

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591886

研究課題名（和文） ウイルス性顔面神経麻痺の重症化メカニズム解明と後遺症を残さない治療法の開発

研究課題名（英文） Novel treatment for facial nerve palsy by HSV neuritis
Understanding its mechanism

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（和文）：

肝細胞増殖因子(HGF)が中枢神経の回復を促進することが報告されているが、末梢神経に対する作用は不明である。顔面神経圧挫モデルマウスを用い、非増殖型単純ヘルペスウイルスベクターを用いてHGFを遺伝子導入したところ、顔面神経の麻痺回復が促進された。臨床的、電気生理学的、組織学的に麻痺の回復を示すとともに、免疫染色により神経内に遺伝子導入細胞が認められたことを示した。

また、Bell麻痺患者の中に、糖尿病との合併がしばしば認められる。ストレプトゾトシンにより膵島を破壊した糖尿病モデルマウスにHSV-1を外耳に感染させたところ、STZ非投与のマウスに比べて顔面神経麻痺の罹患頻度、麻痺の程度、死亡率が上昇した。また、電気生理学的に、組織学的にもSTZ非投与のマウスに比べて、神経変性の程度が悪化していた。糖尿病の状態にすることにより、HSVによる顔面神経麻痺の状態が悪化することが認められた。

研究成果の概要（英文）：

Hepatocyte growth factor (HGF) has been reported to accelerate recovery in central nerve system, but its function in peripheral nerve system is unclear. We transfected HGF using replication-defective herpes simplex virus vector into crushed facial nerve. Recovery from facial nerve palsy was accelerated clinically, electrophysiologically, and pathologically. Transfected cells were detected using immunohistochemical staining.

Close relationship between HSV and sudden deafness or vestibular neuritis has been reported. We inject HSV-1 or HSV-2 into tympanic cavity of mice. Vertigo and hearing loss was observed in those mice. HSV-infected, apoptotic cells were found in stria vascularis; however, apoptotic cells found around Corti's organ was not infected with HSV. Apoptosis induction after HSV infection differed according cell types.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
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：耳鼻咽喉科学

キーワード：耳科学

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

近年、顔面神経麻痺の治療成績はステロイド剤や抗ウイルス剤などの薬物治療の進歩により飛躍的に向上している。しかし、Bell 麻痺や Hunt 症候群の重症例や糖尿病や妊娠、

高血圧などの合併例では不完全治癒に留まり、ワニの涙や共同運動などの後遺症を残す症例が少なからず存在する。本研究は、顔面神経麻痺の病因として最も関与の深いウイルス性顔面神経麻痺における神経障害の重症化メカニズムを解明し、効果的で後遺症を残さない新たな治療法の開発を目的にしている。

3. 研究の方法

本研究では申請者らがこれまでに作成してきた単純ヘルペスウイルスや糖尿病による顔面神経麻痺モデルを用いて、電子顕微鏡や免疫組織学的に神経障害の程度を、また、種々の蛋白や遺伝子の mRNA 発現プロファイルを経時的にマイクロアレイにて解析し神経障害と神経再生のメカニズムの分子機構が解明する。さらに、近年開発され、神経障害の治療として期待されている種々の薬剤や嗅粘膜組織幹細胞や肝細胞増殖因子 (HGF) を用いた新たな遺伝子治療の可能性を検討する。

4. 研究成果

顔面神経圧挫モデルマウスを用い、挫滅部位に肝細胞増殖因子 (HGF) を HSV ベクターで遺伝子導入し、障害された顔面神経の麻痺回

復を促進させた。臨床的、電気生理学的、組織学的に麻痺の回復を示すとともに、免疫染色により神経内に遺伝子導入細胞が認められたことを示した。

(Esaki S. et al: Gene Therapy, 2011)

ストレプトゾトシンにより膵島を破壊した糖尿病モデルマウスにHSV-1を外耳に感染させたところ、STZ非投与のマウスに比べて顔面神経麻痺の罹患頻度、麻痺の程度、死亡率が上昇した。また、電気生理学的に、組織学的にもSTZ非投与のマウスに比べて、神経変性の程度が悪化していた。糖尿病の状態にすることにより、HSVによる顔面神経麻痺の状態が悪化することが認められた (Esaki S. et al: Otol Neurotol, 2012)。

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)

- ① 村上信五, 勝見さち代: 乳幼児の顔面神経麻痺にステロイド薬や手術は必要か?. JOHNS28(3)372-375, 2012. 査読有
- ② 村上信五, 江崎伸一, 勝見さち代: 顔面神経鞘腫のマゼメント側頭骨内顔面神経鞘腫のマゼメント. Facial Nerve Research29: 5-7, 2010. 査読有

- ③ 村上信五, 勝見さち代: 顔面神経麻痺の観血的治療. ENTONI111:54-66, 2010. 査読有

[学会発表] (計3件)

- ① 村上信五: 経中頭蓋窩・聴神経腫瘍摘出術における前庭神経の機能保存. 第20回日本聴神経腫瘍研究会. 平成23年6月4日. 東京
- ② 村上信五: 癒着性中耳炎の手術に対する工夫. 第20回日本頭頸部外科学会. 平成22年1月28日. 東京
- ③ 村上信五, 勝見さち代, 江崎伸一, 山野耕嗣: NIMレスポンスによる減価術・術中顔面神経刺激の有用性と意義. 第33回日本顔面神経研究会. 平成22年5月27日. 福岡

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・講師
研究者番号: 30343403

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