

Title	Electrospun nanofiber sheets incorporating methylcobalamin promote nerve regeneration and functional recovery in a rat sciatic nerve crush injury model
Author(s)	鈴木, 浩司
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/67038
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 鈴木 浩司	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 吉川 秀樹
	副 査 大阪大学教授 望月 香樹
	副 査 大阪大学教授 中田 研
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>本論文は、薬剤徐放性ナノファイバーシートによるメチルコバラミンの神経損傷部局所投与がラット末梢神経圧挫損傷モデルの神経再生と機能回復を促進することを報告したものである。</p> <p>末梢神経損傷は回復に時間を要する場合、筋萎縮、慢性疼痛、ADLの低下が問題となる。特に有連続性の末梢神経損傷は除圧術や癒着剥離術などを施行しても良好な回復が得られない場合があり、神経再生促進の研究は重要な役割を担う。末梢神経治療薬のひとつであるメチルコバラミンは高濃度全身投与において有用性が報告されているが、半減期が短いため臨床における高濃度持続投与は容易ではなく新規薬剤投与方法の研究が必要である。</p> <p>論文発表者らは、末梢神経損傷部局所にメチルコバラミンを長期間作用させるためにエレクトロスピンニング法によるメチルコバラミン徐放ナノファイバーシートを作製し、ラット坐骨神経圧挫損傷モデルに対する効果を検討した。メチルコバラミン徐放ナノファイバーシートの神経損傷部局所投与は、血中のメチルコバラミン濃度を上昇させることなく、運動感覚機能、神経伝導速度および再生神経の髄鞘化の回復を促進させた。過去の報告と合わせると、末梢神経損傷部におけるシュワン細胞および軸索へメチルコバラミンが作用することで神経再生、機能回復に至ったと考えられる。メチルコバラミン徐放ナノファイバーシートの損傷部局所投与は、末梢神経損傷に対する新たな治療方法のひとつになる可能性が示唆された。</p> <p>以上より、学位の授与に値すると考えられる。</p>	

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	鈴木 浩司
論文題名 Title	Electrospun nanofiber sheets incorporating methylcobalamin promote nerve regeneration and functional recovery in a rat sciatic nerve crush injury model (メチルコバラミン含有ナノファイバーシートはラット坐骨神経圧挫損傷モデルの神経再生と機能回復を促進する)
論文内容の要旨	
<p>〔目的 (Purpose)〕 メチルコバラミン（以下MeCbl）は末梢神経障害の治療薬として使用されており、これまでに我々は高濃度全身投与での有効性を示してきた。また単回の投与では十分な血中濃度上昇が得られないことも示されている。そこで、本研究ではMeCblを神経損傷部局所に長期間投与させるため、MeCbl徐放ナノファイバーシートを作製し、その治療効果を検討した。</p>	
<p>〔方法 (Methods)〕 <i>In vitro</i>にて、細胞体と軸索を隔離できるcompartmented culture systemを用いてラット大脳皮質神経細胞を培養した。MeCblを投与する区画に応じて以下の4群を設定した。薬剤を投与しないCTR群、軸索側のみ投与するAxon群、細胞体側のみ投与するsoma群、両区画に投与するaxon & soma群とし、総軸索長および軸索長の分布を評価した。MeCbl徐放ナノファイバーシートは、MeCblをpolycaprolactone (PCL) に溶解させ、エレクトロスピンニング法を用いてシート状の徐放剤を作製した。<i>In vitro</i>にて、8週間のMeCbl徐放量を評価した。<i>In vivo</i>にて、6週齢雄のラット坐骨神経圧挫損傷モデルを作製した。損傷を加えず薬剤非含有のシートを留置したCTR群、損傷を加えて治療しないuntreated群、損傷部にMeCbl徐放シートを移植したMeCbl local群、損傷を加えてMeCblの全身投与浸透圧ポンプを留置したMeCbl systemic群の4群を作製した。術後6週時点の血中MeCbl濃度、sciatic functional index、von Frey filament test、電気生理検査として複合筋活動電位、終末潜時、神経伝導速度、組織学的検査として軸索径、軸索数と髄鞘化率を評価した。また、シート自体が正常坐骨神経に与える影響がないかを評価するため、坐骨神経の展開のみ行ったsham群とCTR群の比較もおこなった。</p>	
<p>〔結果 (Results)〕 <i>In vitro</i>にて、Axon群はCTR群と比較し有意に総軸索長を増加させた。Axon群はaxon & soma群と同等の総軸索長となった。また、軸索長の分布において、axon群はaxon & soma群には及ばないが軸索長の増加を認めた。MeCbl徐放ナノファイバーシートの<i>in vitro</i>における薬剤徐放能は8週間にわたり安定して徐放されることを確認した。<i>In vivo</i>にて、血中MeCbl濃度はMeCbl systemic群で上昇したが、MeCbl local群は薬剤非投与群と同等であった。また、MeCbl local群はuntreated群と比較して、運動機能評価のsciatic functional index、感覚機能評価のvon Frey filament test、神経伝導速度、髄鞘化率の有意な回復を認めた。MeCbl local群とMeCbl systemic群では、回復の程度は同等であった。Sham群とCTR群の比較では、今回作製したシートは正常坐骨神経の運動感覚機能、電気生理検査および組織学的形態に影響を与えなかった。</p>	
<p>〔総括(Conclusion)〕 MeCbl徐放シートはMeCbl全身投与と同等に損傷神経の神経再生と機能回復促進効果を認めたため、本シートは末梢神経損傷に対する新たな治療方法のひとつになる可能性がある。</p>	