

平成21年 5月 15日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18791321
 研究課題名 (和文) ラット坐骨神経モデルを用いた末梢神経再生における神経端側吻合付加の影響
 研究課題名 (英文) Effect of axonal supercharging using reverse end-to-side neurorrhaphy in peripheral nerve repair in the rat model.
 研究代表者 藤原 敏宏
 (FUJIWARA TOSHIHIRO)
 大阪大学・医学部附属病院・医員
 研究者番号：00423179

研究成果の概要：

神経の損傷部位より末梢側の側面に他の神経を端側縫合付加することによる機能回復促進効果をラット坐骨神経モデルを用いて検討した。モデルとして、右の坐骨神経を切断し、端端縫合にて修復したⅠ群と右の坐骨神経切断後の神経端端縫合に加え、更に左側の坐骨神経を右の坐骨神経に端側縫合付加したⅡ群を用意し、術後3ヵ月後に機能回復の程度を比較、調査した。結果、端端縫合部より末梢側に他の神経を端側縫合付加することで、その支配筋ならびに知覚の回復が促進された。そして、神経端側縫合付加したⅡ群の方が端側縫合部より末梢側において神経再生が促進されていた。また神経端側縫合付加したⅡ群において目的の筋組織は両側の坐骨神経により二重支配されていた。神経端側縫合付加することで支配組織の機能回復が促進された理由として、支配組織への再生軸索数の増加や支配組織への早期からの神経再支配による筋組織の萎縮の軽減が考えられた。このことから末梢神経損傷後の支配組織の機能回復を促進する方法として別の神経を用いた神経端側縫合付加は有用であると思われた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,400,000	0	1,400,000
2007年度	1,000,000	0	1,000,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	300,000	3,700,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・形成外科学

キーワード：神経再生、顔面神経、坐骨神経モデル、神経端側縫合

1. 研究開始当初の背景

外傷や腫瘍切除に伴う末梢神経損傷後の機能回復において必ずしも良好な結果が得られるわけではない。形成外科領域においては顔面神経損傷や欠損に対し神経再建をするが、術後に左右対称の表情を得ることは難しい。顔面部は日常生活での身体の一歩の露出部であるため、変形が生じると患者の心理的な負担が大きい。また、閉瞼の障害による角膜の損傷、頬部口角の下垂による流涎、摂食障害、発声障害など機能障害を起こす。患者にとってはQOLの大きな低下へとつながる。また、末梢神経が損傷を受け、その再生に長い期間を要した場合、支配筋の萎縮が問題となる。顔面神経において中枢側で損傷を受けた場合にしばしばこの問題が生じる。この原因として、筋組織が長期間にわたり脱神経された状態が継続することで筋組織に不可逆的な変性が起きるためと報告されている。顔面神経の損傷後の再建においてはより確実な回復が重要である。そのため、末梢神経損傷後の新たな神経再建方法を検討する必要がある。

2. 研究の目的

末梢神経が中枢側で損傷を受ける場合は目的組織に早期に十分な数の神経軸索を到達させることが機能回復を促進する一つの方法と思われる。そこで、末梢神経が中枢側で損傷を受け、支配組織の神経再生に長期間を要する場合に、神経の損傷部位より末梢側の側面に他の末梢神経を端側縫合付加することで目的とする組織に早期からの神経再支配を誘導し、再生する神経軸索数を増加させることで目的組織の機能回復を促進できるかどうかを本研究において検討した。

3. 研究の方法

8週齢、雄のSDラットを用いた。全てのラットにおいて左側の坐骨神経を脛骨神経、

腓骨神経の分岐部付近で切断し、末梢側から坐骨結節付近まで神経を一塊に剥離、挙上し、神経の末梢断端を背部の皮下トンネルを通して右側に移行した。次に、右側の坐骨神経を坐骨結節付近で切断した後に端端縫合を行った。I群においては左側の坐骨神経は皮下トンネル内に留置したままとし、II群においては右側坐骨神経の端端縫合部より約20mm末梢の神経側面に左側からの坐骨神経末梢断端を端側縫合した。術後の機能回復の評価として術後5日毎の右側足背部の知覚検査及び術後90日後の坐骨神経刺激による右側腓腹筋の筋収縮力、重量の測定を施行した。また神経再生の評価として術後90日後の電気生理学的検査、神経断面の組織形態学評価、逆行性神経トレーサー(True Blue、Diamidino yellow)の注入による評価を施行し、各群において比較、検討した。

4. 研究成果

知覚検査において術後30日以降でII群がI群に比較して有意に優れた知覚回復を示した。術後90日後の右側腓腹筋の筋収縮力、筋重量においてII群がI群に比較して有意に優れた回復を示した。また電気生理学的検査、神経断面の組織形態学的評価においてもII群がI群に比較して有意に優れた神経再生を示した。電気生理学的評価及び逆行性神経トレーサーの結果からII群における右側の腓腹筋は両側の坐骨神経によって二重支配されていることが確認された。神経端側縫合付加をした群がしていない群と比べ有意に機能回復していた理由として、支配組織への神経再生の促進効果によるものが考えられるが、端側縫合に用いた神経からの早期の神経再支配による筋体の萎縮の軽減も関与していると思われる。本法は、末梢神経損傷後に神経再生が困難と思われる症例においてよい適応になると思われ、極めて有用な方法と考えられた。

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9件)

- ① Fujiwara Toshihiro. Matsuda Ken. Kubo Tateki. Tomita Koichi. Yano Kenji. Hosokawa Ko., Superior orbital fissure syndrome after repair of maxillary and naso-orbito-ethmoid fractures: a case report, Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, in press, 査読有
- ② 久保盾貴、松田健、藤原敏宏、富田興一、矢野健二、細川互、【神経端側縫合】神経端側縫合の基礎研究 端側縫合を用いた神経移植と axonal supercharging technique への応用、日本マイクロサージャリー学会会誌、21巻3号、249～255、2008, 査読有
- ③ Koyama Yoshihisa. Fujiwara Toshihiro. Kubo Tateki. Tomita Koichi. Yano Kenji. Hosokawa Ko. Tohyama Masaya., Reduction of oligodendrocyte myelin glycoprotein expression following facial nerve transection, Journal of Chemical Neuroanatomy, 36(3-4), 209-215, 2008, 査読有
- ④ Fujiwara Toshihiro. Kubo Tateki. Koyama Yoshihisa. Tomita Koichi. Yano Kenji. Tohyama Masaya. Hosokawa Ko., mRNA expression changes of slit proteins following peripheral nerve injury in the rat model, Journal of Chemical Neuroanatomy, 36(3-4), 170-176, 2008, 査読有
- ⑤ Matsuda Ken. Kakibuchi Masao. Kubo Tateki. Tomita Koichi. Fujiwara Toshihiro. Hattori Ryo. Yano Kenji. Hosokawa Ko., A new model of end-to-side nerve graft for multiple branch reconstruction: end-to-side cross-face

nerve graft in rats, Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 61(11), 1357-1367, 2008, 査読有

- ⑥ Fujiwara Toshihiro. Matsuda Ken. Kubo Tateki. Tomita Koichi. Hattori Ryo. Masuoka Takeshi. Yano Kenji. Hosokawa Ko., Axonal supercharging technique using reverse end-to-side neuroorrhaphy in peripheral nerve repair: an experimental study in the rat model, Journal of Neurosurgery, 107(4), 821-829, 2007, 査読有
- ⑦ Tomita Koichi. Kubo Tateki. Matsuda Ken. Fujiwara Toshihiro. Yano Kenji. Winograd Jonathan M. Tohyama Masaya. Hosokawa Ko., The neurotrophin receptor p75NTR in Schwann cells is implicated in remyelination and motor recovery after peripheral nerve injury, Glia, 15;55(11), 1199-1208, 2007, 査読有
- ⑧ Tomita Koichi. Kubo Tateki. Matsuda Ken. Hattori Ryo. Fujiwara Toshihiro. Yano Kenji. Hosokawa Ko., Effect of conduit repair on aberrant motor axon growth within the nerve graft in rats, Microsurgery., 27(5), 500-509, 2007, 査読有
- ⑨ Tomita Koichi. Kubo Tateki. Matsuda Ken. Fujiwara Toshihiro. Kawai Kenichiro. Masuoka Takeshi. Yano Kenji. Hosokawa Ko., Nerve bypass grafting for the treatment of neuroma-in-continuity: an experimental study on the rat, Journal of Reconstructive Microsurgery., 23(3), 163-171, 2007, 査読有

[学会発表] (計4件)

- ① 藤原敏宏、久保盾貴、富田興一、矢野健二、細川互、ラット顔面神経切断モデルを用いた OMgp の発現解析、第17回日本形成外科学会基礎学術集会、東京、2008
- ② 藤原敏宏、久保盾貴、菊池守、富田興

一、高田章好、矢野健二、細川亙、上
眼窩裂症候群の危険因子としての上眼窩
裂幅の解剖学的検討、第51回日本形成外
科総会・学術集会、愛知、2008

③藤原敏宏、久保盾貴、富田興一、服部
ラット顔面神経切断モデルを用いた Slit
family mRNA 発現の解析、第16回日本形
成外科学会基礎学術集会、兵庫、2007

④藤原敏宏、松田健、久保盾貴、富田興
一、服部亮、升岡健、矢野健二、細川
亙、端側神経縫合付加は末梢神経損傷後
の機能回復を促進する、第15回日本形成
外科学会基礎学術集会、埼玉、2006

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤原 敏宏 (FUJIWARA TOSHIHIRO)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：00423179