

氏 名	ヌル ラメック ミリギリツェ NURRU LAMECK MLIGILICHE
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2470 号
学位授与の日付	平成 14 年 3 月 25 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	医学研究科生理系専攻
学位論文題目	Nerve regeneration through basal lamina tubes of detergent treated skeletal muscle fibers (界面活性剤処理で基底膜を残した骨格筋組織片の移植による神経再生)
論文調査委員	(主 査) 教授 中 村 孝 志 教授 中 辻 憲 夫 教授 井 出 千 東

論 文 内 容 の 要 旨

末梢神経の再生で軸索の伸長はシュワン細胞と基底膜に支持されている。シュワン細胞は最も強力な支持細胞であるが、神経の同種移植に際しては拒絶反応の原因となる。基底膜は細胞外物質で、同種移植に際して拒絶反応は軽微である。この意味で、同種移植には基底膜を始めとして、コラーゲンを主体とした移植片が望ましいと考えられる。基底膜のなかでもシュワン細胞の基底膜は再生軸索の最も有効な通路であるが、同種移植の材料としては種々の制限がある。この理由から、神経の自家移植に代わるものとして細胞外物質による自家移植が考えられ、そのためにシュワン細胞以外の細胞の基底膜を用いることが望まれる。

筋線維は基底膜に被われている。筋線維は長いものは数センチメートルになるので、一部をとれば神経線維のシュワン細胞の基底膜と同じように看做すことが出来る。骨格筋を凍結処理して細胞成分を殺した状態で植えると、細胞成分はマクロファージに処理されて、基底膜のみが筒状に残り、その中を再生軸索が伸びることが明らかにされている。

本論文で学位申請者は、まず、移植前に細胞成分を除く方法として界面活性剤が有効か否かを調べた。ラットの大腿二頭筋の一部を取り出して 3 %sodium dodecyl sulphate (SDS) あるいは 4 %titon X-100 に 37°C, 2 日間浸漬することによって細胞成分が除去され基底膜が筒状に残った。その骨格筋基底膜標本を同一個体の坐骨神経に移植した。1 週間後にはシュワン細胞の基底膜の場合と同様に、多くの再生軸索が基底膜筒内を伸びシュワン細胞がそれに伴って遊走していた。4 週間後には有髄再生線維の密度は対側の坐骨神経より高く、良好な再生が得られることが明かとなった。この方法では、凍結処理と違って細胞成分が移植前に除去されるので再生には有利と考えられる。

次に、十分に長い組織片を調整して、ウサギの坐骨神経に移植することによって、骨格筋の基底膜がより実質的な自家移植に近付けるかを調べた。ウサギの大腿二頭筋から長い組織片を取り出して、SDS の処理によって細胞成分を除去した。このように処理した 5cm の組織片を同じ個体の坐骨神経に移植した。

4 ヶ月後に、移植片内には多くの再生線維がみられた。有髄神経の密度は移植片中央部で対側の神経の約 1/2, 遠位端から 2cm の位置で約 1/3 であったが、再生線維の数としては十分であった。また、再生線維の直径は多くが 2 μ m 以下で、正常の神経よりは未だ細い状態であった。骨格筋への運動神経の再支配は、電気生理学的に対側神経と同様な筋の誘発電位が得られることで確認された。知覚神経の再支配は電子顕微鏡で再生軸索が筋紡錘の錘内線維に接していることから確認された。

以上の結果は、界面活性剤処理で細胞成分を除去することによって、骨格筋の基底膜が神経への自家移植の材料として有効であることを示すものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

末梢神経の再生で軸索の伸長はシュワン細胞と基底膜に支持されている。シュワン細胞は最も強力な支持細胞であるが、

同種移植では拒絶反応の原因となる。シュワン細胞と違って、細胞外物質である基底膜は拒絶反応は軽微である。しかし、シュワン細胞の基底膜は同種移植の材料としては種々の制限がある。そのため、末梢神経の再生にはシュワン細胞以外の細胞由来の基底膜の自家移植が望ましいと考えられる。

本論文で申請者は、まず、界面活性剤 (sodium dodecyl sulphate あるいは tritonX-100) 処理によって、骨格筋線維から細胞成分を除去して基底膜を残す方法を考案した。筋線維は基底膜に被われ、一部をとればシュワン細胞の基底膜と同じような筒と看做することが出来る。そのように処理した骨格筋標本をラットの坐骨神経に移植し、良好な再生が得られることを明らかにした。それに基づいて、ウサギにおいて、同処理した骨格筋組織を長さ 5cm の比較的長い移植片として同一個体の坐骨神経に移植した。移植 4 ヶ月後、移植片内および遠位神経内に多くの再生有髄神経が見られた。運動神経による筋の再支配は対側と同様な誘発電位が得られることで、知覚神経の再支配は電子顕微鏡で再生軸索が筋紡錘の錘内線維に接していることから確認された。これらの結果は、界面活性剤処理で細胞成分を除去することによって、骨格筋の基底膜が末梢神経への自家移植の材料として有効であることを示すものである。

以上の研究は、神経再生における細胞外物質の役割の解明に貢献し、神経移植の発展に寄与するところが多い。

従って、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14年1月29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。