The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Receptive Field Properties of Adult Cat's Retinal Ganglion Cells with Regenerated Axons
Author(s)	三好, 智満
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41652
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

【 5 】

氏　　名	三　好　智　満（みよしともみつ）
博士の専攻分野の名称	博　　士（医　　学）
学 位 記 番 号	第　14147　号
学位授与年月日	平成10年9月30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　生理系専攻
学 位 論 文 名	Receptive Field Properties of Adult Cat's Retinal Ganglion Cells with Regenerated Axons. (軸索再生した成ネコ網膜神経節細胞の受容野特性)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 福田　淳 (副査) 教 授 津本　忠治　　教 授 田野　保雄

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕 網膜-視神経系は中枢神経系の一部であり，視神経が切断されると哺乳類成体ではほぼ全ての網膜神経節細胞が逆行性変性に陥り，細胞死に至る。ところが視神経の切断端に末梢神経を移植すると，切断された網膜神経節細胞の軸索が移植片の中を再生することがラット・ハムスターを用いた研究からわかっている。しかし齧歯類は，ネコ・サルなどの大形哺乳動物に比べ，視覚機能の発達が悪く，網膜神経節細胞の形態学的，機能的分類が困難である。一方，ネコの網膜神経節細胞は，これまでの研究から生理学的・形態学的特徴からY（α）細胞，X（β）細胞，W（γ等）細胞の3種類に大きく分けられ，各々が異なった役割を持つことが示されている。我々はこれまでの研究から，このネコの網膜神経節細胞も，軸索切断後，末梢神経移植によってラット・ハムスターと同じように軸索再生し，それらの起始細胞が形態学的にα細胞，β細胞，γ細胞等に分類できることを示してきた。

本研究の目的は，これらの軸索再生したネコの網膜神経節細胞が光に対して反応し，その光情報を再生軸索が伝達しうるかどうか，またその光反応性がどのように正常のネコ網膜神経節細胞と異なるかを電気生理学的に明らかにするところにある。

〔方法〕 成ネコの左視神経を球後で完全に切断し，その切断端に坐骨神経を自家移植した。移植手術の60日から90日後に動物を麻酔・非動化し，移植片を手術用顕微鏡下で直径約75-150 μm の線維束に分け，銀線電極を用いて，再生軸索の単一ニューロン活動電位を記録した。移植ネコの眼前にスクリーンを置き，その上で，光スポットを点滅あるいは動かして，単一ニューロンの受容野を決めた。その受容野中心に与えた定常光に対する反応特性(持続性か相動性か)や，スポット光の速い動きや点滅に対する反応の有無から，記録した網膜神経節細胞の細胞型を分類し，Y，X，W細胞あるいは分類不可能細胞に区別した。さらに，それらの細胞の受容野直径の大きさ，自発活動レベル，受容野周辺部の抑制の程度などの生理学的特徴を調べた。

〔成績〕 移植手術を施行した20匹のうち16匹で，光反応性をもつ再生視神経線維の単一ユニット活動が記録され，合計

で286個のユニットについて，その光受容野を決めることができた。そのほとんどが，Y・X・W細胞のいずれかに分類され，分類できなかったのは12個（4.2%）に過ぎなかった。これらの軸索再生細胞の受容野特性その他の調査から以下の結果を得た。

1）Y細胞型の反応性を持つユニットが142個(49.7%)と最も多く，X細胞型は113個(39.5%)，W細胞型が19個(6.6%)であった。2）ON中心型とOFF中心型の出現頻度を比較すると，Y細胞ではこの両方の型が記録されたのに対して，X細胞ではOFF中心型が全く記録されず全てON中心型であった。3）網膜中心野からの各偏心度における各細胞の受容野中心の直径の大きさを調査すると，正常網膜の場合と同様に，どの偏心度においてもY細胞・W細胞はX細胞よりも中心径が大きかった。Y・X・W細胞とも，受容野中心径は正常のY・X・W細胞の受容野中心径に近い分布を示したが，網膜中心野より10度以内では特にX細胞の受容野中心部が拡大していた。4）自発活動頻度はほとんど全てのY細胞・X細胞において10スパイク/秒以下と，正常のものよりも明らかに低く，特に全く自発活動を持たない細胞も多かった。5）Y細胞・X細胞のうち23%の細胞で受容野の周辺部が消失し，また，34%の細胞で拮抗的周辺部の反応性が減弱していた。

〔総括〕末梢神経移植によって軸索再生した成ネコの網膜神経節細胞は，Y・X・Wいずれの細胞も各々の生理学的特徴を保って軸索再生し，光情報を伝達しうることがわかった。さらに，これまでの形態学的研究を裏付けるように，Y・X・W細胞のうちでY細胞が最も軸索再生をしやすいことが確かめられた。しかし，正常ネコ網膜の神経節細胞と比べ，網膜の中心野に近いところで受容野中心径が拡大している，受容野周辺部の反応性が減弱している，OFF中心型の出現頻度が低い，自発発火頻度が低下している，などの異常所見が認められた。従って，軸索切断・軸索再生の過程で，網膜神経節細胞自体の膜電位発生メカニズムの変化が生じているほかに，それにシナプス入力を与える網膜内神経回路網の再編成が起こっていることが推測された。

論文審査の結果の要旨

網膜神経節細胞の軸索再生現象は，視神経のみならず中枢神経系全般の損傷・修復のモデルとして現在非常に注目されている。本来，軸索損傷が起これば逆行性変性に陥り，軸索再生することはないと考えられていた中枢神経系の細胞が，末梢神経移植によって，一部の細胞は細胞死を免れ，軸索再生を起こしうる。この現象は，網膜疾患のみならず中枢神経系疾患などの治療に将来的に貢献する可能性を持っている。しかしこれまでに行われた多くの研究は，網膜がさほど発達していない齧歯類を対象にして行われたものであり，よりヒトに近く高度に発達した視覚系を持ち，生理学的データが多く蓄積されているネコにおいては，軸索再生した網膜神経節細胞が果たして機能しうるものかどうか生理学的には明らかではなかった。

本研究は，teased fiber recording法を用いて再生軸索から単一ニューロン活動電位を記録することによって，軸索再生したネコ網膜神経節細胞の光に対する生理学的反応の存在を初めて証明したものである。軸索再生した網膜神経節細胞は光刺激に反応して活動電位を発生することができ，その軸索は細胞体で発生した活動電位を伝達しうることが証明された。しかも，ネコ網膜に存在するY，X，W型のどの型の神経節細胞も，正常動物において見られる光に対する受容野の特性を保っていることが確かめられた。これらのことから，各々異なった視機能を担当する各種網膜神経節細胞はいずれも軸索再生可能であり，しかも光情報の伝達機能を有していることが明らかとなった。はとんど全てのY細胞，X細胞において自発活動頻度が正常のものよりも明らかに低い，多くのY細胞，X細胞で受容野周辺部の入力が減弱している，網膜中心部では特にX細胞の受容野中心部が拡大している，などの正常と異なる所見も得られたが，これらは網膜神経節細胞の電位発生メカニズムやシナプス入力の軸索損傷・再生に伴う可塑的変化を示唆するものである。

以上，本研究は，高等動物の複雑に分化した網膜-視神経系において，末梢神経移植による神経機能再建の可能性を生理学的に証明したものであり，よって学位の授与に値すると考えられる。