

氏 名	富永芳徳 とみながよし のり
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第686号
学位授与の日付	昭和52年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	アジュバント関節炎における交感神経の役割に関する組織化学的研究

論文調査委員 (主査) 教授 水野 昇 教授 日笠頼則 教授 伊藤鉄夫

論文内容の要旨

ラット、ネコ、イヌ、ウサギの関節滑膜の血管がアドレナリン作動性神経支配をうけており、またアジュバント関節炎ラットの膝関節滑膜では、ノルアドレナリン蛍光とセロトニン蛍光マスト細胞が増加していることが蛍光組織化学的に示されている。急性炎症の発症機序にカテコールアミンが関与するという報告はこれまでにもあるが、関節炎成立過程におけるアドレナリン作動性神経の役割については不明な点が多い。

近年 6-ヒドロキシドーパミン (6-OHDA) が、交感神経支配の器官において、ノルアドレナリンを持続性に涸渇させアドレナリン作動性神経を選択的に変性させることが組織学的及び電顕学的に明らかにされている。

本実験はラットにおけるアジュバント関節炎の発症における交感神経の役割を明らかにするため、6-OHDA によって全身性交感神経切除あるいは関節の局所的交感神経切除術を行い、そのアジュバント関節炎に対する影響を膝関節滑膜の組織学的、蛍光組織化学的 (Falck-Hillarp 法) 所見に基づき検索した。

方法は 130~160 g の S.P.F. Wistar 及び Sprague Dawley 系ラット172匹を用い、尾根部皮下及び足底部皮下にコンプリートアジュバント (Difco) をそれぞれ 0.2 ml, 0.1 ml 注射してアジュバント関節炎を発症させた後、その腹腔内及び膝関節腔内に 6-OHDA を 200 mg/kg, 50 mg/kg, 10 mg/kg 及び 0.5 mg, 0.25 mg, 0.1 mg 注入した。又 6-OHDA で前処置した後コンプリートアジュバントで感作した群及び未処置ラットに 6-OHDA を注入した群を作製した。対照として未処置関節、コンプリートアジュバント感作関節を用いて経時的に観察した。剔出標本の一部はホルマリン固定し、HE, PAS 染色等の組織学的検索に用い、一部は凍結乾燥して蛍光組織化学用とした。

① 正常滑膜ではアドレナリン作動性神経は他の組織の小動脈と同様に血管周囲の ground plexus にみられ、滑膜結合組織層で最も多くみられる。6-OHDA を投与するとアドレナリン蛍光が消失し、著明な血管拡張が起った。

② 6-OHDA 10mg/kg 腹腔内投与, 0.1mg 膝関節内投与ではノルアドレナリン蛍光は残存し, incomplete sympathectomy しか行なわれなかったが, 200 mg/kg, 50 mg/kg 腹腔内投与, 0.5 mg, 0.25 mg 膝関節内投与では complete sympathectomy が行われた。

③ アジュバント関節炎の滑膜では, アジュバント投与後3週以後に血管増生に伴ってノルアドレナリン蛍光が増加しており, 又 free のノルアドレナリン蛍光もわずかに増加していた。2週以後ではセロトニン蛍光マスト細胞の脱顆粒現象が多くみられた。

④ 6-OHDA の前処置後にアジュバント感作した群ではアジュバント関節炎の発症が抑制された。アジュバント関節炎発症後に 6-OHDA を投与した群においては滑膜炎に対する消炎効果は殆んど認められなかった。

⑤ 上記②, ④の実験において, 関節内投与では滑膜表層細胞の脱落傾向がみられ化学的滑膜切除効果がみられたが, 全身投与群ではこのような変化はみられなかった。

上述の実験成績から次のことが考えられる。6-OHDA の全身性交感神経切除によるアジュバント関節炎発症抑制機序として, 1) アジュバント注入部位における一次反応の抑制, 2) 抗体産生の抑制, 3) 関節における二次反応の抑制などが考えられるが, 6-OHDA の関節内投与による局所的交感神経切除によっても二次反応が抑制されることから, アジュバント関節炎の発症には少なくとも滑膜の交感神経が関与していることが考えられる。

論文審査の結果の要旨

ラットに 6-Hydroxydopamin (6-DHDA) を投与することによって全身性または関節の局所性交感神経切除術を行い, アジュバント関節炎の発症に対する交感神経の役割を膝関節滑膜の組織学的ならびに蛍光組織化学的 (Falck-Hillarp 法) 所見に基づいて検索し, 次の結果をえた。

1) 未処置膝関節滑膜およびアジュバント膝関節炎を有する滑膜においては, アドレナリン作動神経線維の大部分は動脈壁に分布している。2) 6-OHDA の全身性および関節内投与により, 滑膜のアドレナリン作動性神経のノルアドレナリン蛍光は消失し, 血管の拡張がみられ, 交感神経切除が全身性および局所性に行われることが証明された。3) 6-OHDA 投与後にアジュバント感作を行ったラット群では, 関節炎の抑制が認められたが, 予めアジュバント感作を行ったラット群では, 6-OHDA を投与しても関節炎の消炎効果は認められなかった。以上の事実より, 関節炎の発症には滑膜の交感神経が関与していることが証明された。

以上の研究はアジュバント関節炎に対する交感神経の役割の解明に貢献し, 関節炎の病理学に寄与するところが多い。

よって, 本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。