

平成21年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19300192  
 研究課題名（和文） 霊長類脳梗塞片麻痺モデルにおける機能回復とリハビリテーション  
 アプローチ  
 研究課題名（英文） Functional recovery and rehabilitation approach on the primate  
 cerebral infarction model.  
 研究代表者  
 池田 聡（IKEDA SATOSHI）  
 鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・講師  
 研究者番号：00343369

研究成果の概要： 本研究は、霊長類であるマーモセットを用い、中枢神経障害の回復過程と回復促進の要因を明らかにしようとするものである。

大脳および脊髄など中枢神経の可塑性については、これまで様々な研究が行われてきたが、機能回復を促す刺激や効率についての検討は経験的なものが多く、科学的な検討はほとんど行われていなかった。光感受性脳血栓モデルはラットを用いて Watson ら（Neurology 1985）により確立した方法で、ローズベンガルという色素（食紅の一種で無害と考えられている）を静脈内に投与し、緑色の光線を経頭蓋的に照射することにより血管内で血小板を活性化させ、血小板凝集による脳血栓を作製するもので、この方法の最大の利点は、開頭を必要としないという点であり、開頭操作による梗塞直後の影響を除外できる。また、照射領域のみに梗塞をおこすため動脈閉塞モデルなどと比較し、梗塞領域、程度に安定した結果が得られるものである。平成20年度は霊長類脳梗塞片麻痺モデルの作成および麻痺の評価、動作解析を行った。吸入麻酔イソフルランを用い深麻酔下でマーモセットに光感受性色素ローズベンガルを静注し運動皮質に緑色の光線を照射し、血小板を励起することにより血管内微小血栓を生じさせ、照射部位に脳梗塞を作製、脳梗塞片麻痺モデルを作成した。梗塞作成後梗塞の対側片麻痺が認められた。上肢の脳梗塞片麻痺の粗大運動機能、巧緻運動機能、協調運動機能などを評価として長時間ビデオ撮影による記録を行い、動作解析ソフトにより動作解析を行った。梗塞作成後、患側上肢機能低下、粗大運動機能低下、協調運動機能低下を認め、次第に回復が認められ、8週間後にほぼ梗塞前の機能に回復が認められた。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2004年度			
2005年度			
2006年度			
2007年度	6,400,000	1,920,000	8,320,000
2008年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
総計	10,700,000	3,210,000	13,910,000

研究分野：リハビリテーション医学

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：マーモセット、脳梗塞、光感受性、機能回復、動作解析

## 1. 研究開始当初の背景

脳卒中などの中枢神経障害の回復に関するメカニズムとして、病巣の改善のみでなく中枢神経の可塑性が大きな役割を果たしていることが明らかにされてきた。Kaasらは脳の大脳皮質損傷後残存している皮質の機能再構築により失った機能を獲得していることを報告した(Annu Rev Neurosci 14:137-67,1991)。Nudoらは猿の大脳皮質運動野損傷による麻痺が、麻痺した手指運動の反復により運動野における手指支配領域の拡大を伴って回復することを示している(Science 272:1791-4,1996)。池田らは、脊髄損傷モデルを用い、大脳運動皮質の転写因子活性が受傷直後から生じていることを報告した(Brain Res 792:164-7)。また、池田らは、ラット脳梗塞片麻痺モデルを作製し、機能回復過程を検討し、神経栄養因子 GDNF が関与していることを報告した。(Int. J. Neurosci. in press)しかし、ラットは中枢神経機能回復過程が人間と大きく異なる。Feeneyらによる研究(Science 217,27,1982)、池田らの研究(Int. J. Neurosci. in press)によるとラットに脳梗塞を作製すると平地歩行などの単純動作の障害はほとんど認められず、細い棒の上を歩行させたときの後足を滑らせる回数などにより評価すると梗塞直後は脚を棒に挙げるができないが2週間程度でコントロール群レベルに回復してしまうことが解っている。臨床リハビリテーションにおいて、人間の脳梗塞回復では数ヶ月の期間を要し、麻痺が残存するケースも多く、後遺症が問題となっている。このため、ラットによる基礎的な研究に加え、より人間に近い霊長類における脳梗塞片麻痺の機能回復、リハビリテーション、神経栄養物質に関する研究が重要であると考えられるが、そのような研究はまだ行われていない。

## 2. 研究の目的

本研究は人間に近い霊長類における中枢神経障害の回復過程を明らかにし、脳卒中や脊髄損傷などの中枢神経障害の機能回復、リハビリテーションの効率化を計り、臨床リハビリテーションにおける機能回復を促進し、後遺障害を減少させることにより QOL の改善、介護量の減少を促すものである。

## 3. 研究の方法

コモンマーモセット メス、体重 300 g ~ 400 g を用いた。

術前評価

照射前に 24 時間のビデオ撮影を行い、餌の摂食時に主に使用している上肢を確認し対側大脳半球を優位半球とした。

脳梗塞作成

イソフルレン吸入麻酔下に頭皮を剥離し、経頭蓋的に光線を優位半球に照射しながら光感受性色素ローズベンガルを静注することにより血小板凝集を誘起し、脳血栓片麻痺モデルを作成した。

脳定位装置を用いて頭部を固定し、シリコンマスクにてイソフルレンを吸入させた。ローズベンガルを尾静脈より注入し、緑色光線を運動野に照射、脳梗塞を作成した。

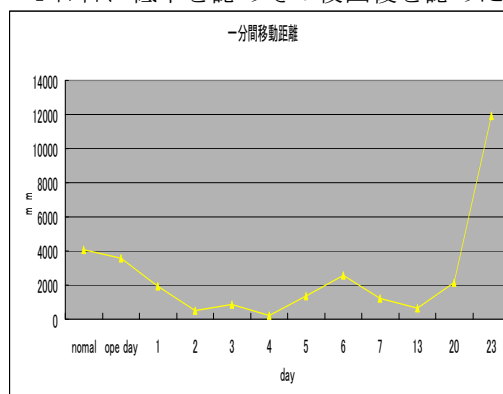
評価

ビデオ撮影にて対象の行動を連続的に観察した。摂食時間帯の動作解析にて運動量の評価を行い、麻痺側把持能力の評価も行った。動作解析には ditect 社製動作解析ソフト dipp-motion-pro を使用し、運動量の評価として、食事動作を含む一分間の最大速度、平均速度、移動距離を評価した。片麻痺の評価として、移動時に金網に滑らずにつかまることができるかどうかを評価し、また、食事動作時の使用上肢を評価した。

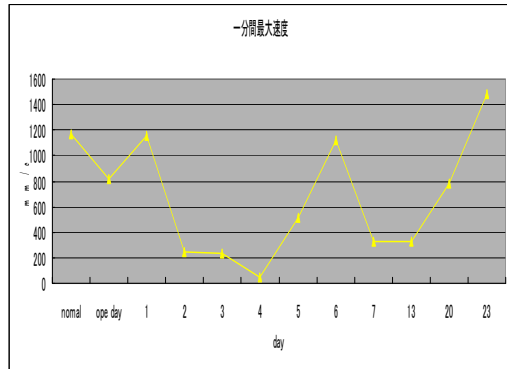
## 4. 研究成果

マーモセットの脳表面に照射領域梗塞が認められた。断面図でも梗塞領域が確認された。

食事動作を含む一分間の移動距離を評価した。マーモセットの活動性を反映しているものと思われた。いずれも梗塞作成直後より 2 ~ 4 日目に低下を認めその後回復を認めた。



食事動作を含む一分間の最大移動速度を示した。実態としては、飼育かごの休憩プレートから木の棒への飛び移り動作が反映されており、2~4日目が飛び移り困難であったことが示唆された。



食事動作を含む一分間の平均移動速度は、主に活動性と麻痺による移動能力の低下を反映しているものと思われ、回復に2~3週間程度かかっていた。移動時に金網につかまる右上肢の評価では、右上肢の障害は残存していた。

食事動作時の使用上肢の評価では、2~4日後までは麻痺側上肢を使用しようとしたが、うまく使用できず、判別不能部分は皿のミルクを直接なめている状態であった。3週間後右上肢の不十分ながら麻痺の改善を認めて以降も、両上肢を併用していた。

#### 食事動作経過

術前は活動性が高く動き回っており、ペレットを右手で把持していた。手術直後も右上肢を使用しているがうまく使用できず、しばらくミルクを直接口をつけて飲む期間があり、5~6日目より左上肢を使用しはじめた。3週間後には活動性も改善しており梗塞作成前のようにえさ箱に正対したまま左上肢を使用していた。8週間後にはほぼ梗塞作成前のレベルに回復した。

#### 結果まとめ

右上肢の把持能力低下、運動量の低下を認めた。梗塞作成直後から3日目までは右上肢を使用した摂食動作が見られるものの拙劣であり、6日目以降は左上肢を使用した摂食動作を認めた。6日目以後、運動量は徐々に改善し、23日後には発症前とほぼ変わらなくなったが、麻痺側把持能力低下と、摂食時の左上肢使用は残存した。

#### 考察

予備実験において、ラットに対する梗塞作成時と同様の150wの光源を使用したが、梗塞は形成されなかった。

このため今回350wの光源を使用し、梗塞を作成した。梗塞作成直後より3~4日目により活動性の低下を見せている。

食事動作において、3~4日後より左上肢を使用するようになってきている。今回訓練等の介入は行っておらず、自己学習により非麻痺側上肢の使用を獲得したものと思われる。

Freretら2により、内頸動脈塞栓による梗塞作成モデルが報告されている。術直後から両上肢の機能低下、3~4日後より健側上肢の機能改善を報告しており、今回の結果と矛盾しない。

今後非麻痺側上肢への拘束や、麻痺側上肢でしか取れない食餌の配置による訓練、評価等が可能と思われる。

#### 結語

霊長類を用いて、脳血栓片麻痺モデルを作成した。今後、介入による変化などを観察していきたい。

#### 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 1 件)

.Horinouchi K, Ikeda S, Harada K, Ohwatashi A, Kamikawa Y, Yoshida A, Nomoto Y, Etoh S, Kawahira K. Functional recovery and expression of GDNF seen in photochemically induced cerebral infarction. *Int J Neurosci* 2007;117:315-326. 査読あり

[学会発表] (計 1 件)

池田 聡  
シンポジウム  
ブレインサイエンスのトピックス  
第4回リハビリテーション科専門医学術集会  
平成20年12月6日 福岡市

[図書] (計 1 件)

S.Ikeda, Y.Kamikawa, K.Harada, A.Oowatashi, A.Yoshida, K.Horinouchi, K. Kawahira

Ch 8, Passive repetitive stretches activate the skeletal muscle and induce the expression of mRNA of transcription factors.

Frank Columbus Ed. *New Messenger RNA Research Communications*.

Nova Science Publishers, Inc. NY. 2007

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

池田 聡 (IKEDA SATOSHI)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号：00343369

### (2) 研究分担者

大渡 昭彦 (OOWATASHI AKIHIKO)

鹿児島大学・医学部・助教

研究者番号：30295282

吉田 輝 (YOSHIDA AKIRA)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号：40347109

川平 和美 (KAWAHIRA KAZUMI)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：20117493

上川 百合恵 (KAMIKAWA YURIE)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・医員

研究者番号：70418854

### (3) 研究協力者

原田 雄大 (HARADA KATSUHIRO)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・大学

院生