

氏名・(本籍)	今井晋二(滋賀県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第152号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成6年3月24日
学位論文題目	筋骨格系炎症に対するサブスタンスP陽性神経線維の炎症修飾作用について I. Substance P-and Protein Gene Product 9.5-Immunoreactive Nerve Fibres in the Bone Marrow of the Rat Coccygeal Vertebra (ラット尾椎におけるサブスタンスP陽性神経線維の骨髄内分布について) II. Neonatal Capsaicin Pretreatment Suppresses Intramedullary Inflammation on Adjuvant-induced Spondylitis (新生児期選択的脱神経によるアジュバント脊椎炎骨髄内病変の抑制について)
審査委員	主査 教授 越智淳三 副査 教授 前田敏博 副査 教授 福田眞輔

論文内容要旨

[目的]

神経原性の因子が炎症に影響することについては種々の報告がある。特に無髄小型知覚ニューロンから放出されると言われている神経ペプチドには強力な炎症増幅作用を有するものが知られている。我々はこのような神経原性因子が実際の筋骨格系での炎症の波及にどのような働きをしているかを調べるため以下の実験を施行した。

[方法]

1) アジュバントの接種で炎症の起こるラット尾椎において無髄小型知覚ニューロンがどのように分布するかをサブスタンスPに対する免疫組織化学にて調べた。2) 新生児期に接種すると選択的に無髄小型ニューロンを破壊するというカプサイシンを用いて選択的脱神経ラットを作成し、その脱神経作用が新生児期以降も継続することをサブスタンスPに対する免疫組織化学にて調べた。2') 選択的脱神経ラットにアジュバントを接種し脊椎炎を誘発した。コントロールのアジュバント脊椎炎と光顕下に比較し、その炎症の進行にどのような差異があるか検討した。

[結果]

1) サブスタンスP陽性線維は他の神経線維と同様に脊椎栄養血管と共に骨髄内に入っていた。しかしすぐに血管より離れ軟骨終板上で自由終末様に終わっていた。骨髄外では後縦靭帯と椎間板線維輪の最外層に密に分布していた。2) カプサイシンの投与で骨髄外および骨髄内のサブスタンスP陽性線維はほぼ完全に消失し、その後の観察でも神経線維の回復は認められなかった。2') コントロールのアジュバント脊椎炎では接種後2週目で椎間板周囲に炎症性肉芽が出現し、3週目では周囲組織の破壊をともなった。一方、骨髄内でも2週目で細胞成分の著明な増加を認め、3週目では海綿骨の浸食をとも

なっていた。脱神経群では骨髄外の炎症性浸潤は同様に起こったが骨髄内の炎症性変化は全く観察されなかった。

[考察および結論]

神経ペプチドが炎症細胞の活性に種々の影響を与えることについてはin vitroで多くの報告がある。しかし脱神経操作が実際の炎症細胞浸潤を抑制したという報告はない。いかに神経ペプチドの炎症修飾作用が強調されようと、やはり炎症の主体は炎症細胞自体の働きであり、通常の炎症モデルにて脱神経操作のみで著明に炎症細胞浸潤が抑制されるには及ばないと考えられた。今回の観察でも骨髄外の病変はほとんど抑制されなかった。しかしアジュバント脊椎炎にともなう骨髄内病変は脱神経により著明に抑制されていた。この骨髄病変がどのような機構で誘発されるかについては未だ明らかにされていないが、少なくとも無髄小型ニューロンを中心とする炎症増幅作用は、骨髄内における炎症反応維持のためにより大きな比重を占めていると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

神経性因子が炎症に影響することについては種々の報告がある。特に小型知覚ニューロン由来の無髄線維から放出されると言われている神経ペプチドには強力な炎症増幅作用を有するものが知られている。本研究はこのような神経性因子が実際の筋骨格系での炎症の波及にどのような働きをしているのかを免疫組織化学的手法で検討したものである。

ラット尾椎ではサブスタンスP（以下SP）陽性線維は他の神経線維と同様に脊椎栄養血管と共に骨髄内に入っていた。しかしすぐに血管より離れ軟骨終板上で自由終末様に終わっていた。骨髄外では後縦靭帯と椎間板線維輪の最外層に密に分布していた。無髄神経線維を選択的に破壊するとされるカプサイシンの新生児期投与で骨髄外および骨髄内のSP陽性線維はほぼ完全に消失し、その後の観察でも神経線維の回復は認められなかった。アジュバント脊椎炎を誘発したところ、コントロール群では接種後2週目で椎間板周囲に炎症性肉芽が出現し、3週目では周囲組織の破壊をともなっていた。一方、骨髄内でも2週目で細胞成分の著明な増加を認め、3週目では海綿骨の浸蝕をともなっていた。これに対し脱神経群では骨髄外の炎症性浸潤は同様に起こったが、骨髄内の炎症性変化は全く観察されなかった。神経ペプチドが炎症細胞の活性に種々の影響を与えることについてはin vitroで多くの報告がある。しかし脱神経操作が実際の炎症浸潤を抑制したという報告はない。今回の観察でも骨髄外の病変はほとんど抑制されなかった。しかしアジュバント脊椎炎にともなう骨髄内病変は脱神経により著明に抑制されていた。この骨髄病変がどのような機構で誘発されるかについては未だ明らかにされていないが、少なくとも無髄線維を中心とする炎症増幅作用は骨髄内における炎症反応維持のためにより重要な働きをしていると考えられた。本研究はin vivoにおけるSP陽性神経のもつ炎症修飾作用について重要な基礎的データを提供するものであって博士（医学）の授与に値するものと判断される。