

学位授与番号：乙 3219 号

氏 名：小林 俊樹

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 3 月 28 日

学位論文名：

Drug delivery system of basic fibroblast growth factor using gelatin hydrogel for restoration of acute vocal fold scar.

（急性期声帯瘢痕に対する塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）ハイドロゲルを用いた Drug delivery system (DDS) の効果）

学位論文審査委員長：教授 横尾隆

学位論文審査委員：教授 岡野ジェームズ洋尚 教授 宮脇剛司

論文要旨

氏 名	小林 俊樹	指導教授名	小島 博己
<p>主論文</p> <p>Drug delivery system of basic fibroblast growth factor using gelatin hydrogel for restoration of acute vocal fold scar.</p> <p>(急性期声帯癬痕に対する塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) ハイドロゲルを用いた Drug delivery system (DDS) の効果)</p> <p>Toshiki Kobayashi, Masanobu Mizuta, Nao Hiwatashi, Yo Kishimoto, Tatsuo Nakamura, Shin-ichi Kanemaru, Shigeru Hirano.</p> <p>Auris Nasus Larynx. 2017; 44(1): 86-92.</p> <p>要旨</p> <p>声帯癬痕は外傷、炎症、または手術操作などにより、声帯粘膜固有層の層構造が破綻し、声帯の物性が硬く変化し深刻な難治性の音声障害をきたす疾患であり、生命の危険はないものの、著しい QOL の低下を引き起こすと考えられる。過去の研究で癬痕化した声帯粘膜は、組織的にコラーゲンの過剰蓄積、ヒアルロン酸・エラスチンの減少・消失、ファイブロネクチンが蓄積すると報告されている。このうち、声帯粘膜の振動に最も重要なことは、ヒアルロン酸とコラーゲンがバランスよく存在することあり、声帯癬痕の再生を行う場合、これら細胞外マトリックスの回復を行う必要がある。しかし、いったん声帯が癬痕化すると、これを元の状態に戻すことは極めて困難であり、現時点で確立された治療法がない。音声外科的治療として声帯内方移動術（杵組み手術）、コラーゲン、ヒアルロン酸、脂肪などの声帯注入術などが試みられてきたが、声帯粘膜構造そのものを再生するものではなく、効果は極めて限定的であった。近年、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) が強い声帯癬痕組織再生効果をもつことが報告されているが、bFGF は作用時間が非常に短く、よりよい効果を得るためには複数回注射を行う必要があり、効果を持続させるような drug delivery system の開発が求められている。そこで本研究は gelatin hydrogel に着目した。gelatin hydrogel は薬剤と結合し、投与後局所に長くとどまり薬剤を control release することがすでに他分野の研究でわかっている。今回ビーグル犬を用いて、急性期声帯癬痕に対する bFGF hydrogel 単回投与の効果を検証することにした。</p> <p>【方法】ビーグル犬 8 頭の片側声帯粘膜を切除し癬痕を作成した。1 か月後に 10 μg の bFGF を含浸させた hydrogel 0.5ml を 4 頭のビーグルの癬痕化した声帯に注射した (bFGF hydrogel 群)。また、残りの 4 頭の癬痕化した声帯には生理食塩水 0.5 ml を注射した (sham 群)。注射 5 ヶ月後に全頭の喉頭を摘出し、声帯粘膜振動実験（吹鳴実験）、および病理組織検査を実施した。</p> <p>【結果】吹鳴実験で、bFGF hydrogel 群の声帯粘膜振動が有意に良好であった。病理組織検査では bFGF hydrogel 群の声帯粘膜固有層のヒアルロン酸が sham 群に比べ保たれており、また、sham 群に比べコラーゲン置換が抑制されていることが示された。また、過去に同施設で行った声帯癬痕に対する bFGF 水溶液 2 回注射のデータと比較しても、粘膜振動は良好であった。</p> <p>【結論】bFGF hydrogel 単回注射は、急性期声帯癬痕に対して再生効果を持つことが示され、この drug delivery system は過去の bFGF 水溶液注射の結果と比較して、より強い再生効果をもつことがわかった。</p>			

学位論文審査結果の要旨

小林俊樹氏の学位申請論文は、**Drug delivery system of basic fibroblast growth factor using gelatin hydrogel for restoration of acute vocal fold scar** (急性期声帯癬痕に対する塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) ハイドロゲルを用いた **Drug delivery system (DDS)** の効果)と題する耳鼻科学講座 小島博己教授指導による研究である。以下に論文内容の要旨と審査委員会の結果を報告する。

声帯癬痕は外傷、炎症、または手術操作などにより、声帯粘膜固有層の層構造が破綻し声帯の物性が硬く変化し深刻な音声障害をきたすため、著しい QOL の低下を招く。声帯癬痕を再生させるためには、声帯粘膜内において粘膜固有層内にある線維芽細胞による細胞外マトリックスの産生・調節が必要となる。この目的にこれまで bFGF の局所内注入が試みられていたが、その半減期の短さから効果が限局的であった。これに対し小林氏はハイドロゲルを用いた bFGF 除法システムを開発し、犬を用いた実験系で声帯癬痕の治療効果の改善させることを確認した。すでに他疾患で適応獲得している薬剤の除法システムであり臨床応用が近いと考えられその意義は大きい。

本論文に対し平成 30 年 3 月 12 日、岡野ジェイムス洋尚教授、宮脇剛司教授ご臨席のもと公開学位論文審査会を開催した。席上、1) 今回用いた犬の実験モデルはヒトの声帯癬痕と相同であると言えるのか、2) ハイドロゲルを局所に停滞させる工夫があるのか、3) bFGF は線維化を誘導するのに癬痕を悪化させないのはなぜか、4) 上皮細胞はどこから再生するのか、5) コントロールとしてハイドロゲルだけを注入した群を作った方が良かったのではないか、6) 濃度依存性はあるのか、7) ハイドロゲルが残存している像はみられなかったか、など多数の質問、指摘があり、小林氏はいずれについても丁寧かつ適切に回答した。本研究成果は声帯癬痕に対する新しい治療法として臨床応用も可能と考えられ、臨床上意味のある成果であると評価され、慎重審議の結果、学位請求論文として十分な価値があるものと認めた。