

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K10726

研究課題名(和文) 糖尿病性錐体路障害に対応する新しい糖尿病運動療法の開発

研究課題名(英文) Novel exercise therapy for corticospinal tract disorders in diabetes

研究代表者

村松 憲 (Muramatsu, Ken)

杏林大学・保健学部・准教授

研究者番号：00531485

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はモデル動物を対象に糖尿病によって生じる皮質脊髄路障害と運動野面積の減少の病態を明らかにし、それによって生じた機能障害の改善を期待できる運動療法を探ることを目的とした。その結果、糖尿病モデル動物の皮質脊髄路軸索には髄鞘の菲薄化と軸索萎縮が生じ、大脳から脊髄への運動指令伝達が滞ることによって、運動野面積が減少することが明らかになった。また、有酸素運動と運動学習を伴う複雑な全身運動(スキル運動)を実施すると、スキル運動を行なった場合にだけ運動野面積が回復することがわかった。以上の結果から、糖尿病に起因する皮質脊髄路障害による機能障害改善にはスキル運動が有効である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果は糖尿病モデル動物における後肢領域を中心とする大脳皮質運動野面積の減少が、腰仙髄に投射する皮質脊髄路の伝導障害によって生じていることを初めて明らかにするものであり、骨格筋などの末梢組織の異常という視点から語られがちであった糖尿病患者の運動障害について「中枢神経系の異常」という新しい視点を与えるものである。さらに、糖尿病による運動系の異常に起因する運動障害を改善する運動療法を検討したところ、通常、糖尿病運動療法として実施されることのないスキル運動が有効であるということを示し、スキル運動が新しい糖尿病運動療法になり得る可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：In our recent study in a type 1 diabetes rat model, we observed that diabetes disrupts the function of the motor cortex. In the present study, we investigated functional and morphological alterations in the corticospinal tract axons in a diabetic animal. Additionally, we investigated the effects of two types of exercise training (complex motor skills and aerobic training) on the motor cortex. We observed decreased conduction velocities and reduction in the size of the corticospinal axons and in the thickness of the myelin sheath, all of which are implicated as contributors to motor cortex dysfunction in diabetic rats. Interestingly, we observed that complex motor skills training improved cortical motor function in diabetic animals, which may be attributable to activation of alternative descending pathways (other than the corticospinal tracts).

研究分野：神経科学

キーワード：糖尿病 皮質脊髄路 運動野 運動療法

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者、特に糖尿病性神経障害を発症した者には下肢筋力の低下やバランス障害を中心とした運動障害が生じることが知られている。その原因として糖尿病性神経障害による除神経や筋内への非収縮性要素の増加などといった末梢組織の異常が想定されているが、中枢神経系については血液脳関門によって高血糖の影響が相対的に少ないため、運動障害の原因とはならないと考えられていた。しかし、近年我々は1型糖尿病モデル動物を対象に随意運動の制御に関わる中枢神経系に対する糖尿病の影響を調べ、大脳皮質運動野の後肢領域を中心に運動野面積の減少が生じること、運動野肢領域に起始し、腰仙髄に投射する皮質脊髄路軸索の一部に伝導障害が生じることを報告し、中枢神経系の異常もまた糖尿病に起因する運動障害に関わる可能性を示したり。しかし、皮質脊髄路軸索の機能障害の原因や中枢神経系の異常によって生じる運動障害を改善するリハビリテーションに関しては不明なままであった。

## 2. 研究の目的

本研究は下記の2点について明らかにすることを目的に行った。第一に先行研究において糖尿病モデル動物に観察される大脳皮質運動野の面積減少は皮質脊髄路線維の機能異常によるものと推察したが、その詳細は不明であったため、電気生理学的解析および形態学的解析を行い皮質脊髄路線維に生じている変化を明らかにしようとするものである。第二に前述した糖尿病モデル動物に生じる運動野や皮質脊髄路の異常によって生じる各種運動障害を改善する運動療法を明らかにし、新しいリハビリテーションの開発に繋げようとするものである。

## 3. 研究の方法

### 3-1. 糖尿病モデルラットの皮質脊髄路の機能および形態の変化

実験にはストレプトゾトシンを投与し1型糖尿病を発症し23週間が経過したラット(以下、23WD)と同週齢の健常なラット(23WC)を用いた。齧歯類の皮質脊髄路が局在する脊髄の後索底部にタングステン微小電極を刺入して電気刺激し、逆行性に発火する皮質脊髄路細胞のフィールド電位を大脳皮質運動野から記録し、伝導速度を計測した。ついで、脊髄を摘出し、エポキシ包埋後、横断切片を作成して電子顕微鏡を用いて皮質脊髄路軸索および髄鞘の形態を観察した。

### 3-2. 糖尿病性皮質脊髄路障害に有効な運動療法の検索

実験には前述した方法で糖尿病を発症させたラットと同週齢の健常ラットを使用した。糖尿病ラットは病期21週間の時点で通常の飼育を継続するSED-DM群、トレッドミルを用いた有酸素運動を行うAT-DM群、運動学習を伴う複雑な全身運動(スキル運動)を行うST-DM群に分類し、2週間の運動療法を行った。また、握力計測、ローターロッド試験などの行動解析を行い、運動療法前後での運動機能の変化を調べた。運動療法終了後、下記の2つの解析を行った。

#### 3-2-1. 運動野のマッピング

ケタミン麻酔下で維持したラットの大脳皮質運動野の第V層にタングステン微小電極を刺入し、皮質脊髄路細胞を電気刺激して誘発される身体運動を観察した。電気刺激はコンピューターを用いて十字縫合から前後4mm、外側1-3mmの範囲を500 $\mu$ m毎に刺激し、各刺激点において誘発される身体運動から大脳皮質運動野の身体部位再現を確認した。

#### 3-2-2. 運動野の電気刺激によって誘発される筋電図と伝導路切断の影響

ケタミン麻酔下で維持したラットの大脳皮質運動野と脊髄を露出させ、前脛骨筋に筋電図記録用のワイヤー電極を設置する。運動野については前述した方法でマッピングを行い、前脛骨筋に最も振幅の大きな誘発筋電図が記録できる刺激点を同定して、そこに刺激電極を固定した。次いで、脊髄の後索底部(齧歯類の皮質脊髄路が局在する)を切断し、誘発筋電図の変化を観察した。DM-ST群ではこれに続いて脊髄の側索も切断して、誘発電位の変化を観察した。

## 4. 研究成果

### 4-1. 皮質脊髄路線維の伝導速度低下と組織学的変化

電気生理学的解析を行った結果、23WDの運動野後肢領域に起始し、腰仙髄に投射する皮質脊髄路線維の伝導速度は頸髄レベルまでは正常な値が保たれているものの、腰髄付近では伝導速度が低下していた(図1)。形態学的解析結果は伝導速度の変化とよく合致した所見を示し、皮質脊髄路線維は全長に渡って萎縮し、腰髄レベルではこれに加えて髄鞘の菲薄化が広く認められ、一部の線維では脱髄や軸索変性を認めた(図2)<sup>2)</sup>。以上の結果から、糖尿病による皮質脊

髄路の異常は軸索萎縮と髄鞘の菲薄化による興奮伝導の遅延などの機能障害が主因であることがわかった。

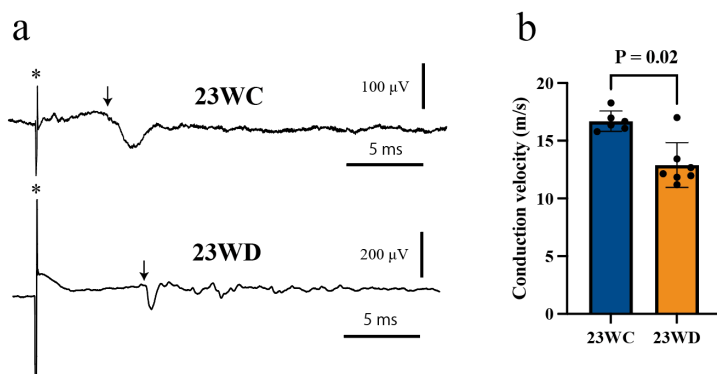


図1. 腰髄刺激によって計測された皮質脊髄路の伝導速度(引用文献2を一部改変)  
 a) 大脳皮質運動野から記録された皮質脊髄路細胞の逆行性フィールド電位：23WDにおいてフィールド電位の潜時が延長していることがわかる。\*：刺激のアーチファクト、↓：フィールド電位  
 b) 伝導速度の比較：23WDの伝導速度は23WCに比べて優位に減少していた

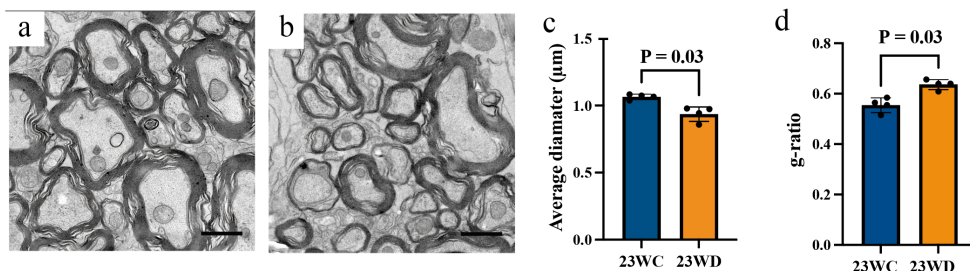


図2. 健常ラットと糖尿病ラットの皮質脊髄路軸索の形態学的特徴(引用文献2を一部改変)  
 a) 健常ラットの皮質脊髄路の組織像：大径と小径の有髄線維が混在し、その間には無髄線維も認められる。スケールバーは1μmを示す。  
 b) 糖尿病ラットの皮質脊髄路の組織像：健常ラットに比べて小径線維と無髄線維が増加し、無髄線維が増加している。また、髄鞘が薄い線維が散見される。スケールバーは1μmを示す。  
 c) 軸索径の比較：健常ラット(23WC)に比べて糖尿病ラット(23WD)の軸索径は減少する。  
 d) 有髄線維外直径と内直径の比を表すG-ratioの比較：健常ラット(23WC)と糖尿病ラット(23WD)のG-ratioを比較すると、糖尿病ラットのG-ratioが増加(髄鞘の菲薄化)していることがわかる。

#### 4-2. 運動療法と身体機能の変化

糖尿病ラットは正常な動物に比べて運動耐容能が低いため、広く用いられる運動療法よりも運動強度を落として実施した。2週間の運動療法実施前後の握力、ローターロッド試験の結果を比較すると、DM-ST群においてのみ運動療法後に握力とローターロッド試験の改善を認めた。他の群には変化が認められなかった。

##### 4-1. 大脳皮質運動野の変化

DM-SED群、DM-AT群において我々の先行研究と同様に後肢領域を中心とした大脳皮質運動野面積の減少を認めた<sup>1)</sup>。一方、DM-ST群では運動野面積が大きく回復し、前肢領域は正常なラットと差がなまで回復し、後肢領域も正常なラットよりは面積が小さいものの、DM-SED群やDM-AT群に比べて大幅に面積を増やしたことから、スキル運動が運動野面積回復に有効であることがわかった。

##### 4-2-2. 伝導路切断による誘発筋電図の変化

健常なラット、DM-SED群、DM-AT群の大脳皮質運動野を刺激することによって誘発される前脛

骨筋の筋電図は脊髄後索（皮質脊髄路）の切断によって完全に消失した。一方、DM-ST 群には皮質脊髄路切断後も潜時が長く、振幅の小さな筋電図が残存した。この筋電図は脊髄の側索切断によって消失した。これは、スキル運動を行うことによって皮質脊髄路を介さないで運動指令を脊髄に伝達する代償的な伝導路（脊髄側索に位置する）が形成されたことを示唆している。

<引用文献>

- 1) Ken Muramatsu, Masako Ikutomo, Toru Tamaki, Satoshi Shimo and Masatoshi Niwa  
Effect of streptozotocin-induced diabetes on motor representations in the motor cortex and corticospinal tract in rats  
Brain Res. 2018; 1680: 115-126
- 2) Ken Muramatsu, Satoshi Shimo, Toru Tamaki, Masako Ikutomo, Masatoshi Niwa  
Functional and Structural Changes in the Corticospinal Tract of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats  
Int. J. Mol. Sci. 2021; 22: 10123

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Muramatsu Ken	4. 巻 21
2. 論文標題 Diabetes Mellitus-Related Dysfunction of the Motor System	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7485 ~ 7485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21207485	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Muramatsu Ken, Shimo Satoshi, Tamaki Toru, Ikutomo Masako, Niwa Masatoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Functional and Structural Changes in the Corticospinal Tract of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 10123 ~ 10123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms221810123	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Ken Muramatsu, Toru Tamaki, Masako Ikutomo, Satoshi Shimo, Masatoshi Niwa
2. 発表標題 Complex motor skills training induces activation of alternate descending pathway in type 1 diabetic rats
3. 学会等名 第43回 日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村松憲、玉木徹、生友聖子、志茂聡、丹羽正利
2. 発表標題 スキルトレーニングは1型糖尿病モデルラットの運動性下行路の代償路形成を促進する
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ken Muramatsu, Masako Ikutomo, Toru Tamaki, Satoshi Shimo, Masatoshi Niwa
2. 発表標題 Motor skills training improves motor cortex dysfunction in experimental diabetic rats
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村松 憲
2. 発表標題 1 型糖尿病ラットの萎縮した大脳皮質運動野はスキルトレーニングによって拡大する
3. 学会等名 令和元年度 糖尿病性神経障害を考える会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村松 憲、玉木 徹、生友 聖子、志茂 聡、丹羽 正利
2. 発表標題 糖尿病によって萎縮した大脳皮質運動野はスキルトレーニングによって回復する
3. 学会等名 第6回日本糖尿病理学療法学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村松 憲
2. 発表標題 糖尿病によって生じる随意運動を制御する神経機構の障害とその運動療法
3. 学会等名 第38回日本臨床運動療法学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村松 憲
2. 発表標題 糖尿病によって生じる随意運動を制御するシステムの障害とそのリハビリテーション
3. 学会等名 第8回 国際生活習慣病フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ken Muramatsu, Masako Ikutomo, Toru Tamaki, Satoshi Shimo, Masatoshi Niwa
2. 発表標題 Altered antidromic field potentials in the corticospinal tract neurons of rats with streptozotocin-induced type-1 diabetes
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村松憲、生友聖子、玉木徹、志茂聡、八並光信、丹羽正利
2. 発表標題 糖尿病性錐体路障害は軸索の退縮によって生じる
3. 学会等名 第5回 日本糖尿病病理学療法学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村松憲、生友聖子、玉木徹、志茂聡、丹羽正利
2. 発表標題 ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットに生じる皮質脊髄路の軸索障害
3. 学会等名 第61回 日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ken Muramatsu
2. 発表標題 Motor system dysfunction caused by diabetes mellitus
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ken Muramatsu, Satoshi Shimo, Toru Tamaki, Masako Ikutomo, Masatoshi Niwa
2. 発表標題 Functional and morphological changes in the corticospinal tract of streptozotocin-induced diabetic rats
3. 学会等名 第44回 日本神経科学大会
4. 発表年 2021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
研究分担者	志茂 聡  (Shimo Satoshi)  (80734607)	健康科学大学・健康科学部・准教授   (33504)	
研究分担者	丹羽 正利  (Niwa Masatoshi)  (90274985)	杏林大学・保健学部・教授   (32610)	
研究分担者	生友 聖子  (Masako Ikutomo)  (90515884)	東京医療学院大学・保健医療学部・助教   (32823)	

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
---------	---------