



Title	Axonal blockade induces the expression of vasoactive intestinal polypeptide and galanin in rat dorsal root ganglion neurons
Author(s)	樺葉, 均
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3090014
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	樺 葉 均
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学 位 記 番 号	第 1 0 3 3 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 4 年 6 月 8 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Axonal blockade induces the expression of vasoactive intestinal polypeptide and galanin in rat dorsal root ganglion neurons (後根神経節細胞における VIP、ガラニンの発現調節のメカニズム-軸索流遮断による検討-)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 遠山 正彌 (副査) 教授 塩谷弥兵衛 教授 福田 淳

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

末梢神経の障害により後根神経節細胞において、サブスタンスP (SP) やカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) が減少し、VIP (vasoactive intestinal polypeptide) やガラニンが増加する。SP や CGRP は末梢組織から逆行性に軸索輸送される神経成長因子 (NGF) によりその合成が制御されていると考えられているが、VIP やガラニンの発現調節の詳細については未だ不明である。

考えられるメカニズムの一つに、通常、末梢から運ばれる神経栄養因子がVIP、ガラニンの発現を抑制しており、神経傷害によりこの栄養因子が輸送されなくなるとペプチドの合成が始まると云うことが上げられる。他の一つは神経の傷害部位で生じた何等かのメッセンジャーが、これらのペプチドを発現させると云うものである。これらの可能性を確かめるためには、軸索流を遮断した場合に後根神経節細胞において VIP、ガラニンの合成が高まるか否かを明らかにすることである。そこで、軸索流の遮断薬としてビンプラスチンを、また NGF 応答ニューロンのマーカーとして NGF レセプター (NGF-R) 抗体を用い、これらのペプチド発現のメカニズムについて免疫組織化学的に検討を進めた。

〔方法と成績〕

Wistar 系雄性ラット (約200g) を四つの実験群に分け、麻酔下で以下の処置を行った。I 群；坐骨神経の軸索切断 (Axotomy), II 群；L₅ レベルの後根切断 (Dorsal Rhizotomy), III 群；坐骨神経のビンプラスチン (VB) (0 m M, 0.15mM, 0.3mM, 0.6mM) 処置, IV 群；コントロール。一週間後、ザンボニ液で灌流固定し、後根神経節 (L₅) の凍結切片上で間接蛍光抗体法により、CGRP, VIP, ガラニン, NGF-R をそれぞれ検出し、それら陽性細胞の割合をコントロールのそれと比較した。

コントロール群において、CGRP, NGF-R は後根神経節の約50%の細胞に陽性を示し、それらの約70%がお互いに共存していた。Axotomy によりこれらの細胞はコントロールの約70%に減少した。一方、VIP とガラニンはコントロール群の後根神経節細胞においてほとんど認められなかつたが、Axotomy により後根神経節の20%及び70%の細

胞にそれぞれ陽性を示した。CGRP, NGF-R 陽性細胞はVB 処置で濃度依存性に減少したが、0.15mM VB 処置では減少しなかった。VIP, ガラニン陽性細胞は BV (0.15-0.6nM) 処置で増加した。0.15nM VB 処置において、VIP, ガラニン陽性細胞のそれぞれ約10%がNGF-Rに陽性を示した。また、VB 処置後の坐骨神経を電顕的に観察したところ、0.15mM VB では神経の変性は認められなかったが、0.6mM VB ではほとんど全ての神経が変性していた。一方、Dorsal Rhizotomy ではこれらのペプチド及び NGF-R 陽性細胞の割合に変化は認められなかった。

〔総括〕

坐骨神経の0.15mM VB 処置による後根神経節細胞での VIP, ガラニンの発現は、この条件において電顕的に神経線維の変性が認められないことから、軸索流がブロックされることで生じていると思われる。さらに、CGRP 陽性細胞の約70%が NGF-R と共存することは、CGRP の合成が NGF によって制御されていることを示唆するが、VIP, ガラニンの場合には NGF-R との共存が少ないと想定される。これらのペプチドの発現には NGF 以外の神経栄養因子が関与していると思われる。一方、これらのペプチド及び NGF-R の発現は後根神経節細胞の中枢枝からの神経栄養因子 (BDNF など) には左右されていないようである。つまり、末梢組織に由来するなんらかの神経栄養因子が通常、VIP, ガラニンの発現を抑制しており、末梢神経が傷害されるとこの栄養因子が輸送されなくなり、その結果、抑制が解除されてこれらのペプチドが発現する可能性を示唆するものである。

論文審査の結果の要旨

神経系、特に痛覚伝達系の一次知覚ニューロンシステムには多くの神経ペプチドの存在が明かとなってきた。しかし、これらの発現調節の詳細については未だ不明な点が多い。本研究はラット後根神経節 (DRG) 細胞に発現するペプチドのうち VIP (Vasoactive Intestinal Polypeptide) とガラニンの発現機序の検討を行なった。正常の DRG では VIP あるいはガラニン陽性細胞は殆ど認められない。しかし、坐骨神経末梢枝を切断すると VIP 及びガラニンは急増する。一方、中枢枝の切断では殆ど変化がない。これらの事実は、VIP 及びガラニンの産生には末梢枝の状況が重要な鍵であることを示す。また VIP, ガラニン陽性細胞は神経成長因子 (NGF) 受容体を有さないことも明かとした。この事実は VIP, ガラニンの産生には NGF は関与せず他の因子が関与することを示すものである。本研究は従来不明であった痛覚伝達システムにおけるペプチド産生機序に関して、多くの新知見を与えたものであり学位に値するものと考えられる。