

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19453

研究課題名（和文）脳卒中運動麻痺に対する運動負荷を基盤とした脳内メカニズム解析

研究課題名（英文）The analysis of the brain connectivity based on the exercise load amount.

研究代表者

眞野 智生（Mano, Tomoo）

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：70778026

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：運動負荷量の増減が、脳血管障害患者の筋力・歩行機能・認知機能に影響があるか否かを調べた。運動負荷量を増やすことで筋力及び肺活量の改善を認めるが、ある一定の負荷量を超過すると、改善効果の増加は認めず、プラトーに達した。歩行機能においては、筋力や肺活量よりもプラトーに達する負荷量は大きかった。一方で、認知機能は運動負荷量を増やすことで一方向性の改善を示した。筋力・肺活量は活動行動連関に準じた改善と考えられたが、歩行機能は運動学習によるスキルの習得の影響が大きいものと考えられた。また、運動療法により認知機能も改善す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

脳血管障害後のリハビリテーション治療において、ある程度の運動負荷は必須であるが、筋力はプラトーに達しても、運動学習を行うことで歩行機能は改善する可能性がある。慢性期脳血管障害患者においてもリハビリテーションの継続は歩行再建を目指す可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We investigated whether increasing or decreasing the amount of exercise load affects muscle strength, walking function, and cognitive function in stroke patients. Increasing the amount of exercise load improves muscle strength and lung capacity, but once a certain load is exceeded, the improvement effect does not increase and plateaus. The load at which walking function plateaus was greater than that for muscle strength or lung capacity. Meanwhile, cognitive function showed unidirectional improvement as the amount of exercise load increased. It was thought that walking function was largely influenced by the increase in muscle strength and lung capacity associated with activity behavior correlation, as well as the acquisition of skills through motor learning.

研究分野：脳血管障害

キーワード：リハビリテーション 脳血管障害 運動負荷

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳血管障害は要介護の原因疾患の上位を占めており、神経障害の改善は社会的課題である。リハビリテーションの有用性は誰もが認めるところであるが、実はその詳細メカニズムは明確ではなく、実臨床におけるエビデンスも元に治療法として確立している。脳血管障害後のリハビリテーションによる機能回復は、神経の可塑的变化による新しい神経回路を形成し、残存した正常組織が働くこととされていた。しかし、今後のリハビリテーション医学がより社会的意義を深めるためには、より詳細なメカニズムの解明をし、精度の高いリハビリテーションが必要である。

脳血管障害後の片麻痺への運動療法の有効性は周知の事実であるが、その詳細なメカニズムは分かっておらず、最適化な負荷量も検討されていない。我々は、脳血管障害後に、運動高負荷群と運動低負荷群に分け、運動機能、歩行機能、認知機能などを評価した。MRI 画像にて生体中の神経線維の構造的変化を調べ、生体中の回復メカニズムを解析にした。運動負荷別の運動機能変化を探索するのみでなく、生体中の構造変化と生化学的変化及び代謝産物を解析する新規性の高い研究であり、未知の脳血管障害の回復メカニズムの解明が加速することが期待できる。

脳血管障害片麻痺への運動療法のメカニズムを示すことにより、脳血管障害に関わる医療従事者への運動療法の理解が深まることで、一般臨床応用への発展、普及が期待できる。麻痺患者の社会復帰を促進し、社会的公益性を産むものと考ええる。

最後に、本研究は運動療法の負荷を調査する以外にも、錐体路構造変化や代謝産物の同定を介して、脳血管障害のバイオマーカーの確立や分子標的治療としても発展する可能性があり、波及効果は大きいことも強調したい。

2. 研究の目的

脳血管障害への運動療法を高負荷、低負荷に分け、脳内変化を生体中のトラクトグラフィ解析により、脳神経可塑性を明らかにできる点が、独創的である。機能的評価のみでなく、同一個体内の錐体路の神経線維と生化学的な脳内代謝メカニズムの双方からアプローチすることで、未知の神経回路の解明にもつながる。

一方、運動負荷の優越性を検討することは、実臨床においても重要な情報である。高負荷と低負荷を同一試験内で比較した既存の研究はあるものの、運動機能のみの評価であり不十分であった。運動療法の介入と多方面からの身体機能評価、画像解析を組み合わせた研究であり、新規性は高い。

3. 研究の方法

脳血管障害モデルは、麻酔下に Wistar rat の内頸動脈を露出し nylon 糸を挿入、中大脳動脈を 6 時間のみ閉塞して、穿通枝領域の脳梗塞モデルを作製し、組織的に確認した。一部のモデルは、MRI の拡散テンソル画像のトラクトグラフィを撮像し、生体内の錐体路へのダメージ評価を試みた。また、エクソソームを使用した生化学的評価の準備を行った。また、運動療法の高負荷、低負荷はロタロットを改良し、運動プログラムを作成した。運動症状の改善効果を比較し、運動負荷の優越性を検証した。

また、臨床における脳血管障害患者を前向き及び後方視的に運動負荷量と運動機能及び歩行機能、認知機能の評価・調査し、その関連性を調べた。一部の患者では、Siemen's の 3 テスラ MRI にて実施し、ヒトにおける錐体路障害を可視化することを試みた。

4. 研究成果

運動負荷量の高低が、脳血管障害患者の筋力・歩行機能・認知機能に影響があるか否かを調べたところ、高負荷では、筋力及び肺活量の改善を認めるが、ある一定の負荷量を超過すると、改善効果の増加は認めず、プラトーに達することが分かった。低負荷も筋力及び肺活量の改善の改善を認めるが、その改善は緩徐であり、プラトーに達する時期は高負荷 30 日以上遅れていた。運動負荷量により、回復過程及び天井効果の発現時期が異なることが示された。歩行機能においては、筋力や肺活量よりもプラトーに達する負荷量は大きく、改善効果が長期にわたることが示された。活動行動連関に伴う筋力・肺活量の増加に加え、歩行機能は運動学習によるスキルの習得の

影響が大きいものと考えられた。一方で、認知機能は運動負荷量を上げることで一方向性の改善を示し、天井効果は認めなかった。運動療法による認知機能の改善効果は、効果は小さいものの、継続し続けることで、認知機能も改善し続けることが示され、脳血管障害における認知機能障害は高い可塑性をもっていることが示唆された。

なお、MRI のトラクトグラフィによる錐体路の運動線維の解析、エクソソームによる生化学的解析は現在も継続している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 0件）

1. 著者名 眞野智生 .	4. 巻 27
2. 論文標題 リハビリテーション医学を基盤としたEarly mobilization-高度急性期リハビリテーション医療への挑戦-	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 奈良県総合医セ医誌 .	6. 最初と最後の頁 11-16
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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 眞野智生 .
2. 発表標題 SPDCAサイクルを回し続ける神経変性疾患へのリハビリテーション治療 .
3. 学会等名 第7回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会 .（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 眞野智生 .
2. 発表標題 省察による自己研鑽－急性期病院のSEA事例検討－ .
3. 学会等名 第60回日本リハビリテーション医学会学術集会 .（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 眞野智生 .
2. 発表標題 非侵襲性脳刺激による治療最前線 中枢性運動障害 .
3. 学会等名 第4回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会 .（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 眞野智生.
2. 発表標題 反復経頭蓋磁気刺激の認知機能への可塑性誘導.
3. 学会等名 第11回日本脳血管・認知症学会総会.(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 眞野智生.
2. 発表標題 非侵襲性脳刺激を使用したニューロリハビリテーション.
3. 学会等名 第40回日本神経治療学会.(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 眞野智生.
2. 発表標題 外的刺激がもたらす神経可塑性.
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会.(招待講演)
4. 発表年 2022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
---------	---------