

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19913

研究課題名（和文）脳卒中後リハビリテーションによる回復メカニズムの回復時期縦断的理解

研究課題名（英文）Longitudinal changes of functional recovery in rat stroke model

研究代表者

中島 和希（NAKAJIMA, Waki）

横浜市立大学・医学研究科・特任講師

研究者番号：10737323

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）：本研究では、慢性期内包出血モデルの作製に成功し、慢性期リハビリテーション（リハビリ）後の運動機能回復能を検討した。慢性期リハビリ後の運動機能回復能には一定のばらつきが認められた。さらに、AMPA受容体を標識するPositron emission tomography (PET) probeの[11C]K-2を用いて、脳内AMPA受容体密度の変化を検討したところ、損傷側の運動野にAMPA受容体密度の高集積を認めた。また、運動機能回復能とAMPA受容体密度との間に相関関係も認められた。これらの結果は慢性期リハビリにおいてもAMPA受容体が重要な役割を果たしていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来効果が減弱すると言われている慢性期リハビリテーション（リハビリ）によって、運動機能回復が認められた場合、シナプスで機能的に活躍するAMPA受容体の密度が増加していた。この事実は、慢性期リハビリにおいてもAMPA受容体密度変化が重要な役割を果たしていると考えられる。今後、脳卒中慢性期への新規治療介入や新規治療法の開発の可能性を示唆するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, a model of chronic internal hemorrhage was successfully created and the ability of motor function recovery after chronic rehabilitation was examined. A variability was observed in the ability of motor function recovery after chronic rehabilitation. Furthermore, we examined changes in AMPA receptor density in the brain using [11C]K-2, a positron emission tomography (PET) probe that labels AMPA receptors. We found that AMPA receptor density was highly accumulated in the motor cortex on the injured side. And we found that a correlation between AMPA receptor density and the ability of motor functional recovery. These results suggest that AMPA receptors play an important role in chronic rehabilitation.

研究分野：生理学

キーワード：AMPA受容体 運動機能回復 PET 慢性期リハビリテーション

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1．研究開始当初の背景

脳卒中後リハビリテーション（リハビリ）は、早期からのリハビリ介入が定着し、急性期・回復期リハビリに重きを置かれているという社会的背景がある。学術的に見ても、動物実験において損傷後初期でのリハビリ介入の実験は多く存在し（玉越ら Behav Brain Res 2014、石田ら J Neurosci 2016）、リハビリが効果的な時期（臨界期）が存在すると報告されている（Murphyら Nat Rev Neurosci 2009）。一方、慢性期リハビリにおいても、一定の効果があることが示されているが（Mazzoleniら Am J Phys Med Rehabil 2013、Torres-Espinら Brain 2018）、回復期リハビリと慢性期リハビリの回復メカニズムを回復時期縦断的に明らかにした研究は散見されない。

2．研究の目的

本研究では、脳損傷慢性期リハビリの機能回復メカニズムを明らかにし、回復期リハビリと共通または非共通の機能回復メカニズムを回復時期縦断的に解明することを目的とする。

3．研究の方法

(1) 慢性期内包出血モデル動物の作製

ロングエバンスラットに前肢を用いて餌を把持する運動課題（リーチングタスク）を5日間かけて学習させ、学習成立個体において内包出血作製を行い、3か月間特定の処置は行わずに、通常飼育を行う。脳損傷3か月後にリハビリを行い、運動機能回復能を検討する。

(2) 慢性期リハビリ後の脳内 AMPA 受容体密度の検討

慢性期リハビリを実施した動物において、AMPA 受容体標識 PET probe を静脈内投与し、小動物用 PET カメラ（invision、シーメンス）にて60分間の撮像を行う。撮像された PET 画像と MRI 画像をフュージョンさせ、AMPA 受容体高集積部位を同定する。検出された AMPA 受容体高集積領域の PET 画像値（絶対値（%Standardized Uptake Value: %SUV）や左右比等）と運動機能回復能を検討する。

4．研究成果

本研究では、内包出血モデルの作製方法を検討した。既報を参考に、コラゲナーゼの濃度や投与量の検討を行い、内包出血モデルの最適化に成功した。また、本動物は損傷後3か月後も運動機能回復能を示さないことから、慢性期内包出血モデルの作製に成功した（図1）。

慢性期内包出血モデルラットを用いて、運動機能回復能と AMPA 受容体高発現部位及び発現量の相関解析を実施した。損傷3か月後から1か月間のリハビリ（5日/週）を行うと、運動機能回復能にバリエーションが認められた（図2左）。全個体において、特に損傷半球の運動関連領域（白矢印）や線条体（橙矢印）において AMPA 受容体高集積を認めた（図2右）。また、リハビリを行った1か月間での運動機能回復能が優れている個体ほど運動関連領域の AMPA 受容体高集積領域が損傷側に限局して

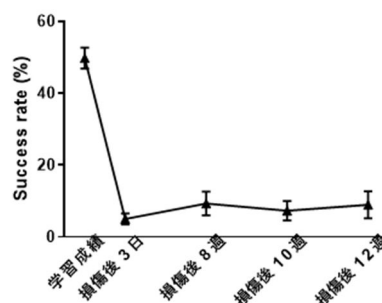


図1. 慢性内包出血モデルの成功率の推移

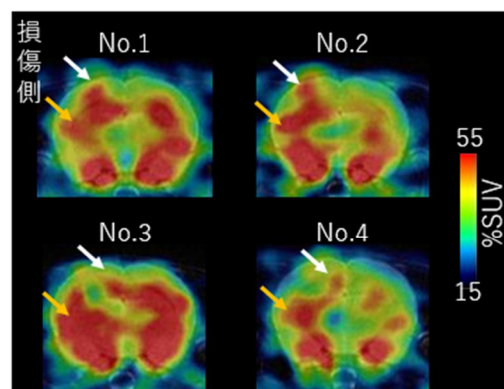
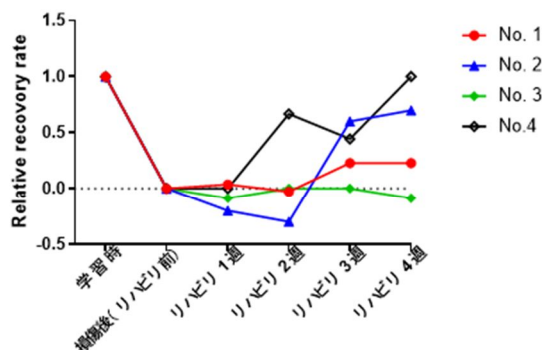


図2. 慢性期リハビリのRelative recovery rate（左）、AMPA-PET画像。AMPA高集積部位（運動関連領域（白矢印）線条体（橙矢印）、右）

増加する傾向にあった。

また、非損傷側に対する損傷側の AMPA 受容体発現比を検討してみると、背側線条体や運動関連領域においては運動回復能と正の相関を示した。一方、腹側線条体においては両者に負の相関を認めた。これらの統合的な理解として、良好な運動機能回復を示した個体では、非損傷側に比べて損傷側の AMPA 受容体密度が多くなっており、損傷側におけるシナプス伝達機能が強調されている可能性が示唆された（図 3）。既報においても、脳卒中患者におけるリハビリによる運動機能回復能と安静時機能的結合（安静時 fMRI）の変化の検討では、やはり運動関連領域の Lateralization index (LI)が増加していた（CH Park et al., Stroke. 2011）。しかし、LI の増加と運動機能回復能については言及されていなかった。今後さらに検討は必要であるが、脳卒中患者に対する生物学的知見として、また新規治療法の開発において重要な知見と考えられる。

これまでの研究成果等を 2 報の Review にまとめて報告した（日本基礎理学療法学雑誌 2021 年、細胞 2022 年）。

本研究では、慢性期内包出血モデルの作製に成功し、運動機能を評価した。運動機能回復能と AMPA 受容体密度との関連が示唆された。今後、回復期リハビリによる可塑性変化と慢性期リハビリによる可塑性変化を統合的に検討していく予定である。本研究は、日本学術振興会 科学研究費により遂行された研究であり、その寛大なご支援に深く感謝申し上げます。

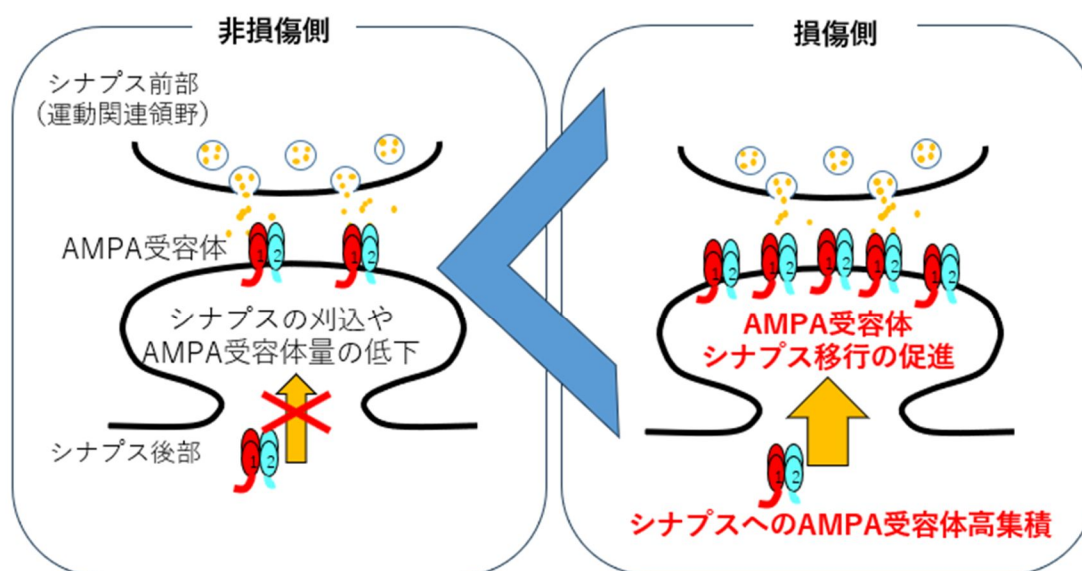


図3. 良好な運動機能回復を示す模式図

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 1件）

1. 著者名 中島和希、高橋琢哉	4. 巻 54
2. 論文標題 脳損傷後のリハビリテーション効果促進薬の開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 99-102
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

1. 著者名 中島 和希、高橋 琢哉	4. 巻 23
2. 論文標題 脳損傷後の機能回復を促進する新規薬剤の開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本基礎理学療法学雑誌	6. 最初と最後の頁 37～45
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.24780/jptf.23.1_37	査読の有無 無
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
---------	---------