

論文内容要旨

Direct effect of radiation
on the peripheral nerve in a rat model.

(放射線照射による末梢神経への直接的な影響)

Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery,
48(4) : 276-280, 2014.

主指導教員：越智 光夫教授

(統合健康科学部門 整形外科学)

副指導教員：大段 秀樹教授

(応用生命科学部門 消化器・移植外科学)

副指導教員：下瀬 省二准教授

(統合健康科学部門 整形外科学)

奥原 裕佳子

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

乳癌などの癌患者に放射線療法を行った場合、後に痛みやしびれ、筋力低下を引き起こす放射線誘発性の末梢神経障害を生じることが知られている。しばしば日常診療で遭遇し緩徐進行性に経過をたどるため治療に難渋することが少なくない。治療法としてステロイドによる薬物療法や神経剥離術などの手術療法が試みられているが、現時点では一定の効果が得られていない。新たな治療法を確立するためには動物実験モデルの確立が必要である。本研究の目的は、ラットの坐骨神経に放射線照射を行って機能的、組織学的評価を行うことで放射線性神経障害の動物モデルを確立することを目的とした。

10 週齢の Lewis ラットを用いた。左坐骨神経を露出後、手術用顕微鏡下に神経を愛護的に剥離した。露出した神経のうち、X 線による照射範囲を 1cm としてその中枢と末梢の神経上膜にナイロンでマーキングした。マーキング部の神経の下面に鉛の板を敷き、さらにマーキング部の神経以外の神経および周囲軟部組織をすべて鉛で覆った。放射線照射群ではマーキング間の神経のみにあたるよう 90Gy の X 線を照射した (R 群)。Sham 群では照射をせず同様の手術手技のみを行った後 15 分間放置した (S 群)。その後は両群とも鉛の板を除去し閉創した。これらの 2 群において、それぞれ術後 4 週毎に 24 週まで SFI (Sciatic Functional Index) を用いた機能評価を行った。24 週の評価後、X 線照射部より中枢の坐骨神経を電気刺激して筋誘発電位測定による電気生理学的検査を行った。その後、坐骨神経を採取し、トルイジンブルー染色を行い軸索の組織学的評価を行った。また、神経束断面の中で軸索面積が占める割合である軸索充填密度 (axon packing density) を計測した。

SFI では両群間に有意差を認めなかった。電気生理学的検査では S 群と比較し R 群で有意な振幅の低下を認めた。肉眼所見では、S 群での坐骨神経周囲は癒痕を認めなかったのに対し、R 群では癒痕を認めた。組織学的評価では S 群に比べ、R 群で軸索の空胞化や髓球が入り混じり、様々な段階における軸索変性を認めた。軸索充填密度では近位部、中心部、遠位部すべてにおいて S 群に対して R 群で有意な低下を認める結果となった。

これまでの放射線性神経障害の基礎研究を行った論文では、神経周囲の組織も含めて照射している報告が多い。そのため神経周囲の癒痕により絞扼性の神経障害を引き起こしていることが本神経の主な原因の一つであると考えられている。本神経障害の治療法として神経剥離術を行うことがあるが、その効果は定かでない。言い換えると、癒痕を取り除くだけでは神経障害を改善できておらず、それ故神経そのものの直接的な影響を考えなければならない。今回の我々の実験では、神経のみに放射線を照射することで神経への直接的な影響を検討した。機能評価として行った歩行解析では両群間に有意差を認めなかった。これはラットの運動再生能力が高く、明らかな機能評価を検知することができなかったためと考えられた。一方で電気生理学的検査と病理組織学的検査では、S 群と比較し R 群でそれぞれ振幅の低下と軸索充填密度の低下を認め、軸索変性が起こっていることが明らかとなった。我々の実験系から考えると、これは放射線照射による直接的な要因により起こっていることを裏付けている。また肉眼的にも S 群では照射部周囲の組織は正常であったの

に対し、R 群では照射部の神経周囲に瘢痕を形成していた。さらに、軸索充填密度の結果では近位部で S 群に比べて R 群で有意に低下しており、逆行性神経障害の可能性が考えられた。

今後の展望として、本モデルを用いた端側神経縫合による bypass grafting を行う予定である。障害部位に対して通常の神経移植を行った場合、機能の残存する神経は一旦完全麻痺を経過したあと、神経再生が始まる。一方で端側神経縫合による bypass grafting であれば、残存する機能を温存したまま、神経再生を促すことができる。放射線性神経障害の治療の一つになることが期待できる。