

論文内容要旨

論文題目

モルモット側頭骨内顔面神経障害モデルを用いた Insulin-like growth factor 1 による
顔面神経麻痺治療の基礎研究

責任講座：耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座

氏 名： 杉山 元康

【内容要旨】(1,200 字以内)

背景: 末梢性顔面神経麻痺は、側頭骨顔面神経管内で障害を受けた顔面神経が、浮腫を起こしさらに絞扼されることが病態の一つと考えられている。Bell 麻痺、Hunt 症候群、外傷性などがその内訳を占める。現在 Bell 麻痺の 10%、Hunt 症候群の 30%、外傷性の 50%が治癒を得られず、後遺症に苦しむ患者も少なくない。新たな救済治療法の開発が望まれる中、顔面神経麻痺動物モデルを用いた基礎研究の報告が散見されるが、臨床病態に即したモデルの作製、正確な運動評価法の確立、有用な薬剤の探求といった課題が残されている。既報のモデルの多くは側頭骨外顔面神経障害モデルであり、病態を十分に反映していないため、末梢性顔面神経麻痺の病態により近い側頭骨内顔面神経障害モデルの作製を試みた。このモデルを用い、坐骨神経再生で有用性が報告されている insulin-like growth factor 1 (IGF-1) を投与し、顔面神経機能回復の過程を検討した。

方法: モルモットの茎乳突孔部の骨を一部削開する新たな工夫を加え、側頭骨内顔面神経障害モデルを作製した。徐放基材を用いて、IGF-1 含有生理食塩水投与群と、生理食塩水のみ投与するコントロール群を各群 6 匹ずつ作製し、障害後 8 週まで評価を行った。IGF-1 の治療効果は、閉眼の運動評価、筋電図による電気生理学的評価、免疫組織染色による組織学的評価の 3 項目を評価した。運動評価では、動画撮影による画像解析を用いることで評価の正確性を向上させ、定義した閉眼率から治癒率を算出し、閉眼機能をより定量的に評価した。電気生理学的評価では誘発筋電図検査 (electroneurography: ENoG) 値を、組織学的評価では軸索数を比較した。また、定量逆転写ポリメラーゼ連鎖反応を行い、IGF-1 受容体の経時的な発現の変化を検討した。

結果・考察: ヒトの末梢性顔面神経麻痺と同様に、側頭骨内における神経絞扼を再現したモデルの作製が可能で、このモデルを用いた検討では、IGF-1 群において、コントロール群と比べ有意な治癒率の改善 ($P = 0.014$) と、ENoG 値の回復 ($P = 0.002$)、線形混合モデルを用いた解析における閉眼率の経時的改善 ($P = 0.027$) を認めた。統計学的有意差は認めなかったが、IGF-1 群において軸索数の増加傾向 ($P = 0.484$) を認めた。IGF-1 受容体は、障害後 2 日にかけて減少するが、7 日までに増加し、障害後 2 週でも発現していた。IGF-1 は成長ホルモン分泌不全性低身長症などの治療で既に使用が認可されている薬剤であり、今後は顔面神経麻痺に対する IGF-1 のヒトでの臨床応用を視野に、末梢性顔面神経麻痺の病態により近いと考えられる今回確立したモデルを用いて、基礎研究を進める予定である。

令和 2 年 1 月 10 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書

申請者氏名：杉山 元康

論文題目： モルモット側頭骨内顔面神経障害モデルを用いた Insulin-like growth factor 1 による顔面神経麻痺治療の基礎研究

審査委員： 主審査委員

副審査委員

副審査委員

審査終了日：令和 2 年 ¹~~2~~ 月 9 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

末梢性顔面神経麻痺は側頭骨顔面神経管内の神経絞扼で生じるものが多い。治癒を得られない症例もあり臨床上的大きな課題である。動物モデルを用いた顔面神経麻痺の病態解析や治療法に関する基礎研究は散見されるが、病態に即した動物モデルや、その運動評価法は未だ確立されず、麻痺の改善に有用な薬剤の探索も十分なされていない。申請者は、側頭骨外で絞扼した神経障害モデルや神経管内を広範に破壊して作成する既存のモデルの問題点に着目し、低侵襲に骨を一部削開する新たな工夫を加えたモルモット側頭骨内顔面神経障害モデルを考案し、閉眼運動機能の定量的評価法の確立も意欲的に試みた。さらに神経再生に寄与する可能性のある insulin-like growth factor 1 (IGF-1) を徐放基材を用いて投与し、閉眼運動機能、筋電図検査による電気生理学的評価、神経軸索再生の免疫組織学的評価によって、顔面神経機能回復過程を検討した。さらに障害された神経における IGF-1 受容体発現の解析も行った。

新たに考案した側頭骨内顔面神経障害モデルは、従来のモデルと比べ、神経障害回復過程をより反映し、動画撮影と画像解析を用いた閉眼運動機能評価法では定量性も向上し、麻痺回復過程をより正確に捉えることが可能であった。この麻痺回復過程は、変性に陥った神経線維の割合を評価する誘発筋電図検査、神経マーカー neurofilament 200 を用いた神経軸索数の定量解析でも確認された。また IGF-1 受容体 mRNA 発現レベルは障害後に一時低下した後、増加することも明らかになった。さらに障害モデルに IGF-1 を投与すると、閉眼運動機能と誘発筋電図検査値は有意に改善し、軸索数の回復傾向も認められた。

研究成果は新規性、独創性に富み、末梢性顔面神経麻痺の病態把握、評価に有用である。麻痺改善に対する IGF-1 臨床応用の可能性も示した貴重な知見も含まれている。仮説にもとづいた実験方法の立案、実施、結果の解析、解釈もよくなされ、研究の新たな展開も期待できる内容となっている。審査委員会では本研究論文は博士（医学）の授与に値すると判定した。