

論文の内容の要旨

氏名：佐藤 友紀

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：成長期ラットにおける長期鼻閉塞および鼻閉塞解除による顎顔面の成長量と NK 細胞の変化

鼻呼吸は咀嚼および嚥下などの頭頸部の機能的活動と高度に関連し、顎顔面の正しい成長発達に関与している。近年、アレルギー性鼻炎、扁桃肥大による呼吸障害を有する小児が増えており、その後天的な原因である口呼吸や舌突出癖は小児の顎顔面の成長に影響を及ぼしている。小児における慢性的な口呼吸は、鼻上顎複合体の正常な発達に悪影響を及ぼし、結果として、下顎の時計回りの回転、上下の歯列弓の狭小化ならびに顎顔面形態の発育異常を引き起こす。

さらに、上気道閉塞による口呼吸は低酸素症を引き起こす可能性がある。Mbam らによると、臨床的に扁桃肥大と診断された口呼吸の小児は、正常な小児よりも低レベルの経皮動脈酸素飽和度（ SpO_2 ）を示し、さらに Lundberg らの研究では、鼻呼吸中に副鼻腔内で生成される血管拡張ガスである酸化窒素（NO）の生成を口呼吸が低下させるため、口呼吸時の動脈酸素圧（ PaO_2 ）は鼻呼吸と比較して減少したと報告している。すなわち、鼻咽頭疾患による代償性の口呼吸は、組織レベルでの酸素供給を低下させることに加えて、軽度の低酸素症を引き起こす可能性がある。

また、小久江らの口呼吸における全身への影響に関するアンケート調査によると、口呼吸をしている児童は鼻呼吸をしている児童より風邪をひきやすいとの答えが多かったと報告しており、鼻閉塞による軽度低酸素状態が免疫応答に影響を及ぼしている可能性が考えられる。

生体防御の第一線の防御であるナチュラルキラー（Natural killer; NK）細胞は自然免疫機構で非特異的に働く細胞傷害性リンパ球であり、殺傷すべき標的細胞を識別している。Murakami らは、軽度低酸素曝露モデルを用いて成長期ラットの NK 細胞比率の変化を評価した。その結果、成長期ラットにおける軽度低酸素症への曝露は、 SpO_2 の持続的な減少および脾臓リンパ球における NK 細胞比率の低下の可能性を示唆した。しかしながら、この研究は 21 日間と短期間での研究であり、長期間の鼻閉塞による免疫系の変化は評価されていない。そこで本研究では、長期鼻閉塞の影響を調べるため、鼻閉塞モデルを用いた成長期ラットの顎顔面形態変化、および自然免疫応答において重要な役割を演じている NK 細胞の変化を調べた。

対照群（ $n=6$ ）と鼻閉塞群（ $n=30$ ）に分け、鼻閉塞群は歯科用シリコン印象材を右側鼻腔内に流し込み、封鎖した。さらに、鼻閉塞群のシリコンを経時的に除去し、5 つの群（7 日目で除去: D7, 21 日目で除去: D21, 35 日目で除去: D35, 49 日目で除去: D49, 63 日目で除去: D63）に分けた。 SpO_2 を計測して経時変化を比較した。また、麻酔下にて実験 0 日目と 63 日目にマイクロコンピュータ断層撮影（Rigaku- μ CT, Tokyo, Japan）によって測定した。さらに、実験期間 63 日目ですべてのラットの脾臓を摘出し、リンパ球中 NK 細胞比率、NK 細胞活性率ならびに T 細胞比率を検討した。

1. 49 日目、63 日目の SpO_2 計測日において、D49, D63 群の鼻閉塞シリコン除去後それぞれの SpO_2 は対照群と比較し有意に低下した。D49 群においては鼻閉塞改善 2 週間経過後（63 日目）も継続して有意に低下した。
2. D49, D63 群で上顎骨の発達に左右差を生じさせ、鼻上顎複合体の垂直方向の成長量を減少させた。
3. NK 細胞比率、活性率ならびに T 細胞比率において、D63 群は対照群と比較してすべて有意に減少した。
4. SpO_2 の低下、顎顔面の成長量の変化、リンパ球中 NK 細胞比率、NK 細胞活性率ならびに T 細胞比率の低下は、早期に鼻閉塞を除去することにより回復した。

以上のことから、成長期ラットにおける長期間の鼻閉塞は顎顔面の成長量の変化ならびに SpO_2 , NK 細胞比率、NK 細胞活性率ならびに T 細胞比率を低下させるが、鼻閉塞の早期改善によりこれらは改善する可能性が示唆された。