

(第 12 号様式)

学 位 論 文 の 要 約 (研 究 成 果 の ま と め)

氏 名 木村拓也

学位論文名 高度顔面神経麻痺モデルにおける IGF-1 の鼓室内投与

学位論文の要約

緒 言

高度顔面神経麻痺症例には顔面神経減荷術が行われている。しかし、既に完全変性に陥った神経に対する神経再生効果は限定的であり、高度顔面神経麻痺症例の治癒率向上には既存治療に代わる新規治療が必要である。IGF-1 (Insulin-like growth factor 1) は、成長ホルモンの刺激により肝臓で産生される成長因子であり、末梢神経における神経再生効果が多く報告されている。本研究では、高度顔面神経麻痺モデルにおける IGF-1 の鼓室内投与の効果を検討した。

対象と方法

実験には生後 8~10 週齢の雌ハートレイ系モルモットを用い、本実験計画は、愛媛大学動物実験委員会により承認された。(承認番号: 05HI178-4) モルモットを無処置群 (n=7)、IGF-1 群 (n=7)、生食群 (n=7) の 3 群にわけ、IGF-1 群と生食群では全身麻酔後に左耳介後部を皮膚切開し骨包を除去して鼓室を開放した。その後、病理組織迅速凍結スプレーを用いて、顔面神経を露出することなく側頭骨内顔面神経垂直部を 5 秒間冷却し、顔面神経を障害した。IGF-1 群では IGF-1 400 μ g/ 100 μ l を、また生食群では生理食塩水 100 μ l を含浸させたゼラチンハイドロゲルを顔面神経管上に留置した。評価項目は顔面神経麻痺の機能評価、電気生理学的評価、病理学的評価とした。機能評価は、冷却後、1 週ごとに 10 週目まで肉眼観察し顔面神経麻痺スコアをつけ評価した。スコアには眼瞼、鼻翼、口角の 3 部位で、最高 2 点で評価し、合計して求め、最高 6 点満点とした。電気生理学的評価は、冷却処置後 10 週目に神経伝達速度の測定を行った。側頭骨外顔面神経の 10mm 離れた 2 点を刺激し、口輪筋で誘発筋電位を記録し、潜時の差により神経伝達速度を求めた。病理学的評価は、パラホルムアルデヒドとグルタルアルデヒドの混合液にて経心灌流固定後に、左顔面神経の垂直部を採取し、トリジンブルー染色後に、光学顕微鏡にて観察した。定量的評価として神経線維数、髄鞘の厚みの計測を行った。神経を 4 象限に分け、各象限から重複のない 100 μ m 四方の範囲をランダムに選び、それぞれの有髄神経数、髄鞘の厚みを計測し、平均することによって算出した。統計解析には、麻痺スコアでは、マン

ホイットニーのU検定を、神経伝導速度、有髄線維数、髄鞘の厚みでは、t検定を用いた。

結果

1. 顔面神経の機能評価

IGF-1群は、生食群に比して顔面神経麻痺スコアの改善が良好で、冷却後10週において、IGF-1群の 5.0 ± 0.22 、生食群 3.71 ± 0.18 と有意な改善を認めていた($p < 0.05$)。

2. 電気生理学的評価

神経伝達速度は、無処置群では 47.8 ± 1.3 m/secであり、IGF-1群(34.0 ± 5.7 m/sec)、生食群(11.5 ± 1.4 m/sec)より有意に高値であった($p < 0.05$)。また、IGF-1群は生食群で有意に高値であり、神経再生が良好であったと考えられた($p < 0.05$)。

3. 病理学的評価

生食群では、神経線維の髄鞘化を認めているが、正常と比較すると細く、形態も歪であった。また、神経内膜の線維化、肥厚も認めており密度が低かった。一方、IGF-1群では、生食群に比して神経線維が大きく、形態も円形に近かった。神経内膜の線維化も生食群に比して弱かった。有髄神経数は、IGF-1群では 313.2 ± 53.3 であり、生食群 181.5 ± 53.3 に比して有意に増加していた($p < 0.01$)。髄鞘の厚みは、IGF-1群では 0.52 ± 0.09 μm 、であり、生食群の 0.41 ± 0.07 μm に比して有意に増加していた($p < 0.05$)。

【考察】IGF-1は、シュワン細胞の分裂・分化・細胞付着を促進することにより、末梢神経の再生を促進する効果があることが報告されている。本研究では、徐放化したIGF-1を鼓室内投与することにより、顔面神経の再生促進効果があることが認められた。IGF-1を含む神経栄養因子は、組織内半減期が約30分と短く不安定なため、単回の投与では、神経再生効果は得られないとされている。ゼラチンハイドロゲルを用いることにより、IGF-1が徐放され、神経再生効果をより高めることができたものと考えられる。本実験では、冷却顔面神経麻痺モデルを用いることにより、顔面神経管を破壊することなくIGF-1を投与している。鼓室内投与した薬物の顔面神経管への移行経路の詳細は不明であるが、顔面神経管に多数存在する骨欠損や微小裂隙を介した移行があると考えられる。ラットにおいて、鼓室内投与したステロイドの顔面神経管内への移行が報告されている。

現在、高度顔面神経麻痺の治療としては、ステロイドの投与に加えて、顔面神経減荷術が行われているが、全身麻酔を要する手術であること、手技が難しく施術できる施設が限られていることにより、現実的には発症早期での施術は困難なことが多い。一方で、本実験で用いたゼラチンハイドロゲルによる鼓室内投与は、手技が容易で、臨床応用することができればクリニックなどで外来処置をすることが可能であり、発症早期での治療が実現でき、より良好な再生効果が期待できるものと考えられる。

なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

主論文: Takuya Kimura, Hiroyuki Yamada, Masato Teraoka, et al: Intratympanic insulin-like growth factor-1 administration via the otic bulla in a severe facial paralysis model. *Otology & Neurotology*