

氏名・(本籍)	李 方 祥 (中国)			
学位の種類	博士 (医学)			
学位記番号	博士 第255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9年3月24日			
学位論文題目	ラット腰椎後縦靭帯における侵害受容神経と交感神経の関わり — Calcitonin gene-related peptide と tyrosine hydroxylase の免疫組織化学と免疫電顕による考察 —			
	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	

## 論文内容の要旨

### 【目的】

腰痛発生機序の解明には腰椎に分布する神経線維構造を知る必要がある。脊柱管内に分布する脊髄洞神経中の侵害受容線維は以前から注目されてきた。しかし同じ脊髄洞神経中に含まれる自律神経系についてはまったく知られていない。腰通にはぎっくり腰と称される急性腰痛の他に難治な慢性腰痛がある。慢性疼痛の発現には交感神経節後線維の関与が古くから指摘されている。近年の免疫組織化学の発達には神経伝達物質を選択的に染色することにより神経線維の機能的同定を可能にした。本研究は腰痛発現の中心部位である腰椎後縦靭帯に分布する侵害受容線維と交感神経節後線維の関係を免疫組織化学を用いて調べ、慢性腰痛発現機序を理解しようとするものである。

### 【方法】

ラットの腰椎後靭帯帯を実験材料とした：

- 1) 侵害受容線維に含まれるカルシトニン遺伝子関連蛋白 (CGRP)、交感神経節後線維に含まれるチロシン水酸化酵素 (TH) を免疫組織化学により染色し光顕および電顕で調べた。
- 2) 腰髄神経後根を連続3 髄節切除し脱神経がCGRP陽性線維におよぼす影響を調べた、また6-hydroxy dopamineの投与による化学的脱交感神経処理がTH陽性線維におよぼす影響を調べた。

### 【結果】

- 1) ラット腰椎後縦靭帯には浅層と深層の2つの神経叢が存在した。
- 2) 浅層神経叢は脊髄洞神経由来のCGRP陽性線維および非血管依存性のTH陽性線維を含み脊柱管内に入った直後に上行枝、下行枝に分岐しさらにこれから出た横行枝が対側からの横行枝とネットワークを形成していた。
- 3) 深層神経叢は著明なバリコース構造をした細いCGRP線維のみからなり椎間板部で脊髄洞神経以外の神経線維へ続いていた。
- 4) 後根神経節切除をすると深層神経叢は切除髄節の全てにおいて完全に消失した。浅層神経叢は切除髄節の頭側では多くの線維が残存するのに対し尾側ではほぼ完全に消失した。このことは深層神経叢は単一髄節支配、浅層神経叢は複数髄節支配であることを示す。化学的脱神経操作によりTH陽性線維は全て消失した。このことはこの線維が交感神経節後線維であることをしめす。
- 5) THの免疫電顕検索では浅層神経叢正中部においてシュワン細胞質に包まれないnaked axonsが多数存在した、これは標的臓器に達した交感神経の特有な所見である。

### 【考察】

後縦靭帯に分布する神経線維は大きく浅層神経叢と深層神経叢とに分けられた。深層神経叢の特徴は、自由終末構造を持つ侵害受容線維が明瞭な髄節支配下に分布していることである。このこと

は、皮膚知覚に代表される典型的な侵害受容に酷似しており、侵害受容が深層神経叢のプライマリーな機能と考えられた。これに対し浅層神経叢の特徴は、交感神経節後線維を含有し、比較的大まかな髄節支配を受けている点にある。このことは血管や内臓に分布する知覚線維と似ている。従ってこの浅層神経叢のプライマリーな機能は侵害受容ではなく内臓知覚的要素が非常に強いと考えられた。慢性腰痛の疼痛は臨床的に内臓痛に似ておりその発現には腰椎後縦靭帯浅層神経叢が関与している可能性がある。浅層神経叢で認められたCGRP陽性線維とTH陽性線維の密接な関係が生理的にどのような働きをしているのかについては今後の研究が期待される。

#### 【結 論】

本研究により深層神経叢の侵害受容の形態が明らかにされたのに対し、浅層神経叢の形態学的特徴は内臓神経叢に見られるような交感神経と知覚神経の緊密な情報交換を示唆した。腰椎後縦靭帯TH陽性線維の標的がこのような他の線維との密接な関係であったとすると、CGRP含有神経線維と交感神経線維の両者が共同的に調節しあい靭帯組織の恒常性維持に働いているのではないかと推察される。

### 論文審査の結果の要旨

慢性腰痛は内臓痛に似た性状があるため交感神経との関連が考えられている。しかし腰痛発現の中心部位である腰椎後縦靭帯における交感神経の分布は全く分かっていない。本研究は、腰椎後縦靭帯における体性神経侵害受容線維と交感神経節後線維との関連を形態学的に調べたものである。ラット腰椎後縦靭帯を対象としてカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) とチロシン水酸化酵素 (TH) に対する免疫組織化学的染色により神経線維の分布を光顕並びに電顕を用いて検索した。さらに脱神経操作が及ぼす影響を調べた。

後縦靭帯に分布する神経線維は大きく浅層神経叢と深層神経叢とに分けられた。浅層神経叢は脊椎洞神経由来のCGRP陽性線維および非血管依存性のTH陽性線維を含み、脊柱管内に入った直後に上行枝、下行枝に分岐し、これから出た横行枝が対側からの横行枝とネットワークを形成し、さらに隣接髄節の神経叢とも交通していた。深層神経叢は著明な念珠状構造をした細いCGRP線維のみからなり、椎間板部で脊椎洞神経以外の神経線維へ続いていた。3 髄節に渡り後根神経節切除をすると、深層神経叢は切除髄節のすべてにおいて完全に消失した。切除髄節の頭側では、浅層神経叢は多くの線維が残存するのに対し尾側ではほぼ完全に消失した。このことは深層神経叢は単一髄節支配、浅層神経叢は複数髄節支配であることを示す。化学的脱神経操作によりTH陽性線維はすべて消失した。THの免疫電顕による検索では、浅層神経叢正中部においてシュワン細胞質に包まれない裸の軸索が多数存在していた。これは標的臓器に達した交感神経の特有な所見である。

深層神経叢に侵害受容の形態学的特徴がみられるのに対し、浅層神経叢の形態学的特徴は内臓神経叢に見られるような知覚神経線維と交感神経線維の両者が密接に関係していることであった。以上の結果は臨床所見から推測されていた慢性腰痛と交感神経との関連性に形態学的根拠となるものであり、博士 (医学) の学位の授与に値するものと認める。