

人間科学研究科長 殿

## 金 祉希氏 博士学位申請論文審査報告書

金 祉希氏の学位申請論文に関わる審査を2007年6月27日(水)に終了しましたので、ここにその結果をご報告します。

### 記

1. 申請者氏名：金 祉希

2. 論文 題名：Age-related physiological and morphological changes of muscle spindles in rats —加齢に伴うラット筋紡錘の機能的・形態的变化—

### 3. 本論文の目的と構成

ヒトの筋力・バランス機能・巧緻性など種々の運動機能が加齢に伴って低下することはよく知られている。特に高齢者が健康で自立した生活を送るために日常的に身体活動を活発にし、筋・骨格・神経系など運動器の機能や構造を維持・向上することがきわめて重要である。

身体活動を円滑に行なうためには感覚受容器からの情報が不可欠である。その中でも筋紡錘は、筋伸張時の長さや速度の変化を中枢に伝える受容器として運動の神経制御に重要な役割を果たしている。筋紡錘の機能及び構造については約半世紀前から研究が行なわれているが、加齢に伴う筋紡錘の機能と構造の変化についてはまだ明らかにされていない。現在までに筋紡錘の機能については Miwa *et al.* (1995)の報告があるが、サンプル数が少なく偏ったサンプル抽出の可能性が指摘されている。また、加齢に伴う筋紡錘の形態的变化についてはいずれも定性的な報告にとどまっている (Yamamoto *et al.*, 2003; Winarakwong *et al.*, 2004)。これら不明な点を明らかにすることは、運動生理学、神経科学、バイオメカニクス等の立場からみてきわめて重要である。

筋紡錘には Bag<sub>1</sub> 線維、Bag<sub>2</sub> 線維、Chain 線維の錘内筋線維があり、それぞれの錘内筋線維は、Ia 群と II 群の求心性神経線維に支配されている。筋紡錘の機能的特徴として、Ia 群神経線維は伝導速度が速く、筋の伸張に対して動的応答が大きく、筋弛緩時に発火が休止し、小幅の伸張刺激に対して感度が高い。それに対し、II 群神経線維は伝導速度が遅く、筋の伸張に対して動的応答が小さい。また、筋弛緩時には発火が続き、小幅の伸張刺激に対して感度が低い (Hunt, 1954; Matthews & Stein, 1969; Matthews, 1964, 1972)。

一方、Ia 群神経線維は軸索の直径が太く、終末が筋紡錘の赤道部に螺旋状 (spiral ending) に巻きついている。それに対し、II 群神経線維は軸索の直径が細く、終末が筋紡錘の極部に散形状に終わっている (Ruffinim, 1898; Boyd, 1962; Banks *et al.*, 1982)。

以上のような背景を下に、本論文では加齢に伴うラット筋紡錘の機能的・形態的变化およびそれらの関連性を明確にするため、ラットを三種類の月齢群 (Young: 4~13.5 ヶ月齢、Middle-aged: 20~22 ヶ月齢、Old: 28~31 ヶ月齢) に分けて検討している。

機能的特性としては、加齢に伴って筋紡錘の感覚神経伝導速度、筋紡錘の伸張に対する動的感度、脱分極性筋弛緩剤 (succinylcholine: Sch) を注入後の筋紡錘の応答、振動刺激に対する筋紡錘からの発火パターンの違いの変化について検討している。また、形態的特性については、筋紡錘支配の感覚神経終末の形状・支配範囲・軸索の直径について検討している。

#### 4. 本論文の内容と評価

本研究で得られた結果と考察をまとめると以下の通りである。

**1) 加齢に伴う Ia 群と II 群神経線維の伝導速度の変化:** 常法により、腓腹筋の筋紡錘からの応答を脊髄後根で単一ユニット活動を記録し、筋弛緩時の発火パターンの違いに基づいて Ia 群と II 群の各神経線維の同定を行っている。その後、各神経線維の伝導速度を測定している。Young や Middle-aged の各ラットで Ia 群神経線維の伝導速度が速く、II 群神経線維は遅いこと、神経線維の伝導速度の分布には二つのピークがあること、Old ラットで伝導速度の分布に一つのピークがあるが、Ia 群と II 群神経線維を区別する境界線が不明瞭であることから、Old ラットの Ia 群と II 群の各神経線維の伝導速度がほぼ同じとなっている結果を得た。

**2) 加齢に伴う伸張刺激を与えたときの動的感度の変化:** 常法にしたがって腓腹筋の Ia 群と II 群の各神経線維の同定を行なった後、筋伸張速度 2, 4, 10, 20 mm/s の伸張刺激を与えたときの動的感度について測定した。Young や Middle-aged の各ラットでは伸張刺激に対する Ia 群神経線維の動的感度は高かったが、II 群神経線維は低いこと、Old ラットでは Ia 群神経線維の動的感度が著しく低下し、II 群神経線維の動的感度に近づいて両神経線維との区別が不明瞭である結果を得た。

**3) 加齢に伴う腓腹筋の Ia 群と II 群の各神経線維の活動パターンの変化:** 常法によって Sch を注入 (200  $\mu$ g/kg) することによって Ia 群神経線維の発火を増加させたとき、加齢に伴って Ia 群と II 群神経線維を区別できるか否かを検討している (Duita, 1980; Kishimoto *et al*, 1998)。Young や Middle-aged の各ラットでは、Ia 群神経線維の動的応答の顕著な増加が見られること、Old ラットでは Ia 群神経線維の動的応答の増加が見られないことに加えて Sch の注入後でも Ia 群と II 群神経線維の明確な区別ができない結果を得た。

**4) 加齢に伴う振動刺激に対する Ia 群と II 群神経線維の発火パターンの変化:** これらの二種類の応答特性は三グループ間で差がないこと、Young や Middle の各ラットに比べて Old ラットでは II 群神経線維が多く含まれていること等の結果を得た。

以上の機能的特性より、加齢に伴って筋紡錘支配の Ia 群神経線維が選択的に脱落してその数が減少した可能性、あるいは Ia 群神経線維が II 群神経線維とほぼ同じように変化した可能性のどちらかであることを示している。

本論文では、上記二つの可能性を検証するため、さらに形態的な観察・解析を行っている。具体的には、硝酸銀染色を施したラットの内側腓腹筋から単一筋紡錘を取り出し、光学顕微鏡下で Ia 群神経終末を観察した。その結果、01d ラットで Ia 群神経終末はまだ存在しているにも関わらず、形態的に変性した筋紡錘の割合が多くなり、かつ支配範囲も狭く、軸索が細くなった結果を得た。

これらの結果から、01d ラットの伸張刺激に対して動的感度が低下した主な理由は、Ia 群神経線維が II 群神経線維が示す性質に変化したことによるものであると結論した。このことは、高齢になればなるほど特にダイナミックで急激な外乱刺激が加わったときの制御応答が若齢に比べて困難になることを示唆している。したがって、加齢に伴う運動機能の低下は筋力だけではなく骨格筋に存在する感覚受容器の機能低下も関連していることを強く示唆している。これらの知見は、運動生理学、バイオメカニクス、神経科学等の観点からみて極めて有用な論文であると高く評価できる。

## 5. 結論

本論文は、加齢に伴うラット筋紡錘の機能的および形態的諸特性を検討することによって、加齢に伴う骨格筋の機能的変化と形態的変化の関係を体系的に纏めたものである。

脊髄後根からの単一ユニットの記録技術や硝酸銀染色による神経終末の観察は極めて高度な熟練が必要である。本論文ではこのような方法を用いて機能的データおよび形態的データを集積しており、それらの研究成果は大変貴重なものであり、これまでの研究を発展させた重要な研究として高く評価できる。本論文に記載された研究は学術雑誌 (*Journal of Physiology*) に受理され、現在印刷中である。

以上の事由により、本論文が博士（人間科学）の学位論文として十分に価値あるものと全員一致を以って認め、合格と判定した。

以 上

### 金 祉希氏 博士学位申請論文審査委員会

主任審査員	早稲田大学教授	医学博士	(千葉大学)	鈴木 秀次	印
審査 委員	早稲田大学教授	教育学博士	(東京大学)	福永 哲夫	
審査 委員	早稲田大学教授	医学博士	(九州大学)	小室 輝昌	
審査 委員	早稲田大学教授	医学博士	(大阪大学)	今泉 和彦	
審査 委員	東京都老人総合 研究所名誉所員	医学博士	(千葉大学)	神田 健郎	