

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08413

研究課題名(和文)末梢性顔面神経麻痺の難治化におけるプロスタグランジン類の役割の解明

研究課題名(英文) Analysis of the role of prostaglandin in the refractory peripheral facial paralysis

研究代表者

亀井 大輔 (Kamei, Daisuke)

昭和大学・薬学部・准教授

研究者番号：80515651

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：難治化した末梢性顔面神経麻痺には効果的な治療法が確立されていない。本研究は、顔面神経損傷部位での生理活性脂質プロスタグランジン類に着目し、本疾患に対し新たな治療法の基盤の確立を目指した。マウス末梢性顔面神経麻痺モデルを用いた薬理的な解析の結果、顔面神経の損傷部位におけるプロスタグランジンF2_αの過剰産生が、麻痺の治療抵抗因子として寄与していることが明らかになった。本研究により、プロスタグランジンF2_αの阻害が、末梢性顔面神経麻痺の新たな治療法として有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

末梢性顔面神経麻痺は、脳神経麻痺の中で最も頻度の高い疾患であり、難治症例に対する治療法は確立されていない。本研究では、顔面神経麻痺の回復過程において、生理活性脂質PGF2_αが麻痺の治療抵抗因子として寄与していることを明らかにした。本研究結果は、末梢性顔面神経麻痺の難治化に対して、PGF2_α阻害に着目した治療戦略が有効である可能性を示唆しており、学術的・社会的にも意義のある新しい知見であった。

研究成果の概要(英文)：An effective therapy is not established for aggravation of the peripheral facial nerve palsy.

In this study, we examined the in vivo role of prostaglandin in the facial nerve regeneration using a mouse model of facial nerve crush injury. In vivo studies showed that contribution of prostaglandin F2_α (PGF2_α) was found in the process of regeneration of facial nerve after crush injury. This study suggested that inhibition of PGF2_α was useful as a new therapy for peripheral facial nerve palsy.

研究分野：薬理学

キーワード：顔面神経麻痺 プロスタグランジン

1. 研究開始当初の背景

末梢性顔面神経麻痺は脳神経麻痺の中で最も頻度の高い疾患であり、難治化した際は、顔面表情筋の運動障害などの非対称な顔貌が生涯にわたり後遺症として残るため、患者への苦痛が大きい疾患である。本疾患の病因は、潜伏感染していたヘルペスウイルスや水痘疱疹ウイルスの再活性化に起因した顔面神経の炎症による神経障害説が有力であり、神経浮腫による物理的な絞扼麻痺に加え、炎症性刺激による顔面神経の脱髄や軸索変性の亢進など、ウイルス性神経炎による神経障害の発症に種々の炎症性メディエーターの関与が示唆されている。一方、顔面神経麻痺が難治化し後遺症を発症する原因については、顔面神経の再生過程における不完全回復が要因とされ、神経障害部位での軸索や髄鞘の変性後、本来再生すべきでない場所に軸索が迷入する神経過誤支配説や、髄鞘形成が不十分で絶縁を無くした繊維間に非シナプス性の伝達が生じるエファプス形成説が示唆されているが、これら神経過誤支配やエファプス形成に対する炎症性メディエーターの寄与は明らかになっていない。

臨床においても難治化した顔面神経麻痺の治癒は困難で、ゆえに急性期における対処が重要視されているが、難治化を予防する治療法は確立されていない。さらに、現在、急性期に施行されているステロイド療法は、神経浮腫による顔面神経の絞扼麻痺の緩和や血流障害の改善を目的に投与され有効な治療法であるが、一方で、ステロイドの副作用である免疫系の抑制作用により、ウイルスの再活性化を助長する可能性もあり問題点も多い。

2. 研究の目的

申請者は、末梢性顔面神経麻痺患者のカルテ情報を用いた後向きコホート研究において、多変量解析の結果、顔面神経麻痺患者の予後因子として炎症性マーカー(CRP)の関与を示唆する知見を得ている。さらにマウス末梢性顔面神経麻痺モデルを用いた解析において、絞扼麻痺後の顔面神経損傷部位で、炎症性脂質メディエーターの1つである生理活性脂質プロスタグランジン(PG)類が過剰に産生される知見を得ている。

以上より、申請者は顔面神経損傷部位での生理活性脂質プロスタグランジン(PG)類の関与に着目し、顔面神経の回復過程における各PG類の役割を解明することで、末梢性顔面神経麻痺の難治化を予防する新たな治療法の基盤の確立を目的として研究を行なった。

3. 研究の方法

本研究では、マウス末梢性顔面神経麻痺モデルを用いた薬理的な解析を中心に(1)麻痺の回復過程における非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の効果と神経再生に関わる各種因子の発現の検討、(2)麻痺の回復過程におけるNSAIDs投与下での各PG類(PGE₂、PGF₂、PGI₂)の神経損傷部位での徐放効果の検討、そして(3)麻痺の回復過程におけるPGF₂受容体拮抗薬(AL8810)の神経損傷部位での徐放効果の検討を行った。

(1)麻痺の回復過程における非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の効果と神経再生に関わる各種因子の発現の検討

末梢性顔面神経麻痺は、Balb/c系マウス(5~7週令、雄)に麻酔下でマウス右耳下を開創し、右側頭骨外顔面神経を剖出した後、顔面神経本幹をMosquito止血鉗子(幅1mm)で30秒圧迫し(圧迫圧4-8MPa)、圧迫挫滅したあと閉創することで外科的に発症させた。

顔面神経麻痺の回復過程の評価は、閉創後、ビデオ撮影により顔面神経麻痺の臨床スコア(麻痺側を正常側(左側)と比較)及び麻痺側の髭の動きと鼻先の弛緩面積を数値化し、麻痺の回復過程を評価した。NSAIDs群はIndomethacin 0.5 mg/kg及び5 mg/kgを2日おきに腹腔投与し、Vehicle群との麻痺の回復過程を比較検討した。また、施術後7、14日目における圧迫挫滅した神経組織中の神経再生に関わる各種因子の発現について、各mRNA発現をリアルタイムRT-PCRで比較検討した。

(2)麻痺の回復過程におけるNSAIDs投与下での各PG類(PGE₂、PGF₂、PGI₂)の神経損傷部位での徐放効果の検討

術前日にIndomethacin 5 mg/kgまたは生理食塩水を腹腔投与したBalb/c系マウス(5~7週令、雄)に、常法にて顔面神経の圧迫挫滅を施した後、その神経損傷部位にPGE₂、PGF₂、PGI₂の各安定体、そしてPBS(Vehicle)を含有させた徐放剤ハイドロゲル(MedGel)(0.5 cm角)を留置し閉創した。その後、顔面神経麻痺の回復過程を、臨床スコア及び鼻先の弛緩面積比を指標として評価した。

(3) 麻痺の回復過程における PGF₂ 受容体拮抗薬 (AL8810) の神経損傷部位での徐放効果の検討

Balb/c 系マウス (5~7 週令、雄) に、常法にて顔面神経の圧迫挫滅を施した後、その神経損傷部位に PGF₂ 受容体拮抗薬 (AL8810) 及び PBS (Vehicle) を含有させた徐放剤ハイドロゲル (MedGel) (0.5 cm 角) を留置し閉創した。その後、顔面神経麻痺の回復過程を、臨床スコア及び鼻尖の弛緩面積比を指標として評価した。

4. 研究成果

(1) 麻痺の回復過程における非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の効果と神経再生に関わる各種因子の発現の検討結果

麻痺の回復過程における非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の効果の検討において、Indomethacin 投与群は、Vehicle 群と比較して、麻痺の臨床スコアと鼻周辺の弛緩面積のどちらの指標においても、有意な麻痺の回復亢進が認められた (図 1)。なお、Indomethacin 投与量 5 mg/kg と 0.5 mg/kg で麻痺の回復亢進に対し、濃度依存性も認められた。

なお、神経再生に関わる各種因子の発現の検討において、施術後 14 日において、Indomethacin 投与群では、対照群と比較して、脳由来神経栄養因子 (BDNF) と神経栄養因子 Neurotrophin 3 (NT3) の mRNA 発現亢進が認められた。

(2) 麻痺の回復過程における NSAIDs 投与下での各 PG 類 (PGE₂、PGF₂、PGI₂) の神経損傷部位での徐放効果の検討結果

各 PG 類 (PGE₂、PGF₂、PGI₂) の神経損傷部位での徐放効果の検討において、Indomethacin 投与下で損傷部位に PGF₂ を徐放させたマウス群では、有意な麻痺の回復遅延が認められた (図 2)。一方、PGE₂ 及び PGI₂ を徐放させたマウス群では、麻痺の回復に違いは認めなかった。

(3) 麻痺の回復過程における PGF₂ 受容体拮抗薬 (AL8810) の神経損傷部位での徐放効果の検討結果

PGF₂ 受容体拮抗薬 (AL8810) の神経損傷部位での徐放効果の検討において、AL8810 徐放群では、Vehicle 群と比較して、麻痺の臨床スコアと鼻周辺の弛緩面積のどちらの指標においても、有意な麻痺の回復亢進が認められた。

以上より、末梢性顔面神経麻痺の回復過程において、神経炎症に起因する PGF₂ 産生を NSAIDs により抑制し、PGF₂ 受容体へのシグナルを阻害することで、顔面神経麻痺の回復が亢進する可能性が強く示唆された。また、この機構には、顔面神経の回復に重要な BDNF または NT3 が寄与している可能性が考えられた。

本研究成果により、難治化を予防する新たな治療法として、PGF₂ に着目した治療戦略が有効であり、特に PGF₂ 受容体の阻害作用を有する化合物は、末梢性顔面神経麻痺の難治化を防ぐ治療薬のシーズとして有力な候補となる可能性が強く示唆された。

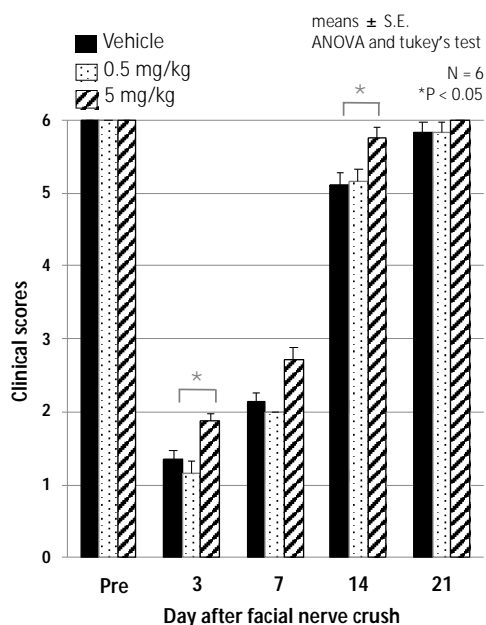


図 1 Indomethacin 投与による顔面神経麻痺の回復の亢進

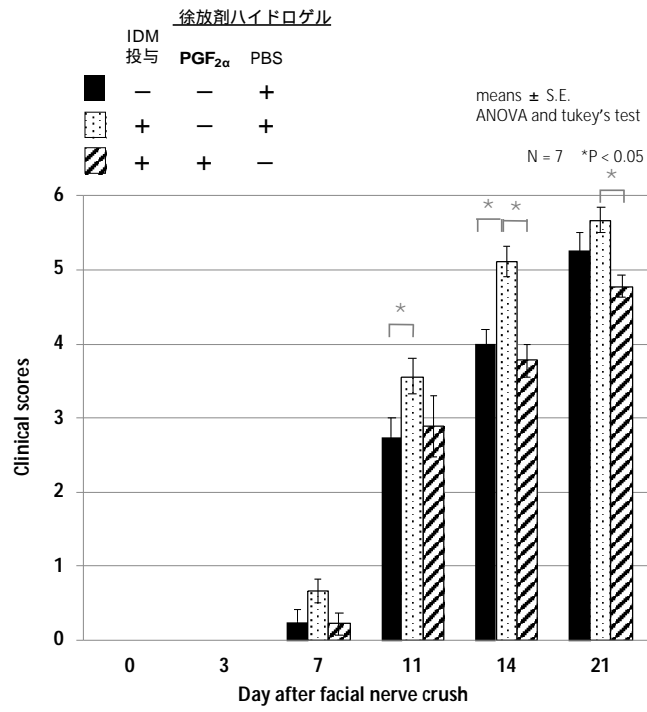


図2 神経損傷部位のPGF₂ の徐放による顔面神経麻痺の回復の遅延

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakano Eriko, Kamei Daisuke, Murase Remi, Taki Iori, Karasawa Koji, Fukuhara Kiyoshi, Iwai Shinichi	4. 巻 845
2. 論文標題 Anti-inflammatory effects of new catechin derivatives in a hapten-induced mouse contact dermatitis model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 40～47
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejphar.2018.12.036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakatani Kaori, Yamaoka Toshimitsu, Ohba Motoi, Fujita Ken-Ichi, Arata Satoru, Kusumoto Sojiro, Taki-Takemoto Iori, Kamei Daisuke, Iwai Shinichi, Tsurutani Junji, Ohmori Tohru	4. 巻 18
2. 論文標題 KRAS and EGFR Amplifications Mediate Resistance to Rociletinib and Osimertinib in Acquired Afatinib-Resistant NSCLC Harboring Exon 19 Deletion/T790M in EGFR	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 112～126
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/1535-7163.MCT-18-0591	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 亀井大輔、中村彩音、喜多村奈央、滝伊織、村上信吾、増田豊、岩井信市
2. 発表標題 末梢性顔面神経麻痺の回復過程におけるプロスタグランジン類の解析
3. 学会等名 日本薬学会 第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀井 大輔、伊波 樹、中村 彩音、滝 伊織、高田 昂輔、村上 信吾、増田 豊、岩井 信市
2. 発表標題 末梢性顔面神経麻痺の回復過程におけるプロスタグランジン類の関与の解析
3. 学会等名 日本薬学会 第137年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----