

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16873

研究課題名(和文) 自己幹細胞誘導因子を用いた新しい顔面神経麻痺再生治療法の開発

研究課題名(英文) Development of the new treatment option for facial nerve palsy using the instruction factor of stem cells.

研究代表者

杉山 元康 (Sugiyama, Motoyasu)

山形大学・医学部・医員

研究者番号：60637255

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：顔面神経麻痺の新たな救済治療法の開発が望まれる中、顔面神経麻痺動物モデルを用いた基礎研究の報告が散見されるが、臨床病態に即したモデルの作製、正確な運動評価法の確立、有用な薬剤の探求といった課題が残されている。本研究では、末梢性顔面神経麻痺の病態により近い側頭骨内顔面神経障害モデルの作製を試みた。さらに、このモデルを用い、坐骨神経再生で有用性が報告されている insulin-like growth factor 1 (IGF-1) や自己幹細胞誘導因子を除法用製剤を用いて投与し、顔面神経機能回復能を確認した。IGF-1が有用であり、今後はヒトでの臨床応用を視野に、さらに研究を進めていく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

障害を受けた顔面神経を回復させるための新たな手段として、神経細胞成長因子である Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) が有効である可能性を示すことができた。IGF-1は実臨床ですでに用いられている薬剤であり、今後さらなる研究を重ねることで、臨床応用に大きく近付けることができると考えられる。この研究結果をさらに追求することにより、治療成績が頭打ちとなっている顔面神経麻痺治療の現状に対する breakthroughとなる治療方法が提案できるものと期待され、その臨床的・社会的意義は大きいものと思われる。

研究成果の概要(英文)：The efficacy of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in the treatment of peripheral facial nerve palsy was investigated using our original animal model. The facial nerve within the temporal bone was exposed and compressed by clamping. The animals were treated with either IGF-1 or saline which was topically administered by a gelatin-based sustained-release hydrogel via an intratemporal route. The recovery from facial nerve palsy was evaluated based on eyelid closure, complete recovery rate, electroneurography and number of axons found on the facial nerve.

IGF-1 treatment resulted in significant improvement in the changes of the degree of eyelid closure over the total time period and complete recovery rate. IGF-1 was thus found to be effective in the treatment of peripheral facial nerve palsy when topically applied using a sustained-release gelatin-based hydrogel. Sustained application of IGF-1 could become a new treatment option for peripheral facial nerve palsy in humans.

研究分野：顔面神経

キーワード：顔面神経麻痺 再生医療 動物モデル IGF-1

1. 研究開始当初の背景

末梢性顔面神経麻痺は、側頭骨顔面神経管内で障害を受けた顔面神経が、浮腫を起こしさらに絞扼されることが病態の一つと考えられている。Bell 麻痺、Hunt 症候群、外傷性などがその内訳を占める。現在 Bell 麻痺の 10%、Hunt 症候群の 30%、外傷性の 50% が治癒を得られず、後遺症に苦しむ患者も少なくない。新たな救済治療法の開発が望まれる中、顔面神経麻痺動物モデルを用いた基礎研究の報告が散見されるが、臨床病態に即したモデルの作製、正確な運動評価法の確立、有用な薬剤の探求といった課題が残されている。

2. 研究の目的

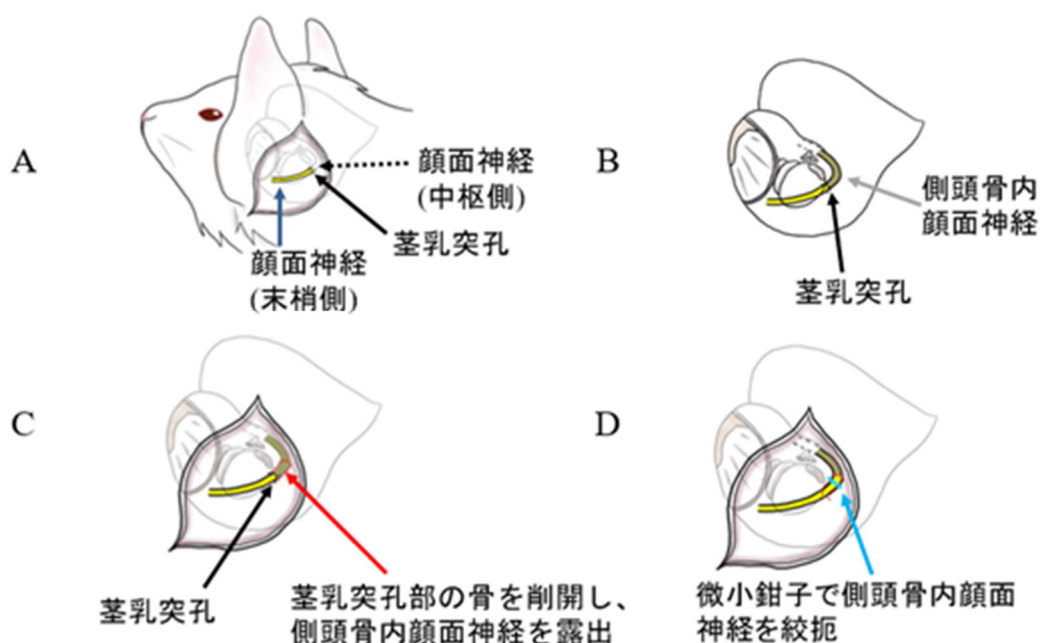
既報のモデルの多くは側頭骨外顔面神経障害モデルであり、病態を十分に反映していないため、末梢性顔面神経麻痺の病態により近い側頭骨内顔面神経障害モデルの作製を試みた。このモデルを用い、坐骨神経再生で有用性が報告されている insulin-like growth factor 1 (IGF-1) や自己幹細胞誘導因子を投与し、顔面神経機能回復の過程を検討した。

3. 研究の方法

モルモットの茎乳突起部の骨を一部削開する新たな工夫を加え、側頭骨内顔面神経障害モデルを作製した。先行実験で、IGF-1 が最も顔面神経回復を促進する因子であったので、IGF-1 を用いて、研究を進めた。徐放基材を用いて、IGF-1 含有生理食塩水投与群と、生理食塩水のみ投与するコントロール群を各群 6 匹ずつ作製し、障害後 8 週まで評価を行った。IGF-1 の治療効果は、閉眼の運動評価、筋電図による電気生理学的評価、免疫組織染色による組織学的評価の 3 項目を評価した。運動評価では、動画撮影による画像解析を用いることで評価の正確性を向上させ、定義した閉眼率から治癒率を算出し、閉眼機能をより定量的に評価した。電気生理学的評価では誘発筋電図検査 (electroneurography: ENoG) 値を、組織学的評価では軸索数を比較した。

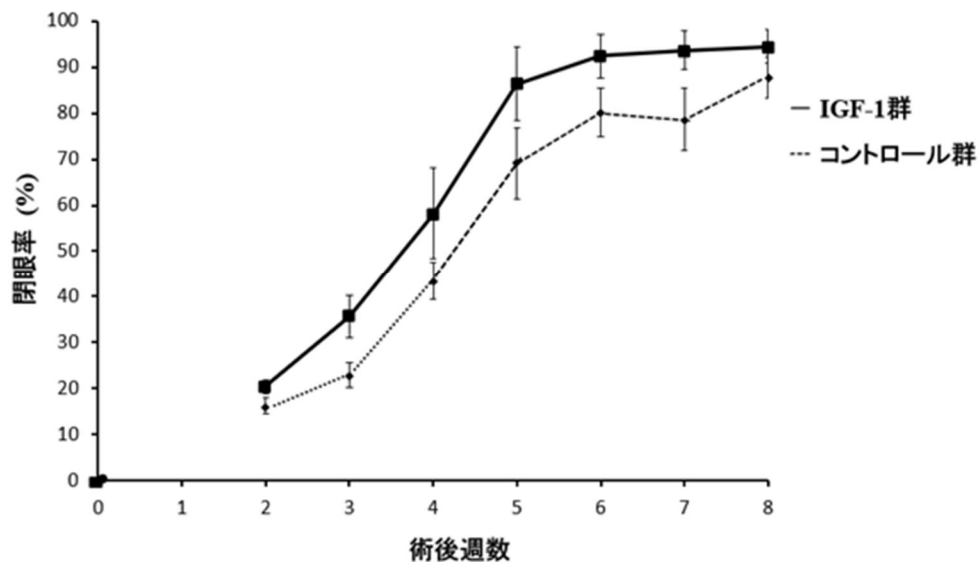
4. 研究成果

(1) ヒトの末梢性顔面神経麻痺と同様に、側頭骨内における神経絞扼を再現したモデルの作製を可能とした。

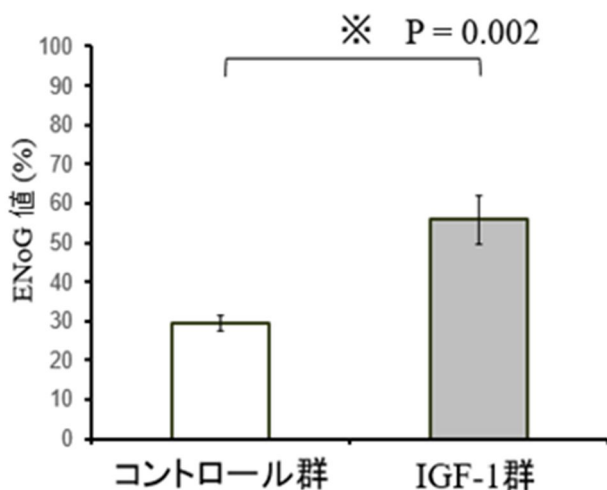


(2) このモデルを用いた検討では、IGF-1 群において、コントロール群と比べ有意な治癒率の改

善と、線形混合モデルを用いた解析における閉眼率の経時的改善を認めた。



(3)また、ENoG 値の優位な回復を認めた。



IGF-1 は成長ホルモン分泌不全性低身長症などの治療で既に使用が認可されている薬剤であり、今後は顔面神経麻痺に対する IGF-1 のヒトでの臨床応用を視野に、末梢性顔面神経麻痺の病態により近いと考えられる今回確立したモデルを用いて、基礎研究を進める予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 杉山元康, 伊藤 史, 古川孝俊, 阿部靖弘, 後藤崇成, 欠畑誠治	4. 巻 39
2. 論文標題 モルモット顔面神経麻痺モデルの評価法の工夫	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Facial Nerve Research Japan	6. 最初と最後の頁 87-89
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 杉山元康, 伊藤 史, 古川孝俊, 阿部靖弘, 後藤崇成, 欠畑誠治	4. 巻 40
2. 論文標題 IGF-1による顔面神経回復効果の検討・第二報	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Facial Nerve Research Japan	6. 最初と最後の頁 95-97
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 Motoyasu Sugiyama, Tsukasa Ito, Takatoshi Furukawa, Atsushi Hirayama and Seiji Kakehata	4. 巻 70(1):28
2. 論文標題 The effect of insulin-like growth factor 1 on the recovery of facial nerve function in a guinea pig model of facial palsy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-020-00755-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 杉山元康, 伊藤 史, 古川孝俊, 阿部靖弘, 後藤崇成, 欠畑誠治
2. 発表標題 モルモット顔面神経麻痺モデルの評価法の工夫
3. 学会等名 第42回日本顔面神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山元康, 伊藤 吏, 古川孝俊, 阿部靖弘, 後藤崇成, 寺田小百合, 欠畑誠治
2. 発表標題 insulin-like growth factor 1を用いた顔面神経麻痺治療の基礎研究
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山元康, 伊藤 吏, 古川孝俊, 阿部靖弘, 後藤崇成, 欠畑誠治
2. 発表標題 神経再生因子による顔面神経再生効果の検討.
3. 学会等名 第41回日本顔面神経学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山元康, 伊藤 吏, 古川孝俊, 阿部靖弘, 後藤崇成, 欠畑誠治
2. 発表標題 IGF-1による顔面神経回復効果の検討・第二報
3. 学会等名 第43回日本顔面神経学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉山元康, 伊藤吏, 古川孝俊, 阿部靖弘, 後藤崇成, 小泉優, 天野彰子, 欠畑誠治:
2. 発表標題 モルモットを用いたROCK inhibitor による顔面神経麻痺治療の基礎研究.
3. 学会等名 第30回日本耳科学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 特願	発明者 欠畑誠治, 伊藤 吏, 古川孝俊, 杉山元康, 後藤崇成	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019 - 077660	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------