

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 9 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15820

研究課題名(和文) 下顎神経・舌神経損傷に起因する難治性疼痛アロデニア再生痛に対する新手法の開発

研究課題名(英文) Experiment to perform nerve reproduction by using mononuclear leukocyte derived from the marrow which gathered with artificial nerve tube (PGA-C Tube)

研究代表者

茂野 啓示 (Shigeno, Keiji)

京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・非常勤講師

研究者番号：00162587

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：顎、顔面領域の三叉神経はこれまで再生が困難とされてきた。これに対し、我々は新たに開発した合成高分子+コラーゲン複合材料(PGA-Cチューブ：人工神経管)とin situ Tissue Engineeringの手法を用いて、三叉神経損傷が原因で起きていた神経因性疼痛(いわゆるCRPS)に対し良好な回復が得られることを報告してきた(Seo K, Periph Nerve 26:2015)。これらの実績に基づき、再生力を促進させる可能性を秘めた自己骨髄由来単核球を併用することにより、より早く、緻密に顎、顔面領域の三叉神経を再生させ、早期の治癒を得られることがわかった。

研究成果の概要(英文)：The trigeminal nerve of the maxillofacial have been considered that reproduction was difficult until now. In contrast, the synthetic high polymer + collagen composite material (PGA-C-tube that we developed it newly: Neuropathic sharp pain ((Seo K, Periph Nerve 26:2, 015 which reported that good recovery was provided for so-called CRPS)) that was taking place for the trigeminal nerve damage using technique of artificial neural tube) and in situ Tissue Engineering. It was earlier and regenerated the trigeminal nerve of the maxillofacial closely by using mononuclear leukocyte derived from the self-marrow which I hid possibility to promote a reproduction power in together based on these results and knew that early healing was got.

研究分野：再生医工学

キーワード：trigeminal nerve maxillofacial PGA-C-tube CRPS mononuclear leukocyte

1. 研究開始当初の背景

切断された末梢神経の断端どうしをチューブで連結して、再生させるというアイデアは古くからあり、すでに欧米では数種の神経連結チューブが市販されている。しかし、これら中空チューブは 2cm 以内の感覚神経欠損に使用が限定されている上、性能が悪いため、ほとんど普及していない。顎、顔面領域で歯及び歯周組織の知覚を支配する三叉神経については、これまで大型実験動物を用いた基礎的な再生研究はなかった。本研究は顎・顔面領域の神経再生に骨髄由来単核球を用いるという in situ Tissue Engineering の手法であり、最近の組織工学の手法を用いて、これまでの自家神経移植に代わる新しい治療法を創造しようという独創的な試みである。

2. 研究の目的

歯科診療においてインプラント埋入手術や智歯の抜歯時に下歯槽神経や舌神経を損傷するケースが見られるが、その際に出現する痛みやアロデニア再生痛に関してはこれまで有効な治療法がなかった。本研究では、これまで当研究室で開発され良好な成績を上げてきた人工神経管(PGA-C Tube)と宿主より採取した骨髄由来単核球を併用することにより、神経再生の速度を加速し、疼痛の緩和や感覚の回復といった効果を飛躍的に向上させることを目的とした。

顎顔面領域で三叉神経を再生させて感覚を回復し、難治性疼痛やアロデニアを治癒させる試みはこれまでなかった。これまで顎顔面損傷により顎、顔面組織を欠損した患者は三叉神経末枝が切断されることにより、口腔内及び顔面皮膚の感覚が喪失し、様々な痛みや麻痺感、

機能障害（発音や嚥下、摂食障害）またそれらを伴う不定愁訴に悩まされ、難治性神経因性疼痛—いわゆる CRPS 症状を呈する症例も少なくなかった。これまで三叉神経領域の再生医療が進まなかった原因は、この神経が歯や歯周組織の感覚、とりわけ痛みに関する成分が強いため、再生痛やアロデニアを引き起こすことが強く懸念されたからであろう。本研究はそういった未開拓の分野に最新の組織工学の手法を用いて挑戦するチャレンジであった。

### 3. 研究の方法

1. 顎・顔面領域に用いることのできる形状及び十分な初期強度を持ったPGA-Collagen tube(人工神経管)の作製。
2. 顔面神経、および舌下神経の再生実験において、顔面神経は知覚及び運

動を司る混合性の神経で頭蓋底を出て内耳孔より骨中に入り下顎後窩より前方に出て表情筋を支配する。また舌下神経は運動を司る神経で、その走行部位は内頸動静脈に沿って舌根部より舌筋に分布する。これはやはり部位的に非常に難易度の高い部位となるため、既存の人工神経管をさらに強度を増しかつ細かい材質が必要となる。このための人工神経管も作製する。

3. イヌ骨髄由来単核球の分離採取。
4. イヌ骨髄由来幹細胞をPGA-Collagen tube を足場とし三次元培養。
5. ビーグル犬下顎神経、舌下神経、顔面神経(運動、混合性神経群)の人為的欠損部を骨髄由来単核球をPGA-Collagen tube(人工神経管)内で三次元培養したものと、その場で骨

髓由来単核球を含浸させた人工神経  
でつなぎ、神経再生の速度及び質等  
を評価。

#### 4 . 研究成果

顎、顔面領域の運動及び知覚を司る三  
叉神経はこれまで再生が困難とされてき  
た。これに対し、我々は新たに開発した  
合成高分子+コラーゲン複合材料(PGA-C  
チューブ:人工神 経管)と in situ Tissue  
Engineering の手法を用いて、下顎智歯  
抜歯時や歯科用インプラント埋入時の三  
叉神経損傷が原因で起きていた神経因性  
疼痛(特に難治性疼痛—いわゆる CRPS)  
に対し良好な回復が得られることを報告  
してきた(Seo K, Periph Nerve 26:2015)。  
なお、顔面神経再生後の長期予後につい  
て組織学的、神経生理学的及び運動機能  
等の検証を行い、神経再生の確認が終わ  
り次第、引き続き再生した舌下神経の支

配領域の回復も神経生理学的に評価する。  
また骨髄由来単核球応用の臨床効果の確  
認と安全性の評価ができれば、臨床応用  
を検討した。これらの実績に基づき、新  
たに再生力を促進させる可能性を秘めた  
自己骨髄由来単核球を併用することによ  
り、より早く、より緻密に運動、知覚神  
経や混合性神経を再生させ、早期の治癒  
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2件)

- 1.中村達雄、稲田有史、茂野啓示：人工  
神経を用いた顔面神経麻痺の治療 .耳喉  
頭顎 88(7): 504-510 (2016)
- 2.Seo, K., Terumitsu, M., Inada, Y.,  
Nakamura, T., Shigeno, K., Tanaka, Y:

Prognosis after surgical treatment of trigeminal neuropathy with a PGA-c Tube: Report of 10 cases. Pain Medicine7: 2360-2368 (2016) doi:10.1093/pm/pnw088	<a href="http://www.frontier.kyoto-u.ac.jp/ca04/index">http://www.frontier.kyoto-u.ac.jp/ca04/index</a>
〔学会発表〕(計0件)	6. 研究組織 (1)研究代表者 茂野 啓示 ( SHIGENO KEIJI ) 京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・ 非常勤講師 研究者番号 : 00162587
〔図書〕(1件)	(2)研究分担者
1. 著 : 金子真弓 . 佐野明美、編著 : <u>茂野 啓示</u> . 「一から学ぶスケーリング・ルー トプレーニング」医歯薬出版株式会社 2016年 総ページ : 190 ページ	中村 達雄 ( NAKAMURA TATSUO ) 京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・ 准教授 研究者番号 : 70227908
〔産業財産権〕	(3)連携研究者
出願状況 (計0件)	なし
取得状況 (計0件)	
〔その他〕	(4)研究協力者
ホームページ	なし