

令和 2 年 8 月 18 日現在

機関番号：14301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2017～2019

課題番号：16KK0179

研究課題名（和文）前庭器官ノックダウン技術を用いた、新たな微小重力環境モデルの構築（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Developing a novel model of simulated microgravity environment through investigation of vestibular system(Fostering Joint International Research)

研究代表者

太治野 純一 (Tajino, Junichi)

京都大学・医学研究科・研究員

研究者番号：00755697

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 9,600,000円

渡航期間： 21ヶ月

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は不動・不使用に対する対応策を疑似微小重力環境・遠心人工重力を用いて検証し、他分野への応用の足掛かりとすることでした。

Wistarラットを尾部懸垂することで疑似的な微小重力環境に置くと、伸びあがり歩行という歩行動作の変化が生じますが、遠心人工重力発生装置を用いた高重力介入によって、これを抑制することができました。探索行動・学習能力の評価においても、同様の効果を得ました。

また、本研究を進める過程で、従来は困難と考えられていた三半規管・耳石器官の適応が一定の条件では可能かもしれないという知見を得ました。この成果は、将来の平衡機能リハビリテーションへの応用が期待されま

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的はリハビリテーションの重要な課題のひとつである不動・不使用に対する対応策を疑似微小重力環境・遠心人工重力を用いて検証し、他分野への応用の足掛かりとすることでした。

ラットを疑似的な微小重力環境に置くと、伸びあがり歩行という歩行動作の変化が生じますが、遠心人工重力発生装置を用いた高重力介入によって、これを抑制することができました。探索行動・学習能力の評価においても、同様の効果を得ました。

また本研究を進める過程で、従来は困難と考えられていた三半規管・耳石器官の適応が一定の条件では可能かもしれないという知見を得ました。この成果は将来の平衡機能リハビリテーションへの応用が期待されます。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to figure out quantitative evaluation of functional motion and behavior deficits evoked through sedentarism. We utilized simulated microgravity environment for rats by using tail suspension model and artificial hyper gravity intervention with animal-sized centrifuge to counteract the deficits caused by the microgravity environment.

Rats that were exposed to microgravity significantly extended their knee and ankle joints during their walking, which is called "toe gait". On the other hand, hyper-gravity intervention (1.5 times of normal gravity for 80 minutes per day) significantly prevented these motion alterations. Also, their spatial learning ability also declined through microgravity environment, which was prevented with hyper-gravity intervention.

In addition to this, we found that the vestibular system, which detects gravity and accelerations might be able to be re-trained through adaptation. This approach could be useful as Vestibular Rehabilitation.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：微小重力 ラット 歩行 三半規管・耳石器官

1. 研究開始当初の背景

本研究の目標は、リハビリテーションにおける大きな課題のひとつである不動・不使用に対する対応策を疑似微小重力環境・遠心人工重力を用いて検証し、他分野への応用の足掛かりとすることでした。

生体が不動・不活発な状況に置かれると各臓器の筋萎縮だけでなく、動作や行動の変化をも招くことは経験的に知られていますが、具体的な動作・行動の変化を検証する取り組みは少数でした。リハビリテーションの目的は筋・骨等の運動器の量的回復だけでなく機能的動作・生活の総合的回復であるため、動作・行動の質的側面を定量的に評価することが不可欠です。しかし機能的動作・行動の評価はアンケート形式や目視による観察など主観的評価が多く、定量的評価は依然として少ないのが現状です。また遠心人工重力については、(疑似)微小重力環境がもたらす動作の変化は高重力介入によって予防され得ると考えられています。しかし建造し得る機器の規模や介入頻度・最大介入時間の限界を考慮すると、遠心重力についても至適強度が存在することが予想されますが、この適刺激についての検証はなされていません。

2. 研究の目的

本研究の目的は、疑似微小重力環境によって生じたラットの歩容および学習行動変化と、その対応策としての遠心人工重力による変化の抑制効果を介入強度別に検証することでした。重力(および加速度)は内耳の三半規管及び耳石器官で感知されるため、重力(重力加速度)刺激に対する反応の検証は内耳器官の適応・リハビリテーションにも応用が可能です。同研究の成果は運動器リハビリテーション、平衡機能障害への対応、さらには将来の宇宙医学への応用に向けての基本的な知見となるものです。

3. 研究の方法

ラットを尾部懸垂によって後肢免荷することで疑似的な微小重力環境に置くと、その歩行が変化し、膝・足関節を伸展したまま歩行する現象(伸び上がり歩行)が見られます。これらを防止するため免荷期間中に遠心人工重力発生器を用いた高重力介入を実施し、さらに介入重力の強度を3段階に分けて実験を行いました。

Wistar ラットを5群に分け、正常群としての通常飼育群以外は尾部懸垂を用いた2週間の免荷期間、その後2週間の回復期間に置きました。実験群については尾部懸垂のみで高重力介入を行わない無介入群、および3種の高重力介入を免荷期間中に実施し、免荷期間終了後(2週後)および回復期間終了後(4週後)に歩行を評価しました。歩行動作評価には4方向から撮影した映像をもとに3次元イメージを作成し、小動物用3次元動作解析装置を用いて解析しました。

実験開始2週間後、無介入群(高重力介入なし)と比較して2G群(通常重力の2倍荷重を1時間/日)・1.5G群(同1.5倍80分/日)では立脚中期の膝・足関節角度が各 80.9° ・ 78.5° と有意に小さく(正常群に近く)なり、4週間後には正常群(各 72.2° ・ 71.8°)との差が認められませんでした。これに対し2.5G群(同2.5倍48分/日)では2週(各 103.1° ・ 102.8°)・4週間後(各 99.5° ・ 97.6°)ともに膝・足関節角度が正常群より有意に大きく、歩容異常を抑制する効果は認められませんでした。また、後肢の進展に伴って拡大する股関節の床面からの高さ(中趾臀間距離)も同様の傾向を示し、立脚相/遊脚相比も正常群の0.72に対して無介入群・2.5G群では優位に高く(各群0.80・0.77)、2G・1.5G群(各群0.73・0.72)では有意差が認められませんでした。

ラットの行動評価においても同様の結果を得ました。探索行動・学習能力を評価するNOR(Novel Object Recognition: 新奇物体認識試験)において、無介入群では学習率(新奇物体に触れた回数の比)が1.3と学習能力をほとんど示しませんでした。1.5G群では2週間後において1.94と2.5G群の1.25と比較して正常群により近く、4週間後には1.5G群で2.17、2.5G群では1.38と1.5G群において正常群近くにまで回復しました。また、新奇物体に触れた時間(秒)の比・および海馬の神経新生についても、同様の傾向が認められました。

これらの結果から、遠心重力による高重力介入は微小重力環境によるラットの歩行の変化・学習能力の低下を抑制し得ることが明らかとなりました。ただしその効果は介入重力の強度に依存して逆U字状に変化するため、至適強度外では十分な効果を発揮できない可能性も示唆されました。

4. 研究成果

本研究を通じて、不動・不使用の環境が運動器だけでなく動作の質的側面および神経機構にまで影響を与えること、また高重力介入によってそれらを抑制し得ることが明らかとなりました。これらの知見は、不動・不使用に対して、筋萎縮への対応など量的なリハビリテーションだけでなく、動作の質的側面に対するアプローチが必要であることを示唆しています。この知見は一般的なリハビリテーションだけでなく、設備に制限のある長期宇宙滞在における運動療法においても有用です。

また、重力加速度は内耳の三半規管・耳石器官によって感知されますが、本研究の過程で、以前は困難と考えられていた同器官の再適応が特定の条件では可能となるかもしれないとの知見を得ました。この成果は平衡機能リハビリテーションとしてメニエール病や聴神経腫瘍などによる平衡機能障害に対するリハビリテーションとしての応用が期待されます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tianshu Wang; Akira Ito; Junichi Tajino; Hiroshi Kuroki; Tomoki Aoyama	4. 巻 156
2. 論文標題 3D Kinematic Analysis for the Functional Evaluation in the Rat Model of Sciatic Nerve Crush Injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOVE-Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3791/60267	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Willett N; Boninger M; Aoyama T; Chisari C; Ito A; Kuroki H; Junichi Tajino; Terxix C; Rando T; Ambrosio F et al.	4. 巻 101
2. 論文標題 Taking the Next Steps in Regenerative Rehabilitation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical Medicine and Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 917-923
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.01.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Junichi Tajino; Akira Ito; Yusuke Torii; Koji Tsuchimoto; Hirotaka Iijima; Xiangkai Zhang; Momoko Tanima; Shoki Yamaguchi; Hiroshi Ieki; Ryosuke Kakinoki; Hiroshi Kuroki	4. 巻 12
2. 論文標題 Lower-body positive pressure diminished surface blood flow reactivity during treadmill walking	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Research Notes	6. 最初と最後の頁 733
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1186/s13104-019-4766-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Junichi Tajino, Akira Ito, Momoko Tanima, Shoki Yamaguchi, Hirotaka Iijima, Akihiro Nakahata, Wataru Kiyan, Tomoki Aoyama, Hiroshi Kuroki	4. 巻 8
2. 論文標題 Three-dimensional motion analysis for comprehensive understanding of gait characteristics after sciatic nerve lesion in rodents	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Report	6. 最初と最後の頁 13585
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1038/s41598-018-31579-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yurie H; Ikeguchi R; Aoyama T; Kaizawa Y; Tajino J; Ito A; Ohta S; Oda H; Takeuchi H; Akieda S; Tsuji M; Nakayama K; Matsuda S	4. 巻 12(2)
2. 論文標題 The efficacy of a scaffold-free Bio 3D conduit developed from human fibroblasts on peripheral nerve regeneration in a rat sciatic nerve model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0171448-0171464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0171448	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計5件(うち招待講演 2件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Junichi Tajino, Akira Ito, Momoko Tanima, Shoki Yamaguchi, Hiroataka Iijima, Wataru Kiyon, Tomoki Aoyama, Hiroshi Kuroki
2. 発表標題 Artificial gravity with centrifuge and optimal dose of the intervention to counteract gait alteration in rats exposed to simulated microgravity
3. 学会等名 70th International Astronautical Congress (IAC2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junichi Tajino, Akira Ito, Xiangkai Zhang, Momoko Tanima, Shoki Yamaguchi, Hiroataka Iijima, Wataru Kiyon, Tomoki Aoyama, Hiroshi Kuroki
2. 発表標題 Utilizing three-dimensional motion analysis and foot print data to investigate walking motion of rats exposed to simulated microgravity
3. 学会等名 69th International Astronautical Congress (IAC2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Junichi Tajino
2. 発表標題 Disturbance in Rats' Spatial Learning Ability Induced by Simulated Microgravity and Efficacy of Intermittent Artificial Gravity as a Countermeasure using Centrifugation
3. 学会等名 38th Annual International Gravitational Physiology Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Junichi Tajino
2. 発表標題 Intermittent application of artificial gravity during simulated microgravity in rats
3. 学会等名 38th Annual International Gravitational Physiology Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 太治野 純一
2. 発表標題 微小重力環境によるラットの行動・動作の変化を遠心重力を用いて抑制する
3. 学会等名 第63回日本宇宙航空環境医学会大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	フリッツ ベルンド (Fritzscht Bernd)	アイオワ大学・Department of Biology・Professor	
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	マーフェルド ダニエル (Merfeld Daniel)	オハイオ州立大学・Wexner Medical Center・Professor	