

氏 名	いし かわ な み こ 石 川 奈 美 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3098 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 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	Peripheral nerve regeneration through the space formed by a chitosan gel sponge (キトサングルスポンジを用いた末梢神経の再生)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 村 孝 志 教 授 堤 定 美 教 授 瀬 原 淳 子

論 文 内 容 の 要 旨

外傷などで末梢神経の欠損が生じた場合、損傷部分に癒痕を形成することが再生軸索の伸長を妨げる原因のひとつである。従って、癒痕の形成を防ぐような材料を用いて欠損部を架橋することが重要である。臨床においては、損傷により生じた神経の欠損部が小さい場合には直接縫合が可能であるが、欠損部が大きい場合、自家の知覚神経移植が広く行われてきた。しかし、この方法では採取された神経の支配領域の知覚が犠牲になること、採取できる量の限界があることなどの問題がある。同種移植や異種移植では、プリオンや未知の病原体感染の危険性や、免疫抑制剤の使用を余儀なくされる可能性がある。これらの問題を解決するために、人工材料による再建の研究がなされてきた。キトサンは、蟹の甲羅などに含まれるキチンを脱アセチル化して得られるグルコサミンである。アミノ基を持っているためプラスに帯電し細胞に接着しやすく、一定期間後に生体内にて加水分解もしくは酵素にて分解される性質を有する。自然界に多量に存在するため入手が比較的容易なこと、生体内にて分解される性質より、臨床応用の可能性を考えた。そこで、キトサンをゲル状に加工して、多孔性のスポンジを開発し、末梢神経損傷モデルにおける神経再生効果を検討した。

モデルはラットの坐骨神経を切断、欠損部を 8mm とし、キトサンスポンジゲルをサンドイッチ状に架橋した。術後 4 日、7 日、14 日、28 日、2 ヶ月及び 4 ヶ月に、軸索再生を免疫組織学的及び電子顕微鏡下に観察した。免疫組織学的染色にて、軸索は、術後 4 日目より、直線状に伸長しており、術後 14 日には再生軸索は末梢端まで伸長していた。トルイジンブルー染色では、再生軸索とキトサンスポンジの間にマクロファージが層状に認められた。電子顕微鏡による観察では、術後早期より、多くのマクロファージがキトサングルスポンジを貪食する像が認められた。サンドイッチ状に架橋しているキトサングルスポンジの外側からは、細胞の浸潤を認めなかった。再生軸索は、マクロファージの層の内側を伸び、キトサングルスポンジに接着していなかった。すなわち、キトサングルスポンジを足場として伸長したのではないという興味深い結果が得られた。キトサン及びマクロファージは次第に少なくなり、術後 14 日目ではわずかに認められるのみであった。再生軸索はミエリンを形成していた。術後 2 ヶ月及び 4 ヶ月では、軸索径は増大傾向を認めた。

末梢神経が損傷されると、シュワン細胞が変性した軸索を貪食し、さまざまな神経栄養因子や接着因子を分泌しながら、再生軸索の足場となる。近年、マクロファージも重要な働きをすることが報告されてきた。末梢神経の損傷によって活性化されたマクロファージが、壊死した組織を貪食するのみならず、神経栄養因子を分泌すること、シュワン細胞の増殖を促進することが報告されている。また、キトサンは、再生軸索が伸長する通路を確保することで軸索伸長を促進したと考えられた。

キトサングルスポンジを用いて損傷された神経をサンドイッチ状に挟む方法は、神経縫合の手技を必要としないこと、再建する神経の径を選ばないこと、癒痕組織の浸潤を認めないこと、生体内にて分解されるため、後日、再生神経の絞扼の原因とならないことから、臨床応用上有用な人工材料と考えられた。

論文審査の結果の要旨

外傷などによる末梢神経の欠損はしばしば遭遇する疾患である。欠損部が大きい場合行われている自家の知覚神経移植には、採取された神経の支配領域の知覚の犠牲や採取量の限界などの問題、同種及び異種移植では、未知の病原体や免疫抑制剤の使用などの問題がある。これらの問題点を克服するため、人工材料による再建を検討した。キトサンは、自然界に多く存在するキチンを脱アセチル化して得られるグルコサミンである。キトサンをゲル状に加工して多孔性のスポンジを開発し、神経再生効果を検討した。ラットの坐骨神経を切断、8mmの欠損部を作成しキトサンゲルスポンジにて挟んだ。再生軸索は、術後4日目より直線状に伸長しており、術後14日には末梢端まで伸長していた。術後早期より、多くのマクロファージがキトサンゲルスポンジを貪食する像が認められた。キトサンゲルスポンジの外側から瘢痕組織の侵入を認めなかった。再生軸索は、マクロファージの層の内部へ向かって伸び、キトサンゲルスポンジに接着していなかった。術後14日目ではキトサン及びマクロファージはわずかに認められ、再生軸索は有髄化していた。長期の観察では軸索径の増大傾向を認めた。キトサンや、末梢神経の損傷によって活性化されたマクロファージが、壊死した組織を貪食するのみならずサイトカインを分泌すること、キトサンが再生軸索の伸長する通路を確保することで軸索再生を促進したと考えられた。

本研究は末梢神経再建の新しい可能性を示しており、今後の治療法進歩に寄与する点大きい。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として、価値あるものと思われる。なお、本学位論文は平成19年1月26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。