慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Quantitation of neurotrophin mRNA in skeletal muscle : changes during the process of peropheral nerve regeneration
Sub Title	骨格筋における神経栄養因子の定量(末梢神経再生過程での変化)
Author	森澤, 妥
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.4 (2007. 12) ,p.18-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20071202-0018

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

QUANTITATION OF NEUROTROPHIN mRNA IN SKELETAL MUSCLE: CHANGES DURING THE PROCESS OF PERIPHERAL NERVE REGENERATON

（骨格筋における神経栄養因子の定量（末梢神経再生過程での変化））

森　澤　　妥

内容の要旨

神経栄養因子は各種成長因子ファミリーから構成されており、その中に、Nerve growth factor（NGF）、Brain-derived neurotrophic factor（BDNF）、Neurotrophin-3（NT-3）、NT-4、NT-5、NT-6が含まれている。神経栄養因子は神経組織の発達・維持に不可欠な役割を果たし、末梢神経の標的組織で産生されて神経細胞体に逆行性に軸索輸送され、神経機能の維持に重要な役割を果たしている。末梢神経が損傷されると、その動態は変化して損傷部位でいくつかの神経栄養因子（NGF、BDNF、NT-3）の産生が増加し、神経の再生が促進されると考えられている。神経損傷部でのNGFの経時的変化の報告は多数あるが、筋肉、皮膚などの標的組織中の神経栄養因子のmRNAは非常に微量なため、いままで、その正確な定量は困難であったことから末梢神経損傷後の標的組織での神経栄養因子の動態は不明であった。近年、神経栄養因子deletion mutant RNAを内部標準として用いるRT-PCR-HPLC法が開発され、それにより微量な神経栄養因子mRNAを正確に定量することが可能となった。

本研究では、この手法を応用してマウス坐骨神経切断後、切断接合後に支配骨格筋で産生されるNGFmRNA、BDNFmRNAの定量を試みた。そして、脱神経、神経再生、神経再支配までの標的組織における神経栄養因子の動態を検討した。併せて、筋湿重量も測定し、その経時的変化も検討した。その結果、NGFmRNAは切断群、接合群共に６週までは増加し以後減少した。BDNFmRNAは両群とも４週まで増加し以後減少したが、その減少率は接合群で著しく８週、12週では両群間に有意差が認められた。

これらの結果から、末梢神経切断後に標的組織である筋肉で、切断による脱神経の結果、神経栄養因子産生が高まり、接合による神経再生、神経再支配の結果、神経栄養因子産生が減少することが証明された。

論文審査の要旨

Nerve growth factor（NGF）、Brain-derived neurotrophic factor（BDNF）は代表的な神経栄養因子である。平常時、末梢神経の標的組織で産生されて神経細胞体に逆行性に軸索輸送され、神経機能の維持に重要な役割を果たしている。過去に、神経切断時に標的組織や末梢神経における短期間での神経栄養因子の動態に関する検討は行われてきたが、神経接合によって神経再生、神経再支配に至る過程での標的組織における神経栄養因子の動態は不明であった。そこで、本研究では神経切断群と神経接合群において12週の長期間にわたり、標的組織である骨格筋内のNGFmRNA、BDNFmRNAの動態を検討した。その結果、神経切断により神経栄養因子産生が高まり、神経再支配により産生が減少することが証明された。また、神経栄養因子の種類によって増減の程度・時期が異なることが判明した。

審査では、まず切断群の坐骨神経の断端処置についての質問がなされた。坐骨神経の再生を防ぐために15mm切除し、切断部近位断端を翻転し周囲筋肉内へ埋入したと回答された。次に神経切断によって神経栄養因子の逆行性輸送は即座に止まるのかとの質問がなされた。これに対して、神経を切断しても１－２日の間、輸送機構は機能していると回答された。またNGFmRNAとBDNFmRNAで増減の程度・時期に差がある理由について質問がなされた。NGFは知覚・交感神経にBDNFは運動神経に特異的であるため、また、今回の試料は運動神経の標的組織である骨格筋のために差が生じた可能性があると回答された。次にNGF、BDNFとNGFmRNA、BDNFmRNAの量的変化が相関しているのは確かめているのかとの質問がなされた。本研究ではNGF、BDNFの量的変化は調べていないが、過去の報告で相関しているという報告はされているとの回答がなされた。さらに、本研究では試料の骨格筋内に神経終末が入っている可能性があり、また、増加した神経栄養因子の骨格筋内での局在が調べられておらず、組織染色、in situ hybridizationでの検討などを加えるべきであるとの指摘があった。

以上のように、本研究は未だ検討されるべき点を残しているものの、神経切断時、神経接合時の標的組織における神経栄養因子の動態を12週までの長期にわたり検討したこと、神経接合によって神経再支配が完成した時点でコントロールと有意差がなくなることを明らかにした点が有意義であると評価された。

論文審査担当者　主査　整形外科学　戸山　芳昭
内科学　鈴木　則宏　　生理学　岡野　栄之
解剖学　伸嶋　一範
学力確認担当者：池田　康夫
審査委員長：鈴木　則宏

試問日：平成19年 8月 9日