

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 28 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：平成 21 年 ~ 23 年

課題番号：21592291

研究課題名（和文） 流入型神経端側縫合による筋肉の脱神経性萎縮防止法の研究

研究課題名（英文） Study of the prevention of denervation muscle atrophy by using in-flow type end-to-side neurorrhaphy

研究代表者：上田和毅（ Kazuki Ueda ）

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：40160163

研究成果の概要（和文）：

流入型神経縫合により脱神経性筋萎縮を予防することが可能か否かを検討するために実験を行った。ラットを用いて、頬枝に流入型端側縫合にて頬骨枝を移行し吻合した。頬枝には端側縫合部より中枢にて一カ所、あるいは二カ所の神経縫合を行って recipient nerve における軸索再生状態を変化させた。一定の期間を経て、移行した頬骨枝を切断すること(donor release)により、端側縫合部前後における再生軸索の変化を調べた。その結果、一カ所再縫合ではどの検体においても、distal で proximal より神経軸索数が少なくなっていた。二カ所再縫合ではどの検体においては逆に、distal で proximal より神経軸索数が多くなっていた。したがって、donor release を伴う端側型神経縫合による神経吻合は、損傷が強く回復程度の低い神経に対しては末梢部への神経再生を増加させることになり推奨されるが、損傷程度の小さい神経に対しては安易に行うべきではないと考えられた。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of this study is to clarify whether flow-in end-to-side nerve anastomosis can prevent denervation atrophy of the muscle. In rats, the zygomatic branch was anastomosed with the side of the buccal branch, which was cut and immediately sutured at one or two portions proximal to the anastomotic site. Then, after the some period, the zygomatic branch was cut (donor release). As a result, the number of the regenerated axons was less distally than proximally to the anastomotic site in the one-portion-cut group, while it was more distally than proximally in the two-portions-cut group. It is recommended that flow-in end-to-side nerve anastomosis accompanied by donor release is recommended only for the nerve with severe damage

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
年度	700,000	210,000	910,000
22年度	500,000	150,000	650,000
23年度	500,000	15,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,700,000	510,000	2,210,000

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：神経科学、脱神経性萎縮、端側型神経縫合

1. 研究開始当初の背景

筋肉は、動物を植物から区別する“自発運動機能”の担い手であり、そしてそれ故に人間活動の根幹となる組織である。筋肉には必ず支配神経があり、神経と筋肉は神経筋単位(neuromotor unit)として一体として機能している。筋肉自体が損傷を受けた場合は、機能停止するのはやむをえないが、神経が損傷を受けた場合も筋肉細胞自体は健常であるにもかかわらず機能が廃絶される。これに対して神経を修復することによって対処するのであるが、たとえ神経の修復に成功し再神経支配が回復しても筋肉細胞が従前の状態には戻らない。この原因は神経再支配が成立するまでの待ち時間に筋肉細胞が脱神経性萎縮に陥ってしまうためである。

この脱神経性萎縮を回避するためにこれまでさまざまな試みがなされてきた。たとえば、再生軸索が筋接合部に達するまで筋肉を持続的に電気刺激し続ける方法

(electrostimulation)、筋肉を他動的に動かす方法、別の神経を筋肉の中に植え込む方法などである。しかし、電気刺激法も physical training 法も長期間始終続けていかなければならず、動物実験などで有効性が確認されても実際に臨床応用することには非常な困難を伴う。また、神経の植え込み法の効果は植

え込んだ周辺に限られ大きな筋肉の場合には効果が薄い。筋肉の萎縮防止には本来の支配神経からの生理的な刺激がもっとも効果的であり、その意味からは Terzis の提唱する babysitter 法は意義深い。これは本来の支配神経の再生軸索が神経筋接合部に達するまでの間、別の神経をその支配神経に端々縫合でつないでおき、いわば子守させておいて、再生軸索が近くに到達した時点でその仮の縫合を切断し、本来の支配神経につなぎなおすというもので、理論的には素晴らしいが、一旦収縮を始めた筋肉をまた一時的ではあっても脱神経状態に戻すという危うさを含む。

一方、近年、神経の縫合に関して、端側型縫合の有効性がふたたび脚光を浴びてきた。これは、神経の側面に別の神経を縫合する方法で、端々縫合と比べて神経の切断が一方のみでよいという非侵襲性を持つ。これには流出型と流入型との2型がある。前者は、健常な神経の側面に遊離した神経を縫合するので、再生軸索が本幹から枝が伸びるように遊離神経の中に伸長する。この型の端側神経縫合の研究は先行し、すでにその有効性は確証され、臨床応用されている。しかし、後者の流入型端側神経縫合の研究は遅れており、その有効性についての検証が待たれている。

2. 研究の目的

流出型の神経端側縫合の有効性についてはほぼ確立されているとあってよい。しかし、流入型の神経端側縫合に関しては、いまだに十分に解明されていない。それは、recipient nerve の状態によって再生軸索の流入量、流入方向が複雑な影響を受けるためである。また、流入するといっても、所詮固有の神経核からの流入ではなく、外来神経である。再生軸索が流入すればよい、というのではなく、それが固有の神経による本来の神経再支配を助けるものなくてはならない。本研究は、端側神経縫合により移行した神経をあえて切離し、それにより本来の神経による再支配をどれだけ可能にするかを究明するためのものである。このあえて切断するという操作を donor release と名付け、それによる最終的結果を検討した。

3. 研究の方法

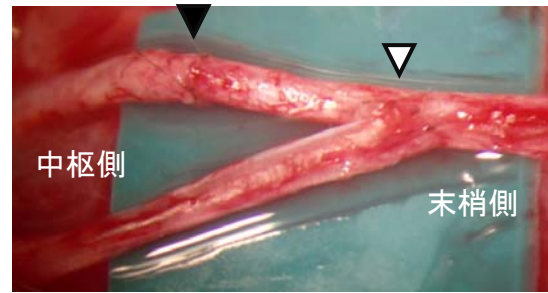
実験動物としては Sprague - Dawley rat のオスを用いた。

S D系ラットをネンブタールの腹腔内注入により麻酔し、腹臥位にて固定。顔面の下顎縁に皮膚切開を加え、顔面神経の頬骨枝と頬枝を剥離露出した

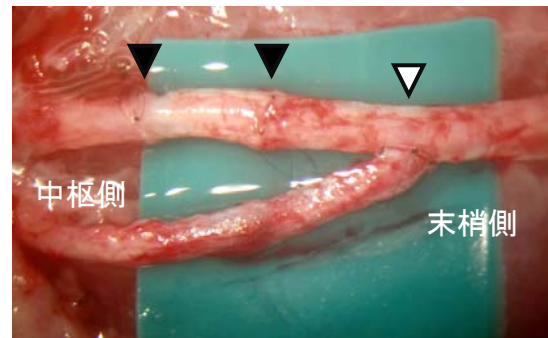


耳介下方から口角にかけての皮切を行い、顔面神経頬骨枝と頬枝を露出します。ラットの顔面神経頬骨枝を一側は1箇所、対側は2箇所切断後ただちに 10-0 ナイロンにて顕微鏡

下に再縫合し、再縫合部の遠位に頬枝を用いた流入型端側神経縫合を行った。



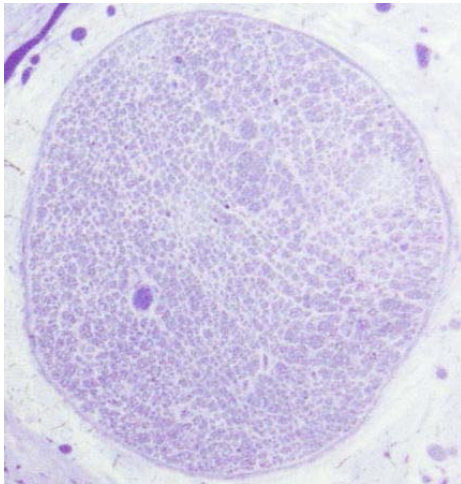
(一カ所切断縫合例)



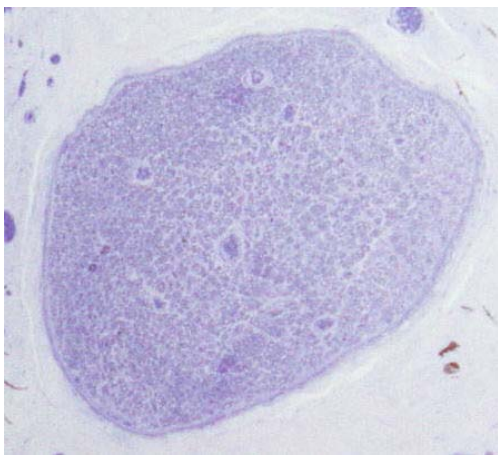
(二カ所切断縫合例)

1ヶ月後に頬枝を切離して donor release を行い、その後さらに2.5ヶ月後に神経標本を採取した。

採取した神経を中央で切断して、末梢側と中枢側に分け、エボン包埋・トルイジンブルー染色しました。作成したプレパラートの顕微鏡画像をデジタル化して、画像解析ソフト win roof で有髄神経の数と短径を計測した。



中枢側での標本例

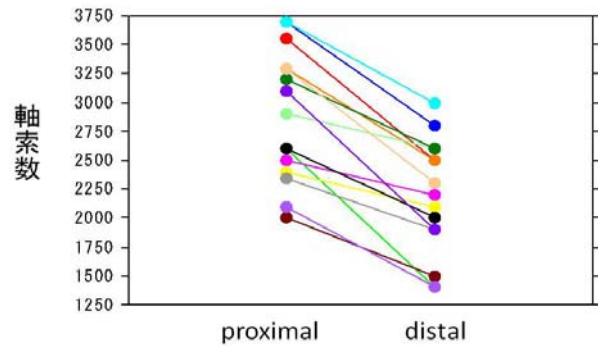


末梢側での標本例

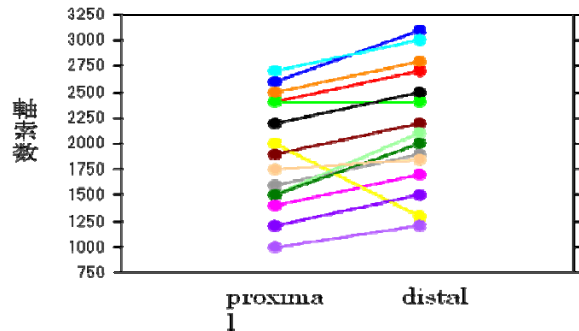
4. 研究成果

1) 神経軸索数

一カ所縫合ではどの検体においても、distal で proximal より神経軸索数が少なくなっていた(n=15, p=0.0006、Wilcoxon 符号付順位検定)。

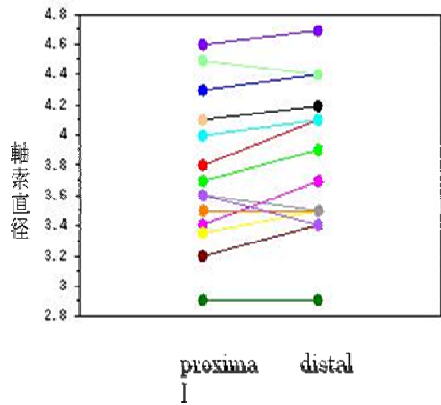


二カ所縫合ではどの検体においては逆に、distal で proximal より神経軸索数が多くなっていた(n=15, p=0.0007、Wilcoxon 符号付順位検定)。

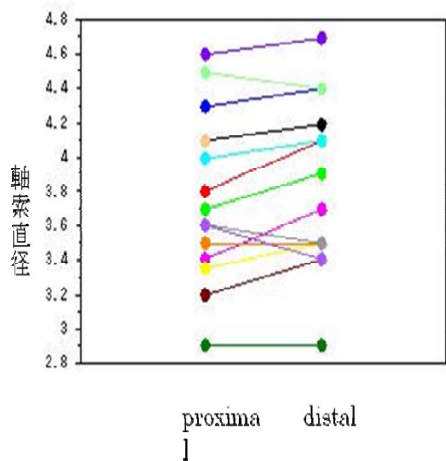


recipient の神経損傷程度が大きい場合には、donor release を伴う流入型神経端側縫合を行う事で recipient の神経再生軸索が増加し、一方、それほど神経障害の程度が大きい場合は、同じ操作が逆に神経再生軸数の減少を引き起こす可能性が示唆される。

一方、神経軸索短径の比較では、1カ所縫合と2カ所縫合ともに有意差を認めなかった。



1カ所縫合



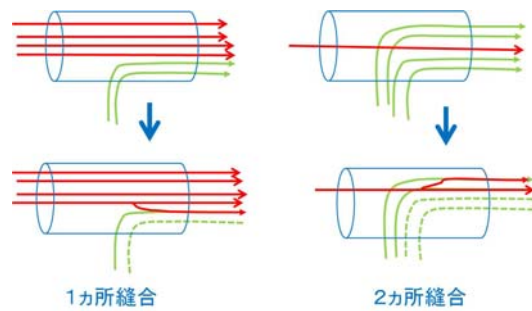
2カ所縫合

(まとめ)

神経軸索数が一カ所縫合では減少し、二カ所縫合では増加している現象を同時に説明できる仮説としては次のようなものが考えられる。

すなわち、端側縫合により神経上膜の中に再生した軸索はそのまま端々縫合由来の再生軸索を受け入れるのではなく、何%かは、たとえば下図のように半分は機能不全に陥ると仮定する。すると一カ所縫合では、多少減少することになり、一方二カ所縫合では多数の軸索が端側縫合から流入してくるため、その半分が機能不全に陥っても recipient

nerve 側の再生軸索がすくなくいため結果として再生軸索数は増加するというものである。



仮説の信憑性如何にかかわらず、この一カ所縫合群と二カ所縫合群での結果の違いは臨床的には重要である。一カ所縫合群とは、神経再生が比較的良好な神経に端側縫合による surgical intervention を行ったモデルであり、臨床的にはたとえば自然回復がかなり期待される神経に、donor release を伴う端側縫合型神経移行を行うことにあたる。一方、損傷が強く回復程度の低い神経に対しては末梢部への神経再生を増加させることになり、強く推奨される。どの程度の障害を境に両者が分かれるかは非常に大切であるが、臨床的には決め難い。しかし、“念のため”とか“だめでもともと”とかの理由で、こうした神経移行を行うことは却って自然回復を阻害することになるので控えるべきであるとは言える。

近年、端側型の神経縫合が recipient nerve の機械的損傷を伴わずに行えることから、過剰なまでに行われる傾向にある。軽度の神経麻痺に対しても行う傾向にあるので、本研究の成果はそうした傾向に警鐘をならすものである。

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1 件)

- ①「桑田知幸、上田和毅、梶川明義、大河内真之、望月靖史、大河内裕美、阪場貴夫、桑田久美子、流入型神経端側縫合の実験的検討に関する donor release の影響、第20回日本形成外科学会基礎学術集会、2011年10月6日、東京

[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◇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

氏名 (英字氏名) 上田和毅 (Kazuki Ueda)
公立大学法人福島県立医科大学・医学部・
{職名} 教授
研究者番号：40160163

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：