The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	口唇裂・口蓋裂の総合的一貫治療を考える ： 治療への取り組みと今後の展望
Author(s)	田中, 晋
Citation	大阪大学歯学雑誌. 2022, 66(2), p. 17-22
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/93189
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

阪大歯学誌　66(2)：17 ～ 22，2022

口唇裂・口蓋裂の総合的一貫治療を考える

―治療への取り組みと今後の展望―

田中　晋*

（令和４年５月６日受付）

は じ め に
―口唇裂・口蓋裂の疫学的背景と大阪大学歯学部附属病院における現状―

口唇裂・口蓋裂（CLP）は，多民族に発生する頻度の高い外表先天奇形の一つである。日本人は発生率の高い民族として知られており，500 ～ 600 人に一人の割合で発生するとされている。CLP の発生機序には，発育突起癒合不全や顔面間葉（中胚葉）低形成・欠損などが主に考えられているが[1]，不完全裂や Simonart's band を認める症例においては，突起癒合部の二次的崩壊も一因と推察されている。現在のところ CLP の成因には，複数の遺伝子変異や染色体異常など遺伝的要因や，放射線，薬物，栄養状態不良などの環境要因，ウイルス感染や胎内感染症などの感染性要因が複合的に関与するとした多因子しきいモデルが広く受け入れられている。

CLP では，被裂に伴う口唇外鼻形態の整容的問題に加えて，哺乳・言語・摂食嚥下に関わる様々な機能障害に対して総合的一貫治療が必要となることから，主として拠点化された医療機関で集学的に治療が行われている。大阪大学歯学部附属病院では，昭和 25 年の口腔外科学第一教室開設時より 70 年以上もの間，他の医療機関に先駆けて本疾患の治療に取り組んできた歴史があり，当院口唇裂・口蓋裂・口腔顔面成育治療センター（CLP センター：2015 年開設）には，一次症例，二次症例合わせて年間平均 150-180 名の新患者が来院する。2020 年初頭からの新型コロナウイルス感染の蔓延，拡大に伴い，出産を控える傾向が全国的に広がった結果，2016 年以降 100 万人を割り込んだ年間平均出生数は，2020 年には 84 万人に減少して急速に少子化が進むことになったが，当院の新患者数は少子化傾向，あるいはコロナ禍の影響をそれほど受けることなく，一定の水準で推移している。この背景には，当教室が，府内および近隣他府県の産科医療機関との間で緊密な医療連携体制を長きにわたり堅持してきたことが大きく関わっていると考えられる。また，少し以前まで「親の会」は，患者家族間の主な情報交換，交流の場となっていたが，IT 技術が進む中で最近は，病院 HP 上の情報を閲覧するだけでなく，様々な SNS を通じて個々の患者家族間で手術前後の顔貌写真や周術期管理の様子などの情報を迅速に共有できることで，遠方でも当院への受診を希望して来院するケースが増えている。

1. 出生前・出生直後における取り組み
―早期支援の重要性―

当院の周産期医療機関への往診システムは，歯学部附属病院としての特性上，周産期医療機関と広く医療連携を構築する必要があったことから 1995 年に導入された。当時は，出生前に疾患を診断されるケースはほとんどなく，我が子との対面を心待ちにしている母親を始めとする家族が，出生直後に初めて顔面の形態や機能に異常を有する事実と直面して大きな衝撃を受けられる現場に幾度となく遭遇した。そして，哺乳に対する指導，支援（哺乳床の作製）のみならず，家族に寄り添い，精神的なケアにいち早く取り組むことが，疾病の受容とその後の円滑な治療，母子の関係性を築い

＊　大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病因病態制御学講座　口腔外科学第一教室

ていく上でも不可欠であることから，2009年11月からは当院看護部の専任看護師も出生病院に同行して積極的に早期支援活動に取り組んでいる[2]。哺乳支援については，細口乳首（ピジョン社）を用いた当院独自の哺乳方法を確立し，重度の被裂症例に対しても有効に適用しうることが明らかとされており，母親の精神的支援に寄与している[3]。一方，他の先天疾患同様に，超音波画像診断機器の進歩により，妊婦健診にて妊娠20週以降に出生前診断を受けるケースが増加傾向にある。出生前告知を受けた妊婦が安心して出産を迎えることができるように，専門医療職による情報提供，受容支援を行うことは極めて重要である。また，出産後に告知を受けるよりも疾病の受容，治療導入の観点から望ましいと考えられることから，当院でもCLPセンター開設以降，産前コンサルテーションを積極的に導入し，現在では年間平均40～50件程度の紹介依頼に対して妊婦・家族からの相談を受け，疾病の疫学的背景や治療内容について懇切な情報提供を行うことで，出産後の円滑な治療導入に一定の成果を挙げている。先天性心疾患や多発外表奇形，発達障害などを合併する症候性CLPが疑われる場合には，医科との連携において遺伝カウンセリング等を適切な時期に提供できるようにすることも重要な役割の一つである。

2. 術前口唇・鼻・顎矯正治療への取り組み ― passive molding から active molding へ―

Hotz型口蓋床は，哺乳の際に反復される乳首の圧迫と吸啜運動を円滑に行わせる上で有効に機能し，安定した哺乳量と体重増加に繋がることに加えて，顎裂，口蓋裂により変形した歯槽弓形態を理想的なarch formに近づけられるように，受動的に発育誘導する効果（passive molding）もあることから，当科でも長年にわたり使用してきた[4]。一方，口唇，外鼻の変形が重度である程，唇裂一次手術時の組織移動量は大きく，術後形態の安定性にも影響する[5]。そこで，口唇部のtapingとnasal stent付き口蓋床を用いて，stentを介したバルブを鼻孔内に付与するPresurgical Nasoalveolar Molding（NAM）治療を2010年頃より導入している。NAM治療では，歯槽形態のみならず，口唇外鼻の被裂，変形を縮小させる矯正力を積極的に付与（active molding）することで，術前に唇裂幅の短縮や鼻翼挙上効果を含めて外鼻変形を縮小させる効果が得られ，一次手術後の口唇外鼻形態の対称性獲得に大きく貢献している。新生児期の軟骨可塑性は高いことから，Graysonらによる原法[6]に鼻孔レティナを応用して，鼻柱傾斜や鼻翼形態のより細部に至る形態の改善にも現在取り組んでいる。

3. 唇裂一次手術への取り組み ―より自然な口唇外鼻形態の獲得を目指して―

唇裂一次手術の目的は，口唇外鼻形態の対称性と口輪筋再構築による正常な口唇運動の獲得にあり，様々な術式が考案，改良されてきた。当科においても，片側性唇裂に対しては術後に形成される創痕の整容性を考慮して，鼻翼基部の横断径を短縮した小c-flapと赤唇縁上の小三角弁によるMillard変法から，小三角弁のみによるCronin変法，さらには縫合ラインが自然な直線状に形成されるWave line methodへと術式の変遷がみられる。

発育突起の癒合不全による被裂部において，人中唇側の被裂縁に観察される人中稜様形態や鼻柱基部内側隆起に相当する形態は，口輪筋など表情筋線維の複雑な三次元的走行により構築された生来の形状で，これらを温存することなく計測を優先した幾何学的な切開線による術式では，上記構成成分の自然な形態付与に限界がある。一方で，直線的な縫合創は整容性には優れるものの，術後の瘢痕拘縮の影響を受けやすく，特に白唇長の左右差が大きい症例では，赤唇縁のつり上がりによりcupid弓形態の非対称を生じやすい。筆者は，人中稜様形態を出来るだけ温存した被裂縁弓状切開と白唇長差が2 mm以上の症例では，外側唇に小三角～丸弁を設計し，横方向の縫合ラインをwhite roll上に出来るだけ自然に付与することで，術後の変形を抑止する試みを行っている（Pfeifer変法）。こうした術式の改変は，顔貌写真あるいは顔面形態計測装置を用いた二次元，三次元での人中形態の解析，生後変化からみた視覚的明瞭度に寄与する関連因子の抽出や[7,8]，ベンチマークとして確立した口唇外鼻形態を評価する術前後のIndex（Infant Index, 5-Point Aesthetic Index）を用いた術後対称性獲得に影響する裂型別の形態予測因子の抽出[5]など，当科におけるこれまでの様々な研究成果に基づいている。

4. 口蓋裂一次手術への取り組み
―良好な鼻咽腔機能と顎発育の獲得を目指して―

口蓋裂一次手術は，正常な構音操作に必要な鼻咽腔機能の獲得と疾患に内在する要因も含めて上顎骨劣成長による咬合不全の抑止を目的に術式の選択，改良が行われてきた。Veau-Wardill-Kilner type の pushback（PB）法は，軟口蓋の延長と軟口蓋筋形成に優れた一期的口蓋裂手術術式として当科でも長年適用してきたが，硬口蓋部に raw surface を残すことによる術後の顎発育抑制が問題となる。Segment yoking plate の使用は犬歯間幅径の成長抑制に対して一定の効果を認めたものの[9]，より良好な顎発育，咬合関係を獲得するために，1998 年以降は Furlow 法による軟口蓋形成術と，6 ヶ月の待機期間の後に硬口蓋閉鎖を行う早期二期的口蓋裂手術法を導入している。軟口蓋部の鼻腔側と口腔側にそれぞれ独立した 2 つの Z 形成を付与することにより，効率的な軟口蓋の伸長と muscle sling の強固な形成が可能となり，PB 法と比較して遜色のない言語治療成績と歯列弓幅径，長径について優位な治療成績が得られている[10,11]。硬口蓋閉鎖の時期については施設間で見解が異なるが，就学前まで硬口蓋部の残存裂を放置あるいは口蓋床装着により対応することは，正常な構音操作を習得する上で必ずしも好ましくなく，2 歳以前の早期に Perko 法あるいは Veau 法による閉鎖術を行っている。しかしながら，二期的に硬口蓋部の手術を行ったとしても，上顎成長量の大きい乳幼時期に骨膜へ直接剥離侵襲を加えることや，結果的に硬口蓋部に raw surface を形成することは，顎発育に少なからず影響を及ぼす。そこで，口唇粘膜弁（Vestibular flap）を口腔側の閉鎖に選択的に用いることで，硬口蓋部骨膜の剥離範囲を縮小し，さらに良好な顎発育と咬合関係，側貌形態の獲得を得ることが可能となっている[12,13]。

5. 顎裂部二次骨移植術への取り組み
―より低侵襲で良好な骨架橋の形成を目指して―

顎裂部に対する治療は，Boyne らが歯槽形態の回復に加えて，裂側永久犬歯の萌出誘導を目的とした secondary bone grafting を提唱して以降，CLP 治療において上顎永久歯列，咬合形成を考える上で重要な位置を占めている[14]。多くの施設において新鮮自家腸骨海綿骨（PCBM）が用いられているが，口腔外健常部に対して移植骨採取のための新たな手術侵襲を加える必要と術後一定期間の運動制限を伴う。こうした問題に対応するために，当科では 2005 年以降，下顎骨オトガイ部からも移植骨を採取しているが，混合歯列期における解剖学的要件を含めて採骨量が制限されるため，顎裂容積の比較的小さい症例に限定して適用を開始した。さらに，顎裂容積の大きな症例に対しても適用を拡大するために，下顎骨から採取された自家骨に骨補填剤を加えた混合移植の有用性について検証を行ってきた。β-リン酸三カルシウム（β-TCP）は，ハイドロキシアパタイトよりも Ca 比率が低い吸収性骨補填材で，骨伝導能を有し骨形成を促進する一方で，溶出，吸収の過程を経て自家骨に置換される特性を有する。片側性 CLP を対象に下顎骨（オトガイ部）と β-TCP による混合移植後の予後について，術後 12 ヶ月時に撮影した CBCT 画像をもとに評価を行ったところ，腸骨移植群と同等の骨架橋が形成され，永久犬歯の歯根形成，萌出誘導についても差がみられないことが明らかとなった[15]。さらに，骨架橋を形成する骨梁形態について詳細に検討したところ，骨梁幅や構造モデル指標である TBPf や SMI は，いずれも混合移植群が腸骨移植群あるいは下顎骨（オトガイ部）単独移植群と比較して優位な計測値を示したことから，β-TCP の自家骨との混合補填は，自家骨採取量を軽減し，良好な骨梁構造を形成する上で臨床上有用と考えられる[15]。

6. 外科矯正手術への取り組み
―仮骨延長術・分割形成術による理想的な咬合関係と自然な中顔面形態の獲得を目指して―

CLP 患者では，生下時の被裂形態に由来する潜在的要因や，上唇，口蓋部に一次形成手術後に生じる瘢痕組織の影響などの二次的要因により，鼻上顎複合体の劣成長に伴う中顔面部の形態異常と咬合異常をきたすことがあり，これを改善する目的で外科矯正手術が適用される。症例の多くは Class III の咬合関係を呈するが，下顎の前後的位置は正常な場合も少なくなく，上顎骨の水平的かつ垂直的低形成と後退位が変形の主体となる。非裂症例とは異なり，小児期に複数回にわたる手術を施行されていることも踏まえて，個々の症例における形態的な問題点を抽出するとともに，鼻咽腔機能と予備力についても評価を行った上で，矯正歯科主治医と STO を作成している。また，3D シミュレーション技術を用いて硬組織，軟組織形態変化の予測や，サージカルスプリントの作製，患者への IC に役立てて

いる。

適用する術式は，Le Fort I（LF1）型骨切り術を用いた上下顎同時移動術が多く，上顎の幅径拡大と排列スペースの確保を目的に外科的急速口蓋拡大術（SARPE）を適用する場合もある。LF1 型骨切り術では，多分割術式を併用することで顎裂部欠損スペースの閉鎖，あるいは裂側上顎歯槽部の変形に伴う非対称な歯列弓形態，狭窄した歯槽基底骨幅径を改善させることも可能であり，CLP 患者において実効性は高いと考えられる。顎矯正手術において損傷に留意すべき血管には一定の割合で破格が存在し，特に CLP 症例では形態的に骨分割操作がかなり困難な場合も少なくないが，新規吸収性局所止血材の開発やピエゾサージェリー（mectron 社）などの超音波切削機器の進歩は，術中操作性の向上と出血の良好なコントロールを可能とし，多分割術式など複雑で難易度の高い術式にも柔軟に対応できるようになっている[16,17]。

また，鼻咽腔機能に予備力がなく，上顎の劣成長により歯列の前後径が明らかに不足する場合には，安定した臼歯部咬合関係を獲得することが困難であることから，上顎前方部骨延長術（maxillary anterior segmental distraction osteogenesis: MASDO）を 2003 年より導入している[18]。延長器は口蓋に設置する場合と，上顎の yawing を改善するために左右で異なる移動量が必要となる場合には，頰側歯槽部に左右別々に延長器を設置することで前方セグメントの回転移動が可能となり，TAD，顎間ゴムを併用することで垂直的な位置も調整できる[19]。本術式は，軟口蓋部を前方に牽引する術後の組織拘縮がほとんど生じないことにより鼻咽腔機能を温存出来る点と，LF1 による一期的移動術とは異なり，前方骨切りラインを高位に設定し，仮骨延長操作により前方移動量を大きく設計できることで，疾患に起因する中顔面部の陥凹感を顕著に改善できる点で非常に優れている。

7. 今後の治療の展望
―理想的な形態回復と機能再生を目指した新規組織再生修復治療法の確立に向けて―

唇裂一次手術術前の NAM 治療は，中間顎の過度の前方突出や捻転，歯槽突起の歪みを適正な方向，位置に誘導し，口唇部の被裂幅や鼻翼の変形を縮小することで，手術時に要する組織移動量と術後創傷部に加わる張力を低減し，良好な形態回復と創傷治癒に貢献する。しかしながら，CLP 手術の原理原則は，被裂部組織欠損を残存する組織で再建することに他ならないことから，創傷部に何らかの瘢痕形成，線維化をきたすことは避けられず，そのことが一定の割合で顎発育を含む中顔面組織の成長抑制や軟口蓋筋収縮不全による術後性鼻咽腔閉鎖機能不全（VPI）と構音障害を来す一因となる。これまでに述べた術前顎矯正治療の進歩，手術術式の改良と手術時期の工夫により術後成績は飛躍的に向上したものの，さらなる改善を目指すには，創傷部における瘢痕形成を抑制し，本来被裂部において修復されるべき健常な皮膚，粘膜，筋組織による再生治癒を促進する新規治療法の開発が求められる。

細胞外基質の一つであるオステオポンチン（OPN）は，RGD 配列を含む複数の機能性ドメインを有し，生体において損傷，炎症を契機としてトロンビンによる切断を受けることで，断片化 OPN を形成して創傷治癒に関与することが知られている。N 末端側の断片化 OPN の C 末端側に表出する SVVYGLR の 7 アミノ酸配列（SV ペプチド）は，血管新生能ならびにインテグリンとの結合能を有することが報告されて以来[20,21]，皮膚の再生修復促進作用，Collagen type III の発現増強など創傷治癒を促進する効果を示唆する複数の知見が得られている[22,23]。そこで，本被験物の骨格筋，粘膜再生修復への効果を明らかにする目的で，in vitro 試験を行ったところ，SV ペプチドは TGF-β-Smad シグナル伝達経路を介して，骨格筋前駆細胞（筋衛生細胞，筋芽細胞），粘膜由来ケラチノサイト，歯肉由来線維芽細胞の遊走能をいずれも上昇させた[24-26]。骨格筋は自己再生修復能を有するが，SV ペプチドは前駆細胞の遊走能上昇に加えて，特異的転写調節因子である MyoD や myogenin の発現を増強し，前駆細胞から筋管細胞への分化を促進することが明らかとなっている[24,25]。また，損傷動物モデルを用いた in vivo 実験では，粘膜欠損部への SV ペプチドの単回局注投与により上皮化促進と線維化抑制効果が確認された[26]。咬筋を被験筋とした骨格筋損傷モデルにおいても，SV ペプチド局注群は，対照群と比較して損傷部の瘢痕形成は少なく，再生された筋線維径も相対的に大きく，より成熟した筋線維による再生修復が得られた[27]。同損傷モデルにおいて，摂食運動時の咬筋の筋活動量ならびに摂食効率が SV ペプチド投与群において損傷後優位に回復したことは，上記の結果を支持するものと考えられる[27]。

以上の知見から，本被験ペプチドは，骨格筋，粘膜，皮膚損傷後の組織再生修復機転をそれぞれ促進するこ

とで，損傷部瘢痕形成に関わる一連の反応を抑制し，筋機能再生に有効に作用する可能性が示唆される[28]。興味深いことに，若年動物の口蓋粘膜損傷モデルでは，SV ペプチド投与群において損傷部の瘢痕形成抑制が観察されるとともに，経時的な顎発育量が対照群より有意に増大することが最近の研究で明らかとなっている（未公表データ）。今後さらなる検証が必要だが，軟口蓋の低形成が著しく，術後 VPI や上顎劣成長により骨格性に咬合異常をきたす可能性が高い CLP 症例の一次手術に際して，術創部に本被験物を直接投与することで，速やかな粘膜，筋組織の再生修復と良好な顎発育を誘導し，予後不良となるリスクを軽減させることが期待される。

おわりに

口唇裂・口蓋裂の総合的一貫治療は，出生前後での診断と疾患の受容に始まり，生活環境の変化や治療が心身両面にもたらす影響を踏まえて，患児の成長段階に合わせた患者，家族への様々な介入が必要とされる。また治療の意志決定プロセスは，患者家族から二次治療を行う思春期以降には患者本人に委ねられるようになることから，本人，家族それぞれの疾患に対する捉え方や心理についても十分に把握，検討を行った上で治療計画を立てることが重要である。そのためには，周産期における産科医療機関との緊密な連携に加えて，一次治療，二次治療に関わる多職種によるチーム医療が不可欠であることはいうまでもなく，顎口腔領域疾患に対して高度な専門性を有する歯学部附属病院ならではの特性を生かした治療の提供と，口腔科学を探求する大学研究機関として革新的研究シーズの創出による新規治療戦略の開発，社会実装に今後も取り組んでいきたいと考える。

文　献

1）Millard, D.R.（1976）: The evolution of its surgery, I. The unilateral deformity. Cleft Craft, Little Brown, Boston, 3-17.

2）熊谷由加里．（2017）：口唇口蓋裂児に対する歯科口腔領域専門病院からの早期出向看護支援の意義．小児看護，**40**(7)，884-891.

3）熊谷由加里．（2021）：哺乳が困難な両側性唇顎口蓋裂児に対する細口乳首の有用性．新たな哺乳方法（熊谷メソッド）を試みた１事例．ペリネイタルケア，**40**(10)，80-87.

4）小原浩，古郷幹彦，浜口裕弘，安井康順，飯田征二，小泉英彦，松矢篤三，舘村卓，和田健．（1991）：Hotz 口蓋床を用いた唇顎口蓋裂患者の体重増加．日口蓋誌，**16**(4)，190-195.

5）Tanaka, S., Fujimoto, Y., Otsuki, K., Kogo, M.（2021）: Validity of the combined use of two esthetic rating systems, the infant index and 5-point aesthetic index, for pre- and postsurgical evaluation of cleft lip repair. J Craniomaxillofac Surg, **49**(4), 304-311.

6）Grayson, B.H., Cutting, C., Wood, R.（1993）: Preoperative columella lengthening in bilateral cleft lip and palate. Plast Reconstr Surg, **92**(7), 1422-1423.

7）Kishi, N., Tanaka, S., Iida, S., Kogo, M.（2011）: Comprehensive evaluation of three dimensional philtral morphology. J Craniofac Surg, **22**(5), 1606-1611.

8）Kishi, N., Tanaka, S., Iida, S., Kogo, M.（2012）: The morphological features and developmental changes of the philtral dimple: a guide to surgical intervention in cases of cleft lip. J Craniomaxillofac Surg, **40**(3), 215-22.

9）Kitagawa, T., Kohara, H., Sohmura, T., Takahashi, J., Enomoto, A., Tanaka, E., Matsuya, T., Kogo, M.（2004）: How should postoperative palatal contraction be inhibited following palatoplasty? Dental arch development due to artificial antimolding action and natural molding action: clinical trial. Ann Plast Surg, **52**(4), 333-9.

10）Kitagawa, T., Kohara, H., Sohmura, T., Takahashi, J., Tachimura, T., Wada, T., Kogo, M.（2004）: Dentoalveolar growth of patients with complete unilateral cleft lip and palate by early two-stage furlow and push-back method: preliminary results. Cleft Palate Craniofac J, **41**(5), 519-25.

11）Yamanishi, T., Nishio, J., Sako, M., Kohara, H., Hirano, Y., Yamanishi, Y., Adachi, T., Miya, S., Mukai, T.（2011）: Early two-stage double opposing Z-plasty or one-stage push-back palatoplasty?: comparisons in maxillary development and speech outcome at 4 years of age. Ann Plast Surg, **66**(2), 148-53.

12）Otsuki, K., Yamanishi, T., Tome, W., Shintaku, Y., Seikai, T., Fujimoto, Y., Kogo, M.（2020）: Occlusion at 5 years of age following hard palate closure with vestibular flap. Cleft Palate Craniofac J, **57**(6), 729-735.

13）Fujimoto, Y., Tanaka, S., Otsuki, K., Yamanishi, T., Isomura, E., Yokota, Y., Kogo, M.（2022）: Labial vestibular flap closure of the cleft palate is advantageous for maxillary development. Cleft Palate Craniofac J, Jan 19:10556656211065944. doi:10.1177/10556656211065944.

14）Boyne, P.J., Sands, N.R.（1972）: Secondary bone grafting of residual alveolar and palatal clefts. J Oral Surg, **30**, 87-92.

15）Miyagawa, K., Tanaka, S., Hiroishi, S., Matsushita, Y., Murakami, S., Kogo, M.（2020）: Comparative evaluation

of bone microstructure in alveolar cleft repair by cone beam CT: influence of different autologous donor sites and additional application of β-tricalcium phosphate. Clin Oral Investig, **24**(8), 2789-2797.

16）田中晋．(2018)：口腔と全身の管理診断・治療・ケアからトラブル予防まで 顎変形症における術中・周術期出血への対応．別冊 the Quintessence 口腔外科 YEARBOOK 一般臨床家，口腔外科医のための口腔外科ハンドマニュアル'18．公益社団法人日本口腔外科学会編，クインテッセンス株式会社，東京，130-139.

17）田中晋．(2021)：超音波切削機器を使用した口腔外科手術の実際　顎変形症手術における超音波切削機器の適用．別冊 the Quintessence　口腔外科 YEARBOOK 一般臨床家，口腔外科医のための口腔外科ハンドマニュアル'21．公益社団法人日本口腔外科学会編，クインテッセンス株式会社，東京，108-116.

18）Iida, S., Kogo, M., Aikawa, T., Masuda, T., Yoshimura, N., Adachi, S. (2007): Maxillary distraction osteogenesis using the intraoral distractors and the full-covered tooth-supported maxillary splint. J Oral Maxillofac Surg, **65**(4), 813-7.

19）Aikawa, T., Haraguchi, S., Tanaka, S., Uematsu, S., Ishibashi, M., Kogo, M., Iida, S. (2010): Rotational movement of the anterior maxillary segment by hybrid distractor in patients with cleft lip and palate. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, **110**(3), 292-300.

20）Yokosaki, Y., Matsuura, N., Sasaki, T., Murakami, I., Schneider, H., Higashiyama, S., et al. (1999): The integrin a9b1 bind to a novel recognition sequence (SVVYGLR) in the thrombin-cleaved amino-terminal fragment of osteopontin. J Biol Chem, **274**, 36328-36334.

21）Hamada, Y., Nokihara, K., Okazaki, M., Fujitani, W., Matsumoto, T., Matsuo, M., et al. (2003): Angiogenic activity of osteopontin-derived peptide SVVYGLR. Biochem Biophys Res Commun, **310**, 153-157.

22）Uchinaka, A., Kawaguchi, N., Ban, T., Hamada, Y., Mori, S., Maeno, Y., et al. (2017): Evaluation of dermal wound healing activity of synthetic peptide SVVYGLR. Biochem Biophys Res Commun, **491**, 714-720.

23）Uchinaka, A., Yoshida, M., Tanaka, K., Hamada, Y., Mori, S., Maeno, Y., et al. (2018): Overexpression of collagen type III in injured myocardium prevents cardiac systolic dysfunction by changing the balance of collagen distribution. J Thorac Cardiovasc Surg, **156**, 217-226.

24）Tanaka, S., Fujishita, Y., Kawaguchi, N., Usuki, T., Yokoyama, Y., Wu, X., et al. (2021): The synthetic peptide SVVYGLR promotes cell motility of myogenic cells and facilitates differentiation in skeletal muscle regeneration. Dent Mater J, **40**(3), 766-771.

25）Hamada, Y., Tanaka, S., Fujishita, Y., Cho, J.S., Usuki, T., Yokoyama, Y., et al. (2021): The synthetic peptide SVVYGLR promotes myogenic cell motility via the TGF-β1/Smad signaling pathway and facilitates skeletal myogenic differentiation in vitro. Dent Mater J, **40**(4), 957-963.

26）Tanaka, S., Yasuda, T., Hamada, Y., Kawaguchi, N., Fujishita, Y., Mori, S., et al. (2020): Synthetic peptide SVVYGLR upregulates cell 2motility and facilitates oral mucosal wound healing. Peptides, **134**, 170405.

27）Tanaka, S., Matsushita, Y., Hamada, Y., Kawaguchi, N., Usuki, T., Yokoyama Y, et al. (2019): Osteopontin-derived synthetic peptide SVVYGLR has potent utility in the functional regeneration of oral and maxillofacial skeletal muscles. Peptides, **116**, 8-15.

28）Tanaka, S., Hamada, Y., Yokoyama, Y., Yamamoto, H., Kogo, M. (2021): Osteopontin-derived synthetic peptide SVVYGLR upregulates functional regeneration of oral and maxillofacial soft-tissue injury. Jpn Dent Sci Rev, **57**, 174-181.