波の範囲が限局していることが特徴であり、衝撃波が全身ではなく局所に与える影響を解明することを目指している。

研究成果の概要（英文）：We conducted a study using a rat model to simulate the effects of blast mild head trauma. By exposing shock waves solely to the head, we observed behavioral changes such as depression-like behavior and cognitive dysfunction two weeks after the injury. We collected cerebrospinal fluid and serum samples from the shock wave group, and a control group exposed to blast sounds to investigate the effects further. We collected samples three days, two weeks, and six weeks after the injury and measured levels of TNF- α and IL-6. Our findings showed that three days and two weeks after injury, the shock wave group had elevated levels of inflammatory cytokines in both cerebrospinal fluid and serum compared to the control group. Furthermore, inflammatory cytokines were generally higher in cerebrospinal fluid than in serum. After six weeks, inflammatory cytokines decreased in both serum and spinal fluid.

研究分野：救急医学

キーワード：衝撃波 軽症頭部外傷 高次脳機能障害 爆傷

1. 研究開始当初の背景

爆傷(blast injury)は、爆発による外傷であり5つの連続する個別のメカニズムに分けられる。中でも、特徴的なものは衝撃波による1次爆傷(primary blast injury)である。湾岸戦争を契機に、兵士が睡眠障害・めまい・記憶障害などを起こすことが知られるようになり、心的外傷後ストレス障害(PTSD)と考えられていた。イラク・アフガニスタン紛争を契機に研究がすすみ、頭部に衝撃波を受けた際、軽症であっても認知機能障害・不眠・性格変化などの症状が出現することが報告されるようになった。病態解明のため、画像評価やバイオマーカーなどの測定が行われているが、頭部外傷の影響と確定診断が出来るのは剖検であることが多く、十分な所見が得られるに至っていない。

世界的にテロの発生件数は増加し、2017年には18000人以上の方が亡くなっている。パリやボストンなどの大都市においても、多数の一般市民が死傷する爆発テロが発生しており、いつどこで起こっても不思議ではない状況が続いている。日本においても国際的なイベントなどのたびにテロへの警戒は強まってはいるものの、防衛関係など限られた分野でしか注目されていない。Blast injuryは世界的に研究が急速に進んでおり、多数の論文が発表されており、日本においても外傷の一分野として広く認識される必要があると考える。

兵士の爆傷受傷後の血清でNf-L, tau, A β -40, A β -42といったバイオマーカーが上昇しており、めまいなどの症状と関連していること(Boutte et al. Plos One 2019)や、頭部外傷においてGFAPやUCH-L1といったバイオマーカーが頭部CTでの出血所見の有無と関連していること(Bazarian et al. Lancet Neurology 2018)が報告されている。当教室では、重症頭部外傷患者において、脳脊髄液中のIL-1やTNFといった炎症性メディエータが上昇しており、頭蓋内圧や予後と関連することを報告している(Shiozaki et al. Shock 2005)。爆傷患者についても同様に髄液中の炎症性メディエータが上昇していることが予想されるが、今のところほとんど報告がない。

我々の研究グループでは、衝撃波による軽症頭部外傷ラットモデルを用いた行動学的試験を行っている。うつ様行動を示唆する行動学的試験(強制水泳試験)で衝撃波頭部外傷(Blast)群において、受傷2週間後・6週間後にうつ様行動を示す結果が得られた。また、認知機能低下を示唆するY迷路試験では、2週間後にBlast群において認知機能低下を示す結果が得られたが、6週間後には有意差を認めなかったことを報告している(Matsuura et al. Brain Injury. 2021)。

2. 研究の目的

本研究の目的は、頭部に衝撃が加わった後に生体にどのような反応がおり全身症状を示すのかを明らかにすることである。

具体的には、衝撃波の侵襲を頭部単独に与えた際にどのように全身に影響が現れるのか、である。本モデルにおいて、脳脊髄液および血中のバイオマーカーを測定することで全身に与える影響を評価する。海外の爆傷研究において多く用いられているのは、Shock tubeと言われる衝撃波発生装置である。これは動物モデルの全身に衝撃波をあてるモデルであり、衝撃波の侵襲を受けやすい肺や腸管といった含気の多い臓器の影響が強く現れてしまうため、単独の部位に衝撃を受けた場合の全身への影響を検討することは困難である。

我々の有する衝撃波作成装置は、安全に照準を絞ったポイントに対して衝撃波をあてるこ

とが出来る。そのため本モデルでは、頭部に焦点を絞って衝撃波を作用させることが可能であるため、純粋な頭部外傷による生体の反応を評価することができると考えている。

3. 研究の方法

我々の用いる衝撃波発生装置では、衝撃波を圧縮空気ですり抜いた薄いアルミ円板を打ち抜く事によって作成する。ポンプ内の空気を圧力レギュレーターで調整し、この空気を予室(150ml程度)へ送る。エアバルブを用いて開放する事により予室内の空気を衝撃波ノズルへ誘導し、ノズル内に用意したアルミ板を打ち抜く事によって衝撃波を作成する。衝撃波ノズルは垂直方向に位置調整が可能であり、ラットの体表からの距離を正確に調整することで威力をコントロールする。

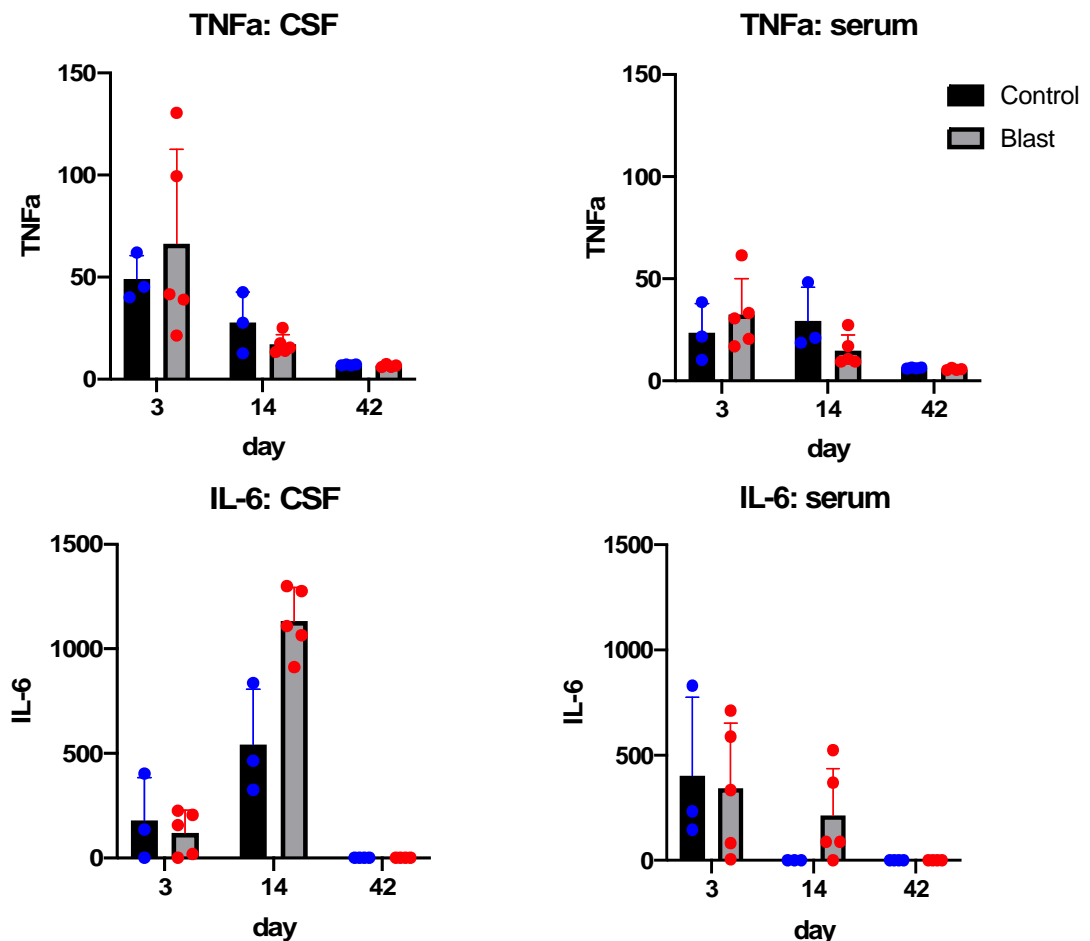
本研究において衝撃波による軽症頭部外傷は全身麻酔下での侵襲であるため、受傷後に肉眼的に脳実質に出血や脳挫傷の所見がないことと定義した。

本装置を用いて作成した衝撃波による軽症頭部外傷モデルのラットに対して、受傷後3日、2週間(14日)、6週間(42日)のタイミングで血液および脳脊髄液を採取した。血清および脳脊髄液に対して、ELISAを用いてサイトカイン(tumor necrosis factor- α ; TNF α 、interleukin; IL-6)の測定を行った。

比較のため全身麻酔下に爆発音のみを聞かせた control 群も同様に血清、脳脊髄液を採取し測定した。

4. 研究成果

測定の結果を示す。



TNF α はControl群とBlast群を比較し、脳脊髄液・血清ともに有意な差は認めなかった。脳脊髄液についてはControl群・Blast群ともに3日目に最も高く時間経過とともに改善しており侵襲の影響があったと考えられた。今回のControl群は、全身麻酔下に爆発音を聞かせており、全身麻酔、爆発音あるいはその両方の影響があった可能性がある。今後は、同一環境で何もせず生育した群、全身麻酔のみ行った群と比較することを計画している。

一方、IL-6は脳脊髄液においては14日目がピークで、血清は同様の傾向を認めなかった。これは行動学的試験が示している2週間目に起こるうつ様行動、認知機能の低下と一致すると考えられる。6週間後(42日目)にはTNF α 、IL-6のいずれにおいても脳脊髄液・血清で低下し、Blast群とControl群ともに検出感度以下であった。

3日目、2週間後において血清・脳脊髄液中の炎症性サイトカインが上昇しており、侵襲の影響があると考えられた。脳脊髄液は血清よりも炎症性サイトカインが高く、全身の炎症に比べて局所の炎症が亢進していると考えられた。

今後は、他のサイトカインの測定や全身麻酔の影響も含めて検討していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Matsuura Hiroshi, Ohnishi Mitsuo, Yoshioka Yoshichika, Togami Yuki, Hosomi Sanae, Umemura Yutaka, Ebihara Takeshi, Shimizu Kentaro, Ogura Hiroshi, Shimazu Takeshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Original experimental rat model of blast-induced mild traumatic brain injury: a pilot study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Injury	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/02699052.2020.1861653	査読の有無 無
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0件

〔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
---------	---------