

京都大学	博士(医 学)	氏 名	野 口 貴 志
論文題目	A new cervical nerve root avulsion model using a posterior extra-vertebral approach in rats (後方進入椎体外アプローチを用いた新しい頸髄神経根引き抜き損傷疾患モデルラットの作成)		
(論文内容の要旨)			
【序論】神経根引き抜き損傷は脊髄前角部の運動神経細胞死を引き起こすことが知られている。この運動神経細胞死の解明と治療法の研究のためにラット引き抜き損傷モデルが作成されているが、椎弓切除後、硬膜を縦切し、硬膜内操作により前根を直接引き抜くという、非常に煩雑な手技が要求される。今回、新しい簡便な神経根引き抜き損傷疾患モデルラットを作成したので、その再現性と得られた知見について検討した。 【方法】新たに作成した引き抜き損傷モデルの手技は、まず頸部後方より進入し、第 5, 6 椎体間の椎間孔を露出する。次いで、椎間孔周囲の外側塊を一部掘削、軟部組織も剥離し、第 6 頸髄神経の神経根を椎体外から鑷子を用いて引き抜く。引き抜いた断端が前根後根の二股になっており、脳脊髄液の漏出が認められれば成功とした。まず、4 匹の 9 週齢 SD ラットを用いて C6 髄節の神経細胞の分布を確認した。そして、40 匹のラットを無作為に 4 グループに分け、比較検討した；A 群：硬膜内引き抜きモデル、B 群：硬膜内前根鋭的切断モデル、C 群：椎体外引き抜きモデル(我々の作成したモデル)、D 群：椎体外神経根断裂モデル。術後 28 日目に灌流固定し、神経細胞の生存率を比較検討した。さらに、26 匹のラットを用いて、作成したモデルの組織形態学的変化と免疫学的変化を検討した。 【結果】術後 28 日目の運動神経生存率は、A 群(39±2.1%)、B 群(77.1±12.3%)、C 群(47.5±7.1%)、D 群(98.9±9.9%)であった。統計学的に、C 群は A 群との間には差が認められず、B 群、D 群に比較して、有意に生存率が低かった(p<0.0001)。C 群で、引き抜かれた神経の前根長を計測したところ 1.5～3.2mm と硬膜内での断裂部は様々であったが、その断裂部位が運動神経生存率に影響を与えることはなかった。A 群では明らかに術後の死亡率が高かった(40%)。硬膜内を操作した A 群、B 群では脊髄と硬膜の癒着が激しく、脊髄の変形が認められた。硬膜内操作のない C 群、D 群では、癒着および脊髄の変形は認めなかった。C 群では、術後 12 時間目で運動神経軸索の走行に沿って脊髄内に出血が認められた。また、経時的なグリア細胞の反応性増殖、マクロファージの浸潤などの脊髄内炎症性変化も観察された。 【考察】従来の神経根引き抜き損傷モデルは、技術的難易度が非常に高く、術中に予期せぬ脊髄損傷を生むリスクがあり、術後の死亡率も高い。また、硬膜内操作により脊髄の変形や周囲の癒着を引き起こし、引き抜き損傷モデルとして最適とは言えない。それに対して、今回作成したモデルは、手技が簡便で再現性が高く、運動神経細胞死が従来のモデルと同等に認められた。硬膜内の前根鋭的切断では死に至る運動神経細胞は引き抜き損傷と比較して圧倒的に少ないこと、引き			

抜き損傷により脊髄内に出血が認められたことから、引き抜き損傷後に生じる運動神経細胞死には、軸索を介して運動神経に加わる牽引力が大きく関与しているものと考えられた。引き抜き損傷後の脊髄内では、反応性グリア細胞の増殖やマクロファージの浸潤などが認められ、今後の神経根引き抜き損傷の病態解明、新たな治療法確立に有用なモデルであると考えている。 【結論】新たに作成した椎体外引き抜き損傷モデルは、簡便で再現性の高いモデルであり、今後の神経根引き抜き損傷の研究に大いに役立つ可能性がある。
(論文審査の結果の要旨) 腕神経叢引き抜き損傷は、最近の外科治療の進歩をもってしても、上肢に重篤な機能障害を残す外傷である。腕神経叢引き抜き損傷は、脊髄前角の運動神経細胞死を引き起こすことが知られており、その治療法の開発では、運動神経細胞死の病態解明が重要となる。この研究手法に、ラット引き抜き損傷疾患モデルが頻用されてきたが、その病態を正確に反映したものはない。本研究の目的は、腕神経叢引き抜き損傷の病態をより正確に反映する実験モデルを作成し、その有用性を検討することである。本研究では、椎体外より椎間孔へ到達し、硬膜内操作を必要としない、引き抜き損傷モデルを作成した。このモデルでは、従来の硬膜内操作を伴う引き抜きモデルと同等の運動神経細胞死が惹起された。また、引き抜き損傷直後の脊髄内出血の発生や、運動神経細胞周辺のグリア細胞の反応性増殖及びマクロファージの遊走も確認され、引き抜き損傷の病態をより正確に反映していると考えられた。これらのグリア細胞の反応性増殖やマクロファージの遊走所見より、神経根引き抜き損傷後の運動神経細胞死には、運動神経への直接外傷のみならず、反応性グリア細胞の関与も示唆された。したがって、本研究で開発した腕神経叢引き抜き損傷モデルは、引き抜き損傷に対するさまざまな研究に応用できる良質な疾患モデルと考えられた。 以上の研究は、腕神経叢引き抜き損傷の病態の解明に貢献し、今後の整形外科、特に末梢神経外科の分野における新たな治療法の開発に寄与するところが多い。 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 2 5 年 1 2 月 2 7 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。
要旨公開可能日： 年 月 日 以降