

療育に対する基礎医学的理論構築の研究

(分担研究課題：発達的な観点から見た療育相談の在り方に関する研究)

分担研究者：福井医科大学 小西行郎
研究協力者：三重大学医学部 山本哲朗

要約：本年度は、「行動の発現と神経組織の発生・成熟」および「中枢神経障害後のリハビリテーションの神経組織の再生・可塑性に対する影響」の文献的考察を行った。1980年代以後、中枢神経系の再生・可塑性の研究は著しく増加し、その分子機構に迫る研究も盛んに行われるようになってきた。また、1990年以降脊髄切断後の伝導路再生の報告も相次ぎ、神経系の移植による機能再建も将来可能になると考えられるような状況である。訓練による、正常脳の可塑性および脳障害後の機能回復と関係を調べた文献も散見でき、適度な刺激・訓練が機能回復を促進することが期待できるが、心身障害児の治療・療育に具体的に応用できるまでには未だ大きな溝があり、さらなる研究が必要である。

見出し語：中枢神経系発達、脳障害、脳の可塑性、療育、心身障害

緒言および研究目的：古くから、中枢神経の障害に対する回復過程は、幼弱なものほど劇的であることはよく知られていた。近年、動物実験によってその基礎的な所見が蓄積されつつあり、このような成果を、ヒトの未熟児・乳幼児の発達行動解析や理解に役立て、さらに障害を持った際の療育指導への応用が望まれている。しかし、現実には未だ大きな溝があることも事実である。著者は、「発達的な観点から見た療育相談の在り方に関する研究」への基礎医学的理論構築の一助とするために動物実験での文献考察を行った。1980年代以降の文献を中心として、哺乳類での中枢神経細胞・軸索投射の生後発達、障害後の反応性と障害年齢との関係を調べた文献、さらに、正常動物での刺激と反応性の変化についての文献も調べた。

研究成果：すべての文献を網羅したわけではないが、文献考察の結果を1) 早期脳障害と機能回復、2) 運動機能に対する訓練の効果に分けて述べる。

1) 早期脳障害と機能回復

中枢神経系の障害とその回復過程については、幼弱な動物を用いた多くの研究が報告されている。ここで共通してみられる所見はいわゆるinfant lesion effectと呼ばれるものである。これは、発達過程にある脳が障害を受けたときに、既にある程度成熟している機能は障害が大きく、遅れて成熟する機能ほどその障害の程度が少ないというものである。すなわち、幼弱な神経細胞ほど、障害に対する代償機能が大きいと考えられるものである。例えば、脊髄や脳幹の障害に対して、上位脳からの投射路またはその起始細胞は、障害を受ける時期により反応が異なることが知られている。図1は、kudoら(1993)が報告したラットの中枢神経系の発達過程である。動物種によって、在胎期間が異なるため、神経細胞・神経路の形成時期も異なることになる。Bregmanら(1983)は、幼弱ネコと成熟ネコで胸髄半切後の上位中枢からの投射様式の変化を調べ、赤核脊髄路や前庭脊髄路の起始細胞は幼弱手術例では殆ど完全な細胞の消失(逆行性変性)がおこるが、皮質脊髄路はこのような変性から免れ、幼弱ネコでは時に障害部位よりも尾側への投射が認められることを報告している。最近では、ラットを用いた研究が盛んになってきているが、図1に示したような生後発達の時間経過に従ってネコと同様

の現象が起こると推測される。

さて、このような障害についてはその障害部位が、神経伝導路を傷害するのか、細胞体を傷害するのかを区別する必要がある。例えば脊髄の損傷では、伝導路を切断されるとともに、障害部位では脊髄の細胞が損傷を受けることとなる。細胞体が傷害された場合にはもちろん細胞体は変性することになるが、軸索傷害の場合には先に述べた成熟度以外にも、条件(種々の栄養因子や損傷部分でのグリア細胞の増殖の程度など)によっては、軸索の再生・発芽が起こることが最近の研究で明らかになってきている。このような所見については、本報告書の川口の報告も参照されたい。しかし、軸索損傷の場合でも、幼弱な動物ではその投射を受けていた標的細胞の変性が起こる可能性も考慮しなければならない(ニューロン越え変性、transneuronal degeneration)。このような例としては、幼弱動物での眼球摘出後の外側膝状体での細胞変性がよく知られている。

このように、中枢神経系の障害は、その受傷時期、部位に

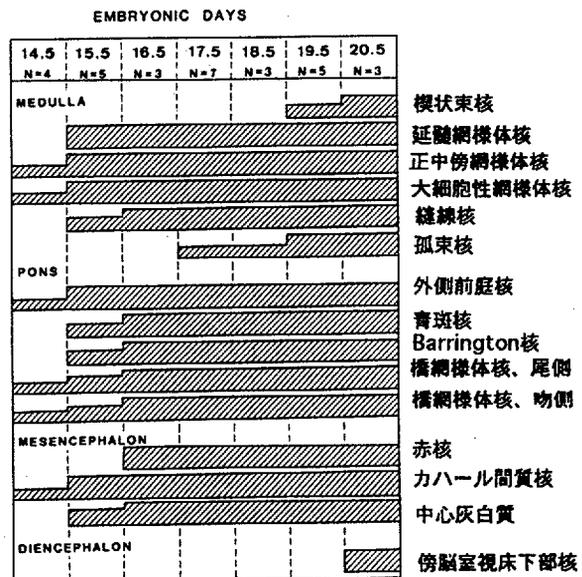


図1：胎生ラットにおける脳幹脊髄投射の発達。脊髄への標識色素注入による逆行性標識で調べたもの。Nは個体数。文献1) Kudo et al.(1993)より引用。

より種々の変化をもたらすことになる。一方再生した細胞や残存神経組織は、軸索の再生および発芽現象により、あたかも欠損した機能を代償するかのようダイナミックな変化を起こすことになる。最近の研究ではこのような変化は幼弱な時期のみならず、成熟動物でも認められることが報告されており、中枢神経系の可塑性の研究が、将来ヒトの脳障害治療の焦点になることは間違いない。

2) 運動機能に対する訓練の効果

ヒトの障害児に対する種々の訓練法が導入されて久しいが、その理論的背景は必ずしも明らかになっていないといえる。動物実験でも、中枢神経系の障害に対する訓練の効果の詳細に解析した研究は少なく、今後着手すべき研究課題であると考えられる。従来報告によると、訓練効果については結果的に有効であるようだが、その神経機構の詳細については明らかにされていない。訓練効果が残存機能の低下を防ぐのみなのか、あるいは代償機構の促進にも働いているかの断定も難しいのが現状である。Howlandら(1996)は新生ネコで脊髄を半切り、歩行運動の回復過程をトレッドミル上で観察した結果を報告している。脊髄損傷ネコの二足歩行の回復に関しては、成熟ネコでは有効だが幼弱ネコでは効果がないとの従来報告に対して、彼らは幼弱ネコでも四足歩行の回復に訓練が重要であると結論している。

一方、最近の研究により、正常動物やヒトで、持続的な感覚刺激を加えたり、運動訓練を行うことにより、中枢神経系とくに感覚野の体部位局在の変化が起こることが明らかになってきた。例えばJenkinsら(1990)は、サルの手指先に限局した触刺激を与え続けると、指先の受容野が小さくなるとともに、大脳皮質体性感覚野のrepresentation mapも変化し、対応領域が拡大することを報告している。またNudoら(1996)は、訓練したサルに運動野の限局した梗塞巣を作成し、その後の運動機能の回復と訓練の効果および運動野でのmotor mapの変化を報告している。障害後訓練を続けたサルでは運動野の手および手関節対応領域の拡大が起こるようである。このような実験結果は適当な刺激(訓練なども含めて)は、中枢神経系の可塑性による代償機能の促進に有効な作用をもたらすことを示唆すると考えられる。以上のような訓練の有効性を示す実験報告に対し、過度の感覚刺激・運動負荷を与え続けると、好ましくない変化が現れるとの報告もある。Bylら(1996)は、過度の握力を必要とするような課題で訓練したサルでは、指先の受容野が大きくなり、

皮質体性感覚野のmapも、dedifferentiation(脱分化)と呼ばれる、異常なパターンに変化する報告している。このような実験結果は、ヒトで見られる書痙(writer's clamp)のモデルと考えられる変化である。すなわち過度もしくは無理な訓練は、正常機能をも損なう可能性を示唆しているわけで、このような点からも、適切な療育相談の指針を検討することが重要になってくると考えられる。

以上のような文献的考察を次年度以後も行いつつ、昨年度厚生省心身障害研究にも報告した、成熟動物での中枢神経系の可塑性の研究も行い、効果的な療育指導に対する基礎医学的側面からの理解への一助としたい。

参考文献

- 1) Kudo,N.,Furukawak,F.,Okado,N.:Development of descending fibers to the rat embryonic spinal cord. *Neurosci.Res.*,16 (1993)131-141.
- 2) Bregman,B.S.,Goldberger,M.E.:Infant lesion effect:III. Anatomical correlates of sparing and recovery of function after spinal cord damage in newborn and adult cats. *Develop.Brain Res.*,9(1983)137-154.
- 3) Howland,D.R.,Bregman,B.S.,Tessler,A. et al.: Development of locomotor behavior in the spinal kitten. *Exp.Neurol.*,135(1995) 108-122.
- 4) Iwashita,Y.,Kawaguchi,S.,Murata,M.:Restoration of function by replacement of spinal cord segments in the rat. *Nature*,367 (1994) 167-170.
- 5) Jenkins,W.M.,Merzenich,M.M.,Ochs,M.T. et al.: Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J. Neurophysiol.*,63(1990)82-104.
- 6) Nudo,R.J.,Wise,B.M.,SiFuentes,F. et al.:Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science*,272 (1996)1791-1794.
- 7) Byl,N.N.,Merzenich,M.M.,Jenkins,W.M.:A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury:I.Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology*,47(1996)508-520.
- 8) 山本哲朗:脳幹運動神経軸索切断・縫合後の再生過程と可塑的变化に関する研究。厚生省心身障害研究、平成7年度研究報告書。208-211。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:本年度は、「行動の発現と神経組織の発生・成熟」および「中枢神経障害後のリハビリテーションの神経組織の再生・可塑性に対する影響」の文献的考察を行った。1980年代以後、中枢神経系の再生・可塑性の研究は著しく増加し、その分子機構に迫る研究も盛んに行われるようになってきた。また、1990年以降脊髄切断後の伝導路再生の報告も相次ぎ、神経系の移植による機能再建も将来可能になると考えられるような状況である。訓練による正常脳の可塑性および脳障害後の機能回復と関係を調べた文献も散見でき、適度な刺激・訓練が機能回復を促進することが期待できるが、心身障害児の治療・療育に具体的に応用できるまでには未だ大きな溝があり、さらなる研究が必要である。