

## 高齢期における脳損傷後の効果的な神経回路再編への挑戦

田中貴士 (PT, PhD)<sup>1)</sup>, 上野将紀 (DVM, PhD)<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 金沢医科大学医学部解剖学 II

<sup>2)</sup> 新潟大学脳研究所システム脳病態学

キーワード：脳損傷，高齢期，神経回路再編

### はじめに

成体の中枢神経は新たな神経回路を構築する能力が乏しいとされてきたが，成体若齢期の中枢神経損傷後には限定的ながら神経回路が再編され，機能回復が得られることが明らかになってきた<sup>1-3)</sup>。しかし，寝たきりや要介護の主要因である脳損傷の患者の大半が高齢者であるにもかかわらず，高齢期の動物モデルを用いた再生医療の研究は非常に少ない。我々はこれまでに，成体若齢期のマウスにおいて，自発的な身体運動が脳損傷後の神経回路の再編を効果的に促すことを見出した<sup>4)</sup>。そこで，高齢期のマウスにも自発的な身体運動を実施することで，脳損傷後の神経回路の再編が効果的に得られるの可否を検証した。本研究は，臨床に真に有用な基礎データを提供することを目的とする。

### 対象と方法

#### 1. 対象

高齢マウス (C57BL/6J, 雄, 20～22 ヶ月齢) を 62 匹用いた。本研究は，金沢医科大学動物実験委員会の承認 (承認番号：2018-21) を得て実施した。

#### 2. 脳損傷モデルの作製

高齢マウスに左側の大脳皮質運動野の損傷モデルを作製した。脳損傷の範囲は，ブレグマを基準に前 2.0 mm, 後 1.5 mm, 外側 3.0 mm とし，メスで深さ 1.0 mm に切り込みを入れ，ピペットで脳組織を除去した。

#### 3. 身体運動

自走式の回転運動器 (MK-713, 室町機械) を用いて，自発的な身体運動を速度・量ともに任意で実施し (12 時間/日, 7 日/週, 8 週間), 機器の回転数を算出した。なお，身体運動は脳損傷前 4 週間, 後 4 週間とし，損傷直後の 5 日間は安静期間とした。

#### 4. 運動機能評価

運動群, 非運動群, 偽手術群において，脳損傷前と損傷後 7, 14, 21, 28 日後に Grid-walk test を実施した。Grid-walk test とは，網の上にマウスを置き，自由歩行させる際の麻痺側前肢の落下頻度を評価するものである。

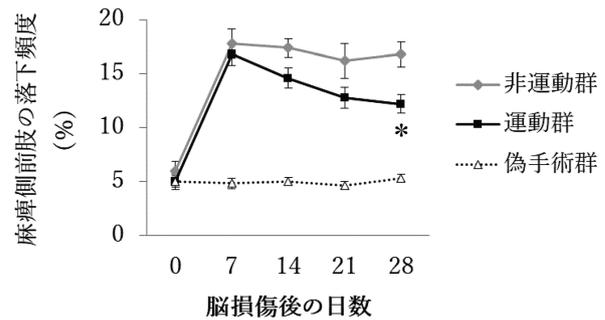


図 1 Grid-walk test

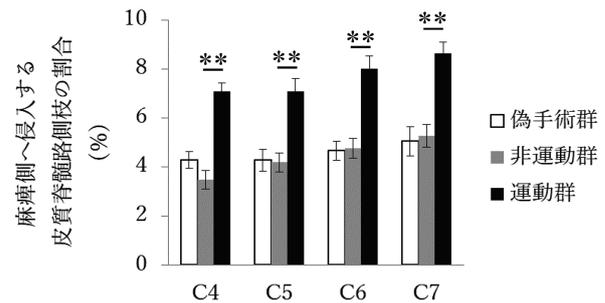


図 2 皮質脊髄路の再交叉線維

### 5. 神経軸索の側枝形成の評価

脳損傷の反対側の大脳皮質運動野に順行性の神経標識剤 (BDA) を注入し非損傷側の皮質脊髄路を標識することで，頸髄における皮質脊髄路が麻痺側へ側枝を侵入させる割合を各群で評価・比較した。

## 結 果

#### 1. Grid-walk test

脳損傷後のいずれの時期においても運動群は非運動群と比較し回復傾向が示された。特に脳損傷後 28 日目の麻痺側前肢の落下頻度は，非運動群の 16.8% に対し運動群では 12.2% であり，運動群が有意に回復していることが示された (\* $P < 0.05$ , 図 1)。しかし，偽手術群に比べると機能回復の程度は不十分であり，完全回復までは得られなかった。

#### 2. 脳損傷後の代償的な神経回路

脳損傷後の側枝形成は，皮質脊髄路の代償的な神経回路の再編の基本となる指標である。脳損傷後の皮質脊髄路の頸髄における麻痺側への侵入の割合は，高齢マウスでは若齢期にみられるような増加が認められなかった。一方，運動群では非運動群と比較し，麻痺側への側枝形成数が顕著に増加することが明らかになった (\*\* $P < 0.01$ , 図 2)。

## 考 察

脳損傷後にみられる運動障害などの機能障害の改善に

は、失われた神経回路の再編が重要である。成体若齢期のマウスにおいては、損傷を免れた神経が代償的に神経回路を再編させることで、ある程度の運動機能の回復が得られることが明らかになってきたが、高齢期のマウスでは同様の神経回路の再編が起こらず、運動機能が回復しないことが明らかになった。これは、高齢期の脳は顕著な炎症状態にあり<sup>5)</sup>、亢進した炎症は神経再生を阻害していることが関与しているようである<sup>6)</sup>。しかし、このような高齢期のマウスにおいても、自発的な身体運動を実施することで神経回路の再編や運動機能の回復が促されることが明らかになった。

運動群と非運動群の非損傷側の脳皮質運動野から RNA を回収し、RNA シークエンス解析を行った。詳細な結果はデータ量が膨大なため報告書での掲載は割愛するが、運動群において軸索伸長に必要な細胞骨格制御因子など 19 因子の増加がみられ、細胞接着因子など 38 因子の減少が認められた。今後はこれら変動因子の過剰発現および抑制実験を重ねることで、高齢期の神経回路の再編を促進または阻害している因子を明らかにし、より臨床に有用なデータを提供していきたい。

## 文 献

- 1) Bareyre FM, Kerschensteiner M, *et al.*: The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats. *Nat Neurosci.* 2004; 7: 269–277.
- 2) Ueno M, Hayano Y, *et al.*: Intraspinal rewiring of the corticospinal tract requires target-derived brain-derived neurotrophic factor and compensates lost function after brain injury. *Brain.* 2012; 135: 1253–1267.
- 3) Tanaka T, Fujita Y, *et al.*: Suppression of SHP-1 promotes corticospinal tract sprouting and functional recovery after brain injury. *Cell Death Dis.* 2013; 4: e567.
- 4) Tanaka T, Ito T, *et al.*: Combinational approach of genetic SHP-1 suppression and voluntary exercise promotes corticospinal tract sprouting and motor recovery following brain injury. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020; 34: 558–570.
- 5) Norden DM, Godbout JP: Microglia of the aged brain: Primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013; 39: 19–34.
- 6) Ziebell JM, Morganti-Kossmann MC: Involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurotherapeutics.* 2010; 7: 22–30.

## 発表実績

- 1) 田中貴士, 上野将紀, 本間 智: 自発的な身体運動は脳損傷後の機能回復を効果的に促進させる. 第 24 回日本基礎理学療法学会学術大会, 2019.12
- 2) Takashi Tanaka, Masaki Ueno: Genetic SHP-1 suppression and voluntary exercise have synergistic effects on motor recovery after brain injury. 第 43 回日本神経科学大会, 2020.7