

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462807

研究課題名(和文) 端側型神経移植による顔面神経再生様式の解析

研究課題名(英文) Analysis of facial nerve regeneration in end-to-side neurorrhaphy

研究代表者

垣淵 正男 (Kakibuchi, Masao)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：50252664

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)：家兔に作成した顔面神経欠損に対して、端々および端側型神経移植による再建術を行ない、機能回復が得られることを確認した。HE染色、トルイジンブルー染色などによって、機能回復後に採取した神経内の再生軸索の形態および数量の観察、表情筋の形態および乾燥重量、逆行性トレーザーを用いた二重標識を、端々縫合による移植群および端側縫合部における神経上膜および神経周膜の処理の違いなどによる移植群神経移植群で比較し、端側縫合による神経移植が端々縫合と同等の神経再生を得られることを確認した。
臨床例においても端側神経縫合を用いた顔面神経再建術において良好な機能回復が得られることを確認した。

研究成果の概要(英文)：In 10 rabbits, four branches of facial nerve were experimentally sectioned and reconstructed with cable grafts and end-to-side nerve graft with epineural suture and partial neurectomy. Morphological investigation showed that regenerating axons of the facial nerve trunk regenerate into each distal branches.

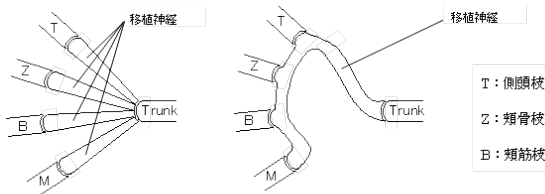
The technique was applied in 3 patients and satisfactory functional recovery was obtained.

研究分野：形成外科

キーワード：顔面神経 神経移植 端側神経縫合 facial nerve nerve graft end-to-side neurorrhaphy

1. 研究開始当初の背景

神経移植術は四肢の運動および知覚神経の障害や中枢性麻痺または末梢性神経欠損による顔面神経麻痺の重要な治療方法のひとつであり、従来は神経の端々縫合を前提とした再建術式が行なわれてきた。臨床例における端側神経縫合による顔面神経再建は 20 世紀初頭に既に副神経を用いた報告があるが、(Kenedy R. Phil Trans R Soc Lond [Biol] 1901)その後は進展を見なかった。1990 年代にその有用性が再認識され、主に rat を用いた基礎的な実験に続いて、臨床例においても端側縫合を用いた手術(May M et al. Head Neck Surg 1991; 104: 818-25.)や神経移植術(Viterbo F et al. Plast Reconstr Surg 1994; 94: 1038-47.)が盛んに報告されるようになった。そのような状況下で、我々は、移植神経への端側縫合を利用した顔面神経再建術を世界に先駆けて成功させた。(Kakibuchi et al. Ann. Plast. Surg. 2004)



図：従来型の神経移植（左）と端側型神経移植（右）

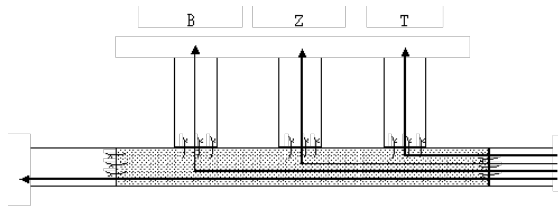
さらに、最近までに多数の分枝の欠損に対して、移植神経の配置を従来のように複数の移植神経を束ねる方法に代えて、移植神経に対する端側型神経縫合を用いた半円型の神経移植法を行うことによって、より効率的な神経再生が期待できることが見出された。(Kakibuchi, et al. Facial Nerve Research 2010)

一方、臨床応用が先行したこの端側型神経移植における神経再生を、ラットをもちいて解析した結果、端々縫合同様の軸索再生が得られ、(Matsuda K, Kakibuchi M, et al. J Reconstr Microsurg. 2005)、また、より臨床に近い多数枝の再建においても同様の結果が得られた。(Matsuda K, Kakibuchi M, et al. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2008) この端側型の神経移植法の可能性を探るために、その神経再生機序および臨床における有用性を詳細に検討することが必要と考えた。

2. 研究の目的

まず、家兎を用いた基礎実験において、(1) 端側型の神経移植による再生軸索からの分岐 (collateral sprouting) の存在を検証する。(2) collateral sprouting の存在が確認されれば、移植神経内における collateral sprouting の部位：端側縫合部位から分岐するのか、より近位部から分岐するのかなどを検討する。(3) collateral sprouting の存在

が確認されなければ、下図のモデルで検討を進める。



(4) 再生軸索の神経支配による機能回復の評価、特に collateral sprouting の結果として一時的に起こる二重支配の証明とその消退の経過、(5) 再生軸索の各分枝への分配の割合、(6) 端側縫合部における神経上膜および神経周膜の処理の違いによる軸索の再生効率の違いを検討する。次に、臨床例では、耳下腺悪性腫瘍などの顔面神経多数枝欠損例を対象として、大耳介神経、腓骨神経などを用いた端側縫合型神経移植を行ない、(1) 手術操作の難易度 (2) 機能回復までの期間 (3) 機能回復後の評価などについて従来型の神経移植による再建術式と比較する。

3. 研究の方法

(1) 実験モデルの確立

家兎に作成した顔面神経欠損に対して、端々および端側型神経移植による再建術を行ない、機能回復が得られること及びそれに要する期間 (6 ~ 10 週程度と予測される) を確認する。

(2) 組織学的検討

HE 染色、トルイジンブルー染色などによって、機能回復後に採取した神経内の再生軸索の形態および数量を観察する。表情筋の形態および乾燥重量も検討し、端々縫合による移植群および端側縫合部における神経上膜および神経周膜の処理の違いなどによる数種類の端側縫合による移植群神経移植群の違いを比較する。

また、逆行性トレーザーとして Fast Blue と Diamidino Yellow の 2 種類の蛍光色素を用いた二重標識法によって、再生軸索の分岐を検証する。走査電子顕微鏡による観察によって、端側型の神経移植による再生軸索からの分岐 (collateral sprouting) の存在の確認を試み、それが端側縫合を行なった部位またはその近傍であるのか、より近位部であるのかを検索する。

さらに、再生軸索の各分枝への分配の割合を観察する。

(3) 電気生理学的検討

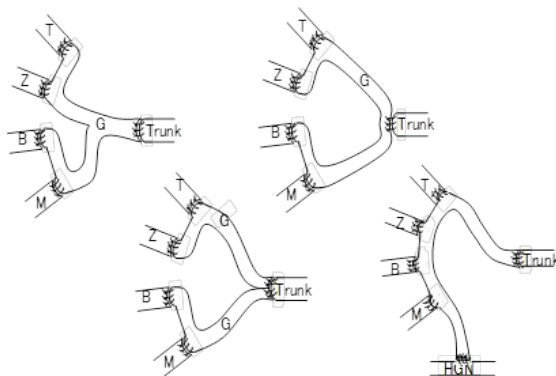
各群における神経伝導速度、筋電図所見を比較検討し、collateral sprouting の有無を一時的に起こる表情筋の二重支配を指標に確認または否定し、確認されればその消退の経過を観察する。

(4) 機能評価

各群の表情筋運動をビデオ撮影し、顔面に設けた基準点間の距離の変化によって数値化して評価する。

(5) 臨床応用

耳下腺悪性腫瘍などの顔面神経多数枝欠損例を対象として大耳介神経、腓骨神経などを用いた端々および端側縫合型神経移植（基礎実験から最良とされた方法）を行なう。端側型の神経移植は、下図のようなバリエーションを試みる。



G: 移植神経 T: 側頭枝 Z: 頬骨枝 B: 頬筋枝 M: 下顎縁枝 HGN: 舌下神経

4. 研究成果

(1) 実験モデルの確立

家兔 10 羽に作成した顔面神経欠損に対して、端々および端側型神経移植による再建術を行ない、8 週間程度で機能回復が得られることを確認した。

(2) 組織学的検討

HE 染色、トルイジンブルー染色などによって、機能回復後に採取した神経内の再生軸索の形態および数量、表情筋の形態および乾燥重量、逆行性トレーザーとして Fast Blue と Diamidino Yellow の 2 種類の蛍光色素を用いた二重標識法による再生軸索の分岐を、端々縫合による移植群および端側縫合部における神経上膜および神経周膜の処理の違いなどによる数種類の端側縫合による移植群神経移植群で比較し、端側神経縫合が端々神経縫合同等の神経再生能を有することを確認した。

(3) 電気生理学的検討

各群における神経伝導速度、筋電図所見を比較検討し、collateral sprouting の存在を一時的に起こる表情筋の二重支配を指標に確認した。

(4) 機能評価

各群の表情筋運動をビデオ撮影し、顔面に設けた基準点間の距離の変化によって数値化して評価し、端側神経縫合が端々神経縫合同等の神経再生能を有することを確認した。

(5) 臨床応用

耳下腺悪性腫瘍切除後の顔面神経欠損例 3 例において大耳介神経、腓骨神経などを用いた端々および端側縫合型神経移植を行ない、良好な機能回復が得られたことより、端側縫合による神経移植が端々縫合同等の神経再生を得られることを確認した。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

垣淵正男: 顔面神経再建の臨床と基礎、第 24 回日本形成外科学会基礎学術集会、2015 年 10 月 8-9 日、岩手県民会館(岩手県、盛岡市)〔図書〕(計 0 件)

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

垣淵正男 (KAKIBUCHI, Masao)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：50252664

(2) 研究分担者

西本聡 (NISHIMOTO, So)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：30281124

河合建一郎 (KAWAI, Kenichiro)
兵庫医科大学・医学部・准教授
研究者番号：80423177

曾束洋平 (SOTSUKA, Yohei)
兵庫医科大学・医学部・助教
研究者番号：40437413