

「ミトコンドリアと疾患」

柳 茂

学習院大学 理学部・生命科学科 教授

ミトコンドリアの機能異常は、老化や代謝異常を背景とする様々な疾患に関連しています。私たちはミトコンドリア外膜を4回貫通するユビキチンリガーゼMITOLを同定し、MITOLがミトコンドリアの形態を制御していることや品質管理を担っていること、さらにはミトコンドリアと小胞体との接着構造の形成を制御していることなどを報告し、MITOLがミトコンドリア動態の中心的な調節酵素であることを明らかにしてきました。本講演では、ミトコンドリア膜上のユビキチン化を介したシグナル伝達応答の生理機能を通して、エネルギー産生だけではなくミトコンドリアの多彩な役割を概説し、病態との関連およびミトコンドリアを標的にした創薬開発を紹介します。

自閉スペクトラム症と耳鼻咽喉科

内匠 透

神戸大学大学院 生理学・細胞生物学 教授

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder, ASD) は社会性の障害を中心とする精神神経疾患である。最近患者数は急増しており2%に近い数字が出され、文科省の調査では、小中学校の児童・生徒においてもっと驚くべき数字が出ている。直接、耳鼻咽喉科の対象になる疾患ではないが、新しい診断基準 (DSM-5) で明確にされた「感覚過敏や鈍磨」は耳鼻咽喉科診療の上でも重要な診断基準である。歯科では障害歯科があるにもかかわらず、耳鼻科には障害耳鼻科は見当たらないが、ASD に代表される発達障害の患者に対しては、医師側がその意識を持って対応していく必要がある。本講演では、ヒト ES 細胞やマウスモデルを用いた ASD に関する基礎的研究知見を紹介する。

「抗ヒスタミン薬の使い方」

山田武千代

秋田大学大学院 耳鼻咽喉科頭頸部外科

脳内移行のより少ない非鎮静性抗ヒスタミン薬は理想的な抗ヒスタミン薬治療として用いられ、アレルギー疾患への長期投与の治療効果も高い。イブニングシンポジウムでは、鼻アレルギー診療ガイドラインと治療アルゴリズム、コロナ禍におけるアレルギー疾患の診断と治療、COVID-19 とアレルギー性鼻炎、アレルギー性鼻炎患者労働生産性低下による経済的損失、アレルゲン免疫療法と COVID-19 の免疫学的変化、抗原特異的 IgE と RNA ウィルス、舌下免疫療法での免疫学的変化と抗体療法、咳嗽の分類とアレルギー性鼻炎、生物学的製剤の効果について述べる。

原因不明のめまい症として紹介された 症例の結果と考察

西川大祐、植田景太、伊藤妙子、乾 洋史、北原 紘

奈良県立医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科学

目的：原因不明のめまい症として紹介されためまい症例に対して、最終的に正確な確定診断を下すため、詳しい問診と耳科・神経耳科学的検査を短期入院の間に実施した。

方法：2014年から2020年までに原因不明のめまい症として紹介を受け、短期入院検査の実施に同意した240症例を対象とした。全症例につき、caloric test (C-test)、video head impulse test (vHIT)、vestibular evoked cervical myogenic potentials (cVEMP)、subjective visual vertical (SVV)、inner ear magnetic resonance imaging (ieMRI)、Schellong test (S-test) および self-rating questionnaires of depression score (SDS) 等を施行した。

結果と考察：疾患統計の結果は以下の通りであった。benign paroxysmal positional vertigo (107/240; 44.6%)、orthostatic dysregulation (56/240; 23.3%)、vestibular peripheral disease (25/240; 10.4%)、vestibular migraine (14/240; 5.8%)、Meniere's disease (12/240; 5.0%)、gravity perception disturbance (10/240; 4.2%)、psychogenic vertigo (10/240; 4.2%) および unknown (6/240; 2.5%)。原因不明のめまい症は240例から6例と、40分の1に抑えることができた。

めまい難聴を繰り返す疾患と内耳造影 MRI による 内リンパ水腫陽性率

藤田裕人、小泉敏三、伊藤妙子、乾 洋史、北原 紘

奈良県立医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科学

目的：臨床的にめまい難聴を繰り返す疾患において、内耳造影 MRI による内リンパ水腫陽性率を検討した。

方法：2014年から2020年までに、繰り返すめまい難聴を主訴に当院めまいセンターを受診し、内耳造影 MRI 検査を受けた710症例。内、一側難聴とめまいを繰り返す153症例 (rCV)、めまいのみを繰り返す51症例 (rVO)、一側難聴のみを繰り返す84症例 (rCO)。

結果：中島らの判定基準で、内リンパ水腫陽性率は全症例中69.4%、rCVは81.7%、rVOは19.6%、rCOは77.4%であった。

考察：罹病期間が長引くと、内リンパ水腫陽性率はrCVで不変、rVOで減少、rCOで増加であった。内リンパ水腫陽性率は、めまい・難聴を繰り返す症例に対して、側頭骨病理に基づく適切な治療法提案の一助になると考えられた。

健常者における v-HIT 検査 (EyeSeeCam®) による 垂直半規管機能検査結果の比較

望月文博、伊藤祐介、肥塚 泉

聖マリアンナ医科大学 耳鼻咽喉科

Video Head Impulse Test(v-HIT) 検査は、外側半規管、垂直半規管機能を評価できる検査である。vHIT における外側半規管機能評価の方法は、頸部を水平方向に回旋させる方法のみなため、機種の違いなどで検査結果の相違は、あまりないことも報告されている。一方で、垂直半規管に関しては、手技の難しさや方法が機種により若干異なることもあり、機能検査としては議論の余地がある。Eye See Cam® による垂直半規管機能検査方法は、正面視をさせ頸部を斜めに刺激する方法と、頸部回旋し垂直に頸部を刺激する方法の二種類がある。検査者が行いやすい方法を選択して行うことが一般的である。

平衡障害のない健常者の垂直半規管評価として Eye See Cam® を用い、上記二種類の刺激方法を行い、得られた Gain 値を比較検討したので報告する。

**慢性めまいに対するめまいリハビリテーションの有用性の検討
(第二報) – AMED
「難治性めまいの診断法確立とめまい指導の有用性に関する
研究班」多施設共同研究**

滝井康司¹⁾、山田貴裕¹⁾、大井祐太郎¹⁾、伊東伸祐¹⁾、高倉大匡¹⁾、將積日出夫¹⁾、
宮本康裕²⁾、肥塚 泉²⁾

1) 富山大学耳鼻咽喉科、2) 聖マリアンナ医大耳鼻咽喉科

3ヶ月以上めまいが持続する慢性めまいでは、めまい発症の頻回化、長期化により患者に日常生活の支障が生じ、不安や苦痛でうつ傾向になることがある。慢性めまいに対してめまいリハビリテーション(以下、めまいリハ)のエビデンス構築のため、AMED「難治性めまいの診断法確立とめまい指導の有用性に関する研究班」による前向き多施設共同研究により慢性めまいに対するめまいリハの有用性を検討した。慢性めまい患者47例に対して、めまいリハ(Brandt—Daroff法、Gaze stability exercise)を3ヶ月間自宅で行わせ、DHI、眼振検査、重心動揺検査で治療効果を評価した。

補聴器装用が高齢感音難聴者の平衡機能に及ぼす影響の解明

二宮千裕、佐藤宏昭

岩手医科大学耳鼻咽喉科学講座

補聴器装用者において、聴覚補償が平衡覚を改善することは報告されているが、どのような機序が平衡覚改善に寄与するか明らかにされていない。今回我々は、高齢感音難聴者を対象とし、補聴器の装用 - 非装用が体平衡に及ぼす影響を、無響室内で重心動揺計を用いて開閉眼、音の有無などの条件間で比較検討した。外周面積と総軌跡長はいずれも音のある条件で改善したが、左右最大振幅は閉眼時において正常者では音があると改善するが、補聴器装用者では不変であり、統計学的に有意差がみられた。

聴神経腫瘍における耳小骨筋反射欠如率～ 音響刺激周波数別の解析について

日高浩史、杉田侑己、片岡大輔、三谷彰俊、福井英人、小西将矢、
八木正夫、鈴鹿有子、岩井 大

関西医科大学耳鼻咽喉科頭頸部外科

聴神経腫瘍（AT）の診断は、画像・神経耳科的検査を用いて総合的に行うが、初発症状は難聴や耳鳴が多く、まずは聴覚検査で腫瘍を疑う所見を得ることが重要である。従って、標準純音聴力検査に加えて簡便にできる検査が望まれる。

音響性耳小骨筋反射（AR）は音響刺激に対する主にアブミ骨筋の収縮を他覚的に評価できる。今回、自施設 AT・49 症例の聴力閾値レベルと、刺激音周波数毎の AR 欠如率を検討した。AT 側では、0.5～1kHz が 30%前後、2～4kHz では 50%を超える AR 欠如率であった。また周波数の増加と共に AR 欠如率は増加することから、AT の神経耳科的検査として周波数別の AR 欠如率は意義が高いと考える。

当科における聴神経腫瘍症例の検討

木村幸弘、岡本昌之、藤枝重治

福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

聴神経腫瘍は小脳橋角部に生じる良性腫瘍である。一般に発育が緩徐であることから経過観察されることが多いと考えられるが、発育のスピードには個人差があり、適切なタイミングでの治療選択が治療成績を上げ、合併症を減らすために重要である。治療方針として経過観察 (wait and scan)、手術治療 (経迷路法、中頭蓋窩法、後頭蓋窩法)、放射線治療 (ガンマナイフ、サイバーナイフ) が選択肢としてあげられる。しかし聴神経腫瘍には現時点でガイドラインが存在しておらず、その治療方針は医療機関により様々である。当科で経験した50例の聴神経腫瘍について症状、増大のスピード、聴力像、治療方針の選択などについて検討を行ったので報告する。

末梢性顔面神経麻痺表情筋回復後の電気味覚検査および 耳小骨筋反射について

佐藤輝幸、東海林史、鈴木貴博、野口直哉、
山崎宗治、舘田 豊、白根しおん、太田伸男

東北医科薬科大学 医学部 耳鼻咽喉科

末梢性顔面神経麻痺表情筋回復例での耳小骨筋反射、電気味覚検査について後ろ向きに検証。6 か月以上経過観察後、治癒と判定した 25 症例。平均年齢は 50.8 ± 16.2 (標準偏差) 歳。耳小骨筋反射の治癒は 10 例 (40%)。一方で、電気味覚検査の治癒は 23 例 (92%)。比較検討すると 6 か月時点での電気味覚検査は耳小骨筋反射より統計学的有意差をもって回復 ($p = 0.0001$: chi-square for independence test)。

八木によればあぶみ骨筋反射は正常でも 30% に左右差を認めるという報告がある。本結果から発症 6 か月時において顔面神経表情筋正常症例において 60% にあぶみ骨筋反射に左右差を認め、顔面神経麻痺の影響があったと推察した。上記のことを踏まえ、文献的考察を加え報告する。

ミトコンドリア病 (MELAS) 症例における聴力経過の検討

岡本昌之

福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

ミトコンドリアの機能障害は、さまざまな臓器、とくにエネルギー需要の高い脳、筋、心臓、内耳、膵（内分泌）、腎、消化管を中心に多彩な症状をもたらす。ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群（MELAS）はミトコンドリア病の代表的な病型であり、mtDNAのロイシン転移RNA（MT-TL1）遺伝子におけるm.3243A>G点変異が原因の約8割を占める。当院にてミトコンドリア遺伝子のm.3243A>G点変異を確認したMELAS症例12例について、難聴発症年齢、難聴の程度、聴力経過、MRI所見、随伴症状、治療経過について検討をおこないここに報告する。

音響障害におけるアルドース還元酵素阻害薬の 保護効果の検討

柳園昂太、松本 信、田中秀峰、廣瀬由紀、田淵経司

筑波大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

アルドース還元酵素阻害薬 (ARI) はポリオール代謝の律速酵素阻害薬として糖尿病合併症の原因となる細胞内へのソルビトール蓄積を抑制する薬剤である。糖尿病性末梢神経障害に対する治療薬として用いられており、網膜や脳神経系細胞への保護効果も報告されている。今回、音響障害モデルマウスを用いて蝸牛における ARI の保護効果について検討した。音響負荷直前または後に ARI32mg/kg を経口胃内投与することにより、強大音負荷後の ABR 域値変化と有毛細胞消失率を有意に減少させた。また、ステロイドの内耳保護効果に対する ARI の追加投与の効果についても検討し、PSL 1.0mg/kg 単独投与群に比べ、ARI 32mg/kg と PSL 1.0mg/kg の併用投与群では、有意に強大音負荷後の ABR 域値上昇の抑制を認めた。

内耳有毛前駆細胞における Foxo3 および 増殖因子シグナルを介した繊毛形成の亢進

角木拓也^{1),2)}、大和田築^{1),2)}、中野雅也^{1),2)}、小島 隆²⁾、高野賢一¹⁾

- 1) 札幌医科大学耳鼻咽喉科学講座、
- 2) 札幌医科大学フロンティア研究所細胞科学部門

内耳有毛細胞の障害による難聴は非可逆的であり、内耳性難聴における再生医療が待ち望まれている。最近、細胞分裂、代謝、アポトーシスを制御するとされるフォークヘッド型転写因子の Foxo3 の内耳性難聴への関与が注目されている。今回我々は、不死化内耳有毛前駆細胞を用いて、増殖因子 TGF- β および EGF シグナル伝達経路の繊毛形成、平面内細胞極性への関与の解析を行った。

TGF- β receptor I および EGF receptor の各 inhibitor を処置した結果、繊毛形成の亢進がみられ、細胞遊走およびミトコンドリア呼吸能の変化もみられた。そして Foxo3 の発現を低下させた結果、繊毛形成が抑制された。

マウス内耳における出生後の RANK および RANKL の発現

勝見さち代、江崎伸一、岩崎真一

名古屋市立大学耳鼻咽喉・頭頸部外科

成長後の内耳骨包では、骨のリモデリングがほとんど行われないことが知られている。その理由として、内耳に豊富に発現する OPG (Osteoprotegerin) が RANKL (Receptor activator of nuclear factor κ B ligand) のデコイ受容体として機能し、RANKL と骨代謝の主要な調節因子である RANK との間の相互作用を介して、骨のリモデリングを阻害する可能性が報告されている。これまでに出生後成長過程のマウス蝸牛における RANK と RANKL の発現変化に関する報告はないため、我々は5～12日齢のマウス蝸牛を用いて、これらのシグナルの発現を7週齢と比較検討したので報告する。

培養卵形嚢を用いたフルクトースによる AGE 産生モデルの作成の検討

狩野有加莉、菅原一真、津田潤子、橋本 誠、山下裕司

山口大学 耳鼻咽喉科

高血糖では糖化により終末糖化産物 (AGE) が生体内で蓄積され、酸化ストレスや炎症反応が惹起され、様々な疾患に関わる事が報告されている。内耳においては AGE 受容体の存在が過去に報告されているが、AGE の内耳障害への関与は不明な点も多い。また、フルクトースはグルコースよりもメイラード反応が起こりやすく、より強い障害毒性が報告されている。以前、我々はグルコース培地での培養により卵形嚢に AGE が産生されることを報告した。本研究では卵形嚢をコントロール群 (通常培地)、グルコース培地、フルクトース培地で培養を行い、AGE 産生の程度について比較検討を行なった。考察を踏まえて報告する。

骨粗鬆症モデルマウスにおける骨粗鬆症治療薬の 耳石形態変化への影響

中田貴大、岡田昌浩、羽藤直人

愛媛大学医学系研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

良性発作性頭位めまい症は閉経期前後の女性で発症率が高く、骨粗鬆症やエストロゲンとの関連が指摘されている。当科ではこれまでに両側卵巣切除 (OVX) による骨粗鬆症モデルマウスの耳石層体積が OVX の 4 週間後に有意に増大すること、その評価にマイクロ CT が有用であったことを報告した。今回 OVX マウスに対して、骨粗鬆症治療薬の選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) によって耳石体積変化が抑制できるかを検討した。OVX マウスに対して SERM または偽薬を投与し、4 週間後に耳石層体積を測定した。偽薬群は有意な耳石層体積増大を認めたが、SERM 群では増大が抑制された。エストロゲン受容体を介した作用が耳石代謝に影響していると考えられた。

嗅上皮傷害マウスにおける脂肪幹細胞経鼻移植の検討

石倉友子¹⁾、志賀英明¹⁾、中村有香²⁾、蟹谷貴子¹⁾、石垣靖人²⁾、三輪高喜¹⁾

1) 金沢医科大学耳鼻咽喉科学、2) 金沢医科大学総合医学研究所 生命科学研究領域

目的：嗅上皮障害モデルマウスにおける GFP トランスジェニックマウスの脂肪幹細胞経鼻投与による嗅覚再生促進効果を明らかにする。

方法：メチマゾール腹腔投与後にマウスの左鼻孔に脂肪幹細胞を投与した。鼻中隔の上皮を免疫組織化学的染色によって評価し脂肪幹細胞調整液上清を解析した。

結果：脂肪幹細胞経鼻投与 14 日後に酪酸臭忌避行動が有意に改善し、嗅上皮の成熟嗅細胞も有意に増加した。細胞調整液上清に神経成長因子の発現を認めた。また経鼻投与 24 時間後の Ki-67、球状基底細胞マーカー、活性型 NGF 受容体の発現が有意に増加していた。

結論：脂肪幹細胞の経鼻投与は嗅上皮障害モデルにおける嗅覚再生を促進した。

第5群 16
(14:30 ~ 15:10)

座長 清水 猛史 (滋賀医科大学)
高野 賢一 (札幌医科大学)

卵巣摘出マウスにおける当帰芍薬散の嗅覚再生能の検討

熊井理美、志賀英明、山田健太郎、石倉友子、中村有加里、三輪高喜

金沢医科大学耳鼻咽喉科

目的：更年期障害に適応を有する当帰芍薬散は嗅覚障害治療に広く用いられている。今回卵巣摘出マウスにおける嗅覚再生に対する当帰芍薬散の効果を明らかにする。

方法：卵巣摘出閉経モデルマウスにおいて、嗅上皮障害後1週間より当帰芍薬散摂取を開始、酪酸に対する忌避行動の変化を観察した。

結果：当帰芍薬散内服2週間の時点で、嗅上皮障害後より低減していた忌避行動がコントロール群と比べ優位な増加を認めた。

結論：更年期女性の嗅神経性嗅覚障害における当帰芍薬散の有効性が期待できる。

粘膜上皮 K⁺ 応答の非接触性振動圧刺激による変化

三輪正人^{1), 2)}、高田弘弥³⁾、村上亮介⁴⁾、古家喜四夫⁵⁾、曾我部正博⁵⁾、小川 令³⁾

- 1) はりまざかクリニック、2) 順天堂大学アトピー疾患研究センター、
- 3) 日本医科大学形成外科、4) 日本医科大学耳鼻咽喉科、
- 5) 名古屋大学メカノバイオロジー・ラボ

鼻呼吸、嗅覚、分泌・粘液繊毛輸送機能、バリア機能などをダイナミックにおこなっている耳鼻咽喉科領域の粘膜上皮は、常に気流、温度、湿度、気圧などのメカノストレスを受けている。上気道粘膜の病態形成に対するメカニカルストレスの影響を検討するため、鼻粘膜および口腔癌由来の KB 細胞の K⁺ 応答に対する非接触性振動圧刺激の変化について検討した。その結果、50Hz での 1 分間の振動圧刺激後、K⁺ チャネル遺伝子の発現増加、細胞外への K⁺ 放出がみられた。また、KB 細胞では、ヒスタミン刺激 (2 mg/500 μ L) によって抑制された K⁺ チャネル開口が振動圧刺激をおこなった群で抑制された。

スギ花粉症に対する Toll like Receptor4 アゴニストの 有用性の検討

松本晃治、神前英明、清水猛史

滋賀医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

背景:Toll Like Receptor 4 (TLR4) アゴニストは生体では IFN γ や IL-10 を誘導し、アレルギー性鼻炎に対する新規治療薬としての可能性がある。

目的:スギ花粉症病態における TLR4 アゴニストの抑制作用を検討する。

方法:スギ花粉症患者の末梢血単核球からサイトカイン産生に対する作用、さらにスギ花粉症モデルマウスに対する効果を検討した。

結果:TLR4 アゴニストは抗原刺激による末梢血単核球からの IL-5 産生を抑制し、IFN γ と IL-10 産生を増加させた。TLR4 アゴニストの皮下投与は、スギ花粉症モデルマウスのくしゃみ回数および鼻粘膜への好酸球浸潤を抑制した。

単純ヘルペスウイルス HF10 の頭頸部扁平上皮癌への 抗腫瘍効果

江崎伸一、勝見さち代、岩崎真一

名古屋市立大学耳鼻咽喉・頭頸部外科

頭頸部領域の悪性腫瘍のほとんどは扁平上皮癌であり、手術療法、化学療法、放射線療法の発達に伴い予後が改善してきた。しかし5年生存率は40%程度であり、新たな治療法の開発が求められている。腫瘍溶解ウイルス療法とはウイルスの病原性を弱めつつ、癌細胞内で増殖し破壊することを目標として開発された治療法である。そこで今回、頭頸部扁平上皮癌に対する腫瘍溶解ウイルス HF10 の抗腫瘍効果につき調べた。HF10 の抗腫瘍効果は *in vitro*、*in vivo* の両面から認められ、治療後のマウスでは腫瘍細胞特異的な抗腫瘍免疫の増強が認められた。本研究より HF10 は頭頸部扁平上皮癌への新たな治療選択肢となる可能性が示された。

EBV-status に基づく上咽頭癌症例の臨床的検討

緑川 伸¹⁾、中村千紘¹⁾、工藤直美¹⁾、松原 篤¹⁾
工藤和洋²⁾、水上浩哉²⁾

- 1) 弘前大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科学講座
- 2) 分子病態病理学講座

上咽頭癌は一部の症例において Epstein bar virus(EBV) の感染が関与するといわれている。しかし、EBV-status が治療効果や予後に与える影響については一定の見解は得られていない。近年 EBV-encoded small RNA in situ hybridization (EBER-ISH) 法により、上咽頭癌における EBV-status が簡便に評価できるようになった。今回、2009年1月から2019年6月に当科で一次治療を行った上咽頭癌症例20例を対象に、EBV-status に基づいた臨床的検討を行った。EBV は65% (13/20) で陽性であり、その約70%が糖尿病合併例であった。また、EBV 陽性例に限って糖尿病の有無による生存期間の変化についても解析を行った。糖尿病例では全生存率、疾患特異的生存率ともに非糖尿病例より著しく低く、糖尿病はEBV 陽性上咽頭癌の予後規定因子である可能性が示唆された。

第6群 21
(15:10 ~ 15:40)

座長 平野 滋 (京都府立医科大学)
松原 篤 (弘前大学)

希少糖 D-Allose の抗腫瘍効果 —臨床応用に向けた今後の取り組み—

星川広史、寒川 泰、大内陽平

香川大学医学部耳鼻咽喉科

2002年、香川県では知的クラスター創出事業として「希少糖を核とした糖質バイオクラスター」構想を策定した。希少糖は自然界には微量にしか存在しない単糖で、本学の何森らが全希少糖の大量生産システムを開発したことから、希少糖の生理活性を明らかにすることを目的に事業を開始した。

これまでの成果として、D-アルロース（プシコース）の血糖上昇抑制作用、抗肥満作用（レアシュガー甜味料として市販、治療食の開発）、D-タガトースの病原菌抑制効果（食べられる農薬として開発）、D-アロースの抗腫瘍効果がある。

当科では、頭頸部扁平上皮癌に対するD-アロースの抗腫瘍効果を検討してきたが、今後臨床応用に向けた取り組みについて報告する。

レンバチニブ併用放射線療法を用いた 甲状腺癌治療に向けての基礎研究

鈴木健介¹⁾、岩井 大¹⁾、宇都宮啓太²⁾、河野由美子²⁾、小林良樹¹⁾、Dan Van Bui¹⁾、
澤田俊輔¹⁾、尹 泰貴¹⁾、三谷彰俊¹⁾、福井研太¹⁾、酒井 遥¹⁾、谷川 昇²⁾、神田 晃¹⁾

1) 関西医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科、2) 放射線科

進行分化型甲状腺癌の予後は時として不良であり、薬剤と放射線療法の併用についてはほとんど検討されていない。我々は甲状腺癌に対するレンバチニブ併用放射線療法の効果を *in vitro/in vivo* で検討した。*In vitro* においてレンバチニブと外照射の併用で細胞増殖は顕著に抑制され、アポトーシス細胞の増加、G2/M 期での細胞周期停止を認めた。質量分析では照射後の細胞において細胞内レンバチニブ濃度の上昇を認めた。*In vivo* においても併用療法群で有意な腫瘍増殖抑制を認め相乗効果が示唆された。本研究の発展により、分子標的薬と放射線（外照射 /I-131）の併用療法が難治性甲状腺癌の新たな治療法となることが期待される。

咽頭喉頭部と舌粘膜における化学受容器の比較検討

任 智美、西井智子、都築建三

兵庫医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

咽頭喉頭部は、舌と同様に味蕾が存在するが、化学刺激に対する応答は舌と異なると考えられている。しかし未だヒトの咽頭喉頭部の化学受容器反応に関して検討された報告は少ない。今回、味溶液を用いて咽頭喉頭部と舌に刺激を提示し、嚥下や唾液分泌に対する効果を比較検討した。16人の健常人に直径1mmのシリコンチューブを口腔から挿入し、水、0.3M NaCl、0.04M 酒石酸塩、0.15M MSG 各0.3mlをなるべく物理的刺激がないように咽頭喉頭部、舌前方にそれぞれ注入し、評価した。舌では味溶液刺激による嚥下反射には傾向はみられず、唾液分泌は水以外で促進された。咽頭喉頭部刺激では水と酸に促進、0.3M NaClで抑制効果がみられ、その傾向は唾液分泌でも同様であった。

干渉波電気刺激による脳幹嚥下ニューロンに対する効果

平野 滋¹⁾、杉山庸一郎¹⁾、梅崎俊郎²⁾

1) 京都府立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

2) 福岡山王病院耳鼻咽喉科

干渉波電気刺激は、2つの高周波を干渉させることで低周波ビートを生み出し、体表面から比較的深いところへ痛みを来さず電気刺激を可能とするものであり、嚥下の維持あるいは嚥下障害の治療として咽頭・喉頭の感覚神経を刺激するための干渉波電気刺激機器の有効性が期待されている。我々は干渉波電気刺激の脳幹における嚥下ニューロンに対する作用を検討し、そのメカニズムや効果について明らかにした。除脳非動化モルモットを用い、上喉頭神経刺激により嚥下を惹起させ、咽喉頭への干渉波刺激による嚥下動態の変化と嚥下ニューロンの活動を検出した。その結果、干渉波刺激により嚥下惹起の潜時は短縮し、呼吸抑制はおこらなかった。各種嚥下関連ニューロンの活動が干渉波刺激に伴い観察されたが、short type、Diffuse type、興奮性、抑制性の様々なニューロン活動が観察された。少なくとも干渉波刺激が確かに脳幹嚥下ニューロンに作用し、嚥下惹起の促進に寄与していることが確認された。

神経筋疾患を模した運動モデルを用いた嚥下物の挙動の検討

太田 淳、川瀬哲明、香取幸夫

東北大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科

目的：重症神経筋疾患患者では嚥下運動が極めて低下していながらも経口摂取を継続している症例を目にする。重症神経筋疾患患者を模したシミュレーションを用いて観察・考察する。

方法：本発表では先行研究 (J.Ohta et al. AJP GI Liver. 2019.) にて作成した咽頭運動のモデルを用いた。重症神経筋疾患患者を模したモデルとして嚥下運動を排したモデルを作成し、流体の粘度と頸部の傾きを変えながら流路と咽頭残留を評価した。

結果と考察：嚥下運動がなくとも必ずしも喉頭侵入は起きず、咽頭残留が増加した。易疲労性や誤嚥のリスクから食物を使った検討が難しい条件を検討する手法として報告する。

Extracellular signal-regulated kinase 経路阻害による 気管狭窄マウスモデルの狭窄予

木村朱里、山下 拓

北里大学耳鼻咽喉科頭頸部外科

細胞外シグナル調節キナーゼ (Extracellular signal-regulated kinase: ERK) は遺伝子発現の調節・分裂などに関与する細胞内シグナルである。過剰な癒痕形成により生じる気管狭窄に ERK が関与し、治療標的となり得る可能性がある。今回我々はマウス気管における癒痕狭窄モデルを作成した。気管上方前壁を焼灼し1週間後の気管断面の狭窄率を計測した。また焼灼後の気管でのリン酸化 ERK の経時的発現を定量評価した。さらに ERK 上流に位置する MEK に対する阻害剤を用いて、リン酸化 ERK 発現の抑制を確認し、阻害剤の連日投与による気管狭窄の予防効果を評価した。

