

## 論文要旨等報告書

氏	福田 朋樹
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与の番号	博 甲 第 3356 号
学位授与の日付	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	医歯学総合研究科機能再生・再建科学専攻(学位規則第4条第1項該当)
学位論文題名	ASIC3-immunoreactive neurons in the rat vagal and glossopharyngeal sensory ganglia. (ラット舌咽及び迷走神経におけるASIC3含有1次知覚ニューロンの分布)
論文審査委員	教授 杉本 朋貞 教授 北山 滋雄 助教授 松香 芳三

### 学位論文内容の要旨

【緒言】 酸感受性イオンチャネル (ASIC) ファミリーの一員である ASIC3 は培養細胞での研究から、細胞外液の水素イオン濃度の上昇に反応して内向き電流を発生させることが知られている。ASIC3 を含む1次求心ニューロンは、calcitonin gene-related peptide (CGRP) を共発現するものも多く、炎症時のアシドーシスや低酸素状態で興奮する侵害受容器あるいは metaboreceptor として機能すると考えられる。しかし ASIC3 陽性の三叉神経節ニューロンの中には大型でパルプアルブミンを含むものが存在することから、ASIC3 陽性1次求心ニューロンは多様な感覚情報の受容に幅広く関わっている可能性が高い。本研究は、内臓性の成分を含む舌咽および迷走神経の知覚神経節における ASIC3 の表現型や感覚種を明らかにするために、CGRP、vanilloid receptor 1-like receptor (VRL-1)、tyrosine hydroxylase (TH)、calbindin D-28K (D-28K) との共存関係の解析を試みたものである。

【材料と方法】 エーテル深麻酔下で灌流固定した成熟雄性 S.D.系ラット4匹から、petrosal ganglion (舌咽神経) および jugular および nodose ganglion (迷走神経) を一塊として5個採取し、10  $\mu$ m 厚の凍結切片に蛍光抗体法による ASIC3 の免疫単染色あるいは、ASIC3 と CGRP、TH あるいは D-28K との二重染色を施した。

【結果】 ASIC3 の免疫活性は、jugular、petrosal および nodose ganglion のニューロンのそれぞれ 24.8%、30.8%、20.6% にみられた。jugular および petrosal ganglion では免疫活性は様々な大きさのニューロンにみられたが、nodose ganglion では小型から中型のニューロンに限局していた。いずれの神経節でも ASIC3 の空間的分布に大きな偏りはみられなかった。

CGRP 陽性ニューロンは jugular ganglion の全域に多数みられたほか、petrosal および nodose ganglion の吻側部にも存在した。jugular および petrosal ganglion では ASIC3 陽性ニューロンのそれぞれ 77.8% と 61.7% が CGRP 陽性を示したが、nodose ganglion では僅か 6.3% に過ぎなかった。VRL-1 陽性ニューロンはいずれの神経節でも大きな偏りなく全体にみられた。ASIC3 陽性ニューロン中 VRL-1 の免疫活性を示すものは、jugular および petrosal ganglion ではそれぞれ 28.0% と 21.5% であったが、nodose ganglion ではほとんどみられなかった(0.4%)。

TH 陽性ニューロンは jugular ganglion にはみられなかった。petrosal および nodose ganglion では神経節の尾側部に限局して TH 陽性ニューロンがみられたが、この二つの神経節でも ASIC3 陽性ニューロン中 TH 陽性を示すものは稀(それぞれ 1.3%と 0.7%)であった。D-28K 陽性ニューロンは petrosal ganglion の全体と nodose ganglion の尾側部に豊富にみられたが、jugular ganglion では稀であった。jugular、petrosal および nodose ganglion の ASIC3 陽性ニューロンのそれぞれ 0%、5.5% および 3.8% が D-28K 陽性であった。

【考察】 脊髄および三叉神経系の CGRP 陽性および VRL-1 陽性 1 次ニューロンは脊髄および延髄の後角表層に投射することから痛覚に関与する侵害受容ニューロンであると考えられている。本研究では jugular および petrosal ganglion のニューロンの 20~30% が ASIC3 を含み、しかもそれら ASIC3 陽性ニューロンの半数以上が CGRP を、また 1/4 程度が VRL-1 を含むことが明らかになった。jugular および petrosal ganglion のニューロンが主として口腔、咽頭、喉頭を受容野とすることから、これら CGRP あるいは VRL-1 陽性の ASIC3 陽性ニューロンが受容野の痛覚に関する侵害情報を伝えているのではないかと考えられる。一方 nodose ganglion のニューロンは主として胸部以下の内臓を受容野をもつが、nodose ganglion にも豊富にみられる ASIC3 陽性ニューロンで CGRP や VRL-1 を含むものは稀であった。本研究の結果は nodose ganglion の ASIC3 陽性ニューロンが侵害受容器であることを否定するものではないが、同神経節に細胞体を持つ 1 次ニューロンのうち胃を受容野とするものが極めて高い割合で ASIC3 を含有するなどの報告と併せて考えると、nodose ganglion の ASIC3 陽性ニューロンの多くは胸部以下の内臓組織の水素イオン濃度をモニターし、無意識に内臓機能を反射的に制御するための情報を伝達しているのではないかと考えられる。上記以外に、petrosal および nodose ganglion では D-28K や TH が頸動脈小体や味蕾に分布する化学受容器や、消化管および漿膜の低閾値機械刺激受容器に含まれることが知られている。僅かとはいえ D-28K や TH を共発現するものがあることから、これらの神経節の ASIC3 陽性ニューロンのなかに化学受容器や低閾値機械刺激受容器が含まれる可能性は否定できない。

## 論文審査の結果の要旨

ASIC3 は酸感受性イオンチャンネルファミリーの一員で、細胞外液の水素イオン濃度の上昇に反応する感覚刺激のトランスデューサーである可能性が示唆されている。本研究は舌咽頭及び迷走神経の知覚神経節内一次ニューロンにおける ASIC3 の分布を免疫組織化学的に分析し、既知の神経化学物質との共存関係を解析したものである。

その結果、jugular、petrosal 及び nodose ganglion のいずれにおいても多くのニューロンに ASIC3 免疫活性がみられた。これら ASIC3 陽性ニューロンのうち、jugular および petrosal ganglion のものは、その多くが calcitonin gene-related peptide (CGRP) や vanilloid receptor 1-like receptor (VRL-1) を含み、舌・咽頭・喉頭の痛覚にかかわる侵害受容ニューロンと考えられた。一方 nodose ganglion では CGRP や VRL-1 を含む ASIC3 陽性ニューロンは稀であり、多くは胸・腹部の内臓機能を反射的に制御するものと推測された。また petrosal 及び nodose ganglion では、稀ではあるが tyrosin hydroxylase や calbindin D-28K を共発現する ASIC3 陽性ニューロンが存在し、味蕾や頸動脈小体の化学受容器や消化管の伸展受容器のなかにも ASIC3 を含むものが存在すると思われた。

本論文の内容は神経化学物質の分布を指標として一次知覚ニューロンを分類し、その機能を理解する上で重要な知見を与えるものであり、博士（歯学）の学位授与に値すると判断する。