

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09612

研究課題名(和文) 神経内血流量制御に基づいた、難治性末梢神経障害に対する新規治療法の開発

研究課題名(英文) Effect of basic fibroblast growth factor injection on peripheral nerve injury at the watershed zone in a rat model

研究代表者

越智 健介 (Ochi, Kensuke)

東邦大学・医学部・研究員

研究者番号：70445203

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：「神経内分水嶺内部への血管新生因子注入は、損傷神経の再生を促進させる」との独創的な仮説に基づいて、ラット急性神経損傷モデルの損傷神経に対して神経剥離術と分水嶺内(神経束間結合組織内)血管新生因子(塩基性線維芽細胞増殖因子:bFGF)注入を併用したところ、神経機能回復が有意に促進された。超音波治療器を併用することで、その可能性がさらに拡大することも示唆された。このことを応用することで、ヒトの各種難治性末梢神経障害に対する有効な新規治療法開発すべく臨床応用を進めたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「神経内分水嶺内部への血管新生因子注入は、損傷神経の再生を促進させる」ことが初めて実証されたことは学術的に極めて意義深い。またこの効果は神経内への血管新生因子注入のみならず、神経外への血管新生因子注入でも獲得されることが示唆されたことは本法を臨床応用する上で大きな進捗であった。ヒトの各種難治性末梢神経障害に対する有効な新規治療法開発の目処がついたことから、その社会的意義も極めて大きいと考えている。

研究成果の概要(英文)：Nerve blood flow plays a crucial role in the recovery of traumatic nerve injury, and the longitudinal distribution of nerve blood flow along the length of peripheral nerves was not uniform. Well defined watershed areas of nerve blood flow were observed at lower-thigh level of rat sciatic and tibial nerves. In bFGF group, mechanical sensation thresholds of von Frey test were significantly elevated compared to PBS and Clip groups at all time-points after crush injury. bFGF group showed a significantly faster recovery of motor nerve conduction velocity in sciatic-tibial nerves than those in PBS and Clip groups, although none of rats in bFGF, PBS and Clip groups showed a full recovery of nerve conduction. bFGF therapy is a potent candidate for treatment of traumatic nerve injury at the watershed zone of nerve blood flow along the proximal-distal extent of nerve, with a potential of enhanced nerve regeneration via angiogenic and neurotrophic factors.

研究分野：末梢神経障害

キーワード：末梢神経 神経損傷 神経虚血 神経内血流 bFGF

1. 研究開始当初の背景

高齢者や重症例では神経再生能力に限界があるため、絞扼性末梢神経障害の治療成績が悪いことが知られている。したがって、難治性末梢神経障害における新規神経再生方法の確立が急務となっている。加えて近年の超高齢化社会の到来に伴って、医療的社会的経済的損失も増大してしまうという社会的問題点もあり、有効な新規治療法の開発がますます急がれている。

筆者は末梢神経には障害から回復しやすい神経と回復しにくい神経があることに着目し、回復力の違いは「神経内」血流量（神経内微小血管分布状況）の違いに基づいているという独創的な仮説を立てた。ヒト新鮮屍体により検証したところ、(1) 上肢末梢神経内の微小血管分布状態は高位レベルで異なる、(2) 虚血になりやすい分水嶺が存在するという新知見をみだし、本研究の着想を得た。

2. 研究の目的

「末梢神経圧挫損傷モデルにおける、末梢神経分水嶺内への血管新生因子注入の治療効果」をラットを用いた動物実験モデルにおいて検証し、超高齢社会における難治性末梢神経障害患者に対する新規治療法開発の基盤にすることである。

筆者は、ヒト末梢神経には虚血に陥りやすい分水嶺が存在しているという新知見を世界に先駆けて明らかにした。この独創的な新知見に基づいて「分水嶺部における血流量増加は、障害神経の神経再生を促進させる」という、学術的独創性の高い仮説を立てた。筆者の先行研究により、血管新生因子の分水嶺部神経内注入が急性神経損傷モデルの回復を有意に促進させることが示唆されていた。したがって本研究によって筆者の仮説を実証し、その結果に基づいた新規治療法を確立できれば、これまで困難であった整形外科領域の難治性末梢神経障害の治療が可能になる可能性が高いのみならず、新たな治療概念を創造できる可能性があったために目的として設定した。

3. 研究の方法

< 神経内注入法 >

12週令の Sprague-Dawley ラットの坐骨神経に対して(1)クリップ圧挫 (1.32N) + 神経剥離術 (クリップ群)、(2)クリップ圧挫 + 神経剥離術後に生理的食塩水神経内注入 (生理的食塩水群)、(3) クリップ圧挫(1.32N) + 神経剥離術後に basic fibroblast growth factor (bFGF) 100ug 神経内注入 (bFGF 群) の3種の処置 (各群 n=8) を行った。次に疼痛逃避行動評価 (von Frey test)、運動/感覚神経伝導速度評価 (MCV/SCV)、組織学的評価にて神経再生の程度を比較検討した。

< 神経外注入法 >

臨床応用を念頭においた場合、薬物の神経内注入よりも神経外注入の方がハードルは低い。そこで神経内注入モデルと同様の神経外注入モデル (超音波ガイド下に針を進め、試薬を神経外の周囲組織に注入する) を完成させ、神経内注入モデルと同様の実験ならびに評価を行なった。

4. 研究成果

< 神経内注入法 >

(1) 疼痛逃避行動評価 (von Frey test)

クリップ群と PBS 群では術後有意に非侵害刺激による閾値が低下したのに対し、bFGF 群では低下しなかった。

(2) 運動/感覚神経伝導速度評価 (MCV/SCV)

MCV、SCV とともに、bFGF 群においてのみ有意な回復を示した。

(3) 組織学的評価：bFGF 群では薄い髄鞘を持つ再生神経線維が多く、クリップ群では変性神経線維が多くみられた。

疼痛逃避行動評価の結果から、bFGF は末梢神経が神経障害性疼痛を引き起こすことなく、神経線維再生をもたらした可能性が示唆された。電気生理学および組織学的評価では治療群がコントロール他群に比し早期からの神経線維再生が確認され、bFGF が神経再生を促進させる可能性が示唆された。

< 神経外注入法 >

神経内注入と同様の結果が得られたため、超音波ガイド下における神経外注入モデルの有用性が明らかとなった。

本研究結果により、「分水嶺部における血流量増加は、障害神経の神経再生を促進させる」という仮説は正しいことが示唆された。また神経内への bFGF 注入のみならず、神経外への bFGF 注入でも同様の効果が得られることが示唆された。今後は本研究結果の臨床応用を目指し、本学整形外科学教室と共同研究を進めていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kensuke Ochi, Atsuhito Seki	4. 巻 47
2. 論文標題 Possible guarded prognosis for childhood-onset spontaneous posterior interosseous nerve palsy: two case reports	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Hand Surg Euro	6. 最初と最後の頁 329-332
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/17531934211039180	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ochi T, Sawai T, , Ochi K. et al.	4. 巻 29
2. 論文標題 Nurse-like cells in rheumatoid arthritis: Formation of survival niches cooperating between the cell types	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 401-405
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2018.1483305	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ariizumi T, Nukada H, Ochi K, et al	4. 巻 35
2. 論文標題 Effect of basic fibroblast growth factor injection on peripheral nerve injury at the watershed zone in a rat model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Oral Maxil Surg Med Pathol	6. 最初と最後の頁 123-128
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajoms.2022.08.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山崎梓、堀田亮太郎、越智健介、八木橋操六、額田均、穴澤卯圭、高野正行
2. 発表標題 外傷性末梢神経障害に対する超音波ガイド下ハイドロリリースの有効性
3. 学会等名 日本口腔外科学会関東支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ochi K., Kato H., iNPS-JAPAN study group
2. 発表標題 Early Results of a Multicenter Prospective Study of Spontaneous Anterior and Posterior Interosseous Nerve Palsy
3. 学会等名 74th American Society for Surgery of the Hand (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ochi K., Kato H., iNPS-JAPAN study group
2. 発表標題 Preliminary Results from Japanese Multicenter Study for Spontaneous Anterior Interosseous Nerve Palsy and Posterior Interosseous Nerve Palsy (iNPS-JAPAN)
3. 学会等名 第62回日本手外科学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 越智健介, 加藤博之, 堀内行雄, 額田均
2. 発表標題 特発性前骨間神経麻痺と特発性後骨間神経麻痺の特徴
3. 学会等名 第29回日本末梢神経学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------