

氏名（本籍） <sup>たどころ</sup> 田所 <sup>ひろあき</sup> 宏章 （愛媛県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲 第 704 号

学位授与日付 令和4年3月10日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 気息性嘔声の治療のためのマウス声門閉鎖不全モデルの検討

審査委員 教授 樋田 一徳          教授 中村 丈洋          教授 宇野 昌明

### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

嘔声は様々な要因で発症し、コミュニケーション障害を引き起こす。声門閉鎖不全に伴う気息性嘔声の治療は専門性が高く、低侵襲で汎用性の高い治療が望まれる。このため動物モデルが必要で、ヒトとマウスの喉頭の類似性の近年の報告が端緒となった。本研究ではマウスを用いて反回神経麻痺の声門閉鎖不全と加齢性声門閉鎖不全の2つのモデルを作成して内喉頭筋を含む声帯評価をヒトと比較した。また筋過形成抑制分子の Myostatin (Mstn) の変異 Mstn を過剰発現し全身性筋過形成をきたす変異 Mstn tg マウスの内喉頭筋を含む声帯評価を行い、Mstn 阻害の臨床応用の可能性を検討した。その結果、反回神経麻痺モデルでは内視鏡で処置側の声帯麻痺・萎縮を認め、加齢性モデルでは、声帯萎縮、組織学的には粘膜面積が減少、コラーゲン線維が増加した。変異 Mstn tg マウスの声帯評価では、粘膜面積、コラーゲン線維の割合に有意差はなかった。以上より、反回神経麻痺モデルは神経原性の甲状被裂筋萎縮を認めたが声帯粘膜の構造変化はなく、ヒト反回神経麻痺声門閉鎖不全と同様で、有用なモデルと考察される。加齢性モデルも、ヒトと同様に内視鏡で声帯弓状変化が見られ声帯萎縮率も高かった。変異 Mstn tg マウスでは加齢性マウスと比べて甲状被裂筋肥大や声帯粘膜容積・コラーゲン線維割合増大はないが、傍声帯間隙の脂肪組織は減少し Mstn 阻害による変化と考えられた。本研究により、反回神経麻痺モデル、加齢性モデルともヒトと同様所見を示し、一方、変異 Mstn tg マウスは Mstn 阻害による変化が喉頭内に生じ、マウス声門閉鎖不全モデルは、基礎研究として有用であると結論される。

本研究は、声門閉鎖不全に伴う気息性嘔声の治療の基礎として、内視鏡や組織学的解析によってモデル動物の有用性を明らかにした。以上の所見をまとめた論文は川崎医学会誌に2021年10月15日に受理され掲載予定である。審査の結果、本論文は新規性と発展性に富んでおり、学位申請論文としてふさわしいと判断された。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会・最終試験は、2021年12月9日（木）13時30分より30分間行われた。申請者はこれまでの研究から得られた具体的データを含めて詳しく丁寧に示説した。その後、審査委員からは、(1)嗄声をきたす神経障害部位を反回神経以外の部位にしない理由、(2)反回神経麻痺モデルマウス2か月齢とした理由、(3)マウスの声帯を内視鏡観察する際に客観的評価、(4)反回神経麻痺モデルは、新規モデル開発、もしくは病態解明のいずれに重きを置いたのか？(5)このモデルは右反回神経麻痺モデルだが、左側はどうするのか？臨床での左右差はあるのか？などの問いがあった。これに対し、声帯に関与する甲状披裂筋麻痺に限局し、他の嚥下の筋の影響を除外できること、マウスを1か月後に解析するのはヒトで換算するとかなりの年齢であるため若いマウスを用いたこと、ビデオを見直し客観的評価を試みたが、今後はより解像度の高い内視鏡観察が必要であること、反回神経麻痺は不明な点が多く、今回はヒトの病態を反映し再現性の高い新規モデル開発に重きを置いたこと、反回神経の解剖学的左右差から右の方がモデル作成上アプローチしやすく、モデルの再現性も高く、臨床での左右差は、手術や処置などが左側だったのか右側だったのかで起こると、いずれも自らの考察に基づいて適切な回答があった。

本研究は、種差の大きいヒトとマウスにおいて、声門閉鎖不全モデルマウスを作成し、課題の多い気息性嗄声の治療といったヒト臨床への応用を目指す意欲的な研究である。特に、臨床医として習得した内視鏡をマウスの解析に応用するなど、これまでの臨床経験を生かした、新規性、発展性に富んだものであり今後の発展性が期待できる。よって審査の結果、学位審査の最終試験は合格と判定した。