

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H04048

研究課題名(和文)薬理的神経制御を用いた新たな脳卒中運動療法の開発に対する生体脳イメージングの応用

研究課題名(英文)Development of neurorehabilitation for stroke combined with pharmacological neuromodulation supported by in vivo bioluminescence

研究代表者

前島 洋(Maejima, Hiroshi)

北海道大学・保健科学研究院・教授

研究者番号：60314746

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,500,000円

研究成果の概要(和文)：脳卒中の機能回復に必須なBDNF発現についてLuc-Bdnf Tgマウスを用いた生体脳イメージングを実施し、運動誘発性BDNFの脳内発現動態を明示した。更に 5サブユニットを含みシナプス外に発現するGABAA受容体は中枢神経の興奮性に対して tonic inhibition作用を有す。脳卒中後のGABAトランスポーター障害等による興奮性の低下に対して 5サブユニット特異的阻害薬であるL-655,708の投与を併用した運動療法効果について脳出血モデルラットを対象に検証した。L-655,708は脳内BDNFの発現を増強し、運動療法とL-655,708投与の併用による相乗的な機能回復の促進を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中の回復期リハビリテーションにおいて、理学療法とりわけ運動療法による運動機能の再獲得が期待される。しかし、多くの脳卒中患者において重篤な機能障害が残存し、その後のQOLを著しく障害する。本研究は限られた治療機会において運動療法効果を最大限に促進するため、薬理的神経制御を併用した運動療法の有効性について脳卒中モデル動物を用いて検証し、その併用療法による相乗的な機能回復効果を示した。本研究の実験動物における成果は、従来の脳卒中リハビリテーションにおける運動療法に対するコンディショニングとしての薬理的神経制御の有効性を示す所見であり、今後、臨床応用が期待される基礎的研究成果である。

研究成果の概要(英文)：We assessed the BDNF expression in the brain based on in vivo bioluminescence using Bdnf-Luc mice and showed the dynamics of exercise-enhance BDNF expression in the brain. GABAA receptors including 5 subunit relate to tonic inhibition of neuronal excitability in the central nervous system. Stroke impairs GABA transporter and inhibits neuronal excitability. Expecting activity-dependent neuroplasticity, we verified the effects of exercise therapy combined with pharmacological inhibition of GABAA receptors including 5 subunit using L-655,708 on the recovery after hemorrhagic stroke. In model rats for intracerebral hemorrhage, pharmacological neuromodulation using L-655,708 increased the expression of BDNF, crucial factor for neuronal recovery. Combined therapy of exercise and L-655,708 ameliorated the sensorimotor impairment after stroke in a synergic manner.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：リハビリテーション 脳卒中 運動 ニューロモジュレーション 生体イメージング

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳卒中の回復期リハビリテーションにおいて、理学療法とりわけ運動療法による運動機能の再学習が期待される。限られた理学療法の治療機会において運動療法効果を最大限に促進するため、神経細胞の興奮性を制御する中枢性コンディショニングの併用が注目されている。中枢性コンディショニングとして神経細胞の「易興奮性」をもたらす経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) 等の物理的神経制御への高い関心に対して、薬理的神経制御については、高い臨床的可能性にも関わらずこれまで顧みられてこなかった。運動は脳由来神経栄養因子 (brain derived neurotrophic factor、BDNF) は神経細胞の生存、保護、分化、可塑性を惹起し、中枢神経系疾患の運動機能回復を促進する。BDNF は運動により神経細胞の活動に依存して発現増強される。BDNF が最大限に発現する神経細胞の可塑性に富んだ脳内環境を運動療法に対して提供することは機能回復に対する中枢性コンディショニングとして極めて有効であると期待された。中枢神経系における神経活動は、グルタミン酸受容体を中心とする興奮性シナプス後電位 (EPSP) と GABA 受容体による抑制性シナプス後電位 (IPSP) により調整される。脳卒中後の中枢神経系においては GABA トランスポーターの機能障害によりシナプス内外に貯留した GABA の作用もあり皮質神経細胞全体の興奮抑制が生じている (Clarkson AN、Nature、2010)。これに対して、活動依存的な可塑性を促すため神経活動が惹起しやすい「易興奮性」の導入を目的とする GABA 抑制性入力薬の阻害を用いた神経活動制御の導入が期待された。

### 2. 研究の目的

#### (1) ICH モデルラットを対象とする薬理的神経制御を併用した運動療法効果の検証

中枢神経抑制に作用する GABA<sub>A</sub> 受容体は後シナプスの phasic inhibition に作用するシナプス内 GABA<sub>A</sub> 受容体と tonic inhibition に作用するシナプス外 GABA<sub>A</sub> 受容体に区分される。シナプス内 GABA<sub>A</sub> 受容体は神経ネットワークのシナプス情報伝達に働くのに対して、シナプス外 GABA<sub>A</sub> 受容体は後シナプスの興奮抑制に作用し、神経ネットワーク全体の興奮性を定常的に抑制する (Glykys J、Neurophysiol 2006)。このため、bicuculline に代表するアンタゴニストは全ての GABA<sub>A</sub> 受容体を阻害するため、本来であれば神経ネットワークの可塑的再編に寄与するはずの介在ニューロンからの GABA 入力を受容するシナプス内 GABA<sub>A</sub> 受容体も阻害している。そこで、本研究では新たに開発された 5 サブユニットを含むシナプス外 GABA<sub>A</sub> 受容体に特異的に作用する阻害薬 L-655、708 を用いることにより (Clarkson AN、Nature 2010; He WE、Sci Rep 2019) より高い運動療法による機能回復効果の可能性について脳出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) モデルラットを対象に検証することが第一の目的である。

#### (2) 生体脳イメージングを用いた脳内 BDNF 発現動態の検証

従来の脳サンプルを対象とする生化学的、組織化学的検証における限界として、機能回復の素子となる脳内 BDNF 発現がリハビリテーションによりどのように発現修飾されるのかについて、一個体内で経時的に精査することは難しかった。そこで、本研究では BDNF の発現動態に対して生体脳イメージングを用いることにより 1 個体内において経時的に観察する方法を確立し、リハビリテーション介入が脳における BDNF 発現に与える効果について精査することが本研究の第二の目的である。

### 3. 研究の方法

#### (1) ICH モデルラットを対象とする薬理的神経制御を併用した運動療法効果の検証

ICH モデルラットに対する薬理的 5GABA<sub>A</sub> 受容体阻害と運動介入の併用効果について検証するため、雄性 Wistar ラットを、偽手術による手術侵襲のみを与える SHAM 群 (n = 8)、ICH 手術のみを行う ICH 群 (n = 8)、ICH 手術後に運動介入を行う ICH+EX 群 (n = 8)、ICH 手術後に L-655、708 投与を行う ICH+L6 群 (n = 8)、ICH 手術後に L-655、708 投与と運動介入を併用する ICH+L6EX 群 (n = 8) の 5 群に割り当てた。ICH 術では、血管基底膜破壊酵素のコラゲナーゼ溶液を左線条体・内包領域に微小投与した。L-655、708 は 0.5 mg/kg の用量で腹腔内投与し、ICH+L6EX 群への投与は運動介入の 10-15 分前に実施した。運動介入は、トレッドミルを用いて走行速度 12 m/min の中等度強度で、1 日 30 分間の運動介入を実施した。各介入は、脳出血後 1 週から 4 週までの計 3 週間とし、1 回/日、5 日/週の頻度で実施した。

ICH による片麻痺に伴う感覚運動機能の障害とその回復の行動評価の一つとして Tape removal task を実施した。麻痺前肢に貼付された Tape を剥がすまでの時間 (Latency to removal) を計測した。前肢の機能障害を有する場合、Latency to removal の値は大きくなる。

行動評価は ICH 術前、ICH 後 1 週経過時、2 週経過時、4 週経過時に経時的に追跡した。

介入後、全脳を採取し、計 6 枚の厚さ 2 mm 前額断脳スライスを作成し、出血損傷体積を算出した。更に前方から 2 枚目に位置する前額断スライス (bregma より 2.0 ~ 4.0 mm) から両側大脳皮質運動野を採取した。採取した大脳皮質運動野における脳由来神経栄養因子 (BDNF)、軸索発芽マーカー (GAP-43)、シナプスマーカー (Synaptophysin) の蛋白発現量を Western Blotting 法に基づき定量した。

## (2) 生体脳イメージングを用いた脳内 BDNF 発現動態の検証

C57BL/6-Tg (RP24-310A6-luc) 2MftymMfuku (BDNF-Luc マウス) は BDNF 遺伝子の翻訳開始点にルシフェラーゼ遺伝子が挿入された *Bdnf-Luc* 遺伝子を有した Tg マウスである (Fukuchi M, Mol Brain 2020)。BDNF 遺伝子プロモータの制御下でルシフェラーゼが発現するため、ルシフェラーゼ基質である Akalumine-HCl (TokeOni) を投与することにより脳内 BDNF 遺伝子発現に伴った発光を経皮的に検出することができる。この生体脳イメージングを用いることにより、運動介入が脳内 BDNF 発現に与える効果を同一個体で反復的かつ時間的精度を担保して in vivo 計測できることが期待される。

### 単回運動による運動誘発性脳内 BDNF 発現修飾の検証：

6-7 カ月齢雄性 *Bdnf-Luc* マウス 5 匹を対象に約 1 時間のトレッドミル運動 (6m/min 3 分、9m/min 3 分、12m/min 5 分、15m/min 50 分) を実施し、運動直後に発光基質 TokeOni を投与し、その後 24 時間の成体脳イメージングを実施した。計測は TokeOni 投与後、0, 1, 3, 6, 12, 24 時間経過時に実施した。クロスオーバーデザインに基づき計測日程間隔を設け、運動非実施 (安静) 後においても同上の生体脳イメージングを 24 時間実施した。大脳全体を含む region of interest (ROI) を設定し、発光レベルを算出した。

### 長期的な繰り返し運動による運動誘発性脳内 BDNF 発現修飾の検証：

長期的な繰り返し運動 (運動習慣) が運動誘発性脳内 BDNF 発現に与える影響を精査するため、8-9 週齢 10 匹の雄性 *Bdnf-Luc* マウスを対象に生体脳イメージングを 4 週間に渡り計測した。生体発光レベルは基質投与後に減衰すること、同日の基質投与により再現的な発光は障害されることが確認されている。このことから、発光検出精度を向上させるため、マウスを単回運動後 0-4 時間および 4-8 時間の時間帯にイメージングを実施する 2 群 (各群 n=5) に分けて 4 週間の経時的な生体脳イメージングを実施した。中等度運動強度に相当するトレッドミル運動 (10m/min、60 分) 実施後、各群の所定計測時間 4 時間における生体脳イメージングを実施した。計測時期として、運動介入前、単回運動後、2 週間の繰り返し運動後、4 週間の繰り返し運動後の生体発光を計測した。生体発光量の解析として、4 時間の発光量の総和、TokeOni 投与後 0, 15, 30, 45, 60, 120, 240 分後の時点における発光量を解析した。

## 4. 研究成果

### (1) ICH モデルラットを対象とする薬理的神経制御を併用した運動療法効果の検証

#### 運動および L-655,708 投与が脳出血後の機能回復に与える効果：

Tape removal task における両前肢の Latency to remove の経時変化に関する二元配置反復測定分散分析の結果、麻痺側前肢の Latency to remove に有意な交互作用および各要因の有意な主効果が認められた。一方、非麻痺側前肢においては有意な交互作用および主効果はいずれも認められなかった。麻痺肢における事後検定結果、ICH 後 1 週においては ICH 術を施行した 4 群は SHAM 群に比べて有意な機能低下を示したが、ICH 施行 4 群間の差は認められなかった。このことから ICH 術の再現性が確認された。ICH 4 週において、ICH 群、ICH+L6 群は SHAM 群と比較して有意な機能低下を示した。一方、ICH+Ex 群、ICH+L6EX 群は SHAM 群との有意差は示さなかった。更に ICH 施行 4 群の中でも ICH+L6EX 群のみが ICH 群と比較して有意な機能回復を認めた。即ち、L-655,708 投与と運動を併用した場合のみ ICH 後の有意な機能改善が認められた。

これらの結果から、本評価は脳出血モデルラットの麻痺側前肢の感覚運動機能障害を正確に検出でき、非介入群 (ICH 群) の機能障害は本実験の最後 (脳出血後 4 週目) まで持続したこと、介入前 (脳出血後 1 週目) の各群の機能障害は同等であったこと、運動あるいは L-655,708 投与による部分的な機能回復効果は認められるものの、その効果は限定的であること (ICH+EX 群および ICH+L6 群)、運動と L-655,708 投与の併用介入により相乗的かつ効果的に機能回復が促進すること (ICH+L6EX 群) がそれぞれ示された。従って、本研究の成果は L-655,708 投与による神経制御を併用した運動療法による脳卒中リハビリテーションの有効性を示す所見である。

#### 運動および L-655,708 投与が出血損傷体積に与える効果：

一元配置分散分析の結果、有意な主効果が認められ、事後検定の結果、ICH 術を施行した 4 群はいずれも損傷領域が確認された。一方、同 ICH 施行 4 群間の損傷体積に有意な群間差は認めら

れなかった。この結果は、本実験の全ての脳出血モデルラットは、出血による脳組織の病変を確実に有していたこと、各介入は出血損傷体積に影響を与えなかったことを示している。

#### 運動および L-655,708 投与が大脳皮質における蛋白発現に与える効果：

損傷側半球の大脳皮質運動野における BDNF, GAP-43, Synaptophysin の蛋白発現量について、一元配置分散分析の結果、BDNF 蛋白発現量のみ有意な主効果が認められた。事後検定の結果、ICH+L6 群および ICH+L6EX 群の BDNF 蛋白発現量は、他の 3 群と比較し有意に高値を示した。一方で GAP-43 および Synaptophysin 蛋白発現量に有意な群間差は認められなかった。同様の修飾所見は非損傷側大脳皮質においても確認された。以上の発現修飾は、脳出血後に L-655,708 投与をすることにより両側半球の大脳皮質運動野における BDNF 発現が増強されることを示しており、薬理的神経制御による可塑性促進因子の脳内発現の増強を惹起することを示している。

以上を総括すると、本研究の成果として、L-655,708 投与による 5 サブユニットを含む GABA<sub>A</sub> 受容体阻害に基づく神経制御は ICH 後の大脳皮質運動野における BDNF 発現を増強し、この神経制御を運動療法に併用することにより相乗的に機能回復を促進することが示された。脳卒中リハビリテーションにおける GABA<sub>A</sub> 受容体に対する薬理的神経制御を併用した運動療法への有効性と臨床応用の可能性が期待された。

#### (2) 生体脳イメージングを用いた脳内 BDNF 発現動態の検証

##### 単回運動による運動誘発性脳内 BDNF 発現修飾の検証：

単回運動後と安静後の生体発光を比較検討するため、安静時を基準とする運動後の発光量の 24 時間に渡る経時的な比較検討を行った。2 元配置反復測定分散分析の結果、有意な運動後 - 安静後間の主効果を認め、事後検定において運動後 1 時間、3 時間の時点において安静後と比較して有意な発光の増強を確認した。またその後も計測を続けた 24 時間の間を通して運動後の発光量の増強傾向が認められた。以上の所見から、脳内 BDNF は単回運動後の 1 ~ 3 時間に渡り発現が顕著に増強され、その後も 24 時間に渡り緩やかな発現増強傾向を示すことが確認された。本所見は生体内における運動誘発性脳内 BDNF 発現を計測した初めての報告であり、運動誘発性 BDNF 発現の発現動態を 1 個体内において経時的に追跡することによりその発現 time window を提示した初めての所見でもある。

##### 長期的な繰り返し運動による運動誘発性脳内 BDNF 発現修飾の検証：

運動後の単回運動後 0-4 時間および 4-8 時間の発光量の総和を検討したところ、0-4 時間では運動の繰り返しによる効果は認められない一方、4-8 時間においては単回運動後、2 週間に渡る繰り返し運動後の発光量は運動前と比較して有意の増強していた。計測時点ごとに精査しても、0-4 時間では運動の繰り返しによる発光への影響は認められず、4-8 時間において 2 元配置分散分析の結果、運動の繰り返しと計測時点を要因とする交互作用が認められた。事後検定の結果、運動前の発光量と比較したところ、単回運動後では発光量が増強する時点は基質 TokeOni 投与後の 2 時間に相当する運動後 6 時間であるのに対し、2 週間の繰り返し運動後において発光増強は TokeOni 投与直後に相当する運動後 4 時間に短縮していた。一方、4 週間の繰り返し運動後では、発光増強は TokeOni 投与後 8 時間まで遅延していた。以上の所見は、運動誘発性 BDNF 発現は運動後 4 時間以降に増強される、2 週間の繰り返しの運動により運動誘発性 BDNF 発現は加速される、4 週間の運動の繰り返しにより運動誘発性 BDNF 発現は遅延される、ことを示している。本研究成果は運動習慣が運動誘発性 BDNF 発現の time window に与える効果に関する 1 個体内における経時的な in vivo 所見として初めての報告であり、運動継続による脳内 BDNF 発現修飾を鑑みたりリハビリテーションにおける運動処方に対する基礎所見としての波及性を有している。

単回運動と繰り返し運動における生体イメージングの所見の比較より、年齢や運動耐性をはじめとする対象特性と運動強度等の運動処方の要因の組み合わせにより、脳内 BDNF 発現の増強、その time window を変化させることを示唆する所見である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 Ikegami R., Inoue T., Takamatsu Y., Nishio T., Fukuchi M., Haga S., Ozaki M., Maejima H.	4. 巻 in press
2. 論文標題 In vivo bioluminescence imaging revealed the change of the time window of BDNF expression in the brain elicited by a single bout of exercise following repeated exercise	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 137830
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2024.137830	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 -
1. 著者名 Takamatsu Y., Inoe T., Nishio T., Soma K., Kondo Y., Mishima T., Takamura H., Okamura M., Maejima H.	4. 巻 824
2. 論文標題 Potential effect of physical exercise on the downregulation of BDNF mRNA expression in rat hippocampus following intracerebral hemorrhage	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 137670
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2024.137670	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 -
1. 著者名 Inoue T., Ikegami R., Takamatsu Y., Fukuchi M., Haga S., Ozaki M., Maejima H.	4. 巻 799
2. 論文標題 Temporal dynamics of brain BDNF expression following a single bout of exercise: a bioluminescence imaging study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 137120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2023.137120	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 -
1. 著者名 Maejima H., Okamura M., Inoue T., Takamatsu Y., Nishio T., Liu Y.	4. 巻 1806
2. 論文標題 Epigenetic modifications in the motor cortex caused by exercise or pharmacological inhibition of histone deacetylases (HDACs) after intracerebral hemorrhage (ICH)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 148286
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brainres.2023.148286	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 -

1. 著者名 Okamura M., Inoue T. Takamatsu Y., Maejima H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Pharmacological inhibition of histone deacetylases ameliorates cognitive impairment after intracerebral hemorrhage with epigenetic alteration in the hippocampus	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease	6. 最初と最後の頁 107275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107275	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 -

1. 著者名 Inoue T., Takamatsu Y., Okamura M., Maejima H.	4. 巻 1767
2. 論文標題 Ipsilateral BDNF mRNA expression in the motor cortex positively correlates with motor function of the affected forelimb after intracerebral hemorrhage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 147536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2021.147536	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 -

1. 著者名 Inoue T., Takamatsu Y., Okamura M., Mani H., Hasegawa N., Maejima H.	4. 巻 42
2. 論文標題 Specific inhibition of 5 subunit-containing GABAA receptors enhances locomotor activity and neuronal activity in the motor cortex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 103-108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00429-021-02317-5	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 -

1. 著者名 Inoue T., Takamatsu Y., Nishio T., Soma K., Okamura M., Tohyama H., Maejima H.	4. 巻 766
2. 論文標題 Combined treatment with exercise and 5GABAAR inhibitor promotes motor function recovery after intracerebral hemorrhage	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 131344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2021.136344	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13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 井上 貴博, 池上遼, 高松 泰行, 福地 守, 芳賀 早苗, 尾崎 倫孝, 前島洋
2. 発表標題 単回運動による生体脳BDNF発現の経時的変化: in vivo発光イメージングを用いた検証
3. 学会等名 第28回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Maejima H., Ikagami R., Inoue T., Yakamatsu Y., Fukuchi M., Haga S., Ozaki M.
2. 発表標題 In vivo imaging of exercise-induced BDNF expression in the brain using Bdnf-Luc Tg mice
3. 学会等名 The Society for Neuroscience 51th Annual Meeting (Neuroscience 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Maejima H., Okamura M., Inoue T., Takamatsu Y.
2. 発表標題 Different epigenetic modifications between ipsilateral and contralateral motor cortex caused by exercise and pharmacological inhibition of histone deacetylases after intracerebral hemorrhage.
3. 学会等名 The 44st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高松 泰行, 相馬 希帆, 西尾 太一, 高村 巴菜, 三島 大雅, 井上 貴博, 前島 洋
2. 発表標題 脳出血およびその後の運動が海馬における脳由来神経栄養因子発現に与える影響
3. 学会等名 第27回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西尾 太一, 井上 貴博, 高松 泰行, 三島 大雅, 高村 巴菜, 相馬 希帆, 前島 洋
2. 発表標題 脳内出血後の運動は損傷側大脳皮質におけるヒストンアセチル化を増強する
3. 学会等名 第27回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Inoue T., Takamura H., Nishio T., Soma K., Takamatsu Y., Maejma H.
2. 発表標題 Temporal changes in GFAP gene expression in the motor cortex after intracerebral hemorrhage
3. 学会等名 The 44st Annual Meeting of the Japan Neurosciece Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Inoue T., Takamatsu Y., Nishio T., Soma K., Okamura M., Tohyama K., Maejma H.
2. 発表標題 Treadmill exercise concurrent with pharmacological inhibition of alpha5-GABAA receptor improves motor function and enhances spinal cord plasticity after intracerebral hemorrhage in rats.
3. 学会等名 The Society for Neuroscience 50th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上貴博, 高松泰行, 西尾太一, 前島 洋
2. 発表標題 運動と 5GABA受容体阻害薬の併用は脳出血後の脊髄TrkB遺伝子発現を促進する
3. 学会等名 第19回コ・メディカル形態機能学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上 貴博, 高松 泰行, 西尾 太一, 相馬 希帆, 岡村 未里, 遠山 晴一, 前島 洋
2. 発表標題 運動介入と 5GABA受容体阻害薬の投与が脳出血モデルラットの機能回復に与える影響
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西尾 太一, 三島 大雅, 相馬 希帆, 近藤 裕輝, 高村 巴菜, 井上 貴博, 岡村 未里, 高松 泰行, 前島 洋
2. 発表標題 脳出血モデルラットに対するトレッドミル運動は前肢運動協調性を改善する
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Inoue T., Takamatsu Y., Okamura M., Nani H., Maejima H.
2. 発表標題 Time course of motor impairments after intracerebral hemorrhage with internal capsule injury in rats.
3. 学会等名 The 42st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Inoue T. Takamatsu Y. Okamura H. Mani H. Hasegawa N. Maejima H.
2. 発表標題 Pharmacological neuromodulation reducing tonic inhibition of GABAA receptors upregulates neuronal activity in the motor cortex in rats.
3. 学会等名 11th World Congress for Neurorehabilitation (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Inoue T., Takamatsu Y., Okamura M., Maejima H.
2. 発表標題 Bdnf mRNA expression level in the ipsilateral motor cortex correlates with motor impairment of paralyzed forelimb after intracerebral hemorrhage in rats.
3. 学会等名 SfN Global Connectome, A Virtual Event (国際学会)
4. 発表年 2021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
研究分担者	真先 敏弘 (Masaki Toshihiro)  (00585028)	帝京科学大学・医学教育センター・教授  (33501)	
研究分担者	榊間 春利 (Sakakima Harutoshi)  (10325780)	鹿児島大学・歯学部医学系・教授  (17701)	
研究分担者	高松 泰行 (Takamatsu Yasuyuki)  (40802096)	北海道大学・保健科学研究所・助教  (10101)	
研究分担者	芳賀 早苗 (Haga Sanae)  (60706505)	北海道大学・保健科学研究所・特任講師  (10101)	
研究分担者	尾崎 倫孝 (Ozaki Michitaka)  (80256510)	北海道大学・保健科学研究所・教授  (10101)	

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
---------	---------