



Title	Neurotrophin® accelerates peripheral nerve regeneration in a rat sciatic nerve crush injury model
Author(s)	岩橋, 徹
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92919
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	岩橋 徹
論文題名 Title	Neurotrophin® accelerates peripheral nerve regeneration in a rat sciatic nerve crush injury model (ノイロトロピン®はラット坐骨神経圧挫損傷モデルにおいて末梢神経再生を促進する)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>末梢神経損傷は臨床でよく出会う疾患である。中枢神経に比し、末梢神経は再生能力を有するとされているが、その能力は旺盛ではなく、時に重篤な後遺症に繋がる。ワクシニアウイルスを接種したウサギの炎症皮膚由来の非タンパク質抽出物であるノイロトロピン®（以下NTP）は下行性疼痛抑制系の活性化を介した鎮痛作用を有し、現在慢性疼痛疾患に対し臨床使用されている。しかし、NTPが末梢神経再生に対する作用を有するかどうかについては十分に解明されていない。そこで、本研究では、NTPの末梢神経再生に対する効果を明らかにすることを目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>in vitro実験において、生後10日のWistarラットから後根神経節（DRG）ニューロンを採取し、これに濃度を振ったNTPを投与し48時間後の軸索長を免疫細胞化学染色で測定した。またin vivo実験において、6週齢Wistarラットの左坐骨神経に対し鉗子を用いて計30秒間の圧挫を加え、神経圧挫損傷モデルを作製した。未治療群では生理食塩水を、NTP群ではNTP（12 NU/kg/day）を浸透圧ポンプに充填し、皮下留置する事で全身投与を行った。術後神経再生を機能的（SFI: sciatic functional index、およびvon Frey filament test）、電気生理的（TL: terminal latency、NCV: nerve conduction velocity、およびcompound muscle action potential）、組織学的（軸索髄鞘化率）に評価した。さらに、損傷した坐骨神経とDRGにおける神経栄養因子の遺伝子発現をqPCRで評価した。</p> <p>in vitroでのDRGニューロンにおいて、NTPは10 mNU/mLの濃度で有意に軸索伸長を促進した。さらにin vivoにおいては、NTP群で坐骨神経損傷後2週の運動機能（SFI）と感覚機能（von Frey filament test）、4週の感覚機能に有意な回復が見られた。また術後4週の電気生理学的検査ではNTP群でTLとNCVが有意に回復し、組織学的評価では軸索再髄鞘化率が有意に高かった。遺伝子発現評価では、術後2週の坐骨神経において、インスリン様成長因子1および血管内皮成長因子の発現が有意に増加した。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>NTPは慢性的な疼痛の治療だけでなく、損傷後の末梢神経の再生促進にも有効である可能性がある。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		岩橋 徹	
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	妻木 乾行
	副 査	大阪大学教授	中田 研

論文審査の結果の要旨

本論文は臨床で頻繁に遭遇する末梢神経損傷に対するノイロトロピン®（以下NTP）の治療効果を調べたものである。臨床において末梢神経損傷は時に重篤な後遺症に繋がるものであるが、現在臨床で使用できる治療薬で十分な神経再生促進効果を持つものは無く、新規治療薬の開発が望まれている。NTPは現在慢性疼痛疾患に対し臨床使用されているが、軸索損傷を伴うような末梢神経損傷に対する効果については十分に解明されていなかった。本論文においては、ラットから採取した後根神経節細胞にNTPを投与したところ軸索伸長促進効果が認められた。また、坐骨神経を損傷させたラットに対してNTPを持続的に皮下投与したところ、術後の下肢運動機能、感覚機能、神経の電気生理学的検査、組織学的検査において有意な回復促進効果を認めたと報告している。このように、本論文は既に他疾患に対し臨床使用されているNTPが末梢神経損傷に対しても有効である可能性を示しており、ドラッグリポジショニングによる臨床応用に繋がる有用な業績と言える。よって、本論文は学位の授与に値すると考える。