The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	眼知覚神経系の神経ペプチド
Author(s)	桒山, 泰明
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36687
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

【6】

氏名・(本籍)	桒山泰明（くわやまやすあき）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8241 号
学位授与の日付	昭和63年5月23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	**眼知覚神経系の神経ペプチド**
論文審査委員	(主査) 教授 真鍋 禮三 (副査) 教授 塩谷弥兵衛　教授 遠山 正弥

論文内容の要旨

〔目　的〕

眼球を支配する末梢神経に近年種々の神経ペプチドが存在することが明らかになり神経伝達物質あるいは調節物質として機能している可能性が示唆されている。本研究ではcalcitonin gene-related peptide（CGRP），Substance P（SP），cholecystokinin（CCK）の3種の神経ペプチドの眼球内および眼球を支配する神経節内での分布を免疫組織化学的に検討し，さらに眼内および三叉神経節内でSPとCCKあるいはSPとCGRPが同一ニューロン内に共存することを証明するとともに，三叉神経節全体のなかでのこれらペプチドを含有する眼球支配神経細胞の局在をもあわせて検討し，眼球－三叉神経節系の神経ペプチド陽性構造の構築を解明することを目的とした。

〔方　法〕

実験には正常および三叉神経節節後線維切除，あるいは上頚神経節切除を施行したモルモットを用いた。動物はZamboni液で灌流固定後，眼球および三叉，上頚，毛様体，翼口蓋の各神経節の凍結切片を作成し，免疫組織蛍光法を用いてそれぞれのペプチドを証明した。また二種のペプチドの同一ニューロン内共存は異種動物より得られた一次抗体とfluorescein isothiocyanate（FITC；緑色蛍光）あるいはrhodamin isothiocyanate（RITC；赤色蛍光）で標識した二次抗体による二重免疫組織蛍光法を用い，反応は蛍光顕微鏡のフィルターを換えることにより観察した。さらに三叉神経節のなかでの各ペプチド陽性眼球支配神経細胞の構成を解析するため，三叉神経節内の眼球支配細胞をcholera toxin－B－FITC conjugate（B－FITC）の前房内注入によって逆行性に標識後，RITC標識二次抗体を用いた免疫組織蛍光法にてペプチドを染色しその数と分布を比較検討した。

〔結　　果〕

眼内においてはひろくブドウ膜・角膜に各ペプチド陽性神経線維が観察され，その数はＣＧＲＰ＞ＳＰ＞＞ＣＣＫであった。三叉神経節では全神経細胞のうち約40％がＣＧＲＰ様免疫反応（－ＬＩ）を，約20％がＳＰ－ＬＩを，約２％がＣＣＫ－ＬＩを示した。その他の神経節においてはＳＰ陽性細胞が翼口蓋神経節と極少数ではあるが上頚神経節に観察されたが毛様体神経節には存在せず，ＣＧＲＰとＣＣＫについては上頚，毛様体，翼口蓋の何れの神経節細胞も陰性であった。三叉神経節を二重免疫組織蛍光法で観察すると，ＳＰとＣＧＲＰでは殆ど全てのＳＰ－ＬＩ細胞は同時にＣＧＲＰ陽性であり，その数から明らかなように多数のＣＧＲＰ陽性ＳＰ陰性細胞が観察された。ＣＣＫとＳＰについては，ＣＣＫとＳＰの双方を含有する細胞とＳＰ陽性ＣＣＫ陰性の細胞とＳＰ陰性ＣＣＫ陽性の細胞とが認められた。ＣＣＫ－ＬＩ細胞の約75％が同時にＳＰ－ＬＩを示し，ＳＰ－ＬＩ細胞のうち約10％が同時にＣＣＫ－ＬＩを示した。眼球を二重免疫組織蛍光法で観察するとＳＰとＣＣＫでは三叉神経節細胞での結果と同様に多数のＳＰ陽性ＣＣＫ陰性神経線維の他にＣＣＫとＳＰの双方陽性の線維，さらにごくわずかではあるがＳＰ陰性ＣＣＫ陽性線維が存在した。ＳＰとＣＧＲＰの二重免疫組織蛍光切片でも三叉神経節の場合と同じくＳＰとＣＧＲＰを同時に含有する神経線維とＣＧＲＰ陽性ＣＣＫ陰性線維が角膜，毛様体，脈絡膜に多数認められた。

ところが虹彩でのこれら二つのペプチドの共存様式は他の眼組織と異なり際立った特徴をもっていた。すなわち虹彩実質の血管に沿って走行する陽性線維はＳＰとＣＧＲＰの両方に陽性であったのに対して虹彩散大筋前面と括約筋内には豊富なＳＰ陽性線維が存在しそれらのうちＣＧＲＰも同時に陽性のものはほとんどなかった。逆行性標識後免疫組織蛍光染色を行った三叉神経節切片では，Ｂ－ＦＩＴＣ逆行性標識細胞は，三叉神経節前内側のいわゆる第Ｉ枝領域に局在し，これら標識細胞内での神経ペプチド陽性細胞の割合は三叉神経節全体での割合と同様で，眼球支配神経節細胞は三叉神経節のなかで特別の構築を認めなかった。三叉神経節節後線維切除後モルモットの手術側の眼球にはＣＧＲＰとＣＣＫの陽性線維は全く観察されず，眼内ＣＧＲＰあるいはＣＣＫ陽性線維の三叉神経起源が証明された。ところが三叉神経節節後線維切除後も多くのＳＰ陽性ＣＧＲＰ陰性線維が虹彩とりわけ虹彩散大筋前面と括約筋内に残存していた。その分布は正常モルモットで観察されたＳＰ陽性ＣＧＲＰ陰性線維の分布と同じであった。その他の眼組織のＳＰ陽性線維は消失していた。三叉神経節節後線維切除と上頚神経節切除の両方を施行したモルモットでもこれら虹彩のＳＰ陽性ＣＧＲＰ陰性線維は観察された。

〔総　　括〕

三叉神経節由来の眼球内知覚神経線維にはＣＧＲＰ，ＳＰ，ＣＣＫが存在し，一部同一ニューロン内に共存することによって相互関与しながら眼内知覚神経系を複雑に制御していることが推察された。更にＳＰ陽性線維はすべて知覚神経系に属するとされていたが少なくともモルモットでは虹彩筋に分布しているＳＰ陽性線維は三叉神経節由来でないことが示唆された。

論文の審査結果の要旨

末梢神経系において，種々の神経ペプチドが神経伝達物質あるいは調節物質として機能していることが示唆されているが，本研究は，免疫組織蛍光法，二重免疫組織蛍光法，選択的切断実験あるいは逆行性標識と免疫組織蛍光法の組み合わせなどの各種神経解剖学的手法を用いて，眼球－三叉神経節系の神経ペプチド陽性構造の構築解明を目的としたものである。

著者は本研究により眼球－三叉神経節系に少なくとも calcitoningene-related peptide, substance P, cholecystokinin の 3 種の神経ペプチドが存在することを明らかにするとともに，これらペプチドの一部が互いに同一ニューロン内に共存すること，さらには一つの神経伝達物質が複数の神経節に由来している可能性を証明した。

以上の結果は，知覚神経系による眼球の神経制御機構がこれまで考えられていた以上に複雑多岐であることを示唆している。本研究は，他の眼球支配神経節についての著者の一連の研究とともに，眼球の神経制御機構を理解する上で，さらには，各種眼疾患の病態生理を理解していく上で基礎となるものであり，学位授与に値する。