

氏名	やま だ けい すけ 山 田 圭 介
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 1886 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Potentiality of bFGF incorporated in biodegradable hydrogels for skull bone regeneration (bFGF 含浸吸収性ハイドロゲルを用いた頭蓋骨再生の試み)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 村 孝 志 教 授 岡 正 典 教 授 菊 池 晴 彦

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 脳神経外科領域において、従来からよく用いられている骨欠損部の補填材料は、レジン、セラミック、チタンプレートなどである。しかし、これらは単に欠損部を物理的に補填するフタの役割をするだけであり、材料の異物反応、術中成型性、重量などに特別な考慮は加えられていない。そこで、再生医工学の手法を用い、積極的に自家骨再生を促進するような欠損部補填材料の設計を試みた。塩基性繊維芽細胞増殖因子 (bFGF) を含浸させたハイドロゲルが、bFGF の徐放化により血管新生効果を増強できることは、すでに確認している。そこで、生体吸収性のゼラチンハイドロゲルに bFGF を含浸させ、それを家兎骨欠損モデルに適用した際の骨再生効果について研究した。

【方法】 種々の濃度のグルタルアルデヒドにて等電点 4.9 のゼラチンを化学架橋することにより、含水率の異なる吸収性ハイドロゲルを作製した。本研究で用いたゲルの含水率は 85% と 98% である。この乾燥ゼラチンハイドロゲルに bFGF 水溶液を滴下し、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルを得た。次に、20 週令の家兎の頭蓋骨に作製した直径 6mm の欠損部に bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルを充填した。また、コントロールとして PBS のみ、bFGF を含まない空のゲル、および bFGF 水溶液を欠損部に与えた。骨欠損部における骨組織再生を経時的に観察するとともに、Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) 法によって骨欠損部における骨塩量を測定し、骨再生を定量化した。同時に画像解析法によって骨周囲長あたりの骨芽細胞を計数し、bFGF の作用を細胞レベルで調べた。

【結果】 骨欠損の周辺部の組織写真によると、埋入 12 週後においても、PBS および bFGF 水溶液投与群では、骨再生がほとんど見られず、欠損中央部には結合組織が侵入していた。これに対して、bFGF 含浸ゼラチンハイドロゲルを充填した群では、欠損部中央まで骨が再生していることが示された。

骨塩量の測定結果によると、組織学的研究結果と同じように、埋入 12 週後において、有意な骨塩量の増加が bFGF 含浸ハイドロゲル充填群に見られた。その増加は、ゼラチンゲルの含水率の低いほうがより顕著であった。空のハイドロゲル充填群の骨塩の増加量は、PBS 投与群と同レベルであった。この結果

は、ハイドロゲルの存在が骨再生の妨げとなっていないことを示している。

活性型骨芽細胞の出現時間の推移は、いずれの実験群においても同じであり、埋入2週後に出現細胞数は peak に達し、その後、減少する傾向にあった。ところが興味あることに、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルを充填した群では、他のコントロール群に比較して、peak 後の細胞数減少は少なく、骨芽細胞数が有意に高くなっていた。その数はゲルの含水率の低いほうがより高く、骨塩量の含水率依存性によく対応していた。

【考察】 bFGF の生体内半減期は数分程度と非常に短く、そのままの投与では、骨再生能力を十分に発現しない。そこで、bFGF を体内で徐放化することを試みたところ、骨芽細胞の活動期間は延長し、骨再生を有意に増強できた。これらの結果は、bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルが自己再生能力の低い頭蓋骨および sinus 欠損部分の治療材料としてきわめて有望であることを示している。

論文審査の結果の要旨

脳神経外科開頭術に伴う骨欠損部は、頭蓋骨の自己再生能力が低いため、術後合併症の原因となることがある。そこで、本研究は、再生医工学の手法を用い、積極的に自家骨再生を促進するような欠損部補填材料の設計を試みた。

用いた素材は塩基性繊維細胞増殖因子 (bFGF) と生体吸収性の等電点 4.9 のゼラチンハイドロゲルである。bFGF をハイドロゲルに含浸させることにより、両者の間に polyion complex が形成する。このハイドロゲルの分解に伴って bFGF が徐放化するが、その bFGF の徐放期間は、ハイドロゲルの含水率を変化させることによって変えることができる。本研究はこのゲルを家兎頭蓋骨欠損モデルに適用した際の骨再生を調べたものである。組織学的解析、および、Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) 法による骨塩量測定の結果、そのままの投与では、生体内半減期が非常に短くて骨再生能力を十分に発現できない bFGF を体内で徐放化することにより骨芽細胞の活動期間を延長することができた。それにより、骨再生は有意に増加し、自己再生能力の低い頭蓋骨および sinus の欠損部分の治療材料として bFGF 含浸ハイドロゲルはきわめて有望であることを示した。

以上の研究は、脳神経外科手術における手術成績の向上に寄与することが大きい。

したがって本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、学位授与申請者は、平成9年2月17日実施の論文内容とそれに関連した査問を受け、合格と認められたものである。