



Title	脂肪由来幹細胞を用いた軟口蓋の筋活動及び鼻咽腔閉鎖機能の改善の試み
Author(s)	林, 光一
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101532
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (林 光一)	
論文題名	脂肪由来幹細胞を用いた軟口蓋の筋活動及び鼻咽腔閉鎖機能の改善の試み
論文内容の要旨	
・ 研究背景・目的 鼻咽腔閉鎖機能とは、軟口蓋の挙上や鼻咽腔の狭小化により構音時の気流調節や嚥下時の食物の鼻漏出を防止する運動であり、軟口蓋の最も重要な機能である。口蓋形成術後患者でも数%は鼻咽腔閉鎖不全が残存するといわれており、その原因として、術後に生じる癒痕、組織量の少なさ、口蓋帆挙筋の再構築不良などが挙げられる。鼻咽腔閉鎖不全に対する治療については、保存的療法と外科的療法がある。保存療法ではスピーチエイドや言語訓練、外科的療法では咽頭弁移植術が用いられることが一般的である。しかしながら、スピーチエイドは着脱が煩わしく、装着時の異物感が大きい。また咽頭弁移植術は、鼻咽腔形態を根本的に変えてしまい、成長により鼻咽腔閉鎖不全の再発が生じる可能性があるため小児期に適応しにくく、さらに全身麻酔時の経鼻挿管が困難になるため、外科的矯正手術の有無に応じて手術時期を考慮する必要がある。 これらの欠点を改善するために、海外では鼻咽腔周囲に生体組織や医療材料を注入し、鼻咽腔の狭小化させて鼻咽腔閉鎖機能を向上させるという方法が報告されている。当講座で行なった臨床研究において、自家脂肪組織を軟口蓋鼻腔側粘膜下に注入したところ、言語発声中の鼻腔からの呼気流量の減少が見られ、鼻咽腔閉鎖不全改善の効果が得られたが、術後1年経過すると言語発声中の呼気量は術前と同じ値となり、ほとんど吸収されることが示唆される結果となった。 一方、乳房再建の分野では、脂肪組織を脂肪由来幹細胞とともに移植することで組織の安定性が増すことが報告されている。また、当講座の安部らはマウスの足の筋肉に脂肪由来幹細胞を足場となるインジェクタブルゲルとともに注入することで、コントロール群と比較し、有意に筋力が向上することを発見した。鼻咽腔閉鎖機能の改善は、鼻咽腔周囲組織の狭小化だけでなく、口蓋帆挙筋群の筋力向上によることも望ましい。そこで、脂肪由来幹細胞を併用することで移植した脂肪組織の長期の安定化を試み、さらには口蓋帆挙筋の筋機能向上を行うことで鼻咽腔閉鎖機能の改善を試みることを目的に本研究を行なった。 ・ 方法 実験にはビーグル犬（体重10Kg前後、12週齢～36週齢）を用いた。硬口蓋後縁後方に鼻腔側への内視鏡の挿入孔（10mm程度の瘻孔）を電気メスにて作成し、同部から挿入した内視鏡のガイド下にて軟口蓋の前後径2/3の位置、左右系1/2の位置の鼻腔側粘膜下（口蓋帆挙筋近傍）に組織および材料を注入した。具体的には内視鏡用注入ニードルを用いて、脂肪由来幹細胞+脂肪組織（n=4）、脂肪組織（n=4）をそれぞれ2mlずつ注入し（脂肪由来幹細胞の濃度が0.5×10^6個/mlになるように調整した）、術前および移植後1ヶ月目、2ヶ月目、4ヶ月目、6ヶ月目に以下の項目について軟口蓋挙上運動を惹起させることが可能な負荷呼吸条件下（Kogo M, et al. Cleft Palate Craniofacial Journal 1992 Koizumi H, et al. Cleft Palate Craniofacial Journal 1996）にて検討を行なった。移植脂肪組織は、全身麻酔下で腹部の大網組織から採取した。脂肪由来幹細胞は採取	

した大網脂肪組織をコラゲナーゼ処理し、遠心分離したのち、培養し冷凍保存したものを使用した。

① 呼気鼻漏出量

フローメーターを用いて、鼻腔呼気流出量を計測した。

② 鼻咽腔収縮力

鼻咽腔閉鎖面に食道バルーンカテーテル（12Fr）を設置し、鼻咽腔収縮力を測定した。

③ 筋電図

口蓋帆挙筋活動を記録し、実効値（Root Mean Square : RMS）算出し定量化した。

・ 結果

①呼気鼻漏出量

脂肪由来幹細胞＋脂肪組織群は脂肪組織群と比較し、術後6ヶ月時点においてに低下（鼻咽腔閉鎖機能は向上）する傾向であった（ $P=0.0053$ ）。脂肪由来幹細胞＋脂肪組織群は、未処置群と比較し、術後6ヶ月時点で有意に上昇した（ $P<0.05$ ）。

②鼻咽腔収縮力

脂肪由来幹細胞＋脂肪組織群、脂肪組織群の2群それぞれは、未処置群と比較し、術後6ヶ月時点において有意に上昇した（ $P<0.05$ ）。

③筋電図

脂肪組織群においては、未処置群と術後6ヶ月時点と比較し変化はなかった（ $P=0.984$ ）。脂肪由来幹細胞＋脂肪組織群は、未処置群と比較し、術後6ヶ月では有意に上昇した（ $P<0.018$ ）。また、術後6ヶ月時点において、脂肪由来幹細胞＋脂肪組織群は脂肪組織群と比較し、上昇する傾向であった（ $P=0.053$ ）。

考察・結論

これらの結果から、脂肪組織に脂肪由来幹細胞を併せて移植することで、脂肪組織のみの移植と比較し、移植組織の長期安定性が向上することが示唆された。また、筋電図の結果から脂肪由来幹細胞は、軟口蓋の筋機能を向上させることが示唆された。

従来の鼻咽腔周囲組織増量法の脂肪組織に合わせて脂肪由来幹細胞を使用することで、実臨床においても、移植組織の安定性の向上及び口蓋帆挙筋の機能面の向上が期待でき、口蓋裂術後に残存した鼻咽腔閉鎖不全の治療成績の向上に貢献することができると予想される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (林 光 一)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	田中 晋
	副 査	教授	古田 貴寛
	副 査	准教授	黒坂 寛
	副 査	准教授	野原 幹司
論文審査の結果の要旨 本研究では、成犬の軟口蓋に脂肪組織、あるいは脂肪組織と脂肪由来幹細胞を組み合わせ注入し、鼻咽腔閉鎖機能の評価を行った。その結果、脂肪組織単体と比較して脂肪由来幹細胞を脂肪組織とともに注入した条件下において鼻咽腔収縮力は上昇し、口蓋帆挙筋の活動も術前と比較して増大した。 以上の結果は、鼻咽腔閉鎖機能不全に対する鼻咽腔周囲組織増量法に脂肪由来幹細胞を用いることで、軟口蓋筋の機能向上に寄与する可能性を示唆するものであり、よって博士（歯学）の学位論文に値するものと認める。			