

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09916

研究課題名(和文) 脱分化脂肪細胞による耳管構造の改変 - 難治性中耳・耳管疾患の新治療戦略 -

研究課題名(英文) The eustachian tube modification with DFAT

研究代表者

大島 猛史 (OSHIMA, Takeshi)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：40241608

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)：耳管の「閉鎖」と「開放」の均衡は中耳に炎症を生じ、難聴をきたす。これには耳管粘膜および周囲構造の質的変化が大きく関与している。本研究では、脱分化脂肪細胞(DFAT)を用いて耳管構造の改変により耳管障害の制御を模索した研究である。動物実験として、耳管障害モデルラットを用いた。ラット耳管周囲構造は微細であり、耳管咽頭口は鼻咽頭腔の深部にあり、口腔内から直視できなかったが、細径内視鏡下に観察することができた。耳管粘膜下への注入法は特殊に加工した31G針を作製した。臨床面からは耳管構造の改変をシリコンを用いた耳管腔の狭窄についてその効果を検証し、有効率は76.1%であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、難治性中耳・耳管病変に対しては耳管機能を補完するために、鼓膜にシリコンチューブを留置して耳管の代用をさせることが広く行われている。しかし、本研究から根本的に耳管を構造的に改変する方法の有効性が示され、今後の耳管障害に対する新治療の開発につながると期待される。

研究成果の概要(英文)：The eustachian tube is a tubal structure which is responsible for ventilation, protection and excretion in the middle ear. The eustachian tube is usually closed but opens temporarily during swallowing and yawning. The balance between opening and closing is very important. At present, eustachian tube balloon dilation and silicon plugging are used as structural modification of the eustachian tube. In this study, structural modification of the eustachian tube was attempted by using DFAT. The structure of the eustachian tube was different between rat and human. We could observe the rat eustachian tube by ultrafine endoscopy and specially-made fine needle. Moreover, we performed clinical studies and then revealed 76.1% of effectiveness of silicon plugging as the structural modification of the eustachian tube.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：耳管開放症 耳管狭窄症

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 耳管は中耳と上咽頭を連結する約 3.5cm の管状構造物である。耳管は、中耳の換気、防御、排泄の機能を有しており、中耳の正常機能の維持に中心的役割を演じている。耳管は通常は閉鎖状態を保持しているが、受動的および能動的開大を有し、必要時には開放することができる。中耳の恒常性維持には「閉鎖」と「開放」の両立という高度かつ繊細な機能を要求されるため、その均衡はわずかなきっかけで破綻し、それにより中耳に炎症を生じ、難聴をきたす。また、病的な耳管開大による過大な音声、気圧の中耳への侵入は耐え難い苦痛をもたらすことにもなる。中耳炎は多くの先人の努力により多くの抗菌薬が開発され、手術法も進歩してきたが、現在でもなお難聴の主要原因となっており耳科学におけるトピックである。耳管の病的な狭窄、開放は、中耳病変の最大の原因であり、これには耳管粘膜および周囲構造の質的变化が大きく関与している。現在、耳管機能を補完するために、鼓膜にシリコンチューブを留置して耳管の代用をさせることが広く行われている。しかし、耳管を構造的に改変する方法も行われるようになってきた。海外では難治性耳管狭窄症に対してバルーンで耳管を構造的に開大させる低侵襲手術が行われている。本邦では耳管用補綴材挿入術が難治性耳管開放症に対する治療として始まった。

(2) これまで再現性のある耳管障害モデル動物はなかったが、本研究者らにより、下顎神経切断による耳管障害モデルラットが作製され(Harada H, et al. *Auris Nasus Larynx* 46(6):821-829, 2019)、動物実験による解析が可能になった。

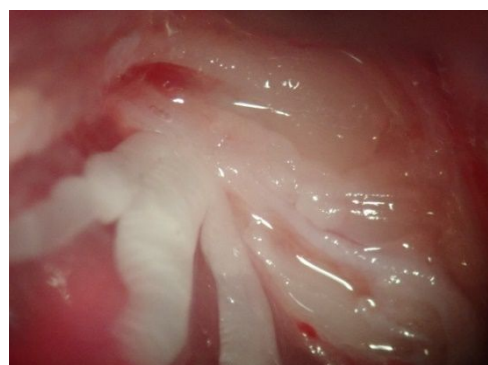


図 1 耳管障害モデルの下顎神経切断

(3) 脱分化脂肪細胞 (DFAT) は日本大学 (医学部細胞再生・移植医学分野) で開発された新しい再生医療用の細胞である。すでに臨床応用に向けて精力的に研究されている。DFAT にはその移植による組織増量効果に加え、周囲組織の機能および構造の改変効果も期待される。iPS 細胞と比較してコストが格段に安く、癌化の心配もないことも利点の一つである。

### 2. 研究の目的

(1) 耳管障害動物モデルの耳管粘膜下に DFAT を移植することによりその組織増量効果を利用した耳管内腔の狭小効果、そして DFAT の多分化能、サイトカイン分泌に着目し、その優れた組織修復、リモデリング作用による耳管機能の正常化を図る。これらを通じて反復性中耳炎、鼻すすり型耳管開放症 (floppy tube)、コレステリン肉芽腫という難治性中耳・耳管疾患の新治療戦略へと展開することを目的とした。

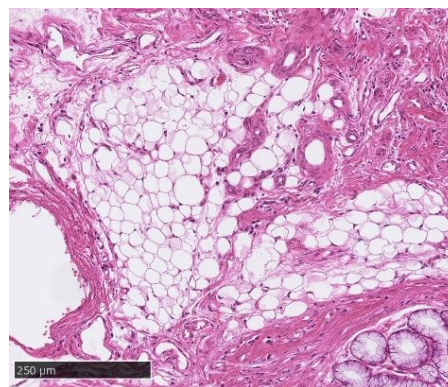


図 2 ラット耳管周囲脂肪組織

(2) 臨床的に耳管障害症例を多角的に解析し、耳管構造をどのように改変すれば臨床的に有効であるかを動物実験とは別に臨床データの解析から検証する。

### 3. 研究の方法

(1) ラット耳管への DFAT 移植方法を確立するために正常ラットを用いて、経鼻腔ルート、経口腔ルート、経上顎洞ルートの可能性を検証する。DFAT の注入移植は細径内視鏡下に行う。

(2) 下顎神経切断による耳管障害モデルラットを作製する。神経切断術後 16 週 (週齢 28 週) 後に耳管圧を測定し、耳管障害モデルとなっていることを確認する。

(3) DFAT の注入至適条件を明らかにするため正常ラットで蛍光ラベル DFAT の注入量、注入部位を検証する。

(4) DFAT を耳管障害モデルラットの耳管粘膜下に注入し、注入術直前(0 週)、術後 2 週、4 週、8 週、12 週、16 週で耳管開大圧 (POP) を測定する。

(5) 術後 16 週(週齢 28 週)の耳管圧測定後に組織標本を作製し、DFAT の効果を調べる。

(6) 耳管障害の臨床症例 523 例に対して診療録を探索する。そのうち、耳管開放症確実例と診断した 186 症例を対象に後ろ向き検討を行う。

(7) 人工材料(シリコンプラグ)による耳管内腔狭窄は一種の耳管構造改変であるが、この臨床効果を検討する。

#### 4. 研究成果

(1) ラット耳管周囲構造は微細であり、耳管咽頭口は鼻咽頭腔の深部にあり、口腔内から直視できなかったが、細径内視鏡下に観察することができた。耳管粘膜下への注入法は従来の注射針では繊細な操作、注入が難しいことがわかり、特殊に加工した 31G 針を作製した。

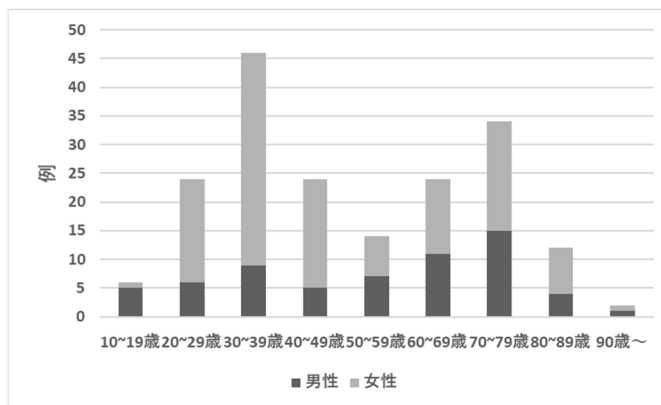


図 3 臨床症例の年齢分布

(2) 下顎神経切断による耳管障害モデルでは再現性をもって耳管閉鎖障害モデルを作製することができた。

(3) 耳管開放症確実例と診断した 186 症例の年齢分布は 30 歳代と 70 歳代に多い二峰性であった。男女比は概ね 1:2 で女性に多かった。誘因は体重減少が最多であった。3 主徴(自声強聴、耳閉感、自己呼吸音聴取)の有症率は、91.9%、76.9%、74.2%で、自声強聴が最も多かった。保存的治療(生理食塩水点鼻、漢方薬内服)の治療有効率は 55.7%であったが、難治性、重症例に対して外科的治療(シリコンプラグを用いた耳管内腔狭窄小化手術)の有効率は 76.1%であった。

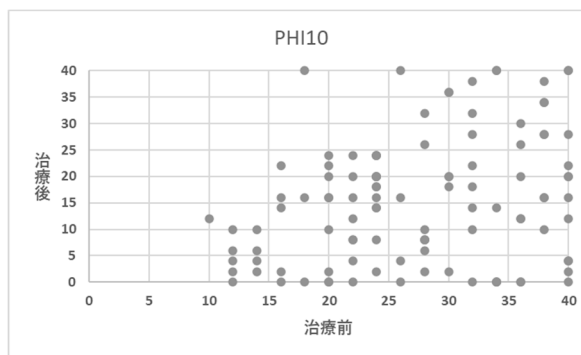


図 4 臨床例の治療効果

(4) 頭頸部がんによる照射後の耳管閉鎖不全は、臨床的に高度に耳管構造に変化をきたした症例(高度の粘膜萎縮、分泌能の低下)と言えるが、これに対して人工材料(シリコンプラグ)による耳管内腔狭窄を行った。このような例に対しても耳管構造の改変は臨床的に有効であることが示された。

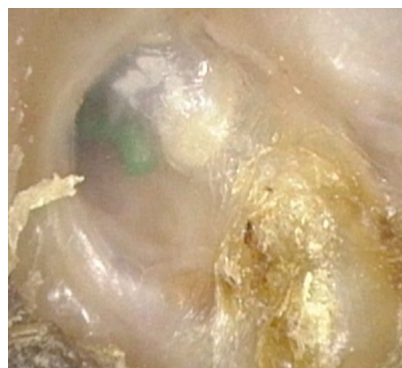


図 5 シリコンプラグによる耳管閉鎖後の鼓膜所見

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10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 0件）

1. 著者名 原將太, 岸野明洋, 新藤秀史, 原田英誉, 平井良治, 野村泰之, 嶋原俊太郎, 大島猛史	4. 巻 31
2. 論文標題 耳管開放症診断基準案2016による耳管開放症確実例の検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Otology Japan	6. 最初と最後の頁 50-57
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 -

1. 著者名 Hirai R, Oshima T	4. 巻 5
2. 論文標題 Silicone plug insertion for treatment of refractory patulous eustachian tube after irradiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Otolaryngol Case Reports	6. 最初と最後の頁 106-110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/23772484.2020.1851605	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 大島猛史	4. 巻 35
2. 論文標題 最新の耳管内視鏡検査	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 439-441
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 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 大島猛史	4. 巻 231
2. 論文標題 耳管開放症に対する内服・外用薬の使い方	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ENTONI	6. 最初と最後の頁 26-31
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 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 岸野明洋, 大島猛史	4. 巻 37
2. 論文標題 有毛細胞における小胞体ストレスとアポトーシス	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1481-1485
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 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 Nomura Yasuyuki, Toi Teruo, Chanvimalueng Waipoj, Tomtitchong Prakitpunthu, Weerarattanakul Warunya, Jike Maki, Tomomatsu Hirotaka, Kawasaki Kazunori, Wipakorn Chayopong, Jego Eric Hajime, Oshima Takeshi, Wanichsetakul Preecha	4. 巻 42
2. 論文標題 Otorhinolaryngology surgery analysis in Japan and Thailand: Comparing Nihon University School of Medicine with Thammasat University Faculty of Medicine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 155-163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.asjsur.2017.10.004	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 Harada Hideyo, Hirai Ryoji, Matsumoto Taro, Oshima Takeshi	4. 巻 46
2. 論文標題 Development of a rat model of patulous eustachian tube by mandibular nerve resection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 821-829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2019.03.001	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 Nagata Yoshiyuki, Maruoka Shuichiro, Gon Yasuhiro, Mizumura Kenji, Kishi Hiroyuki, Nomura Yasuyuki, Hikichi Mari, Hashimoto Shu, Oshima Takeshi	4. 巻 33
2. 論文標題 Expression of IL-25, IL-33, and Thymic Stromal Lymphopoietin in Nasal Polyp Gland Duct Epithelium in Patients With Chronic Rhinosinusitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Rhinology & Allergy	6. 最初と最後の頁 378-387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1945892419835333	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 Yamanaka Hiroaki , Hasegawa Hisashi , Tanaka Makoto , Matsuzaki Hiroumi , Oshima Takeshi , Sugitani Masahiko	4. 巻 57
2. 論文標題 Parotid Gland Non-Sebaceous Lymphadenoma: A Case Report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Turkish Archives of Otorhinolaryngology	6. 最初と最後の頁 42-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5152/tao.2019.4129	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 Kishino Akihiro , Hayashi Ken , Maeda Miyoko , Jike Toyoharu , Hidai Chiaki , Nomura Yasuyuki , Oshima Takeshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Caspase-8 Regulates Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Necroptosis Independent of the Apoptosis Pathway in Auditory Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5896-5896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20235896	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11件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大島猛史
2. 発表標題 「耳鼻咽喉科の新規医療」耳管ピン
3. 学会等名 第121回日本耳鼻咽喉科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大島猛史
2. 発表標題 耳管機能障害のこれからの治療
3. 学会等名 第30回日本耳科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平井良治、原田英誉、大島猛史
2. 発表標題 耳管開放症に対する耳管ピン挿入術後の鼓膜穿孔の検討
3. 学会等名 第30回日本耳科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田英誉、平井良治、大島猛史
2. 発表標題 当科における耳管ピン挿入不能例、抜去例の検討
3. 学会等名 第30回日本耳科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原將太、原田英誉、上浦大輝、平井良治、大島猛史
2. 発表標題 当科耳管専門外来を受診した耳管開放症（確実例）の検討
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平井良治、原將太、中山弘明、上浦大輝、大島猛史
2. 発表標題 耳管疾患に対してのMRVの検討
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河野航、平井良治、大島猛史
2. 発表標題 当科における耳管ピン挿入術を施行した耳管開放症症例の検討
3. 学会等名 第29回日本耳科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原將太、河野航、原田英誉、上浦大輝、平井良治、野村泰之、嶋原俊太郎、大島猛史
2. 発表標題 当科耳管専門外来を受診した耳管開放症（確実例）の検討
3. 学会等名 第29回日本耳科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 嶋原俊太郎、野村泰之、平井良治、増田毅、木村優介、岸野明洋、原將太、大木洋佑、大島猛史
2. 発表標題 鼓膜・鼓室形成術後の耳閉塞感について
3. 学会等名 第29回日本耳科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村優介、嶋原俊太郎、野村泰之、平井良治、増田毅、岸野明洋、大島猛史
2. 発表標題 高齢者耳科手術における問題点
3. 学会等名 第29回日本耳科学会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 木村優介、嶋原俊太郎、亀井知春、岡田雅子、野村泰之、平井良治、大島猛史
2. 発表標題 耳管専門外来を受診した上半規管裂隙症候群の検討
3. 学会等名 第64回日本聴覚医学会
4. 発表年 2019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

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