

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：20101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23650330

研究課題名(和文) 中枢損傷部位の違いによる姿勢調節障害パターンの特定と有効なリハビリ介入方法の探索

研究課題名(英文) Characteristics of postural control disturbances in rats with or without brain lesion

研究代表者

佐々木 健史 (SASAKI, Takeshi)

札幌医科大学・保健医療学部・助教

研究者番号：20535562

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ラットの姿勢調節反応の特徴を抽出するため、新たな小動物用重心動揺計を開発し、傾斜外乱時の重心変動と四肢筋活動について健常及び脳損傷モデルを用いて検討した。床面の異なる傾斜方向と傾斜速度による影響を調査した結果、健常モデルでは傾斜角度の増加に伴う四肢筋活動と傾斜反対側への体重移動による姿勢補正がみられ、この反応パターンは傾斜速度の増加に伴い変化した。一方、片側感覚-運動野損傷モデルでは麻痺肢の反応遅延と健側肢及び体幹による代償がみられ、傾斜速度の増加に伴い姿勢調節障害は顕著となった。以上より、本研究の手法を用いることで種々の中枢損傷に伴う姿勢調節機能の評価が可能になると考えられた。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to investigate the characteristics of the postural control in rats with or without lesion of sensorimotor cortex (SMC). For this purpose, we developed a novel posturography technique to measure changes of center of pressure (COP) of small animals including rats during inclination of a floor surface at different angle velocities and in antero-posterior and left-right directions. In some animals, fore- and hind-limb extensor EMGs were measured simultaneously together with COP changes during floor inclination. Rats exhibited dynamic COP changes and phasic EMG activities along with increase of floor inclination. However, rats with lesion of SMC showed different patterns of postural change and uncoordinated EMG activities. This indicated that rats exhibited dynamic postural adjustments in response to postural perturbation and also indicated that this postural adjustment was impaired by lesion of SMC.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学、リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：姿勢調節 重心動揺 脳損傷 動物実験

1. 研究開始当初の背景

脳卒中による重篤な運動機能障害や日常生活活動 (ADL) の障害に対して、基本動作や歩行能力の早期獲得を目指したリハビリテーション (以下リハビリ) には、姿勢調節能力に着目した介入が必要である。しかし、中枢損傷の程度と部位により姿勢調節障害は多様な発現パターンを示す。このためオーダーメイドなリハビリを提供するには、中枢神経系の機能に着目した客観的な評価が必要である。

しかし、姿勢調節能力の評価には定性的なものが多く、中枢損傷の部位と障害パターンとの結びつきは未だ不明確であるため、脳卒中による姿勢調節障害の発現パターンやリハビリ介入効果の客観的かつ科学的検証が求められる。特に中枢損傷後のリハビリ効果の検証には、リハビリ群と非リハビリ群 (対象群) の比較研究が必要となるが、臨床現場では倫理的に極めて困難であるため、動物モデルを用いた実験的検証が必須となる。

これまで、ラットの病態モデルを用いた姿勢調節障害に関する研究が行われているが、脳卒中などを想定した中枢損傷動物モデルによる研究は、極めて少ない。

2. 研究の目的

本研究は、中枢損傷ラットモデルを用いた姿勢調節障害の程度やパターンの特徴を定量的に明らかにし、それらに対するリハビリ介入効果を検討することを目的としている。

このため、次の3つについて研究を進めた。

1. ラットの姿勢調節反応が定量的に測定可能な重心変動測定システムを構築するため、新たな小動物用重心動揺計を開発する。2. 小動物用重心動揺計の機器特性と測定精度について検証する。3. 健常ラットと中枢損傷ラットモデルの姿勢調節能力を評価するため、床面を傾斜させた際の重心変動および四肢の筋活動について比較・検討し、障害パターンを特定する。

3. 研究の方法

(1) 重心変動測定システムの構築

我々は、ラットの姿勢調節能力を評価するための重心測定システムを構築した。このシステムは重心変動を測定するための小動物用重心動揺計 (TKG-1108A、共和電業、図1) と解析ソフト、筋電活動の測定計、運動を解析するためのビデオ動画記録の3つから成る。

(2) 小動物用重心動揺計 (図1)

傾斜台の上に重心位置を計測するビーム型ロードセルと傾斜角度を計測する加速度計を設置した。テーブルプレート (以下、床面) を 0~30° まで定角速度で傾斜させるた

め、動力には可変速モーターを用いた。測定データは重心計測ソフト (ラット挙動計測ソフト TKG1108S、共和電業) により重心位置 (X・Y座標値)、傾斜角度、計測時間、荷重量などが算出される。尚、重心位置の値は各ロードセルからの荷重情報を基に以下の計算式により演算される。

重心位置X座標値 (mm) = Σ センサーの物理量 × センサー位置X / 鉛直反力

重心位置Y座標値 (mm) = Σ センサーの物理量 × センサー位置Y / 鉛直反力

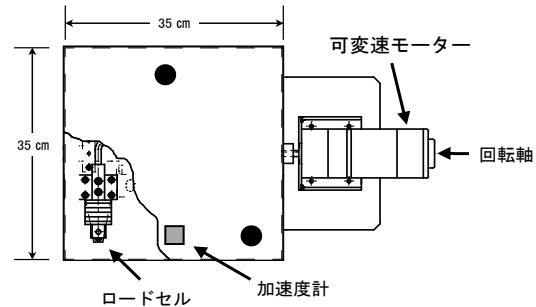


図1 小動物用重心動揺計 (上面図)

(3) 小動物用重心動揺計の機器特性と測定精度の検証

本研究で用いる小動物用重心動揺計の機器特性および測定精度を検証するため、異なる重量の剛体 (おもり) を用いて、測定対象物重量、異なる床面の傾斜速度および測定開始位置の違いが重心変動 (X・Y座標値) に与える影響について比較・検討した。

剛体として 200g、300g、400g の3つの金属製のおもり用いて、傾斜角速度 5、10、15° /sec で床面を傾斜させた際の重心変動を測定した。さらに剛体 (400g のおもり) を用いて床面の中心部から前後・左右に離れた8カ所における重心変動を測定した。

サンプリング周波数は 100Hz、測定回数は各々3回ずつとし、得られた測定値を重量の違い (重量条件)、傾斜速度の違い (速度条件)、測定開始位置の違い (位置条件) の3条件で比較・検討した。

(4) ラットの重心変動の測定

健常ラットおよび左大脳皮質運動野を吸引除去したラット脳損傷モデル (SD、♂、体重 250~400g) を対象に小動物用重心動揺計を用いて、ラットの前後・左右方向へ傾斜速度 1.8、5、10、15° /sec で床面を 0~30° まで傾斜させた際の重心変動 (X・Y座標値) を測定した。尚、ラットの測定位置を一定範囲に留めるため、ラットの周囲をアクリル板で囲うことで安定した記録が得られた。サンプリング周波数は 100Hz、測定回数は傾斜方向および傾斜速度毎に各々5回ずつとした。

(5) ラットの四肢筋活動の測定

一部のラットについて、重心変動の測定と同時に四肢の筋活動を記録した。上腕三頭筋 (TR) および下腿三頭筋 (GS) を測定筋として、ワイヤー電極 (ホルマル線、 $\phi 75 \mu\text{m}$) の刺入留置し四肢の筋電活動を記録した。さらに慢性的に筋電図を記録するため、ラットの前・後肢伸筋に一对のワイヤー電極 (テフロンコート多層ステンレス鋼線、 $\phi 140 \mu\text{m}$) を動物の皮下を通して刺入留置し、頭部に設置したコネクタに接続した。このコネクタを増幅器を接続することで、安定的な筋電記録を可能とした (Low cut 100Hz、High Cut 2KHz、サンプリング 1kHz)。

筋電解析には解析ソフト (Spike2) を用いて積分波形を筋電データとして使用し、傾斜外乱時のラットの四肢筋活動パターンについて検討した。

(6) ビデオ動画記録による観察

ラットの行動をデジタルビデオカメラで記録した。姿勢調節反応と関連する頭頸部および体幹部の運動について観察し、重心変動および四肢の筋電活動と合わせて検討することとした。

4. 研究成果

(1) 小動物用重心動揺計の機器特性について

異なる重量の剛体を用いて、傾斜速度および測定開始位置の違いにおける重心変動 (X・Y 座標値) を比較した。その結果、安定した測定結果を得るためには、床面の中央部 (10cm 以内) に対象物を設置し、重量が 200~400g 程度のラットを用いて測定することが望ましいと考えられた。

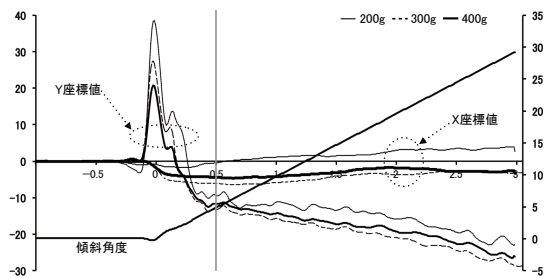


図2 剛体の重心変動の例 (傾斜速度 $10^\circ/\text{sec}$)

また、傾斜角度 5° までの Y 座標値には大きな変動がみられた。これは傾斜開始から角速度が定常状態となる間に、床面上昇側のロードセルが受ける下方向の加速度と、下降側のロードセルが受ける上方向の加速度の方向の違いによる影響が考えられた。これらの相対的な作用により Y 座標値はプラス方向の大きな値として検出されたと考えられた (図2)。このため、床面の傾斜が等角速度状態となる傾斜角度 5° 以降を分析範囲とすることが妥当と考えられた。

(2) ラットの前後・左右傾斜時の重心変動

図3はラットを前後・左右方向へ傾斜させた際の傾斜角度 $5^\circ \sim 30^\circ$ までの重心変動 (5

施行の加算平均) を示す。前後・左右方向への傾斜において、約 25 mm 程度の幅の重心変動を示した。

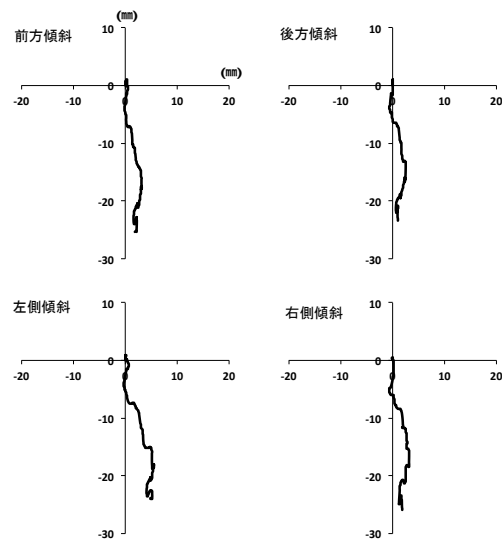


図3 前後・左右傾斜時の重心変動 ($10^\circ/\text{sec}$)

(3) 傾斜速度の変化と重心変動

図4はそれぞれの傾斜速度における重心の変動 (X・Y 座標値) を示す。尚、Y 座標値が最小値まで直線的に推移すると仮定し、その Y 座標値の成分をラットの値から差し引くことで、生体としての変動成分を抽出した。

Y 座標値の経時的推移から、傾斜角度の増加に伴う断続的な姿勢補正が行われていたと考えられた。また、傾斜速度 $10^\circ/\text{sec}$ より遅い速度 ($1.8, 5^\circ/\text{sec}$) では、傾斜角度の増加に追従した適応的な重心位置の維持や補正が行われていた。

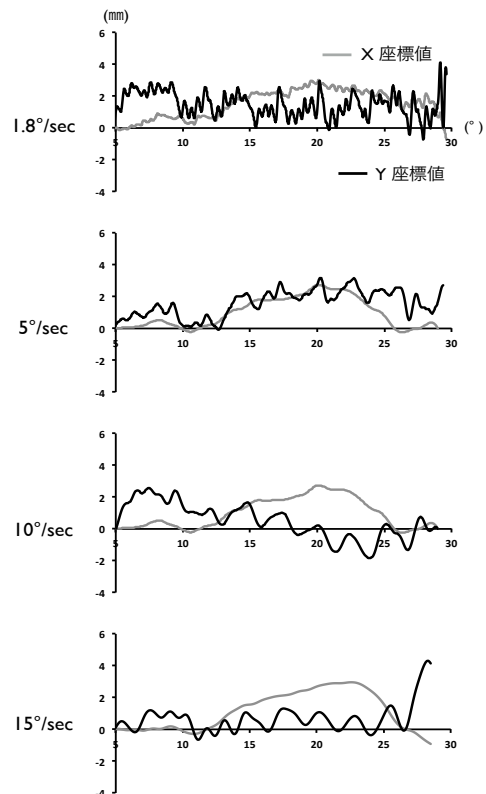


図4 各傾斜速度における重心変動 (右側傾斜)

一方、傾斜速度の増加に伴い、ラットの反応形態は積極的な傾斜反対側への体重移動が傾斜角度 15° までみられたが (10° /sec)、15° /sec では傾斜角度の増加に応じた反応はあまりみられず、反応が遅延した状態に変化した。

(4) 傾斜外乱時の四肢筋活動について

図 5 は健常および左脳損傷ラットを右方向へ傾斜させた際の四肢筋活動の状態を示す。健常ラットでは、傾斜角度の増加に伴う相同的な四肢伸筋の活動がみられた。これらは傾斜角度 5～15° の間で多く出現していた。それ以降の傾斜角度の増加においては後肢の筋活動が著明であった。

一方、左運動野損傷モデルでは麻痺側肢 (右前・後肢) の筋活動は低く、非麻痺側肢 (左前・後肢) の積極的な代償使用により姿勢を保持していたため、姿勢調節時の四肢の協調的な活動がみられなかった。これらは傾斜角度の増加に伴い、全身的な運動による姿勢保持へと変化していた。

前後方向の傾斜における健常ラットの筋活動は、傾斜角度の増加に伴い漸増する状態であった。一方、脳損傷モデルでは非麻痺側肢の活動は傾斜角度の増加に伴い著明であったが、麻痺側肢は弱く持続的な活動であった。

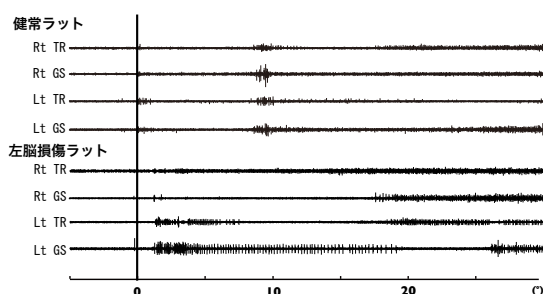


図 5 右側傾斜時のラット四肢の筋活動 (5° /sec)

(5) 研究成果のまとめ

本研究課題において、我々はラット用重心測定システムを構築するため、生体を用いた測定に耐えうる新たな小動物用重心動揺計を開発し、健常ラットおよびラット脳損傷モデルを前後・左右方向へ傾斜させた際の重心変動と四肢の筋活動 (埋め込み電極による慢性記録) の同時計測によるラットの姿勢調節能力を評価した。

その結果、床面の異なる傾斜方向および傾斜速度における外乱刺激に対して、ラットは特徴的な四肢・体幹の姿勢調節反応を発現していた。その特徴は、傾斜方向および傾斜速度などの刺激条件の違いにより、代償的に姿勢を補正する反応と考えられる傾斜反対側への積極的な体重移動と四肢の協調的な活動であった。これらの姿勢調節反応は傾斜速度と傾斜角度の増加に伴う適応的な発現パターンを呈していた。一方、ラット脳損傷モデルでは傾斜外乱に対して、麻痺側肢の機能低下による著明な反応の遅延と四肢の非協

調的な活動状態がみられ、姿勢を補正するための健側肢と体幹部の著明な代償的活動がみられた。

本研究課題において、小動物用の重心動揺計は市販されておらず、新たに開発する必要があり、この測定機器の特性および精度の検証に時間を要した。このため、本研究ではラットの傾斜外乱刺激に対する重心変動と筋活動の記録による姿勢調節反応の特徴を捉えるまでに留まった。これらの知見を基に、姿勢調節障害に対するリハビリ介入効果について今後も継続して研究を進めて行く予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① 佐々木健史、小塚直樹、長峯隆、松山清治、新たな小動物用重心動揺計の試作とその機器特性の検討—剛体および生体を用いた評価—、札幌保健科学雑誌、査読あり、2 巻、2013、45—55
- ② 松山清治、佐々木健史、歩行運動と姿勢制御、作業療法ジャーナル、査読あり、47 巻、6 号、2013、497-501

[学会発表] (計 2 件)

- ① 佐々木健史、長峯隆、松山清治、傾斜外乱時におけるラット動的姿勢調節反応の特徴、第 91 回日本生理学会、2014. 3. 17、鹿児島
- ② 佐々木健史、長峯隆、松山清治、ラット姿勢調節反応の特徴—小動物用重心動揺計を用いた検討—、第 93 回北海道医学生理学系分科会、2013. 8. 31、旭川

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木 健史 (SASAKI, Takeshi)
札幌医科大学・保健医療学部・助教
研究者番号：20535562

(2) 研究分担者

松山 清治 (MATSUYAMA, Kiyoji)
札幌医科大学・保健医療学部・教授
研究者番号：40209664