

論文名：オトガイ神経損傷後の三叉神経節における BDNF 産生について（要約）

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 山崎 麻衣子

【緒言】

脳由来神経栄養因子 (BDNF) は神経細胞の生存や軸索突起を伸長させる効果を有し、感覚の回復に影響することが解明されており、神経損傷直後の BDNF の動態はその後の神経再生に影響するものと考えられる。そこで本研究ではオトガイ神経切断による BDNF mRNA 発現の経時的变化、BDNF 産生の組織学的分布、BDNF mRNA 発現のメカニズムについて検討を行った。

【方法】

実験には 7~8 週齢の雄性 C57BL/6J マウスを用いた。

1) BDNF mRNA 発現量の経時的变化：オトガイ神経切断 1、3、6、12、24 時間後に両側の三叉神経節を摘出し、RNA の抽出、Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) を行い、電気泳動後デジタル画像を撮影、画像を解析し BDNF mRNA の定量を行った。比較対照には、無処置のマウスの BDNF mRNA 発現量を用い、切断側および非切断側の各時間における BDNF mRNA 量と比較した。

2) 三叉神経節における BDNF 産生の組織学的分布：セボフルラン麻酔下で 4 % Fluoro-Gold 3 μ l をオトガイ神経の終末相当部に皮下投与し、その 48 時間後にオトガイ神経を切断した。切断 24 時間後に深麻酔下で灌流固定を行い、両側の三叉神経節を摘出、標本作製、免疫組織学的に検討を行った。

3) BDNF mRNA 発現の伝達経路について：脳室内に一酸化窒素合成酵素阻害剤 (L-NAME) 100mM の投与を行い、1 時間後に片側のオトガイ神経を切断、切断 3 時間後に両側の三叉神経節を摘出し、1) と同様に BDNF mRNA 発現量を定量、投与群と非投与群とを比較した。

【結果】

1) 切断側および非切断側において、オトガイ神経切断 1 時間後より増加し、切断 24 時間後に最大量を示した。1 時間後よりすべての時間において有意な上昇が認められた。

2) 両側の三叉神経節において神経切断により BDNF は増加したが、Fluoro-Gold で染色された細胞と BDNF を産生した細胞とは必ずしも一致しなかった。

3) 両側において、L-NAME 投与は BDNF mRNA の発現を有意に減少させた。

【考察・結論】

末梢神経切断により両側の神経節で BDNF が増加したとする報告はあるが、その機序は解明されていない。神経切断がニューロンを刺激して、その神経節内の細胞体に BDNF mRNA の発現を開始させたとすると、切断されていない分枝の神経細胞体や反対側神経節での BDNF の増加については説明がつかない。

【別紙 2】

片側後肢血流遮断により生じる応答増強には脊髄に存在する一酸化窒素 (NO) が関与するとの報告から、本研究においても両側神経節における BDNF mRNA の発現に NO が関与している可能性があると考え、脳室内に L-NAME を投与したところ、両側三叉神経節の BDNF mRNA の発現は抑制された。このことから、神経損傷後の両側神経節における BDNF の産生の活性化には、中枢神経系において NO を介した伝達が介在した可能性が示唆された。