

Title	Bilateral movement training promotes axonal remodeling of the corticospinal tract and recovery of motor function following traumatic brain injury in mice
Author(s)	Nakagawa, H
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/26297
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

〔論文題名：Thesis Title〕

Bilateral movement training promotes axonal remodeling of the corticospinal tract and recovery of motor function following traumatic brain injury in mice

(マウス脳損傷後の協調的トレーニングは皮質脊髄路の代償性神経回路網形成を促進させ機能回復に寄与する)

専攻名 : 生体生理医学専攻
Division

学位申請者 : 中川 浩
Name

〔目的(Purpose)〕

梗塞や損傷などの脳障害は、細胞の死、脱落により神経回路網を破綻させ身体機能の低下を招く。しかし、脳損傷後のリハビリテーションによって一定の機能回復がみられることがある。げっ歯類モデルでは、脳損傷後にリーチ動作を反復訓練することによって、大脳皮質のシナプス可塑性および神経樹状突起の形態学的変化による神経回路の再構成が起こることが知られており、これらが機能回復の一要因として考えられている。しかし、実際の脳卒中患者では、リーチ動作訓練単独では機能回復がみられないことから、この回復メカニズムを脳損傷患者に適応させるには限界がある。我々は以前一側脳損傷後にみられる運動麻痺の新たな機能回復機序として、傷害から逃れた皮質脊髄路が新たに軸索枝を伸長・分岐させ代償性の神経回路網を形成することを明らかにしている。しかし、脳損傷後のようなリハビリテーションがこの回路網形成を促進させるのかについては未だ明らかにされていない。そこで本研究では、脳損傷後のリハビリテーションの違いによる皮質脊髄回路網の変化や機能回復を解析することで、代償性神経回路網の促進と機能回復に効果的なリハビリテーションを明らかにすることを目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

8週齢C57BL/6Jマウスを用い、深麻酔下にてインパクトを用いて、一側大脳皮質の運動野領域に直径3mmの損傷を加える脳損傷モデルを作成した。リハビリテーションには、患側前肢のみを使用する単一的なリーチ動作訓練（リーチ群）と両前肢を使用する協調的トレーニング（Rotarod群）を用い、両訓練とも脳損傷後5日目より4週間行った。行動学的解析には、前肢機能の評価であるStaircase test, Ladder walk test, Capellini handling testを用いた。また、トレーニングと同じ動作能力の回復についても検討した。皮質脊髄路は、順行性トレーサーであるBiotinylated dextran amine (BDA)を、非損傷側の皮質感覚運動野へ注入して可視化した。神経回路網の評価は、BDAによってラベルした皮質脊髄路の軸索枝が、脊髄内（頸髄領域：C4-C7）で正中線を越え傷害側へ伸長・分岐した数をカウントした。その結果、Staircase test, Capellini handling testでは、脳損傷+Rotarod群は脳損傷群に比べ機能回復が促進された。Ladder walk testでは、脳損傷+Rotarod群は、脳損傷群と脳損傷+リーチ群に比べ有意な機能回復がみられた。しかし、脳損傷+リーチ群では同じ動作能力の回復のみに制限された。非損傷側皮質脊髄路からの軸索枝の伸長・分岐は、C4-C7の各髄節において、脳損傷を加えるのみでもその数の増加がみられた。脳損傷+Rotarod群では、非脳損傷群、脳損傷群、脳損傷+リーチ群に比べて有意に増加していた。脳損傷群と脳損傷+リーチ群には、差はみられなかった。次に各群の脊髄内神経活動をc-Fos免疫染色法を用いて解析した（損傷後12日目、訓練開始後7日目）。その結果、脳損傷+Rotarod群は脳損傷群、脳損傷+リーチ群に比べ脊髄VII・VIII・X層のc-Fos陽性細胞の増加がみられた。さらにこの神経活動の増加は、神経回路網形成前に必要な現象なのか、それとも神経回路網が形成されたことで増加したものなのかについても検討した。その結果、損傷後12日目では十分な神経回路網形成は見られず、回路網形成前に起こることが示された。

〔総括(Conclusion)〕

脳損傷後の機能低下を代償するために、頸髄領域の非傷害側皮質脊髄路が頸髄において傷害側へ軸索枝を伸長・分岐させることが考えられた。そこに、両前肢の協調的トレーニングを介入させることによって、傷害側への神経軸索枝の伸長・分岐を促進させ、前肢機能を回復させることが示唆された。しかし、患側前肢のみの単一的なリーチ訓練では、神経回路網の変化や前肢機能の回復は制限された。これらの結果から、脳損傷後の代償性神経回路網形成の促進による機能回復には、両前肢の協調的なリハビリテーションが効果的であることが示された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 中川 浩	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 山下 俊英
	副 査 大阪大学教授 北澤 茂
	副 査 大阪大学教授 島田 昌一

論文審査の結果の要旨

脳損傷をはじめとする中枢神経障害では、神経の細胞死や軸索損傷により四肢の麻痺や運動機能障害を引き起こす。しかし、脳損傷後のリハビリテーションによって一定の機能回復がみられることがある。齧歯類モデルでは、脳損傷後にリーチ動作を反復訓練することによって、シナプスの可塑性および神経樹状突起の形態学的変化による神経回路の再構成が起こることが知られており、これらが機能回復の一要因として考えられている。しかし、実際の脳卒中患者では、リーチ動作訓練単独では機能回復がほとんどみられないことから、この回復メカニズムを脳損傷患者に適応させるには限界がある。運動麻痺の新たな機能回復機序として、傷害から逃れた皮質脊髄路が新たに軸索枝を伸長・分岐させ神経回路網を形成することが知られているが、脳損傷後、どのようなリハビリテーションがこの回路網形成を促進させるのかについては未だ明らかにされていない。そこで、本研究は、脳損傷後のリハビリテーションの違いによる神経回路網の変化や機能回復を解析することで、神経可塑性の促進と機能回復に効果的なリハビリテーションを明らかにすることを目的としたものである。

動物は8週齢C57BL/6Jマウスを用いた。深麻酔下にてインパクトを用いて、一側大脳皮質の運動野領域に直径3mmの損傷を加える脳損傷モデルを作成した。リハビリテーションには、障害側のみを使用する単一的なリーチ動作訓練（リーチ群）と両前肢を使用する協調的トレーニング（Rotarod群）を用い、両訓練とも脳損傷後5日目より4週間行った。前肢運動機能の評価には、staircase、ladder walk、capellini handling testsを用いた。皮質脊髄路は、順行性トレーサーであるBiotinylated dextran amine (BDA)を、非損傷側の脳皮質感覚運動野へ注入して可視化した。神経回路網の評価は、BDAによってラベルした皮質脊髄路の軸索枝が、脊髄内（頸髄領域：C4-C7）で対側へ伸長・分岐した数をカウントした。さらに、脊髄内神経活動量変化をc-Fos免疫染色法により確認した。

その結果

- 1) 成体中枢神経においても、運動機能回復につながる神経可塑性を有していることが明らかとなった。
- 2) 脳損傷後の両前肢協調的トレーニングでは、運動機能の回復が促進されたが、リーチ動作訓練単独では制限された。
- 3) 脳損傷後の両前肢協調的トレーニングは、脊髄介在ニューロンの神経活動を促進させることが明らかとなった。
- 4) 脳損傷後の両前肢協調的トレーニングは、代償性神経回路網形成による運動機能回復の促進に有用であることが示された。

以上より、本研究は、脳損傷後におこる皮質脊髄路の代償性神経回路網形成が運動機能回復に寄与することを示し、さらにリハビリテーションの違いによって、神経回路網変化と運動機能の回復メカニズムの違いがあることを明らかにしたものである。

上記より、本研究は学位論文に値するものとする。