

学位授与番号：乙3117号

氏名：山本 和央

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成27年4月8日

学位論文名：

家兎中耳における鼻腔粘膜上皮細胞シート移植の効果について

主論文名：

The effect of transplantation of nasal mucosal epithelial cell sheets after middle ear surgery in a rabbit model.

（家兎中耳における鼻腔粘膜上皮細胞シート移植の効果について）

学位審査委員長：教授 横尾隆

学位審査委員：教授 岡野ジェームズ洋尚 教授 安保雅博

# 論 文 要 旨

論文提出者名	山本 和央	指導教授名 小島 博己
<p data-bbox="178 414 406 448">主論文題名</p> <p data-bbox="194 459 1428 548">The effect of transplantation of nasal mucosal epithelial cell sheets after middle ear surgery in a rabbit model (家兎中耳における鼻腔粘膜上皮細胞シート移植の効果について)</p> <p data-bbox="194 604 1428 739">Yamamoto Kazuhisa, Hama Takanori, Yamato Masayuki, Uchimizu Hiroataka, Sugiyama Hiroaki, Takagi Ryo, Yaguchi Yuichiro, Okano Teruo, Kojima Hiromi Biomaterials, 2015; 42, 87-93.</p> <p data-bbox="194 795 327 828">論文要旨</p> <p data-bbox="178 851 1428 2027">中耳真珠腫や癒着性中耳炎をはじめとする難治性中耳疾患に対する治療は中耳手術が主体であるが、手術を成功させるにあたり、術後の中耳粘膜の早期再生が重要である。中耳腔は音を効率よく内耳に伝達する構造になっており、術後の中耳腔の含気を保つことが重要で、それには中耳粘膜の機能が大きく関わっている。中耳粘膜が早期に再生されれば、病変の再発防止が可能となり、良好な術後経過を期待できるが、中耳粘膜の再生が不良であると、再発のリスクが高まる。これまでに数々の手技的な工夫がなされているものの、満足のいく結果は得られておらず、現状の治療成績には限界があると考えられている。そこで、本研究では家兎を用いたモデルで、術後中耳粘膜を再生させる目的として、鼻腔粘膜を用いて温度応答性培養皿で自己の培養上皮細胞シートを作製し術後の中耳腔へ移植する新規治療法の効果の検証を行った。家兎の鼻腔粘膜を採取し、温度応答性培養皿を用いて鼻腔粘膜上皮細胞シートを作製し、同一の家兎の中耳粘膜除去後の中耳骨胞の露出骨面に細胞シートを移植した。何も処置を施さない正常群、中耳骨胞の粘膜を除去したのみの群、中耳骨胞の粘膜除去後に細胞シートを移植した群の3群で比較検討を行った。CT所見と組織学的検討ともに、粘膜除去群では、著明に骨増生が認められ、中耳骨胞の含気化は不良であった。一方で、細胞シート移植群では、骨増生は抑えられ、中耳骨胞の含気化は良好で正常とほぼ変わらない形態であった。また、CTによる中耳骨胞の含気腔容積の比較においても、粘膜除去群は、正常群と細胞シート移植群に比し有意に含気腔容積が小さかったのに対して、細胞シート移植群の含気腔容積は正常群と変わらなかった。さらに細胞シート移植後の機能的評価として、中骨腔全圧測定を施行し、3群間での比較検討を行った。粘膜除去群は、正常群とも細胞シート移植群とも有意に中耳腔全圧が低下していたが、細胞シート移植群は正常群と有意差は認めず良好な結果が得られた。これらの結果から自己の培養鼻腔粘膜上皮細胞シートの中耳への移植により、非常に良好な術後形態と生理的機能を保ち、術後の早期の粘膜再生に伴う良好な創傷治癒効果が得られ、将来的に難治性中耳炎に対する中耳手術における有用な新規治療としての可能性が示唆された。</p>		

## 論文審査の結果の要旨

山本和央氏の学位申請論文は、The effect of transplantation of nasal mucosal epithelial cell sheets after middle ear surgery in a rabbit model (家兎中耳における鼻腔粘膜上皮細胞シート移植の効果について)と題する耳鼻咽喉科学講座 小島博己教授指導による研究である。以下に論文内容の要旨と審査委員会の結果を報告する。

中耳真珠種や慢性中耳炎に対する鼓膜形成術後の真珠腫再発を予防するため、自己鼻粘膜由来上皮細胞シートを作成しその自家移植による中耳粘膜の再生効果を家兎を用いて検証した論文である。温度応答性培養皿を用いて作成された鼻腔粘膜上皮細胞シート移植により中耳骨胞周囲の骨増生を有意に抑制し中耳含気腔を維持することが示された。その結果良好な術後聴力が期待でき、また中耳真珠腫を始めとする難治性中耳炎の再発を抑制することが可能となる。本論文を根拠とし既にヒト前臨床試験が開始され一定の治療効果が判明しており、臨床に直結した非常に意義深い研究成果であった。

本論文に対し、平成27年3月31日、岡野ジェイムス洋尚教授、安保雅博教授ご臨席のもと公開学位論文審査会を開催した。

席上、1) 鼻粘膜で認められる分泌能が維持されて逆に滲出性中耳炎のような病態を引き起こすことはないのか、2) 移植片はどれくらい機能が維持されるのか、3) 毛細血管の増生など血流の供給がなされるのか、4) 細菌、真菌のコンタミネーションの対策をいかにしているのか、5) 粘膜を削って露出した骨面にどのように接着するのか、6) 軟膜欠損後の骨増生は真珠腫に病態が類似しているのか、7) 線維芽細胞など他の細胞シートでの再生はできないのか、8) iPS細胞を用いた中耳粘膜再生は進んでいるのか、など多数の質問があり、山本氏はいずれの質問に対しても適切な回答をした。

この研究成果は既に臨床応用に結びついており、内耳再生医療の推進に対し突出したインパクトを与えたことは明白であり、慎重審議の結果、学位請求論文として十分な価値があるものと判断した。