

|         |  |
|---------|--|
| 氏名(本籍)  | 石井朝夫(神奈川県)                               |
| 学位の種類   | 博士(医学)                                   |
| 学位記番号   | 博甲第1,405号                                |
| 学位授与年月日 | 平成7年3月23日                                |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第1項該当                             |
| 審査研究科   | 医学研究科                                    |
| 学位論文題目  | 骨形成における神経調節因子の組織内局在とその作用の研究              |
| 主査      | 筑波大学教授 医学博士 河野邦雄                         |
| 副査      | 筑波大学教授 薬学博士 後藤勝年                         |
| 副査      | 工業技術院機械技術研究所首席研究官<br>(筑波大学併任教授)工学博士 立石哲也 |
| 副査      | 筑波大学教授 理学博士 坂内四郎                         |
| 副査      | 筑波大学助教授 医学博士 水澤英洋                        |

## 論文の要旨

### 〈目的〉

頭部外傷や脊髄損傷後に起る神経原性の異所性骨化や骨折時の過剰骨化は、間葉系組織の骨芽系組織への、あるいは軟骨系細胞への分化を、神経要素が促進するのではないかとされるが、そのメカニズムを明らかにすることを目的に、1) 骨欠損ラットの欠損修復過程における神経調節因子の所在と消長を免疫組織化学的に検討を行い、2) 化学的脱神経による骨欠損修復過程への影響を明らかにする。

### 〈方法〉

- 1) 骨欠損の作製：5～6週齢ラットを麻酔後、歯科用ドリルで右大腿骨遠位部前面を2×5mmの骨髓腔に達する骨欠損を作製した。
- 2) 免疫染色：術後4, 7, 11, 14, 21日に右大腿骨を摘出、脱灰後、SP, CGRP, NPY, TH, VIPをABC法で染色した。
- 3) 化学的脱神経：生後48時間のラットに、末梢のSPとCGRPの局在を減少させることを目的にカプサイシンを50mg/kg投与、NPYとVIPの骨組織内での減少を目的にグアネチジンを30mg/kg 15日間連続投与した。

### 〈結果〉

術後4日目から髓腔内に膜内骨化がみられるが、皮質骨欠損部では骨形成が遅れて術後11日目ではじめて骨性架橋がみられ、髓腔内では著大な骨吸収が始まっている。

いずれの陽性線維も、その数と長さは、骨形成の盛んな7～11日目に最大となり、形成が終ると消失する。SPとCGRP陽性線維は間質結合組織に、NPYとVIP陽性線維は新生血管周囲に専ら見出された。

カプサイシンおよびゲアネチジンによる化学的脱神経処理は、修復経過、治癒期間、新生骨量、相対新生骨量のいずれにおいても対照群に対して有意な差は認めらなかつた。

#### 〈考察と結論〉

CGRPなど神経調節因子は培養細胞において骨芽細胞の分化に影響を与えることが知られている。本研究では各神経調節因子を含む陽性線維が骨形成過程に一致して著明に増減することを免疫組織化学的に明らかにしたが、化学的脱神経処理による影響は見出し得なかつた。

## 審 査 の 要 旨

脊髄や脳の損傷のあとに、しばしば異所性の、あるいは過剰の骨化が起るが、神経調節因子の骨形成への関与が培養細胞系ではすでに実証されている。本研究はこの事実を実際の骨欠損ラットの治癒過程で検証しようとする意欲的な研究である。骨欠損の作製上の工夫、硬組織への免疫組織化学的染色法の応用の改良、骨形成過程の定量的解析法の開発など独自の工夫が行われ、まだ改善の余地は残されているものの、骨形成に神経要素が重要な役割を果たしていることを実際の組織の上で明確に示した意義は大きい。この事実は臨床的意義も大きく評価の高い論文である。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。