

最近のトピックス

BDNF(brain-derived neurotrophic factor) の機械受容器における役割 Involvement of BDNF (brain-derived neurotrophic factor) in mechanoreceptors

新潟大学大学院医歯学総合研究科 摂食環境制御学講座
顎顔面解剖学分野¹, 咬合制御学分野²

前田 健康¹, 河野 芳朗¹, 星野 ナタリア²

Divisions of Oral Anatomy¹ and Orthodontics²

Department of Oral Biological Science

Niigata University Graduate School of

Medical and Dental Sciences

Takeyasu Maeda¹, Yoshiro Kawano¹,

Natalia Hoshino²

神経栄養因子は中枢および末梢神経の発生, 成熟, 生存, 維持, 再生に重要な役割を果たしている¹。神経栄養因子は神経の末梢標的器官で発現し, 軸索の成長, 成長, 分枝を制御する²。神経栄養因子は特異的な膜受容体, いわゆる神経栄養因子受容体に結合することでその生物学的活性を發揮する。神経末端に到達した神経栄養因子は軸索膜にある神経栄養因子受容体と結合して, 逆行性軸索流により, 神経細胞体に運搬され, さまざまな機能を發揮する。神経栄養因子受容体は神経栄養因子との結合親和度により, 低親和性神経栄養因子受容体 (p75-neurotrophin factor receptor; p75-NGFR) と proto-oncogene産物として発見された高親和性神経栄養因子受容体 (Trk family) に分けられる。神経栄養因子や神経栄養因子受容体を人為的に欠損させると, ある種の神経線維の喪失が生じることが報告されている。たとえば, nerve growth factor (NGF) 欠損マウスやNGFの特異的受容体であるTrkAの欠損マウスでは侵害受容体の重篤な喪失が生じる³こと, またneurotrophin-3 (NT-3) やその受容体であるTrkCを人工的に欠損させたマウスでは固有感覚受容体の喪失が生じる⁴ことが報告されている。

神経栄養因子受容体の一つであるTrkBにはbrain-derived neurotrophic factor (BDNF) が特異的に結合する⁵。BDNFは知覚神経の生後発育過程にその発現が増加することから, 他の神経栄養因子同様, 神経の成熟過程に重要な役割を果たすと考えられる。脊髄後根神経節を培養すると, 培養神経細胞はBDNFによく反応し, その20 - 40%が中型から大型の神経細胞であった。さらに, BDNFノックアウトマウスでは知覚神経の減少や消

失⁶, 皮膚機械受容器の欠損および三叉神経節における大型神経節細胞の欠損⁷が報告され, これらのことは, BDNFが機械受容器の発生, 成熟, 生存・維持, 再生に関与することを示唆する。

一方, Carrollら (1998)⁸はBDNFノックアウトマウスの知覚神経を電気生理学的に解析することにより, BDNFの機械受容器における役割を検討し, 皮膚では遅順応性機械受容器がBDNFの標的器官であるが, 一方, 速順応性機械受容器は標的器官でないことを明らかにした。さらにBDNFノックアウトマウスの機械受容器は野生型マウスと同様の順応性を示したが, 感受性は著しく低下していたことから, BDNFは皮膚遅順応性機械受容器を支配するニューロンの生存より, その生理学的な受容特性を制御するという仮説を提出した。これまで, NT-3が遅順応性機械受容器の生後発育に必須であることが示されており, BDNFとNT-3はそれぞれ機械受容器の特性のコントロール, 生存に関与する神経栄養因子であるといえよう。このことは皮膚機械受容器がなぜTrkB, TrkC, p75-NGFR免疫陽性を示すのかということを説明できる。

歯根膜の機械受容器にはさまざまな種類の神経終末が報告されているが, 我々の一連の研究により, 遅順応性低閾値タイプII伸展受容器に分類されるルフィニ神経が歯根膜機械受容器として必須の機械受容器であることが示されている⁹。下歯槽神経切断や歯牙矯正移動などの実験的研究により, この歯根膜ルフィニ神経終末は高い神経再生能力を持つ^{9, 10}ことが示されている。さらに歯根膜ルフィニ神経終末は, 生物学的活性を惹起しないものの, あらゆる種類の神経栄養因子と結合が可能なp75-NGFR免疫活性¹¹に加え, BDNFの高親和性受容体であるTrkB免疫活性をもつ^{12, 13}とが明らかにされている。これらのことは歯根膜ルフィニ神経終末の発生, 成熟, 生存・維持, 再生にもBDNFが深く関与していることを示唆している。

最近, 我々はBDNFノックアウトマウスの歯根膜ルフィニ神経終末を観察する機会を得た^{14, 15}。ホモ型マウス (BDNF -/-) は生後2週間程度しか生存できないため, 野生型 (+/+) とヘテロ型 (+/-) マウス歯根膜を観察せざるを得なかったが, ヘテロ型マウスの神経分布密度は野生型の約90%に過ぎなかった。さらに, 軸索終末の形成状態も悪かった。これらの所見は歯根膜ルフィニ神経終末の発生, 成熟, 生存・維持にBDNFが関与していることを裏付ける。しかしながら, BDNFノックアウトマウスの歯根膜ルフィニ神経終末の受容特性に関する電気生理学的データは得られていない。Carrollら(1998)⁸

の提出した仮説が歯根膜機械受容器であるルフィニ神経にも適応することが可能かは今後の検討課題である。さらに、NT-3などの他の神経栄養因子と歯根膜ルフィニ神経終末への関わりも未解明の問題である。

文 献

- 1) Barde, Y. A. : Neurotrophic factors: an evolutionary perspective. *J. Neurobiol.*, 25 : 1329-1333, 1994.
- 2) Bothwell, M. : Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Annu. Rev. Neurosci.*, 18 : 223-253, 1995.
- 3) Matsuo, S., Ichikawa, H., Henderson, T. A., Silos-Santiago, I., Barbacid, M., Arends, J. J. and Jacquin, M. F. : TrkA modulation of developing somatosensory neurons in oro-facial tissues : tooth pulp fibers are absent in trkA knockout mice. *Neuroscience*, 105 : 747-760, 2001.
- 4) Ernfors, P., Lee, K. F., Kucera, J. and Jaenisch, R. : Lack of neurotrophin-3 leads to deficiencies in the peripheral nervous system and loss of limb proprioceptive afferents. *Cell*, 77 : 503-512, 1994.
- 5) Kaplan, D. R., Matsumoto, K., Lucarelli, E. and Thiele, C. J. : Induction of TrkB by retinoic acid mediates biologic responsiveness to BDNF and differentiation of human neuroblastoma cells. *Eukaryotic Signal Transduction Group. Neuron*, 11 : 321-331, 1993.
- 6) Ernfors, P., Lee, K. F. and Jaenisch, R. : Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. *Nature*, 368 : 147-150, 1994.
- 7) Liebl, D. J., Tessarollo, L., Palko, M. E. and Parada, L. F. : Absence of sensory neurons before target innervation in brain-derived neurotrophic factor-, neurotrophin 3-, and TrkC-deficient embryonic mice. *J. Neurosci.*, 17 : 9113-9121, 1997.
- 8) Carroll, P., Lewin, G.R., KoltzenInurg, M., Toyka, K. L. and Thoenen, H. : A role for BDNF in mechanosensation. *Nature Neurosci.*, 1 : 42-46, 1998.
- 9) Maeda, T., Ochi, K., Nakakura-Ohshima, K., Youn, S. H. and Wakisaka, S. : The Ruffini ending as the primary mechanoreceptor in the periodontal ligament: its morphology, cytochemical features, regeneration, and development. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 10 : 307-327, 1999.
- 10) Wakisaka, S., Atsumi, Y., Youn, S. H. and Maeda, T. : Morphological and cytochemical characteristics of periodontal Ruffini ending under normal and regeneration processes. *Arch. Histol. Cytol.*, 63 : 91-113, 2000.
- 11) Byers, M. R., Wheeler, E. F. and Bothwell, M. : Altered expression of NGF and P75 NGF-receptor by fibroblasts of injured teeth precedes sensory nerve sprouting. *Growth Factors*, 6 : 41-52, 1992.
- 12) Ochi, K., Saito, I., Hanada, K. and Maeda, T. : Expression of TrkB-like immunoreactivity in non-neural cells of rat periodontal ligament. *Arch. Oral Biol.*, 42: 455-464, 1997.
- 13) Atsumi, Y., Hayashi, S., Nakakura-Ohshima, K., Maeda, T., Kurisu, K. and Wakisaka, S.: Heterogeneous localizations of Trk B among individual periodontal Ruffini endings in the rat incisor. *Arch. Histol. Cytol.*, 62 : 435-440, 1999.
- 14) Alkhamrah, B., Hoshino, N., Kawano, Y., Hanada, K. and Maeda, T. : The periodontal Ruffini endings in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) deficient mice. 2002 in preparation.
- 15) Hoshino, N., Alkhamrah, B., Hanada, K. and Maeda, T. : The periodontal Ruffini endings in the BDNF knock-out mouse. *Neurosci. Abstract for Neuroscience's 31st Annual Meeting*, 2001.