

京都大学	博士 (医学)	氏名	梅田 裕生
論文題目	In situ Tissue Engineering of Canine Skull with Guided Bone Regeneration (骨誘導再生法の概念を応用した組織工学的犬頭蓋骨再生)		
(論文内容の要旨)			
<p>【緒言】 頭蓋骨は生命活動に不可欠の脳を格納し、外界からの衝撃を保護している。従って質の高い自家頭蓋骨が再生することは重要である。従来は頭蓋骨修復時、金属製のプレートやメッシュなどを使用して固定、再建していたが、その方法では再建部の経時的な変形や、CT、MRI 画像の乱れが生じ、脳内病巣の評価が困難になる等の問題を抱えていた。組織工学を用いて質の高い頭蓋骨が再生できれば、これらの問題を解決できるだけでなく、耳鼻咽喉科医や頭頸部外科医にとっても摘出後の欠損や骨折などの修復に役立つ上、美容的に苦痛を強いられてきた患者に恩恵をもたらすこととなる。以前の検討で、コラーゲンでコートしたβ-TCP と自家骨粉と自己骨髄由来間葉系細胞を混合して移植することで良好な骨再生を示すことを報告した。しかし、全例で再生したわけではなく線維性組織の侵入や再生足場材料の流出などで再生しない症例も見受けられた。今回その問題を克服する目的で骨誘導再生法を取り入れた実験系を作成し、頭蓋骨再生が促進されるかを検討した。</p> <p>【方法と結果】 実験動物にビーグル犬を用い、開頭術に準じ側頭部に 2cm 角の骨弁を作成した。防御膜としては骨再生誘導法で有用性の唱えられているアルギン酸カルシウム膜を作成し利用した。実験動物は 4 群に分類し、遊離骨弁だけを戻し、間隙は無充填の群 (グループ 1)、遊離骨弁を整復後アルギン酸カルシウム膜で被覆する群 (グループ 2)、グループ 3 と 4 は、骨弁との間隙にコラーゲンをコートしたβ-TCP と骨弁作成時に生じた骨粉、自己骨髄由来間葉系細胞を混合し充填した上、アルギン酸カルシウム膜で被覆しない群 (グループ 3) とする群 (グループ 4) とした。グループ 1、2 ではアルギン酸カルシウム膜自体の 3 カ月後の効果を確認し、グループ 3 と 4 では 3 ヶ月後及び 6 か月後の骨再生に関して病理組織標本による評価を行った。病理組織切片は、骨再生部分及び、残存β-TCP の領域を画像解析により評価した。その結果、当初の問題であった線維性組織の侵入や足場流出はアルギン酸カルシウム膜により阻止できた。しかし、骨再生は防御膜の有無にかかわらず観察されたが、3 か月時点ではグループ 3 の方がグループ 4 よりも再生が広範囲に生じていた。また、6 か月時には、グループ 3 と 4 で再生領域に有意差は観察されなかった。</p> <p>【考察と結論】 参考文献を含め、今までの病理組織の検討からコラーゲンでコートしたβ-TCP と骨弁作成時に生じた骨粉、自己骨髄由来間葉系細胞を混合した材料は骨再生に有用であることは確認された。また、防御膜を用いることは当初の問題点であった、線維性組織の侵入や、足場素材の流出は有意に阻止したものの骨再生を促進するとは言えない結果であった。グループ 3 での表層での骨再生の観察、グループ 4 の 3 か月時点での骨再生遅延、6 か月時の表層組織の線維化などの病理所見、</p>			

は、頭蓋骨再生においては近隣の筋組織などからの血流が再生に寄与している可能性が推測され、頭蓋骨のような骨髄の乏しい組織では、周囲からの血流確保が再生にとって非常に重要であると考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

頭蓋骨は脳を格納し、外界からの衝撃を保護している。従来は頭蓋骨修復時、金属製プレートなどで固定、再建していたが、頭蓋骨は扁平骨で骨髄が少ないため、再建部の経時的な変形を来すほか、金属固定に伴うCT、MRI画像の乱れが生じる等の問題を抱えていた。従って質の高い頭蓋骨が再生することは重要である。そこで申請者は頭蓋骨の組織工学的再生に取り組み、コラーゲンをコートしたβ-TCPと自家骨粉と自己骨髄由来間葉系細胞を混合した移植で良好な骨再生を示すことを報告した。しかし、線維性組織の侵入や再生足場材料の流出等で再生しない症例も見受けられた。今回、以上の問題を克服する目的で骨誘導再生法に着目し、アルギン酸カルシウム製の防御膜を用いた再生環境の改善に取り組んだ。

その結果、コラーゲンコートβ-TCPと自家骨粉、自己骨髄由来間葉系細胞を混合した材料は骨再生に有用であると再確認された。また、防御膜を用いることは線維性組織の侵入や足場素材の流出を阻止したが骨再生を遅延させる結果であった。また、病理所見から頭蓋骨再生では近隣の筋組織等からの血流が再生に寄与している可能性が推測され、頭蓋骨のような骨髄の乏しい組織では、周囲からの血流確保が再生にとって重要であると考えられた。

以上の研究は、臨床応用を目指した組織工学による確実な頭蓋骨再生法の解明に貢献し、頭蓋骨再生治療を確実にするための新たな治療の開発に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成21年3月11日実施の論文内容とそれに関連した試問をうけ、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降