

脊髄損傷後の下腿骨格筋電気刺激による運動機能改善と脊髄求心路の関与

林範人^{1,2}, 氷見直之¹, 中村-丸山恵美¹, 岡部直彦¹, 坂本一晴^{1,2}, 長谷川徹², 宮本修¹
川崎医科大学, ¹生理学², ²整形外科

背景

近年、脊髄損傷後のトレッドミル運動が運動機能を改善し、その際に神経栄養因子BDNFが脊髄で増加することがラットを用いた実験で示されている^{1,2}。しかし、そのメカニズムについては明らかではなく、本研究では下腿骨格筋の収縮弛緩自体の運動機能改善への関与を検討した。

目的

本研究は、脊髄損傷ラットに対して下腿骨格筋の電気刺激を行い、運動機能の改善に対する脊髄求心路の役割を検討することを目的とした。

方法

脊髄損傷ラットモデル

8週齢のSprague-Dawleyのラット(8週齢, 雄)に対し、20g, 先端径2mmの重りを25mmの高さから第9胸椎レベルに落下させて脊髄損傷モデル(SCI)を作成した。重りは1分間の静置の後に除去した。脊髄求心路、及び下腿骨格筋収縮の作用を評価する目的で下腿骨格筋(腓腹筋と前脛骨筋)にdantrolene (Dant)を投与した群と、L2-4 求心路の後根神経を切断(DRX)した群を用いた。

下腿骨格筋電気刺激

脊髄損傷直後から両側下腿の前脛骨筋に対して経皮的電気刺激(ES)(10mA, 2Hz, 10分)を行い、刺激に伴う足関節の関節運動を確認した。刺激は週5日、4週間継続した。(Fig1)

運動機能評価

運動機能の評価にBBB score, 傾斜台試験, 及び Rotarod試験(2-20rpm)を用いた。

組織学的評価

損傷中心部(頭尾側5mm, 10mm), の脊髄水平断を用いて脊髄灰白質のBDNF産生細胞の密度を評価した。TUNEL染色を用いて損傷中心のアポトーシス細胞を比較した。更に、L2-4後根神経節(DRG)のBDNF/NeuN二重免疫染色、及び皮質脊髄路のBDA神経トレーサーとpGAP43の二重染色を行った。

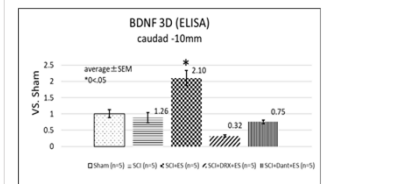
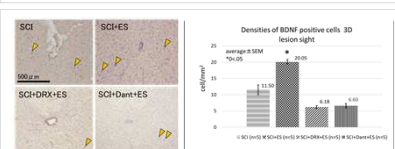
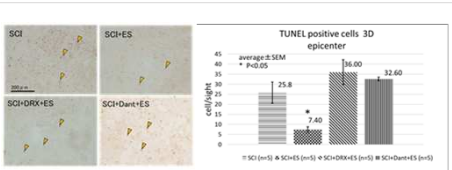
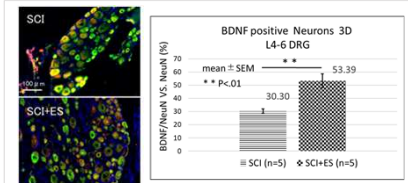
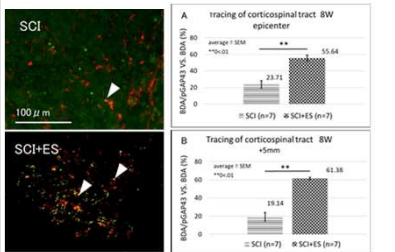
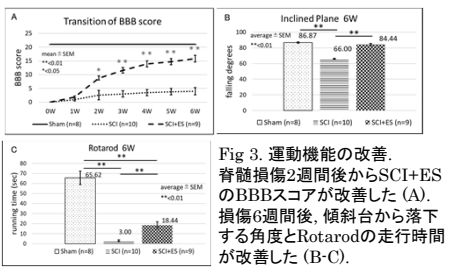
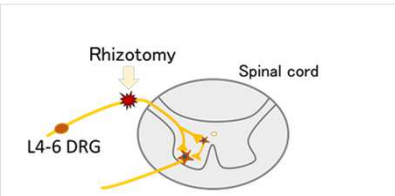
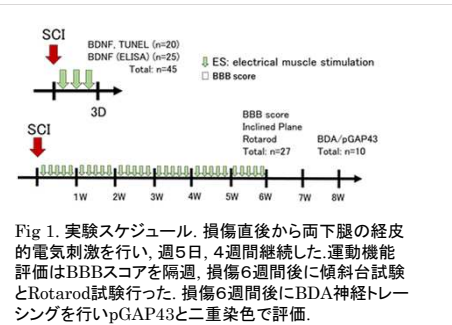
定量評価

損傷3日後, 損傷中心(尾側10mm)の脊髄BDNFの定量を行った(ELISA)。

統計

比較はSham, SCI, SCI+ES, SCI+DRX+ES, SCI+Dant+ESの5群を比較した。結果は平均値±標準誤差(SEM)で表した。後根神経節と皮質脊髄路はMann-Whitney U-検定, その他をKruskal-Wallis (Steel Dwass多重比較)で評価した。

結果



考察

損傷6週間後, SCI+ESでは全ての運動試験が改善し、BDA神経トレーシングで損傷中心への軸索伸長があった。損傷3日間後, SCI+ESは他の群と比べて脊髄損傷部のBDNF陽性細胞が増加し、TUNEL陽性細胞が減少した(Fig.7-9)。一方, SCI+DRX+ES, SCI+Dant+ESではBDNFの産生は減少し、アポトーシスの抑制も少なかった。SCI+ESでは腰髄後根神経節のBDNF産生が促進していたのに対し、骨格筋の収縮を抑制するとBDNFの増加が得られなかったことから、骨格筋のBDNF産生に筋収縮の関与が考えられた。DRGにおけるBDNF産生、及び後根神経節の遮断による脊髄BDNFの減少から脊髄求心路を介したBDNFの伝達を示唆された。SCI後の運動機能改善の機序として、電気刺激による下腿骨格筋の収縮弛緩が脊髄求心路を介し皮質脊髄路の軸索を再生し、損傷中心部のアポトーシスを抑制したと考えられた。

結論

脊髄損傷ラットに対する下腿骨格筋の経皮的電気刺激には運動機能の改善効果があった。下腿骨格筋の収縮弛緩は求心路を介した脊髄BDNF産生を促進を促進し運動機能を改善すると考えられた。

参考文献

- 1) Wu Q et al. Neuromuscular interaction is required for neurotrophins-mediated locomotor recovery following treadmill training in rat spinal cord injury. PeerJ. 2016 4:e2025
- 2) Jung SY et al. Treadmill exercise facilitates recovery of locomotor function through axonal regeneration following spinal cord injury in rats. J Exerc Rehabil 2016 12 (4): 284-292

COI: 本演題発表に関連し、発表者の開示すべき利益相反状態なし。