

氏 名	かね まる しん いち 金 丸 眞 一
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	論医博第 1842 号
学位授与の日付	平成 16 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Regeneration of the Larynx (喉頭再生に関する研究)

論文調査委員 (主査) 教授 飯塚 忠彦 教授 中村 孝志 教授 伊藤 壽一

論文内容の要旨

悪性腫瘍をはじめとする疾患、それに対する手術や事故による損傷、さらには加齢などにより声帯や声帯を動かす反回神経が障害されることによって、誤嚥や発声障害など重大な後遺症が生じる。しかし、これまでいったん障害された声帯や反回神経の治療法は、けっして満足できるものではなかった。いっぽう近年、適切な環境の下で組織・臓器には再生する能力があることが分かってきた。再生の元になる細胞、細胞が分化・増殖する足場、さらにこれを調節する因子の3つの要素が、適切な環境の下に置かれたときに臓器再生が可能であるという組織工学の概念に基づき、障害された声帯および切除された反回神経の再生を試み、はじめてこれに成功した。

声帯再生に関する研究

声帯が上皮、結合組織、脂肪、筋肉など多様な組織で構成されていることを考慮し、この3要素のうち細胞としては、多分化能をもつ自己骨髄由来の間葉系幹細胞を、足場としては、声帯の形態を保持し組織適合性の高いコラーゲンをを用いた。また調節因子は、傷害された声帯組織から誘導されると考え、あえて使用しなかった。8頭のビーグル犬の両側声帯を内筋に及ぶまで電気メスで切除し、一侧はコラーゲンで3次元培養した自己間葉系幹細胞をコラーゲンとともに移植し、もう一侧は、コラーゲンだけを注入した。この両者の形態的变化を経時的にファイバースコープで観察すると同時に、組織学的検査により比較検討した。処置後2ヶ月目で、声帯の表面の不整、萎縮、線維性変化、肉芽・ポリープの有無などの項目で比較したが、いずれも幹細胞を移植した側ではこれらの所見はほとんど認められず、良好な再生を示していた。いっぽう、コラーゲンだけを注入した側では、どの所見も過半数以上の割合で認められ、両者の違いは歴然としていた。さらに組織学的所見では、移植幹細胞を赤色蛍光色素でラベルすることで、細胞移植した側で見られた多数の幼弱な細胞が幹細胞由来であることが示唆され、声帯再生に移植幹細胞が有効に働いたのではないかと考えられた。

反回神経再生に関する研究

反回神経は、再生が非常に難しい神経と考えられてきた。それは、反回神経が声帯の開閉を司る4つの筋を支配する線維を含んでおり、神経が再生しても過誤支配が生じ、拮抗筋が同時に動き声帯の動きは回復しないと考えられているからである。これまで実際にいったん切除された反回神経が、さまざまな神経再建の治療によっても機能回復したという報告はなされていない。

今回われわれは、良好な神経再生の足場の提供としてPGA（ポリグリコール酸）チューブの表面をコラーゲンで被覆した人工神経管を用いて、ビーグル犬の輪状軟骨より約2cm下方で反回神経を1cm切除した部位の再生を試みた。また、同部位を自己の大耳介神経で自家移植した群をコントロールとして、両群を経時的にファイバースコープで観察し、手術後6ヶ月目で結果を判定した。これによると、PGAチューブの群は、6例中4例で何らかの声帯の動きが認められ、とくに2

例は正常に近い動きが観察された。いっぽう神経自家移植の群は3例中3例とも声帯の動きが回復しなかった。また、電気生理学的にも、HRPをトレーサーした神経終末および組織学的所見でもPGAチューブの群の方が、神経自家移植の群より良好な再生を認めた。これまで、切除された神経の再建は、直接吻合ないし自家神経移植が第一選択とされてきたが、組織工学の進歩でPGAチューブにより自家神経移植を上回る良好な成績が得られた。これは、PGAチューブが一定の期間形態を保持し、軸索の伸長に良好な再生環境を提供することに起因すると考えられた。

論文審査の結果の要旨

喉頭は気道の一部であると共に発声器官でもある。喉頭癌など頭頸部悪性腫瘍により喉頭摘出を余儀なくされた患者にとって、仮に癌そのものから開放されたとしても、発声機能を喪失した後の患者自身の社会生活や精神面に重大な障害が残る。本研究では、再生医学（組織工学）の概念に基づき喉頭の再生を、以下の3つの領域に区分して行ってきた。

1) 声帯の再生

障害された声帯の再生を目標に、犬の声帯にコラーゲンで3次元培養した自己間葉系幹細胞を移植。形態的、機能的に良好な声帯の再生結果が得られた。

2) 反回神経の再生

ポリグリコール酸のメッシュにコラーゲンをコーティングした人工神経チューブを作成、これにより切除した犬の反回神経の再生を試み、機能的再生が最も困難といわれている反回神経の再生にはじめて成功した。また、神経再生過程の研究から、自家神経移植に対する優位性と過誤支配について検討した。

3) 喉頭枠組みの再生

ポリプロピレンを骨組みとしマールックスメッシュにコラーゲンをコーティングした人工材料を開発し、気管、輪状軟骨、甲状軟骨などの喉頭枠組みの再生実験を犬で行い、良好な結果を得た。

これらの研究結果と倫理委員会の承認を受けて、昨年より頭頸部の脳神経（反回神経、顔面神経、鼓索神経など）と喉頭枠組みに対して臨床応用を開始し、一部の症例ではすでに良好な成績を得ている。本研究は、頭頸部領域の再生医療のさきがけとなるものである。

従って本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は平成15年11月12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。