

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25350621

研究課題名(和文) 脳障害患者などに関わる腹壁筋低緊張と姿勢障害の病態解明

研究課題名(英文) The pathology of hypotonia and postural disorder on abdominal muscles related to cerebral diseases

研究代表者

丹羽 正利 (Niwa, Masatoshi)

杏林大学・保健学部・教授

研究者番号：90274985

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：脳障害後に見られる腹壁筋の低緊張状態や姿勢障害などの病態を明らかにするために、その運動制御メカニズムを調べた。まず、腹壁筋運動ニューロンから細胞内記録をとり、脊髄反射機構の性質を電気生理学的に解析した。その結果、同名筋由来のIa群求心性線維刺激においてのみ単シナプス性の興奮性シナプス後電位が観察された。さらに、腹壁筋運動ニューロンへの前庭入力様式を解析した。その結果、前庭神経核の刺激から、同側・対側ともに約20%から興奮性シナプス後電位が観察された。腹壁筋は独特の脊髄反射機構があり、その運動ニューロンの2割ほどは前庭神経核からの入力を受けていることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In order to clarify the pathology such as hypotonic state and postural disorder of the abdominal muscles seen after brain injury, the mechanism of motor control was investigated. First, intracellular recordings were taken from abdominal muscle motoneurons and the properties of the spinal reflex mechanism were analyzed electrophysiologically. As a result, monosynaptic excitatory postsynaptic potentials were observed only in the Ia group afferent fiber stimulation derived from the homologous muscle. Furthermore, the vestibular input to the abdominal muscle motoneurons were analyzed. As a result, excitatory postsynaptic potentials were observed from about 20% of the motoneurons on the ipsilateral and contralateral side to the stimulations of the vestibular nucleus. It was suggested that the abdominal muscles have a unique spinal reflex mechanism and about 20% of the motoneurons received input from the vestibular nucleus.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：脳障害 姿勢障害 腹壁筋

## 1. 研究開始当初の背景

リハビリテーション臨床における頭部外傷、脳血管障害などによる脳障害後の回復訓練では、歩行訓練や上肢・手指動作訓練などその焦点は上肢、下肢に置かれることが多い。しかし、腹壁筋の筋活動の低下は、上肢・下肢の運動制御に大きな影響を与えることに加えて、姿勢制御、嘔吐・咳・分娩・排便の時の腹壁の緊張、さらに努力性の呼吸運動など、その障害は広範囲な運動へ影響を及ぼす。また腹壁筋の障害の特徴についても、上肢・下肢筋の過緊張状態に比べ、低緊張状態を呈し、その基礎となる脊髄神経機構の相違が予想される。しかし、腹壁筋はこのような広範囲な機能を持つにもかかわらずその基礎となる脊髄神経機構は不明な点が多く、運動制御について従来ほとんど解析されていない。研究代表者はこれまでに外腹斜筋の支配神経についてその末梢運動神経中の運動線維と運動線維の数と大きさの分布および脊髄の運動ニューロンと運動ニューロンの細胞体の数と大きさの分布について調べ、形態学的に下肢筋の運動ニューロンと運動ニューロンの細胞体の数と大きさの分布と違うことを見出した。臨床観察に加えて、このような形態学的な相違からもその基礎となる脊髄神経機構の相違が予想される。

後肢筋の脊髄反射機構については、Ia 群線維は同名筋運動ニューロンのほとんどすべてに単シナプス性に結合し単シナプス反射に関与すること、単一 Ia 群線維からの EPSP の解析から Ia 群線維終末の大半は運動ニューロン細胞体の比較的近位の樹状突起に分布することが報告されている。後肢筋に由来する Ia 群線維の脊髄内における分布様式は、HRP 軸索内注入により形態学的に解析されている。一方体幹筋については、肋間筋筋紡錘由来の Ia 群線維における脊髄内の走行は、ほとんどが肋間筋運動神経核に分布していると報告している。腹壁筋における I 群線維と運動ニューロンの結合を見た研究は国内外ともない。

前庭神経系は小脳と密接に協調して身体の平衡と姿勢の調節機序に関与すると考えられている。これまで前庭神経核から頸筋運動ニューロンへの効果は詳細に調べられていて、主に単シナプス性であり、それらは指向運動時等に働くと考えられている。また上・下肢に対する効果は、主に単あるいは 2 シナプス性であり、姿勢の調節等に関係すると考えられている。リハビリテーション臨床においても、小脳橋部の出血・梗塞や外傷等により前庭系を含めた部位に障害を及ぼすと平衡障害やめまいを起こすことが知られている。さらに、座位・立位時の身体の平衡や姿勢の調節に主に関わると考えられる前庭神経核から腹壁筋運動ニューロンへの効果を調べた報告はない。

## 2. 研究の目的

本研究においては、脳障害後に見られる腹壁筋の病態を明らかにするために、その運動制御メカニズムを探究することが目的である。後肢筋の末梢運動神経および細胞体の形態学的研究において、運動線維は太く大きな細胞体を持ち、運動線維は細く小さな細胞体を持つことが報告されている、末梢神経と細胞体の分布は良く一致している。さらに細胞体は球形に近い形状を呈することが報告されている、腹壁筋の形態学的特徴は明らかに異なった様相を呈した。またリハビリテーション臨床場面において腹壁筋は、脳損傷後は上肢・下肢筋の過緊張状態に比べ、低緊張状態を呈し、その基礎となる脳脊髄下行路の相違が予想される。

前庭神経系は小脳と密接に協調して身体の平衡と姿勢の調節機序に関与すると考えられている。これまで前庭神経核から頸筋運動ニューロンへの効果は詳細に調べられている。また前庭神経核から上・下肢に対する効果の一部は、姿勢の調節等に関係すると考えられているが、座位・立位時の身体の平衡や姿勢の調節に主に関わると考えられる前庭神経核から腹壁筋運動ニューロンへの効果を調べた報告はない。

したがって本研究においては、実験動物を用いて腹壁筋支配神経を電気刺激し、腹壁筋運動ニューロンから細胞内記録をとり、脊髄反射機構の性質を電気生理学的に解析した。また腹壁筋運動ニューロンへの前庭入力様式を前庭神経核、前庭神経、内側縦束を刺激することによって解析した。

## 3. 研究の方法

### (1) 腹壁筋運動ニューロンの脊髄神経機構

実験にはネブタール麻酔下の成ネコを用いた。

標本の作成：外腹斜筋支配神経(外側枝)、腹直筋・内腹斜筋・腹横筋支配神経(内側枝)を剖出し、双極カフ電極を装着し、電気刺激できるようにした。第 6 胸髄から第 3 腰髄の間で椎弓切除を行い脊髄背面を露出させ、硬膜を切開し、パラフィンによるオイルプールを作った。末梢神経刺激による後根電位を記録するために銀ボール電極を後根入口部に置いた。手術終了後筋弛緩剤を投与し人工呼吸で動物を維持した。麻酔はネブタールの持続注入により行った。

腹壁筋運動ニューロンの細胞内記録：ガラス管微小電極を胸髄・腰髄後索に刺入して単一細胞より細胞内記録をとった。外腹斜筋支配神経(外側枝)、腹直筋・内腹斜筋・腹横筋支配神経(内側枝)を刺激することにより、それぞれ同名筋運動ニューロンを同定した後、後根電位の刺激閾値をもとに外側枝及び内側枝の I 群線維だけが刺激される刺激強度を確定した。その刺激強度を変えてガラス管微小電極で細胞内記録を行い膜電位を解析した。

(2) 腹壁筋運動ニューロンの前庭入力  
実験にはネブタール麻酔下の成ネコを用いた。

標本の作成：腹壁筋支配神経を剖出し、双極カフ電極を装着し、電気刺激できるようにした。第6胸髄から第3腰髄の間で椎弓切除を行い脊髄背面を露出させ、硬膜を切開し、パラフィンによるオイルプールを作った。脳幹部を電気刺激できるように脳幹部背面を露出させ、硬膜を切開し、パラフィンによるオイルプールを作った。また前庭神経が刺激できるように正円窓に銀ボール電極を植えた。手術終了後筋弛緩剤を投与し人工呼吸で動物を維持した。麻酔はネブタールの持続注入により行った。

腹壁筋運動ニューロンの前庭入力：ガラス管微小電極を胸髄・腰髄後索に刺入して単細胞より細胞内記録をとった。腹壁筋支配神経を刺激することにより、同名筋運動ニューロンを同定した。また、左右の前庭神経核(ダイテルス核)と内側縦束(MLF)の部位にタングステン微小電極を脳幹部背面から刺入し電気刺激した。また銀ボール電極を刺激することにより前庭神経を電気刺激した。それにより腹壁筋運動ニューロンの細胞内記録を行い膜電位を解析した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 腹壁筋運動ニューロンの脊髄神経機構

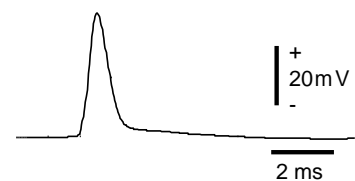
腹壁筋運動ニューロンの解析から、同名筋由来の1a群求心性線維刺激において興奮性シナプス後電位が観察された。異名筋由来の1a群求心性線維刺激において興奮性シナプス後電位はほとんど観察されなかった。しかし、後根電位から計測した興奮性シナプス後電位の潜時から、その入力は一シナプス性であると思われるが、これまでに確認されている後肢筋のそれとは若干潜時が遅かった。I群線維から腹壁筋運動ニューロンへの入力が一シナプス性かどうかを調べるために、Iaフィールド電位をとり解析した。腹壁筋支配神経を刺激することにより、運動ニューロン近傍からIaフィールド電位をとり、後根入口からの潜時を解析した。その結果、それらの入力は一シナプス性であることが明らかとなった。腹壁筋は、同名筋由来のIa群求心性線維から一シナプス性の興奮性入力を受けるが、異名筋由来のIa群求心性線維からはそのような入力は受けないことが判明した。このような神経回路は、腹壁筋独特の運動コントロールと関係があると考えられる。

##### (2) 腹壁筋運動ニューロンの前庭入力

腹壁筋運動ニューロンから安定した細胞内記録が得られることによって、前庭神経刺激電極や脳幹刺激電極を用い電気刺激を行い、細胞内記録の膜電位を解析した。その結果、前庭神経の刺激からはほとんど膜電位の変化は観察されなかったが、前庭神経核(ダイテルス核)の刺激から、同側・対側ともに

約20%から興奮性シナプス後電位が観察された。内側縦束(MLF)の刺激からは、対側からはほとんど変化は観察されなかったが、同側から約20%から興奮性シナプス後電位が観察された。前庭脊髄路は、外側前庭神経核(ダイテルス核)から下行し前索の腹側部を通る外側前庭脊髄路と、内側前庭神経核と下前庭神経核から起こり内側縦束(MLF)を下行し脊髄前索内の最内側部を通る内側前庭脊髄路が知られている。腹壁筋運動ニューロンは、両側の外側前庭神経核から興奮性入力を、同側の内側縦束から興奮性入力を受けることが判明した。これらによって、腹壁筋は座位・立位時の身体の平衡や姿勢の調節に関係していることが示唆された。

Antidromic spike



Ia-EPSP

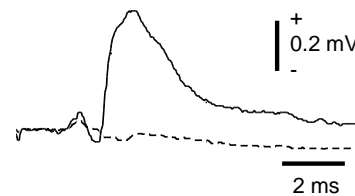


図1 腹壁筋運動ニューロンの脊髄神経機構

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 2件)

Masatoshi Niwa, Sei-Ichi Sasaki, The property of Ia excitation and recurrent inhibition of abdominal motoneurons in the cat. Society for Neuroscience Annual Meeting(Chicago), October, 17th-21st, 2015.

Masatoshi Niwa, Sei-Ichi Sasaki, The property of Ia excitation and recurrent inhibition of abdominal motoneurons in the cat. 第91回日本生理学会大会(鹿児島), 2015年3月16-18日.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

丹羽 正利 (NIWA MASATOSI)

杏林大学・保健学部・教授

研究者番号：90274985

##### (2) 研究分担者

佐々木誠一 (SASAKI SEIICHI)

茨城県立医療大学・医科学センター・教授

研究者番号：50153987

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

##### (4) 研究協力者

( )