

氏名	きよ たに てつ や 清 谷 哲 也
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 1869 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 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	Nerve regeneration across a 25-mm gap bridged by a polyglycolic acid-collagen tube : A histological and electrophysiological evaluation of regenerated nerves (PGA・コラーゲン複合チューブを用いた, 25 mm の間隙における神経再生 : 再生神経の組織学的及び電気生理学的評価)
論文調査委員	(主 査) 教 授 井 出 千 東 教 授 川 口 三 郎 教 授 清 水 慶 彦

### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】外傷等で末梢神経が切断された場合, その外科治療として直接吻合が行われる。欠損部が大きく吻合ができない場合には神経移植が行われる。神経移植はドナーとして採取する神経の支配領域に軽微とはいえ新たな機能欠損を生ずるうえ, 機能の回復も不確実である。悪性腫瘍の手術で腫瘍の浸潤によりやむを得ず神経を合併切除する場合には, QOL の観点から神経機能の再建が望ましいが, 神経移植による再建は専門医による余分な手術が必要であり, 行われずに放置されているのが現状である。神経移植にかわる末梢神経再建法として, シリコンチューブなどを欠損部に植え込み, チューブ内に末梢神経再生を誘導する研究が行われてきた。しかし, その多くは欠損部の長さが10 mm 前後であり, 機能の再生の評価も不十分であった。われわれはシリコンのような非吸収性の材料ではなく, コラーゲンを主体とした細胞外マトリックスを用いた材料を用いたチューブにより良好な神経再生が期待されると考えた。そこで, ゼラチンでチューブを作成し, ラットの坐骨神経で10 mm の長さの欠損部をゼラチンチューブで置換したところ, 同部に神経が再生することを確認した。今回われわれは臨床応用をめざして新しい神経再生チューブを作成し, さらに長い間隙での再生を試みた。その結果, 25 mm の間隙での神経再生に成功し, 再生神経を組織学的及び機能的に検討した。

【材料と方法】円筒状のポリグリコール酸 (PAG) メッシュの両面にコラーゲンをコーティングしてチューブを作成した後, 熱架橋処理を施した。10匹のネコを用い, それぞれ左側の坐骨神経を切除し, 神経の断端の間隙が25 mm になるようにチューブに神経断端を内挿し縫合固定した。うち4匹のネコのチューブ内には, NGF, basic FGF 及びラミニンを含んだゲルを充填した。右側の坐骨神経は無傷のまま残り正常対照とした。犠牲死させたネコより再生組織を摘出し, 光学顕微鏡及び電子顕微鏡により再生組織の構造を観察した。組織標本より再生軸索の断面積及び密度を測定し対照側と比較した。術後経時的に, 体性感覚誘発電位と筋電図を記録し, 機能の回復を評価した。さらに, 脊髓前角の運動神経細胞に微小電

極を刺入し、その支配領域である後肢の筋枝神経を刺激して得られる電位より、運動神経の再生を評価した。Horseradish peroxidase (HRP) を、再生部の末梢の坐骨神経に注入し、その3-4日後に摘出した脊髄・延髄のHRPを検出し、軸索輸送機能の回復を評価した。

【結果】全例で、PGA-コラーゲンチューブは索状の再生組織に置き換わっていた。光顕レベルでは、豊富な血管再生を伴った神経組織が認められた。さらに電顕レベルでは有髄神経、無髄神経およびシュワン細胞の再生が確認された。再生神経の軸索の平均直径は正常側よりも小さく、その一方で軸索の密度は正常側よりも高かった。摘出標本の脊髄の前角細胞、延髄の求心性終末および脊髄後角の感覚神経終末がHRPにより標識されたことにより、再生神経を経由する軸索輸送の回復が確認された。誘発筋電図と脊髄及び大脳における体性感覚誘発電位が記録され、電気生理学的な機能の回復が確認された。また、単一運動神経細胞記録より、再生運動神経の軸索の一部が伸筋と屈筋に同時に投射していることが確認され、再生軸索の一部が分岐して複数の筋を支配していると考えられた。

【結語】PGA・コラーゲン複合チューブにより、25 mmの間隙での末梢神経の再生が、形態的にも機能的にも確認された。本法をさらに発展させることにより、末梢神経再生に臨床応用できると期待された。

#### 論文審査の結果の要旨

外傷や悪性腫瘍の手術で末梢神経が切除された場合、自家神経移植以外に有効な治療法がない。神経移植にかわる末梢神経再建法として、チューブを欠損部に植え込み、同部に末梢神経再生を誘導する研究が行われてきたが、再生可能な欠損部の長さの限界が10 mm前後であった。われわれはさらに長い間隙でも神経再生が得られるように、ポリグリコール酸 (PGA) 及びコラーゲンによる新たなチューブを作成し、25 mmの間隙での神経再生に成功した。10匹のネコの左側の坐骨神経に25 mmの間隙を作成し欠損部にチューブを連結した。約6ヵ月以上生存させ、標本を検索したところ、全例で再生神経が認められ、神経構造が光顕で確認された。経時的に電気生理学的検査により、知覚神経及び運動神経の再生を評価したところ、術後3ヵ月頃よりインパルスの伝達機能の回復が認められた。Horseradish peroxidase 法により、軸索輸送の回復も認められた。本法をさらに発展させることにより、末梢神経再生に臨床応用できると期待された。

以上の研究は末梢神経の再生の可能性とそのメカニズムの解明に貢献し、神経外科疾患に対する治療法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9年2月10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。