

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
黒川 憲史	主査 教授 上 田 晃 一 副査 教授 島 原 政 司 副査 教授 清 金 公 裕 副査 教授 木 下 光 雄 副査 教授 竹 中 洋
主論文題名 Application of cultured dermal substitute for amelioration of maxillary bone growth suppression after cleft palate operation in rats (培養真皮を用いた口蓋裂手術後の上顎骨発育抑制軽減に関するラットでの検討)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目標》</p> <p>口蓋裂患者における上顎骨発育抑制の原因として、口蓋裂手術(push back 法など)時に生じる口蓋部の瘢痕組織が成長を障害する要因であると報告されている。一方、我々は、既に難治性潰瘍に対して同種培養真皮を臨床応用しており、その創傷治癒効果や肉芽増生効果について過去に報告している。</p> <p>そこで、push back 手術時に生じる口蓋の骨露出部および鼻腔側の粘膜欠損部に、培養真皮を被覆することで創傷治癒を改善し瘢痕化を抑えることが出来れば上顎の成長障害を防げるのではないかと考え、口蓋部瘢痕形成ラットモデルに対し同種培養真皮を用いて検討した。</p> <p>《方 法》</p> <p>(同種培養真皮の作成)</p> <p>3週齢のラットの腹部皮膚より線維芽細胞を分離培養後、ヒアルロン酸スポンジとコラーゲンゲルよりなるマトリックスに線維芽細胞を1×10^5cells/cm²の割合で播種し5日間培養し、同種培養真皮とした。</p> <p>(動物実験)</p> <p>日齢のWistar系のラット40匹を用いた。</p> <p>ラットは、非処置群、口蓋粘膜を切除した粘膜切除群、粘膜切除部に上記マトリックスのみを貼付したマトリックス群、同種培養真皮を貼付した培養真皮群の4群に設定した。</p> <p>生後12週齢(術後9週)に屠殺し、組織標本(HE染色およびCD31免疫染色)及び頭蓋の乾燥骨格標本を製作した。</p> <p>《結 果》</p> <p>組織標本において、粘膜切除群、マトリックス群に比較し培養真皮群の瘢痕形成は軽減されていた。またCD31抗体による免疫染色標本では、粘膜切除群、マトリックス群に比較し培養真皮群は、毛細血管成分に富む組織像が得られた。</p> <p>頭蓋骨の乾燥骨格標本では、各群のラットの口蓋幅径を測定し統計学的な検討を行った。培養真皮群の口蓋幅径は、粘膜切除群とマトリックス群に比較し有意に延長しており、無処置群と比較し有意差</p>	

を生じなかった。

《考 察》

口蓋形成術後の創収縮と瘢痕形成により上顎骨の発育抑制が生じる事は良く知られている。過去に種々の方法で発育抑制を軽減しようとする試みがなされてきた。我々も、これまでの同種培養真皮を用いた難治性潰瘍に対する臨床経験に基づき口蓋形成術後の粘膜欠損創への適用を検討した。

これまでの研究により培養真皮の創傷治癒効果は、線維芽細胞の放出するサイトカイン (VEGF, bFGF, KGF, PDGF, HGF, IL-6, IL-8 and TGF- β)、ヒアルロン酸スポンジの水和能による湿潤環境の維持、コラーゲンによる線維芽細胞への走化作用による複合的な効果であることが知られている。今回の動物実験では、同種培養真皮の使用は毛細血管の新生を促し、瘢痕形成を抑制し、その結果として上顎骨の成長抑制を軽減したと考えられる。また、実際の唇顎口蓋裂患者においても唇裂手術後の患者に対して上顎骨発育抑制を軽減するために、同様の構造の培養真皮が有効である可能性を示唆している。現実の臨床においては、唇裂手術に際して、余剰な皮膚を採取し線維芽細胞を分離培養後に保存する。その後、口蓋形成手術に合わせて自家培養真皮として作成することで、唇顎口蓋裂患者に対する理想的な創傷被覆剤として働くのでは無いかと考え臨床応用を検討している。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	黒川 憲史
論文審査担当者		主査 教授 上 田 晃 一	
		副査 教授 島 原 政 司	
		副査 教授 清 金 公 裕	
		副査 教授 木 下 光 雄	
		副査 教授 竹 中 洋	
主論文題名			
Application of cultured dermal substitute for amelioration of maxillary bone growth suppression after cleft palate operation in rats (培養真皮を用いた口蓋裂手術後の上顎骨発育抑制軽減に関するラットでの検討)			
論文審査結果の要旨			
<p>口蓋裂患者における上顎骨発育抑制の原因として、口蓋裂手術(push back 法など)時に生じる口蓋部の癒痕組織が成長を障害する要因となることが報告されている。本研究では、ラットにおいて同種培養真皮を口蓋の粘膜欠損部に貼付することで、術後の上顎骨の成長を検討した。</p> <p>口蓋裂手術で生じる粘膜欠損に準じてラット口蓋部の粘膜切除を行い、上顎の発育抑制を生じることを確認した。さらに粘膜欠損部に培養した線維芽細胞と、ヒアルロン酸とコラーゲンのマトリックスよりなる同種培養真皮を貼付し、上顎の成長を計測した結果、粘膜切除のみを行った群、マトリックスのみを貼付した群と比較して、上顎骨の成長を有意に改善することが示された。</p> <p>また、粘膜切除部を組織学的に検討し、粘膜切除のみを行った群に較べて、同種培養真皮を貼付した群では創部の毛細血管の新生が促進されていること、癒痕の形成が軽減されていることを確認した。これらのデータは臨床における自家培養真皮の使用を支持するものであり、医学に貢献するところが大きいと考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Journal of Artificial Organs 11(4): 216-220, 2008</p>			