

研究テーマ：発達段階の違いが脊髄に鈍的外傷を受けた後の運動機能変化に与える影響	
研究代表者（職氏名）：助教 武本 秀徳	連絡先 (E-mail 等) : takemoto@pu-hiroshima. ac. jp
共同研究者（職氏名）：梶原博毅（広島県医師会・室長），加藤洋司（講師），小野武也（教授），沖貞明（教授），飛松好子（国立身体障害者リハビリテーションセンター・部長）	

## 【背景と目的】

一般に，中枢神経系（CNS）損傷後における神経機能の回復は，動物の発達段階が早いほど顕著であるとされる．機能の回復程度に差がみられる発達段階間の比較は，回復を促進または抑制するメカニズムを明らかとし，回復を促進する治療戦略の開発に寄与すると期待される．

CNS 損傷後において，神経学的に未完成な動物では，完成した動物ほどの運動機能障害は残さないことが示されている．（Weber and Stelzner, 1977; Rouiller et al., 1998; Rouiller et al., 1999）．だが CNS 損傷後に神経学的に未完成な動物，そして完成した動物のそれぞれが示す運動機能の変化は本質的に異なる（Kunkel-Bagden et al., 1992）．神経学的に未完成な動物における運動機能変化は，これまでなかった機能の獲得である発達に基づいている．神経学的に完成した動物が示す機能変化は，既にあった機能の再獲得である回復と表現される．従って，神経学的に未完成な動物，完成した動物それぞれが示す運動機能変化を同質のものとして比較することはできない．しかしながら，神経学的に完成した動物において，身体的な発達段階が CNS 損傷後における運動機能に影響を与えるのか十分には検討されていない．

CNS 損傷モデルの中で，脊髄損傷（SCI）モデルは障害後の機能変化を研究する上でいくつかの利点を持つ．その利点とは，脊髄は比較的容易に到達できる位置にあること，再現性の高い障害が容易に作成できること，障害の程度と機能障害の間に強い関連が認められることである（Weber and Stelzner, 1977; Basso et al. 1995）．圧迫のような鈍的外傷による SCI は，不全 SCI かつヒト SCI に似た実験モデルを提供する．本研究の目的は，神経学的に完成した動物において身体的な発達段階の違いが脊髄圧迫後の運動回復に差をもたらすのか調べることである．

## 【材料と方法】

4 および 12 週齢の Wistar 系雄性ラットを用いた．ラットの CNS（Lakke and Marani, 1991; Kaito et al.1993; Nagashima, 1994; Reh and Kalil, 1981）と運動機能（Weber and Stelzner, 1977; Brown et al. 2005）は 3 週齢までに完成する．従って，4 週齢ラットは神経学的に完成して早期の発達段階に，12 週齢ラットは神経学的に完成して長期間を経過した発達段階にある．

鈍的外傷による SCI は，各週齢ラットの T8 レベル胸椎を血管外科クリップにより圧迫（把持力 25 g，圧迫時間 60 秒）することで作成した．同時に，無傷の脊髄を持つ 4 および 12 週齢のラットを準備した．

実験開始後 42 日までの運動機能（歩行能力，斜面上における姿勢保持能力）を調べた．歩行能力は，Basso-Beattie-Bresnahan（BBB）score（Basso et al. 1995）にて点数化した．斜面上における姿勢保持能力は，inclined plane test（Rivlin and Tator, 1977）にて測定した．

運動機能テストの終了後，全てのラットから脊髄を摘出し，T8 レベルの胸髄から連続横断切片を作成した．切片に luxol fast blue 染色を施し顕微鏡画像を取得した後，画像から残された白質面積をコンピュータソフト（Image Pro Plus 6.1J, Media Cybernetics, 米国）により測定した．また，組織病理学的観察のため，luxol fast blue 染色が施された切片と近傍の切片に Kluver-Barrera 染色を施し光学顕微鏡観察した．

## 【結果と考察】

- (1) 脊髄圧迫は、4 および 12 週齢ラット双方の歩行能力、斜面上における姿勢保持能力を共に低下させたが、これらの運動能力はいずれの週齢でも経過と共に回復した。歩行能力は、4 週齢ラットの方がより早く回復した。しかし、週齢の違いは回復程度に差を生まなかった。斜面上での姿勢保持能力は、4 週齢ラットの方が回復に長期を要したが、より高い程度まで回復した。歩行は高い技能を要さないため、週齢間で経過に差はあっても回復程度に差は出なかったのだろう。他方、より難しいと思われる斜面上での姿勢保持について、12 週齢ラットは早く回復の限界に達したため、早い経過と低い回復程度を示したと考えられる。総合的には、歩行の回復程度は同じであっても、より難しいと思われる斜面上での姿勢保持で大きな回復を示した 4 週齢ラットの方が回復程度は大きいと言えるだろう。
- (2) 4 および 12 週齢ラットの間で、少なくとも一つの運動能力の回復程度について差が認められたのに、脊髄圧迫部横断面に残された白質の割合については差を認めなかった。週齢の等しい成熟ラットでは、SCI 後の運動機能は脊髄圧迫部横断面に残された白質面積に強く規定されることが多くの研究により示されている (Gale et al., 1985; Basso et al., 1995, 1996)。従って、脊髄圧迫を受けた 4 週齢ラットは、同じ障害を受けた 12 週齢ラットより高い神経可塑性を持つと言え、運動の回復メカニズムの理解や回復を促進する治療戦略の開発を行う上で有用なモデルとなる可能性ある。
- (3) 4 および 12 週齢ラットはともに、脊髄の圧迫部中央に大きな空洞が生じ、その周囲に白質が輪状に残されていた。この輪状に残された白質を下行する下行性伝導路が、脊髄圧迫後の運動回復を担っていると考えられる (Basso et al., 1996)。脊髄外縁の白質を下行する下行性伝導路としては、脳幹部より発する網様体脊髄路や縫線核脊髄路が知られる。これらの伝導路の可塑性変化を調べることで、脊髄圧迫を受けた 4 週齢ラットの高い神経可塑性が理解できると考えられ、現在分析中である。

## 【結論】

- (1) ラット脊髄の圧迫後における運動の回復程度は、少なくとも斜面上の姿勢保持能力について、神経学的に完成して早期の発達段階の方が神経学的に完成して長期経過した発達段階より大きい。
- (2) 運動の回復程度に差が見られたのに脊髄の損傷程度に差が見られなかったことから、神経学的に完成して早期の発達段階は神経学的に完成して長期経過した発達段階より高い神経可塑性を持つと言える。