

令和元年5月13日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16933

研究課題名(和文) 足場材料、成長因子及びiPS細胞を利用した術後声帯癒痕に関する再生医学研究

研究課題名(英文) Regenerative medicine for scarred vocal fold after surgery using gelatin hydrogel, growth factor and iPS cells

研究代表者

今泉 光雅 (Imaizumi, Mitsuyoshi)

福島県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：30554422

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：全身麻酔導入後、ビデオ内視鏡下に喉頭を露出させ、ウサギ声帯損傷モデルを作成した。足場材料としてゲラチンハイドロゲル、成長因子として線維芽細胞増殖因子を準備し、損傷声帯に移植した。術後2週間後に喉頭を摘出し、移植をしていない損傷声帯と、足場材料および成長因子を移植した損傷声帯にて、癒痕形成の有無や程度を比較した。足場材料及び成長因子を移植された声帯において、声帯の粘膜波動の改善が認められた。組織学的にも癒痕形成が軽度であったことが確認された。ゲラチンハイドロゲルと線維芽細胞増殖因子の組み合わせによる治療は、声帯癒痕治療の一つの選択肢になり得ると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

音声障害は豊かな生活環境の構築において大きな問題となる。仕事上声を使用する人の割合は増加しており、労働人口の約41%が声を必要とする職業に従事し、そのうち3分の1以上が何かしらの音声障害の症状を有していることが報告されている。声帯癒痕に伴う音声障害は術後に生じ、癒痕の形成に伴い声帯粘膜の振動が阻害され、その結果音声障害が生じる。動物実験や臨床応用を含めて、声帯の癒痕に対する治療は決定的な治療法がないのが現状である。本研究成果を臨床応用することにより、治療困難な声帯癒痕に対して新しい選択肢となり得ると考えられ、音声障害を有する労働者を減少させることが可能でありより豊かな社会生活に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：Videoendoscopic laryngeal surgery was performed to create vocal fold injury in 14 rabbits. Immediately following this procedure, biodegradable gelatin hydrogel microspheres with bFGF were injected in the unilateral vocal fold. Two weeks after injection, the rabbits' larynges were excised for evaluation of vocal fold histology and mucosal movement. The presence of poor vibratory function was confirmed in the injured vocal folds. Histology and digital image analysis demonstrated that the injured vocal folds injected with gelatin hydrogel microspheres with bFGF showed less scar formation, compared to the injured vocal folds injected with gelatin hydrogel microspheres only, or those without any injection.

Our results suggest that biodegradable gelatin hydrogel microspheres with bFGF injection into the vocal fold could be a potential approach for the treatment of injured vocal folds.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：声帯癒痕 足場材料 成長因子 再生医学 iPS細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

喉頭組織の損傷、特に声帯組織の損傷に伴う音声障害は、豊かな生活環境の構築において大きな問題となる。仕事上声を使用する人の割合は増加しており、近年の研究によれば労働人口の約41%が声を必要とする職業に従事し、そのうち3分の1以上が何かしらの音声障害の症状を有していることが報告されている。声帯癒痕に伴う音声障害は、喉頭の術後や炎症、外傷後に形成され得るが、声帯癒痕の一般的な原因は、術後性および医原性と報告されている。癒痕の形成に伴い声帯粘膜の振動が阻害され、その結果音声障害が生じる。動物実験や臨床応用を含めて、声帯の癒痕に対する治療は、ステロイド薬や成長因子の注入、種々の細胞や物質の移植など、再生医学的治療が試みられているが、現在まで決定的な治療法がないのが現状である。

2. 研究の目的

声帯癒痕に伴う音声障害は術後に生じ、癒痕の形成に伴い声帯粘膜の振動が阻害され、その結果音声障害が生じる。動物実験や臨床応用を含めて、声帯の癒痕に対する治療は決定的な治療法がないのが現状である。本研究成果を臨床応用することにより、治療困難な声帯癒痕に対して新しい選択肢となり得ると考えられ、音声障害を有する労働者を減少させることが可能でありより豊かな社会生活に貢献できる。

3. 研究の方法

喉頭組織の再生に有用な移植材料、および移植細胞・組織の実用化に向けて研究を行う。生体適合性のInjectableなゲルを骨格とし細胞の進入・生着に適した足場材料(スキャフォールド)を作製し研究する。必要時は声帯の損傷後の再生促進を意図し、iPS細胞の培養法を確立する。今回は声帯損傷モデルに生体適合性足場材料および成長因子を投与し、効果を喉頭内視鏡検査を用いて観察する。不十分であると判定した場合は、iPS細胞を移植し、声帯組織を再生する技術を開発する。

4. 研究成果

全身麻酔導入後、ビデオ内視鏡下に喉頭を露出させ、ウサギ声帯損傷モデルを作成した。足場材料としてゲラチンハイドロゲル、成長因子として線維芽細胞増殖因子を準備し、損傷声帯に移植した。術後2週間後に喉頭を摘出し、移植をしていない損傷声帯と、足場材料および成長因子を移植した損傷声帯にて、癒痕形成の有無や程度を比較した。足場材料及び成長因子を移植された声帯において、声帯の粘膜波動の改善が認められた。組織学的にも癒痕形成が軽度であったことが確認された。ゲラチンハイドロゲルと線維芽細胞増殖因子の組み合わせによる治療は、声帯癒痕治療の一つの選択肢になり得ると考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4件)

1. **Mitsuyoshi Imaizumi**, Yasuhiro Tada, Akiko Tani, Masakazu Ikeda, Yuta Nakaegawa, Koichi Omori.

Two cases of laryngeal myxoma misdiagnosed as a vocal fold polyp.

J Otol Rhinol 7:1.

2. Makakazu Ikeda, **Mitsuyoshi Imaizumi**, Susumu Yoshie, Ryosuke Nakamura, Koshi Otsuki, Shigeyuki Muro, Koichi Omori.
Implantation of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Tracheal Epithelial Cells.
Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. 2017 Jul;126(7):517-524.
3. **Mitsuyoshi Imaizumi**, Nicole Li-Jessen, Yuka Sato, David T. Yang, Susan L. Thibeault.
Retention of Human-Induced Pluripotent Stem Cells (hiPS) With Injectable HA Hydrogels for Vocal Fold Engineering.
Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. 2017 Apr;126(4):304-314.
4. **今泉光雅** 総説：iPS細胞を用いた気管の再生医学研究 福島医学雑誌 67(2), 59-66, 2017

〔学会発表〕(計 4件)

1. **Mitsuyoshi Imaizumi**, Koshi Otsuki, Masakazu Ikeda, Koichi Omori.
Regeneration of the Tracheal and Laryngeal Epithelium using Induced Pluripotent Stem Cells (iPS) cells
21th IFOS World Congress, Paris, France, 2017.
2. **Mitsuyoshi Imaizumi**, Ryosuke Nakamura, Yuta Nakaegawa, Bayu Tirta Dirja, Yasuhiro Tada, Akiko Tani, Yasuhiko Tabata, Koichi Omori. Novel regenerative approach for the prevention of vocal fold scarring using biodegradable gelatin hydrogel with basic fibroblast growth factor (bFGF)
The 97th Annual Meeting of the American Broncho-Esophagological Association, San Diego, 2017.
3. **今泉光雅** iPS細胞を用いた気管の再生医学研究 .
平成 28 年度福島医学会表彰受賞授与式・受賞記念講演会 67(2), 2017
4. Bayu Tirta Dirja, Makakazu Ikeda, **Mitsuyoshi Imaizumi**, Koshi Otsuki, Yukio Nomoto, Koichi Omori.
Potential of laryngeal muscle regeneration using induced pluripotent stem cell-derived skeletal muscle cells.
第 65 回日本耳鼻咽喉科学会東北地方部会連合学術講演会, 2017 .

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：今泉光雅

ローマ字氏名：Imaizumi Mitsuyoshi

所属研究機関名：福島県立医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号（8桁）：30554422

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。