The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Targeted sensory reinnervation by direct neurotization of skin: An experimental study in rats
Author(s)	田港, 見布江
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87739
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	田港　見布江
論文題名 Title	Targeted sensory reinnervation by direct neurotization of skin: An experimental study in rats （皮膚への直接神経誘導による知覚再建：ラットによる経験）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

乳癌手術の低侵襲化と再建技術向上により再建乳房の整容性は格段に向上したが、再建乳房の知覚に関しては進歩がみられていない現状がある。

再建乳房の更なる知覚向上を達成するには、底面からの知覚神経軸索再生を促すことが必要であるが、介在するシリコンインプラントや脂肪組織によって阻害されてしまう。そこで本研究においては、損傷知覚神経を直接標的組織へ導くdirect neurotization法(以下、DN法)に着目し、その可能性を検証した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

(1)方法

ラット背部に切開を加え、背部皮神経の左側Th13の内側枝以外を全て切除することにより、Th13固有知覚領域が島状に残った背部皮膚知覚脱失モデルを作成する。本モデルにおいては全身麻酔下に背部皮膚をピンチすることによりcutaneous trunci muscleの反射収縮(以下CTM reflex)が可視化できるため、侵害受容感覚の評価が可能となる。Th13固有知覚領域の知覚評価の後に、Th13内側枝は皮膚直下で切断し、頭側遠隔部位の皮膚に縫合し、DN法を試みる。皮膚側縫合部においては CTMは切除し、真皮直下または真皮を分層で切除し真皮内へ縫合する。実験群として、ＤＮ真皮内縫合群（Th13内側枝を皮膚真皮内縫合固定する群）、ＤＮ真皮下縫合群（Th13内側枝を真皮直下に縫合固定する群）、神経圧挫損傷群（Th13内側枝を挫滅のみ施す群 ）の3群を作成した。術後侵害受容知覚領域と非知覚領域の境界線の変化を経時的に評価する。知覚領域拡大がプラトーに達した後、新生知覚領域の皮膚組織を採取し、組織学的に再生神経の太さ、髄鞘の有無、密度などを検証する。

(2)成績

再生知覚領域：mDCN-T13の固有知覚領域面積は、神経圧挫損傷群3.60±0.84cm^2、DN真皮下縫合群2.66±0.53cm^2、DN真皮内縫合群2.36±0.63cm^{2}で各群に差はなかった(P=0.0624)。

新生知覚領域の出現は、神経圧挫損傷群で最も早く、2W後には5個体全てでCTM reflexが観察された。DN群は、4w～8W後にCTM reflex が出現し、DN真皮内縫合群では、4w後に4/5個体(80%)、8w後に1/5個体(20%)、DN真皮下縫合群では、4w後に3/6個体(50%)、8w後に残り3個体（50%）に出現した。発現は、神経圧挫損傷群で最も早く、次いでDN真皮内縫合群、DN真皮下縫合群という結果であった。CTM reflex の出現後、知覚領域は各群で経時的に拡大し、最終観察時点の12w後には、神経損傷前の固有領域より広い面積となり、いずれの観察時点においても、知覚領域の面積は有意に各群間に差が生じていた

再生神経組織学的評価：再生知覚領域の真皮内には、PGP9.5、S100共に陽性の有髄繊維が点在して観察された。有髄繊維は、いずれの群においても、真皮深層から乳頭層まで見られ、それは非実験正常真皮内においても同様であった。真皮内の新生有髄神経の総計は、神経圧挫損傷群47.05±19.36/cm、DN真皮下縫合群41.27±14.66/cm、DN真皮内縫合群44.57±13.29/cmであり、非実験正常真皮内の44.64±5.36/cmと有意差はなかった（P=0.95）有髄繊維の平均直径は、神経圧挫損傷群3.44±1.12μm、DN真皮下縫合群3.16±1.00μm、DN真皮内縫合群3.24±1.03μm、正常真皮内3.80±1.63μmであった。それは、神経圧挫損傷群、DN真皮内縫合群、DN真皮下縫合群の順に大きく、CTM reflex出現 の早かった順と等しかった。非実験正常真皮内の有髄繊維の平均直径はどの群よりも有意差をもって大きく、神経圧挫損傷群はDN群より有意に大きかった。DN群間には有意差はなかった。

〔総　括(Conclusion)〕

本モデルによるDN法により、無知覚領域内に新生知覚領域が発生することが確認できた。知覚の再生は、真皮内に縫合した群でより早く、肉芽組織や脂肪組織の介在によって軸索伸長が遅延することが示唆された。真皮内の再生神経には髄鞘が見られ、軸索伸長より有髄繊維が再生されたと考えられた。その繊維の太さは、再生時期の早い群ほど太くなっており、再生軸索は経時的に太く成熟していく過程を見ていると考えられた。

DN法は、損傷神経中枢端を脱知覚された真皮へ直接縫合し、知覚再生を得る画期的な方法である。再建乳房においては、DN法により肋間神経切断端を人工神経や神経移植などを介し乳房皮膚へ縫合することで、インプラントや皮弁を障害とせず、神経再生を誘導できる可能性があると考えらた。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）			田港　見布江
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主　査	大阪大学教授	久保 宙堂
	副　査	大阪大学教授	島津 研三
	副　査	大阪大学特任教授	田中 啓之

論文審査の結果の要旨

近年の乳癌手術の低侵襲化と再建技術の向上により再建乳房の整容性は格段に向上した一方で、再建乳房の知覚再建に関しては殆ど進歩がなく、知覚が鈍麻した乳房となってしまうのが現状である。乳房の知覚鈍麻は、sexuality の低下をはじめとした QOL の低下に繋がるため新治療法の開発が望まれているが、乳腺切除後の皮膚には神経末梢断端が存在しないため、知覚神経再建は困難とされていた。

この問題を解決する新たな方法として、申請者らは末梢神経を皮膚へ直接縫合する方法（以下 direct neurotization）を考案し、ラットの背部皮膚知覚脱失モデルを用いて検証した。そして、direct neurotization では、侵害受容性感覚が再生されることが確認され、触覚の再生の可能性も示唆された。

皮膚への direct neurotization はこれまでに報告はなく、この方法により失った乳房知覚を再生するアイデアは画期的であり、新たな治療法の開発、ひいては乳癌患者に福音となる研究であり学位論文に値する。