

氏名(本籍)	橋 詰 謙 (東京都)
学位の種類	博士(学術)
学位記番号	博乙第892号
学位授与年月日	平成5年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	体育科学研究科
学位論文題目	脊髄運動ニューロンの加齢変化と運動の影響
主査	筑波大学教授 理学博士 岡田守彦
副査	筑波大学教授 医学博士 藤田紀盛
副査	筑波大学助教授 医学博士 岡戸信男
副査	筑波大学教授 教育学博士 能田伸彦
副査	筑波大学教授 教育学博士 高野清純
副査	筑波大学助教授 医学博士 宮本信也

## 論文の要旨

中年期以降の運動機能の老化現象の背景には、神経系の構造や機能の変化があると考えられる。その中心をなすものである脊髄運動ニューロンの退行性変化については十分解明されておらず、また運動がこれらに及ぼす影響については殆ど知られていない。本研究は若齢から超老齢のラットの運動ニューロンについて組織学的・生理学的実験を行い、運動ニューロンの加齢変化とこれに対する運動の影響について検討するために次の4つの課題を設定した：1) 組織学的方法を用いて、中年期以降における $\alpha$ 運動ニューロンと $\gamma$ 運動ニューロン数の減少の有無や細胞体の大きさの加齢変化を検証する。2) 前肢筋と後肢筋の運動ニューロン、および末梢神経の加齢変化を組織学的に比較検討する。3) 運動単位の性質をサブタイプごとに調べ、それぞれの加齢変化を推定するとともに、それが筋組織を変容させるプロセスを検証する。4) 身体運動が運動ニューロンの加齢変化に与える影響を検証する。

### 1) 内側腓腹筋運動ニューロンの加齢変化

若年(5~6ヶ月)、(9~14ヶ月)、老齢(26~27ヶ月)、および超老齢ラット(31ヶ月)について、後肢の内側腓腹筋(MG)運動ニューロンを神経標識物質(HRP)により標識し、その加齢変化を調べたところ、若齢および中年ラットのニューロン総数はほぼ等しいが、老齢および超老齢ラットではニューロン数がそれぞれ約10%および約20%減少していた。また老齢・超老齢ラットのMG神経の有髄線維数は、ニューロン数と同様の比率で減少していた。老齢ラットではこの中間値を示

した。これらのことから26ヶ月齢以降のラットでは、MG運動ニューロンは死滅して減少すると考えられる。さらに細胞体の大きさから $\alpha$ 運動ニューロンと $\gamma$ 運動ニューロンに分けてそれぞれの数を調べたところ、老齢および超老齢ラットでは運動単位を構成する $\alpha$ ニューロンだけが減少しており、筋紡錘を支配する $\gamma$ ニューロン数は各月齢間で有意差がなかった。また超老齢ラットでは中年ラットに比べて、 $\alpha$ および $\gamma$ ニューロンとも細胞体が萎縮していた。

#### 2) 内側腓腹筋運動ニューロンと尺骨神経運動ニューロンの加齢変化の相違

中年および老齢ラットの四肢の尺骨神経(U)運動ニューロンとMG運動ニューロンをHRPで標識し、加齢変化の相違について検討するとともに、それぞれの末梢神経についても調べた。前記の実験と同じく、老齢ラットのMG運動ニューロン数は減少し、細胞体は萎縮していた、MG神経では有髄線維数が減少し、線維束や個々の有髄線維は太くなり、単位面積当たりの有髄線維数も減少していた。有髄線維数と $\alpha$ ニューロン数は高い相関を示した。また $\alpha$ ニューロン数が少ない個体ほど軸索は太かった。一方、U運動ニューロンでは細胞体は萎縮していたが、数の減少はなかった。U神経の有髄線維数にも減少は見られず、線維束や個々の有髄線維の増大もMG神経より軽度であった。これらのことから、ニューロン数と末梢神経の加齢変化の進行は並行していること、運動ニューロンに対する加齢の影響は前肢より後肢において早期に現れることが示唆された。

#### 3) 運動単位の変化から見た運動ニューロンの加齢変化

単一軸索刺激法を用いて中年ラットおよび老齢ラットのMGを構成する速収縮(F)型と遅収縮(S)型運動単位の生理学的性質を調べ、F型とS型運動ニューロンの加齢変化を推定するとともに、グリコーゲン枯渇法を用いて同定したS型運動単位の筋単位部分の組織化学的分析から、老齢期における運動ニューロンの減少とI型筋線維の増加やグルーピングとの関係についても検討した。老齢ラットにおける各型の出現頻度は、中年ラットに比べS型が多く、F型が少なかった。また収縮特性においてF型とS型の移行期を示す運動単位はみられなかった。老齢ラットのF型運動単位の最大強縮張力は、中年ラットに比べ有意に低下していた。軸索伝導速度の低下はF型運動単位で大きかった。これに対し老齢ラットのS型運動単位の最大強縮張力は、中年ラットに比べ平均値で約2倍を示していた。これらはF型運動ニューロンの脱落や機能低下が、S型運動ニューロンより大きいことを示唆している。

老齢ラットのMGの筋線維総数の減少(4%)は、 $\alpha$ 運動ニューロンの減少(15-30%)に比べかなり少なかった。しかしI型筋線維数は中年ラットより60%以上も多かった。老齢ラットのS型運動単位は大きな神経支配比を持ち、支配筋線維がグルーピングする比率が高く、一定の範囲内の筋線維密度も高くなっていた。これらの背景には運動ニューロンの死があり、神経支配を失った筋線維がS型運動ニューロンにより再支配されたものと考えられる。このことは、運動ニューロンの死が運動の制御面だけでなく、筋線維組成や筋の構造変化にも深く関与していることを示唆している。

#### 4) 身体運動による運動ニューロンの加齢変化の抑制

運動ニューロン活動を積極的に高めることで、運動ニューロンの加齢変化が抑制されるか否かを

検証するために、中年期からラットに最大酸素摂取量の60-70%に相当する水泳運動を負荷し、運動ニューロンおよび末梢神経の変化を調べた。水泳群ラットのMG運動ニューロン数は中年ラットに比べ有意に少ないものの、老齢ラットより有意に多かった。さらに細胞体は老齢ラットより有意に大きく、中年ラットよりも大きい傾向を示した。U運動ニューロンの細胞体も水泳群ラットで有意に大きかった。水泳群ラットのMG神経の有髄線維数は有意ではないが老齢ラットより多く、線維束や個々の有髄線維は老齢ラットより有意に細かった。このように運動ニューロン総数や細胞体の大きさ、さらには末梢神経の変化から見ると、長期間の持続的運動は運動ニューロンの退行性変化を抑制すると言える。この抑制にはニューロンの活動性の増大が関与していると考えられるが、運動による血流や代謝の充進などの身体全体の活動化、またホルモンや筋から運動ニューロンに送られる神経栄養因子の増加などが関与した可能性も考えられる。

以上より、中年期以降、脊髄運動ニューロンには加齢とともに脱落がおり、細胞体も萎縮すること、軸索にもこれらに対応する変化が見られること、これらの退行性変化は $\gamma$ ニューロンよりも $\alpha$ ニューロンで、 $\alpha$ ニューロンの中でもF型ニューロンでより著しいこと、さらに、長期間の持続的な運動はこのような運動ニューロンの退行性変化を抑制し得ることが明らかになった。また、これらの変化は上肢にくらべ下肢の運動ニューロンにおいて早期に現れること、筋の活動様式や筋線維の組成、そのグルーピング等に深く関与していることが示唆された。

## 審 査 の 要 旨

本論文は厳密な実験手法により老齢化にともなう脊髄運動ニューロンの脱落と細胞体の萎縮を実証したうえで、運動ニューロンを $\alpha$ ニューロンと $\gamma$ ニューロンに、 $\alpha$ ニューロンをF型とS型ニューロンに分けて脱落や萎縮を比較検証するとともに、これらを軸索や筋組織に生じる退行性変化と対応させて分析している。さらにこれらの変化を上肢と下肢について較べている。このように、本論文は、脊髄運動ニューロンを中心とする運動機能の老化現象を全体像として提示することに成功しているが、その根底をなすものは運動ニューロン数の正確な把握であり、その意義は大きいといえる。しかし本論文の最大の功績は、運動がこのような退行性変化を抑制し得ることを明らかにしたことである。運動ニューロン数や細胞体の大きさの加齢変化に対する身体運動の影響を調べた研究は他に類を見ないので、これらの発見は画期的なものである。

上下肢の比較を内側腓腹筋ニューロンと尺骨神経ニューロンのみで行っていること、強制水泳の運動負荷としての妥当性など本論文には問題点もなしとしなが、本論文に示された知見は高齢者に対する運動処方意義について示唆するところが大きいといえる。

以上により、本論文は独創性に富む研究報告であり、体育科学、解剖学、生理学等の分野における学問的意義は高く、博士(学術)論文として、十分評価しうるものである。

よって、著者は博士(学術)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。