



Title	Combination of Electrospun Nanofiber Sheet Incorporating Methylcobalamin and PGA-Collagen Tube for Treatment of a Sciatic Nerve Defect in a Rat Model
Author(s)	佐柳, 潤一
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/85295
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、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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	佐柳 潤一
論文題名 Title	Combination of Electrospun Nanofiber Sheet Incorporating Methylcobalamin and PGA-Collagen Tube for Treatment of a Sciatic Nerve Defect in a Rat Model (ラット坐骨神経欠損モデルにおけるメチルコバラミン含有局所徐放ナノファイバーシートと神経再生誘導チューブ併用の有効性の検討)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 末梢神経欠損損傷における標準治療は自家神経移植であるが、採取部の犠牲という大きなデメリットを伴う。代替法として様々な人工神経が開発されてきたが、いまだその成績は自家神経移植には及ばず、いかに応用を加えて人工神経移植の成績を向上させるかが重要課題となっている。 一方、我々は末梢神経再生促進能を有するメチルコバラミン (MeCbl) を含有したMeCbl含有局所徐放ナノファイバーシート (MeCbl sheet) を開発し、ラット坐骨神経圧挫損傷モデルにおいて坐骨神経周囲にMeCbl sheetを留置することで末梢神経再生を促進する事を明らかにした。そこで本研究はMeCbl sheet併用による人工神経移植の成績向上の可能性に着目し、ラット坐骨神経欠損モデルにおけるMeCbl sheetと神経再生誘導チューブ (Polyglycolic acid tube filled with collagen sponge: PGA-c) の併用効果を検討した。 〔方法(Methods)〕 MeCbl sheetの徐放能評価として、37℃・50mlのリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) の中に14×10mm大のMeCbl sheetを38週間留置して、PBS内のMeCbl濃度の推移を測定した (n=3)。また6週齢ラットの坐骨神経周囲に10×7mm大のMeCbl sheetを留置して48時間後までの坐骨神経内MeCbl濃度 (n=3) を測定し、MeCblを留置しない坐骨神経内MeCbl濃度 (n=2) と比較した。 MeCbl sheetとPGA-cの併用効果の検討として、6週齢ラットを使用し坐骨神経の展開のみを行ったSham群 (n=10)、坐骨神経10mmを翻転縫合したAutograft群 (n=10)、坐骨神経10mm欠損部をPGA-cで架橋したPGA-c群 (n=9)、坐骨神経10mm欠損部をPGA-cで架橋し14×10mm大のMeCbl sheetを留置したPGA-c/Sheet群 (n=8) の4群を作成した。術後12週における運動機能評価 (Sciatic functional index、前脛骨筋isometric tetanic force、前脛骨筋湿重量)、感覚機能評価 (von Frey filament test)、電気生理学的評価 (Terminal latency、Nerve conduction velocity、Compound muscle action potential)、坐骨神経架橋部の組織学的評価 (トルイジンブルー染色: 有髄軸索面積%、蛍光免疫染色: 髄鞘化率・軸索数、電子顕微鏡検査: G-ratio・有髄軸索周径) を行った。 〔成績(Results)〕 MeCbl sheetの38週間の安定したPBS内へのMeCblの徐放を認めた。またMeCbl sheetを留置しない坐骨神経内MeCbl濃度と比較して、MeCbl sheetを坐骨神経に留置後48時間内の坐骨神経内MeCbl濃度の有意な上昇を認めた。 von Frey filament test、terminal latency、有髄軸索面積%、髄鞘化率、g-ratioにおいてPGA-c/Sheet群はPGA-c群に対して有意な改善を認めた。特にvon Frey filament test、有髄軸索面積%、髄鞘化率においてPGA-c群がAutograft群に対して有意に改善が乏しかった一方、PGA-c/Sheet群ではAutograft群に対して有意な差を認めなかった。運動機能評価においてPGA-c/Sheet群とPGA-c群の間に有意な差を認めなかった。 〔総括(Conclusion)〕 MeCbl sheetはラット坐骨神経欠損モデルにおいてPGA-cと併用することで、術後12週での末梢神経再生を促進したが、運動機能改善の促進は認めなかった。MeCbl sheetは末梢神経欠損に対する人工神経移植術において、神経再生を促進する新たな治療方法となる可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 佐柳 潤一		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 岡田 誠司
	副 査	大阪大学教授 中田 研
	副 査	大阪大学特任教授 前 達雄

論文審査の結果の要旨

末梢神経欠損損傷では重篤な機能障害が残りやすい。神経再生を促進し早期に対象臓器を再神経化させることが機能回復には重要となる。神経欠損の標準治療は自家神経移植だが、採取部の犠牲というデメリットを伴う。代替法として様々な人工神経が開発されてきたが、いまだ自家神経移植の成績には及ばない。

そこで高濃度・持続的投与により末梢神経再生促進能を有するメチルコバラミン (MeCbl) に着目した。神経損傷部にMeCblを効果的に投与するためMeCbl含有局所徐放ナノファイバーシート (MeCblシート) を開発し、ラット坐骨神経欠損損傷モデルにおいてMeCblシートを人工神経と併用することで、人工神経単独と比べて感覚機能、電気生理学的機能、有髄軸索面積、髄鞘化の回復を有意に促進し、より自家神経移植に近い成績を示した。本研究によりMeCblシートは末梢神経欠損損傷に対する新たな治療法となる可能性が示唆され、学位の授与に値すると考えられる。