京都大学	博士（医学）	氏　名	吉谷　信
論文題目	Experimental repair of phrenic nerve using a polyglycolic acid and collagen tube (ポリグリコール酸ーコラーゲンチューブを使用した横隔神経再建実験)		

（論文内容の要旨）

前言

横隔膜の機能の修復を目的として横隔神経の再生のための神経誘導用のチューブの使用可能性について、犬モデルで評価を行った。

材料と方法

神経誘導用のチューブ（以下神経管）は綾織りのポリグリコール酸メッシュ製、直径３ｍｍで内部をコラーゲンスポンジで充填されている。この神経管は全身麻酔下に開胸した９頭の犬の右横隔神経に、横切断により作成した１０㎜の間隙に移植された。９頭のうち５頭では移植部分に組織の被覆なしに移植され（グループ１）、その他の４頭では有茎性の心膜脂肪織のパッドによって移植部分を被覆された（グループ２）。胸部Ｘ線ムービー撮影（以下Ｘ線撮影）により横隔膜の動きが移植後から１２ヶ月に検討された。筋活動電位（Muscle action potentials　以下MAPs）、組織所見（光顕および電顕）が移植後１２ヶ月に検討された。

結果

すべての犬は合併症なく生存した。実験動物は静脈麻酔自発呼吸下にＸ線撮影により、横隔膜の動きが観察された。Ｘ線撮影で３ヶ月まですべての犬で移植された右側の横隔膜は麻痺し挙上していた。グループ１の１頭、グループ２の３頭で、自発呼吸時に右側すなわち移植側の横隔膜が４ヶ月後に動いているのが観察された。

横隔膜の動きがＸ線撮影で観察された犬は、移植後１２ヶ月に開胸された。神経管移植部位の中枢に刺激電極を置き刺激が加えられ、肉眼で横隔膜の収縮が観察され、横隔膜に置かれた電極からはMAPs が誘導された。神経伝達速度はコントロールに比べて遅く、電位の波形の振幅が小さいが波形の形は同じであり、神経の機能が修復された事を示していた。

MAPsが検出された実験動物は開胸時に移植部分と横隔神経の付着している横隔膜を含めて切除され組織標本が作製された。光学顕微鏡による組織所見では、神経管の移植を受けた部分でも同一検体の中枢側の神経と同じ形態の神経組織が観察され、神経組織が再生されていることを示していた。中枢側に比べて軸索の直径は小さくミエリン鞘は薄くなっていた。

同時に行われた電子顕微鏡による組織学的検討でも光顕と同じように、神経管挿入部分でも同一検体の中枢側と同じ形態の組織が観察され、神経組織が再生していることを示していた。再生部分は移植部分の中枢に比べて軸索の直径は小さくなっており、ミエリン鞘も薄くなっていた。

結論

神経の再生誘導のために開発された生体吸収性の PGA コラーゲンチューブにより、横隔神経に設けられた１ｃｍの間隙における神経再生が観察された。この神経再生には有茎性の心膜の脂肪織のパッドによる被覆が有効であった。この方法は障害をうけた横隔神経の機能的な回復治療に有用である。

（論文審査の結果の要旨）

事故や手術合併症により発生した横隔神経麻痺に対して、これまで自家神経移植、人工神経移植あるいは横隔膜ペーシングなどが行われてきたが有効な治療法は報告されていない。京都大学再生医科学研究所臓器再建応用分野で開発されたポリグリコール酸-コラーゲンチューブ(以下PGA人工神経)は、整形外科領域での神経損傷に対し、すでに臨床応用され良好な成績をあげている。本研究ではこのPGA人工神経を用いて横隔神経の再生を試みた。片側の横隔神経を切断し1cmの間隙を作った横隔神経損傷モデルを9頭のビーグル犬に作成した。そのうち5頭はPGA人工神経
のみで架橋し(グループ1)、他の4頭ではPGA人工神経移植に加えて有茎心膜脂肪織のパッドにより架橋部を被覆した(グループ2)。移植後4ヶ月の時点で、グループ1で1頭、グループ2で3頭においてX線ムービーによる術側横隔膜の動きが確認された。これら4頭を移植後4-12ヶ月で開胸し、電気生理学的及び組織学的検討を行い、横隔神経が機能的に再生していることが確認された。以上の研究はPGA人工神経が横隔神経の再建において有用であり、特に心膜脂肪織のパッドによる被覆を併用することで、機能的再生が期待できる可能性を示すもので、胸部外科分野での神経再生術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のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は平成20年3月24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