

平成 21 年 6 月 2 日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19390451
 研究課題名（和文） Neural-supercharge による顔面神経不全麻痺の外科的治療法開発
 研究課題名（英文） Verification of Neural-supercharge technique for incomplete facial palsy.
 研究代表者
 関堂 充 (SEKIDO MITSURU)
 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授
 研究者番号 40372255

研究成果の概要：

ラットにおいて血管結紮クリップを用いて顔面神経不全麻痺モデルを確立した。また作成した顔面神経不全麻痺モデルに対して、大耳介神経移植にて舌下神経—顔面神経端側縫合を応用した神経移植により舌下神経から神経入力誘導され、表情筋への神経二重支配が発生すること表情筋運動、神経トレーサーを用いて証明した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2008 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
年度			
総計	7,300,000	2,190,000	9,490,000

研究分野： 外科系臨床医学

科研費の分科・細目：形成外科学

キーワード：マイクロサージェリー学

1. 研究開始当初の背景

すでに端側縫合を応用した顔面神経—舌下神経間神経移植が臨床で良好な結果を得ていたため、動物モデルで顔面神経不全麻痺モデルと臨床に近い神経移植モデルの研究が必要とされていた。しかし神経端側縫合は基礎研究レベルでは不明な点が多い状態であり、特に神経端側縫合を複数用いた場合の軸索再生、神経入力の変化は全くわからなかった。

2. 研究の目的

顔面神経不全麻痺に対して、神経端側縫合による神経移植がどのような効果をもたらすか、表情筋の回復過程、神経トレーサーによる麻痺の程度の定量化により解析を目指

した。

3. 研究の方法

(1) 顔面神経不全麻痺モデルの作成

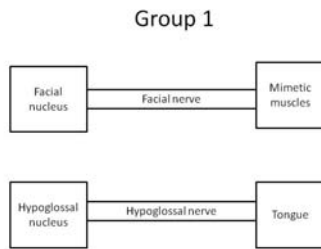
フェノール、結紮クリップによる顔面神経麻痺本幹の化学的損傷、機械的損傷による麻痺の状態を比較した。

(2) 顔面神経麻痺に対する神経移植

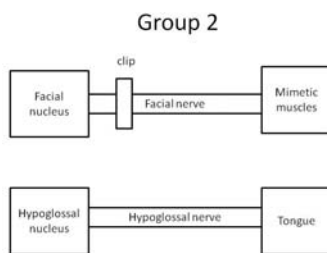
次にそれにより確立した結紮クリップを使用した不全麻痺モデル群とそれに対する舌下神経—顔面神経間神経移植 (IPNG) を行った群、健常な状態での IPNG 群そしてコン

コントロール群に分けた。

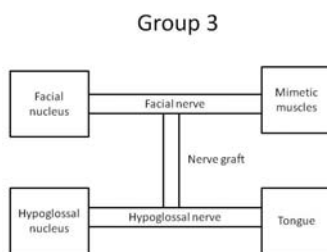
グループ 1 コントロール群



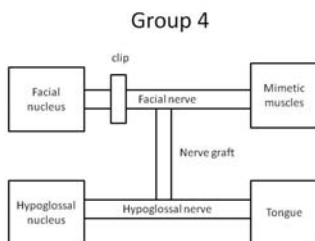
グループ 2 不全麻痺群



グループ 3 IPNG 群



グループ 4 不全麻痺 + IPNG 群



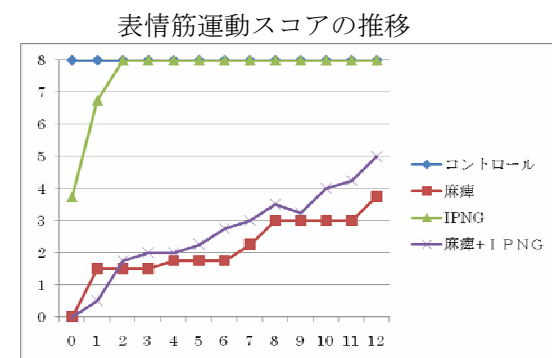
(3) 上記の手術終了から 12 週にわたり表情筋の回復過程を記録、独自の表情筋スコア (8 点満点) を用いて評価を行った。

(4) 術後 12 週で 0.01%fastblue 溶液、0.01%DiI 溶液をそれぞれ表情筋と舌に注射し、10 日間の生存期間の後、灌流固定し脳幹を採取した。厚さ 50 μm の凍結組織切片を作成し、蛍光顕微鏡で観察し標識された顔面神経核および舌下神経核数をカウントし、各モデルを比較した。

4. 研究成果

(1) 表情筋運動

表情筋のスコアの推移はコントロール群においてはフルスコアで、不全麻痺群は重度の麻痺が残った。IPNG 群は神経に対する手術侵襲によるためか、一過性の麻痺が出現したが完全に回復した。舌と同期する動きはなかった。不全麻痺 + IPNG 群は舌と同期した表情筋運動が認められた。角膜症状や鼻曲がりなど目に見える症状の差を認め、統計学的に不全麻痺群と不全麻痺 + IPNG 群には優位差を認めた。



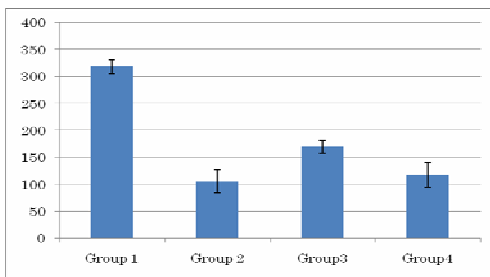
舌と連動した表情筋収縮 (Group 4)

麻痺の程度と舌との協調運動

	麻痺	舌との同期
コントロール	なし	なし
不全麻痺	残存	なし
IPNG	一過性	なし
不全麻痺+IPNG	残存	あり

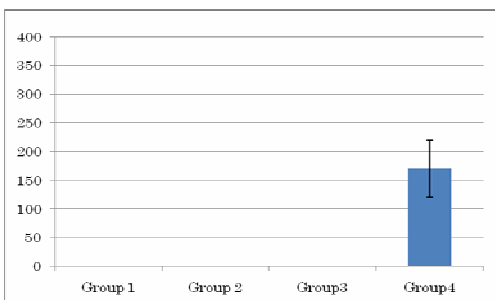
(2) 神経トレーサーによる評価

a. fast blue により標識された顔面神経核領域のニューロン数（顔面神経から表情筋への入力の数）



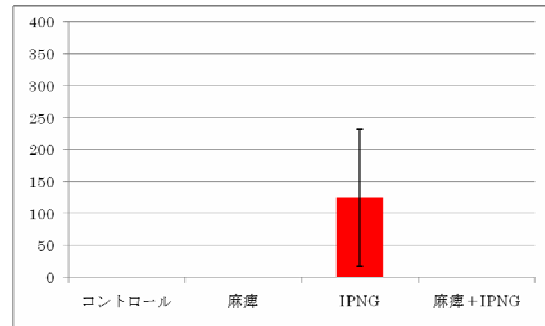
Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
コントロール	不全麻痺	IPNG	麻痺+IPNG
318.8±7.5	106.3±28.9	169.7±11.7	117.6±23.6

b. fast blue により標識された舌下神経核領域のニューロン数（舌下神経から表情筋への入力の数）



Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
コントロール	不全麻痺	IPNG	麻痺+IPNG
0	0	0	170.0±49.8

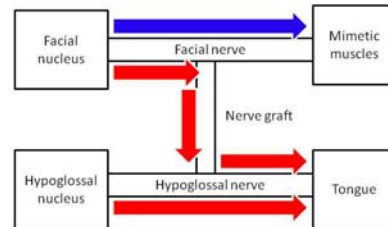
c. DiI により標識された顔面神経核領域のニューロン数（顔面神経から表情筋への入力の数）



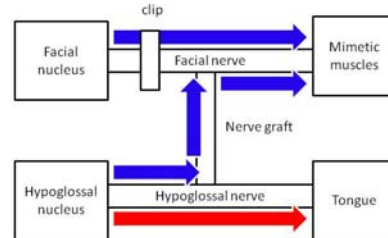
Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
コントロール	麻痺	IPNG	麻痺+IPNG
0	0	124.8±107	0

以上の神経トレーサーによる評価から IPNG を介した神経入力経路については下記のような状態であったと考えられる。

麻痺や損傷がない場合



麻痺や損傷がある場合



結論

本研究で血管結紮クリップを用いた顔面神経の絞扼により安定した不全麻痺モデルを確立することができた。また大耳介神経を移植神経とした **interpositional nerve graft (IPNG)** による介入を行うことに成功した。

グループ3とグループ4では神経トレーサーによって確認できた神経入力の方が異なっていた。グループ3では顔面神経核から舌への入力認められ、一方グループ4では舌下神経核から表情筋への入力認められた。すなわち IPNG による神経入力は神経損傷や麻痺の有無により、その方向を変える性質があることがわかった。また動物モデルではその神経入力により、軽度ではあるが顔面神経麻痺に対する表情筋運動および安静時の表情形成に改善が認められた。

臨床に今回の研究結果を照らし合わせると、実際の IPNG 手術が麻痺した顔面神経へ舌下神経から入力を誘導することを裏付けることができた。一方で表情筋運動回復については人間とくらべて動物モデルでは期待したほどの効果が得られなかったことから考えると、人間で行われている反復したリハビリテーションが非常に重要であることがわかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. Furukawa H, Saito A, Mol W, Sekido M, Sasaki, S, Yamamoto Y. Double innervation occurs in the facial mimetic muscles after facial-hypoglossal end-to-side neural repair: rat model for neural supercharge concept. J Plast Reconstr Aesthet Surg.61(3):257-64.2008. (査読有り)
2. Yamamoto Y, Sekido M, Furukawa H, Oyama A, Tsutsumida A, Sasaki S.Surgical rehabilitation of reversible facial palsy: facial-hypoglossal network system based on neural signal augmentation/neural supercharge concept. J Plast Reconstr Aesthet Surg.60(3):223-31,2007. (査読有り)

[学会発表] (計 2 件)

1. 七戸龍司,古川洋志,関堂充,山本有平:神経逆行性トレーサーを用いたネットワーク型神経移植術の神経二重支配の検証.第17回日本形成外科学会基礎学術集会,2008.10.2 東京

2. 七戸龍司,古川洋志,関堂充,山本有平:神経逆行性トレーサーを用いたネットワーク型神経移植術の神経二重支配の検証.第35回日本マイクロサージャリー学会学術集会.新潟,2008.11.14-15

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関堂 充 (SEKIDO MITSURU)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授
研究者番号: 40372255

(2) 研究分担者

山本 有平 (YAMAMOTO YUHEI)

北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 70271674

古川 洋志 (FURUKAWA HIROSHI)

北海道大学大学院・医学研究科・講師
研究者番号: 00399924

古田 康 (FURUTA YASUSHI)

北海道大学・大学院医学研究科・非常勤講師
研究者番号: 60261301

堤田 新 (TSUTSUMIDA ARATA)

北海道大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号: 00374489

小山 明彦 (OYAMA AKIHIKO)

北海道大学・北海道大学病院・講師
研究者番号: 70374486

齋藤 亮 (SAITO AKIRA)

北海道大学・北海道大学病院・医員
研究者番号: 70507574

(3) 連携研究者

なし