

# 論文内容要旨

論文題目

ROCK 阻害薬による顔面神経麻痺の新規治療法開発を目指した基礎研究

責任講座：耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座

氏名：天野 彰子

## 【内容要旨】(1,200 字以内)

【背景】末梢性顔面神経麻痺の重症例では、従来の治療で根治を得られず麻痺の残存や後遺症に苦しむ症例があり、新規治療法の開発が望まれている。基礎研究では栄養因子による治療効果の報告はあるが、臨床で十分な効果が得られた報告はまだない。栄養因子の高親和性受容体である Trk は神経伸長に作用することが知られている。一方、低親和性受容体の p75 は低分子量 GTP 結合タンパク質である Rho を活性化し、セリン・スレオニンタンパク質リン酸化酵素の Rho-associated protein kinase (ROCK) を活性化することで、伸長中の神経の成長円錐を崩壊させ、神経伸長に対して抑制的な働きをする。そこで本検討では、従来行われてきた成長因子による神経伸長効果でなく、抑制系を阻害する ROCK 阻害薬を用いるという新たなアプローチで、顔面神経麻痺に対する治療効果を検討した。

【方法】モルモットの顔面神経を鉗子で把持して顔面神経麻痺モデルを作成した。徐放用基材を用いた局所投与にて、ROCK 阻害薬であるリパスジル投与群と対照群を各 6 匹ずつ作製し、障害後 8 週まで評価を行った。治療効果判定は、閉眼の運動評価、誘発筋電図による電気生理学的評価、組織学的評価の 3 項目で評価した。運動評価では、閉眼の様子を撮影し画像解析を行うことで、最終閉眼率と完治率を算出した。電気生理学的評価では鼻毛筋の compound muscle action potential (CMAP) を測定し、振幅と潜時、Electroneurography (ENoG) 値を算出した。組織学的評価では免疫染色を用いた軸索数・軸索径の算出と、Sudan Black B 染色を用いて髄鞘の再生の有無を評価した。また分子生物学的検討として、障害した顔面神経でリアルタイム PCR および ROCK 活性測定による、mRNA の発現量と ROCK 活性の経時的変化を評価した。

【結果】リパスジル投与群において、対照群と比べ有意な最終閉眼率の改善 ( $p = 0.011$ )、治癒率の向上 ( $p = 0.045$ )、CMAP 振幅の回復 ( $p = 0.0411$ ) と CMAP 潜時の短縮 ( $p = 0.0303$ )、軸索数の増加 ( $p = 0.026$ ) を認めた。ENoG 値 ( $p = 0.0649$ ) と軸索径 ( $p = 0.128$ ) は両群間で有意な差は認めなかった。Sudan Black B 染色では両群ともに髄鞘が確認された。リアルタイム PCR では、障害後 1 時間で RhoA mRNA 発現量が増加する傾向が見られたが、統計学的に有意ではなかった。ROCK 活性測定では、障害後 10 分で活性が上昇する傾向を認めたが、統計学的に有意ではなかった。

【考察】本検討より、ROCK 阻害薬の顔面神経麻痺治療効果が示された。リパスジルはすでに臨床で使用されている薬であり、顔面神経麻痺の新規治療薬となる可能性が考えられた。

令和 6 年 12 月 23 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： 天野 彰子

論文題目：ROCK 阻害薬による顔面神経麻痺の新規治療法開発を目指した基礎研究

審査委員：主審査委員 園田 順彦

副審査委員 太田 康之

副審査委員 山崎 良彦



審査終了日：令和 6 年 12 月 23 日

### 【 論文 審査 結果 要 旨 】

申請者は末梢性顔面神経麻痺の重症例に対する新規治療法として ROCK 阻害薬に着目し、動物モデルを用いて機能的・電気生理学的・組織学的・分子生物学的評価を行った。

方法

- ① モルモットを用いた顔面神経モデルを作成し、2 種類の Rock 阻害薬を用いて、その効果を機能的・電気生理学的・組織学的に検討した。
- ② モルモットより障害後の顔面神経を採取し mRNA を抽出、リアルタイム PCR 法を用いて RhoA, ROCK1, ROCK2 の発現変化を検討した。また併せて ROCK の活性の経時的変化を検討した。

結果

- ① 対照群に比較して、ROCK 阻害薬リパスジル投与群において機能的・電気生理学的に有意に顔面神経麻痺の改善が認められた。また組織学的にも有意に軸索数の増加が認められた。
- ② リアルタイム PCR 法を用いた検討では RhoA, ROCK1, ROCK2 発現が障害後 1 時間で上昇する傾向が認められたが有意差は認められなかった。ROCK 活性は障害の無い群と比較し障害後 10 分の群で上昇する傾向が認められたが有意差は認められなかった。

結語

ROCK 阻害薬は末梢性顔面神経麻痺に対する有効な治療法であることが機能的・電気生理学的・組織学的に証明され、今後 臨床的に有望な治療薬になり得る。

学位論文に値する研究内容と考えるが、以下の点につき修正する必要がある。

- ① 研究方法の項目に、研究方法を立案するにあたり参考にした文献を引用すること
- ② 考察の項目で、結果から得られた内容につき、詳細に解釈を加えることが望ましい。

以上

(1, 200字以内)