

令和 3 年 5 月 14 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K17050

研究課題名(和文) 頭部衝撃波外傷に関する研究

研究課題名(英文) Research for blast induced traumatic brain injury

研究代表者

松浦 裕司 (Matsuura, Hiroshi)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：10791709

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)：本研究では新たに軽症頭部爆傷ラットモデルを作成し病態を評価することを目的とした。ラットの頭頂部に作用させる衝撃波のピーク圧は 646.2 ± 70.3 kPaであった。このモデルは肉眼的およびHE染色においても出血はなく、Y迷路試験および強制水泳試験で爆傷群において、異常行動(短期記憶障害、うつ様行動)が確認された。11.7TのMRIでは、2週間をピークに両側海馬の領域にDWIで高信号域を認めた。免疫染色では、同領域にiba-1、GFAP、NeuN染色で有意な差を認めた。本モデルは軽症頭部爆傷後の慢性期にかけての行動異常と脳実質の微細な炎症性変化を捉えていることが示唆され、今後の研究の基盤となりうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は頭部局所の軽症爆傷モデルであり、ヒトで問題となっている急性期以降の症状を表現しているモデルを作成できた。そのモデルにおいて超高磁場MRIや免疫組織学的変化を捉えることができ、慢性的な炎症性変化が病態を形成していることが示唆され、今後のさらなる病態の解明や治療介入を試みるよいモデルになりうる。また、軽症頭部爆傷で生じる症状は、負傷者がさらに多い脳震盪など軽症頭部外傷でも見られ、類似点が多いため、本研究の成果は応用できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to establish a rat model of behavioral abnormality caused by blast-induced mTBI and detect new findings. We used a bench-top blast wave generator. The blast wave was directed at the head of male Wistar rats. Peak shock wave pressure was 646.2 ± 70.3 kPa. After blast injury, mTBI rats did not show the findings of brain hemorrhage macroscopically and on hematoxylin-eosin-stained frozen sections. Behavioral experiments revealed short-term memory impairment at 2 weeks and depression-like behavior at 2 and 6 weeks. Diffusion-weighted ex vivo MRI showed high-intensity areas in layers of the bilateral hippocampus. Immunohistochemical analysis revealed accumulation of reactive microglia and GFAP-positive astrocytes in the same region and loss of NeuN-positive neurons in the hippocampal pyramidal cell layer. This model can reflect the pathophysiology of blast-induced mTBI and could potentially be used to develop therapeutic interventions in the future.

研究分野：救急医学

キーワード：爆発 慢性外傷性脳症 mild TBI 衝撃波

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景：爆発物による外傷は爆傷 (Blast Injury) とされ、第一次世界大戦頃から外傷分野の一つとして認識され研究されてきた。近年になってイラク・アフガニスタンでの紛争を契機に多くの兵士が爆傷を負ったことをきっかけにその治療法や対処法についての研究が一気に進むこととなった。爆傷の中で特に傷病者が多いのは頭部外傷であり、受傷の時点では軽症と判断されても、うつ症状や認知機能低下などをきたし社会復帰を妨げることとなり問題視され、2013年には Lancet 誌において特集が組まれ注目を集めた。今後、日本において世界的なイベントとして東京オリンピック・パラリンピックを控えており必然的にテロの対象となるリスクが増加することが考えられる。こういった背景から厚生労働省主導で爆傷・銃創に対する専門的な講習会が企画され、傷病者への対策が行われている。Blast Injury は海外では一つの大きな研究テーマとして位置づけられているが、日本においてはごくわずかな研究機関のみに限られているのが現状である。頭部に衝撃波を受けた際は特に軽傷例において認知機能障害、不眠、性格変化などの心的外傷後ストレス障害に似た症状が出現することが報告され、多くの受傷者が社会復帰できないことが大きな問題となり、病態解明のため、研究が盛んにおこなわれているが現時点では十分な所見が得られるに至っていない。

2. 研究の目的： 頭部に焦点を絞った爆傷モデルを作成すること。 病態の解明や治療法の開発を行うこと。

3. 研究の方法：独自に作成した衝撃波発生装置を用いて、治療対象となる脳損傷をきたす威力を決定するため、爆風発生ノズルとの適切な距離を検討し、モデル作成から開始した。体重 250 グラム程度の雄の Wister ラットを用いて、全身麻酔下に適切な距離を検討した。距離が決定後、衝撃波の圧力波形を計測した。

上記の侵襲系を用いて病態解明のために以下の評価を行った。

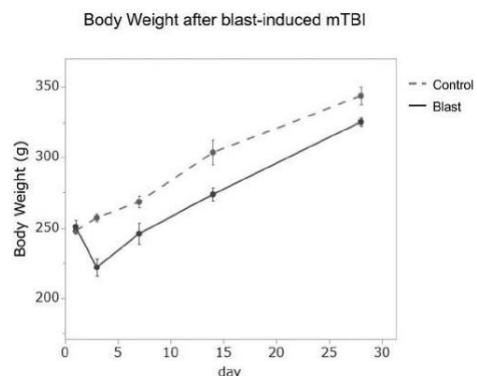
(a) 受傷前後に動脈圧カテーテル、心電図モニターを用いて、頭部及び胸部に作用させた時の変化について評価を行った。また、受傷後からの体重変化、食事量について測定した。

(b) 頭部の評価として、肉眼的及び HE 染色で出血の有無を評価した。行動学的試験 (うつ様行動を評価する強制水泳試験、短期記憶・認知機能を評価する Y 迷路試験) を行った。その他、生体機能イメージング (11.7 テスラの動物用 MRI) を用いて受傷後 3 日、2 週間と 6 週間の脳実質を評価し、同タイミングでの免疫組織染色 (Iba-1、GFAP、NeuN) を行い、評価を行った。

4. 研究成果：

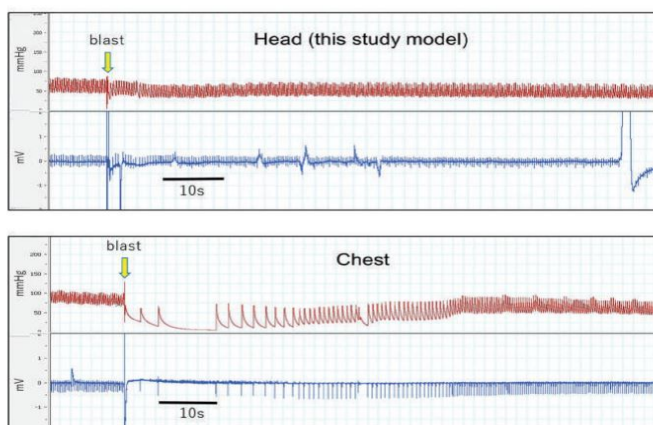
軽症頭部爆傷ラットモデルは肉眼的および HE 染色においても出血は認めなかった。

体重は3日目にかけて減少しその後の上昇を確認したが、食事量低下が一つの要因であった (右図)



頭部に焦点をしばれているか確認するための血圧、心電図評価では頭部に作用させた際はほぼ循環動態に影響は認めなかった。(下図)

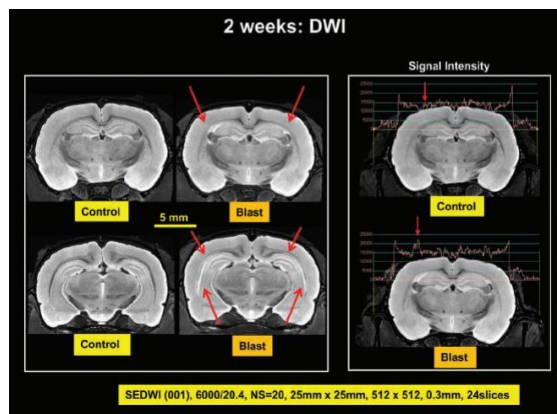
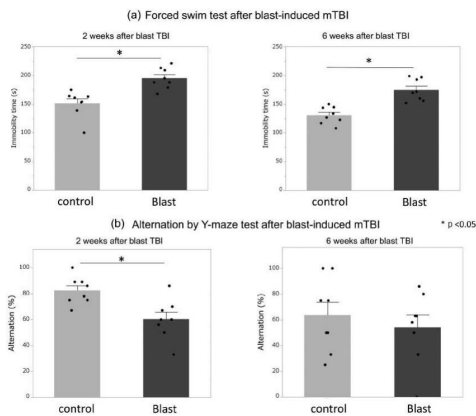
Blood pressure and ECG while receiving the Blast wave to the Head and Chest



様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

行動学的試験では Y 迷路試験および強制水泳試験で爆傷群において、異常行動（短期記憶障害、うつ様行動）が確認された。強制水泳試験では 2 週間及び 6 週間の時点で、Y 迷路では 2 週間の時点で有意な差を認めた。（下図）

11.7T 動物用 MRI では、2 週間をピークに両側海馬の領域に DWI で高信号域を認めた。免疫組織化学染色では、MRI での異常が見られた周囲の領域に活動型のミクログリアが 2 週間をピークに集積していた。また GFAP 陽性アストロサイトの集積および NeuN 陽性細胞の減少が認められた。（下図）



以上の結果から、本研究では頭部に限局した軽症頭部爆傷を作成することができた。またこのモデルは、ヒトで問題となっている行動異常を示し、MRI および免疫組織化学染色で器質的变化を捉えることができ、脳実質での微細な変化が異常行動の原因となっていることを示唆しており、さらなる病態の解明や治療法の開発につながる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Hiroshi Matsuura, Mitsuo Ohnishi, Yoshichika Yoshioka, Yuki Togami, Sanae Hosomi, Yutaka Umemura, Takeshi Ebihara, Kentaro Shimizu, Hiroshi Ogura & Takeshi Shimazu	4. 巻 35
2. 論文標題 Original experimental rat model of blast-induced 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 368-381
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 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8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 松浦裕司
2. 発表標題 Primary blast-induced mild traumatic brain injury shows changes in MRI and immunohistology in a rat model of blast-induced behavioral abnormality
3. 学会等名 78th Annual Meeting of AAST & Clinical Congress of Acute Care Surgery. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松浦裕司
2. 発表標題 Primary blast-induced mild traumatic brain injury shows changes in MRI and immunohistology in a rat model of blast-induced behavioral abnormality
3. 学会等名 International forum of blast injury countermeasure 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松浦裕司
2. 発表標題 当教室での軽症頭部爆傷の研究
3. 学会等名 日本爆傷フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松浦裕司
2. 発表標題 ラット頭部衝撃波外傷モデルにおける呼吸・循環動態への影響
3. 学会等名 日本救急医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松浦裕司
2. 発表標題 A NOVEL LABORATORY RAT MODEL OF FOCUSED BLAST WAVE-INDUCED MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY
3. 学会等名 77th Annual Meeting of AAST & Clinical Congress of Acute Care Surgery. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松浦裕司
2. 発表標題 A NOVEL LABORATORY RAT MODEL OF FOCUSED BLAST WAVE-INDUCED MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY
3. 学会等名 International forum of blast injury countermeasure 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松浦裕司
2. 発表標題 頭部外傷の亜急性期以降の炎症性変化に関する研究：衝撃波頭部外傷モデルからわかったこと
3. 学会等名 日本救急医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松浦裕司
2. 発表標題 A NOVEL LABORATORY RAT MODEL OF FOCUSED BLAST WAVE-INDUCED MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY
3. 学会等名 日本外傷学会
4. 発表年 2018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
---------	---------