

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	大 西 英 次 郎
論文題目	Enhancement of bone-bonding ability of bioactive titanium by prostaglandin E2 receptor selective agonist （プロスタグランジン E2 受容体アゴニストは生体活性チタンの骨結合能を促進する）		
（論文内容の要旨）			
【目的】 従来、変形性関節症や関節リウマチによる関節破壊に対して広くセメントレス人工関節が使用されている。これらは人工材料と骨との界面で強固に癒合することで関節機能を発揮する。そのため早期に骨と安定した結合力を得て尚且つ長期的に安定した関節機能を維持するために、金属表面形状の工夫や、人工材料の表面に対してハイドロキシアパタイト、A-W ガラスセラミックコーティングなどが行われてきた。人工関節などの金属製インプラントと骨との固定には骨セメントを用いる方法とインプラント表面の改変により骨と力学的・化学的に結合させる方法がある。われわれはチタン表面をアルカリ加熱処理することで、チタンと骨を化学的に結合させる方法を開発し、すでに広く臨床応用されている（生体活性チタン）。一方、プロスタグランジン E2 (PGE2) は骨量を増加させ、骨折治癒を促進させる作用があることが報告されている。PGE2 の受容体として EP1, 2, 3, 4 が同定されており特に EP4 が骨代謝に関与していることが分かっているが、生体材料への関与はいまだ研究されていない。そこでわれわれは EP4 アゴニストが生体活性チタンと骨との結合を促進すると仮説を立て研究を行った。本研究の目的は EP4 アゴニストが生体活性チタンと骨との結合に及ぼす影響を明らかにすることである。【対象及び方法】 兎の両側脛骨に 15×10×2mm の生体活性チタンプレートを手術的に埋入した。EP4 アゴニストを低用量(10 μ g/kg) 投与した群(低用量群)、高用量(100 μ g/kg) 投与した群(高用量群)、非投与群（コントロール群）の 3 群間で、術後 4 週、8 週、16 週でプレートを骨と一塊で摘出し骨結合力の測定、及び組織学的評価を行い比較検討した。EP4 アゴニスト（ONO-AE2-724）は手術翌日に初回投与を行い以後摘出するまで 2 週ごとに投与した。【結果】 骨結合力は 4 週、8 週で EP4 アゴニスト投与群が非投与群よりも優位に高かったが、低容量群と高用量群との間に有意差は認めなかった。16 週では高用量群と非投与群との間にのみ有意差を認めた。EP4 アゴニスト投与群では 4 週での結合力が非投与群の 16 週での結合力とほぼ同等であり EP4 アゴニストによって早期に強固な骨結合が得られることが示された。組織学的には 4 週の時点で EP4 アゴニスト投与群では骨との良好な結合を認めたが非投与群では骨とチタンとの間に間隙を認め結合していない状態であった。16 週ではすべての群で骨との結合を認めたが EP4 アゴニスト投与群では骨の早期のリモデリングを認めた。【考察】 EP4 アゴニストは卵巣摘出後のラットの骨量を増加させ、骨折モデルでの骨修復能を促進させることが報告されている。今回の研究により生体材料と骨との結合についても早期の結合を促進する可能性があることが分かった。EP4 アゴニストによりチタン－骨間の間隙での骨形成が促進され早期の結合が得られたと考えられた。本研究によりプロスタグランジン EP4 アゴニストがセメントレス人工関節の早期骨結合、安定性に寄与する可能性があることが示唆された。			

（論文審査の結果の要旨） セメントレス人工関節の材料として臨床応用が始まった生体活性チタンの骨結合を促進するためには材料側の開発のみならず、骨代謝をコントロールすることが重要である。プロスタグランジン E2（PGE2）は骨代謝を亢進することで骨量増加や骨折治癒を促進させる作用があることが報告されている。本研究では PGE2 のレセプターの一つに作用する EP4 アゴニストが生体材料と骨の結合に及ぼす影響を検証した。兎脛骨に生体活性チタンプレートを手術的に埋入した。EP4 アゴニストを投与しないもの(非投与群)と、低用量投与群、高用量投与群の 3 群間で比較した。術後 4,8,16 週で摘出し、骨との結合を力学的および組織学的に評価した。EP4 投与群の骨結合力は 4 週より非投与群に比して有意に高く、その結合力は 16 週でも保たれていた。16 週では高用量群のみ有意に結合力が高かった。組織学的に 4 週では非投与群で骨と材料との間に間隙を認めたが、EP4 アゴニスト投与群では骨との結合が認められ、非投与群では認めなかった新生骨のリモデリングが EP4 アゴニスト投与群では 16 週で認められた。以上のことから EP4 アゴニストを投与することで材料表面の骨形成が促進され早期に強固な結合が得られることが見出された。 以上の研究は PGE2 受容体アゴニストが生体材料の骨結合能に与える影響の解明に貢献し、生体材料を用いた整形外科的治療の発展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 22 年 2 月 8 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。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			