The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE INCREASE IN THE RAT SPINAL DORSAL HORN AND DORSAL COLUMN NUCLEUS FOLLOWING PERIPHERAL NERVE INJURY : UP-REGULATION IN A SUBPOPULATION OF PRIMARY AFFERENT SENSORY NEURONS
Author(s)	三木, 健司
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41148
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

【 34 】

氏　　　　　名	三木　健司（みき　けんじ）
博士の専攻分野の名称	博　　士（医　　学）
学 位 記 番 号	第　14031　号
学位授与年月日	平成10年4月23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	CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE INCREASE IN THE RAT SPINAL DORSAL HORN AND DORSAL COLUMN NUCLEUS FOLLOWING PERIPHERAL NERVE INJURY : UP-REGULATION IN A SUBPOPULATION OF PRIMARY AFFERENT SENSORY NEURONS （末梢神経障害後のラット脊髄後角と後索核におけるカルシトニン遺伝子関連ペプチドの増加：一部の一次知覚ニューロンにおける上昇）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授　遠山　正彌 （副査） 教 授　米田　悦啓　　教 授　越智　隆弘

論 文 内 容 の 要 旨

（目的）

一次知覚ニューロンには，substance P（SP）やCGRPなどの神経ペプチドが存在している。CGRPは脊髄ニューロンを直接興奮させたり，SPによる興奮作用を増強することが知られている。腰髄後根神経節（DRG）の小型細胞からの求心線維は脊髄後角Ｉ，II層に入って主に痛覚を伝達し，我々が注目している中型から大型細胞の求心線維は，脊髄後角III-IV層や後索から延髄薄束核に至り，主として圧覚，触覚や深部知覚を伝達するとされている。このCGRPの末梢神経損傷後の変化を検索する。

（方法ならびに成績）

DRGでの *in situ* ハイブリダイゼーション法によるCGRPmRNAの存在は，正常DRGでは小型細胞から大型細胞に多数みられる。一方，切断側では一部残存しているが，末梢神経切断後にCGRPmRNAの全体量は減少していることが明らかである。SDラットを用い薄束核投射ニューロンを標識する目的で，薄束核に逆行性トレーサーであるフルオロゴールドを注入し，一週間後に一側の第5腰髄脊髄神経を切断し，さらに一週間後に灌流固定してDRGを摘出し，CGRPmRNAに対するアンチセンスオリゴプローブを用いた *in situ* ハイブリダイゼーション法を行った。また，同様にフルオロゴールドを投与し，シャムオペを行ったDRGをコントロールとした。第5腰髄脊髄神経を切断すると薄束核投射ニューロンでCGRP陽性細胞であるものは，健側においては3.7％であるのに対して，切断側では19.9％と著明に増加することが明らかとなった。つまり末梢神経切断後に延髄薄束核投射ニューロンにおいては新たにCGRPmRNAが発現するものがみられる。末梢神経切断後にCGRPmRNAの全体量が減少するが，薄束核投射ニューロンである中型から大型細胞ではCGRPmRNAの新たな誘導がみられる。またこの増加は，αCGRPmRNAであり，βCGRPmRNAではなかった。第二に投射先におけるCGRPの変化をみるために以下の実験を行った。脊髄神経切断後に一日から4週間にわたって，免疫組織化学法で延髄薄束核及び第5腰髄後角のCGRP免疫反応の変化を観察した。この変化はイーバス画像解析システムにより定量化した。末梢神経切断後のDRGでの抗CGRP抗体による免疫

組織化学法を行い，タンパクレベルでも薄束核投射ニューロンでのCGRPの新生がみられた。CGRPの免疫組織化学法での第5腰髄後角III-IV層での変化を定量化し，切断側の反対側に対する増加率で示すと，切断7日後にピークに達し，4週間でも持続されていた。薄束核でのCGRPの免疫組織化学法では脊髄神経切断手術後，2週間で切断側は，反対側の約13倍にも増加することがわかった。このことより末梢神経切断後にDRGの薄束核投射ニューロンでαCGRPmRNAが誘導され，その新生されたmRNAにより脊髄後角III-IV層と薄束核でのCGRPが増大すると考えられる。

（総括）

我々は一次知覚ニューロンのCGRPについて*in situ*ハイブリダイゼーション法および逆行性トレーサーであるフルオロゴールドを用いて，延髄薄束核に投射するDRGの中型および大型細胞において脊髄神経損傷後にαCGRPmRNAが増加していることを見いだした。正常DRGで発現しているCGRPは小型から大型細胞まで様々であるが，末梢神経切断により全体量は減少する。しかし，脊髄後角III-IV層や延髄薄束核での投射ニューロンでは逆に発現が誘導される。末梢神経障害によりSPやCGRPなど興奮性ペプチドが薄束核で増加することは薄束核ニューロンの興奮性の増大を示唆し，末梢神経障害後の感覚異常の病態メカニズムの一つとして考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は疼痛の伝達経路としての脊髄視床路と後索内側毛帯系の関与について行われたもので，いわゆるneuropathic painの伝達には正常痛覚伝導路である脊髄視床路だけではなく，後索内側毛帯系も経由する可能性を明らかにするべく行われたものである。その中で，新知見として延髄薄束核に投射するDRGの中型および大型細胞において脊髄神経損傷後に新たにαCGRPmRNAの発現がみられることを見いだした。末梢神経障害によりSPやCGRPなど興奮性ペプチドが薄束核で増加することは薄束核ニューロンの興奮性の増大を示唆し，末梢神経障害後の感覚異常の病態メカニズムの一つとして後索系内側毛帯系の関与を示唆するものである。

本研究は学位を授与するに値すると考えられる。