

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

科学研究費助成事業

研究成果報告書



令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K19229

研究課題名（和文）鼻咽腔閉鎖不全症に対する新たな手術法を開発するための生理学的研究

研究課題名（英文）physiological studies to develop new surgical techniques for nasopharyngeal atresia

研究代表者

中川 記世子（Nakagawa, Kiyoko）

大阪大学・大学院歯学研究科・招へい教員

研究者番号：70827419

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：従来より鼻咽腔閉鎖不全症に対する手術（咽頭弁移植術）が施行されてきたが、睡眠時無呼吸症候群の原因となることや非常に侵襲が大きいなどの弱点がある。そこで、今回我々は大きな侵襲の手術を使用せずに鼻咽腔を狭小化する方法を新たに開発するために、鼻咽腔閉鎖力に關しての生理学的研究を行うこととした。我々の研究室では、現在までに軟口蓋鼻腔側への注入が最も効率的であり、生体組織として脂肪組織の注入が最もよいという結果を得ていた。さらに脂肪を遠心分離するなど他の方法で注入した場合の反応および筋分化をし得る脂肪由来幹細胞を足場となる材料を注入し、鼻咽腔閉鎖機能を評価し、口蓋帆挙筋の強化が可能であるかを検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

鼻咽腔閉鎖不全になると構音・嚥下などに対して不利となる。術後に鼻咽腔閉鎖を生じる口腔外科的手術には口蓋形成術や口腔悪性腫瘍切除術がある。従来より鼻咽腔閉鎖不全症に対する手術（咽頭弁移植術）が施行されてきたが、睡眠時無呼吸症候群の原因となることや非常に侵襲が大きいなどの弱点がある。今回我々の研究は大きな侵襲の手術を使用せずに鼻咽腔を狭小化する方法を新たに開発する一歩となったと考える。

研究成果の概要（英文）：Surgery (pharyngeal valve implantation) has been performed for nasopharyngeal atresia, but it has its weaknesses. Therefore, we decided to conduct a physiological study of nasopharyngeal closure force in order to develop a new method of nasopharyngeal cavity narrowing without using a very invasive surgery. To date, our laboratory has performed nasopharyngeal closure studies and physiological studies on the properties of the palatine sail elevator muscle using canines as experimental animals. We have found that injection into the nasal side of the soft palate is the most efficient and that injection of adipose tissue is the best biological tissue. In addition, we have injected a scaffold of adipose-derived stem cells that can respond and differentiate into muscle when injected by other methods, such as centrifugation of fat, to evaluate nasopharyngeal closure function and to examine whether the palatal sail elevator muscle can be strengthened.

研究分野：鼻咽腔閉鎖機能

キーワード：鼻咽腔閉鎖不全 口蓋裂 咽頭弁移植術 口蓋帆挙筋 脂肪注入

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1．研究開始当初の背景

鼻咽腔閉鎖機能は、嚥下、blowing、構音において非常に重要であることがよく知られている。鼻咽腔閉鎖不全症は、この重要な機能が欠落することで、口腔の役割が著しく低下する状態であり、口蓋裂の口蓋形成術後に生じることが多い。口蓋形成一次手術は、裂を閉鎖し軟口蓋を延長することで鼻咽腔を狭小化し、さらに口蓋帆挙筋を機能的に再建することを目的として行われている。口蓋形成一次手術後の鼻咽腔閉鎖不全状態を改善する方法として、現在スピーチエイドの使用や咽頭弁移植術が施行されている。当院における咽頭弁移植術は、軟口蓋鼻腔側粘膜に咽頭弁を挿入した上で、口蓋帆挙筋を同時に再構築することで鼻咽腔複合体の機能安定性を獲得するようにしているが、咽頭弁移植術における口蓋帆挙筋の機能的再建についても、生理学的に検討した文献は認められない。そこで、今回我々は大きな侵襲の手術を使用せずに鼻咽腔を狭小化する方法を新たに開発するために、鼻咽腔閉鎖力に関しての生理学的研究を行うこととした。

2．研究の目的

咽頭弁移植術は、咽頭弁を鼻咽腔閉鎖面に挿入することにより鼻咽腔形態を根本から変化させてしまう。そのため手術時期決定が困難ということや睡眠時無呼吸症を惹起するという問題を有する。海外では鼻咽腔壁に対して注入を行うことで、咽頭弁移植術を施行せずに鼻咽腔を狭小化する方法がなされているが、確立された方法とは言えない。

そこで、本研究では当教室の臨床において、海外で臨床化されている鼻咽腔壁への注入法を取り入れるにあたり、今一度鼻咽腔閉鎖機能改善のための最適な条件についてビーグル犬を用いて実験的に検討することとした。

3．研究の方法

イヌの実験モデルを用いて、鼻咽腔に脂肪組織移植または生物由来製品の注入を行うことで開大した鼻咽腔の物理的狭小化をはかることが鼻咽腔閉鎖不全の解消を目指した新たな手術法となるという仮説を立てて、それを検証することとした。鼻咽腔閉鎖の研究では、動物を使った基礎研究をしている報告があまり見られない。これは、他の研究施設で行うには動物の鼻咽腔の解剖、鼻咽腔の生理的な機能に関して周知がなされていないからではないかと考える。一方で我々の研究室では、現在に至るまで鼻咽腔閉鎖の研究、口蓋帆挙筋の性質に関する生理学的研究を実験動物としてイヌを用いて施行してきたため、今回もイヌを使用した方法をとることとした。

鼻咽腔壁である軟口蓋鼻腔側・軟口蓋口腔側・咽頭後壁・咽頭側壁へ 26G の注射針にて各々 1ml ずつ注入材料（生理食塩水、脂肪、ヒアルロン酸、シリコン、脂肪幹細胞とハイドロゲル混合液、脂肪由来幹細胞と脂肪組織など）を増量し注入行い、呼気鼻漏出量を測定した。詳細な注入場所としては、軟口蓋は口蓋帆挙筋と鼻腔側粘膜の間、咽頭後壁は翼突咽頭筋と椎前筋膜との間、咽頭側壁は翼突咽頭筋と口腔粘膜の間の深さとした。

全てのデータの解析には、専用ソフトウェアである Labchart を用いた。データは平均値:mean(標準偏差:standard deviation)の形で表示した。統計処理は IBM SPSS Statistics®を使用し、有意水準 5%とした。多群間の検定は ONE WAY ANOVA を使用し、必要時には多重比較を併せて行った。二群間の有意差検定は Student ' s t-test を使用した。

4．研究成果

注入材料を生理食塩水とした準備段階で、軟口蓋鼻腔側への注入が最も効率的であり、生体組織として脂肪組織の注入が最もよいという結果を得ていたため、注入場所として軟口蓋鼻腔側へ注入することとした。

令和3年度；いったん軟口蓋形成を行った後に6か月経たモデルを用い、瘢痕形成または口蓋帆挙筋を再構築した状態の軟口蓋であっても閉鎖可能な条件(瘢痕に対する処理)について探索した。

令和4年度；瘢痕または口蓋帆挙筋を再構築した状態の軟口蓋に対して、鼻腔側へ脂肪やヒアルロン酸などのフィラーを注入することにより、最も効果のある注入材料に関して検討した。コロナ禍でテレワークが増えたため、実験を実際に行うことが難しかったため、筋再構築に関し臨床論文の記載を開始した。

令和5年度；鼻腔側への注入は脂肪が最もよいということを令和4年度の研究にて再確認したが、安定性がよくなかった。そこでさらに脂肪を遠心分離するなど他の方法で注入した場合の反応について研究していくとともに、筋分化をし得る脂肪由来幹細胞を足場となる材料(脂肪幹細胞とハイドロゲル混合液 脂肪由来幹細胞と脂肪組織 脂肪組織)と注入し、鼻咽腔閉鎖機能を評価し、口蓋帆挙筋の強化が可能であるかを検討していた。結果として、脂肪幹細胞とハイドロゲル混合液の軟口蓋鼻腔側への注入が最も成績がよいことがわかった

今後も他の方法を検討し、鼻咽腔閉鎖不全に対しての治療として侵襲が少なく、為害性のないものを探索していきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakagawa Kiyoko, Isomura Emiko Tanaka, Matsukawa Makoto, Mitsui Ryo, Kogo Mikihiro	4. 巻 57
2. 論文標題 The Behaviors of the Levator Veli Palatine Muscle Between 2 Surgical Conditions in Dog: The Comparison of Furlow and Pushback Methods	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Cleft Palate-Craniofacial Journal	6. 最初と最後の頁 1410 ~ 1416
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1055665620948765	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Isomura ET, Matsukawa M, Nakagawa K, Mitsui R, Kogo M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Endoscopic soft palate augmentation using injectable materials in dogs to ameliorate velopharyngeal insufficiency.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------