

平成 21 年 5 月 15 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591984
 研究課題名（和文） ウイルス性顔面神経麻痺の病態解明と新たな治療法の開発に関する基礎的研究
 研究課題名（英文） Basic research for pathology and new therapy of HSV-induced facial nerve palsy
 研究代表者
 村上 信五 (MURAKAMI SHINGO)
 名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授
 研究者番号：80157750

研究成果の概要：

HGF を弱毒化した HSV ベクターで遺伝子導入することにより末梢神経再生を促進できることが判明した。しかし、ウイルス性顔面神経麻痺モデルマウスの神経再生は促進できなかった。しかし、フリーラジカルスカベンジャーにより、顔面神経麻痺の治療効果が期待できることが判明した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：HSV、HGF、フリーラジカル

1. 研究開始当初の背景

顔面神経麻痺は致命的疾患ではないが、顔が歪み表情を失うため、患者の精神的苦痛、社会生活におよぼす影響は大きい。重症例や早期治療を逸した症例では不完全治癒はもとより、神経の過誤再生による後遺症に一生涯、悩まされることが多い。

顔面神経麻痺の原因は多様であるが Bell 麻痺、Hunt 症候群等のように、急性に発症する末梢性顔面神経麻痺の大半はウイルスが原因と推測される。しかし、ウイルスが神経に感染し障害するメカニズムは十分には解明されていない。また、本来、知覚神経に親和性の強い HSV-1 や VZV が何故、運動神経で

ある顔面神経を障害するかについても未だに明らかにされていない。

ウイルスの神経障害のメカニズムと宿主のウイルス感染における免疫機構を解明することで、神経変性を防止しかつ過誤支配を生じない神経再生を誘導する新たな治療法の開発が可能になると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、顔面神経麻痺の病因として最も関与していると考えられるヘルペスウイルスの運動神経の障害メカニズムを解明し、効果的で副作用の少ない新たな治療法

を開発することである。すなわち、本研究では以下の項目につき検討する。

(1) 遺伝子操作を加え弱毒化した HSV-1 に種々の神経栄養因子を組み込み、ベクターとして導入し、神経再生効果を検討する。

(2) 感染・炎症疾患の治療薬として注目されているフリーラジカルのスカベンジャーであるエダラボン(ラジカット)の顔面神経麻痺に対する有効性を検討する。

3. 研究の方法

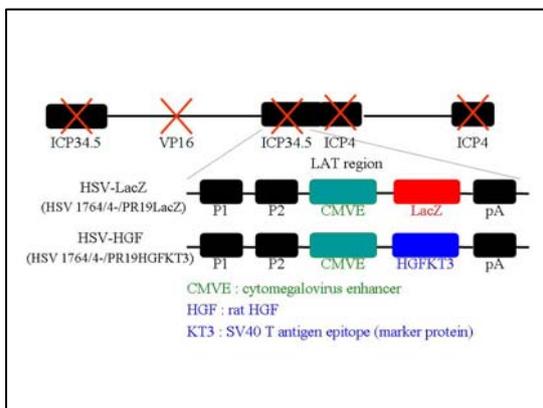
(1) 遺伝子操作を加え弱毒化した HSV-1 に種々の神経栄養因子を組み込み、ベクターとして導入し、神経再生効果を検討する。

(2) 感染・炎症疾患の治療薬として注目されているフリーラジカルスカベンジャー(エダラボン)の顔面神経麻痺に対する有効性を検討する。

4. 研究成果

(1) HSV ベクターによる神経栄養因子の導入 HGF は 1984 年に大阪大学で発見された肝切除後の再生を促す液性因子であるが、今までの研究により、in vivo で大脳皮質由来の神経細胞の軸索をのばすことがわかっている。また、in vitro では末梢神経引き抜き後の神経核細胞死の抑制や脊椎圧迫後の神経再生を促すことが報告されている。HGF は中枢神経系の神経保護、再生に作用すると考えられている液性因子である。

HSV-1 の ICP4、VP16、ICP34.5 をコードする遺伝子を変異させた増殖不能型 HSV ベクターを作成した。ベクターの潜伏関連転写領域(LAT 領域)に肝細胞増殖因子(HGF)を導入した(HSV-1 1764/4-/PR19HGFKT3 : 以下 HSV-HGF と省略する)。ベクターの構築図は下記の如くとなった。



顔面神経を圧迫挫滅したマウスを作成し、HSV-HGF を投与したところ、治癒が促進されたことにより、HGF は末梢神経の再生も促進することが証明された。

HSV-1 KOS 株を 4 週齢の Balb/c マウスの耳介に接種し、顔面神経麻痺モデルマウスを作成した。この麻痺モデルマウスは以前も報告したように、7 日後より麻痺を発症し、7 日程度で自然治癒することがわかっているモデルマウスである。

今回、接種前、接種時、麻痺発症時のいずれかにウイルスベクターを接種した。濃度を変えてウイルスベクターを接種したが、どの時期、濃度でも顔面神経麻痺の回復が促進されることはなかった。また、麻痺の発症率もかわらなかった。

(2) フリーラジカルスカベンジャーの効果 (1) と同様に HSV-1 KOS 株のウイルスをマウスに接種した。接種時(前投与群)もしくは接種 6 日後(後投与群)のマウスに対して、もしくは麻痺が発症する 6 日後のマウスにエダラボンを 10mg/kg 腹腔内に 3 日間連続して投与した。

下記の表の如き結果が得られた。

	前投与	後投与	投与無し	前投与無し
症例数	20	21	21	42
麻痺	10	14	11	25
脳炎	6	5	9	14
重度麻痺	1	2	1	3
軽度麻痺	3	7	1	8
平均発症日	7	6.14	6.18	6.16
罹患期間	3	3	5	3.36
死亡率(%)	30	23.8	42.9	33.3
麻痺(%)	50	66.7	52.4	59.5

①治療効果

エダラボンによる治療効果を検討するため、後投与群と投与なし群を比較した。

下記の表の如き結果が得られた。

結果をまとめると、後投与群は投与無し群(後投与無し群)に比して、

1. 脳炎を発症するマウスの頻度が少なかった。
2. 麻痺は軽度麻痺にとどまる症例が多かった。
3. 麻痺の罹患期間の短縮がみられた。

4. 死亡率が少なかった。

①-4の結果より、エダラボンはウイルス性顔面神経麻痺モデルマウスに対して治療効果があると考えられた。

	後投与	投与無し
症例数	21	21
麻痺	14	11
脳炎	5	9
重度麻痺	2	1
軽度麻痺	7	1
平均発症日	6.14	6.18
罹患期間	3	5
死亡率(%)	23.8	42.9
麻痺(%)	66.7	52.4

②顔面神経麻痺予防効果

エダラボンによる予防効果を検討するため、前投与群と前投与無し群(後投与群と投与なし群の合計)を比較した。

結果をまとめると、前投与群は前投与無し群に比して、

1. 麻痺の発症率が低下した。
2. 脳炎の頻度も低下した。
3. 麻痺症例のうち、重度に到る症例は少なかった。
4. 麻痺の発症日を遅らせることができた。

②-4の結果より、エダラボンのウイルス性顔面神経麻痺モデルマウスへの予防効果が認められた。

	前投与	前投与無し
症例数	20	42
麻痺	10	25
脳炎	6	14
重度麻痺	1	3
軽度麻痺	3	8
平均発症日	7	6.16
罹患期間	3	3.36
死亡率(%)	30	33.3
麻痺(%)	50	59.5

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3件)

①Hato N, Murakami S, Gyo K, Steroid and antiviral treatment for Bell's palsy, Lancet, 371(9627), 1818-1820, 2008年、査読無

②村上信五、聴神経腫瘍における Wait and Scan の適応とリスク、Otol Jpn, 18(2), 92-95, 2008、査読無

③村上信五、伊知地圭、耳科手術：どこまで危険部位に迫れるかー顔面神経麻痺ー、頭頸部外科、18、97-101、2008、査読無

〔学会発表〕(計1件)

①村上信五、顔面神経の臨床・研究に残された課題と日本顔面神経研究会の役割、第31回日本顔面神経研究会、2008年5月29日、東京

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村上 信五 (MURAKAMI SHINGO)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：80157750

(2) 研究分担者

濱島 有喜 (HAMAJIMA YUKI)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：30343403

中島 捷久 (NAKAJIMA KATUHISA)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：40012778

飛田 秀樹 (HIDA HIDEKI)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：00305525

(3) 連携研究者