

論文名：下歯槽神経切断に対する抗 BDNF 抗体の局所投与による神経再生への影響 (要約)

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 吉川 博之

末梢神経損傷により生ずる神経腫の形成には、神経栄養因子の関与が指摘されている。神経栄養因子のひとつである脳由来神経栄養因子 BDNF は、神経細胞の生存と突起の伸長を促進することが知られており、神経腫の形成・発達にも関与していることが示唆されている。先行研究では抗 BDNF 抗体の局所投与により、形態学的に神経腫形成の抑制を確認しており、本研究では末梢神経損傷後の神経腫形成における BDNF の影響を検討するため、形態的・機能的・生化学的に検討を行った。

使用動物には 6 週齢雄性 SD ラットを用いた。全身麻酔下にラット下歯槽神経を切断し、切断部に抗 BDNF 抗体 1 または 10 μ g を投与した。対照群には抗体の代わりに生理食塩水を投与した。これらのラットに対して以下の測定を行った。組織病理学的解析として、神経切断 2 週間後、下歯槽神経切断部のアザン染色による形態観察を行った。機能の測定として電気的には、開口反射を神経切断後 3 週間目に測定し、機械的触刺激の測定としては von Frey フィラメントを用い、切断 3 日目から切断後 3 週間目まで経時的に触刺激閾値を測定した。生化学的検索として神経切断後の BDNF mRNA 発現の解析を、下歯槽神経切断後 24 時間の切断部位周囲組織および三叉神経節から RNA を抽出し、Real-Time PCR により解析した。

神経切断後 2 週間目には組織学的には下歯槽神経の再生・接合が認められ、対照群では、切断部の膨化、膠原線維の増加など神経腫様の形態を確認できた。一方 BDNF 抗体 1 μ g 投与群は神経が接合しているが、膠原線維は抗体非投与に比べ減少しており、明らかな神経腫様の形成は見られなかった。しかしながら、抗体 10 μ g 投与群では、切断部の線維の方向も不規則で、神経が接合していない部位も認められた。開口反射は抗体投与、非投与に関わらず誘発され、神経の接続が確認された。機械的触刺激による触覚閾値は、抗体非投与の対照群では 2 週間目以降有意に低下し、アロディニア様反応を示したが、抗体 1 μ g 投与群では、切断後 3 週間目には切断前とほぼ同等の触覚閾値を示した。抗体 10 μ g 投与群では、7、14 日目で抗体 1 μ g 投与群に対して有意に高い触覚閾値を示した。また、BDNF mRNA は、神経切断部で有意な発現上昇がみられ、神経節でも発現が有意に上昇した。

これらの結果により末梢神経損傷は、損傷部局所の BDNF 産生を誘発し、それにより軸索突起の異常伸長や膠原線維の増加を生じさせた結果、神経腫を形成し、触覚の過敏化などを引き起こすものと思われる。その一方で BDNF は損傷した軸索の再生促進にも寄与するものと考えられた。