

氏名	すずき きょうこ 鈴 木 京 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2477 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Reconstruction of rat peripheral nerve gap without sutures using freeze-dried alginate gel (縫合を必要としない凍結乾燥アルギン酸ゲルによるラット末梢神経の再建)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 村 孝 志    教 授 笹 井 芳 樹    教 授 西 村 善 彦

### 論 文 内 容 の 要 旨

ギャップを生じた切断末梢神経の修復は自家神経移植が第一選択である。しかし、それには犠牲となる神経が必要であり、そのための機能的損失を考慮すると自ら採取量と部位は制限される。そのことから、自家神経移植にかわる方法が模索されてきた。人工神経はその代表的な手段である。これまでコラーゲン、シリコンなど種々の材質で筒状の人工神経が報告されているが、筒状の人工神経は顕微鏡下で神経断端と縫合するため、特殊な技術や設備が必要となり、手術時間も長くなる。そこで、我々は顕微鏡下の縫合を必要とせず、ギャップに置くだけでよい人工神経の作成を試みた。材質には共有結合で架橋した凍結乾燥アルギン酸ゲルを用いた。これは長鎖多糖類で、生体内分解吸収がなされ、ともすれば生じうる再生神経を圧迫することがない。また、従来の市販されているカルシウムイオン架橋のアルギン酸製材で指摘されている細胞毒性も持たないように改良したものである。凍結乾燥アルギン酸ゲルでは瘢痕形成は軽微で、植物由来のため病原体を媒介することも避けられる。

実験には 200g のウィスター系ラット 21 匹を用いた。坐骨神経に 7mm のギャップを大腿中央部で作成し、15 匹では凍結乾燥アルギン酸ゲルを両断端間に置いてギャップをつなぎ、6 匹では何も置かずコントロールとした。電気生理学的、組織学的に末梢神経の再生を評価した。術後 18 週で運動神経、感覚神経ともに機能的な再神経支配がアルギン酸移植群で観察された。すなわち、坐骨切痕で坐骨神経を刺激すると足底の内在筋で複合筋活動電位が記録され、足背部を刺激し大脳皮質感覚野で測定した体性感覚誘発電位で確認できた。コントロール群では複合筋活動電位、体性感覚誘発電位とも認められなかった。痛覚の回復を調べるため 2 週毎に Pin Prick test を行った。アルギン酸移植群では 12 週で痛み刺激に反応して後肢を引っ込めた。また電気生理学的にも術後 18 週で C-fiber の活動電位がギャップを越えて記録された。コントロール群では観察期間中 Pin Prick test は陰性であった。組織学的には光学顕微鏡下で神経周膜に包まれた有髄神経束が多数存在していた。正常に比べ有髄神経の密度は低く、直径は小さかった。使用した凍結乾燥アルギン酸ゲルは完全に吸収され炎症反応はほとんど認められなかった。透過型電子顕微鏡下ではシュワン細胞に包まれた種々の太さの有髄神経と多くの無髄神経が存在していた。コントロール群では肉眼的に再生神経は観察できなかった。

以上から、凍結乾燥アルギン酸ゲルをギャップに置くだけでも末梢神経は再生し従来の自家神経移植にかわる方法となる可能性を持っていると考えられる。我々が知るかぎり、このような縫合を必要としないゲル状の人工神経を使用してギャップのある末梢神経の再生に成功した報告はこれが初めてである。この人工神経用材料によって末梢神経再建術は手技的に極めて簡便となり、しかも、末梢神経再生材料として管腔構造は必須の条件ではないことが証明された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者らはゲル状の末梢神経軸索再生用材料を作成し、ラットでその有用性を評価した。作成した材料は共有結合架橋アルギン酸を凍結乾燥スポンジ構造としたもののゲルである。実験は、ラット坐骨神経に 7mm のギャップを作製し、その

欠損部にゲルを流し込んだ。痛覚の回復を調べるため Pin Prick test を 2 週毎に行ったところ、12 週で屈曲反射の反応を観察しえた。電気生理学的には 18 週で C-fiber の活動電位が記録され痛覚の再生が裏付けられた。また体性感覚誘発電位、複合筋活動電位も記録できた。すなわち、感覚神経、運動神経ともに機能的な再神経支配が得られた。18 週の再生軸索中央部の組織所見は、光顕下で、アルギン酸ゲルは完全に吸収され、神経周膜に包まれた有髄神経束の集族を見、電顕下でシュワン細胞に包まれた種々の太さの有髄神経と多くの無髄神経が観察された。以上のことから共有結合架橋凍結乾燥アルギン酸ゲルは軸索再生の足場として有用であることが判明した。従来の人工神経はすべてチューブ状であるがチューブ構造は必ずしも必要な条件でない事もわかった。また、この材型は切断末梢神経断端への端々縫合が不要で、極めて簡便である利点も有している。この研究は欠損せる末梢神経の機能回復に有用な軸索再生の足場の開発に新しい知見を与えたものである。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 14 年 2 月 19 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。