

氏名(本籍)	つじのあきひと 辻野昭人(栃木県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第1,406号		
学位授与年月日	平成7年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	神経移植による末梢神経損傷の修復		
主査	筑波大学教授	医学博士	中山凱夫
副査	筑波大学教授	医学博士	大野忠雄
副査	筑波大学教授	医学博士	草刈潤
副査	筑波大学教授	医学博士	深尾立
副査	筑波大学助教授	医学博士	水澤英洋

論文の要旨

〈目的〉

末梢神経に対する神経移植では細い神経の短い欠損部では良好でも、太い神経の長い欠損部では自家移植片の不足もあり予後が不良である。

本研究はラットを用いて同系神経組織や同種神経組織の冷却保存と移植後の再生を調べ、さらに免疫抑制剤サイクロスポリン A の投与と中止後の再生神経の形態を経時的に検索し同種神経移植の際に冷却保存時間とサイクロスポリン A の投与及び中止が神経再生におよぼす影響を解明することを目的とする。

〈対象及び方法〉

三つの実験より成っている。

実験Ⅰでは Lewis 系ラットの坐骨神経 (20mm 長) を 4℃ で 0, 12, 24, 36, 48 時間保存した後に同系ラットにマイクロサージャリーの手技を用いて移植した。15 週後に組織学および電気生理学的検索を行い保存時間の差による違いを調べた。実験Ⅱでは F344 系ラット (minor mismatch 群) と ACI 系ラット (major mismatch 群) をドナーとし、同様に保存後に Lewis 系ラットに移植した。15 週後に採取し組織学的検討を行い、保存時間による差異を検討した。実験Ⅲでは Fischer 系ラット (minor mismatch) から Lewis 系ラットに即時移植を行ったが術前日よりサイクロスポリン A (CSA, 5mg/kg/day) を注射した群と非投与群を経時的に比較し組織学的検討を行った。

〈結果および考察〉

表面筋電図から測定した潜時、持続時間、運動神経伝導速度などでは、保存時間による差は認めら

れなかった。しかし、張力曲線からは張力出現の潜時で0～12時間群と24～48時間群では差異を認めた。収縮開始より最大張力に到達する時間には差を認めなかったが最大張力の対側との比率では48時間群では有意に低値を示した。組織では保存時間が長くなるにつれ線維組織の増生、神経周膜の肥厚、線維芽細胞の増生などを認めた。また遠位部では保存時間の長い群で再生の低下傾向を認めた。定量的検索では移植片部には差がなかったが遠位部では48時間群で有髄神経線維の面積比が低値を示した。

同種移植においては minor mismatch 群では神経周膜の形成は良好であったが、major mismatch 群では不良であり電顕でも線維芽細胞突起の伸長などを認めている。遠位部では0時間では minor mismatch 群の再生に対し、major mismatch 群では有髄神経の再生は不良であった。しかし48時間では両群とも不良であり、移植片の変性をうかがわせた。定量的検索では移植片部における有髄神経線維直径のヒストグラムで各保存時間群間に有意差を認めていない。また有髄神経線維の面積比でも各群間に差を認めないものが多かった。しかし遠位部では0時間の major mismatch 群と minor mismatch 群には有意差を認め、また major mismatch 群では0時間群に比し12-24-36時間群の方が高値を示しかつ有意差を認めた。

CSA を用いた実験では移植片部で8週までは移植片部に順調な再生を認めたが中止後4週の12週では神経周膜が不明瞭となり、また神経束内血管の減少、有髄神経の減少などを認めている。対照群では CSA 群より遅れた再生で神経線維間に線維組織が存在しコンパートメントを形成していた。遠位部においては CSA 群では8週で未熟な再生神経の発育を認めたが12週では逆に減少していた。しかし、残存するものも認めている。対照群では8週では明らかに CSA 群より不良であった。組織定量的検索でも CSA 群は遠位において8週では対照群よりも有意に良好であった。12週では CSA 群の方が低値となったがこれも対照群の4週よりは良好であった。

以上の結果より単純冷却保存では36時間あたりから変性の影響が出現し48時間では明らかに変性が進行しており、神経再生に必要なシュワン細胞の viability は24時間までなら保たれることが判明した。さらに major mismatch 群の12-36時間群では0時間群よりも有髄神経線維の面積比が有意に良好であることは冷却保存下で神経内の組織ごとの変性に差が生じ拒絶反応の差となっているものと考察している。また minor mismatch 群でも CSA を用いた方が再生は明らかに良好であることから、筋の機能回復などを考慮に入れば早い再生と到達をめざして使用すべきと考察し、vital organ ではない神経の同種移植では終末器官に到達した後に CSA を中止できる可能性があるかと推察している。

審 査 の 要 旨

同種神経移植の臨床応用はまだ先のことと考えられる。しかし、その基礎的な解析は進みつつあるのが現況である。本研究では単純冷却保存後の同系移植を行い、組織学的のみならず電気生理学的検索で神経再生に必要なシュワン細胞の viability は24時間程度までならほぼ良好に保たれることを示した。また同種移植後の結果から単純な冷却保存の major mismatch 群でも12-36時間において拒絶反応

が遅延することを示した。さらに minor mismatch 群でも CSA を投与した方が神経再生が早く、終末器官に到達した後なら CSA を中止できる可能性のあることも示した。これらのことは臨床における四肢の神経損傷後の同種移植の必要性を考えた時に重要な示唆に富むものでこの点が高く評価される。今後さらに CSA の投与期間と中止の時期、最終的な筋機能の電気生理学的検討が期待される。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。