

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26463063

研究課題名(和文)舌切除後の機能回復を目指した舌他家移植について

研究課題名(英文) Tongue allograft transplantation in dogs

研究代表者

磯村 恵美子 (Isomura, Emiko)

大阪大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70397701

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍で舌を切除した場合、その切除範囲が大きければ、術後に咀嚼・嚥下・構音などの口腔機能に著しい障害をひき起こす。それを補う方法として、各種皮弁や舌接触補助装置の使用などが行われているが、術直後のリハビリテーションで嚥下機能の回復が得られたとしても、咀嚼や構音などに問題が残ったり、術後長期間経過するうちに移植した組織が萎縮し、再び嚥下が困難になったりすることが多い。そこで我々は、舌を一臓器と考え、イヌを用いて舌切除後に神経付きの他家移植を行い、その予後について検討した。しかし実際に移植を行うと術翌日から浮腫が強く出現し、移植舌が壊死したり個体が死亡したりして1匹しか生着が確認できなかった。

研究成果の概要(英文)：When complete recovery of tongue function following tumor excision is desired, reestablishment of the complex movements of the tongue is necessary, though currently available methods, such as flap or prosthesis treatment, are not sufficient. We investigated transplantation of tongue allografts along with the lingual and hypoglossal nerves, and intrinsic and extrinsic muscles of the tongue following tongue excision in beagle dogs. Allotransplantation procedures were performed with 8 pairs of sex-blind beagle dogs. A vascularized transplantation method was then used with anastomosis of the blood vessels and nerves to right side of the tongue. Survival of the grafted tongue was noted in only 1 dog, which died 5 days after transplantation from an unknown cause. In dogs, management following transplantation is difficult. We were not able to check nerve recovery in this study, though consider that recovery of that function is important for successful tongue allograft transplantation.

研究分野：口腔外科

キーワード：舌 他家移植 イヌ

1. 研究開始当初の背景

腫瘍で舌を切除した場合、その切除範囲が大きいと、術後に、咀嚼・嚥下・構音などの口腔機能に著しい障害を引き起こすことが知られている。それを補う方法として、前腕皮弁や前外側大腿皮弁、腹直筋皮弁などの遊離組織移植や大胸筋皮弁などの有茎組織移植、場合によっては舌接触補助床の使用などが行われている。しかしこれらの従来の方法では、術直後のリハビリテーションで嚥下機能の回復が得られたとしても、咀嚼や構音などに問題が残ったり、術後長期間経過するうちに移植した組織が萎縮し、再び嚥下が困難となったりすることが多い。

舌は筋肉でできた突起物であり、その筋肉を様々に動かすことで形や位置を自在に変えることができ、咀嚼・嚥下・構音機能時に大きな役割を担う。その運動は非常に細かく、正確にコントロールすることが可能である。また、哺乳類の舌には、味覚を感じる受容体である味蕾があり、感覚器でもある。舌の表面下には、舌腺などの小唾液腺が散乱し、唾液を分泌している。

舌の内部全体を満たす舌筋群には、舌の内部だけを走る内舌筋と、舌の外と内部とをつなぐ外舌筋とがある。内舌筋は、上下、左右、前後それぞれの方向に走る筋線維が入り混じり、これらが協調して収縮することにより、舌の形を変えることができる。外舌筋は、舌を外側から支えたり、舌を突き出したり、引っ込めたりする位置の変化に関与しており、下顎骨、舌骨などから出ている。

舌の神経支配は複雑であり、舌体部（舌の前3分の2）の知覚は舌神経（三叉神経の枝、下顎神経）、舌体部（舌の前3分の2）の味覚は鼓索神経（顔面神経）、舌根部（舌の後ろ3分の1）の知覚・味覚は舌咽神経が支配している。また、舌の運動は舌下神経が司っている。

舌切除後に舌の機能を回復させようとするならば、このような複雑な舌の構造を可能な限り再現しなければならない。しかし、現在標準治療となっている他部位からの軟組織移植では到底補えるものではない。他部位からの移植では、舌の構造の再建を目指すというよりも、残された部分の舌の機能を生かすことが目的となっている。

2. 研究の目的

申告者らは、舌を一臓器と考え、舌切除後に他家移植を行い、舌そのものの全体の構造を再現することで機能回復が得られるのではないかと考えた。すなわち動静脈や表面粘膜だけでなく、舌筋や神経などの断端もできるだけ正確に縫合することで、舌本来の細やかな動きを回復させることができるのではないかと考えた。そこで申告者らは本研究において、舌切除後の舌欠損に対し、イヌを用い

て他家移植を行い、口腔機能を回復させる可能性について検索した。

3. 研究の方法

本研究ではイヌ（TOYO ビーグル犬：体重10kg、9-14月齢、オリエンタル酵母株式会社、東京）8ペア（16匹）を用いた。6ペアは無作為抽出したもので、2ペアはDEA1.1（Dog erythrocyte antigen: 犬赤血球抗原型1.1）陰性同士とした。

実験はドミトールとミダゾラムの筋注およびペントバルビタールの腹腔内投与による全身麻酔下にて行う。右側を実験側とし、ドナーの舌を半切り舌動静脈、舌神経、舌下神経、舌咽神経、外舌筋群を含めて摘出した。レシipient側では、同側の舌を半切り、動静脈、神経、舌筋群を剖出した。剖出したそれぞれの血管・神経を顕微鏡下で吻合を行い、内外舌筋の断端を合わせて縫合、移植した。術後の評価時に味覚刺激による唾液分泌量を測れるように、両側の顎下腺導管を口腔外に出して唾液瘻を作成し、創を縫合閉鎖した。また、移植舌の安静を図るため、右側の上下歯牙をすべて抜歯し、健側の舌を口腔底を貫通させてオトガイ下皮膚とボタン固定した。最後に動物用内視鏡を用いて、胃瘻を形成し、気道確保のための気管切開施行し、創部の安静のために頸部にエリザベスカラーを装着した（図1）。移植後は1日2回胃瘻から栄養剤をいれ管理した。また免疫抑制として術前日より免疫抑制剤（タクロリムス0.16mg/kg/day）を連日筋肉投与した（1ペアは免疫抑制剤を倍量投与した）。

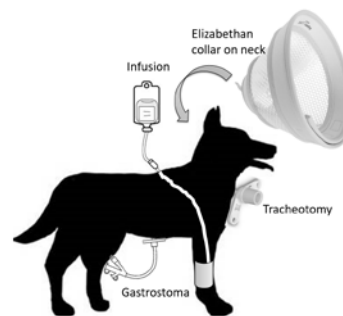


図1 創部の保護のために胃瘻、気管切開点滴、エリザベスカラー装着した。

4. 研究成果

実際にイヌを用いて舌の他家を試みると、術直後は移植した舌の血流に問題がないものの、翌日より舌の浮腫が強く出現し、移植舌が壊死したり、個体が死亡したりすることがほとんどであった。8ペアの舌移植を施行した中で1ペアのみが生着を確認できたが、それも移植後5日目に原因不明で死亡し、移植舌の機能評価までには至らなかった（表1）。

他のイヌは術後 1~3 日目に移植舌の壊死が認められ、2 匹は誤嚥で死亡、1 匹は原因不明で死亡、1 匹は衰弱で死亡したと考えられた。さらに 3 匹は壊死確認後に早期に移植舌を除去し、胃瘻と気管切開を撤去してイヌの安静に努めた。

唯一成功した移植舌を個体が死亡後、摘出し、HE 染色にて組織を確認した。移植後 5 日目にもかかわらず、部分的に癒合が認められ、リンパ球の浸潤も認められた (図 2)。

ヒトでは世界的に顔面他家移植が数例行われているが、舌の他家移植での報告例はない。舌の欠損はたとえ部分的であっても誤嚥のリスクがあり、欠損を補うための工夫が必要となる。各種手段があるが、健常の舌により近づけるためには、他家移植がもっとも理想的と言える。そのためにはまずは動物実験等で移植を確立する必要があるのだが、術後の管理が困難で、長期生存までには至らなかった。その原因としては、1) 移植舌を小さくすることで浮腫の影響を最小限にしようと試みた結果、舌静脈の枝である舌深静脈を傷つけてしまい、血流不良に陥ってしまった、2) 移植舌の安静のために経口摂取制限をし、胃瘻から水分や栄養を補給していたが、その量が不足し脱水傾向にあった、という可能性が考えられた。本研究では、他にもいろんな可能性を考え、気管切開、胃瘻、点滴、口腔内の舌の固定、DEA1.1 陰性の選択、免疫抑制剤の増量などの工夫を試みてみたが、いずれも功を奏しなかった。

もし生着後、長期生存が可能であったなら、摂食・嚥下機能の評価や酒石酸等の味覚刺激による唾液分泌量の測定、神経刺激による舌運動評価などを行う予定であったが、いずれも術後短期間のうちに舌壊死または個体死亡したので、できなかった。しかし、今後舌移植の施行を考えていく際は、ただ単に組織として移植するだけではなく、周囲の筋や神経も移植し、術後、舌として機能するものにしていくことは重要かと思われる。

No	Distinctive features	Tongue flap survival	Survival days after the transplantation	Suspected cause of death
1	No tracheas	Unknown	1	Vomit and aspiration
2	-	Non-survival	3	Vomit and aspiration
3	-	Non-survival	30	Unknown
4	-	Survival	5	Unknown
5	-	Non-survival	-	-
6	-	Non-survival	-	-
7	Negative DEA	Non-survival	-	-
8	Negative DEA Double dose of tacrolimus	Non-survival	4	Debilitation due to operation

表 1 移植した舌の予後

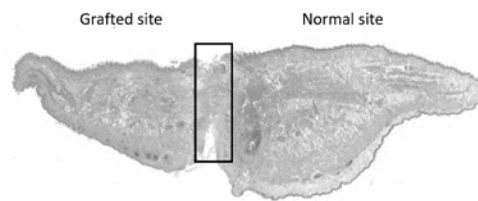


図 2 移植舌の病理学的検索

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)

1 件投稿中

[学会発表] (計 0 件)

[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

磯村 恵美子 (ISOMURA, Emiko)

大阪大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 70397701

(2) 研究分担者

石濱 孝二 (ISHIHAMA Koji)

大阪大学・歯学部附属病院・招聘教員

研究者番号: 30432454

(3) 連携研究者 ()

研究者番号 :

(4) 研究協力者
中川 記世子 (NAKAGAWA, Kiyoko)