

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 7 月 31 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K20235

研究課題名(和文) 中耳手術後の舌知覚障害と膝神経節におけるMAP kinaseの機能解析

研究課題名(英文) Change of somatosensory function of the tongue caused by chorda tympani nerve disorder and activation of MAP kinase in Genuiculate ganglion neurons after middle ear surgery

研究代表者

桂 弘和 (KATSURA, HIROKAZU)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：90533761

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：手術後2週間以内に、41例中21例(51.2%)に味覚症状、24例(58.5%)にしびれ症状を認めた。味覚症状、しびれ両方を認めた例が17例(41.5%)、味覚症状のみが4例(9.8%)、しびれのみが7例(17%)、どちらも認めなかった例が13例(31.7%)であった。味覚症状の消失時期は、1年以内63.2%であった。一方しびれ症状の消失時期は1年以内91.3%であった。1ラット鼓索神経切断モデルを作成し、三叉神経節での変化を測定した、鼓索神経切断後の三叉神経節ではATF3、TRPV1受容体、GFAP、p-p38、p-ERKの発現変化は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：The CTN was gently touched or stretched in all patients. Postoperative thresholds on the operated side were significantly higher than preoperative thresholds in all tests in the patients who underwent all 3 kinds of tests. Tongue somatosensory symptoms improved significantly earlier than the taste disturbance postoperatively, and the sensory thresholds returned to the baseline along with recovery of symptoms. These findings suggest that dysfunction of the chorda tympani nerve (CTN) occurred following surgery even when the CTN was preserved, and that the sensory nerve threshold of the tongue correlated with the symptom of lingual numbness. The CTN may play a role not only in taste function, but also in the somatosensory function of the tongue.

研究分野：耳科学

キーワード：鼓索神経 三叉神経 舌知覚異常 アブミ骨手術

1. 研究開始当初の背景

これまで耳硬化症は欧米人(白人)に多く、日本人などの有色人種には少ないとされてきたがここ数年で日本でも手術症例数が増加してきている。この耳硬化症は手術の性質上、術後に味覚障害や舌の知覚異常を訴えることが多く、これまでに術後の味覚障害について我々はさまざまな研究を行ってきた。しかしながら術後の舌知覚障害については世界的にもこれまでに検討がなされていない。

2. 研究の目的

我々の最近の研究で鼓索神経切断後の患者において有意に術後三叉神経知覚閾値が上昇することが判明した。また MAP kinase は脊髄後根神経節(DRG)や三叉神経節(TG)に発現しており ERK1/2、p38 MAPK、および JNK/SAPK の活性化が遺伝子発現を介して、あるいは介さずに急性痛の発現や慢性痛の発現・維持に関与していることが数多く報告されている。鼓索神経切断モデルの膝神経節、三叉神経節におけるシグナル伝達の活性化と術後患者の臨床データとの関連性を解明することを目的とする。膝神経節の末梢神経である鼓索神経は耳科手術でしばしば切断を余儀なくされ、術後の味覚低下の原因となる。実際の耳手術患者の術前術後の知覚異常を定量化し、鼓索神経障害との関係を調査する。また、ラットで鼓索神経を切断するモデルを作製し、MAP kinase の神経切断モデルでの発現変化を確認する事で術後の味覚低下の原因を同定する。

3. 研究の方法

我々は手術後の舌知覚障害は鼓索神経と三叉神経が一部合流している部分での神経伝達による変化だと考えている。そこで、顔面神経の神経枝である、鼓索神経が手術によって侵襲される事で、三叉神経支配の舌知覚に異常が出る事を確認するため、知覚異常をモノフィラメント圧痛計と2点間の識別能を調べるディスククリミネーター、電気知覚検査によって定量化した。

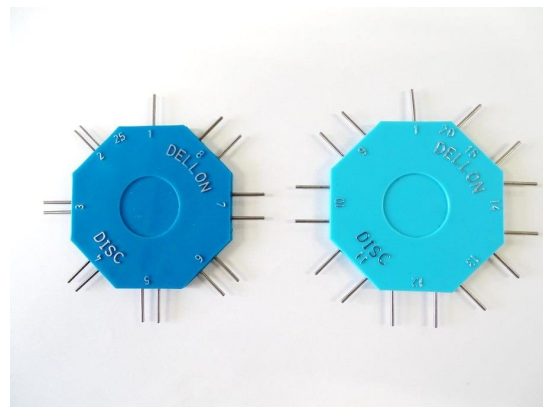
三叉神経は顔面の知覚神経として重要であり、三叉神経の障害によって起こる三叉神経痛は帯状疱疹後神経痛のように神経因性疼痛として難治性のものが多い。我々は鼓索神経切断後に起こる舌の知覚異常は三叉神経に由来すると考えており、鼓索神経切断モデルでの三叉神経節における神経栄養因子の変化とそれに伴うMAP kinase の変化について検討した。

4. 研究成果

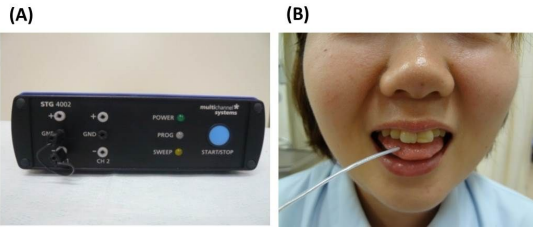
手術後2週間以内に、41例中21例(51.2%)に味覚症状、24例(58.5%)にしびれ症状を認

めた。いずれも術後2週間以内に症状が出現した。味覚症状、しびれの両方を認めた例が17例(41.5%)、味覚症状のみが4例(9.8%)、しびれのみが7例(17%)、どちらも認めなかった例が13例(31.7%)であった。味覚症状、しびれ症状の有無を経時的に追跡した。味覚症状の消失時期は、1年以内63.2%であった。一方しびれ症状の消失時期は1年以内91.3%であった。1年以内で比較すると、味覚症状と比較してしびれ症状が有意に改善する結果であった($p < 0.05$)。2点識別閾検査、電気知覚検査、電気知覚検査結果は、術前の健側群・患側群間ではすべての検査において有意差を認めなかった。一方、患側の術前群・術後群、術後の健側群・患側群間では、いずれの検討でも3種類すべてにおいて有意な閾値上昇を認めた。術後にしびれ症状を有した症例で、検査を施行できた症例に関しても、すべての検査で有意に閾値が上昇した。術後に有意な閾値上昇を認めた割合は、2点識別閾検査で8例(30.8%)、電気知覚検査で10例(38.5%)、電気味覚検査で16例(61.5%)であった。3か月以内のそれぞれの改善率は、2点識別閾検査で87.5%、電気知覚検査で57.1%、電気味覚検査で42.9%と、知覚検査と比較して味覚検査で改善率が低下する傾向にあった。

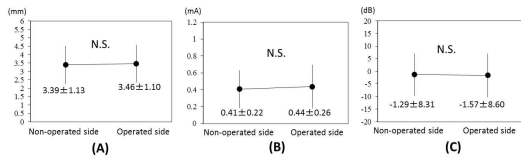
ラット鼓索神経切断モデルを作成し、三叉神経節での変化を測定した。鼓索神経切断後の三叉神経節ではATF3、TRPV1受容体、GFAP、p-p38、p-ERKの発現変化は認められず、鼓索神経切断による三叉神経節の変化はないと考えられた。膝神経節での温・冷覚、痛覚に関与するTRP受容体の発現変化と舌知覚鈍麻の関係について検討した。ナীবラット膝神経節では、全神経細胞の11.4%、11.8%、0.5%がそれぞれTRPV1、TRPA1、TRPM8受容体を発現していたが、鼓索神経切断により各受容体発現はそれぞれ4.4%、3.9%、0%まで低下した。



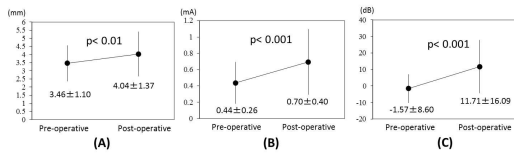
2点間の識別能を調べるディスククリミネーター。



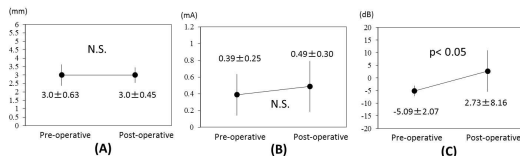
電気知覚検査装置。



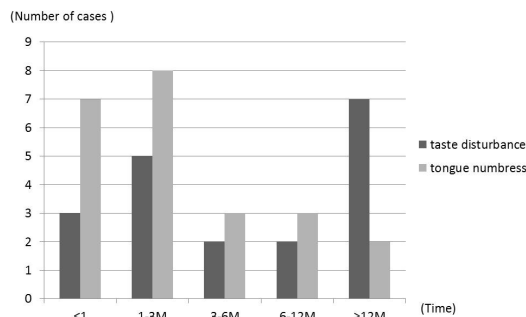
術前の2点識別検査、電気知覚検査装置、電気味覚検査では有意差は見られなかった。



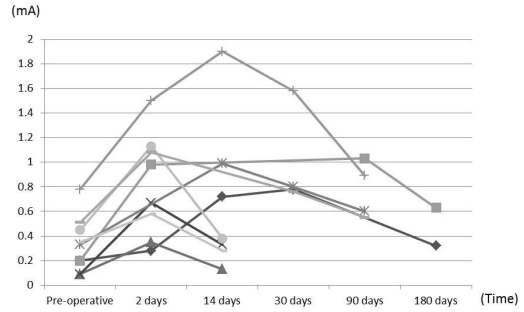
術後14日目の術前の2点識別検査、電気知覚検査装置、電気味覚検査。術側での有意な閾値上昇をみとめた。



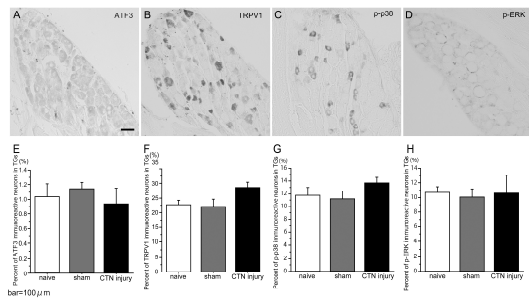
知覚異常のない症例での術前の2点識別検査、電気知覚検査装置、電気味覚検査。電気味覚検査のみ閾値上昇を認める。



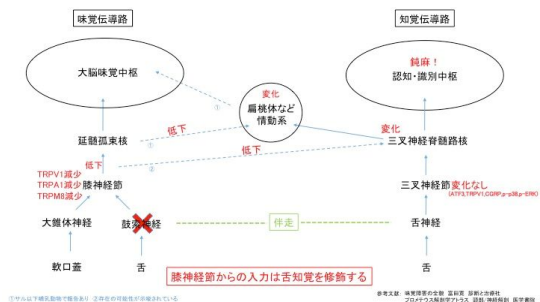
自覚症状の経時的変化。味覚障害に比べ知覚障害の方が自覚症状改善は早い。



電気知覚検査の経時的経過。術後に知覚異常が出現するが、自覚症状がなくなると検査値も正常に近づく。



ラット鼓索神経切断後の三叉神経節ではATF3、TRPV1受容体、GFAP、p-p38、p-ERKの発現変化は認められなかった。



鼓索神経切断と味覚異常、知覚異常のシエマ。

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1件)
 Maeda E, Katsura H, Nin T, Sakaguchi-Fukunaga A, Mishiro Y, Sakagami M. Change of somatosensory function of the tongue caused by chorda tympani nerve disorder after

stapes surgery. The Laryngoscope 査
読あり in press.

〔学会発表〕(計2件)

巽恵美子, 桂弘和, 都築建三, 任智美,
前田英美, 阪上雅史.

ラット鼓索神経切断モデルにおける膝
神経節での分子生物学的変化と舌知覚
鈍麻の関係について. 第117回日本耳
鼻咽喉科学会総会・学術講演会
2016.5.21 名古屋国際会議場(愛知県、
名古屋市)

前田英美, 桂弘和, 任智美, 坂口明子,
三代康雄, 阪上雅史

アブミ骨手術後の舌知覚・味覚閾値変化
と自覚症状の推移. 第25回耳科学会総
会・学術講演会 2015.10.9 長崎ブリック
ホール(長崎県、長崎市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

桂 弘和 (KATSURA, HIROKAZU)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号: 90533761

(4) 研究協力者

前田 英美 (MAEDA, EMI)

巽 恵美子 (TATUMI, EMIKO)