

氏 名	たて や とも こ 楯 谷 智 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 3195 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Roles of Vitamin A and Macula Flava in Maintaining Vocal Folds (声帯の維持におけるビタミンAと声帯黄斑の役割についての研究)

論文調査委員 (主 査)  
教 授 別 所 和 久 教 授 鈴 木 茂 彦 教 授 三 嶋 理 晃

### 論 文 内 容 の 要 旨

音声はヒトが社会生活を送る上で不可欠であるが、この音声は声帯が振動することでその源が作られる。声帯の粘膜固有層は細胞外マトリックスが層状に存在し、声帯振動に適したユニークな構造をしている。声帯癒痕は炎症・外傷等様々な原因により起こり、声帯の癒痕化により細胞外マトリックス構造が破壊され著しい唸声をきたし生活の質は大きく損なわれる。しかしながら声帯癒痕に対する有効な治療法は未だ見つかっていない。このような癒痕形成の予防、治療には、声帯組織、特に声帯の細胞外マトリックスの維持とその癒痕化に関する基礎的な理解が不可欠である。

声帯黄斑は声帯の前端と後端にある組織であり、広い細胞質を持った細胞が蜜に集まっている場所である。この黄斑の機能に関しては未だ不明であるが、仮説としては二説あり、一つはヒトでは声帯靭帯が黄斑に繋がっていることから、これが声帯振動を行う弦の端として働いているというものである。もう一つはこの黄斑が声帯の粘膜固有層に対して細胞外マトリックスの供給源となっているというものである。

黄斑が細胞外マトリックスを産生しているとされる根拠は、声帯星型細胞の存在である。この細胞はヒト声帯においては黄斑に特異的に存在し、豊富な細胞質と多くの細胞突起を持ち、細胞質内の油滴にビタミンAを貯蔵していることが知られている。この細胞にコラーゲンやエラスチンの線維が貯留していることが電顕で確認されることから、声帯星型細胞が声帯粘膜固有層を構成する細胞外マトリックスの生成に関与しているのではと推察されている。しかしながら、ビタミンAの声帯星型細胞や声帯粘膜固有層における役割は未だ不明であった。

ビタミンA貯蔵声帯星型細胞は、ヒトのみならず、ラット声帯の黄斑にも存在していることが確認されている。そこでラットをモデル動物として、ビタミンAの声帯星型細胞や声帯粘膜固有層への影響を調べるため、後天性ビタミンA欠乏ラットを作製した。

コントロール群とビタミンA欠乏ラット群の星型細胞を比較すると、コントロールでは細胞質内にビタミンA貯蓄油滴が豊富に認められたが、ビタミンA欠乏ラットではほとんど見られず、ビタミンAが枯渇していることが示唆された。ビメンチンの免疫染色では、コントロールでは豊富な細胞質を持っているのに対し、ビタミンA欠乏ラットでは細胞質が著明に減少し、N/C比は有意に増加していた。

これらの星状細胞でのビタミンAの枯渇が粘膜固有層の細胞外マトリックスに影響を与えているのかどうかを調べた。ビタミンA欠乏ラットでは声帯上皮の著明な肥厚を認めたが、ヒアルロン酸およびエラスチンの分布には差を認めなかった。コラーゲンのI型とIII型の分布およびコラーゲン線維の走行も、明らかな差を認めなかった。

さらに声帯黄斑での細胞外マトリックス生成能をリアルタイムPCRで調べた。プロコラーゲンI型のmRNAのみビタミンA欠乏ラットで有意に発現が減少していたが、プロコラーゲンIII型、ヒアルロン酸合成酵素1、2型、エラスチンのmRNA発現は有意な差を認めなかった。

以上より、ビタミンA欠乏ラットにおいて黄斑部で星状細胞の核/細胞質比が有意に増加していたものの、声帯粘膜固有層

の細胞外マトリックスではほとんど変化を認めなかった。少なくとも成体の声帯ではビタミンAは粘膜固有層の細胞外マトリックスの維持に重要な役割を果たしていないことが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

声帯の粘膜固有層は細胞外マトリックスが層状に存在し、声帯振動に適したユニークな構造をしている。声帯粘膜の粘弾性の維持にはこれら細胞外マトリックスの恒常的代謝が必要不可欠と考えられているが、そのメカニズムについては十分には解明されていない。特に声帯の組織損傷後の再生機構を知るためには、細胞外マトリックスの内因的な維持機構を理解する必要がある。

細胞外マトリックスの供給源として声帯前後端の黄斑にあるビタミンA貯蔵星型細胞が有力視されているが、その機能やビタミンAの役割は不明な点が多い。本研究では、後天性ビタミンA欠乏ラットを作製し、ビタミンAの声帯細胞外マトリックス代謝に及ぼす影響を調べた。

結果、ビタミンA欠乏ラットでは声帯星型細胞のビタミンA枯渇を認めたが、声帯粘膜固有層の主要な細胞外マトリックスの分布には異常を認めなかった。また声帯黄斑での細胞外マトリックス生成能を見るために声帯粘膜固有層の主要な細胞外マトリックスの mRNA を調べたが、コントロール群と比べて有意差を認めなかった。

以上より、ラット成体では声帯星型細胞のビタミンA枯渇が声帯粘膜固有層の細胞外マトリックスに著明な影響を与えないことが示唆された。

本研究は、声帯星型細胞の機能解明に貢献し、声帯粘膜の恒常性維持に関する基礎的理解に寄与するものである。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位論文は平成 20 年 1 月 22 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け合格と認められたものである。