

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20354

研究課題名(和文) 発生学的アプローチによる口蓋筋機能の解明と臨床応用

研究課題名(英文) Elucidation and clinical application of the palatal muscle function by embryological approach

研究代表者

岸本 英明 (KISHIMOTO, Hideaki)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：10748271

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：口蓋裂術後に残存する鼻咽腔閉鎖機能不全の原因を解明するために、京都大学大学院医学研究科付属先天異常標本解析センターでの胚子胎児標本の研究と、実際の口蓋裂の手術の際における小口蓋神経の神経刺激を行うことで、口蓋形成手術に重要な口蓋帆挙筋の神経支配についての新たな知見を得た。これまで手術の際に意識されてこなかった小口蓋神経を可能な場合は、温存することが、口蓋裂手術後の言語成績に良い影響を与える可能性が示唆された。小口蓋神経の上流にあたる神経は顔面神経と思われるが、今回の研究では明らかにはなっておらず、今後の研究が待たれる。

研究成果の概要(英文)：We studied the samples of the embryo and fetus at Congenital Anomaly Research Center at Kyoto University and stimulated the lesser palatine nerve in palatoplasty in order to elucidate the cause of the velopharyngeal insufficiency which lasts after palatoplasty. As a result, we gained new knowledge about innervation of the levator veli palatini muscle which is important for the palatal surgery. It is suggested that preserving the lesser palatine nerve which has not been paid attention in palatoplasty may lead to improvement of speech result after palatoplasty. It is thought that the lesser palatine nerve derives from the facial nerve, but this study does not reveal. Therefore, additional work is needed.

研究分野：医歯薬学

キーワード：小口蓋神経 口蓋帆挙筋 口蓋裂

1. 研究開始当初の背景

本研究に関する国内・国外の研究動向及び位置づけ

口唇口蓋裂は顔面領域に生じる先天異常の一つであるが、日本は世界的にみても発症率が高い。口蓋裂の治療においては、正常言語獲得のために鼻咽腔閉鎖機能を獲得するために軟口蓋の筋肉を再建する必要がある。ところが、口蓋裂術後、嚥下時には問題ないが会話時に鼻咽腔機能不全が生じる症例が約 15%残存する。鼻咽腔閉鎖機能に重要な役割を果たす口蓋帆挙筋の支配神経については、咽頭神経叢支配説 (Cords, E. 1910) と、咽頭神経叢支配に加えて顔面神経も関与する多重神経支配説 (Sonobe, M. 1982) があり意見の一致をみていない。前者が有力だが、嚥下と会話における術後の鼻咽腔閉鎖機能の違いを説明できない。後者の説で、嚥下時は咽頭神経叢が優位に働き、会話時は顔面神経から分岐した小口蓋神経が優位に働くと考えれば、術後の嚥下時と会話時の機能の差に対する説明ができるが、屍体や動物の解剖結果からの推測にすぎず実証されていない。応募者らは、京都大学のヒト胚子胎児サンプルの標本を用い、発生過程における組織切片の観察と7テスラMRIや位相X線顕微鏡による形態学的研究を行っており、最近、口蓋帆挙筋が小口蓋神経によっても支配されていることを示唆する結果を得た。



(Kishimoto, H et al, Dev Dynam. 2015).

われわれのこれまでの研究成果を踏まえ

想に至った経緯：上に述べたように直近の研究で口蓋帆挙筋が小口蓋神経によっても支配されていることを示唆する結果を得たが、これは発生過程の一時期に小口蓋神経が口蓋帆挙筋にきわめて接して存在していることが示されただけで口蓋帆挙筋神経支配についての確証は未だ得られていない。本研究では対象とするヒト胚子胎児サンプルの日数、観察区域を拡大し、胎児期初期からの連続した画像解剖学的データを蓄積し、ヒト胚子胎児期の口蓋筋の神経支配の解明を行う。さらにこれまで口蓋裂手術時に注意が払われていなかった小口蓋神経が口蓋帆挙筋の運動に関わっているという仮説を実証するために、口蓋裂手術中に小口蓋神経を温存し、電気生理学的手法を用いて小口蓋神経が口蓋帆挙筋の運動に関わっている証明することを着想した。仮説が証明され小口蓋神経を手術中に温存することで、口蓋裂手術後の鼻咽腔閉鎖機能不全の残存率が減少し、手術成績の改善へとつながることが期待される。

2. 研究の目的

口蓋裂手術後、嚥下時には問題ないが会話時に鼻咽腔機能不全となる症例が約 15%残る。この原因は解明されていない。また鼻咽腔閉鎖機能にとって重要な口蓋帆挙筋の神経支配についても様々な論があり、意見の一致をみていない。

われわれは京都大学に所蔵されるヒト胎児サンプルを用い、組織切片の観察と7テスラMRIや位相X線顕微鏡による研究で口蓋帆挙筋が小口蓋神経によっても支配されることを示唆する所見を得た。本研究では胎児標本を用いた研究をさらに進め、この所見を裏付けるとともに、実際の口蓋裂手術時に電気生理学的臨床研究を行い、小口蓋神経の鼻咽腔閉鎖機能への関与を調査する。鼻咽腔閉鎖機能に関わる神経支配が解明できれば、

手術操作の工夫により、口蓋裂手術後の鼻咽腔閉鎖機能不全の残存率を下げる事が可能になり、患者のQOL向上につながる。

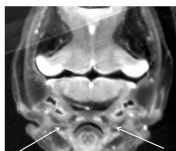
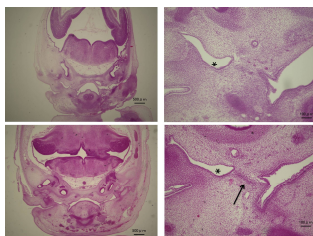
3. 研究の方法

京都大学大学院医学研究科附属先天異常標本解析センターに所蔵される京都コレクションと呼ばれる学術的にも価値の高いヒト胚子胎児サンプルの標本の組織切片の観察を行い、口蓋筋の一つである口蓋帆挙筋に着目し、発生の時期を探る。現在、胚子学においては、カーネギーステージ(以下CS)というステージングが一般的であるが、口蓋帆挙筋の発生時期がCSと関連付けられるかどうか調べる。その上で、神経支配についても調べる。さらに組織切片のなっていない胚子標本を高エネルギー加速器研究機構(つくば市)において撮像を行い、口蓋帆挙筋と周囲の組織とをセグメンテーションし3次元画像を構築し、立体的な位置関係の把握につとめる。

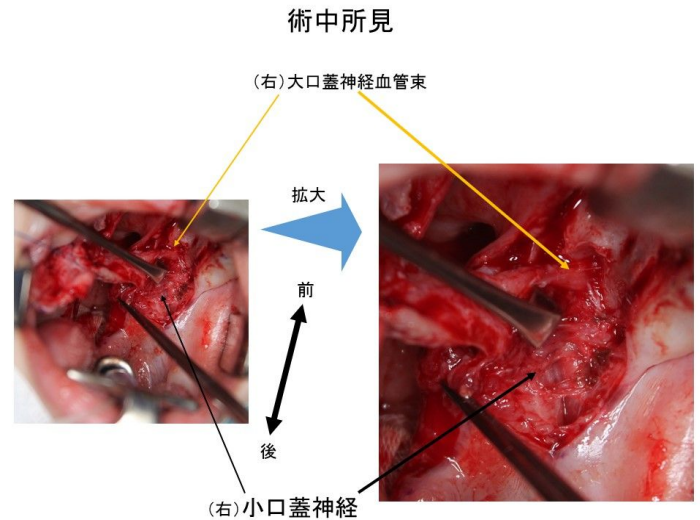
口蓋裂手術時において小口蓋神経を実際に同定し、神経刺激装置(NIMシステム3.0)などを用いて神経支配を明らかにすると同時に、口蓋帆挙筋だけでなく、残りの口蓋筋である口蓋帆張筋や口蓋咽頭筋などについても同様の研究を進める。

4. 研究成果

口蓋帆挙筋の発生時期が、胚子期のCS21であることを突き止めた。

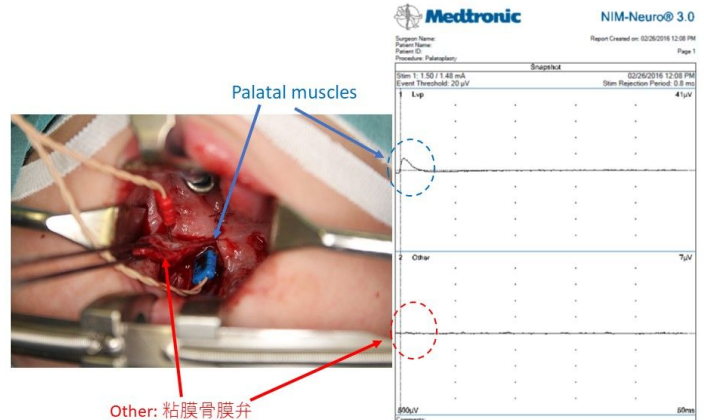


また、ヒトの口蓋裂の口蓋形成時に小口蓋神経の神経刺激を行ったところ、口蓋帆挙筋を含めた口蓋筋群の筋電図が、すべての症例ではないが、現在のところ約半数の症例で得られた。



機械器具(24) 知覚検査又は運動機能検査用器具
筋電計 (位置決定用神経探知刺激装置)

NIMシステム3.0



これまで注意の払われることのなかった小口蓋神経を口蓋形成時に温存することは、口蓋裂の術後の言語成績の向上につながる事が示唆された。言語成績の評価は、少なくとも術後4年は経過した5歳児の段階でなされるので、その時点で、結果をまとめて報告する予定である。ただし、小口蓋神経の上流にあたる神経については、顔面神経である可能性が高いと考えているが、この部分に関しては直接の証明が、本研究では出来ていないため、今後のさらなる研究が待たれる。

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)

Kishimoto H, Matsuura Y, Kawai K, Yamada S, Suzuki S, The Lesser Palatine Nerve Innervates the Levator Veli Palatini Muscle. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 4(9):e1044, 2016.

〔学会発表〕(計 3 件)

岸本英明, 松浦喜貴, 河合勝也, 鈴木茂彦
軟口蓋に対する小口蓋神経の関与についての考察 第40回口蓋裂学会 大阪 2016

岸本英明, 三河内章子, 竹内真理子, 松浦喜貴, 野田和男, 益岡弘, 河合勝也, 鈴木茂彦
当科における口蓋形成術後の言語成績について 第60回日本形成外科学会総会・学術集会 大阪 2017

Kishimoto H, Yamada S, Katsube M, Matsuura Y, Kawai K, Suzuki S
The importance of the lesser palatine nerve during palatoplasty 13th International Congress on Cleft Plate and Related Craniofacial Anomalies Chennai/India 2017

6. 研究組織

(1)研究代表者

岸本 英明 (KISHIMOTO, Hideaki)
京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 10748271

(2)研究分担者

無し

(3)連携研究者

無し

(4)研究協力者

鈴木 茂彦 (SUZUKI, Shigehiko)

河合 勝也 (KAWAI, Katsuya)

山田 重人 (YAMADA, Shigehito)

今井 宏彦 (IMAI, Hirohiko)

松田 哲也 (MATSUDA, Tetsuya)