

運動神経の軸索再生における MAP リン酸化カスケードの役割

伊藤 高行*¹⁾ 伊藤 あき*²⁾ 祖父江 元*³⁾

I. 背景と目的

神経系の機能はネットワークとしての物理的構築に依存し、その主要構成成分が神経細胞の軸索である。外傷などの物理的障害あるいは疾患に起因する病的過程により軸索が障害されることで、ネットワークが分断され様々な機能障害が生じる。軸索障害に起因する機能障害の回復過程において、軸索障害後に神経細胞が細胞死を免れ、さらに軸索再生することがネットワークの再構築に不可欠である。我々は、MAP (Mitogen Activated Protein) キナーゼのリン酸化カスケードの最上流にあるキナーゼの一つである ZPK (DLK ないし MAP3K12 と呼ばれる) が哺乳類の第一次感覚神経細胞の軸索再生促進に寄与していることを初めて報告したが¹⁾、一方で ZPK 遺伝子を不活化したマウスでは、運動神経細胞が発生段階でのプログラム細胞死に不応となり、さらに新生児期での軸索切断後の神経細胞死からも免れることも見いだした^{2,3)}。すなわち、軸索障害などのストレスによって ZPK からリン酸化カスケードとして MAP キナーゼ経路を伝達される障害シグナルは、運動神経細胞の細胞死を促進する一方で軸索再生をも促進するという相反する反応を惹起することを示している。障害後の神経機能回復を助けるという治療的観点からは障害後の細胞死は抑制し、軸索再生は促進させることが望ましいが、まずは反応の相反性に関わるメカニズムを理解することが必要と考えた。したがって、本研究では ZPK の基質として知られる MAP キナーゼ経路の2つの MAP キナーゼキナーゼ、MKK4(MAP2K4) と MKK7(MAP2K7) について軸索再生における役割の違いがあるという仮説を検証する。

II. 研究方法

MKK4 遺伝子および MKK7 遺伝子に lox-P 配列を挿入した遺伝子改変マウスはそれぞれ英国 Manchester 大学の Tournier 教授およびオーストリア科学アカデミーの Penninger 教授の研究室で作成されたもので、既報にあるようにそれらを synapsin-1 遺伝子のプロモーター依存性に Cre リコンビナーゼを発現するトランスジェニックマウス (Jackson ラボ JAX:012687) と交配させて神経細胞特異的に MKK4 遺伝子ないし MKK7 遺伝子を不活化したコンディショナルノックアウト (CKO) マウスを得た³⁾。これらの CKO マウスおよび同腹の遺伝子型対照マウスに対して片側顔面神経挫滅を行い、術後20日間運動機能回復の過程を評価し、さらに顔面神経の各部位での軸索再生をエポキシ樹脂包埋の薄切切片標本を作成して組織学的に定量した。マウスの繁殖や実験は著者の前任地であるカリフォルニア大学デービス校・シュライナー北カルフォルニア小児病院にて、IACUC の許可を得た実験プロトコルに従って行い、組織学的検討を新たな研究室で継続した。

III. 結果

顔面神経の頭蓋外部位は純粋に運動神経軸索のみから構成され、またマウスの場合はヒゲの随意運動に関わる筋群を支配するため、軸索再生による機能回復をスコアを用いて半定量可能であった。生後30日目で顔面神経挫滅を行うと対照マウスではほぼ判で押したかのごとく術後7～9日で急速な機能回復が見られ、術後11日目までに

* 1) 愛知学院大学心身科学部健康科学科 教授

* 2) 愛知学院大学心身科学部健康科学科 客員研究員

* 3) 名古屋大学大学院医学系研究科特任教授

は随意運動は健側と差異がないまでに回復した。一方で MKK4 および MKK7 の CKO マウスでは回復に 3 日以上
の遅れが観察された。しかし、いずれの CKO マウスでも最終的には随意運動は健側と差異がないまでに回復した。
組織学的に運動軸索数を定量した結果では、生後 30 日目で顔面神経挫滅を行った場合、神経挫滅部位よりも中枢
側では術後 20 日目で障害側と健側で運動軸索数に有意差はなく、MKK4 ないし MKK7 の有無に関わらず、生後
30 日目の軸索損傷では、新生児マウスと異なり運動神経細胞死は引き起こされないことが示された。神経挫滅部
位よりも末梢側の再生軸索の定量的検討でも、術後 20 日目の時点では MKK4 ないし MKK7 の有無に関わらず、
健側に匹敵する数の再生軸索が認められた。ただし、最終的結論にはさらに組織学的定量を追加する必要性が残さ
れている。

IV. 考察

新生児マウスを用いた既報では、特に MKK4 依存性に軸索障害による神経細胞死が誘導されることが示された³⁾。
今回の生後 30 日目のマウスを用いた検討では、MKK4 ないし MKK7 の有無に関わらず軸索障害後の神経細胞死
は生じないことが示され、運動神経細胞の成熟とともに、MKK4 を介して神経細胞死が誘導される信号経路が遮
断されることが示された。一方で、MKK4 および MKK7 が欠損することで軸索再生に遅れを生じることが明らか
となったが、最終的には軸索再生過程は進行、完了するため、お互いが機能補足の関係にあるか、あるいは
MKK4 と MKK7 以外の経路も軸索再生に関与する可能性がある。MKK4 あるいは MKK7 の欠損による軸索再生
に遅れについては、軸索障害シグナルを細胞体に伝える時点での遅れなのか、あるいは軸索再生のための蛋白合成
の遅れのかなどは今後の検討課題として残される。

謝 辞

本研究の組織学的評価を進めるにあたり、愛知学院大学心身科学研究所からの研究助成をいただいたことをここ
に深謝いたします。

参考文献

- 1) Itoh A, Horiuchi M, Bannerman P, Pleasure D, Itoh T (2009) Impaired regenerative response of primary sensory neurons in ZPK/DLK gene-trap mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 383 (2) :258-262.
- 2) Itoh A, Horiuchi M, Wakayama K, Xu J, Bannerman P, Pleasure D, Itoh T (2011) ZPK/DLK, a mitogen-activated protein kinase kinase kinase, is a critical mediator of programmed cell death of motoneurons. *J Neurosci.* 31 (20) :7223-7228.
- 3) Itoh T, Horiuchi M, Ikeda RH Jr, Xu J, Bannerman P, Pleasure D, Penninger JM, Tournier C, Itoh A (2014) ZPK/DLK and MKK4 form the critical gateway to axotomy-induced motoneuron death in neonates. *J Neurosci.* 34 (32) :10729-10742.

心拍変動増大に最適な呼吸は圧反射感度を高めるか？（第2報） － LF 成分のピーク周波数にもとづいたペース呼吸の効果－

榊原 雅人*¹⁾ 金田 宗久*²⁾ 石田 光男*¹⁾

研究目的・背景

緩徐なペース呼吸とバイオフィードバックの手続きを用いて心拍変動（heart rate variability: HRV）を増大させる方法を HRV バイオフィードバック（HRV biofeedback: HRVBF）とよぶ（Lehrer, 2007）。これまでストレスに関わるさまざまな症状に HRVBF が適用され、抑うつ、不安の軽減、不眠などの改善に有用であることが知られている。HRVBF の効果の機序のひとつとして、この手続きが圧受容体反射（baroreflex: BR）を刺激しホメオスタシス機能を高める可能性のあることが指摘されている。

HRVBF ではこのような効果を高めるために、最適なペースで呼吸をコントロールすることが重視されている。ここで最適なペースを共鳴周波数とよび、身長や性別による個人差があることから、HRVBF 訓練では個人の共鳴周波数を特定する手続きが採られている。そこでは1分あたり6回（cpm）のペース呼吸を実施して HRV の出現度合いを判断し、順次、6.5、5.5、5、4.5回のペースについて評価し、HRV が最大となるペースを個人の共鳴周波数として特定する。

共鳴周波数は6.5cpm のように区切りのよいポイントでなく、本来は6.23cpm のように細かな値になり得ることが指摘されていることから、榊原・及川（2017）は個人の共鳴周波数を精度よく同定するために安静時 HRV の低周波（low frequency: LF）成分のピーク周波数に着目した。彼らは、安静時 LF ピーク周波数をもとにペース呼吸を実施したとき、共鳴周波数をもとにペース呼吸を行ったときよりも大きな HRV が現れることを見出している。先行研究では HRV の増大を観察したが、一方で BR 感度（baroreflex sensitivity: BRS）が増加するかどうかについては明らかにされていない。本研究は安静時 LF 周波数をもとにしてペース呼吸を行ったとき、HRV とともに BRS が効果的に増加するかどうか検討することを目的とした。

方 法

健常な男女大学生12名（19～21歳）を対象として連続血圧、心電図、呼吸を測定した。実験にあたり、参加者に実験内容について説明し同意書を得た（本研究は愛知学院大学心身科学部心理学科研究倫理委員会の承認を受け、開示すべき利益相反はない）。動脈血圧波形は非観血式連続血圧計にて測定した。心電図はCM5誘導によって時定数0.1秒で増幅記録した。呼吸は伸縮ベルトを配置したストレンゲージを上腹部に装着して計測した。これらは1kHzのサンプリング周期でパーソナルコンピュータに保存した。

実験手続きとして、防音シールド室にて各種センサを装着した後、座位で10分間の順応期間をおいた。すべての参加者は LF スペクトルピーク周波数でペース呼吸を行う条件（LF condition）と共鳴周波数で同じくペース呼吸を行う条件（Resonance condition）を約1週間をおいてランダムに実施した。両条件では5分間の安静ベースライン期（Baseline）の測定の後、ペース呼吸期（Breathing）の測定を実施した。LF condition では、はじめに安静時 HRV データに対して FFT スペクトル分析を施し、0.075 - 0.108 Hz（4.5 - 6.5回 / 分）の帯域で最も優勢なピークを同定した。参加者にはここで決定した周波数で上下するペースメーカをコンピュータ画面中央に呈示し、

* 1) 愛知学院大学心身科学部心理学科

* 2) 心身科学研究科心理学専攻・研究員

これに合わせてペース呼吸を行うよう指示した（5分間）。一方、Resonance conditionでは、従来のHRVBFプロトコルに従って、各参加者の共鳴周波数を同定する手続きを実施した。すなわち、6、6.5、5.5、5、4.5cpmの順でペース呼吸を行い（各2分間）、最も大きなHRVが出現したペースを共鳴周波数として決定した。その後、共鳴周波数で上下するペースメーカをコンピュータ画面中央に呈示し、このタイミングでペース呼吸を行うよう参加者に教示した（5分間）。

記録された心電図データからR波を検出し、HRVデータのスペクトル分析によって得られる低周波成分の振幅（LF amplitude）を算出した。BRSはParlow et al. (1995)の方法にしたがってspontaneous sequence法によって評価した。

結 果

結果として、BRS (ms/mmHg)はLF conditionとResonance conditionの両条件で有意に増加したが、増加の程度に両者の差はみられなかった。LF amplitude (ms)も両条件のペース呼吸によって有意に増加したが、増加の程度について差異はみられなかった。これらの指標を含め、本実験で得られた結果の詳細については、”HRV増大に最適な呼吸は圧反射感度を高めるか？（第2報）—LF成分のピーク周波数にもとづいたペース呼吸の効果—（心身科学第11巻論文）”に示している。

考 察

本研究は、安静状態のLF帯域のピーク周波数をもとにして行うペース呼吸（LF condition）が共鳴周波数をもとにして行うペース呼吸（Resonance condition）と同様にBRSを高めるかどうか検討した。結果にみられたように、LF conditionにおいてBRSが有意に増加したことから、安静時のLFピーク周波数をもとにしたペース呼吸がBRを刺激する可能性のあることが示された。次に、LF amplitudeはLF conditionおよびResonance conditionにおいて共に増大した。このことから、LF conditionにおいてもResonance conditionと同様の共鳴的效果が生じていることが示唆された。以上の結果は、HRVのLFスペクトルピークはHRVBF訓練におけるペース呼吸のガイド周波数として使用できることを示唆している。今後、より大きなサンプルサイズで検討を継続する予定である。

謝 辞

本研究の一部は愛知学院大学心身科学研究所の研究助成を受けて行われました。ここに記して御礼申し上げます。

引用文献

- Lehrer, P. (2007). Biofeedback training to increase heart rate variability. In P. M. Lehrer, R. L. Woolfolk, & W. E. Sime (Eds.), *Principles and Practice of Stress Management* (pp. 227–248). New York: Guilford Press.
- 榊原雅人・及川欧 (2017). 心拍変動バイオフィードバックにおける共鳴周波数検索について—安静時LFピーク周波数を利用した手続きの検討—. *バイオフィードバック研究*, 44, 21–28.
- Parlow, J., Viale, J.P., Annat, G., Hughson, R., & Quintin, L. (1995). Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. *Hypertension*, 25, 1058–1068.

福祉サービス第三者評価における評価者の現状と課題

城戸 裕子* 1)

はじめに

福祉サービス第三者評価は、社会福祉法人等の事業者の提供するサービスの質を当事者以外の公正・中立な第三者機関が、専門的かつ客観的な立場から評価する事業をいい、2001年から開始されている。評価事業全般においては、全国社会福祉協議会の提示するガイドラインに沿って、各都道府県推進協議機関が評価機関の申請認定、評価者の養成を独自で担っている。

A県では13の評価機関が存在する。また、A県福祉サービス第三者評価推進センターでは毎年、評価者養成研修を実施し、その育成に努めている。しかしながら、近年の傾向として特定の評価機関への受審、特定の評価者のみが評価実施を担当するという不均衡が生じている。

このことは、評価結果の偏りと特定の評価者への評価業務の集中となり、評価自体に時間を要し、公表が遅延する事態を招いている。そのため、本来の目的である公正中立な評価の実現に結びついていない現状が推進センター内委員会にて指摘されている。特に評価経験の有無は、評価者のスキルに大きな差異を生じさせており、第三者評価自体の質の向上が期待できないという課題もある。

そのため本研究では、A県で福祉サービス第三者評価養成研修を修了した評価者に着目し、評価者への悉皆調査により、第三者評価の現状と課題を明らかにすることを目的とした。

本研究の調査結果から明らかとなった評価調査者の現状と課題より、評価者育成の在り方、養成研修の再構築、評価機関の指導体制の見直しを図る一助とし、公平・中立、専門的かつ客観的な立場からの第三者評価の本来の目的が実現できることにつなげたいと考えた。

1. 研究方法

1. 調査の概要

自記式質問紙を郵送法により依頼し、回収を行った。調査期間は、平成29年7月から9月である。質問紙の内容は以下のとおりである。

- ① 評価者の属性（性別・保有資格・評価者研修修了年数）
- ② 評価経験の実態（評価経験の有無・評価を行っていない理由）
- ③ 第三者評価に関しての研修の実態（所属評価機関並びに自己研鑽の現状）
- ④ 実施を希望するフォローアップ研修について
- ⑤ 評価に使用する用語の理解の確認（W A M - N E T並びに養成研修での頻出語句の理解度について複数名で用語を抽出し、精査を行い、高齢、障害、社会的養護、保育等の各領域での用語の理解度について、四件法での回答とした）
- ⑥ 評価推進センター並びに所属評価機関への自由意見

倫理的配慮として、個人名宛の郵送物の個人情報取り扱いについては、A県福祉サービス第三者評価推進センターにおいて一元化を図り、愛知学院大学倫理委員会の承認を得て実施した。

* 1) 愛知学院大学心身科学部健康科学科

Ⅱ．結果

依頼数257名であり、期日までの回収数126通、回収率49.0%であった。回答者の属性は、男性62名（49.2%）、女性64名（50.8%）であった。60歳から69歳の層が最も多く、全体の42.9%を占めている。評価者研修受講希望理由により、社会貢献群、自己実現群、他者からの働きかけ群、興味関心群、その他群に分け、それらと評価の有無、年齢層毎でクロス集計を行った。年齢層は、最も多い年齢層の60歳から69歳を基準として、20歳から59歳群と60歳以上群に分けた。20歳から59歳までの評価経験者で最も多い理由は、「他者からの働きかけ群」であった。評価未経験者では「興味関心群」が最も多かった。60歳以上の評価経験者で最も多い理由は、「自己実現群」であった。評価未経験者では「自己実現群」と「興味関心群」が多かった。保有資格（複数回答可）は、「介護支援専門員」、「社会福祉士」、「介護福祉士」の順であった。また、個人資格保有数で最も多かったのは「4つの資格保有」であったが、「1つの資格保有」の回答が全体の41.1%を占めていた。「資格保有なし」との回答者は20名で、全体の16.1%であった。

第三者評価を研修以後、評価を行ったかの有無については、「はい」と回答した者は、72名で全体の52.0%であり、「いいえ」と回答した者は、53名47.0%であった。第三者評価を全く行っていない理由として、最も多かったものは「評価機関からの依頼（声かけ）がない」であった。自由意見として、「現在の仕事との調整がつかないため希望日を出さなかったので評価機関からの連絡もなくなった」、「自分の施設での仕事が忙しくなった」、「今は保育園の仕事が忙しくやれない」などの意見が散見できた。評価に対する自身のスキルについて、最も多かったのは、「やや不足している」の49名で全体の38.9%であった。次いで、「かなり不足している」の30.2%であった。

フォローアップ研修の希望内容として、複数回答で回答を求めた。それらを「資格保有者群」と「資格保有なし群」に分けた。

高齢者サービス分野では、資格保有者群は、「サービス評価の視点」が最も多かった。資格保有なし群は、「サービス制度政策」と「サービス評価の視点」であった。保育サービス分野では、資格保有者群は、「サービス評価の視点」、「制度政策」、「施設概要」の順であった。資格保有なし群は、施設概要についての希望がなかった。障害者サービス分野では資格保有なし群は、「サービス評価の視点」の次に「サービス制度政策」であった。一方、資格所有者群では、「サービス評価の視点」に次いで、「制度政策」、「施設概要」が同数であった。

社会的養護分野では、双方とも「評価の視点」、「制度政策」、「施設概要」であった。「施設概要」についての研修希望者が全体として少ないことが明らかとなった。評価全般について最も希望する研修は、「報告書の作成の仕方」であった。

第三者評価で用いられる用語で、「全く説明できない」とする語句は、評価経験者群では「清拭」、「自閉症」、「児童養護施設」、「代替食」、「PDCA」であり、評価未経験者群では「清拭」、「褥瘡」、「自閉症」、「児童養護施設」、「代替食」、「ADL」であった。

Ⅲ．考察

評価者が福祉サービス第三者評価者としての資格を保有していると同時に他の資格を活かした有職者である場合、第三者評価を請け負うことは厳しい。

そもそも第三者評価は、受審機関との日程や時間調整の元に成り立っており、訪問調査、ヒヤリング、合議、フィードバックなどの一連の評価過程にかなりの時間を要する。また評価報告書の作成や推敲にも時間を要する。

本調査において評価経験者の多くは、60歳以上である。現役から退くことで時間に余裕ができ且つ柔軟な対応が可能であることが考えられる。20歳から59歳の層は、現職を優先し、自身の余暇時間を活用して第三者評価に取り組んでいると考えられる。評価経験の有無についての設問の回答でも示されたように、有職者であるがために資格を活かして評価実践の経験を積みたいという希望があるにも関わらず、仕事との折り合いが整わないことから評価者としての活動に結びつかないことに大きく関係していると考えられる。

また、A県では、評価者研修についてフォローアップ研修の取り組みが現在、体系化されていない。また評価未経験

験者に対するペナルティは課せられないことから一旦、評価者登録がされれば、そのまま評価者の資格は継続できる。

このことが評価経験者と未経験者間でのスキルの乖離を生じさせ、また特定の評価者に集中する要因となつてい
ると考えられる。さらに評価の有無に関わらず、社会福祉現場での専門用語の理解が乏しいことも着目すべきこと
である。評価者のスキルアップのための継続した研修体制の仕組みづくり、一定の期間、評価を体験していない評
価者への学び直しの機会を設けるなどの体制も整備する必要があると考える。

福祉サービス第三者評価事業に関しては、地域での福祉課題やサービス提供内容が個々に異なることから各都道
府県主体での取り組みとされている。

しかしながら、地域福祉サービスが住民に対して適切に提供されることを考えるならば、サービスの質を客観的
指標で示す第三者評価の果たすべき役割は大きいと考える。

公平、中立、専門的かつ客観的な立場からの第三者評価の本来の目的が実現できるための育成体制を今後は、評
価機関、第三者評価推進センターが協力し、継続かつ重点的に行うべきであると考ええる。

謝 辞

本研究の実施は、心身科学研究所からの助成を受け賜りました。ありがとうございます。

また、調査研究に際し、愛知県福祉サービス第三者評価推進センター並びに推進センター内委員会の委員の皆様
にご助言並びにご協力いただきました。ありがとうございます。