自由走行がラットの末梢神経に及ぼす影響

—病理組織学的研究*—

出 江 紳 一** 椿 原 彰 夫*** 蜂 須 賀 研 二****
永 田 雅 章***** 木 村 彰 男** 千 野 直 一***

著者 出江紳一 椿原彰夫 蜂須賀研二 永田雅章
木村彰男 千野直一

題名 自由走行がラットの末梢神経に及ぼす影響—
病理組織学的研究

要旨 ①4週齢（幼若群）および12週齢（成熟群）
ラットに8週間自由走行を行わせ、脛骨神経と腓腹神
経の有髓神経線維の直径を安静対照群と比較した。
②幼若群では、脛骨神経、腓腹神経ともに走行群の有
髓神経線維直径は安静群よりも太かった。③成熟群で
は、走行群と安静群との間に有髓神経線維直径の有意
な差は見られなかった。④われわれはこの結果から、
運動負荷により運動ならびに知覚神経線維の発育過程
が促進される可能性がある」と結論した。

キイ・ワード：末梢神経，運動負荷

リハ医学 25：281-284，1988

リハビリテーション医学の分野において運動療法は重
要な治療手段の一つであるが、運動処方に関しては、未
だ臨床経験によるところが多く、現在この分野における
基礎的研究は十分なされているとはいえない。

筋活動の増加（hyperactivity）は、ある種の末梢神経

障害を増悪することはすでに臨床的に¹⁾、また動物実験
においても報告されている^{2,3)}。しかしながら、正常末
梢神経に及ぼす影響は未だ不明な点が多い。例えば、神
経線維の直径ないし面積を計測する形態学的測定実験
（morphometric study）に限っても、hyperactivity によ
り神経線維の太さが変化するのかどうかは議論のあると
ころである⁴⁻¹¹⁾。一方、正常神経のデータは疾病に対す
る運動負荷の効果判定の対照として必須であるが、過去
の報告は加齢に対する検討が不十分であり、純粹知覚神
経を測定した研究はほとんどない。また1側肢を固定ま
たは麻痺させることによって健肢の過活動を生じさせて
いる実験もなされているが⁷⁻¹¹⁾、それでは手術侵襲など
による全身の影響も無視できない。そこで今回、われ
われは正常末梢神経に対する hyperactivity の影響を検
索するために、週齢数の明らかな幼若ならびに成熟ラッ
トに自由走行を行わせたのち、脛骨神経と腓腹神経の有
髓神経線維の直径を組織定量的に計測した。

I. 材料と方法

材料は雄の Wistar 系ラット、4週齢18匹（以下幼若
群とする）と12週齢13匹（以下成熟群とする）である。
幼若群のうち9匹を自由走行群、残りを安静群とし、ま
た成熟群についても6匹を自由走行群、残りを安静群と
した。自由走行群は13.5×38.5×14.5 cm の籠と1周1
mの回転籠とからなる運動量測定器の中で飼育し、安静
群は回転籠のついていない狭い籠の中で飼育した。飼料
（日本クレア社製 CE-2）と水は自由に与えた。幼若群
は毎週、成熟群は4週ごとに体重を測定し、両者とも自
由走行群については各週ごとの走行量も測定した。8週
間の飼育ののち、すなわち幼若群12週齢、成熟群20週
齢で、全身麻酔下に2.5% グルタルアルデヒドによる灌
流固定を行い、右後肢の脛骨神経足関節部と腓腹神経下
腿下中1/3部2mmを採取した。1% オスミウムで後
固定を行い、アルコール脱水後、エポキシ樹脂に包埋し
た。

1988年3月8日受理

* Effect of free running on the peripheral nerve
in rats; Histopathological study

** 慶応義塾大学月が瀬リハビリテーションセン
ター Shin-ichi IZUMI MD, Akio KIMURA
MD: Keio University Tsukigase Rehabili-
tation Center

*** 慶応義塾大学リハビリテーション科 Akio
TSUBAHARA MD, Naoichi CHINO MD:
Department of Rehabilitation Medicine,
Keio University School of Medicine

**** 産業医科大学リハビリテーション科 Kenji
HACHISUKA MD: Department of Rehabili-
tation Medicine, University of Occupational
and Environmental Health

***** 国立療養所村山病院リハビリテーション科
Masaaki NAGATA MD: Department of Re-
habilitation Medicine, National Murayama
Hospital

厚さ約 $1.5\ \mu\text{m}$ の神経横断切片を作製し、0.5% メチレンブルーで染色し、最終倍率 1,000 倍の顕微鏡写真を作製した。Contron 社製 Videoplan を用い、磁気ペンで有髄神経線維の髄鞘外縁をなぞり、コンピュータで各神経線維の等価円の直径 (= 外縁の長さ/ π) を算出した。得られた自由走行群および安静群の各神経線維直径の平均値の差の検定には t 検定を用いた。

II. 結 果

1. 自由走行量の推移

幼若群では週齢が進むにつれて走行量が増加する傾向がみられた。個体差が大きく、8 週間の全走行量は $177,813 \pm 67,522\ \text{m}$ で、最小値は $86,673\ \text{m}$ ($10,834\ \text{m/週}$)、最大値は $259,188\ \text{m}$ ($32,399\ \text{m/週}$) であった。

成熟群は全走行量が $91,117 \pm 45,635\ \text{m}$ と幼若群に比

図 1 脛骨神経横断標本 (methylene blue 染色)

- a. 幼若安静群12週齢
- b. 幼若自由走行群12週齢

図 2 神経線維の直径

- a. 脛骨神経
- b. 腓腹神経

各々左が幼若群、右が成熟群で、実線が自由走行群、破線が安静群である。

* は危険率 1% で有意差のあることを、N.S. は危険率 5% で有意でないことを示す。

表 1 Diameter of nerve fibers

	Tibial nerve		Sural nerve	
	Running (N=9)	Rest (N=9)	Running (N=9)	Rest (N=9)
Young				
Diameter*	5.24±0.27***	4.76±0.29	5.07±0.29***	4.45±0.38
Number**	16,380	15,421	6,020	6,234
Adult	(N=6)	(N=7)	(N=6)	(N=7)
Diameter	5.87±0.29	6.10±0.15	5.36±0.37	5.82±0.57
Number	8,045	8,070	2,621	1,850

* mean±S.D.(μm), ** Total number of myelinated fibers,
*** $P<0.01$

幼若自由走行群の脛骨神経と腓腹神経との線維直径は幼若安静群に比べて有意に太かったが、成熟群においては自由走行群と安静群との間に有意差はみられなかった。

べて約1/2であり、週齢による変動も少なく、3週目(15週齢)以降漸減傾向を示した。全走行量の最小値は61,139 m (7,642 m/週)、最大値は186,284m (23,286m/週)であった。

2. 体重の推移

幼若群では各週齢で自由走行群と安静群の体重の平均値に有意差はみられなかった。12週齢時の体重は、自由走行群 300.4±12.9 g、安静群 296.4±14.3 g であった。成熟群では、走行開始4週後、8週後における自由走行群の体重の平均値は安静群に比べて有意に小さく、20週齢時の体重は、自由走行群 427.6±10.6 g 安静群 502.5±14.9 g であった。

3. 顕微鏡所見

幼若安静群、幼若自由走行群、成熟安静群、成熟自由走行群の脛骨神経と腓腹神経の横断標本において、有髄神経線維に明らかな異常所見は認めず、安静と走行に関し定性的な形態の差異はなかった(図1)。

4. 神経線維の直径(表1, 図2)

1) 幼若群: 脛骨神経の有髄神経線維の直径の平均値は自由走行群 5.24±0.27 μm 、安静群 4.76±0.29 μm 、腓腹神経の有髄神経線維の直径の平均値は自由走行群 5.07±0.29 μm 、安静群 4.45±0.38 μm であった。両神経とも自由走行群の平均値は安静群に比べて危険率1%で有意に大きかった。

自由走行群の走行量と各個体の神経線維直径の平均値との関係は、脛骨神経では相関係数0.28、腓骨神経では相関係数0.24であり、いずれも統計的に有意な相関は認められなかった。

2) 成熟群: 脛骨神経の直径の平均値は自由走行群

5.87±0.29 μm 、安静群 6.10±0.15 μm 、腓腹神経の直径の平均値は自由走行群 5.36±0.37 μm 、安静群 5.82±0.57 μm であった。各神経で自由走行群と安静群の直径の間に有意差はみられなかった。

III. 考 察

今回、われわれは正常の幼若ラットと成熟ラットの両者を対象とし、自由走行という生理的な運動負荷が、脛骨神経と腓腹神経の有髄神経線維の直径に与える影響を調査した。

1. 自由走行が神経線維の直径に及ぼす影響

幼若群でのみ走行群の直径が安静群よりも太く、また知覚神経線維も走行群の方が太かった。これにより生理的運動負荷、すなわち hyperactivity が運動神経と知覚神経の両者の発育を促進する可能性があるとし唆される。一方、本実験で測定された神経線維の直径は軸索と髄鞘を合わせたものであり、幼若走行群での神経線維の大径化が軸索の直径の増大によるものか、髄鞘の肥厚に由来するものかは不明である。しかし、髄鞘の外縁の直径が軸索の直径と比例するとの文献¹²⁾から考えると、この大径化は軸索の直径の増大を反映していると推察される。そのことを確認するために、幼若期の生理的運動が神経線維の興奮伝導速度を増大させるか否かを検索することも有用であろう。

Hyperactivity または hypoactivity が神経直径に与える影響に関するこれまでの報告は少なからずあるが⁴⁻¹¹⁾、これらはすべて光学顕微鏡を用いたものであり、また Calder の報告¹⁰⁾を除き、混合神経有髄神経線維の直径あるいは面積を計測した研究である。材料や方

法が異なるため本実験との直接の比較は困難であるが、いずれにしても hyperactivity, hypoactivity の影響のメカニズムを証明した報告はほとんどない。

運動神経線維については、hyperactivity によりアセチルコリンの中枢から末梢への軸索輸送が増大したという報告もあり¹⁴⁾、したがって、hyperactivity によって運動神経線維の軸索輸送が増加し、末梢の神経構築要素および軸索の直径が増大したと考えられる。一方、知覚神経線維が大径化したことについては、皮膚接触や筋収縮による求心性インパルスの増加あるいは血液循環の増大も関与していると推察されるが、そのメカニズムは不明である。今後これらの解明が強く望まれるところである。

2. 幼若群と成熟群との相違

幼若群では運動負荷を加えた場合と加えない場合で神経線維の直径に差があったが、成熟群では差がみられなかった。このことは、幼若群では末梢神経線維も发育過程にあり、神経の可塑性が大きい、成熟群では可塑性が小さいためと思われる。Wistar 系ラットは生殖能力からほぼ12週齢までが幼若と考えられ、安静 Wistar 系ラットの脛骨、腓腹神経線維の直径は成長とともに大きくなり、直径のヒストグラムは8週齢では1峰性、12週齢で2峰性となると報告されていることから²⁾、神経自体の可塑性が幼若ラットの方が成熟ラットより大きい可能性があるといえよう。

以上、われわれは8週間の自由走行が幼若ラットの末梢神経の直径を大径化することを明らかにしたが、運動処方に応用するには、今後様々な運動の種類、強度、量、頻度での実験を行うとともに、運動が神経線維の機能に与える影響を明らかにしていく必要があると考えられる。

本論文の要旨は、第10回運動療法研究会（昭和60年6月、東京）および第23回日本リハビリテーション医学会総会（昭和61年6月、長崎）において発表した。

文 献

- 1) Bensman A: Strenuous exercise may impair muscle function in Guillain-Barré patients. *JAMA* **214**: 468-469, 1970.
- 2) 蜂須賀研二: 自由走行がラットの acrylamide

neuropathy に及ぼす影響—いわゆる overwork weakness について. *リハ医学* **20**(4): 241-250, 1983.

- 3) 梶原敏夫: Acrylamide Neuropathy に関する基礎的研究—末梢神経障害の評価法と運動療法の考察. *慶応医学* **61**(1): 47-58, 1984.
- 4) Tomanek RJ, Tipton CM: Influence of exercise and tenectomy on the morphology of a muscle nerve. *Anat Rec* **159**: 105-114, 1967.
- 5) Samorajski T, Rolsten C: Nerve fiber hypertrophy in posterior tibial nerves of mice in response to voluntary running activity during aging. *J Comp Neur* **159**: 553-558, 1975.
- 6) Andersson Y, Edström JE: Motor hyperactivity resulting in diameter decrease of peripheral nerves. *Acta Physiol Scand* **39**: 240-245, 1957.
- 7) Eisen AA, Carpenter S, Karpatis G, Bellavance A: The effect of muscle hyper- and hypoactivity upon fibre diameters of intact and regenerating nerves. *J Neurol Sci* **20**: 457-469, 1973.
- 8) Edds MV: Experiments on partially denurotozied nerves: II. hypertrophy of residual fibers. *J Exp Zool* **112**: 29-47, 1949.
- 9) Edds MV: Hypertrophy of nerve fibers to functionally overloaded muscles. *J Comp Neurol* **93**: 259-275, 1950.
- 10) Calder CS, Pollock M: Morphometric effects of use and disuse on peripheral nerve. *Arch Neurol* **42**: 868-872, 1985.
- 11) Aitken JT, Sharman M, Young JZ: Maturation of regenerating nerve fibers with various peripheral connexions. *J Anat* **81**: 1-22, 1947.
- 12) Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R: *Peripheral Neuropathy*. 2nd ed. WB Saunders, 1984.
- 13) Friede RL, Samorajski T: Axon caliber related to neurofilaments and microtubules in sciatic nerve fibers of rats and mice. *Anat Rec* **167**: 379-388, 1970.
- 14) Dahlström A, Heiwall Per-O, Böj S, et al: The influence of supraspinal activity on the intra-axonal transport of acetylcholine, choline acetyltransferase and acetylcholinesterase in rat motor neurons. *Acta Physiol Scand* **103**: 308-319, 1978.