

論文内容要旨

論文題目

レチノイド局所投与による中耳粘膜再生

責任講座：耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座

氏名：寺田 小百合

【内容要旨】(1,200字以内)

背景: 中耳は中耳腔と言われる含気腔を有し、薄い粘膜上皮で被覆された骨組織で構成されており、内耳に音を効率的に伝達するために重要な組織である。中耳腔の含気化が障害されると聴力低下や真珠腫性中耳炎に代表される様々な中耳疾患の原因となる。中耳腔の含気化の維持には、中耳換気と中耳腔のクリアランスの維持が大切であり、これらには中耳粘膜が重要な役割を果たしている。真珠腫性中耳炎の根治治療は手術による真珠腫の完全摘出であるが、術後中耳粘膜の再生が遅れると再発の要因となる。このため現在中耳粘膜再生治療として様々な研究が報告されているが、いまだ広く臨床応用されている治療法はない。そこで本研究では、モルモットを用いて、すでに臨床応用されているビタミンA誘導体であるレチノイドによる中耳粘膜の再生効果について検討した。

方法: 耳用内視鏡を用いて経外耳道的に中耳粘膜を搔爬し、中耳粘膜障害モデルを作製した。障害部位にレチノイド含有軟膏基剤を投与したレチノイド群と、軟膏基剤のみを投与したコントロール群を各群6匹ずつ作製し、障害2週後にHE染色と免疫組織染色による組織学的評価と、ハイスピードカメラを用いて線毛運動周波数を測定する線毛機能評価をおこなった。また、モルモットの中耳粘膜におけるレチノイド受容体の発現を確認するためにRT-PCRをおこなった。さらにレチノイドによる内耳毒性を確認するため、レチノイド投与後8週までの経時的な聴力評価と、有毛細胞やらせん神経節の組織学的評価をおこなった。

結果・考察: レチノイド群では6匹中5匹に正常粘膜と同様な線毛円柱上皮の再生を認め、コントロール群では6匹すべてで線毛円柱上皮の再生を認めず、レチノイド群ではコントロール群よりも有意に線毛上皮の再生 ($p = 0.0081$) を認めた。免疫組織染色でもレチノイド群の再生した上皮は正常粘膜と同様な線毛上皮の特徴を有していた。線毛機能評価では、レチノイド群は正常粘膜と同等の線毛運動周波数であり、統計学的に有意差を認めなかった。また、モルモットの正常粘膜ではレチノイド受容体のうちRXR γ 以外すべての受容体のmRNA発現を認めた。さらにレチノイドの内耳毒性の検討では、レチノイド群において一時的に15 dB程度の聴力悪化を認めたものの、8週時点ではほぼ投与前聴力まで回復し、組織学的評価でも明らかな内耳毒性は認めなかった。本研究はこれまで初めて、中耳粘膜におけるレチノイド受容体の存在を明らかにし、さらにレチノイドが中耳粘膜の線毛上皮再生に有効であることを示した研究であり、真珠腫性中耳炎に対する新たな治療法開発の第一歩になったと考える。今後はヒトへの臨床応用に向けて研究を進めていく。

2021年 1月 15日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：寺田小百合

論文題目：レチノイド局所投与による中耳粘膜再生

審査委員：主審査委員 鈴木 民夫

副審査委員 渡辺昌文

副審査委員 小原祐太郎

審査終了日： 2022年 12月 19日



【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

中耳は内耳に音を効率的に伝達するために重要な組織であり、中耳腔の含気化が障害されると聴力低下や真珠腫性中耳炎等の原因となる。中耳腔の含気化の維持には、中耳粘膜が重要な役割を果たしていることが報告されている。真珠腫性中耳炎の治療では、術後中耳粘膜の再生不良が再発の要因となっており、臨床的に大きな問題となっている。

本研究では、モルモットに耳用内視鏡を用いて経外耳道的に中耳粘膜障害モデルを作製し、そのモデルを用いてビタミンA誘導体であるレチノイドによる中耳粘膜の再生効果について検討した。

障害部位にレチノイド含有軟膏基剤を投与したレチノイド群と、軟膏基剤のみを投与したコントロール群を各群6匹ずつ作製し、組織学的評価と線毛機能評価をおこなった。その結果、レチノイド群では6匹中5匹に正常粘膜と同様な線毛円柱上皮の再生を認め、コントロール群では6匹すべてで線毛円柱上皮の再生を認めなかった。線毛機能評価では、レチノイド群は正常粘膜と同等の線毛運動周波数であった。以上のことから、本研究はレチノイドが中耳粘膜の線毛上皮再生に有効であることを示した。

本研究は、30%程度の症例において再発のために再手術が必要であるという現状の真珠腫性中耳炎の治療について、その再発率を下げることを目的として、既に乾癬やざ瘡治療薬として臨床的に用いられているレチノイドの外用剤が真珠腫性中耳炎の再形成性再発予防に有効であることを動物実験で示した研究である。レチノイドが他疾患で既に安全に用いられていることから、今後の臨床応用に向けて大きな障害がない点で、本研究性の有用性は高い。いくつかの実験においてコントロールの設定にやや問題点が指摘されたが、それについては今後の課題として改善されることが期待される。

審査員は、博士(医学)の学位に値すると判断した。