

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K20307

研究課題名(和文) 神経電気刺激法の応用による末梢神経分枝の特異的再生法～過誤支配のない神経再生

研究課題名(英文) Effect of electrical stimulation of the peripheral nerve for the no misdirection of the nerve

研究代表者

本間 勉(Homma, Tsutomu)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：10644205

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000 円

研究成果の概要(和文)：神経障害に対する神経縫合・移植の際に電気刺激を加えることで神経再生促進および再生方向に影響を与えることが報告されている。本研究では電気刺激により軸索の再生方向を誘導し、臨床的に問題となる神経過誤再生の改善に寄与するかどうかを検証した。ラット坐骨神経と末梢枝を対象として、神経切断・縫合および電気刺激を切断前、切断後神経縫合前、切断後神経縫合後に行った。いずれの条件においても末梢枝の支配筋には明らかな影響は見られず、軸索再生方向の誘導は得られなかった。本モデルではラットの神経長が短く、逆行性の電気刺激による他方の末梢枝への影響があり、結果が得られえない一つの要因として考えられた。

研究成果の概要(英文)：Electrical stimulation of the surgically repaired nerves nerve has been shown to affect nerve regeneration and orientation of neurite growth. In this study, we asked whether electrical stimulation contributes to improvement of the misdirection by inducing orientation of the axonal regeneration. The surgery was performed to the rat sciatic nerve and peripheral branches and electrical stimulation to the nerves was carried out just before or after the surgery. All results of this study showed that electrical stimulation did not affect to the muscle innervated by stimulated nerve and the orientation of the axonal regeneration. It is thought to the factor of the result that the length of the sciatic nerve and peripheral branches is too short to prevent spread of the electrical stimulation to another peripheral branch.

研究分野：形成再建外科

キーワード：神経再生

1. 研究開始当初の背景

形成外科では各種組織の再建手術を行うが、腫瘍切除や外傷などで神経切断・欠損などの症例にしばしば遭遇する。顔面神経や正中神経など機能喪失によって患者の QOL が大きく損なわれることが予想される場合には、生じた神経欠損部を再建する必要がある。中枢での障害であるほど、その後の神経再生に要する期間が長くなり、またより多くの神経分枝に対する障害を生じることになる。神経の支配組織の状態・距離に応じて、その回復は異なることとなるため、神経分枝によって軸索再生に不均等さが生じ、また過誤支配を生じる要因となる。

当研究室では顔面神経障害に対する再建を行う機会が多く加療を行っているが、神経縫合・移植による軸索再生が良好に進んでも、過誤支配による病的共同運動が生じ、患者 QOL が低下する結果になることもある。しかし、実際の臨床においても、基礎研究においても過誤支配を起こさせない顔面神経再建法についての検討はほとんどなされていない。

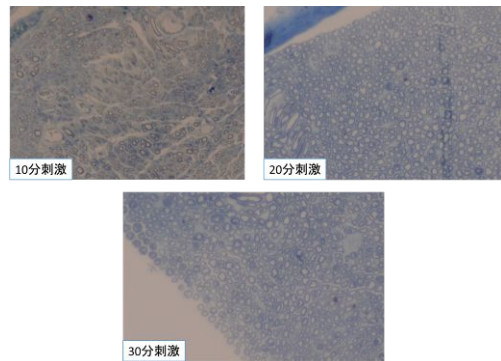
2. 研究の目的

神経再生を促進する試みとして、以前より神経電気刺激の有効性について多く報告されている。しかし刺激部位についてはいずれの報告でも 1 ヶ所のみであり、また神経再建部位よりも末梢の神経分枝および神経の標的組織毎に検討した報告は極めて少ない。

一方で顔面神経麻痺回復促進として実際の臨床で電気刺激が行われることがあるが、その効果については賛否あるのが現状である。電気刺激には神経再生の方向に影響を与える効果もあり、使用法によっては過誤支配を軽減させることが可能ではないかと考え、今回の実験を企画考案した。

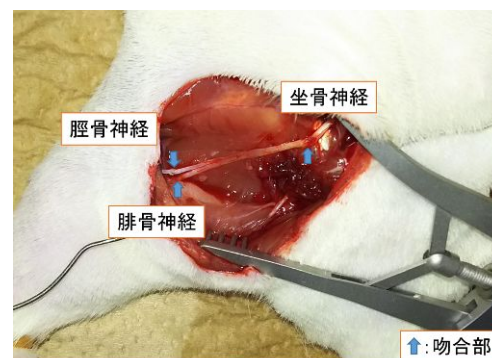
3. 研究の方法

SD ラット坐骨神経を対象として、まず神経電気刺激法の確立を行った。電気刺激法では刺激時間・回数・頻度・強度の設定が必要となる。刺激回数は過去の報告により単回刺激と複数回刺激で有意差はないとされており、本研究ではそれに準じて単回刺激で行うこととした。刺激頻度についても同様に過去の報告に準じて平均的な 20Hz と設定した。刺激強度は逆行性神経伝達による影響を最低限にするため、装置上の最低刺激強度である 0.2mA に設定した。刺激時間については多くの報告があるため 10、20、30 分で検討を行った。坐骨神経を切断、縫合しその際に縫合近位部分を対象に電気刺激を行ったところ、10 分間の群よりも 20、30 分の群の方がわずかに再生軸索数が多く、20 分の群と 30 分の群では明らかな違いは見られなかったため、20 分間の刺激時間で実験を進めることとした。



続いて条件設定した電気刺激法を用いて移植神経を部位別に刺激し実際の軸索再生の違いを検討することとした。

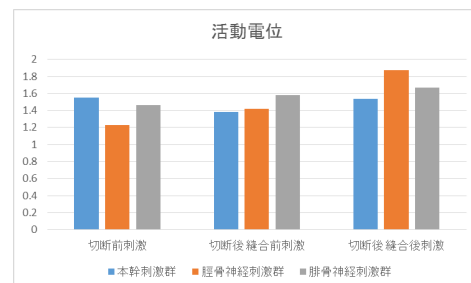
ラット坐骨神経とその末梢枝を対象として、切断・縫合を坐骨神経本幹、脛骨神経、腓骨神経で行った。



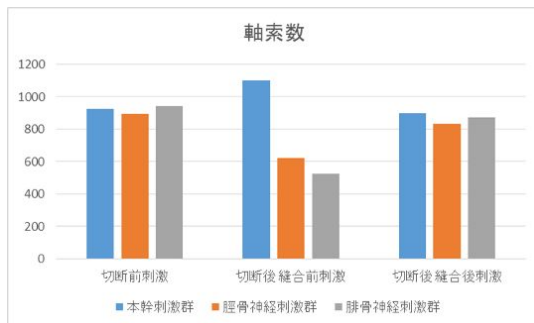
電気刺激も同様に坐骨神経本幹、脛骨神経、腓骨神経の 3 カ所それぞれ行った。切断前 (n=3)、切断後神経縫合前 (n=3)、切断後神経縫合後 (n=3) に電気刺激を行い、4 週後に電気生理学的評価、組織学的評価、筋量測定を行い評価した。

4. 研究成果

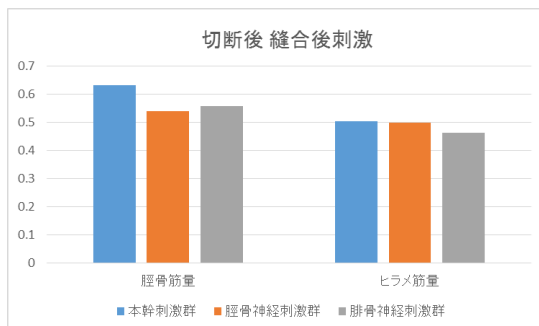
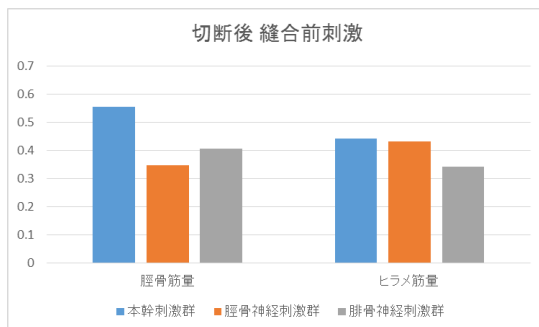
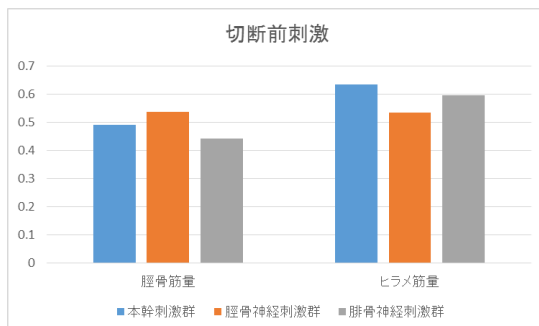
電気生理学的評価として活動電位を測定した。切断前刺激群に比べて切断後縫合後刺激群の方が全体に活動電位の改善傾向は見られたが、刺激部位別には明らかな差は認めなかった。



移植坐骨神経軸索数の検討では切断後縫合前刺激群の中では軸索数の再生が本幹刺激で明らかな増大を認めており、電気刺激は縫合前でも中枢側の刺激であれば軸索再生促進に影響を及ぼす可能性が示唆された。



筋量については、脛骨神経支配筋である脛骨筋、腓骨神経支配筋であるヒラメ筋を対象に測定した。切断後縫合前刺激群の中では本幹刺激で筋量の増大傾向を認めており、上記の神経軸索再生の結果とも一致する結果が得られた。しかしながら末梢枝刺激によりそれぞれの支配筋に与える影響は明らかには無かった。



本実験全体の結果としては電気刺激部位の違いにより、明らか神経再生の変化は認められず、期待された軸索再生方向の誘導はすることはできなかった。しかし切断後縫合前の本幹刺激で軸索数が増加したことは、顔面神経回復前の電気刺激が再生を促す一方で過誤支配を増強する可能性を示唆している。

本実験の問題点としてラットの神経長が短く、最低限の刺激に設定しても逆行性電気刺激により、もう一方の末梢枝への影響を排除しきれいいなかったと考えられ、期待された結果が出にくい要因として挙げられた

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

本間 勉 (Homma Tsutomu)
東京医科歯科大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：10644205

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()