
神経自家移植による直腸癌手術後自律神経機能再現に関する基礎的研究

課題番号 : 07671350

平成7～8年度文部省科学研究費補助金（基盤研究C（2））研究成果報告書



平成9年3月

研究代表者 河野 透

(旭川医科大学医学部助手)

序

近年、日本での癌の部位別発生頻度が欧米化し直腸癌の割合が増加し、その手術成績を向上させるため拡大郭清直腸手術が推奨され、生存率の向上と局所再発の減少が得られた。一方、拡大手術にともなう自律神経損傷によって排尿障害、性機能障害が高頻度に生じる結果となり、長期生存例における、QOL(Quality of Life)の低下が問題視されている。現在、その反省から本邦独自に自律神経温存術が、QOLを維持できる直腸癌手術の大きな柱として発展してきましたが、癌の進行状況および占拠部位によってはその手術適応の判断は難しく、温存する神経組織および近接、併存するリンパ節からの局所再発が問題となる症例も少なからずあり、手術による十分な癌の根治性の確保と術後の自律神経機能温存によるQOLの維持という相反する問題を未だ解決するにはいたっていません。そこで癌に対して必要かつ十分な拡大手術によって癌の根治性を高める一方、手術によって切除された自律神経の機能回復のために同部位への神経自家移植によって自律神経機能を再現、保持させるという腹部消化器外科分野において、今までにない全く新しい発想による癌の根治性の確保と自律神経機能温存によるQOLの維持が期待できる手術法の開発のための基礎的基盤の確立が本研究の最終目的です。

研究組織

- 研究代表者 : 河野 透 (旭川医科大学医学部助手)
- 研究分担者 : 宮田昌伸 (旭川医科大学医学部講師)
- 研究分担者 : 柿坂明俊 (旭川医科大学医学部助手)
- 研究協力者 : 八竹 直 (旭川医科大学医学部教授)
- 吉田晃敏 (旭川医科大学医学部教授)
- 坂本尚志 (旭川医科大学医学部教授)
- 葛西眞一 (旭川医科大学医学部助教授)
- 岩元 純 (旭川医科大学医学部助教授)
- 金子茂男 (旭川医科大学医学部助教授)
- 秋葉 純 (旭川医科大学医学部講師)
- 水永光博 (旭川医科大学医学部助手)
- 谷口成実 (旭川医科大学医学部助手)
- 柳谷典彦 (旭川医科大学大学院生)

研究経費

平成7年度	1、500千円
平成8年度	800千円
計	2、300千円

研究発表

学会誌等

- 河野 透、山本康弘、神谷和則、稲垣光裕、紀野修一、橋本道紀、柿坂明俊、宮田昌伸：神経置換自家移植による直腸癌術後骨盤神経機能再現に関する基礎的研究：日本大腸肛門病学会雑誌、47巻、1994年9月
- 宮田昌伸：腰部脊柱管狭窄症の下部尿路障害：日本パラプレジア医学会雑誌：8巻、1995年1月
- Kuga, Y., Geisert, E., Kono, T., Yamamoto, T., and Kitai, S. T.
Developmental expression of KG-CAM in the neostriatum. *Anat Embryol*, 191巻, 1995年1月
- Kono, T., Mito, M., Saha, S. K. and Iwamoto, J. : Hepatocytes produce inducible nitric oxide synthase(iNOS) and NADPH diaphorase (NADPH-d) in patients with various liver disease. : *FASEBJ*、9巻、1995年4月
- 柿坂明俊、山本康弘、神谷和則、稲垣光裕、紀野修一、河野 透
生体内分解消化管吻合リング(BAR)による大腸手術症例の臨床的検討
日本大腸肛門病会誌、48巻、1995年5月
- Kono, T., Ando, N., Kakisaka, A., Kasai, S., and Iwamoto, J. : Spontaneously-occurred inducible nitric oxide synthase (iNOS) in adenoma and adenocarcinoma in human colon. : *Endothelium*、3巻、1995年9月

- Kasai, S., Kono, T., Mito, M., and Iwamoto, J. 1995 Inducible nitric oxide synthase (iNOS) like immuno-reactivity in the hepatocytes from various liver diseases. : Endothelium、3巻、1995年9月
- Iwamoto, J., Kono, T., Kamiya, K., Kakisaka, A., and Kasai, S. Endoscopic measurements of localized gaseous nitric oxide in the inflammatory bowel disease (IBD): A clinical application. : Endothelium、3巻、1995年9月
- 宮田昌伸：脳幹の下部尿路神経機構（1）：排尿障害プラクチス：4巻、1996年3月
- 宮田昌伸、谷口成実：脳幹の下部尿路神経機構（2）：排尿障害プラクチス：4巻、1996年3月
- 宮田昌伸：脳幹と自律神経機能：排尿障害プラクチス：4巻、1996年3月
- 宮田昌伸：脳幹の構造と機能：排尿障害プラクチス：4巻、1996年3月
- Kono, T., Iwamoto, J., Y. Yamamoto, Kakisaka, A., Kasai, S., and M. Mito. Nitric Oxide (NO) is released from liver into the abdominal cavity in the acute liver failure animal model. : FASEB J、10巻、1996年4月
- Kono, T., Iwamoto, J., Yamamoto, Y., Kakisaka, A., Kasai, S. and Mito, M. Intraabdominal Nitric Oxide (NO) production in rats: Measurements in expelled air. : Gastroenterology, 110巻、1996年5月

- Kasai, S., T. Kono, Y. Yamamoto, H. Kotani, T. Sakamoto and M. Mito. Effect of low- power laser irradiation on impulse conduction in anesthetized rabbits. : J. Clin. Laser Med. Surg. 14巻、1996年6月
- Yamamoto, Y., T. Kono, H. Kotani, S. Kasai and M. Mito. Effect of low- power laser irradiation on procollagen synthesis in human fibroblasts. : J. Clin. Laser Med. Surg. 14巻、1996年6月
- Iwamoto, J., Kono, T., Kakisaka, A., and Kasai, S. Endoscopic measurements of localized gaseous nitric oxide in the inflammatory bowel disease (IBD): A clinical application. : The Biology of Nitric Oxide Part 5 (Portland) , 1996年7月
- Kono, T., Ando, N., Kakisaka, A., Kasai, S. and Iwamoto, J. Spontaneously- occurred inducible nitric oxide synthase (iNOS) in adenoma and adenocarcinoma in human colon. The Biology of Nitric Oxide Part 5 (Portland) , 1996年7月
- Kasai, S., Kono, T., Mito, M. and Iwamoto, J. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) like immuno-reactivity in the hepatocytes from various liver diseases. The Biology of Nitric Oxide Part 5 (Portland) ,1996年7月
- 宮田昌伸：膀胱・尿道疾患と排尿障害：臨床泌尿器科、50巻、1996年12月

口頭発表

- 河野 透、山本康弘、神谷和則、稲垣光裕、紀野修一、橋本道紀、柿坂明俊、宮田昌伸：神経置換自家移植による直腸癌術後骨盤神経機能再現に関する基礎的研究：第49回日本大腸肛門病学会、1994年11月
- Miyata, M., Mizunaga, M., Kaneko, S. And S. Yachiku : Voiding dysfunction in ossification of the posterior longitudinal ligament. : 25Th International Continence Society, 1995年10月
- 谷口成実、宮田昌伸、水永光博、北原克教、金子茂男、八竹 直、新堀大介：中脳中心灰白質における排尿調節機構の検討：第84回日本泌尿器科学会総会、1996年4月
- 谷口成実、宮田昌伸、水永光博、北原克教、金子茂男、八竹 直：中脳における排尿調節機構の検討：第3回日本神経因性膀胱学会、1996年9月
- Yanagiya, N., Akiba, J., Kado, M., Yoshida, A., Kono, T. And Iwamoto, J. : Nitric oxide (NO) activates water transport in the rabbit cornea. : Nitric oxide and Free Radicals, 1996年9月
- Kono, T., Miyata, M., Yamamoto, Y., Kakisaka, A. And S. Kasai : Interposition nerve grafts to restore postoperative urinary and sexual functions in rats. : Soc. Neurosci.(USA), 1997年11月発表予定

研究成果概要

小動物（ラット）を使い、神経移植術後の自律神経機能（排尿機能）の回復過程の観察（免疫神経組織化学的手法と電気生理学的手法）を行い、移植神経の生着と機能の再現を検証し臨床応用への基盤となる下記の知見を得た。

（１）骨盤内臓神経の一部を切断、切除し、同部位に腓腹神経を置換自家移植した神経移植群において移植された神経の生着と神経路の再生を確認する目的で、膀胱壁よりTranssynaptic retrograde transporter（神経細胞追跡標識物質）であるTetanus toxin C fragmentを取り込ませた（図-1）。

神経移植群において2～3週間後に移植された神経を通して逆行性に仙髄の副交感節前神経細胞がTetanus toxin C fragmentによって染色された（図-2）。

図-1

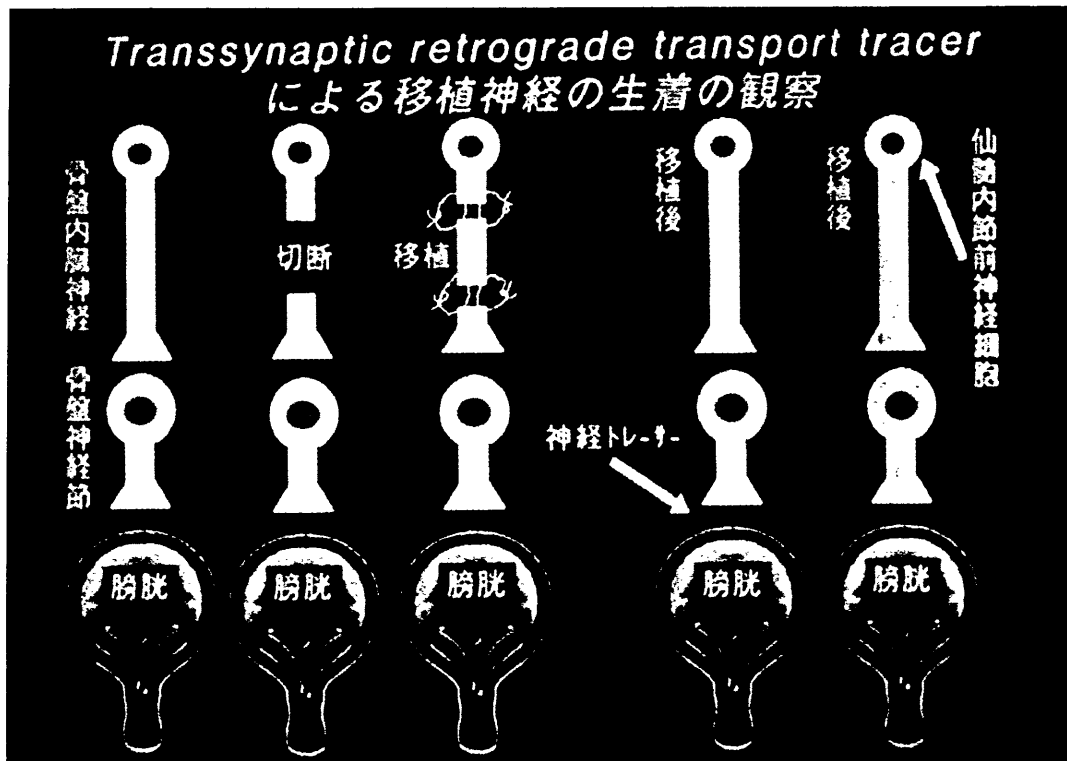
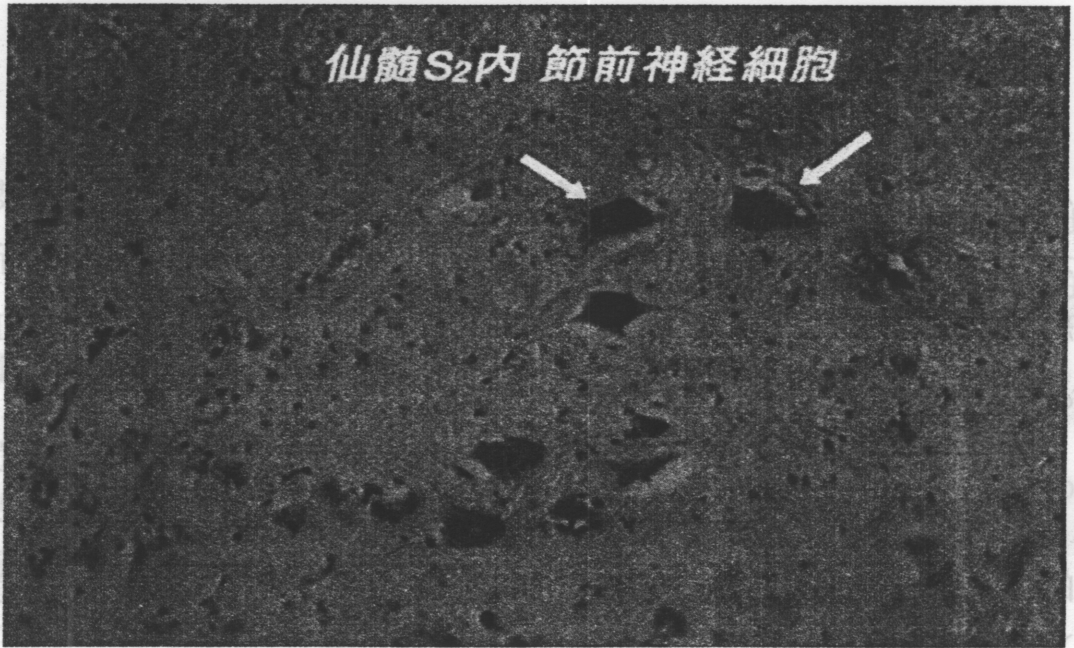


図-2



(2) 正常時の排尿機能が移植された神経によってどの程度温存されるのか正常、神経切除非移植群、神経移植群の3者において膀胱内圧を電気生理学的(cystometric investigation)に比較検討した結果、神経自家移植5~6週間後、移植された神経によってほぼ正常時の膀胱機能(律動的膀胱収縮)に近い機能回復温存が認められた(図-4)。しかし、神経移植2週間では、膀胱の律動的収縮が認められなかった(図-5)。

正常時、骨盤内臓神経膀胱枝の神経活動に一致して律動的な膀胱内圧の上昇が認められる(図-3)。

図-3

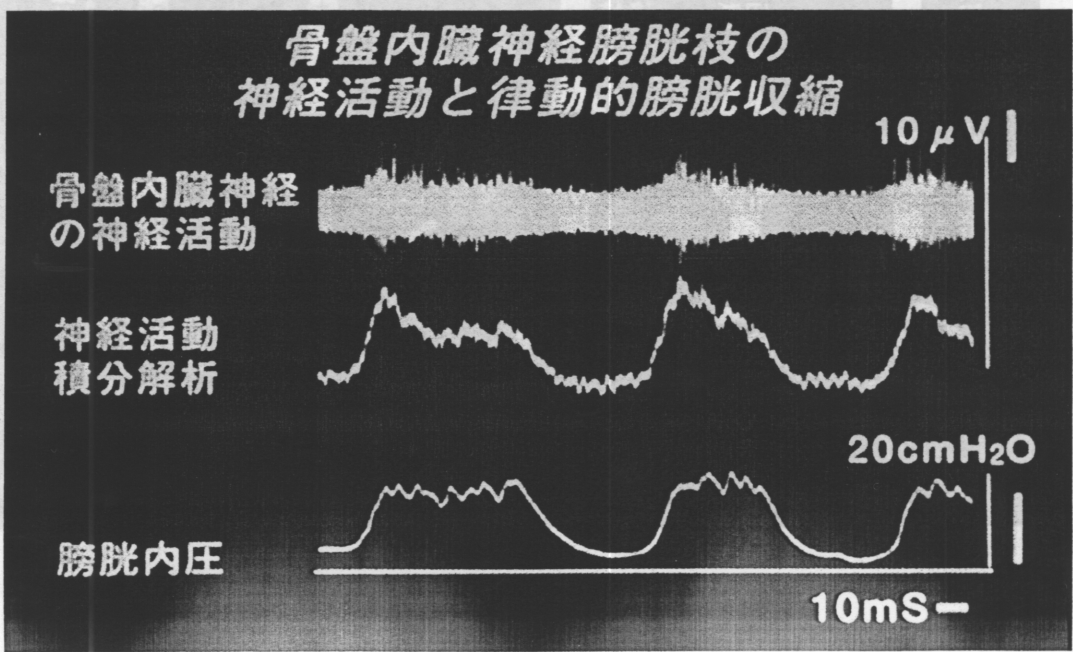


図-4

めうま

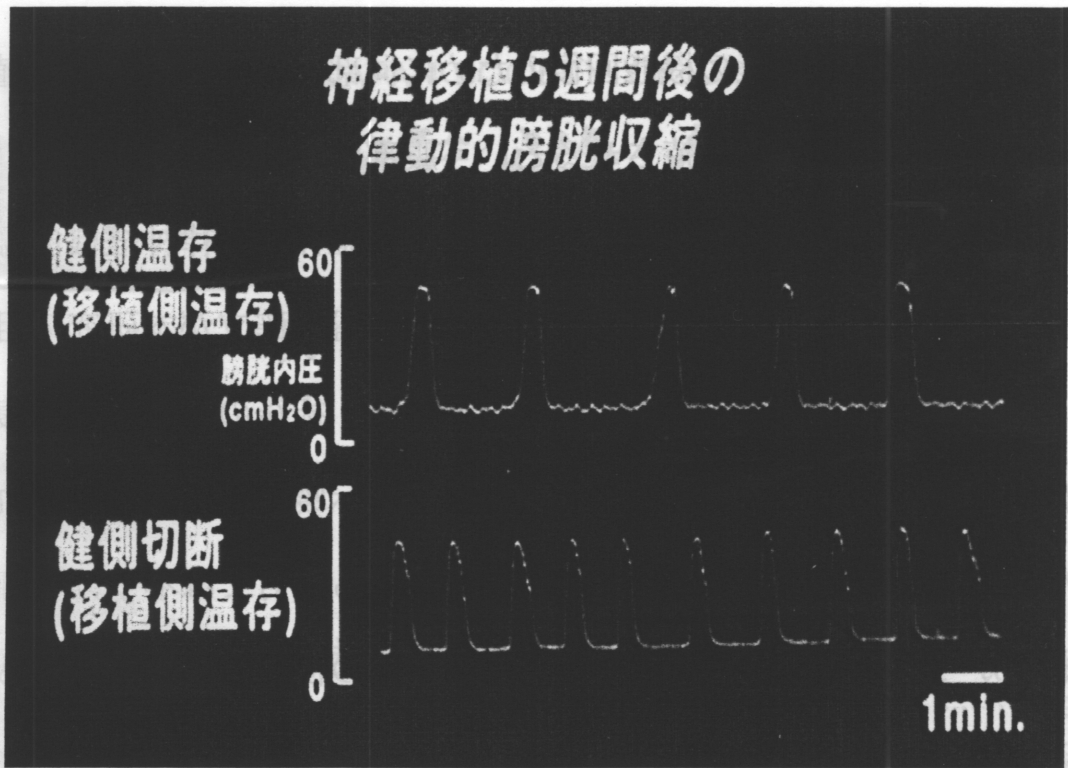
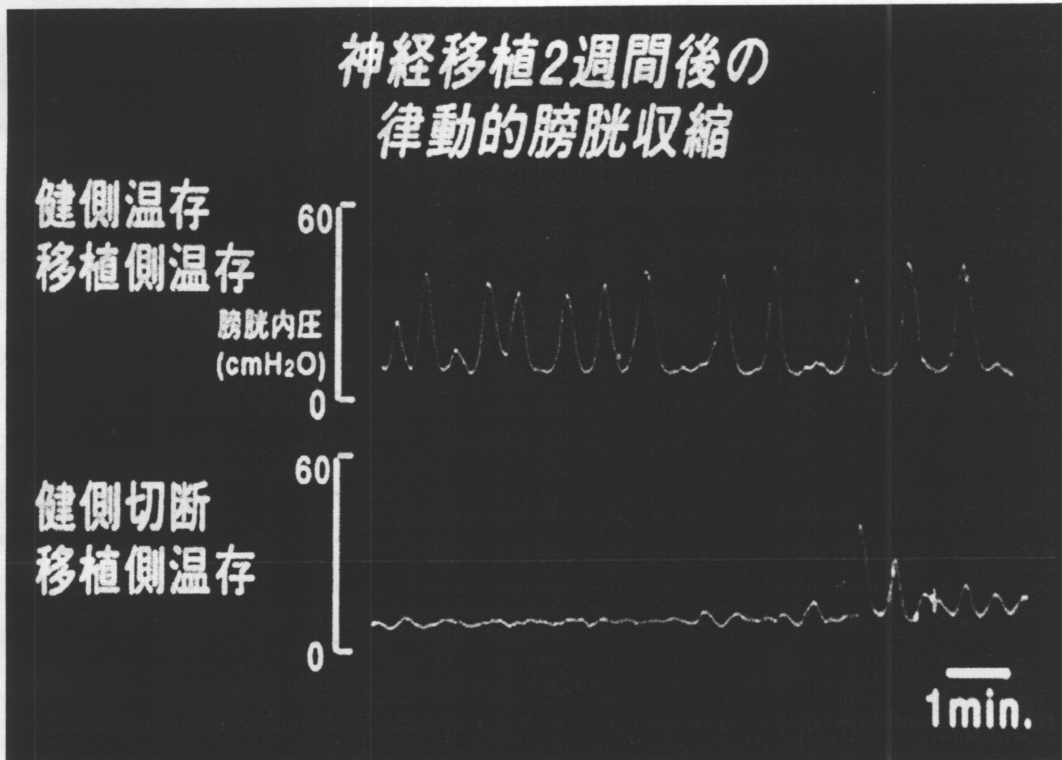


図-5



まとめ

切除された自律神経の機能回復のために同部位への神経自家移植によって自律神経機能を再現、保持させるという腹部消化器外科分野において、今までにない全く新しい発想による癌の根治性の確保と自律神経機能温存の両者の両立を図る手術法の開発のための基礎的基盤の確立が本研究の目的でしたが、小動物ラットを使用した実験成績からは、術後の排尿機能回復に神経置換自家移植が極めて有用である可能性が十分示唆できたと考えられる。しかしながら、性機能回復については小動物による検討では不十分な評価しか得られなかった。したがって大動物を使用するの検討が不可欠であると考えられ、今後の課題として検討してゆきたい。