

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 藤 雄大

学位論文題名

顔面神経麻痺による神経信号入力変化を RNA で捉える ～顔面表情筋 mRNA 発現の定量的評価～

【背景と目的】顔面神経不全麻痺に対する治療は主に対称性と自然な表情形成の回復を目的とする。これまでさまざまな外科的治療方法が考案されてきたが、そのひとつとして我々は神経端側縫合を用いた“neural supercharge”という概念を提唱し報告した。これは顔面神経と舌下神経に神経間置移植 interpositional nerve graft (IPNG) を行ない、新たな神経ネットワークを作成し、治療対象となる顔面表情筋への神経信号の増幅をはかるものである。我々は逆行性トレーサーを用いた動物実験を行い、流入型神経端側縫合により舌下神経と顔面神経による顔面表情筋の二重支配を証明した。しかし、表情筋を運動させるに十分な神経信号が達しているのか、表情筋の変性が再支配後にどの程度生じているかは明らかではなく、神経信号入力の有効性を評価する事が不可欠と考えられた。顔面神経麻痺発症に伴う、表情筋の脱神経支配、更に神経端側縫合を介した神経軸索再生による、神経再支配を表情筋 mRNA の発現解析をすることにより経時的に捉え、神経信号付加を証明することを目的とした。

【対象と方法】Wistar 系オスのラットを 6 つのグループに分けた。それぞれのグループは何も処置を施さない control 群 (Group A), 顔面神経本幹を切断し、顔面神経完全麻痺の状態にした cut 群(Group B), 顔面神経本幹を切断直後、中枢側切断面と末梢側切断面を端々縫合することで顔面神経完全麻痺後の端々縫合再建を行った cut & suture 群(Group C), 顔面神経本幹を絞扼することにより顔面神経不全麻痺の状態にした clip 群(Group D), 顔面神経本幹を切断直後、末梢側で切断した同側の舌下神経の中枢端を顔面神経本幹の末梢側に端側縫合することで顔面神経完全麻痺後の端側縫合再建を行った cut & inflow 群(Group E), 顔面神経本幹を絞扼後 Group E と同様に同側の舌下神経を端側縫合することで、顔面神経不全麻痺後の端側縫合再建を行った clip & inflow 群(Group F)とした。手術の後、4, 7, 14, 28 日目において顔面神経麻痺スコアにより表情筋の状態を評価した。術前及び術後 4,7,14,28 日目においてそれぞれの Group のラットを両側の whisker pad にあたる筋肉を採取しコントロールである左側（非術側）に対する右側（術側）顔面表情筋の RNA 発現量を経時的に比較した。

【結果】顔面表情筋麻痺スコアに関しては 0 day においては術前評価であるため全てのグループでスコアは 8 であった。また、Group A においては全ての期間においてスコアは 8 であった。Group B においてスコアは 0～2 と完全麻痺もしくは高度の麻痺を示した。Group

Cにおいては手術直後に完全麻痺もしくは高度の麻痺を示したが、28日目に向けてスコアの増加を認め28日目には中等度の麻痺を示した。Group Dにおいては手術直後に中等度の麻痺を示し、その後は28日目まで大きな変化を認めなかった。Group Eにおいては手術直後に完全麻痺若しくは高度の麻痺を示したが、その後28日目にかけてスコアは増加し、28日目では中等度の麻痺を示した。Group Fにおいては手術直後に中等度の麻痺を示したが、その後28日目にかけてスコアは増加した。Myogenin RNA発現の経時的変化はGroup Bにおいては手術後7日目まで急激に増加し、その後は28日目まで減少傾向であった。Group Cにおいては術後4日目までは上昇を示したが、その後14日目までは明らかな増減を示さず、14日目以降は減少した。Group BとGroup CにおけるMyogenin発現量は7日目と28日目と有意差を示した。Group Dにおいては手術後4日目まで増加を示したが7日目にかけて減少し、28日目にかけて再び増加した。Group BとGroup Dにおいては術後7日目においてMyogenin発現量に有意差を認めた。Group EにおいてGroup Eとほぼ同様のMyogenin発現の経過であった。Group Fにおいては手術後7日目までに軽度の増加を示したが、その後28日目にかけて減少傾向であった。Group DとGroup Fにおいては術後28日目においてMyogenin発現量に有意差を認めた。

【考察】手術後28日目における顔面神経麻痺スコアとMyogenin発現の経時的変化は負の相関を示し、顔面神経完全麻痺と顔面神経不全麻痺、そしてそれらに対する再建術により顔面表情筋において発現するMyogeninは変化し顔面表情筋に対する神経信号入力変化を反映している可能性が考えられた。また、Group BとGroup Cすなわち完全麻痺と完全麻痺に対する端々神経縫合を行ったグループの比較において、再生する神経軸索が標的となる顔面表情筋に達する以前より、将来において軸索が顔面表情筋に達するか否か、すなわち術後における神経信号の再開の可能性を術後早い時点で予測する指標となる可能性が示唆された。本研究により術後28日目における顔面表情筋におけるMyogenin発現量は顔面神経麻痺の状態を反映している可能性が示唆された。また、術後7日目の顔面表情筋におけるMyogenin発現量が顔面神経麻痺に対する神経縫合による手術の予後を予測する指標になる可能性が示唆され、臨床において形成外科医が直面する困難の一助になると考えられた。