

特集 発声発語器官の最新の知見

ヒト声帯黄斑の形態と機能

総説▶

佐藤公則

Kiminori Sato

要旨 1) ヒト声帯の黄斑は、ヒト固有の声帯粘膜の層構造を構築し、ヒト声帯の成長・発達・老化に関与し、声帯振動に必須の声帯粘膜の細胞外マトリックスの代謝に関与していることが示唆されている。

2) ヒト声帯の黄斑には通常の線維芽細胞とは形態学的に異なり、細胞外マトリックスを恒常的に産生し、ビタミンAを貯蔵した脂肪滴を細胞質に持つ声帯星細胞が密に分布している。

3) ヒト声帯黄斑は幹細胞ニッチであり、黄斑内の細胞は組織幹細胞であることが示唆されている。

4) ヒト声帯の細胞と細胞外マトリックスの研究は、喉頭の生理・病理の基礎的研究になるばかりでなく、組織工学、再生医療の基礎的研究として臨床に貢献すると考えられる。

キーワード▶ 声帯, 黄斑, 声帯星細胞, 組織幹細胞, 幹細胞ニッチ

I. はじめに

ヒトは固有の声帯層構造を持ち^{1, 2)}、一本(一対)の振動体(声帯粘膜)を振動させて多種多様な音声を発し、会話をしたり歌ったりできる。楽器では振動体を定期的に取り替えないと振動体は古くなり振動しにくくなる。しかし、ヒトは声帯を取り替えずともその物性を保ち、何十年もの間、声帯を振動させ発声することができるのはなぜか。

ヒト声帯の粘膜、特に粘膜固有層浅層(ラインケ腔)は粘弾性を持った細胞外マトリックスの三次元構造をとっている³⁻⁶⁾。同部には振動を妨げる腺組織はなく^{7, 8)}、血管も毛細血管が主に分布し⁹⁾、線維芽細胞を含めた間質細胞も多くはない。これらの間質細胞だけで細胞外マトリックスの代謝を行い、声帯振動に重要な粘弾性を持った細胞外マトリックスの三次元構造を維持できるのか。

ヒトの声帯は成長・発達・老化する¹⁰⁻¹⁶⁾。新生児の声帯粘膜の構造は成人とは異なる。新生児では声帯粘膜は層構造をとっておらず^{2, 13)}、思春期頃に声帯の層構造が完成する^{10, 11)}。またヒトの声帯は老化する¹⁴⁻¹⁶⁾。ヒトの声帯が成長・発達・老化するのはなぜか。

ヒトの声帯病変のなかには、声帯粘膜の細胞外マトリックスの構造が変化している病変がある¹⁷⁻¹⁹⁾。なぜそのような病態が起こるのか。

ヒト声帯の粘膜の構造は、動物とは異なる^{20, 21)}。動物とは構造的に異なった声帯を用いてヒトは会話をしたり

歌ったりできる。同じ哺乳類でも声帯に形態的・機能的な違いがあるのはなぜか。

これらの疑問に答えるべく、本総説では喉頭の機能形態学的研究のなかから、特にヒト声帯黄斑の形態と機能について述べる。なお紙面の都合上、ごく一部の形態しか示すことができない。詳細は著者の論文を参考にされたい。

II. ヒト声帯の黄斑

声帯の前黄斑は、Lanz and Wachsmuthの解剖学書(1955)にnodulus elasticusとして記載されている²²⁾。栗田は声帯膜様部の前端と後端に弾性線維に富む組織を認め、前黄斑と後黄斑が存在すると報告している¹¹⁾。黄斑は線維芽細胞、線維成分、基質より構成されており、新生児にも成人と同じように前黄斑と後黄斑が認められると報告している¹¹⁾。このように声帯膜様部粘膜の両端に特異的な組織構造物が存在することが以前からわかっていた。

粘弾性を持った声帯膜様部の粘膜固有層のなかで、黄斑部のみは比較的硬く振動し難い組織構造をとっている。このように本来は声帯振動の妨げになるような特異的な構造物が、なぜ声帯膜様部の粘膜固有層の前端と後端に存在するのか非常に興味深い。

III. ヒト声帯黄斑の形態²³⁻²⁹⁾

声帯黄斑はヒト声帯膜様部の前端と後端に存在し(図

久留米大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

[連絡先] 佐藤公則：久留米大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座(〒830-0011 久留米市旭町67)

TEL: 0942-31-7575 FAX: 0942-37-1200 E-mail: kimisato@oct-net.ne.jp

受稿日: 2016年9月10日 受理日: 2016年9月16日

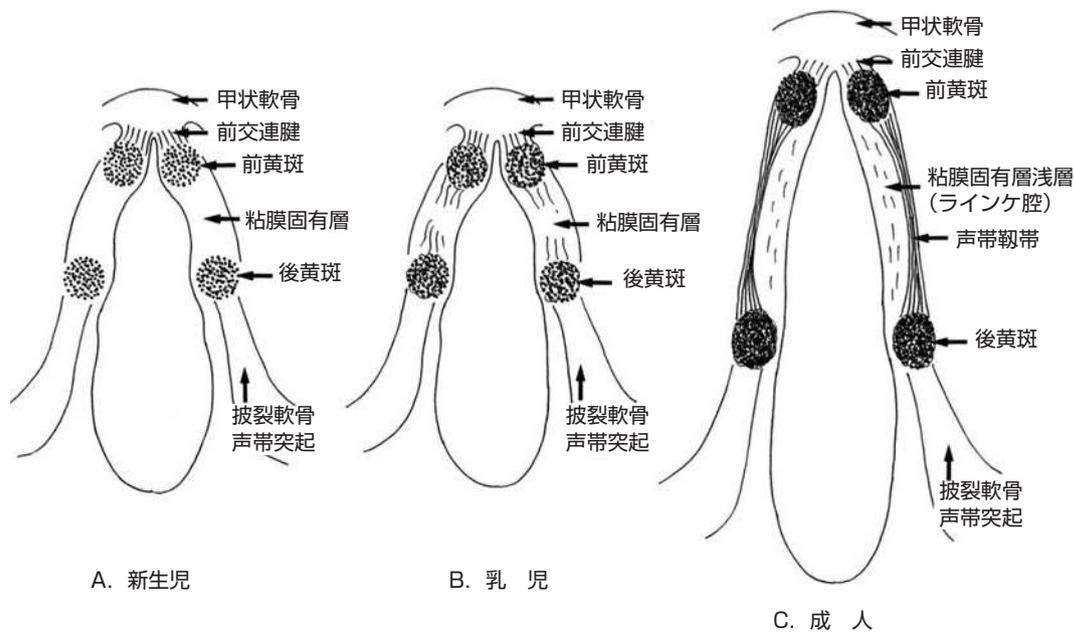


図1 新生児，乳児，成人の声帯のシエーマ

新生児の声帯粘膜固有層(A)は線維成分が少ない。粘膜固有層の両端に細胞が密に存在する黄斑が認められる。乳児(B)では黄斑内に細胞外マトリックスが増加し、粘膜固有層に線維が伸びていく。こうして成長とともにヒト特有の粘膜固有層が形成される。成人では黄斑が粘膜固有層(ラインケ腔と声帯靭帯)の細胞外マトリックスの代謝に関与し、その粘弾性を維持する。老人では黄斑内の星型細胞に加齢的变化を認める。その結果、粘膜固有層の細胞外マトリックスの代謝に関与できず、粘膜固有層の加齢的变化をきたす。

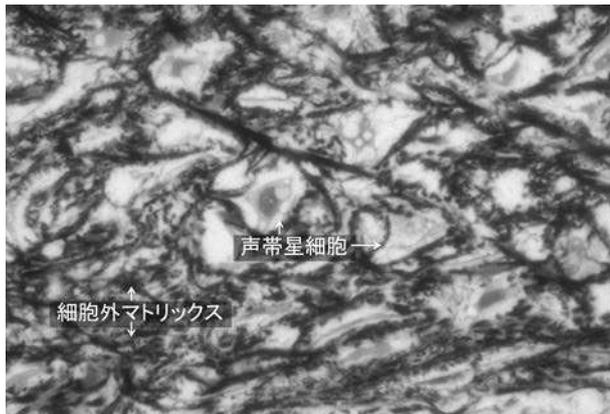


図2 ヒト成人の声帯黄斑(文献28より、トルイジンブルー染色、×400)

ヒト声帯黄斑は細胞と細胞外マトリックスの密な集塊である。

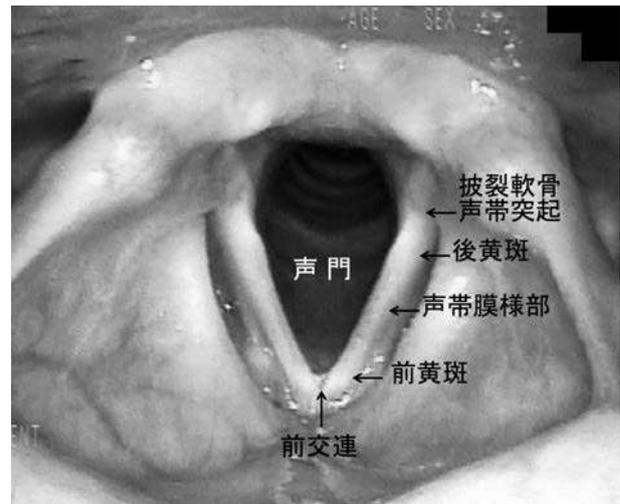


図3 喉頭ファイバースコープ

ヒト声帯黄斑は、内視鏡下・顕微鏡下でも粘膜上皮を透して白い集塊として観察される。

1), 細胞と細胞外マトリックスの密な集塊である(図2)。その大きさは $1.5 \times 1.5 \times 1$ mmであり、内視鏡下・顕微鏡下でも粘膜上皮を透して白い集塊として観察される(図3)。前黄斑は前交連腱(anterior commissure tendon)を介して甲状軟骨に付着しており、後黄斑は披裂軟骨声帯突起に付着している(図1)^{2, 30, 31}。成人では前黄斑と後黄斑の間に声帯靭帯が走行している(図1)。

1. ヒト成人声帯黄斑の細胞²⁶⁻²⁹⁾

ヒト成人の声帯黄斑に密に分布している細胞は、通常の

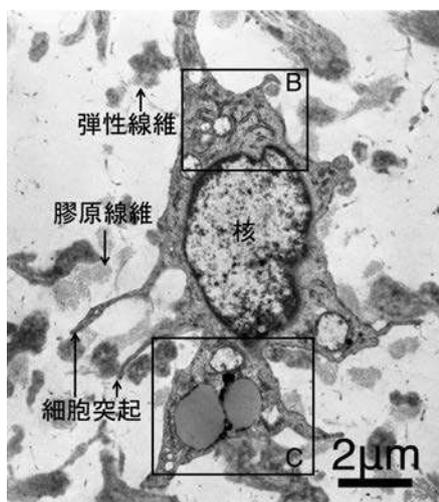
線維芽細胞とは形態が異なる(図2, 4)。その形態からこれまでの我々の研究では“声帯星細胞(Vocal Fold Stellate Cell)”と呼称している。

声帯星細胞と線維芽細胞の形態学的比較を表1に示す。

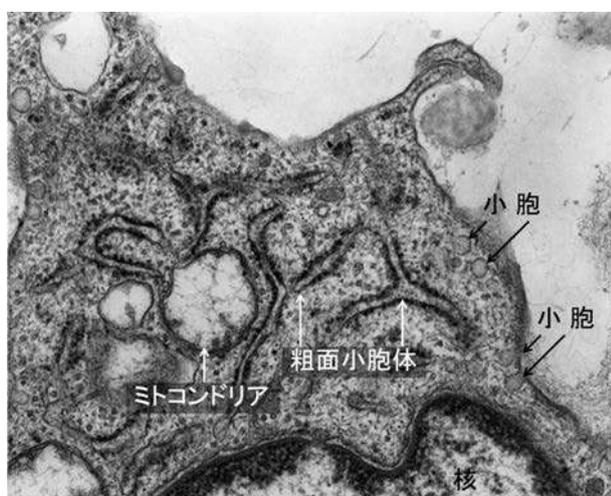
細胞の分布部位と細胞密度は、声帯星細胞は黄斑部に局限して密に分布し、一方で線維芽細胞は声帯膜様部の粘膜全体に疎に分布している。

表 1 声帯星細胞と線維芽細胞の形態学的比較

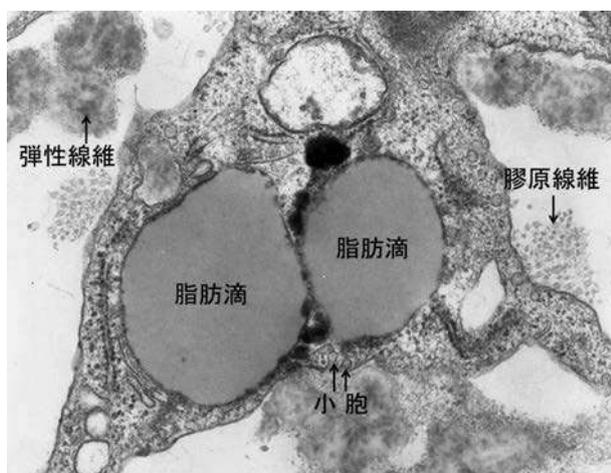
	声帯星細胞	線維芽細胞
分布部位	声帯黄斑部	声帯膜様部
細胞密度	密	疎
細胞の形	星型	紡錘型
細胞突起	有	無
核・細胞質比	小	大
細胞内小器官	発達	あまり発達せず
粗面小胞体	発達	あまり発達せず
ゴルジ装置	発達	あまり発達せず
小胞	多い	少ない
脂肪滴	多い	ない
ビタミンA貯蔵	有	なし
細胞外マトリックスの産生	多い	少ない
放射線感受性	高い	低い



A



B



C

図4 ヒト成人声帯黄斑内の声帯星細胞 (文献 26 より, 透過型電顕像)

B: 声帯星細胞内の細胞内小器官 (図 4A の B)

C: 声帯星細胞内の脂肪滴 (図 4A の C)

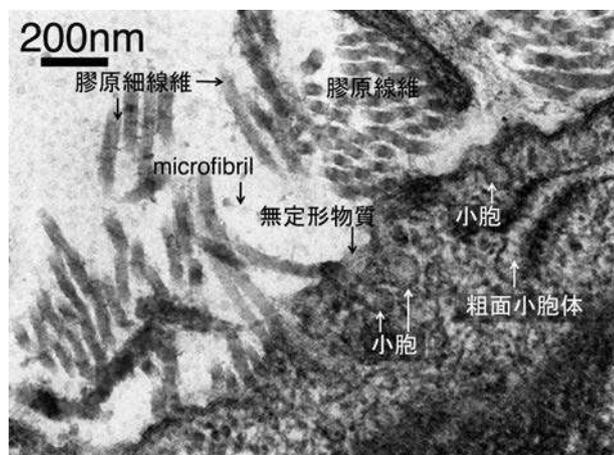
細胞の形は、声帯黄斑内の声帯星細胞は星型であり細胞突起を持ち (図 2, 4)、一方で声帯膜様部粘膜の線維芽細胞は紡錘型で細胞突起を持っていない。

細胞の核細胞質比 (細胞の核と細胞質の面積比) は、声帯黄斑内の声帯星細胞は小さく (図 5A)、声帯膜様部粘膜の線維芽細胞は大きい。すなわち声帯星細胞は細胞に占める細胞質の面積 (体積) が大きく、線維芽細胞は細胞に占める細胞質の面積 (体積) が小さい。

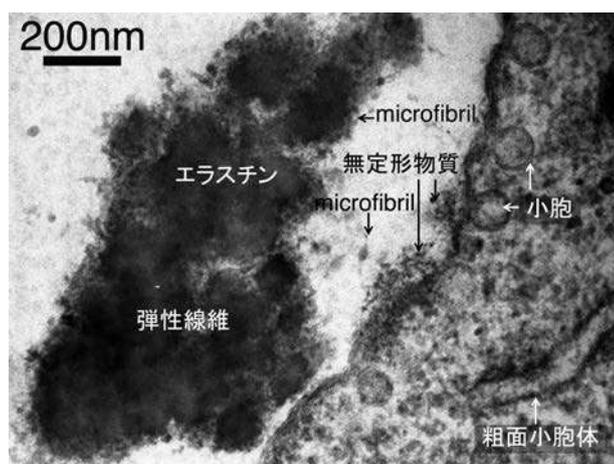
細胞内小器官に関しては、声帯黄斑内の声帯星細胞の細胞質には、タンパク質の産生に関与する粗面小胞体やゴルジ装置などの細胞内小器官が発達している (図 4B)。一方で声帯膜様部粘膜の線維芽細胞の細胞質にはこれらの細胞内小器官はあまり認めない。これらのことから声帯黄斑内の声帯星細胞ではタンパク質の合成が行われていることが示唆される。一方、声帯膜様部粘膜の線維芽細胞ではタンパク質の合成はあまり行われていないことが示唆される。

声帯黄斑内の声帯星細胞の細胞質の辺縁には多くの小胞を認め無定形物質 (amorphous material) がコンスタントに産生されている (図 5)。無定形物質のなかに多数の microfibril が出現する。細胞表面から少し離れたところには microfibril に混じって膠原細線維が現れ (図 5A)、さらに細線維は細胞の外で架橋が起こり、互いに平行に並び線維束を作り膠原線維が形成される。一方、集した microfibril の上にエラスチンが沈着し、microfibril と無構造物質 (amorphous substance) からなる弾性線維が細胞の外で形成される (図 5B)。このように声帯黄斑内の声帯星細胞は、線維タンパクなどの細胞外マトリックスを恒常的に産生していることが形態的に推察される。

一方で声帯膜様部の粘膜固有層に分布する線維芽細胞の細胞質の辺縁には小胞をほとんど認めず、amorphous material はほとんど産生されていない。また線維芽細胞



A



B

図5 ヒト成人の声帯星細胞からの線維タンパクの産生 (文献26より, 透過型電顕像)
A: 膠原線維の形成
B: 弾性線維の形成

の周囲には線維成分は疎である。このことから声帯膜様部の粘膜固有層に疎に分布する線維芽細胞は、線維タンパクなどの細胞外マトリックスの産生をあまり行っていないことが形態的に推察される。

声帯黄斑内の声帯星細胞の細胞質には、脂肪滴を認め、脂溶性ビタミンであるビタミンAが貯蔵されている(図4C)²⁷⁾。一方で声帯膜様部粘膜の線維芽細胞の細胞質には脂肪滴はなくビタミンAは貯蔵されていない。

近年、肝臓星細胞と形態的に類似した細胞が肝臓外の臓器にも存在することが明らかになってきており、肝臓外星細胞(Extrahepatic Stellate Cell)と呼ばれ、肝臓外星細胞系とよばれる細胞系、すなわちビタミンA貯蔵星細胞系、あるいはDiffuse Stellate Cell Systemの存在が示唆されている³²⁾。

ヒト声帯の黄斑に存在する声帯星細胞は、声帯の線維芽細胞とは異なった種類の間質細胞であり、肝臓星細胞

(Hepatic Stellate Cell)に類似した細胞である。すなわち肝臓外星細胞(Extrahepatic Stellate Cell)系の細胞、あるいはDiffuse Stellate Cell Systemの一員である可能性が示唆されている³³⁾。

なぜ声帯星細胞の細胞質にビタミンAが貯蔵されているのか、ビタミンAはどんな役割を担っているのかは不明である。

2. ヒト成人声帯黄斑の細胞外マトリックス²³⁻²⁹⁾

ヒト声帯膜様部の粘膜固有層、特に浅層(ラインケ腔)は、粘弾性を持った細胞外マトリックスの三次元構造をとっている³⁻⁶⁾。細網線維、膠原線維が粘弾性を持った組織の三次元構造の骨格を形成し、その間に粘弾性をもった弾性線維、グリコサミノグリカン、プロテオグリカンが分布している³⁻⁶⁾。細網線維は太い線維束を作ることなく、分枝して網状配列を示す細線維として認められ、主にIII型コラーゲンからなっている。声帯粘膜固有層浅層には細網線維(III型コラーゲン)が分布し、ヒト声帯粘膜の粘弾性に寄与している^{3, 34)}。弾性線維は組織に弾性を与える。声帯粘膜固有層の主なグリコサミノグリカンはヒアルロン酸である³⁵⁾。グリコサミノグリカンは粘りのある物質であるが、特にヒアルロン酸は強い粘稠性を示す。

ヒト声帯の黄斑は膠原線維、細網線維、弾性線維、グリコサミノグリカン(ヒアルロン酸)などの細胞外マトリックスの密な集塊である。これらの細胞外マトリックスは、粘弾性を持った声帯粘膜固有層の三次元構造を形成するために必須で重要な細胞外マトリックスである。

3. 新生児の声帯黄斑(図1)^{12, 13, 24, 36, 37)}

新生児の声帯膜様部の粘膜固有層には、声帯韧带は存在せず、粘膜固有層は粗な構造をとっている。粘膜固有層はフィブロネクチンに富み、これらの糖タンパクは線維形成の足場になり膠原線維の構築を維持する。

声帯膜様部の粘膜固有層の前端と後端にはすでに黄斑が存在しており^{2, 10-12)}、その大きさは約1×1×1mmであり、成人黄斑の大きさに近い。

新生児の声帯黄斑も細胞と細胞外マトリックスから構成されているが、成人に比べて細胞成分が密であり、線維成分は疎である^{24, 36, 37)}(図1)。

黄斑内の細胞は類円形あるいは星型をしており、細胞突起を持ち、ギャップ結合(gap junction)を形成している。細胞の核・細胞質比(細胞の核と細胞質の面積比)は大きく、細胞に占める細胞質の面積(体積)が小さい。粗面小胞体やゴルジ装置などの細胞内小器官は成人ほど発達していない。細胞質の辺縁には小胞を認め amorphous material が産生されているが、成人ほど多くはない。細胞質には遊離リボゾームが発達しており、基底小体も認められる。これらのことから新生児声帯黄斑内の細胞は未熟で間葉系細胞の性格を残していると考えられる^{36, 37)}。このように、

新生児黄斑内の細胞は、これから細胞外マトリックスを産生する準備段階にあると考えられる^{36,37)}。

4. 乳児の声帯黄斑 (図 1)¹²⁾

乳児の声帯粘膜固有層にも声帯靭帯は存在しないが、新生児に比べて線維は増加し、あたかも黄斑部から線維が伸びてきているように観察される。粘膜固有層内に線維が増加することに伴い、フィブロネクチン (糖タンパク) は減少する。

乳児の声帯黄斑も細胞と細胞外マトリックスから構成されているが、新生児に比べて細胞外マトリックスの量が増えてくる。光学顕微鏡では、密な細胞と増加しつつある線維成分、グリコサミノグリカンが集塊した構造物として観察される。黄斑内の細胞は星型をしており、細胞突起を持っている。細胞の核・細胞質比 (細胞の核と細胞質の面積比) は小さくなり、細胞に占める細胞質の面積 (体積) が大きくなっていく。粗面小胞体やゴルジ装置などの細胞内小器官は発達し、細胞質の辺縁に認める小胞からは amorphous material が産生されている。これらの細胞の周囲には、細網線維、膠原線維、弾性線維、ヒアルロン酸などのグリコサミノグリカンが増加している。

5. ヒト声帯黄斑と mechanotransduction

一般に細胞外マトリックスを産生する線維芽細胞などは、張力が加わると機械的刺激を細胞中の生化学的シグナルに変換し細胞が活性化される (mechanotransduction)。

生後の発声、声帯振動による張力は、声帯膜様部の前端と後端に存在する黄斑内の声帯星細胞を刺激・活性化し、声帯層構造を構築するために必要な細胞外マトリックスの産生を促進し、声帯靭帯、ラインケ腔などのヒト固有の声帯の層構造を構築・維持するという、黄斑内の声帯星細胞の mechanotransduction に基づいた仮説を我々は提唱している。すなわちヒト声帯の成長・発達、ヒト声帯層構造の維持には、声帯黄斑とそこに密に分布する声帯星細胞の mechanotransduction が関与しているという仮説である。

この仮説を裏付けるように、生まれてから発声経験がない、あるいは長期間発声していない、すなわち声帯振動による張力の刺激がない声帯では、形態学的に声帯黄斑内の声帯星細胞の活動性が低下しており、声帯粘膜はヒト固有の声帯粘膜の層構造を持っていなかった³⁸⁻⁴¹⁾。また声帯振動による張力の刺激が加わっていない声帯星細胞では、細胞骨格の一つである中間径フィラメントの発達が良くなかった^{42,43)}。発声 (声帯振動) による黄斑内の声帯星細胞の mechanotransduction は、ヒト声帯の成長と発達、声帯層構造の維持にとって重要な要因の一つであると考えられる。

6. 小児の声帯黄斑⁴⁴⁾

ヒト声帯の層構造、声帯靭帯は思春期に完成する¹⁰⁾。

声帯の成長・発達段階にある思春期前の小児の声帯黄斑

でも、声帯星細胞は恒常的に細胞外マトリックスを産生している。声帯の黄斑とそこに密に分布する声帯星細胞は、小児期においても粘弾性を持った、声帯振動に必須の声帯粘膜内の細胞外マトリックスの代謝に関与し、声帯粘膜の成長と発達に関与していることが示唆される。

7. 高齢者の声帯黄斑^{25,45)}

個人差があるが、加齢とともに声帯粘膜内の細胞外マトリックスの質的・量的変化が起こる³⁻⁶⁾。この結果、高齢者では声帯粘膜の細胞外マトリックスの三次元構造が変化し、声帯の物性が変わってくる。このことは声が老化する一因になる。楽器の弦に例えば、弦すなわち振動体が古くなっているのである。

高齢者の声帯黄斑も声帯星細胞と膠原線維、細網線維、弾性線維、グリコサミノグリカン (ヒアルロン酸) などの細胞外マトリックスの密な集塊である。粗面小胞体やゴルジ装置などの細胞内小器官は、若年成人に比べて発達していない。細胞内小器官が変性している細胞も存在する。グリコーゲン顆粒が細胞質に沈着している細胞も存在する。細胞自体が変性している声帯星細胞も認める。

代謝能が低下した細胞の細胞質には、グリコーゲンの沈着が起こりやすい。また培養線維芽細胞を観察すると、継代培養された線維芽細胞の細胞質にグリコーゲン顆粒が豊富に認められる。これらのことから高齢者の声帯黄斑の声帯星細胞は活動性が低下しているだけではなく、変性過程にあるとも考えられる。実際にそのような声帯星細胞の細胞質の辺縁には小胞をほとんど認めず、amorphous material はあまり産生されていない。またこのような細胞の周囲には線維成分は疎である。このような形態的变化は、粘膜の代謝に関与している声帯星細胞が、加齢に伴いその機能を低下させていることを示唆している。

IV. ヒト声帯粘膜の組織幹細胞と幹細胞ニッチ

これまでに多くの臓器で組織幹細胞あるいは組織前駆細胞の存在が明らかになり、組織・臓器の形成・維持、損傷時の修復・再生など、組織の恒常性に関与していることがわかっている。ヒト声帯でも成長・発達・老化が認められ、損傷時には修復・再生が行われ、振動体としての固有の声帯層構造を維持している。

1. ヒト声帯黄斑内の細胞は組織幹細胞なのか

細胞骨格の主成分である中間径フィラメントの構成タンパク質は、組織や細胞種、または分化の過程において特異的である。ヒト声帯星細胞の細胞質には中間径フィラメントが豊富に分布しており、この中間径フィラメントは上皮系細胞のサイトケラチン、間葉系細胞のビメンチン、中枢神経系細胞の GFAP (Glial fibrillary acidic protein)、筋細胞のデスミンなどの中間径フィラメントの構成タンパク

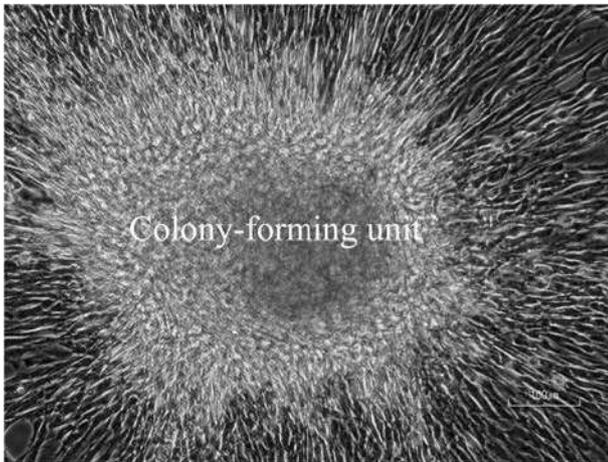


図6 ヒト声帯黄斑内細胞によるコロニー形成 (文献52より)

質である。すなわちヒト声帯星細胞は分化が低い、多分化能を持った、胚葉を越えた分化をする可能性がある細胞であることが示唆される⁴⁶⁻⁴⁸⁾。

分化の低い細胞ほど放射線感受性が高い。黄斑内の声帯星細胞は線維芽細胞に比べてより放射線感受性が高く、声帯星細胞はより未熟で分化度が低い細胞であることが示唆されている⁴⁹⁾。

テロメラーゼはテロメアを繰り返し配列を付加、合成する酵素であり、生殖細胞、幹細胞に認められる。声帯星細胞は telomerase reverse transcriptase を保持しており、テロメラーゼを保持している⁴⁶⁾。

circulating fibrocytes は1994年に Bucala らが報告した概念であり、組織修復に関与する筋線維芽細胞、線維芽細胞は、末梢循環系内に存在する、骨髄の造血幹細胞由来の circulating fibrocytes から分化するという考えである⁵⁰⁾。circulating fibrocyte の主要マーカーは CD34, CD45, Type I collagen である⁵¹⁾。ヒト声帯黄斑内の声帯星細胞にこれらの主要マーカーが発現していた^{47, 48)}。すなわちヒト声帯星細胞は、骨髄の造血幹細胞由来の circulating fibrocytes に関連した細胞である可能性が示唆される^{47, 48)}。

非対称分裂、コロニー形成は、幹細胞の特徴の一つである。ヒト声帯黄斑内の細胞を幹細胞培地で培養すると、非対称分裂し、コロニーを形成 (図6) する^{52, 53)}。

このようにヒト声帯黄斑内の細胞は声帯固有の間質細胞ではなく、その起源は骨髄由来の幹細胞であることが示唆されている。声帯星細胞が組織幹細胞なのか、それとも前駆細胞なのか、ヒト声帯黄斑内の細胞の階層性 (hierarchy) はどのようになっているのかなど不明な点はまだまだ多い。

2. ヒト声帯黄斑は幹細胞ニッチなのか

組織幹細胞あるいは組織前駆細胞は、その多分化能を保つために、ニッチ (niche) といわれる特別な微小環境に

存在している。

ヒト声帯黄斑の基質は、ヒアルロン酸に富んでおり、黄斑内の細胞表面にはヒアルロン酸受容体 (CD44) が存在する^{46, 54)}。

これらのことからヒト声帯の黄斑は、ヒアルロン酸リッチマトリクスであり、幹細胞を維持し、幹細胞の増殖や分化を制御している微小環境、すなわち幹細胞ニッチである可能性が示唆されている。

3. サイドポピュレーション細胞

ほぼすべての組織に存在し、組織幹細胞活性を持つ細胞群をサイドポピュレーション細胞 (Side population cell) という。

サイドポピュレーション細胞が声帯の黄斑に存在する⁵⁵⁾。また声帯が損傷すると声帯の黄斑に存在するサイドポピュレーション細胞が声帯膜様部の損傷部へ遊走し、創傷治癒に伴って損傷部のサイドポピュレーション細胞は消失する⁵⁶⁾。これらの論文は、ヒト声帯黄斑は幹細胞ニッチであり、黄斑内の細胞は組織幹細胞であるという我々の仮説を支持する。

V. 今後の展望

ヒト声帯の細胞外マトリクスとその代謝に関与する細胞の研究、ヒト声帯の組織幹細胞と幹細胞ニッチの研究は、喉頭の生理・病理の基礎的研究になるばかりでなく、組織工学 (tissue engineering)、再生医療の基礎的研究として臨床に貢献する。

一例を挙げれば化合物を用いてさまざまな生命現象を制御する学問をケミカルバイオロジー (Chemical Biology) と呼ぶが、臓器特異的な組織幹細胞あるいは前駆細胞 (ヒト声帯では黄斑内の細胞) を再生させることや、幹細胞を支持する環境であるニッチ (ヒト声帯では黄斑内の微小環境) を人為的に制御できれば、声帯の再生医療において新たな展開となりうる。

VI. まとめ

1) ヒト声帯の黄斑は、ヒト固有の声帯粘膜の層構造を構築し、ヒト声帯の成長・発達・老化に関与していることが示唆されている。またヒト声帯の黄斑は声帯振動に必須の声帯粘膜の細胞外マトリクスの代謝を行っていることが示唆されている。またこの声帯層構造を構築・維持するためには、黄斑内の細胞の Mechanotransduction, Mechanical regulation が必要であることが示唆されている。

2) ヒト声帯の黄斑には通常の線維芽細胞とは形態学的に異なり、細胞外マトリクスを恒常的に産生し、ビタミン A を貯蔵した脂肪滴を細胞質に持つ声帯星細胞が密に

分布している。

3) ヒト声帯黄斑は幹細胞ニッチであり、黄斑内の細胞は組織幹細胞であることが示唆されている。

4) ヒト声帯の細胞外マトリックスとその代謝に関与する細胞の研究、ヒト声帯の組織幹細胞と幹細胞ニッチの研究は、喉頭の生理・病理の基礎的研究になるばかりでなく、組織工学 (tissue engineering)、再生医療の基礎的研究として臨床に貢献すると考えられる。

文 献

- 1) 平野 実：音声外科の基礎と臨床。耳鼻，21 (補1)：239-254, 1975.
- 2) Hirano M, Sato K : Histological Color Atlas of the Human Larynx. Singular Publishing Group Inc., San Diego, pp.18-21, 1993.
- 3) Sato K : Reticular fibers in the vocal fold mucosa. Ann Otol Rhinol Laryngol, 107 : 1023-1028, 1998.
- 4) Sato K, Hirano M, Nakashima T : Age-related changes of collagenous fibers in the human vocal fold mucosa. Ann Otol Rhinol Laryngol, 111 : 15-20, 2002.
- 5) Sato K, Hirano M : Age-related changes of elastic fibers in the superficial layer of the lamina propria of vocal folds. Ann Otol Rhinol Laryngol, 106 : 44-48, 1997.
- 6) 佐藤公則：高齢者の音声機能—機能形態学からみた音声の加齢—。日気食会報，65 : 379-387, 2014.
- 7) 佐藤公則：喉頭の立体解剖—大切片連続段階標本による研究—。耳鼻，33 (補1) : 153-182, 1987.
- 8) Sato K, Hirano M : Age-related changes in the human laryngeal glands. Ann Otol Rhinol Laryngol, 107 : 525-529, 1998.
- 9) Sato K, Hirano M : Fine three-dimensional structure of pericytes in the vocal fold mucosa. Ann Otol Rhinol Laryngol, 106 : 490-494, 1997.
- 10) Hirano M, Kurita S, Nakashima T : Growth, development and aging of human vocal folds. Vocal fold physiology. (Bless DM, Abbs JH, eds.). College-Hill press, San Diego, pp.22-43, 1983.
- 11) 栗田茂二郎：人声帯の層構造—形態学的研究—。耳鼻，26 : 973-997, 1980.
- 12) Sato K, Hirano M, Nakashima T : Fine structure of the human newborn and infant vocal fold mucosae. Ann Otol Rhinol Laryngol, 110 : 417-424, 2001.
- 13) 佐藤公則，柏木彰一，平野 実：新生児声帯粘膜の微細構造。日耳鼻，100 : 479-483, 1997.
- 14) Hirano M, Kurita S, Sakaguchi S : Ageing of the vibratory tissue of human vocal folds. Acta Otolaryngol, 107 : 428-433, 1989.
- 15) 佐藤公則，坂口伸治，栗田茂二郎，他：高齢者喉頭の形態学的研究。喉頭，4 : 84-94, 1992.
- 16) 佐藤公則，坂口伸治，平野 実：高齢者の弓状声帯の組織学的研究。喉頭，8 : 11-14, 1996.
- 17) Sato K, Hirano M : Electron microscopic investigation of sulcus vocalis. Ann Otol Rhinol Laryngol, 107 : 56-60, 1998.
- 18) Sato K, Hirano M, Nakashima T : Electron microscopic and immunohistochemical investigation of Reinke's edema. Ann Otol Rhinol Laryngol, 108 : 1068-1072, 1999.
- 19) 佐藤公則：声帯萎縮の病理組織学。音声言語医学，43 : 432-437, 2002.
- 20) Kurita S, Nagata K, Hirano M : Comparative histology of mammalian vocal folds. Vocal fold histopathology. A symposium. (Kirchner JA, ed.), College Hill Press, San Diego, pp.1-10, 1986.
- 21) Sato K, Hirano M, Nakashima T : Comparative histology of the maculae flavae of the vocal folds. Ann Otol Rhinol Laryngol, 109 : 136-140, 2000.
- 22) Lanz TV, Wachsmuth W : Praktische Anatomie Hals. Springer-Verlag, Berlin, pp.282, 1955.
- 23) Sato K, Hirano M : Histologic investigation of the macula flava of the human vocal fold. Ann Otol Rhinol Laryngol, 104 : 138-143, 1995.
- 24) Sato K, Hirano M : Histologic investigation of the macula flava of the human newborn vocal fold. Ann Otol Rhinol Laryngol, 104 : 556-562, 1995.
- 25) Sato K, Hirano M : Age-related changes of the macula flava of the human vocal fold. Ann Otol Rhinol Laryngol, 104 : 839-844, 1995.
- 26) Sato K, Hirano M, Nakashima T : Stellate cells in the human vocal fold. Ann Otol Rhinol Laryngol, 110 : 319-325, 2001.
- 27) Sato K, Hirano M, Nakashima T : Vitamin A-storing stellate cells in the human vocal fold. Acta Otolaryngol 123 : 106-110, 2003.
- 28) Sato K, Hirano M, Nakashima T : 3D structure of the macula flava in the human vocal fold. Acta Otolaryngol, 123 : 269-273, 2003.
- 29) Sato K, Umeno H, Nakashima T : Functional histology of the macula flava in the human vocal fold. Part 1 : Its role in the adult vocal fold. Folia Phoniatr Logop, 62 : 178-184, 2010.
- 30) Sato K, Hirano M, Nakashima T : Ultrastructure of the vocal process of the arytenoid cartilage. Ann Otol Rhinol Laryngol, 109 : 650-653, 2000.
- 31) Sato K, Kurita S, Hirano M, et al : Distribution of elastic cartilage in the arytenoids and its physiologic significance. Ann Otol Rhinol Laryngol, 99 : 363-368, 1990.
- 32) Zhao L, Burt AD : The diffuse stellate cell system. J Mol Hist, 38 : 53-64, 2007.
- 33) Sato K, Umeno H, Nakashima T : Vocal fold stellate cells in the human macula flava and the diffuse stellate cell system. Ann Otol Rhinol Laryngol, 121 : 51-56, 2012.
- 34) Gray SD, Hirano M, Sato K : Molecular and cellular structure of vocal fold tissue. Vocal fold physiology. (Titze IR, ed.), Singular Publishing Group, San Diego, pp.1-17, 1993.
- 35) 松尾浩一，渡辺 俊，平野 実，他：声帯内の酸性ムコ多糖，酸性糖たんぱく—特に加齢による変化について—。耳鼻臨床，77 : 817-822, 1984.
- 36) Sato K, Nakashima T : Vitamine A-storing stellate cells in the human newborn vocal fold. Ann Otol Rhinol Laryngol, 114 : 517-524, 2005.
- 37) Sato K, Umeno H, Nakashima T : Functional histology of the macula flava in the human vocal fold. Part 2 : Its role in the growth and development of the vocal fold. Folia Phoniatr Logop, 62 : 263-270, 2010.
- 38) Sato K, Nakashima T, Nonaka S, et al : Histopathologic investigations of the unphonated human vocal fold mucosa. Acta Oto-Laryngol, 128 : 694-701, 2008.
- 39) Sato K, Umeno H, Nakashima T, et al : Expression and distribution of hyaluronic acid and CD44 in unphonated human vocal fold mucosa. Ann Otol Rhinol Laryngol, 118 : 773-780, 2009.
- 40) Sato K, Umeno H, Ono T, et al : Histopathologic study of human vocal fold mucosa unphonated over a decade. Acta Otolaryngol, 131 : 1319-1325, 2011.
- 41) Sato K, Umeno H, Nakashima T, et al : Histopathologic investigations of the unphonated human child vocal fold mucosa. J Voice, 26 : 37-43, 2012.

- 42) Sato K, Kurita T, Chitose S, et al : Cytoskeleton of newborn vocal fold stellate cell. *Laryngoscope*, 124 : 2551–2554, 2014.
- 43) Sato K, Kurita T, Chitose S, et al : Mechanical regulation of human vocal fold stellate cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 124 : 49–54, 2015.
- 44) Sato K, Nakashima T : Stellate cells in the human child vocal fold macula flava. *Laryngoscope*, 119 : 203–210, 2009.
- 45) Sato K, Hirano M, Nakashima T : Age-related changes in vitamin A-storing stellate cells of human vocal folds. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 113 : 108–112, 2004.
- 46) Sato K, Umeno H, Nakashima T : Vocal fold stem cells and their niche in the human vocal fold. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 121 : 798–803, 2012.
- 47) Kurita T, Sato K, Chitose S, et al : Origin of Vocal Fold Stellate Cells in the Human Macula Flava. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124 ; 698–705, 2015.
- 48) Sato K, Chitose S, Kurita T, et al : Cell origin in the macula flava of the human newborn vocal fold. *J Laryngol Otol*, 130 : 650–655, 2016.
- 49) Sato K, Shirouzu H, Nakashima T : Irradiated macula flava in the human vocal fold mucos. *Am J Otolaryngol*, 29 : 312–318, 2008.
- 50) Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, et al : Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med*, 1 : 71–81, 1994.
- 51) Abedi M : Hematopoietic origin of fibrocytes. *Fibrocytes in health and disease* (Bucala R, ed.). World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, Singapore, p1–15, 2012.
- 52) Sato K, Miyajima Y, Izumaru S, et al : Cultured Stellate Cells in Human Vocal Fold Mucosa. *J Laryngol Otol*, 122 : 1339–1342, 2008.
- 53) Sato K, Chitose S, Kurita T, et al : Microenvironment of macula flava in the human vocal fold as a stem cell niche. *J Laryngol Otol*, 130 : 656–661, 2016.
- 54) Sato K, Sakamoto K, Nakashima T : Expression and distribution of CD44 and hyaluronic acid in human vocal fold mucosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 115 : 741–748, 2006.
- 55) Yamashita M, Hirano S, Kanemaru S, et al : Side population cells in the human vocal fold. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 116 : 847–852, 2007.
- 56) Gugatschka M, Kojima T, Ohno S, et al : Recruitment patterns of side population cells during wound healing in rat vocal folds. *Laryngoscope*, 121 : 1662–1667, 2011.