

脱神経期間に着目した末梢神経損傷後の運動介入の効果に関する研究

埼玉県立大学大学院 保健医療福祉学研究科 博士論文

指導教員：金村尚彦教授 副指導教員：田中健一教授 今北英高教授

2023年3月 学籍番号 2291004 峯岸雄基

末梢神経は中枢神経系とは異なり、損傷後に旺盛な神経再生が生じることは広く知られているが、運動機能が完全に回復することは稀である。特に四肢近位部の神経損傷後は、一般的に転帰不良であり、運動機能障害が長期的に残存する。末梢神経再生に対する理学療法研究は古くから行われてきたが、末梢神経の再生促進を目的として臨床応用されているものは未だ存在しない。臨床場面における末梢神経損傷後の理学療法介入は、二次的障害予防のための関節可動域運動や装具作製、電気刺激などが治療の中心となっている。本邦における末梢神経障害の患者数は推定 1000 万人にのぼるとされ、末梢神経損傷者に対する効果的な理学療法戦略の確立が求められている。

末梢神経損傷後の神経学的変化として、Seddon 分類における Axonotmesis や Neurotmesis が生じると、損傷部位より遠位の軸索や髄鞘では Waller 変性が生じ、支配領域にある骨格筋は脱神経状態となる。損傷軸索は旺盛な再生能を有するものの、神経筋接合部 (Neuromuscular junction: NMJ) における再神経支配の割合の低下や伝達不全が生じ、神経と筋における接続性が運動機能回復を阻害する要因の一つとなる。また、損傷部位より近位に位置する脊髄神経回路においては、運動ニューロンと近位樹状突起に投射している神経終末を引き剥がす現象である Synaptic stripping が生じ、筋紡錘から運動ニューロンへ投射する一次求心性ニューロン終末は、神経と筋の再接続が得られた後でさえ引き剥がされたままとなる。この一次求心性ニューロンの撤退も、運動機能回復の低下に大きく関与している。

齧歯類を用いた基礎研究において、末梢神経損傷後の機能回復を促進するために神経活動依存的治療が広く使用されてきた。その中でも運動療法として、トレッドミル運動の効果は諸家により報告され、適度な負荷量 (低負荷から中負荷の運動強度) で適切な時期 (神経損傷後早期) から運動介入をすることが、神経再生や機能的回復に有効であることは明らかとなっている。末梢神経損傷後に運動機能障害が残存する要因として、再生軸索が標的器官に到達するまでの脱神経期間の長さが、神経損傷後の

運動機能回復を規定する重要な要因と考えられている。しかし、運動開始までの脱神経期間の長さの違いが運動機能回復に及ぼす影響を比較検討した報告はない。

本研究の仮説として、坐骨神経圧挫モデルに対するトレッドミル運動の効果として、運動開始までの脱神経期間の長さの違いが損傷後の運動機能回復に大きく影響し、その差異には損傷部位より末梢に位置する NMJ の接続性と、中枢に位置する脊髄神経回路の可塑的变化が大きく関与するのではないかと設定した。本研究では、脱神経期間の異なる坐骨神経圧挫モデルを作製し、運動開始までの脱神経期間の長さの違いが運動機能回復に及ぼす影響を、NMJ における再神経支配と脊髄神経回路の組織学的連結性との関係性とともを検証した（研究Ⅰ）。また、運動介入により運動機能回復が促進する要因を明らかにするために、電気生理学解析や分子生物学的解析を用いて検証した（研究Ⅱ）。

研究Ⅰの結果として、坐骨神経軸索断裂後は、運動開始までの脱神経期間の長さにかかわらず、運動介入は運動機能回復を促進した。研究Ⅱの結果として、運動開始までの脱神経期間の長さにかかわらず、運動介入は NMJ の再神経支配を促進した。また、運動介入は運動終板の形態学的変化を抑制し、神経筋伝達効率を改善することで運動機能回復の促進に寄与した。運動ニューロンと一次求心性ニューロンとの再接続に関しては、運動開始までの脱神経期間が短い場合はシナプス被覆率が増加したが、運動開始までの脱神経期間を延長した場合、運動の有無に関わらず減少したままであった。以上のことから、運動開始までの脱神経期間が短い場合、損傷部位より末梢に位置する NMJ の機能的回復と中枢に位置する脊髄神経回路の可塑的变化が互いに関連して、運動機能回復の促進に寄与した。一方、運動開始までの脱神経期間が長い場合、一次求心性ニューロンは運動ニューロンから撤退したままであり、損傷部位より末梢に位置する NMJ の機能的回復が運動機能回復の促進に寄与した。

本研究の最も重要な新規性は、末梢神経軸索断裂後の脱神経期間の長さにより、損傷部位より末梢に位置する NMJ と中枢に位置する脊髄神経回路では、Therapeutic time window（疾患に対する治療法が限られた時間内で有効な場合のその許容時間）がそれぞれ異なることを示した点である。そのため、運動開始までの脱神経期間の長さに応じて、理学療法戦略を決定することが末梢神経損傷後の運動機能回復を促進するために重要である。また、本研究結果は、予後不良要因である罹病期間や手術待機時間の長い術後患者に対して、運動介入（リハビリテーション介入）により機能回復を促

進し得る可能性を有している。したがって、本研究結果により、末梢神経損傷者に対する理学療法戦略の構築に向けた、運動療法の有効性の意義確立の一助となる基礎的データを提供できると考える。