

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2010

課題番号：19592075

研究課題名(和文) 顔面神経麻痺への顔面神経—舌下神経クロスリンク型神経移植術における神経科学的研究

研究課題名(英文) Neural network analysis after the “cross-link” surgery between facial nerve and hypoglossal nerve

研究代表者 橋川 和信 (HASHIKAWA KAZUNOBU)

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90403237

研究代表者の専門分野：形成外科学、マイクロサージェリー、神経科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・形成外科学

キーワード：再建外科学、末梢神経再建、顔面神経麻痺

## 1. 研究計画の概要

末梢神経の再生能力を利用し、顔面神経—舌下神経端端吻合および端側吻合術、神経付筋弁による動的再建術などにより、これまでベル麻痺やハント症候群を始めとする末梢性顔面神経麻痺に対して手術的な治療戦略を試みてきた。近年、大耳介神経や腓腹神経などの感覚神経を用いて顔面神経および舌下神経をバイパスする方法(クロスリンク手術)が臨床面で開発され、一定の成果を挙げ始めている。この手術法はこれまでの方法に比べ、手術操作による神経損傷のリスクが低く、殆ど傷害を残さないという点で画期的な方法である。また、100%の回復とは行かないまでも概ね良好な筋トーンスが得られたとの報告がある。ところが臨床上、経験的に効果のある神経伝達の線維乗り換え現象がいかなるメカニズムで起こるかについては殆ど解明されていなかった。このメカニズムを解明すべく、本研究課題では次のことを計画した。

- ①実験動物(ラット)を用いた顔面神経—舌下神経クロスリンク手術モデルの確立
- ②クロスリンクモデルにおける順行性トレーサー法を用いた神経回路解析
- ③クロスリンクモデルにおける逆行性トレーサー法を用いた神経回路解析

## 2. 研究の進捗状況

①実験動物には成体のラットを用いた。深麻酔下に仰臥位とし、下顎から頸部にかけての切開より舌下神経・顔面神経本幹にアプローチした。移植神経には伏在神経を用いた。顕微鏡下に移植神経を顔面神経および

舌下神経に端側縫合した。尚、この時、epineural window(神経上膜開窓)とした。モデル動物は適宜、②、③の研究に利用した。

②手術操作を行っていない実験動物に対し、穿頭術を行った後、舌下神経核にトレーサー物質(fluoro-ruby)を微量、注入した。約1週間の生存の後、脳組織切片および舌下神経束の凍結切片を作成し、顕微鏡下に解析を行った。

この結果、舌下神経束内を赤色に蛍光ラベルされた軸索が走行している様子が、single fiber resolutionで観察された。次にクロスリンクモデルラットに対し、術後1か月の時点で穿頭術を行い、顔面神経核にトレーサー物質(fluoro-ruby)を微量注入した。1週間の生存期間の後、顔面神経-移植神経-舌下神経を一塊に採取し、凍結切片を作成し、蛍光顕微鏡にて観察を行った。

これにより、顔面神経核より発生した軸索が移植神経を通り、舌下神経束へと侵入している事が明らかとなった。

③クロスリンクモデルラットに対し、術後2か月の時点で移植神経より遠位の舌下神経束および顔面神経束にそれぞれfluoro-emeraldとfluoro-rubyを注入し、1週間の生存期間の後、脳組織切片を作成し、蛍光顕微鏡下に観察を行った。

その結果、緑色に標識された舌下神経核神経細胞体に混じり、赤色および黄色に蛍光標識された細胞体が観察された。また、顔面神経核では赤色に蛍光標識された神経細胞体に混じり緑色に標識された神経細胞体が観察された。

これら一連の研究により、次のことが明らかとなった。

- 1) 順行性トレーサー法により舌下神経核より発生した軸索は移植神経を介して顔面神経束へと導入される。
- 2) 逆行性トレーサー解析により、顔面神経核より発生した軸索は舌下神経束へと導入される。
- 3) クロスリンクされた神経を介して神経縫合部では collateral sprouting が行われている。

### 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

当初の計画通り実験を遂行し、上述の研究成果を得た。

### 4. 今後の研究の推進方策

臨床所見上、多くの患者において手術成績は良好であり、一定以上の表情筋機能の再獲得が認められた。ところが、われわれがこれまで行った実験結果より、当初、仮説として掲げた舌下神経の軸索が顔面神経束へと導かれることが明らかとなったが、顔面神経線維も舌下神経束へと導かれており、補強したい神経束からの神経軸索の流出も示唆された。また、臨床面では異常共同運動の改善も認めた。これらの知見は当初の仮説から逸脱しており、更なる実験を重ねたうえでクロスリンク型神経移植術の神経科学的意義を異なる角度から考察する必要がある。今後は以下の点について検討を加える予定である：

- ①クロスリンク手術後の軸索進展様式の定性的・定量的解明
- ②クロスリンク手術後の顔面神経核および大脳皮質運動野でのアポトーシスの評価
- ③クロスリンク手術後の顔面神経核および大脳皮質運動野での再生軸索マーカーの発現解析
- ④クロスリンク手術後の神経筋接合部の再構築の検討

### 5. 代表的な研究成果

(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4件)

- ① Hashikawa K, Sakakibara S, Ishida Y. Facial-Hypoglossal Nerve Cross-Link Surgery for Involuntary Eye Closure with Tongue Movement as a Sequela of Hunts Syndrome: A case Report. Facial Nerve Research. 2010;29:93-6 (査読有)
- ② Sakakibara S, Hashikawa K, Ishida Y. Neural circuit analysis with neural tracer on rat model of cross-link

nerve grafting between facial and hypoglossal nerve. Facial Nerve Research. 2009;28:48-50 (査読有)

- ③ 橋川和信, 田原真也. 顔面-舌下神経クロスリンク型神経移植術～顔面神経麻痺に対するSurgical rehabilitationの新展開. 医学のあゆみ. 2009;228:928-929 (査読有)
- ④ 榎原俊介, 橋川和信, 石田泰久, 永田育子, 大守誠, 寺師浩人, 田原真也. 順行性トレーサー法による舌下神経染色法. 日本マイクロ会誌. 2008;21:28-32 (査読有)

[学会発表] (計4件)

- ① 榎原俊介, 神経トレーサー法による新しい再生神経ネットワークの解析, 第18回日本形成外科学会基礎学術集会, 2009年10月1-2日, 東京
- ② 橋川和信, 舌と眼瞼の異常共同運動が顔面神経-舌下神経クロスリンク手術により軽快した顔面神経不全麻痺症例の経験, 第32回日本顔面神経研究会, 2009年6月4-5日, 淡路
- ③ 橋川和信, 顔面神経麻痺に対するsurgical and post-surgical rehabilitation～顔面-舌下神経クロスリンク手術～, 第52回日本形成外科学会総会・学術集会, 2009年4月22-24日, 横浜
- ④ 榎原俊介, 顔面-舌下神経 cross-link型神経移植での順行性トレーサー法による解析, 第51回日本形成外科学会総会・学術集会, 2008年4月9-11日, 名古屋

[図書] (計2件)

- ① 橋川和信, 田原真也. 前腕皮弁. 形成外科診療プラクティス 皮弁外科・マイクロサージャリーの実際 挙上～血管吻合の基本から美容的観点を含めて. 東京:文光堂;2010. pp. 69-73
- ② 橋川和信, 寺師浩人, 田原真也. 遊離皮弁と局所皮弁による顔面再建 - Step-Surgery Conceptに基づく顔面全層欠損の再建 -. 田原真也, 編. 形成外科ADVANCEシリーズII-6 各種局所皮弁による顔面の再建: 最近の進歩, 第2版. 東京:克誠堂出版;2009. pp. 108-17

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

[その他]

該当なし