The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Olfactory mucosa transplantation following spinal cord injury improves voiding efficiency by suppressing detrusor sphincter dyssynergia in rats
Author(s)	中山, 治郎
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58094
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【7】

氏　　名	中　山　治　郎（なか　やま　じ　ろう）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２４１０２　号
学位授与年月日	平成22年4月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学　位　論　文　名	Olfactory mucosa transplantation following spinal cord injury improves voiding efficiency by suppressing detrusor sphincter dyssynergia in rats （ラット脊髄損傷モデルに対する嗅粘膜移植治療は排尿筋・外尿道括約筋協調不全を抑制し排尿効率を改善させる）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　奥山　明彦 （副査） 教　授　吉川　秀樹　　教　授　佐古田三郎

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

嗅神経系は哺乳類において生涯を通じて神経の再生が行われている特異な部位であり、嗅粘膜は神経幹細胞として働き嗅神経細胞に分化する基底細胞と、神経栄養因子を分泌し神経軸索の伸展を促す嗅神経鞘細胞を含んでいる。脊髄損傷後の脊髄再生を目指した細胞移植材料として、嗅粘膜が注目されている。動物実験においては嗅粘膜移植治療によって脊髄軸索が再生され、下肢運動機能を改善するとの報告があるが、排尿機能に対する効果は明らかになっていない。今回、脊髄損傷モデルラットに対して嗅粘膜移植を行い、排尿機能にどのような変化がもたらされるかを検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

【方法】雌性SDラットに対してTh9-10レベルで脊髄を完全離断し、約2mmの間隙を作成。止血を確認後、同種ドナーラットから採取した嗅粘膜をこの間隙に移植した。また、対照群として、同様に脊髄離断後の間隙にゼラチン製剤を充填したモデルを作成した。術後、両群ラットの膀胱内圧測定および外尿道括約筋筋電図記録を行い、排尿機能の評価を行った。また、両群の脊髄損傷部に対してNeurofilament M (NFM) およびneuronal class Ⅲ β-tubulin (TUJ-1) による免疫組織化学染色を行い、新生脊髄神経軸索の有無を評価した。L6/S1レベルの腰仙髄排尿中枢についてもCalcitonin gene-related peptide (CGRP)および growth associated protein 43 (GAP43)による免疫組織化学染色を行い、CGRP陽性求心性C線維神経の新規入力の程度について評価を行った。

【結果】膀胱内圧測定の結果では、両群間で最大膀胱内圧および一回排尿量に有意差は認めなかったが、残尿量は嗅粘膜移植群において有意に減少しており、術後4週目における排尿効率は嗅粘膜移植群では71.7%で、脊髄損傷対照群の51.1%と比較して有意に改善していた。外尿道括約筋筋電図では、嗅粘膜移植群は脊髄損傷対照群と比較して、排尿時の外尿道括約筋の過緊

張が緩和していた。免疫組織化学染色所見では、嗅粘膜移植群においてのみ脊髄損傷部位に軸索新生所見を認めた。また、L6/S1脊髄後角における膀胱からのCGRP陽性求心性C線維の新規入力は、嗅粘膜移植群では脊髄損傷コントロール群と比較して減弱していた。

〔　総　　括　〕

嗅粘膜移植は高位脊髄損傷後の過度な排尿反射形成を抑制し、尿道外括約筋の過緊張を緩和することによって排尿効率を改善させたものと考えられた。また、嗅粘膜移植群において脊髄損傷部位に軸索新生所見を認めたことは、これによって脊髄損傷の程度が軽減され排尿反射形成が調整された可能性と同時に、上位中枢からの排尿制御能が回復した可能性も示唆するものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

脊髄損傷後に生じる合併症に排尿機能障害があり、これは患者の生活の質を低下させるだけでなく、随伴する腎機能障害や尿路感染症は脊髄損傷患者の死因の約１０％を占める大きな問題となっている。脊髄損傷に対する嗅粘膜移植治療は脊髄の再生を目指した細胞移植治療で、動物実験や臨床試験において下肢運動機能の改善が報告されているが、排尿機能についての詳細な検討はなされていない。本研究では、ラット脊髄損傷モデルにおいて嗅粘膜移植治療が脊髄損傷後の外尿道括約筋の過緊張を緩和し、排尿効率を有意に改善させることを証明した。免疫組織化学的な検討では、嗅粘膜移植治療が腰仙髄排尿中枢への過度な脊髄排尿反射の形成を抑制することが示された。さらに脊髄損傷部位に神経軸索が新生することが示され、本治療法が脊髄損傷に対する根治治療の確立に寄与する可能性をも示唆した。よって、本研究の成果は博士（医学）の学位授与に値すると考える。