

氏名(本籍)	飯塚真喜人(群馬県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第1,416号		
学位授与年月日	平成7年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	歩行運動に関与する脊髄神経機構とその生後発達		
主査	筑波大学教授	医学博士	大野忠雄
副査	工業技術院電子技術総合研究所 超分子部生体機能研究室長 (筑波大学併任教授)理学博士 飯島敏夫		
副査	筑波大学教授	医学博士	能勢忠男
副査	筑波大学教授	医学博士	林浩一郎
副査	筑波大学助教授	医学博士	濱野建三

論文の要旨

〈目的〉

四足歩行におけるリズムと協調的な四肢の筋活動パターンは、脊髄内の神経回路網〔中枢パターン発生器(Central Pattern Generator, CPG)〕で形成され、CPGの活動は脳幹からの下行性入力と抹消からの感覚入力により制御される。また、新生ラットの脳幹-脊髄摘出標本にNMDA、カイニン酸、セロトニン等を投与すると後肢筋支配の運動ニューロン群に歩行様リズム活動が誘発される。しかし、下行性入力にCPGに及ぼす効果や各薬物によるリズム発現の機序の詳細は不明である。一方、ネコでは伸筋の腱器官や皮膚からの感覚入力はCPGの動作を修飾し、歩行様リズムをリセットすることが知られている。感覚入力による歩行様リズムのリセットという現象および発達過程におけるリセット・パターンの変化は、歩行リズムの形成に関与するニューロン機構を解明するための有力な手がかりと考えられる。本研究では、ラットのin vitro標本を用い、後肢CPGに対する脊髄下行路の作用とCPGの神経化学的構築および感覚入力による歩行リズムのリセットの機序とその生後発達について、電気生理学的・薬理的に解析した。

〈方法〉

生後0-6日のウィスター系ラットを用い、十分なエーテル麻酔下で断頭あるいは除脳した後、氷冷クレブス液中で脊髄摘出標本、脳幹-脊髄摘出標本あるいは脊髄-後肢摘出標本を作成した。実験は室温(23-25℃)に保ったクレブス液灌流下で行った。吸引電極により腰髄前根から後肢運動ニュー

ロン群の活動を、双極性金属電極により後肢筋の筋電図を記録した。後根あるいは筋神経・皮膚神経の刺激には吸引電極を、脳幹の電気刺激（4-5 Hz, 90-200 μ A）にはガラス被覆タングステン針電極を用いた。種々の薬物の効果を検討した実験では、各薬物を灌流液中に加えて標本投与した。

〈結果および結論〉

1) 脳幹-脊髄摘出標本で、脳幹腹側表面の電気刺激により腰髄前根に歩行様リズムが誘発された。このリズムは脳幹-胸髄部の灌流液からCaイオンを除去してシナプス伝達を遮断しても消失しなかった。脳幹刺激により誘発されたリズムはNMDA受容体阻害薬APVとカイニン酸受容体阻害薬CNQXの投与で消失したが、セロトニン受容体阻害薬ケタンセリンの投与では消失しなかった。脊髄摘出標本で、NMDA、カイニン酸、セロトニンの投与により歩行様リズムが誘発された。APVはNMDAのみならずカイニン酸、セロトニンで誘発されたリズムも消失させたが、CNQXやケタンセリンはNMDAで誘発されたリズムを消失させなかった。以上の結果より、脳幹からの下行性線維は直接腰髄まで投射し、まずカイニン酸受容体を、最終的にNMDA受容体を活性化して後肢CPGを駆動し、歩行リズムを発現させると考えられる。

2) 生後0-3日のラットからの標本で、大腿四頭筋神経（伸筋神経）や伏在神経（皮膚神経）の刺激は、NMDAあるいはセロトニンの投与で誘発された歩行リズムをリセットした。大腿四頭筋神経への低強度刺激を屈筋相に加えた場合、生後1-3日の標本の多くで屈筋活動の延長により、生後4-6日の標本では屈筋活動の打ち切りにより、リズムがリセットされた。大腿四頭筋を収縮させて臏受容器からのIb群線維の活動を亢進させると、各日齢で見られる筋神経低強度刺激の効果と同じパターンで歩行リズムがリセットされた。大腿四頭筋神経の高強度刺激および伏在神経の刺激は、生後1-6日のいずれの標本でも、屈筋相に加えると屈筋活動の延長により、伸筋相に加えると伸筋活動の打ち切りにより、リズムをリセットした。これらの結果より、CPGへの感覚入力には新生ラットで既に機能しており、筋の低強度刺激はIb群線維を介してリズムをリセットすることが明らかになった。また、刺激の屈筋活動に対する効果は生後1-6日の間に逆転するので、この間に感覚入力とCPGのニューロン回路の構成が変化する可能性が示された。さらに、筋の高閾値感覚神経線維や皮膚神経線維は、筋の低閾値感覚神経線維とは異なる様式でCPGに入力していることが明らかになった。

審 査 の 要 旨

本研究は、新生ラットのin vitro標本を用いて、脳幹からの下行性線維やグルタミン酸受容体の各タイプがCPGの活性化および歩行様リズムの発現に果たす役割を系統的に解析した。その結果、下行性線維は直接後肢CPGの存在する腰髄に投射して、まずカイニン酸受容体を活性化し、最終的にNMDA受容体を活性化することで歩行様リズムを発現させること、ならびに感覚入力による歩行様リズムのリセットの様式が生後発達に伴って変化することが明らかになった。さらに、新生ラットでの歩行様リズムのリセット・パターンと成熟動物で報告されている知見とを比較検討し、CPGへの感覚入力の回路構成の発達について新たなモデルを提案している。現在のところ、哺乳動物におけるCPG

の構成の詳細は不明であるが、本研究の結果は、今後 CPG のニューロン構成と歩行様リズム形成のニューロン機構を解明していく上で貴重な知見であり、高く評価できる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。