

京都大学	博士（医学）	氏名	森 實 一 晃
論文題目	Implantable composite devices of unsintered hydroxyapatite and poly-L-lactide with dispersive marbling morphology to enhance in vivo bioactivity and bioresorbability (相補的な三次元分散形態をもつ非焼結ハイドロキシアパタイトとL-ポリ乳酸からなる骨接合材は、高い生体活性と生体吸収性を有する)		
(論文内容の要旨) 【序論】 非焼結ハイドロキシアパタイト (HA) と L-ポリ乳酸 (PLLA) との鍛造強化材は、高強度かつ生体活性を有する吸収性骨接合材として主に整形外科や歯科領域で広く普及している。しかしサイズの大きなものは骨との完全置換に10年近く要するため、長期残存による皮下触知や異物反応などの合併症が報告されている。同強化材では、HA 微粒子が PLLA の基質内に均一分散している構造であるため、PLLA の加水分解に必要な水分子が HA と PLLA との間に入り込む事が困難であることがその要因と考えられている。したがって、HA と PLLA とが三次元的に絡み合った構造を有する鍛造強化材があれば、従来の鍛造 PLLA の特徴である靱性と HA との化合物に基づく剛性を維持しつつ、かつ生体活性能と吸収能がより向上した骨接合材が得られると考え、その作製方法を開発した。この方法により作製した新規鍛造強化材の <i>in vivo</i> での機械特性、生体分解性及び生体活性の評価を行った。 【方法】 新規鍛造強化材は、まず非焼結 HA と PLLA との混合繊維と、PLLA のみの単独繊維が交差した不織布を作製し、次にそれらを充填、圧縮、脱気しチョーク様ロッドを作製した。さらに約200℃に加熱して PLLA を熔融させ、熔着、冷却固化して緻密体とし、最後に105℃で軟化させ、長さ30mm、直径3.2mm の鍛造ロッドを作製した。HA と PLLA の全比率は従来の鍛造強化材と同様に重量比で HA/PLLA=30/70 とした。新規鍛造強化材 (新規群) および従来の鍛造強化材 (従来群) で作製した鍛造ロッドを32羽の日本白色家兔の両側大腿骨遠位骨髄内に1本ずつ埋入し、4、8、12、25週で摘出し、画像学的評価、力学的試験、摘出したロッドの表面評価 (FTIR) ならびに PLLA の粘度平均分子量評価、組織学的評価を行った。 【結果】 μ CT で計測した周囲新生骨の割合は2群間での明らかな有意差はなく、押し抜き試験・曲げ強度試験でも2群間での有意差はなかった。摘出したロッドの FTIR 分析では新規群でヒドロキシル基での大きなピークを認め、さらに PLLA の粘度平均分子量は時系列に伴い低下しており、25週で埋入前の約2割まで低下していた。組織学的評価では、二重蛍光染色によるロッド周囲の骨石灰化速度は新規群で高い傾向を示し、8週で従来群よりも有意に高い値となった。材料と骨との直接接触割合は新規群で従来群に比べて4、12週で有意に高い割合を示した。埋入前のロッドの断面積に対する埋入後ロッドの断面積の減少率を計測したところ、12、25週で新規群が有意に高い値をとり、新規群では25週で埋入前と比較して約4%の断面積の減少を認めた。組織像では、8週以降でロッドの辺縁から一部は内部にかけての骨形成を認め、週数が増えるにつれて辺縁から内部に形成される新生骨は多くなる傾向があった。 【考察】 今回開発した非焼結 HA と PLLA からなる鍛造強化材は、従来の強化材と同等の強度を有しつつ、早期より周囲骨との顕著な親和性を示し、高い骨との一体化と置換能を有することが示された。三次元的、相補的に絡み合った HA 及び PLLA の混合繊維と PLLA の単独繊維により早期から連結層を経由した体液侵入があり、PLLA の加水分解と HA 微粒子の生体活性が高まったと考えられ、新規生体吸収性骨接合材としての臨床実用が期待できる。			

(論文審査の結果の要旨)

ハイドロキシアパタイト (HA) と L-ポリ乳酸 (PLLA) の鍛造強化材は高強度かつ生体活性を有する吸収性骨接合材として広く普及しているが、骨との完全置換に長期を要するため異物反応などの合併症が報告されている。本研究ではその問題点を克服すべく、HA と PLLA とが三次元的に絡み合う構造をもつ新規鍛造強化材を開発し、家兔の両大腿骨にそれぞれ新規鍛造強化材 (新規群) と従来の鍛造強化材 (従来群) とを埋植し4、8、12、25週で評価した。力学試験ではいずれの期間でも2群間の有意差はなかった。摘出材料の表面分析では4週および8週の新規群で OH 基の大きなピークを認め、新規群の PLLA 粘度平均分子量は経時的に伴い低下し、25週で埋入前の約2割に低下していた。組織像では材料周囲の骨石灰化速度が8週の新規群で有意に高く、材料と骨との直接接触割合も4週および12週の新規群で有意に高かった。摘出材料の断面積は25週の新規群で埋入前から約4%減少していた。新規群では8週以降で材料辺縁から内部への骨形成を認め、時系列に伴い内部の骨形成は増加傾向にあった。本研究で用いた新規鍛造強化材は従来の強化材と同等の強度を有しつつ、埋入早期からの加水分解により生体活性がより高まることが示唆された。

以上の研究は、早期より高い生体活性を有する吸収性骨接合材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あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成31年2月13日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。