

平成 21 年 5 月 10 日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19791245  
 研究課題名（和文） 加齢に伴う喉頭腺の形態と機能の変化に関する研究  
 研究課題名（英文） Change of the structure and function of laryngeal glands in the aging human larynx  
 研究代表者  
 富田 英一郎（TOMITA HIDEICHIROU）  
 久留米大学・医学部・助教  
 研究者番号：70309839

研究成果の概要:喉頭局所免疫を担う喉頭腺で産生される分泌液の性状を明らかにした。また、喉頭各部位における腺組織分布が加齢とともに変化し、高齢者ほど声門上部の腺房内実質腺の減少や、脂肪変性などの腺組織委縮が認められた。さらに、高齢者ほど声門上部粘液腺が多くなる傾向をみとめた。本研究の結果から、高齢者喉頭や放射線治療歴のある喉頭内の分泌液産生量が減少し、分泌液内蛋白質の減少や分泌液成分の変化をもたらしていることが示唆された。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,000,000	0	1,000,000
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,800,000	240,000	2,040,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：喉頭、喉頭腺、局所免疫、加齢、放射線治療

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 喉頭は上気道に属し、下咽頭・食道と気管の分岐部に位置して発声、呼吸、嚥下機能に重要な役割を果たしている。喉頭は外界の異物が気管や肺などの下気道へ侵入するのを防止する関門としての立場にあるが、その

機序としては咳嗽反射などの生理学的な機能が重要視され、粘膜免疫をはじめとする生体防御機能についての知識は極めて乏しく、その詳細は不明であった。

(2) 久留米大学耳鼻咽喉科では、喉頭の基本構造を喉頭の各種疾患との関連で検討し、一

連の研究成果を報告してきた。これまで小児喉頭の基本構造の発達や、局所免疫現象の中心的役割を果たす喉頭腺の出現・分布を、画像解析装置を用いて詳細に検討してきた。また、放射線治療歴のある患者では喉頭腺の分布が著しく阻害されることも観察した。

## 2. 研究の目的

(1) 喉頭には他の上気道各組織と同様に、粘膜組織で局所生体防御能が存在することが明らかになっている。われわれは粘膜免疫の中心的役割を担うのは、粘膜上皮や粘膜内腺組織（喉頭腺）で産生される分泌液が中心であることを明らかにしてきた。喉頭各部位における腺組織分布が、加齢とともに量的あるいは質的な変化を示すか、漿液腺や粘液腺などの構成即ち質的变化を示すか、各喉頭腺内の諸因子の産生機能はどう変わっているかを系統的に検討することが、本研究の目的である。

(2) 音声言語機能上も重要な上気道分泌液が高齢者で減少することは予想されてきたが、喉頭分泌液の供給源である喉頭腺が、年齢や環境刺激によって機能的に、或いは形態的に変化する病態は明らかでない。本研究では喉頭組織を対象に、声門上と声門下レベルでの喉頭腺分布を計測・比較検討した。

## 3. 研究の方法

(1) 喉頭の形態に関する検討は、頭頸部がん治療の過程で喉頭 111 例（男性 100 女性 11；年齢 43 歳～90 歳 平均 66.6 歳）を対象に行った。111 例中 102 例が 10 年から 58 年間の喫煙歴を有し、放射線治療歴のある患者が 17 例（男性 14、女性 3；年齢 49-90 歳）存在した。声帯や仮声帯にがんの浸潤をみとめる摘出喉頭では、腺組織分布の計測は、腫瘍進展のない正常部分に限って行った。

(2) 摘出喉頭を脱灰後、段階的喉頭 HE 染色大切片を作成し、弱拡大・強拡大にて画像解析装置に取り込み画像解析装置（WIN ROOF）を用いて、喉頭の段階的連続切片面の粘膜あたりの喉頭腺占有率、漿液腺・粘液腺の構成比を算定した。とくに声門上部および声門下部における喉頭腺の分布密度や腺組織の構成を解析した。

(3) 喉頭腺の微細構造の解析は、手術時に採取した喉頭を対象に行った。とくに頭頸部がんに対する放射線治療歴のある再発例に対する喉頭合併切除例では、喉頭内の分泌腺の変化を詳細に検討した。

(4) 分泌液は脳外科用ワッテを喉頭室に挿入し、喉頭室内の分泌液を十分吸着させて採取した。一方、同意の得られた患者では、分泌液採取と同時に同側の仮声帯を一部採取し、組織内の湿重量当たりの値を免疫比色法や ELISA 法により行った。

## 4. 研究成果

(1) 成人喉頭声門下レベルでの粘膜内喉頭腺占有率（腺密度）は 0.20 で、喉頭内腔や粘膜面積は小児の 5~9 倍であるにもかかわらず、粘膜あたりの腺組織の占有比率は小児と成人ではほぼ同一であった（表 1）。

表 1 成人喉頭と小児喉頭の比較

成人喉頭の加齢と腺密度の関連を声門下部で測定して比較した結果、高齢者ほど声門下喉頭腺組織が減少する傾向がみられたが（図 1）有意差はなく、小児期ほどの変化はないことがわかった。

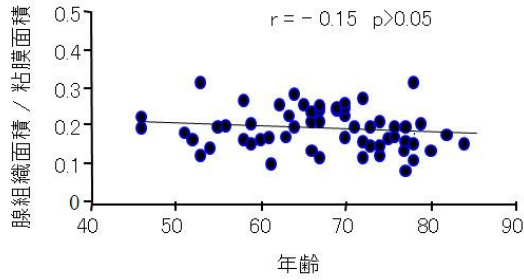


図1 成人喉頭の腺密度の変化（声門下）

(2) 画像解析 2 値化法による喉頭腺腺房内の実質腺部分の測定では、平均値が声門上部 0.52、声門下部 0.68 で、声門上部が声門下部より低下していた。年齢との関連では高齢者ほど声門上部の腺房内実質腺が減少し、脂肪変性などの腺組織委縮が認められた。腺組織内の構成の比較では、粘液腺の占める比率の平均値が声門上部 0.40、声門下部 0.37 で、声門上部の方がやはり粘液腺優位であった。年齢と粘液腺占有率との関連では声門上部  $r$ （相関係数）=0.32、声門下部  $r=0.04$  で、高齢者ほど声門上部粘液腺が多くなる傾向をみとめた（図 2, 3）。

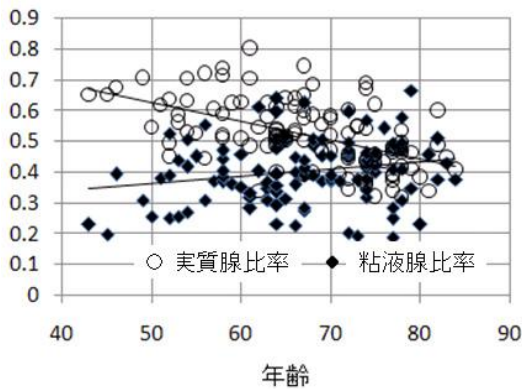


図2 実質腺と粘液腺の変化（声門上部）

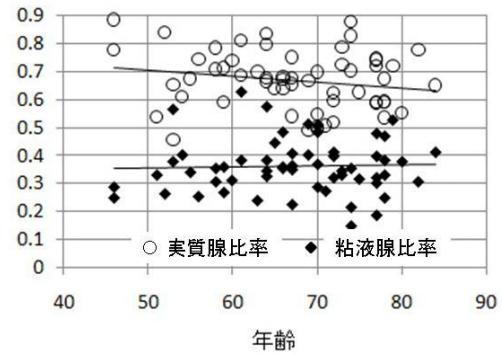


図3 実質腺と粘液腺の変化（声門下部）

(3) 喉頭腺微細構造の変化を観察した結果、粗面小胞体、ゴルジ装置などの細胞内小器官が減少し、特に漿液腺内の濃縮液泡、分泌顆粒の前駆体や分泌顆粒の電子密度が低いことが特徴であった。これらの観察結果から、高齢者喉頭では分泌液産生量が減少し、分泌液内蛋白質の減少や分泌液成分の変化をもたらしていることが示唆された。

(4) 喉頭分泌液にも IgA などの免疫グロブリンや分泌型 IgA の存在が確認された。仮声帯組織には分泌型 IgA の分布が著明で、局所での産生が示唆された。また、放射線治療歴のある患者では分泌液や組織内の局所免疫グロブリンの低下が認められ、上気道免疫への影響が示唆された（表 2）。

		免疫グロブリン測定値			
		IgG	IgA	IgM	SIgA
喉頭分泌液		(mg/ml)	(mg/ml)	(mg/ml)	( $\mu$ g/ml)
	全体	0.530	0.127	0.024	69.66
	放射線治療例	0.669	0.149	0.031	42.45
仮声帯部組織		(mg/wg)	(mg/wg)	(mg/wg)	( $\mu$ g/wg)
	全体	3.138	0.992	0.166	129.14
	放射線治療例				

表2 分泌液内免疫グロブリンの測定結果

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Tadashi Nakashima, Hideichiro Tomita, Shun-ichi Chitose, Hirohito Umeno, Kiminori Sato: Evidence of the local immune status and tumor marker expression in the human larynx. J Laryngol Otol, 2009, in press.

[学会発表] (計 1 件)

富田英一郎、千年俊一、佐藤公則、中島 格 : 加齢や放射線治療に伴う喉頭腺の形態と機能の変化. 第 21 回日本喉頭科学会 2009. 3. 26-27 前橋市

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計◇件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富田英一郎 (TOMITA HIDEICHIROU)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号 : 70309839

(2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

(3) 連携研究者

( )

研究者番号 :