OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Changes in Spinal Neural Circuit Plasticity in a Rat Sciatic Nerve Transection Model
Author(s)	小西, 克侑
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/107091
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	小西　克侑
論文題名 Title	Changes in Spinal Neural Circuit Plasticity in a Rat Sciatic Nerve Transection Model （ラット坐骨神経切断モデルにおける脊髄神経回路の可塑的変化）

論文内容の要旨

〔目　的(Objective)〕

末梢神経切断後の機能回復不良には、中枢神経回路の変化が関与する可能性がある。末梢神経損傷後の脊髄では、運動神経の細胞体萎縮や入力シナプスの減少が知られている一方、運動神経以外の神経回路の変化は明らかでない。中枢神経損傷後には、皮質脊髄路（CST）が側枝形成によって代償回路を形成する。また、コリン作動性介在神経（CIN）は、運動神経へのコリン作動性入力を介して運動出力を調節するが、末梢神経損傷後のCIN自体やCINへの入力の変化は検討されていない。そこで、CSTとCINを運動神経とともに評価対象とし、ラット坐骨神経切断（SNT）後2、4、6週における腰髄内の形態変化をSham群と比較した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

5週齢雌Wistarラット36匹をSham群（n=10）、SNT後2週群（n=7）、4週群（n=7）、6週群（n=12）に分けた。左坐骨神経を切断し、近位断端を結紮・反転して大腿二頭筋内に埋没した。灌流固定4週前に右運動皮質へbiotinylated dextran amineを注入してCSTを順行性標識し、固定1週前に坐骨神経へFluoro-Goldを注入して運動神経を逆行性標識した。L4–5腰髄横断切片にvesicular glutamate transporter 1（vGlut1）およびvesicular acetylcholine transporter（vAchT）を免疫染色した。共焦点顕微鏡画像を三次元再構成し、CSTでは後索内軸索数、灰白質への移行軸索数および灰白質内軸索体積を評価した。運動神経では細胞体体積・表面積と、細胞体周囲のvGlut1・vAchTシナプス入力数および入力密度を測定した。CINは中心管から損傷側400 μm以内を内側（0–100 μm）と外側（100–400 μm）に区分し、細胞数、細胞体長径・短径および各シナプス入力数を評価した。各動物3切片の平均値を用い、一元配置分散分析後にDunnett検定を行った。

CSTでは、灰白質内軸索体積、後索内軸索数および灰白質への移行軸索数のいずれにも、各SNT群とSham群との間に有意差を認めなかった。運動神経では、6週群で細胞体体積が29%、表面積が18%減少した。vGlut1シナプス入力数は2、4、6週群でそれぞれ82%、91%、93%減少し、vAchTシナプス入力数は27%、42%、39%減少した。表面積で補正した両シナプス入力密度も同様に減少した。中心管から400 μm以内のCIN全体では細胞数に有意差はなく、6週群で減少傾向を示した。vGlut1シナプス入力は2週群と6週群で増加し、4週群で増加傾向を示した。vAchTシナプス入力は2週群と4週群で増加し、変化は時点間で一様ではなかった。内側と外側に区分すると、局在によって異なる変化を認めた。外側CINでは細胞数に有意差を認めず、vGlut1シナプス入力は2、4、6週群でそれぞれ98%、68%、68%増加した。vAchTシナプス入力は2週群と4週群で増加傾向を示した。内側CINでは6週群で細胞数が44%減少し、vGlut1シナプス入力が107%増加した。vAchTシナプス入力に有意差を認めなかった。内側および外側CINの細胞体長径・短径は、いずれのSNT群でもSham群との差を認めなかった。

〔総　括(Conclusion)〕

CSTでは、損傷後6週まで腰髄における軸索数および軸索体積に変化を認めず、明らかな側枝形成は生じなかった。脊髄損傷と異なり、末梢神経損傷ではCST自体が直接損傷されないため、脊髄レベルのCST再編は生じにくい、または変化の検出にはより長期の観察を要する可能性がある。運動神経ではvGlut1・vAchTシナプス入力の減少と細胞体萎縮を認めた。これらは末梢神経切断後の運動神経に関する既報と整合しており、本SNTモデルが末梢神経損傷後の脊髄変化を評価するモデルとして妥当であることを支持する。CINでは、外側で損傷後早期から、内側で後期にvGlut1シナプス入力が増加し、局在と時期によって異なる形態学的可塑性変化を認めた。運動神経へのvGlut1シナプス入力が減少する一方でCINへの入力が増加したことは、感覚入力の再分配や介在神経を介する脊髄内回路の再編を反映した可能性がある。ただし、本研究は自然再生を生じないモデルによる形態学的検討であり、機能評価を行っていないため、観察された変化と運動機能との関係は明らかでない。また、若齢雌のみを使用したこと、解析を細胞体周囲に限定したこと、CINをvAchT標識と位置に基づいて内外側の分類したこと、感覚神経軸索を直接標識していないことも限界である。今後は、行動学的・電気生理学的評価、CINの細胞集団を識別できる細胞特異的遺伝子標識法および経シナプストレーサーを組み合わせ、機能的意義を検証する必要がある。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）	小西 克侑		
論文審査担当者	（職）	氏名	
	主査 大阪大学教授	岡田誠司	署名
	副査 大阪大学教授	妻木範行	署名
	副査 大阪大学教授	山下俊英	署名

論文審査の結果の要旨

末梢神経を切断すると、神経を修復しても十分な運動機能が戻らないことがある。本研究は、その原因として脊髄内の神経回路にも変化が生じる可能性に着目した。ラットの坐骨神経を切断し、損傷後2、4、6週に、運動神経、脳から脊髄へ運動指令を伝える皮質脊髄路、運動神経の働きを調節するコリン作動性介在神経を、神経標識、免疫染色および三次元画像解析により評価した。その結果、皮質脊髄路の軸索には6週まで明らかな変化を認めなかった。一方、運動神経では細胞体の萎縮と入力シナプスの減少を認め、介在神経では局在と損傷後時期によって異なる感覚性シナプス入力の増加を認めた。これらの所見は、末梢神経損傷後に介在神経を含む脊髄内回路が形態学的に再編される可能性を示す。本研究は、末梢神経損傷後の機能回復不良を中枢神経回路に生じる変化の観点から検討し、末梢神経損傷後の脊髄内の神経回路の変化を包括的に評価することで、これまで明らかでなかった介在神経の局在に応じた変化を示した点で意義があり、本論文は博士（医学）の学位授与に値する。