

氏 名	と 鳥 ば 羽 と し 紀 な り 成
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2587 号
学位授与の日付	平 成 15 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	Regeneration of Canine Peroneal Nerve with the Use of a Polyglycolic Acid - Collagen Tube Filled with Laminin - Soaked Collagen Sponge: A Comparative Study of Collagen Sponge and Collagen Fibers as Filling Materials for Nerve Conduits (ラミニン浸潤コラーゲンスポンジ充填ポリグリコール酸コラーゲン導管を用いた犬腓骨神経再生: 神経導管の充填物としてのコラーゲンスポンジとコラーゲンファイバーの比較実験に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 井 出 千 東 教 授 笹 井 芳 樹 教 授 清 水 慶 彦

論 文 内 容 の 要 旨

近年, 交通事故などによる外傷によって, 四肢, 手指, 足趾, その他の末梢神経が損傷を受け, 修復しきれない症例の増加が著しい。末梢神経が切断, あるいは切除された時, 切断された神経を早急に直接吻合出来ない場合には, 自家神経移植がほとんど唯一の対策であったが, その臨床成績も決して満足できるものではない。故に, 臨床使用可能な人工神経開発への期待は増大してきた。

末梢神経再生実験において, コラーゲンファイバー充填ポリグリコール酸 (PGA) コラーゲン神経管を用いての, 良好な成績が発表されたが, さらに工業生産性に優れたコラーゲンスポンジ充填人工神経管が, 新たに開発されたので, この2種の神経管を用いての末梢神経再生が, 比較検討された。

ビーグル犬において, 80mm の長さで切除された左腓骨神経ギャップに, 2 種類の PGA コラーゲン神経管を用いての, それぞれ5匹ずつの置換手術が行われた。対側の右腓骨神経は, 正常コントロールとして, 保持された。置換手術一年後に, 神経再生の評価が電気生理学的及び組織形態学的に, 2 種類の神経管の間での比較, あるいは対側の正常神経との比較において検討された。

この置換手術モデルでは, 術後一年で, 両神経管とも全ての犬で歩行障害は認めず, 組織形態学的及び電気生理学的検査で, 正常神経に近い良好な再生が得られた。結果を両神経で, 比較検討してみると, 組織形態学的評価では, 移植された神経管の中央部断面で, 神経組織の占める割合を, NIH イメージを用いて測定し統計学的解析を行った所, ファイバー型で, 平均 $39.7 \pm 5.2\%$, スポンジ型で $43.0 \pm 4.5\%$ と, スポンジ型が勝った。

電気生理学的評価では, 運動系に対応した記録として, compound muscle action potentials (CMAPs) が, 感覚系に対応した記録として, somatosensory evoked potentials (SEPs) が, それぞれギャップを越えた刺激伝達時間として手術を受けた全ての犬で測定され, recovery index として, 各々の犬について右側の正常側の測定値との比として算出された。2 種類の神経管グループの recovery index をそれぞれ統計学的に解析を行い比較した所, ファイバー型で, (CMAP 1.06 ± 0.077 , SEP 1.32 ± 0.127) に対しスポンジ型で (CMAP 1.04 ± 0.106 , SEP 1.24 ± 0.197) と, 電気生理学的検討においても組織形態学的検討同様, スポンジ型が勝った。但し, 組織形態学的及び電気生理学的検査, いずれも2種の神経管の比較においても, 有意差は無かった。これらの比較実験の結果は, PGA コラーゲン神経導管の充填物として, コラーゲンスポンジのコラーゲンファイバーに対する優位性を示す物であった。

技術的に生産が非常に難しく, 且つ製造に費用がかかるコラーゲンファイバーに比べてコラーゲンスポンジは, 安価で簡単に大量生産できる利点がある。さらに, スポンジ構造は三次元構造マトリックスとして, 再生に良好な足場を提供する事や, 再生を生体内で促進する内在因子や外在因子の局所放出といった特長を有している事が, 多数報告され, 近年注目され

ている。その特長による効果が犬腓骨神経再生実験モデルにおいても良好に働き、より一層の再生を促進したと考えられる。

コラーゲンスポンジ充填 PGA コラーゲン神経管は、80mm という長さにおいても、運動及び感覚神経として良好な再生がみられ、臨床使用において有用な人工神経であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

末梢神経が切断された時、従来自家神経移植が行われてきたが、その臨床成績は満足できるものではなく、臨床使用可能な人工神経開発への期待は大きい。我々は、コラーゲンファイバー充填 PGA（ポリグリコール酸）コラーゲン神経管を用いた末梢神経再生実験において、80mm のイヌ腓骨神経置換手術で、良好な成績を近年発表した。臨床使用には、不十分であり、改良の必要があると考えた。

ファイバー構造に比べてスポンジ構造は、三次元構造マトリックスの足場となり、表面積が大きく、且つ内外在因子の局所放出といった特長を有している。その特長を改良点とすべく、PGA コラーゲン神経管に充填されたコラーゲンファイバーを、コラーゲンスポンジに置き換えた人工神経管を新たに開発し、これらの2種の神経管を用いてイヌ腓骨神経置換手術を行い、末梢神経再生を比較した。

結果、スポンジ型では、置換術後1ヶ月で、ギャップを越えた電気生理学的な連結が早くも確認され、6ヶ月では正常の歩行パターンを得られた。更に、手術後一年でスポンジ型をファイバー型と比較すると、電気生理学的には、神経伝導速度がより速く、刺激からの反応遅延時間が小さくなった。一方、組織形態学的には、神経線維はより太く、神経組織含有率も大きく、より正常神経に近く、スポンジ型神経管の優位が確認された。

以上の研究は新たな人工神経の開発に貢献し、人体への臨床応用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15年2月14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。