



Title	薄束核における軸索ジストロフィーの成因に関する実験的微小形態学的研究：逆行性輸送の減弱
Author(s)	芳川， 浩男
Citation	大阪大学，1986，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35405
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	芳	川	浩	男
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7 4 1 6		号
学位授与の日付	昭和 61 年 8 月 5 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当			
学位論文題目	薄束核における軸索ジストロフィーの成因に関する実験的微細形態学的研究：逆行性輸送の減弱			
論文審査委員	(主査) 教 授 垂井清一郎 (副査) 教 授 橋本 一成 教 授 西村 健			

論文内容の要旨

〔目 的〕

いわゆる軸索ジストロフィーはヒトを含む多くの正常哺乳動物において、延髄薄束核の、しかも背内側に限局して見出され、その程度が加齢と共に増大することが知られている。しかし、その成因については、変性とそれに続く再生、シナプスの模様がえ、シナプス膜の過生産など種々の可能性が考えられたが、これを実験的微細形態学的に実証した研究は報告されていない。私共は、従来の諸研究が軸索輸送の障害を示唆することに着目し、ウィスター系ラットを用いて、薄束核に投射する軸索の順行性および逆行性輸送能を電顕オートラジオグラフィーとHRP標識法により検討した。

〔方 法〕

1) 電顕オートラジオグラフィー

一側の第6腰髄神経節および第1仙髄神経節に、 $5\mu\text{l}$ の生理食塩水に溶いた $250\mu\text{Ci}$ の $^3\text{H-L-leucine}$ を注入後5日目に、ラットを4倍希釈カルノフスキー液で灌流固定し、薄束核を電顕標本とし、wire-loop法でIlford L4乳剤をかぶせて4カ月間露光した。光顕用には、 $125\mu\text{Ci}$ の $^3\text{H-L-proline}$ を注入して4日後に灌流浸漬固定し、Histosec標本としスライドガラス上でサクラNR-M2乳剤をかぶせて2カ月間露光した。

2) HRP標識法

7週の幼若群と33週の加齢群との2群に分けて検索した。ラットの後環椎後頭膜と硬膜を切開して薄束核を露出。 50% Horseradish Peroxidase (HRP) 生食溶液 $1.5\mu\text{l}$ を門の高さを中心に吻尾方向に3カ所注入。経時的にラットを灌流固定し、注入側の後根神経節(Th8-Col)を取り出し、各

神経節毎に厚さ50 μm のビブラトーム連続切片を作成し、TMB (3, 3', 5, 5'-tetramethyl benzidine) 反応を行った。HRP陽性細胞の数および大きさは明視野顕微鏡を用い、神経節細胞の総数および大きさはノマルスキー微分干渉顕微鏡を用いて写真撮影し、キャノンBX-1マイクロプロセサーに連結したムトウ・ジググラマーG-5により測定した。

[結 果]

1) 順行性輸送

注入同側の薄束核背内側に限局して現像銀粒子を認め、電顕上では正常な有髄神経の他に、軽度および中等度のジストロフィーを示す軸索終末に多数の銀粒子を認めた。しかし巨大な末期のジストロフィー終末には、現像銀粒子はないか、あってもわずかしかなかった。巨大な末期のジストロフィー終末には、神経細糸、分岐管状・小胞状・層板状の膜構造、微細線維状・果粒状物質、グリコーゲン果粒、糸粒体、多胞小体や層板状二次ライソゾームなどが充満していた。

2) 逆行性輸送

① 輸送能の速度

幼弱ラットにおいてL5より尾側に、加齢ラットにおいてはS3より尾側に明らかな逆行性軸索輸送速度の低下を認め、前者においてはL4までは12mm/時であるが、S4では8mm/時となり、後者においてはS2まで最大速度が10mm/時に低下していた。すなわち、加齢と共に逆行性軸索輸送は遅くなるが、L5より尾側では幼弱動物においてすでに輸送速度の低下が示された。

② 軸索輸送の量

幼弱動物群での、HRP注入17時間例と48時間例の各脊髄神経節における取り込み細胞数の総細胞数に対する比率を調べると、注入後17時間のものではL5で最高値を示し、L6以下は急激に低下する。この傾向は注入後48時間のものでも同じである。つまりL6以下の脊髄神経節細胞は幼弱時から、明らかに逆行性輸送によってラベルされる細胞の率が少ない。

③ 投射ニューロンの大きさ

仙髄神経節の細胞を下部胸髄神経節の細胞とその大きさを比較すると、1個の神経節全体の神経細胞の平均直径に有意差はないにもかかわらず、HRP陽性細胞は仙髄神経節(S2)では幼弱群で $45.5 \pm 7.6 \mu\text{m}$ 、加齢群で $45.3 \pm 7.1 \mu\text{m}$ 、下部胸髄神経節(Th10)では幼弱群で $35.3 \pm 9.1 \mu\text{m}$ 、加齢群で $40.1 \pm 9.7 \mu\text{m}$ であり、薄束核に投射する細胞は幼弱加齢にかかわらず、Th10よりS2の方が有意に大型であることがわかる。

[考察および総括]

- 1) 下部腰髄および仙尾髄神経節の大型ニューロンは、それより吻側の神経節ニューロンと比較して逆行性軸索輸送の量および速度が幼弱時より減弱しており、これが軸索ジストロフィーの成因の大きな要素をなしていると考えられ、分岐細管、小胞、膜層板、二次ライソゾームの集塊のようなジストロフィー終末の微細形態も逆行性軸索輸送の減弱を考えるとよく説明できる。
- 2) ジストロフィー進行の初期ないし中期には、順行性軸索流は正常に存在するが、末期にはおそらくジストロフィーの結果として順行性軸索流も障害される。

論文の審査結果の要旨

本研究は、薄束核に必発する軸索ジストロフィーの成因を軸索流障害の面から初めて明らかにしたものである。すなわち、下部腰髄および仙尾髄神経節の大型ニューロンにおいて逆行性軸索輸送能が幼弱時から低下しており、加齢によりさらに減弱することを、ラットを用い、HRP法および電顕オートラジオグラフィーにより証明した。

医学博士の学位に値する業績と認める。