

京都大学	博士（医学）	氏 名	末廣 篤
論文題目	Treatment of Acute Vocal Fold Scar with Local Injection of Basic Fibroblast Growth Factor: A Canine Study （イヌを用いた塩基性線維芽細胞増殖因子局注による癒痕声帯治療）		
（論文内容の要旨）			
声帯の癒痕は炎症や外傷などの原因により起こる、臨床で頻繁に遭遇する疾患である。現在のところ癒痕声帯に対して、有効な治療法は確立されておらず、いまだ治療困難な疾患である。癒痕化は声帯の層構造を破壊し、声帯粘膜の粘弾性を変化させ、声帯振動の悪化を引き起こし、その結果、重篤な嗄声をきたす。動物モデルを用いた組織学的研究により、癒痕声帯では過度の collagen が沈着し、声帯粘膜の粘弾性を維持する hyaluronic acid、および elastin が減少することが分かっている。本研究の目的は、塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）製剤の声帯への局所注入が癒痕声帯治療に有用であるかを、イヌを用いた動物実験で検証することである。 本研究には、8 匹のビーグル犬を使用した。創傷の作成には、麻酔下に直達喉頭鏡を挿入して声帯を明視下におき、片側の声帯の粘膜組織を筋層直上まで切除する方法を用いた。切除 1 ヶ月後、4 匹の犬に対し、10ug の human recombinant bFGF を含有した PBS 0.5mL を傷害声帯に一週間おきに二回注射（bFGF グループ）、残りの 4 匹には PBS のみを同様に注射した（sham グループ）。イヌにおいて癒痕が成熟するとされている、創傷作成後 6 ヶ月目に、喉頭組織を摘出し、声帯の機能評価と組織学的評価を行った。機能評価では、摘出喉頭の吹鳴実験により声帯振動を評価した。声帯を人工気流にて振動させ、ハイスピードカメラで撮影、画像解析を行い、発声閾値圧、振動中の声帯の閉鎖時と最大開大時の声帯振動振幅、閉鎖時の声門間隙の面積をそれぞれ測定した。組織学的評価には、H&E 染色、Elastica-Van-Gieson 染色、Alcian Blue 染色を用いた。collagen、hyaluronic acid、elastin の変化および、声帯粘膜の厚さを測定し、声帯粘膜固有層の拘縮度を評価した。 機能評価の結果は、発声閾値圧は bFGF グループで有意に低く、声帯振動振幅は bFGF グループで有意に大きかった。閉鎖時の声門間隙の面積は両群間で有意差を認めなかった。組織学的評価では、sham グループで、過度の組織の拘縮およびコラーゲンの蓄積、エラスチン・HA の減少を認め、声帯上皮の肥厚を認めた。一方、bFGF グループでは、組織の拘縮およびコラーゲンの蓄積は軽度で、エラスチン・HA の貯蓄も良好、声帯上皮の肥厚も軽度であった。 癒痕声帯では、collagen の過剰貯蓄、HA、elastin の減少といった組織変化が認められるが、一旦成熟してしまった癒痕声帯に対する治療法は確立されていない。そこで本研究では、創傷治癒早期における癒痕形成予防を目的に動物実験を行った。癒痕形成予防には、創傷組織を正常組織に近い組織構成に再構成することが必要である。bFGF 製剤は、難治性の皮膚潰瘍などに対し、すでに臨床で使用されており、また、近年の報告において、治癒過程の創傷に bFGF を投与することで再構築期において線維芽細胞・筋線維芽細胞のアポトーシスが誘導され、癒痕形成が予防されることがわかっている。本研究の結果により、bFGF の創傷声帯への局所投与が声帯振動を有意に改善し、コラーゲン沈着・組織拘縮を抑制、HA・エラスチンを維持すること、つまり、bFGF の創傷声帯への局所投与が癒痕声帯の予防となることが示された。今後、適切な投与濃度等についても検討していく予定であり、早期の臨床への導入を視野に入れている。			

(論文審査の結果の要旨) 声帯の癒痕化は、声帯粘膜の粘弾性を変化させ、声帯振動の悪化を引き起こし、その結果、重篤な嗄声をきたす。近年、治癒過程の創傷に塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) を投与することで過剰な癒痕形成が予防されることが明らかにされてきた。そこで本研究では、bFGF 製剤の声帯への局所注入が癒痕声帯治療に有用であるかを、イヌを用いた実験で検証した。片側の声帯の粘膜組織を筋層直上まで切除し、創を作成、1 ヶ月後に 10 μg の bFGF を含有した PBS 0.5mL を 4 匹の傷害声帯に一週間おきに二回注射 (bFGF グループ)、別の 4 匹には PBS のみを同様に注射した (sham グループ)。創作成後 6 ヶ月目に、声帯の発声機能評価と組織学的評価を行った。結果、発声閾値圧は bFGF グループで有意に低く、声帯振動振幅は有意に大きかった。組織学的評価では、bFGF グループで、組織の拘縮およびコラーゲンの過剰蓄積は sham グループと比較して軽度であり、声帯の粘弾性を維持するヒアルロン酸の貯蓄も良好であった。本研究の結果により、bFGF の創傷声帯への局所投与が癒痕声帯の治療に有用であることが示された。 以上の研究は、塩基性線維芽細胞増殖因子を用いた癒痕声帯治療の解明に貢献し、癒痕声帯に対する新たな治療法の開発に寄与するところが多い。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みとめる。 なお、本学位授与申請者は、平成 22 年 2 月 22 日実施の論文内容とそれに関連した試問をうけ、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			