

機関番号：11301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591968

研究課題名 (和文) 培養耳管細胞を用いた耳管分泌機構の解明

研究課題名 (英文) Analysis of the eustachian tubal cell secretion in the cell culture and its clinical aspects

研究代表者

大島 猛史 (OSHIMA TAKESHI)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：40241608

研究成果の概要 (和文)：

ラット耳管機能を定量的に測定し、体位変化 (腹臥位から頭上位)、絶食などにより耳管開大圧、閉鎖圧が低下することを示した。耳管機能に腺分泌が及ぼす影響を調べるためにラットから耳管組織を採取し、初代細胞培養を行った。耳管腺細胞、上皮細胞を同定した。臨床的には生食点鼻療法 (機序は耳管の機械的閉塞だが、分泌への影響も考慮されている) の有用性を証明するとともに、耳管開放症患者において鼻すすりが中耳病変に与える影響の重要性を示した。

研究成果の概要 (英文)：

The eustachian tube function was evaluated quantitatively in the rat, and then tubal opening and closing pressure was decreased by postural change and starvation. Primary cell culture of tubal epithelial and gland cells was attempted to examine the effect of the tubal mucosal secretion to the tubal function. Clinically, nasal instillation of saline was shown to be effective to patulous eustachian tube. Its mechanism is considered to be mechanical tubal closure and possible modulation of tubal secretion.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,300,000 円	390,000 円	1,690,000 円
2009 年度	900,000 円	270,000 円	1,170,000 円
2010 年度	1,200,000 円	360,000 円	1,560,000 円
年度			
年度			
総計	3,400,000 円	1,020,000 円	4,420,000 円

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：耳鼻咽喉科学

キーワード：耳管開放症、鼻すすり、耳管機能

1. 研究開始当初の背景

耳管は中耳を咽頭と連絡する構造物であり、通常は閉鎖しているが、嚥下などの際に開放される。この開閉は微妙なバランスの上に成り立っており、感冒などで粘膜が腫脹すると閉鎖が強くなり中耳炎を惹起するし、逆

に体重減少などで組織量の減少により開放が強くなると耳管開放症という病的状態が発来する。鼻すすり癖により開放耳管を意識的に閉鎖させてしまうことにより真珠腫性中耳炎が発生することも知られている。

正常な耳管機能の維持は正常な中耳機能

に必須であり、その機能については昔から多くの研究者が注目し研究を行ってきた。本研究者らも耳管に注目し精力的に研究を行ってきた。その中で新しい機能検査法を開発するとともに[Hori Y, et al. 2006]、CT、MRI画像診断法も実用化してきた[Kikuchi T, et al. 2007, Oshima T, et al. 2007]。

その一連の臨床研究過程で、耳管の病的状態の発来は単に耳管周囲組織の物理的ボリュームの増減だけによるのではなく他の因子の大きな関与が推察された。われわれの疫学データでは分泌機能に異常をもたらす自己免疫疾患であるシェーグレン症候群で耳管開放症になりやすいことが解明され、豊富な腺組織の存在など、耳管粘膜での分泌機構を詳細に解析しなければ耳管・中耳病理の解明はありえない。

中耳・耳管の粘膜病理は耳科学研究のトピックであり、多くの研究が精力的に行われている。耳管粘膜の分泌については、水チャンネルであるアクアポリン、分泌糖タンパクであるムチンのサブタイプが同定されている。しかし、耳管分泌の生理学的メカニズムについては十分に解明されているとはいえない。その解明には細胞レベルでの研究と詳細な臨床解析が必要である。

2. 研究の目的

耳管の病態に重要な関与をしている耳管分泌機能を動物実験及び臨床例の解析から明らかにする。耳管分泌を制御する治療法の開発につなげ、難治性中耳炎の治療、中耳炎遷延化の防止、中耳疾患による聴覚障害者の減少など国民福祉の向上に大きく寄与することを目的とする。

3. 研究の方法

様々な条件（体位変換、絶食、瀉血）下でのラット耳管機能を測定した。鼓膜切開後に外耳道をシールし、受動的耳管開大圧、受動的耳管閉鎖圧を測定した。

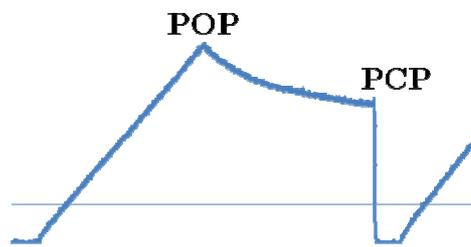


図1：ラット耳管機能
POP：受動的耳管開大圧、PCP：受動的耳管閉鎖圧

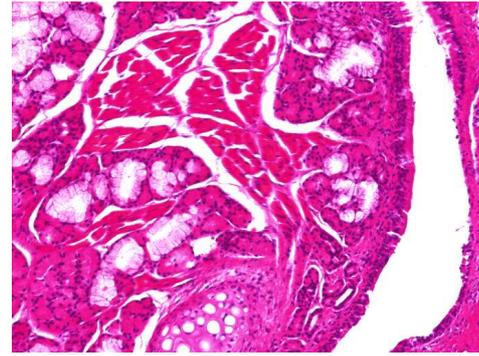


図2：ラット耳管組織
耳管粘膜上皮細胞の他に豊富な耳管腺をもつ。

ラット耳管組織を採取し、すでに確立されている鼻腺組織培養、鼻粘膜上皮細胞培養の方法に準じて組織培養を行った。

耳管開放症患者、中耳疾患患者の臨床データを統計的に解析した。耳管外来登録患者656例のうち、耳管開放症と診断される414例を中心に、特に耳管分泌機能に影響を与えらると思われる生理食塩水点鼻療法の効果を統計的に解析した。さらに鼻をすするという行為が耳管開放症患者において中耳病変形成に及ぼす影響についても調査した。

4. 研究成果

ラットで受動的耳管開大圧、受動的耳管閉鎖圧を測定することにより、ラットの耳管機能を定量的に解析することができた。体位変化（頭部挙上）、絶食、瀉血により耳管開大圧、閉鎖圧がともに減少することがわかった。これはヒトと同様の減少を示し、ラットがよいモデルとなりうることを示唆した。圧変化のメカニズムとしては周囲の血管内の血液プーリングの減少が主な原因と考えられたが、耳管粘膜表面の分泌液の変化の影響も否定できなかった。

ラット耳管組織から耳管上皮、腺細胞の培養を行ったところ、耳管上皮、耳管腺細胞の増殖を抗サイトケラチン、および抗ビメンチン蛍光抗体を用いて確認した。

臨床的には、生理食塩水点鼻療法が耳管開放症治療に行われているが、この有効性を検討した。このメカニズムとして生食による物理的耳管のブロックの他に耳管分泌に与える影響も示唆されているので臨床的に検討することとした。

生食点鼻療法は耳管開放症の約6割に効果があった。特に高齢者に対しては生食点鼻療法の有効性は高かった。これは、生食による単なる機械的閉塞効果だけでなく、高齢者の耳管腺の分泌機能の低下に効果を及ぼしている可能性を示唆した。

鼻すすり型耳管開放症に対しても生食点鼻が有効であるが、それでもコントロールできない症例に対しては耳管ピン挿入術が有効であった。

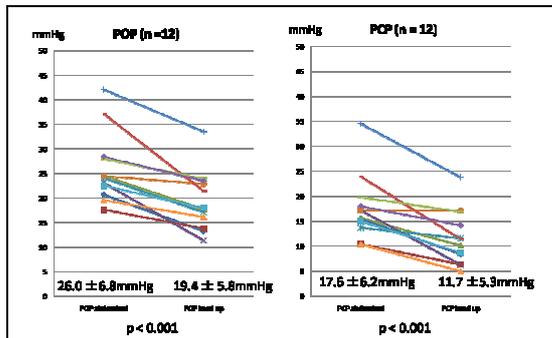


図 3: 体位変化による耳管開大圧、閉鎖圧の変化
 頭部挙上すると有意に圧低下する。POP: 受動的耳管開大圧、PCP: 受動的耳管閉鎖圧

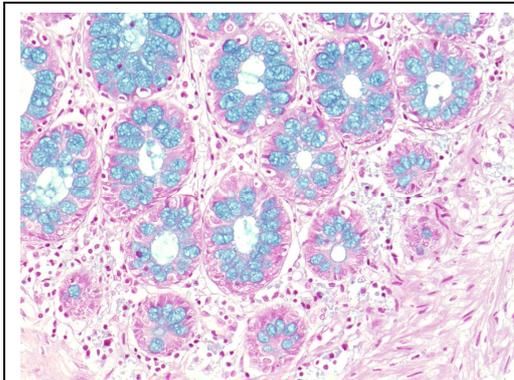


図 4 ラット耳管腺組織

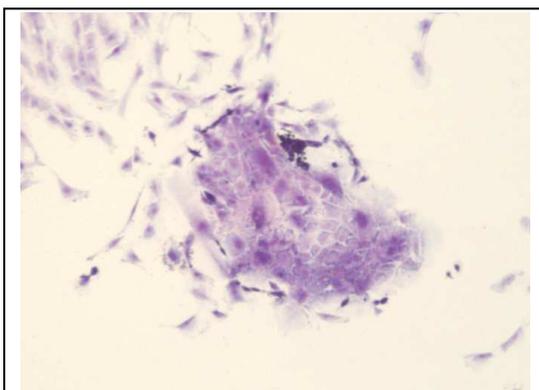


図 5 培養中のラット耳管腺細胞

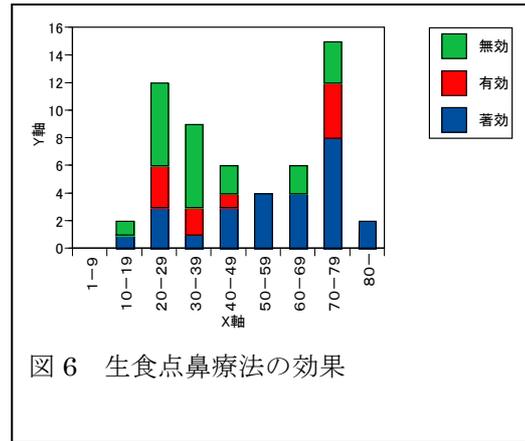


図 6 生食点鼻療法の効果

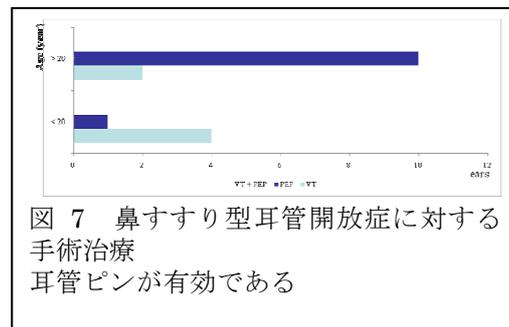


図 7 鼻すすり型耳管開放症に対する手術治療
 耳管ピンが有効である

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 4 件)

1. Management of Patulous Eustachian Tube With Habitual Sniffing. (査読有)
 Ikeda R, Oshima T, Kikuchi T, Miyazaki M, Kobayashi T.
Otol Neurotol *in press*, 2011 発行予定
2. Nasal instillation of physiological saline for patulous eustachian tube. (査読有)
Oshima T, Kikuchi T, Kawase T, Kobayashi T.
Acta Oto-Laryngologica 130:550-553, 2010.
3. Masked patulous eustachian tube: an important diagnostic precaution before middle ear surgery. (査読有)
 Kobayashi T, Hasegawa J, Kikuchi T, Suzuki T, Oshima T, Kawase T.
Tohoku J Exp Med 218:317-324, 2009.
4. Three-dimensional computed tomography imaging of the eustachian tube lumen in patients with patulous eustachian tube. (査読有)
 Kikuchi T, Oshima T, Hori Y, Kawase T, Kobayashi T.
ORL 71:312-316, 2009.

〔学会発表〕（計7件）

1. 鼻すすり型耳管開放症の治療方針。
大島猛史、池田怜吉、菊地俊晶、大島英敏、川瀬哲明、小林俊光、第20回日本耳科学会、2010年10月8日、松山
2. 遮蔽型耳管解放症—術前耳管機能検査の重要性—
宮崎真紀子、菊地俊晶、大島英敏、池田怜吉、大島猛史、川瀬哲明、小林俊光、第20回日本耳科学会、2010年10月8日、松山
3. Management of patulous eustachian tube with sniffing habit.
Oshima T, Ikeda R, Oshima H, Miyazaki M, Kikuchi T, Kawase T, Kobayashi T, 13th Korea-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, 2010年9月11日, Seoul
4. 耳管疾患の最前線。
大島猛史、第111回日本耳鼻咽喉科学会、2010年5月21日、仙台
5. Nasal instillation of physiological saline for patulous eustachian tube.
Oshima T, Kikuchi T, Kawase T, Kobayashi T, 10th Taiwan-Japan Otolaryngology Head & Neck Conference, 2009年12月5日, Yilan (Taiwan)
6. 体位、血圧変化によるラット耳管機能の変化。
宮崎真紀子、堀容子、大島猛史、千葉敏彦、菊地俊晶、川瀬哲明、小林俊光、第19回日本耳科学会、2009年10月10日、東京
7. Mechanism of eustachian tube closure evoked by neck compression in patients with patulous eustachian tube.
Oshima T, Kikuchi T, Kawase T, Kobayashi T, 6th extraordinary international symposium on recent advances in otitis media, 2009年5月9日, Seoul

〔図書〕（計2件）

1. 大島猛史、全日本病院出版会、ENTONI No. 119 耳閉塞感の診断と治療「耳管開放症の診断と治療」、2010、43-50ページ
2. 大島猛史、東京医学社、JOHNS 26、2010、327-329ページ

6. 研究組織

(1)研究代表者

大島 猛史 (OSHIMA, TAKESHI)
東北大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：40241608

(2)研究分担者

川瀬 哲明 (KAWASE, TETSUAKI)
東北大学・大学院医工学研究科・教授