

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09597

研究課題名（和文）喉頭機能回復を目指した反回神経障害への新規治療戦略の開発

研究課題名（英文）Development of a novel therapeutic strategy to recover the laryngeal function after recurrent laryngeal nerve injury

研究代表者

荒木 幸仁（Araki, Koji）

防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・耳鼻咽喉科学・教授

研究者番号：70317220

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：反回神経障害における喉頭機能回復を目的とした研究である。既に臨床で用いられている神経再生チューブ（ナーブリッジ、東洋紡）ならびに神経栄養因子等を用い、声門閉鎖機能強化を目指した。唯一の声門開大筋である後輪状披裂筋への運動神経線維再生を促す神経栄養因子を明らかにし、その阻害により声門開大筋への運動神経再生を阻害し、声門閉鎖機能回復を目指した治療戦略開発を進めた。ラット後輪状披裂筋枝切断（後筋枝）モデル・声帯運動評価系の確立、ラット後輪状披裂筋枝切断（後筋枝）モデルにおける声帯閉鎖機能増強効果の検討、声門開大筋への運動神経再生抑制因子の検討を進め、最終的には臨床応用可能な治療法開発を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

耳鼻咽喉科臨床においてしばしば問題となる反回神経障害は、呼吸・発声・嚥下の障害をきたし、患者のQOLを著しく低下させる。喉頭機能回復における最大の障害である過誤神経再生克服による新規治療法の開発を行っている。反回神経運動線維間での過誤再生を可能な限り抑制し、声門閉鎖機能再生の改善を目指した研究であり、既に臨床で用いられている神経再生チューブや遺伝子治療などの先進的技術を応用し、最終的には臨床応用可能な治療法開発を目指している。本研究自体は反回神経障害を標的としているが、他領域の末梢神経障害にも広く応用可能な治療法開発であり、汎用性や発展性の非常に高い研究である。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to recover laryngeal function in recurrent laryngeal nerve disorders. We aimed to strengthen glottal closure by using a nerve regeneration tube used in clinical practice, as well as neurotrophic factors. We identified a neurotrophic factor that promotes motor nerve fiber regeneration to the posterior cricoarytenoid muscle, the only glottal opener muscle. And we developed a treatment strategy to inhibit motor nerve regeneration to the posterior cricoarytenoid muscle by inhibiting this factor, thereby recovering glottal closure function. We also established a rat posterior cricoarytenoid muscle branch amputation model and a vocal cord movement evaluation system, examined the effect of enhancing vocal cord closure function in a rat posterior cricoarytenoid muscle branch amputation model, and examined the factors that inhibit motor nerve regeneration in the posterior cricoarytenoid muscle, ultimately attempting to develop a treatment that can be applied clinically.

研究分野：耳鼻咽喉科頭頸部外科

キーワード：反回神経 喉頭機能 神経障害 過誤神経再生

1. 研究開始当初の背景

耳鼻咽喉科診療において、反回神経障害は頭頸部末梢運動神経障害の中でも比較的多く遭遇する疾患である。主な症状として嚔声、誤嚥、呼吸困難などの可能性があり、患者の QOL (Quality of Life) を著しく低下させる。

現在行われている治療は、発声機能改善を目的とした声帯内方移動術をメインとする外科的治療であるが、根本的な神経再生治療ではない。仮に神経自体は再生が起こったとしても、過誤神経再生のために喉頭機能回復は難しい。

反回神経損傷後の再生治療において克服すべき問題点として、神経線維再生不良、疑核における運動神経細胞死、喉頭筋における運動終板の変性、筋組織の萎縮変性、過誤神経再生の 5 項目があげられる。これまで ~ の問題に関して研究者らは、ラット反回神経麻痺モデルを用いた遺伝子治療等の基礎研究を行い、改善効果を報告してきた。

反回神経は運動神経線維、感覚神経線維、自律神経線維から構成されており、大半は運動神経線維、感覚神経線維である。つまり過誤再生には運動神経と感覚神経間の過誤再生、運動神経間の異なる分枝同士の過誤再生、の 2 通りが考えられる。 に対して感覚神経再生阻害効果を期待できる TrkA 阻害剤の投与による、運動神経線維再生促進効果について検討し、その効果を報告している。

反回神経障害における過誤神経再生の大きな問題点として、反回神経運動線維は声門開大筋、声門閉鎖筋両者を支配しているため、過誤再生時に声帯の相反する運動(開大と閉鎖)両方を同時に惹き起こし、声帯運動の回復が得られない、という点が挙げられる。そこで本研究においては、反回神経障害の運動神経間の過誤再生に焦点を絞り、「過誤再生を如何に克服し、喉頭機能(声帯運動)を回復させるか?」という問いに対して、申請者らがこれまで行ってきた研究をさらに発展させ、新規治療戦略の開発を試みた。

2. 研究の目的

本研究は反回神経障害における喉頭機能回復を目的とした研究である。これまでに過誤神経再生克服を実現した治療法の報告は、他領域を含め実現できていない。本研究では、反回神経運動線維間での過誤再生を可能な限り抑制し、声帯運動回復を目指した検討を行った。研究者らの長年の研究実績を活かし、既に臨床で用いられている神経再生チューブ(ナブリッジ、東洋紡)ならびに神経栄養因子等を用い、声門閉鎖機能強化を目指した、最終的には臨床応用可能な治療法開発を試みた。本研究の対象は反回神経であるが、他領域の末梢神経障害にも広く応用可能な治療法開発であり、汎用性や発展性も高い研究である。

3. 研究の方法

喉頭機能回復において、声門開大よりも声門閉鎖が重要であり、そのためにまずは声門閉鎖筋への運動神経再生を促す治療法の検討を目指した。唯一の声門開大筋である後輪状披裂筋への運動神経線維再生を促す神経栄養因子を明らかにし、その阻害により声門閉鎖筋への再生を促す、かつ/または声門閉鎖筋群への運動神経線維再生を促し声門閉鎖筋への再生を促進し、声門閉鎖機能回復を目指した治療戦略開発を進めた。

まず声門開大筋への神経再生阻害を目指した動物モデルの確立を目標として、ラット後輪状披裂筋枝切断(後筋枝)モデルを作成した。同時に客観的な声帯運動評価法として、反回神経の直接電気刺激法における声帯内転の筋電図および内視鏡動画評価法確立に取り組んだ。さらに後輪状披裂筋枝切断モデルに対し感覚神経再生阻害効果のある TrkA 阻害剤を投与することで、運動神経線維再生促進を促した場合の声門閉鎖機能改善効果も検討している。

また声門開大筋への運動神経再生を抑制する治療因子として、MMP9-I、BTX/A、BTX/B、TrkB-A(7.8-DHF)、TrkB-I(K252a)、ピンクリスチンなどを有力な候補と考え、その神経再生阻害効果について、坐骨神経切断モデルを用いた検討を進めている。

4. 研究成果

ラット後輪状披裂筋枝切断(後筋枝)モデル、声帯運動評価系の確立

まず甲状軟骨下角付近で反回神経本幹を同定し、後筋を十分に露出しながら反回神経本幹と遊離させることで後筋枝を切断する。その際に後筋の運動消失を肉眼的に確認した。また声門閉鎖筋の機能が温存されているか評価すべく、反回神経本幹を露出し、フック型刺激電極を用いて 40Hz、1msec の持続時間 (PowerLab®) で連続刺激し、30° 斜視鏡 (KAGULA MEDICAL) を経口的に

挿入し声帯内転を確認した。さらに呼吸嚙下による自発、および誘発による甲状披裂筋および後筋の筋電図評価を行い、いずれ適切に記録され、声帯運動の客観的評価の指標となり得ることを確認した。

ラット後輪状披裂筋枝切断（後筋枝）モデルにおける声帯閉鎖機能増強効果の検討

反回神経切断+チューブ架橋、反回神経切断+後輪状披裂筋枝切断+チューブ架橋の動物モデルにおける15週後の声帯運動機能を評価した。後輪状披裂筋枝切断を加えることで、声帯外転機能再生が抑制され、相対的に声帯内転機能が増強されることを筋電図、内視鏡による声帯運動評価により確認した。さらにチューブ内にTrkA阻害剤を投与することで、より内転機能再生が促されているかを検討中である。

声門開大筋への運動神経再生抑制因子の検討

坐骨神経切断モデルを用いた検討を進めており、最も運動神経再生抑制効果を認める因子を明らかとする。その因子を用い、後輪状披裂筋投与による声門閉鎖機能再生効果の検討へと今後発展させる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takenaka Tatsuya, Mizokami Daisuke, Takihata Saki, Araki Koji, Shiotani Akihiro.	4. 巻 5
2. 論文標題 A case of airway emergency due to deep neck infection treated by oral intubation without tracheostomy: Is tracheostomy essential in the treatment of deep neck abscesses?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of hospital general medicine	6. 最初と最後の頁 21-24
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hiroya Yonaga, Kosuke Uno, Shinichi Taniai, Masahiko Seki, Naoki Matsuno, Akihiro Shiotani, Koji Araki.	4. 巻 8
2. 論文標題 Delayed postoperative bleeding associated with laryngopharyngeal necrosis following salvage endoscopic laryngopharyngeal surgery for recurrent adenoid cystic carcinoma of the tongue base after carbon ion radiotherapy: Case report.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica Case Reports	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Araki Koji, Uno Kosuke, Shiotani Akihiro	4. 巻 116
2. 論文標題 Injection Laryngoplasty for Unilateral Vocal Fold Paralysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Practica Oto-Rhino-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 933 ~ 942
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5631/jibirin.116.933	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 荒木 幸仁	4. 巻 127
2. 論文標題 喉頭部分切除術の適応と実際	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nippon Jibiinkoka Tokeibugeka Gakkai Kaiho(Tokyo)	6. 最初と最後の頁 83 ~ 91
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3950/jibi inkotokeibu.127.2_83	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 宇野 光祐、荒木 幸仁	4. 巻 95
2. 論文標題 特集 小児の耳鼻咽喉・頭頸部手術-保護者への説明のコツから術中・術後の注意点まで〔特別付録Web動画〕 《咽頭・喉頭・頸部領域手術》 気道異物摘出術/食道異物摘出術	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	6. 最初と最後の頁 732～737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1411203459	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirokawa Shotaro, Araki Koji, Yamashita Taku, Uno Kosuke, Tomifuji Masayuki, Shimada Hideaki, Shiotani Akihiro	4. 巻 143
2. 論文標題 The value of serum p53 antibody as a biomarker in oral and pharyngeal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Oto-Laryngologica	6. 最初と最後の頁 85～90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2023.2165144	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Eiko, Tomifuji Masayuki, Uno Kosuke, Taniai Shinichi, Araki Koji, Shiotani Akihiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Evaluation of chronological changes in videofluorographic findings after transoral videolaryngoscopic surgery to reveal mechanism of dysphagia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 374～382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2022.08.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 荒木幸仁	4. 巻 47
2. 論文標題 咽喉頭疾患に対する経口的咽喉頭部分切除術	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 防衛医大雑誌	6. 最初と最後の頁 168-175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 9件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Seki Masahiko, Uno Kosuke, Shiotani Akihiro, Araki Koji.
2. 発表標題 Transoral videolaryngoscopic vocal fold medialization with calcium phosphate cement for unilateral vocal cord palsy; Experience of original technique.
3. 学会等名 The 13th East Asian Conference on Phonosurgery (EACP 2023), Miyagi, Japan, July 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tanai Shinichi, Araki Koji, Tomifuji Masayuki, Uno Kosuke, Shibamoto Isamu, Shiotani Akihiro.
2. 発表標題 Value of expiratory resistance training (EMST) as a preoperative exercise for laryngopharyngeal cancer patients with transoral videolaryngoscopic surgery (TOVS).
3. 学会等名 32nd World congress of the IALP. Auckland, New Zealand, August 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 3)Kosuke Uno, Keiji Wada, Naoki Matsuno, Hideyuki Tsuboi, Akihiro Shiotani and Koji Araki.
2. 発表標題 Transoral endoscopic dilating and silicon-keel stenting for supraglottic stenosis.
3. 学会等名 The 16th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery (16th TJCOHNS). Taichung, Taiwan, December 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Koji Araki.
2. 発表標題 【Symposium: Laryngology】 Basic Research for Functional Regeneration after Recurrent Laryngeal Nerve Injury.
3. 学会等名 The 16th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Taichung, Taiwan, December 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 荒木幸仁
2. 発表標題 【手術手技セミナー】喉頭機能温存を目指した喉頭部分切除術.
3. 学会等名 第124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会. 福岡 5月 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 荒木幸仁.
2. 発表標題 【パネルディスカッション】どうする!音声外科手術.
3. 学会等名 第68 回日本音声言語医学会. 岡山 10月 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 荒木 幸仁.
2. 発表標題 【領域講習】咽喉頭疾患に対する機能温存を目指した外科的治療.
3. 学会等名 第143回日耳鼻崎玉県地方部会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 荒木 幸仁
2. 発表標題 【特別企画ワークショップ8】「どうする?がん治療の後遺障害 - 再建手術のススメ - 」 反回神経障害に伴う音声障害、嚥下障害に対する機能再建手術.
3. 学会等名 第61回日本癌治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 荒木幸仁、宇野光祐、鈴木洋、関雅彦、平野正大、塩谷彰浩.
2. 発表標題 シンポジウム2 「喉頭・気管基礎研究からのイノベーション創出」喉頭機能回復を目指した反回神経再生への取り組み.
3. 学会等名 第36回日本喉頭科学会(招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Matsuno Naoki, Araki Koji, Tanaka Shingo, Miyagawa Yoshihiro, Tanaka Yuya, Tomifuji Masayuki, Uno Kosuke, Yamashita Taku, Ueda Yasuji, Inoue Makoto, Shiotani Akihiro
2. 発表標題 Oncolytic Sendai virus as a novel treatment option for head and neck squamous cell carcinoma.
3. 学会等名 The 14th International Oncolytic Virotherapy Conference(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Araki Koji
2. 発表標題 Basic research for functional regeneration after recurrent laryngeal nerve injury.
3. 学会等名 International Association of Phonosurgery 2022(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Uno Kosuke, Araki Koji, Tomifuji Masayuki, Shiotani Akihiro
2. 発表標題 Transoral videolaryngoscopic vocal fold medialization with calcium phosphate cement for unilateral vocal cord palsy - Value of novel technique.
3. 学会等名 International Association of Phonosurgery 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Araki Koji
2. 発表標題 Robotic & Minimal Invasive Surgery - Transoral Vidiolaryngoscopic Surgery (TOVS) for Laryngopharyngeal Cancer.
3. 学会等名 The 1st Joint meeting of Tri-Head and Neck Society, (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 荒木幸仁.
2. 発表標題 咽喉頭疾患に対する低侵襲手術の展望
3. 学会等名 第35 回日本口腔・咽頭科学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣川祥太郎, 荒木 幸仁, 宇野光祐, 松野直樹, 塩谷 彰浩.
2. 発表標題 頭頸部扁平上皮癌患者における血清 PD-L1 の診断・予後バイオマーカーとしての有用性.
3. 学会等名 第46 回頭頸部癌学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akari Kimura, Koji Araki, Yasushi Sato, Sachiyo Mogi, Kazuko Fujitani, Takaomi Kurioka, Shogo Endo, Akihiro Shiotani, Taku Yamashita.
2. 発表標題 Inhibition of Extracellular signal-regulated kinase pathway suppresses tracheal stenosis.
3. 学会等名 13th Congress of the European Laryngological Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	宇野 光祐 (Uno Kosuke) (20464828)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、 動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・病院 耳鼻咽喉科・講師 (82406)	
研究 分担者	塩谷 彰浩 (Shiotani Akihiro) (80215946)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、 動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・耳鼻咽 喉科学・教授 (82406)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------