

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 9 月 10 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462740

研究課題名(和文) 島状側頭筋移行術を用いた顔面神経麻痺再建術における神経可塑性と神経再支配機序

研究課題名(英文) neuroplasticity and regeneration in rat temporal myoplasty model

研究代表者

松田 健 (Matsuda, Ken)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：50423166

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：顔面神経麻痺に対する動的再建術である、島状側頭筋移行術を想定したラットモデルの確立・ならびにそれを用いた顔面表情筋と側頭筋との間に形成される可塑性やその神経再生過程におけるメカニズムの解明を行った。過去に報告のない動物モデルを用いるため、モデル作成の確立に時間を要したため、当該研究期間中に可塑性獲得のメカニズムを明らかにし、論文作成・投稿を行うには至らなかったが、未知であったラット側頭筋の解剖ならびに栄養血管・支配神経における新たな知見を得ることで、今後の側頭筋を用いた動物モデルの作成・ならびにそれを用いた研究に役立てることができると思われた。

研究成果の概要(英文)：Using a rat temporal myoplasty model, we investigated neuroplasticity and regeneration mechanism between temporal muscle and facial muscles. Although we were not able to elucidate its detailed mechanism, we have novel knowledge and information about the anatomy of rat temporal muscle and its neurovascular system which could be useful for future animal model study which is related to the treatments for facial paralysis.

研究分野：形成外科学

キーワード：顔面神経麻痺 末梢神経再生 側頭筋

1. 研究開始当初の背景

顔面神経麻痺の動的再建術として、遊離血管柄つき薄筋/広背筋移植術(Harii K et al. Plast Reconstr Surg. 1976;57(2):133-43.) (Harii K et al. Plast Reconstr Surg. 1998;102:941-51)は良好な結果が得られる一方で、高度な手術手技が要求されることに加え、移植筋の収縮が得られるまでに長期間を要することや、高齢者では回復が得られにくいことなど、広く一般的に用いられるには問題点も存在している。一方で主に高齢者に対し側頭筋の頭側部を翻転、筋膜を介して口角へ移行する側頭筋移行術(Rubin法) (Rubin LR et al. Plast Reconstr Surg. 1984;77(1):41-9)も従来より用いられてきた(図1)。遊離筋肉移植術と異なり、術後早期から顔面の動きが得られることや、術式が簡便であることなどの長所がある一方で、側頭部の陥凹や頬骨部の膨隆が目立つことなど、必ずしも良好な成績が確実に得られるものではない。

新しい側頭筋移行術式として2000年にLabbeにより発表されたlengthening temporalis myoplasty法(Labbe D et al. Plast Reconstr Surg. 2000;105:1289-97.)は側頭筋全体を血流並びに支配神経を保ったまま、翻転することなく順行性に下方鼻唇溝部まで移動させることで口角部の動きを得るもの(図2)であり、Rubin法とは異なり、移行された側頭筋が頬骨弓下を通過するために頬骨部の膨隆が目立たず、口角部の動きの方向もより生理的で自然な動きが可能となるなど、多くの利点を有している。側頭筋は三叉神経運動枝により支配されるため、移行された側頭筋を動かすためには「咬む」動作が必要であり、健側と同期した自然な動きは得られにくいとされているが、Labbe法での再建後は「咬む」動作を意識しなくても健側と同期した自然な口角運動が可能となったり(Garmi et al. Ann Chir Plast Esthet. 2013;58:271-6)、術後長期経過した若年例などでは口角部のみならず眼瞼周囲の動きまで改善する場合があります、Rubin法による再建では得られない効果、つまり移行されることで側頭筋が解剖学的位置のみならず機能的にも顔面表情筋へと「組み込まれる」現象が起こり得る。

これらの現象は本術式により誘導される、中枢レベルでの神経可塑性(neuroplasticity)や、移行された側頭筋からの顔面表情筋への再支配(neurotization)の存在を示唆しており、これはLabbe法においては移行された側頭筋の筋体が皮下ではなく顔面表情筋に近い深部を通過し、より広範囲で顔面表情筋に接することにより得られる効果であるとの仮説を立てるに至った。本研究では移行された側頭筋が周囲の顔面表情筋へと与える効果と共に顔面神経核からの移行側頭筋への再支配を明らかにし、移行側頭筋を介したneurotizationや中枢レベ

ルのneuroplasticityを最大限利用する新たなコンセプトの確立、さらに移行側頭筋の対側顔面神経による積極的な再支配を構築する新たな術式の開発につながる知見を得ることを目標とした。

2. 研究の目的

顔面神経麻痺に対する島状側頭筋移行術(Labbe法)は従来の側頭筋移行術(Rubin法)に比べ、側頭部の陥凹や頬部の膨隆が少なく、口角の動きの方向がより生理的であるなど、利点が多い。更に、注目すべきは移行側頭筋が皮下でなく顔面表情筋に接して顔面の深部を通過するため、側頭筋からの顔面表情筋への神経再支配(neurotization)や顔面神経核からの側頭筋への可塑的支配(neuroplasticity)が起こっている可能性がある。本研究はラットモデルで島状側頭筋移行術における神経再支配、神経可塑性の機序を明らかにし、移行筋を介した神経再支配や神経可塑性を最大限利用する動的再建術の新しいコンセプトの確立、さらには移行筋を健側の顔面神経で再支配する、新たな顔面神経再建麻痺の動的再建術式の確立を目指すものである。

3. 研究の方法

ラット顔面神経を用いたモデルを使用する。

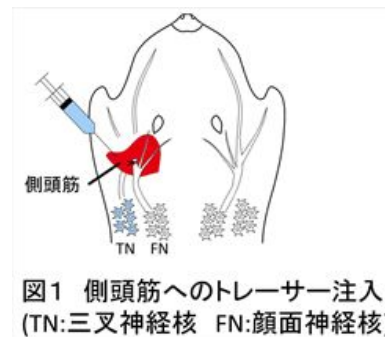


図1 側頭筋へのトレーサー注入 (TN:三叉神経核 FN:顔面神経核)

はじめに顔面神経を結紮離断し、その際に側頭筋内に神経トレーサーblueを注入し、三叉神経運

動核をラベルしておく。6週間後に側頭筋移行術を行う。側頭筋移行の方法はa.頭側を頭蓋骨より剥離・翻転して固定(Rubin法モデル)、b.側頭筋全体を島状に挙上、下顎骨筋突起を離断して筋体ごと咬筋下の層で大きく頬部まで移行して固定(Labbe法モデル)の2群で行う。術後の口髭の動きを顔面神経類筋枝回復の目安とする。12週後、全身麻酔

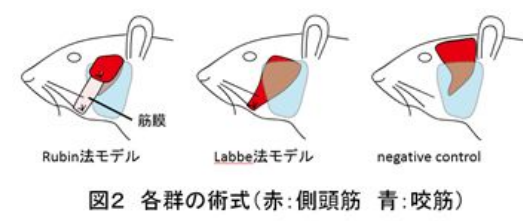


図2 各群の術式(赤:側頭筋 青:咬筋)

下に移行した側頭筋を刺激し、whisker pad(顔面神経支配)でのaction potentialを測定する。その後顔面神経類筋枝にdiamidino yellowを注入、灌流固定を行い、

三叉神経運動核、顔面神経核を観察する。これらで得られた結果をもとに、さらに対側からの顔面交差神経移植の末端を移行側頭筋内に埋め込んだモデルで同様の検討を行い、その効果を検証する。

4. 研究成果

研究計画に沿ってラット側頭部解剖の調査、予備実験、ならびに側頭筋移行術モデルの作成を行った。過去に全く報告のないモデルの作成を試みたため、その安定した作成が思うように進まず、多くの時間を要した。側頭筋の電気生理学的評価を行うための機器の整備ならびにその使用法、データ採取法の検討、試行も行い、これらに関して少量のデータを得たものの、側頭筋移行術モデルについての定性・定量的な評価・解析を行うまでには至らず、最終年度までに当研究課題の当初予定していたところまでの実験結果を学術論文にまとめるには至らなかった。しかし、今後の関連領域の研究に役立つと思われるラットモデルでの側頭筋の解剖やその栄養血管・支配神経に関する知見を得ることができた。側頭筋移行術を想定したラット側頭筋の詳細な解剖を記載した文献は見当たらず、今後の研究に生かし得るものと考えている。実際の臨床において島状側頭筋移行術の有用性はすでに確立されたものとなっているが、その詳細なメカニズムにはいまだ不明な点が多い。動物モデルを用いた評価法に関しては改善の余地はあるが、ラットでは評価を行う側頭筋が非常に小さいというところが問題となっているため、将来的にはより大きな動物を用いたモデル作成が有用とも考えられた。

一方で研究機関を通じて関連領域・分野の研究者との意見交換、最新の知見の情報収集を目的に関連学会に参加、得られたラット側頭筋の解剖に関する preliminary な知見を含んだ、顔面神経麻痺の治療やマイクロサージャリー領域関連の学会発表・論文執筆を行った。

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)

松田 健、松代直樹
眼瞼周囲の病的共同運動に対する手術治療戦略
Facial Nerve Research Japan 36(1): 2016

Matsuda K, Kakibuchi M, Sotsuka Y, Kubo T, Shibata M, Hosokawa K. End-to-side "loop" graft for total facial nerve reconstruction: Over 10 years experience. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 68(8):1054-63, 2015.
DOI: 10.1016/j.bjps.2015.04.005

Matsuda K, Kubo T, Fukai M, Kikuchi M, Hikasa H, Nakajima Y, Tomita K, Shibata M, Hosokawa K. Free perivascular tissue flap transfer. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 68(7):973-8, 2015
DOI: 10.1016/j.bjps.2015.03.005

〔学会発表〕(計 6 件)

顔面神経麻痺に対する形成外科的治療
松田 健
第9回日本整容脳神経外科研究会 2016
眼瞼周囲の病的共同運動に対する形成外科的治療戦略 松田 健
第39回日本顔面神経学会 2016
Dynamic / Static Reconstructions for Various Type of Facial Paralysis
Ken Matsuda
7th International Congress of the World Federation of Skull Base Societies 2016
Free perivascular tissue flap for small soft tissue defects
Ken Matsuda
5th World Congress of the Wound Union of Wound Healing Societies 2016
End-to-Side "Loop Graft" for Facial Nerve Reconstruction- Over 10 years experience. Ken Matsuda
9th Congress of World Society for Reconstructive Microsurgery 2017
Surgical treatment for synkinesis around the orbital region.
Ken Matsuda
The 13th International Facial Nerve Symposium 2017

〔図書〕(計 1 件)

神経縫合法
末梢神経の解剖 / 末梢神経損傷と評価 / 治療法の選択 / 神経縫合法の種類 / 縫合の準備と縫合法の選択 松田 健
形成外科治療手技全書 I 形成外科の基本手技 1 p215-221.
波利井清紀 野崎幹弘 監修 平林慎一 川上重彦 総編集 鈴木茂彦 貴志和生 編 克誠堂出版 2016.
ISBN978-4-7719-0457-6

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
新潟大学形成外科
<http://www.med.niigata-u.ac.jp/prs/site/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松田 健 (MATSUDA, Ken)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：5 0 4 2 3 1 6 6

(2) 研究分担者

柴田 実 (SHIBATA, Minoru)
新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員
研究者番号：5 0 1 9 6 4 3 2

垣淵 正男 (KAKIBUCHI, Masao)
兵庫医科大学医学部・教授
研究者番号：5 0 2 5 2 6 6 4

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()