Osaka University Knowledge Archive

Title	Changes in expression of peptides in rat facial motoneurons after facial nerve crushing and resection.
Author(s)	雑賀, 孝昇
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38166
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏　　名	雑賀孝昇（さいか　たかのり）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　10675　号
学位授与年月日	平成5年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学位論文名	Changes in expression of peptides in rat facial motoneurons after facial nerve crushing and resection. （運動ニューロン再生に伴う各種物質産生の変化）
論文審査委員	（主査） 教　授　松永　　亨 （副査） 教　授　津本　忠治　　教　授　遠山　正彌

論文内容の要旨

（目　　的）

運動ニューロンの再生過程では神経細胞体において様々な物質代謝が変化する。それには細胞骨格などの最終的に再生に必要な物質以外にも栄養因子や細胞内セカンドメッセンジャーなどが複雑に関わっているものと思われる。本研究では顔面神経麻痺の回復メカニズムを調べる一環として神経再生時にどのような物質産生の変化が認められるかをin situハイブリダイゼーション法を用いて組織化学的に検討した。

（方　　法）

実験的顔面神経麻痺としては再生が行われる場合と阻害される場合のそれぞれのモデルを作成した。即ちラットの顔面神経を鑷子を用いて圧迫したもの（crush）と切断後5㎜程度の断片を除去したもの（resection）を用いた。crushの場合は2週間後には顔面神経の機能回復が認められるがresectionの場合は8週後でも機能の回復はみられなかった。

それぞれの物質のmRNAに相補的なオリゴヌクレオチドを合成しアイソトープ或はアルカリフォスファターゼでラベルしたものをプローブとして用いた。crushおよびresectionそれぞれの場合について経時的に変化を観察した。

（成　　績）

運動ニューロンの再生には各種神経栄養因子が大きな役割を果たすと思われる。nerve growth factor receptor（$p75^{NGFr}$）のmRNAは正常な運動ニューロンには発現していない。しかし顔面神経をcrushした後には一過性の，resection した後では8週目まで続く発現が認められた。またcrushの場合のほうがresectionより増加の程度が大きかった。

細胞内情報伝達を担うセカンドメッセンジャー系ではphospholipase C（PLC）やprotein kinase C（PKC）はkey enzymeとして重要である。crush，resection共にPLC α アイソザイムの一過性の増加をもたらしたがPLC β_1 はresectionの場合のみ一過性の減少を示し，crushでは明かな変化は示さなかった。一方，PLCγ やPKCの各種アイソザイムはいずれの場合においても明かな変化は示さなかった。

運動ニューロンには様々な神経ペプチドが存在しているがその中には再生に関与するものが含まれている可能性がある。calcitonin gene-related peptide（CGRP）には異なった遺伝子よりつくられる α，β の2種類が知られており，正常な状態ではその両者共に顔面神経に発現していた。しかし神経再生に伴い α-CGRP mRNAは増加したが

逆に β-CGRP mRNA は減少していた。cholecystokinin（CCK）の mRNA もわずかながら顔面神経核に発現していたがcrush では一過性の，resection では 8 週目まで続く産生増加が観察された。galanin mRNA は正常な状態では殆ど認められなかったが，軸索損傷後には CCK と同じような働きを示した。

growth associated protein－43（GAP－43）は成長円錐に局在し神経突起の伸展や再生に関与すると考えられているが，運動ニューロンでは普段その発現は認められない。しかし顔面神経核において GAP－43 mRNA は crush の後には一過性に，resection の後には 8 週目まで発現が認められた。

（総　括）

顔面神経再生時の顔面神経核における物質産生の変化としては増加するもの，減少するもの，変化しないものの 3 つに分けることができるが，増加するものとしては GAP－43 をはじめ $p75^{NGFr}$ や PLC α さらには α-CGRP，CCK，galanin といった神経ペプチドがあげられる。これらの物質は神経再生過程に平行して増加を示した事より，神経再生に積極的に関わっていると思われる。また $p75^{NGFr}$ の発現パターンは知覚ニューロンにおいて認められるものとは逆のパターンであり，運動ニューロンと知覚ニューロンの再生には異なったメカニズムが関与している可能性が示唆される。一方減少を示したものとしては PLC β_1 や β-CGRP があげられる。β-CGRP はアミノ酸レベルでは α-CGRP と 1 つしか違わないにもかかわらず逆の動きを示し，また PLC 内でも β_1 は α とは逆の動きを示したが，これら神経再生時に産生が低下する物質は普段は必要であるが再生時にはあまり重要ではない機能，即ち神経・筋接合部における情報伝達などに関与している可能性が示唆される。神経再生時にはこれらの物質がお互いに様々な調節を受け，或は与えながら軸索の構築を行っているものと思われる。

論文審査の結果の要旨

本研究は顔面神経麻痺の回復メカニズムを調べる目的で神経再生過程でのラット顔面神経核における物質代謝の変化について in situ hybridization 法を用いて検討した。神経ペプチドでは α-CGRP や CCK，ガラニンなどが神経再生に平行して増加したのに対し，β-CGRP は減少した。またこれらの産生を調節していると思われるセカンドメッセンジャー系では PLC α が増加を示したが PLC β_1 は減少した。栄養因子関連では low-affinity NGF receptor（$p75^{NGFr}$）が同様に増加していた。即ちこれら神経再生に平行して産生の増加した物質は再生過程に積極的に関与していると思われるが，減少した物質は神経伝達等の再生に関係しない機能に関与している可能性が示唆された。

本研究では神経再生メカニズムを解明する上で価値ある業績であり，学位論文に値するものである。