

### 43. ラット海馬体神経細胞の持久的運動トレーニングによる変性

キーワード：ラット海馬体、トレッドミル走、空胞変性、組織化学染色

安藤病院 豊明老人施設  
井上真寿美 兼松 美紀  
名古屋市立大学医学部付属病院  
石田 和人・堀場 充哉  
名古屋大学医療技術短期大学部  
河上 敬介

【目的】運動は、筋や呼吸循環器系にとっては機能向上刺激であるが、中枢神経系にとってはストレスと解することができる。この運動ストレスが中枢神経系に及ぼす影響については、軽度で数10分程度の運動を1-2週間負荷することにより神経伝達物質の合成やその受容体密度を修飾すること、急性的な長時間運動により辺縁系の神経細胞小器官に変化が生じ鬱病症状を引き起こすことが動物実験により明らかにされている。しかし、強度な持久的運動トレーニングに類似したストレスが中枢神経細胞にどのような影響を及ぼすのかについては、ヒトで生理不順や運動意欲消失状態が起きることは知られているが構造、生理、生化学的側面からの究明は、我々の知る限り報告されていない。

そこで、記憶、情動機能あるいは神経内分泌調節に関与し、低酸素やストレスに敏感なラット海馬に着目し、強度な持久的トレッドミル走をストレスとして課した時の海馬体神経細胞への影響を組織化学的に検討した。

【方法】7週齢雌(Sprague-Dawley系)ラット32匹を実験開始2週間前に購入した。走行練習を2週間行い、この間に、走行実験に適さないラット12匹を除外し、残りの20匹を本実験の対象群とした。この20匹をグループの平均体重が近くなることを考慮し、運動群(10匹)と非運動群(10匹)に分けた。トレーニングとしての運動は、ベルト傾斜が+6°、速度が25m/minのトレッドミル走、1回の運動時間は90分、頻度は5回/週、トレーニング期間は12週とした。

トレーニング期間終了の翌日、ネブタール麻酔後体重を測定し、左心室からカテーテルを挿入し1%グルタルアルデヒドと1%パラホルムアルデヒドを含む0.1Mリン酸緩衝液(pH7.2)にて脳を還流固定した。その後全脳を摘出し、20%ホルマリンを含む同緩衝液で2週間再固定した。パラフィン包埋に先立ち、エタノール脱水、クロロホルム処理をした。水平断面に約16 $\mu$ m厚で切られた連続切片は、Klüver-barrera

(KB)染色を行った。試料は光学顕微鏡(Vanox AHBS3)で観察し、35mmネガフィルムを印画紙にプリントした像から所見を得た。

【結果】12週間のトレーニングの翌日に測定された運動群での平均体重は297.8 $\pm$ 18.2gで、非運動群(282.1 $\pm$ 14.8g)と有意な差はなかった。

組織化学的所見では、運動群に核を含めた細胞全体の濃染が見られた。形態的所見では、運動群で細胞膜の輪郭が蒙昧としており細胞体及び軸索の萎縮変性を示す像が観察され、海馬錘体細胞層及び歯状回顆粒細胞層では細胞の萎縮のため細胞間の隙間が目立ちグリア細胞の侵入が頻繁に見られた。

また、細胞体と軸索部分で空胞変性が観察され、さらに細胞死を示唆する像も見られた。この所見は、特に多形細胞層で顕著であった。なお、特筆すべきことに、空胞変性のうち顆粒様物質を含むもの(顆粒空胞変性)が観察された。

【考察】本実験でラットに負荷した運動強度は、最大酸素摂取量の60-70%に相当し、中程度の運動強度に属するといえる。運動負荷による体重の変化は、栄養状態や運動強度の良否を表すが、本実験で運動群の平均体重と対照群との間に有意差がなかったことは、飼育条件や運動強度が筋や内臓諸器官にとって過度なものではなかったことを示唆している。

運動ストレスによる神経細胞変性のメカニズムについての報告によると、無酸素条件下ではKB染色で細胞の濃染がおきることが知られている。本研究で運動群の海馬体神経細胞が濃染されていたことは、細胞が低酸素状態に暴露された結果であることを示唆している。海馬錘体細胞が低酸素状態に置かれると、NMDA(N-methyl-D-aspartate)受容体が活性化され、過剰なCa<sup>2+</sup>の流入が起きることが知られている。ことによると、このCa<sup>2+</sup>過剰がタンパク質分解酵素を活性化し、細胞変性を引き起こした可能性が考えられる。

部位により差があるものの、空胞を持つ細胞が運動群の海馬体細胞で観察された。細胞質の空胞化は細胞の変性を示すものでゴルジ装置の膜系が変化したものと推察されている。顆粒空胞変性は、老人性痴呆、パーキンソン氏病などで観察される。これに類似した空胞内に顆粒様物質が存在する像が本実験でも観察されたことは、運動ストレスにより引き起こされた神経細胞変性が上述の疾患に類似した機能障害を誘発する可能性を示唆している。