

令和 4 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09346

研究課題名(和文)メチルコバラミンと生体吸収徐放性メッシュシートによる顔面神経再生の研究

研究課題名(英文)Facial nerve regeneration with using a nanofiber sheet incorporating methylcobalamin,

研究代表者

佐藤 崇 (Sato, Takashi)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：30756002

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：特発性顔面神経麻痺に対する治療は、現在保存的治療としてステロイド剤が中心である。我々は、神経の再生速度を促進させるという観点からmethylcobalaminによる顔面神経障害に対する効果を検討した。まずは、顔面神経が標的部まで伸長するために長期の時間が必要であり、数か月といった長期間にわたりmethylcobalaminを徐放することが可能な徐放シート(methylcobalamin含有)を作成した。それを用いて、顔面神経の軸索を損傷させたモデルマウス(顔面神経損傷モデルマウス)の患部に徐放シートを留置した所、顔面神経麻痺の回復が早くなることが確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

顔面神経損傷部位に、メチルコバラミンを長期間投与することによって顔面神経麻痺の回復が早くなったことがマウスにおいて判明した。メチルコバラミンを少量ずつ長期にわたって徐放できるシートも獲得済みである。このシートを顔面神経麻痺症例に投与することによって早期の回復が期待できる。現在、難治性顔面神経麻痺症例に対して、顔面神経を開放する顔面神経減荷術といった外科治療が行われているが、今回の徐放性シートを併用することによって、よりよい治療成績が得られることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：As for the treatment for the idiopathic facial paralysis, steroid is commonly used as conservative treatment. We examined the effect on facial nerve disorder by methylcobalamin from a point of view to promote the nerve regeneration. It takes long time that injured facial nerve extended to the target region, therefore we made a nanofiber sheet incorporating methylcobalamin which can be continuously administered to the nerve injured area. Using it, it is confirmed that the methylcobalamin group mice which is put the nanofiber sheet in the affected part of the model mouse (facial nerve damage model mouse) showed the earlier recovery than the control group mice (no medication).

研究分野：顔面神経

キーワード：顔面神経麻痺 メチルコバラミン 徐放性シート 神経再生

1. 研究開始当初の背景

Bell 麻痺は特発性末梢性顔面神経麻痺であり、発病率は人口 10 万あたり年 20~30 名と頻度の高い神経疾患である。病態は、脱髄が主体であるが、高度の脱髄から軸索障害に進行する場合もある。比較的予後良好と考えられているが、完全回復せず後遺症が必発となる難治症例も存在する。

Bell 麻痺に対する治療としては、現在、発症初期において神経の炎症や浮腫を軽減とする目的の保存的治療(ステロイド剤)あるいは、神経を圧迫している骨組織を除去して、神経浮腫を軽減する外科的治療(顔面神経減荷術)しかなく、神経伝達の高度障害された神経の再生速度を促進させるという観点からの薬剤は存在しない。

そこで、損傷した神経の再生を促進させるという観点から、活性型ビタミン B12(メチルコバラミン)に注目した。

2. 研究の目的

本目的は、メチルコバラミンの顔面神経に対する神経軸索再生や髄鞘形成を促進するかどうかを確認することである。また、神経が標的となる組織まで再生するには、ある程度の時間が必要であり、その期間にわたって薬剤が投与されなければならない。その問題を克服するためにも薬剤を数か月にわたって徐放するデバイスを開発する事も目的としている。

3. 研究の方法

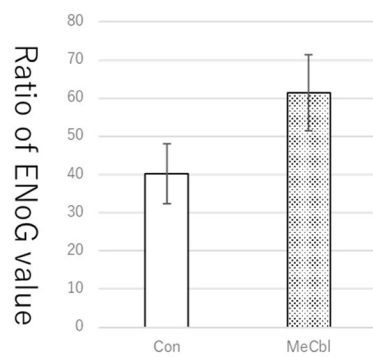
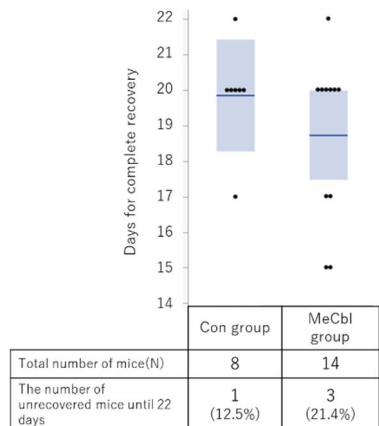
まずは、脱髄疾患である Bell 麻痺のモデルとして、顔面神経本幹を露出し分枝する手前を鉗子で圧挫損傷させ、顔面神経髄鞘障害モデルマウスを作成する。そして、メチルコバラミンをナノファイバーに均一に分散させて、それを元にメッシュシートを作成し、メッシュが体内に吸収・分解されるに伴い薬剤が放出する機序により数か月にわたり、メチルコバラミンを徐放する事ができるデバイスを開発する。

このデバイスを用いて、顔面神経障害モデルマウスの患部にメチルコバラミン含有シートを留置し、顔面神経麻痺の回復度合いを評価すると共に、電気生理学的に機能が回復しているかどうか、および形態的にも評価を行う。

4. 研究成果

作製した顔面神経障害モデルマウスでは、3 週程度で顔面神経麻痺が改善することを確認した。そこで、これらのモデルマウスの障害された患部に、メチルコバラミンシートを留置すると 20 日以内に回復する症例が増加し、回復までの日数が、コントロールが 19.9 日に対して、メチルコバラミンシートを留置した群では、18.7 日と早くなっていた。また、顔面神経の本幹を刺激し、顔面の頬筋の筋電図を測定し健側との割合を検討した所、下図に示されるように有意に改善を認めた。形態学的にもメチルコバラミンシートを留置したマウスの方が、myelination rate が良好であることが判明した。現在、メチルコバラミンの神経再生を

促進する機序について、分子生理的に検索中である。



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 佐藤崇、猪原秀典	4. 巻 40
2. 論文標題 当科にて施行した顔面神経減荷術症例の検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Facial N Res Jpn	6. 最初と最後の頁 138 - 140
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 佐藤崇、猪原秀典	4. 巻 39
2. 論文標題 減荷術を行った外傷性顔面神経麻痺症例の検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Facial Nerve Research Japan	6. 最初と最後の頁 82-84
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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0件

〔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
研究分担者	今井 貴夫 (Imai Takao) (80570663)	大阪大学・医学系研究科・准教授 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------