

論文名：下歯槽神経損傷後の Semaphorin3A の発現とその機能に関する研究（要約）

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 金丸博子

【緒言】

末梢神経は中枢神経と異なり、損傷後の再生能が高い事が広く知られている。しかし実際には完全な機能回復には至らず、臨床転帰に満足しない症例もあるため、治療法の開発のためには末梢神経再生の機序を解明する事が重要である。Semaphorin3A (Sema3A) は胎生期に発現し、末梢神経回路形成に関与する因子である。成体では中枢神経である脊髄損傷後の軸索再生を阻害する事が知られている。末梢神経損傷後に生ずる神経腫に Sema3A が認められることが報告されているが、末梢神経再生との関連は未だに不明である。そこで本研究では下歯槽神経損傷モデルを用いて、下歯槽神経損傷後における Sema3A の関与について検討した。

【方法】

本実験には 7-8 週齢雄性 C57BL6J マウスを使用した。マウスの下歯槽神経を切断し、切断後 1、3、7、14 日目に屠殺した。通法通りに凍結切片を作成し、Sema3A を免疫染色し、その経時的発現を観察した。また神経損傷様式の差による Sema3A の発現への影響を検討するため、下歯槽神経挫滅実験および下歯槽神経切除実験を行い、術後 1 日目の Sema3A 発現を観察し、下歯槽神経切断後の発現と比較した。さらに、Sema3A の阻害が神経再生に与える影響を検討するため、下歯槽神経切断後、術当日および 1 日目、2 日目に Sema3A 抗体または生理食塩水を局所投与し、2 群の術後 3 日目の早期再生軸索の形態評価および DiI による逆行性神経標識による再生神経細胞数の比較を行った。

【結果】

Sema3A は神経切断後 1 日目の切断中枢断端にのみ発現を認めたが、3 日目には減弱していた。切断後 7 および 14 日目には認められなかった。また挫滅損傷実験では Sema3A は発現せず、切除実験では切断と同様に中枢断端にのみ発現した。Sema3A 抗体の投与は、早期の再生軸索の軸索の不規則な走行を制御し末梢方向への伸長を促進した。また、Sema3A 抗体の投与は、三叉神経節における DiI 陽性細胞数を有意に増加させた。

【考察】

神経損傷後の軸索の変化は中枢側と末梢側で大きく異なる。本研究での Sema3A の発現時間や発現領域も中枢側と末梢側では異なり、Sema3A は損傷部位より末梢側に生じたことからワーラー変性には関与しないと考えられた。Sema3A 抗体による Sema3A の機能阻害は、再生軸索を末梢方向へ伸長を促し、Sema3A が再生の初期の段階に影響を与えていた。中枢神経系再生の研究では Sema3A は細胞骨格の崩壊による軸索の退縮が認められているが、末梢神経においても同様に軸索伸長を阻害している可能性がある。また Sema3A 抗体投与は軸索の伸長する方向にも影響を与えていたことから、軸索の誘導を担うシュワン細胞や血管内皮細胞にも作用した可能性がある。Sema3A はシュワン細胞の遊走を抑制し、Sema3A と VEGF(血管内皮細胞増殖因子)が競合阻害する事や Sema3A が血管新生を阻害するという報告から考えると、Sema3A の抗体が VEGF による血管新生とそれに続く Schwann 細胞の遊走を促進し、その結果再生軸索の方向性の制御と標的方向への伸長を容易にした可能性がある。一方、Sema3A は細胞死を誘導する因子でもある。実際に視神経切断後では Sema3A の発現が細胞死を誘導する事が報告されており、視神経切断後の Sema3A の発現のピークが切断後の早期であることから、この点からも Sema3A 抗体の投与が下歯槽神経の細胞死を阻止し、それが軸索を伝わって三叉神経 S 津へ運ばれた結果、DiI 陽性細胞を増加させたものと考えられる。

【結論】

Sema3A は下歯槽神経の切断によって、早期に切断部の中枢側で発現する。また切断部の中枢側から末梢側への軸索伸長を抑制し、損傷した神経の細胞死を阻止する可能性がある。