



Title	脳動脈神経支配に関するペプチド神経とカテコラミン神経との相互関連性について：免疫組織化学的検討
Author(s)	松山, 知弘
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35515">https://hdl.handle.net/11094/35515</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	松	山	知	弘
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7415		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	脳動脈神経支配に関するペプチド神経とカテコラミン神経との相互関連性について—免疫組織化学的検討—			
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信 (副査) 教授 最上平太郎 教授 遠山 正弥			

### 論文内容の要旨

#### [目的]

近年脳血管にはカテコラミン(CA)やアセチルコリン以外に神経ペプチドを中心とした新たな神経伝達ないし神経修飾物質の存在が指摘されている。脳血管の収縮、拡張はこれら複数の活性物質の相互作用の結果であると考えられるが、その作用調節機構の解明に際してはこれら神経の個々の分布形態を他神経との相互関連性を含め微細構造レベルで検討せねばならない。しかし従来、CA神経の微細構造に関する報告は存在するもののペプチド作動性神経の微細構造の報告はなく、まして2種以上の神経活性物質を含む神経間の相互関連に関する検討はない。本研究ではまず上述の目的の為にVasoactive Intestinal Polypeptide(VIP), Substance P(SP), Neuropeptide Y(NPY)含有神経につき、まずその分布形態を光顕的、電顕的に観察し、ついでこれらのペプチド神経とCA神経の微細構造レベルでの同時観察を試み、各線維間の相互関連性を検討した。

#### [方法ならびに成績]

雄ラット(体重約100g)を2群に分け、脳動脈に分布するVIP, SP, NPY神経を免疫組織化学的手法を用いて観察した。第1群は各神経の光顕的及び微細構造の観察に供し、第2群はCA神経との相関の検討の目的で、免疫組織化学的検索に先立ち、5-hydroxydopamine(5-OHDA)100mg/kgを3日間腹腔内投与した。両群の動物ともペントバルビタール(40mg/kg i.p.)麻酔下に0.2%picric acid, 4% paraformaldehyde, 0.05% glutaraldehydeを含む0.1Mリソ酸緩衝液にて経心臓的に灌流固定した。その後、脳動脈の血管伸展標本を作成、免疫組織化学的検索を行った。

① 光顕的観察：VIP, SP, NPYおよびCA線維はvaricose fiberとして脳動脈に豊富に認めら

れたが、各々異なった分布パターンを示した。V I P 線維は血管壁を輪状にとりまく grid-like pattern を呈し、一方 S P 線維は mesh work pattern を呈していた。また N P Y と C A 線維はその分布パターンが酷似していた。

② 電顕的観察：電顕的には V I P, S P, N P Y 陽性構造は電子密度の高い神経終末として観察された。一方 C A 終末は 5-O H D A で処置すると多くの有芯小胞をもつ終末として同定され、免疫陽性終末と 5-O H D A 標識終末とは容易に鑑別可能であった。

V I P 線維：V I P 線維は全走行中、常に非 V I P 神経とともに走行する。50 H D A 標識による C A 線維との同時観察では、C A 線維と V I P 線維が同一神経束内に固定され血管平滑筋近傍では両神経終末が直接相接する像がしばしば認められた。両者間にはシナプス構造は観察されない。これらの神経終末は約 100 nm の距離で平滑筋細胞と隔てられる。

S P 線維：外膜内の S P 線維は、他神経と並走し神経束を形成するものと、単独走行するものの 2 種類の線維が観察された。S P 線維を含む神経束には必ず C A 線維が並行して同定される。血管平滑筋近傍では S P 終末、C A 終末、非 S P 非 C A 終末の 3 種の終末が明瞭なシナプス構造をつくらず互いに隣接する。血管平滑筋とこれらの神経間の距離は約 100–120 nm であった。

N P Y 線維：N P Y 線維の走行は V I P 線維とほぼ同様であったが、V I P, S P 線維と異なり、N P Y 陽性線維に 5-O H D A で標識され有芯小胞を有していた。ほとんどの N P Y 線維は C A 線維であったが、C A 線維には必ずしも N P Y 陽性でないものも認められた。約 30% の C A 線維は N P Y 非陽性であった。

以上の事実を、更に明瞭とする為に若干の実験を加えた。上頸神経節切除や、C A を破壊する 6-hydroxydoamine 投与により N P Y も C A も脳血管より消失する。また上頸神経節の N A 細胞は N P Y を含有するものと含有しないものとにわけられる。この実験の際には C A のマーカーとしてチロシン水酸化酵素を用い、上述の実験はすべて免疫組織化学的手法を用いて行った。

### [総括]

ラット脳動脈における V I P, S P, N P Y 神経の分布、微細構造および C A 神経との相互関連性を免疫組織化学的手法を用いて検討し、以下の点を明らかとした。

- (1) V I P と S P は脳血管での分布が異なり、我々は更にその起始が異なることを証明している。従って V I P, S P とも血管拡張作用を有するがその作用機作が異なる可能性が示唆された。
- (2) N P Y 終末のほとんどが C A を含有し、C A 終末の一部は N P Y を欠くこと、及びこれらが上頸神経節より供給されることを証明した。我々は更に S P とカルシトニン遺伝子関連ペプチドが同一神経終末内に共存することを証明している。従って複数の活性物質の同一神経終末内共存の意義を明らかにすることが脳血管神経統御機構の解析に重要と考えられる。
- (3) V I P と C A, S P と C A は血管壁に近接し相隣り合って終末する像が多く観察され、これらの線維間の相互関連が推察される。

## 論文の審査結果の要旨

脳循環の神経性統御機構の解明には、脳血管神経支配の詳細を明確にすることが必須である。本研究はカテコラミンやアセチルコリンに次ぐ第3の液性因子として近年発見され、注目をあびている、種々の神経ペプチドの脳血管における分布・起始・線維の微細構造を明らかとしている。

また従来の神経伝達物質の常識を覆す複数の活性物質の同一神経内共存をも証明している。さらに古典的な交感神経を軸とした各神経間の相互関係を検討し、終末間相互作用を示唆しうる所見を得ている。本研究は今後の脳循環の神経性統御の研究に大きく貢献しうるものと考えられ高く評価できる。