

氏 名	は せ がわ しん 長 谷 川 新
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2965 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 月 23 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	<i>In vivo</i> evaluation of a porous hydroxyapatite/ poly-DL-lactide composite for use as a bone substitute (ハイドロキシアパタイト・ポリ乳酸複合多孔質体の骨補填材としての有用性の検討)
論文調査委員	(主 査) 教 授 開 祐 司 教 授 戸 口 田 淳 也 教 授 別 所 和 久

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】整形外科領域において現在までに様々な生体材料が開発、利用されている。将来抜釘の必要のない骨接合材料の必要性から、polymerやco-polymerを利用した吸収性のscrewやpin, plateなどが開発され、臨床的に良好な成績をおさめている。それらに機械的特性を付与するため様々な工夫が施され、ハイドロキシアパタイト(HA)をはじめとするリン酸化合物との複合体が開発された。重量比30対70の非焼結性HAとポリ乳酸からなる骨接合材料は良好な臨床成績を示し、また良好な生体吸収性が認められている。手術や外傷、腫瘍、感染などによる骨欠損に対し、現在標準的な治療法として自家骨移植や他家骨移植が行われている。今回、生体親和性に優れ、良好な骨伝導性、生体吸収性が期待される骨補填材として同素材を使用した多孔質複合体を開発、代用骨としての有用性をウサギモデルを用いて検討した。

【方法】HA/PDLLAは非焼結性のHAとポリ乳酸の多孔質複合体で、組成比はHA70%、ポリ乳酸30%で気孔率は70%となっている。孔径は40~480 μm 、平均170 μm の連続気孔であり連通孔平均孔径は62 μm であった。圧縮強度は4.1MPaであったが、急激な圧潰は示さず、特徴として崩れることなくハサミやメスにて容易に整形が可能である。この多孔質複合体の骨内での免疫組織学的反応、骨伝導性、試料の吸収形態を検討するため、日本白色家兎の大腿骨顆間窩に骨軸と平行方向に直径6ミリの骨孔をあけ、直径6ミリ長さ15ミリの円柱体を挿入した。埋入後6、12、26週で試料採取し、試料の物性変化、組織形態学的検討を行った。

【結果】採取した試料は経時的な分子量の減少を示した。ウサギ大腿骨顆部の軟線X線像において12週では新生骨形成の増加のためと考えられるレントゲン透過性の減少が認められたが、26週ではレントゲン透過性の増加が認められた。骨内埋入試料の脱灰H-E染色標本では6週、12週と明らかな炎症反応は認められず、試料孔内の新生骨形成の増加が認められた。26週では形成骨のリモデリング、骨髄組織形成が認められた。新生骨量の経時変化では、26週まで経時的な新生骨形成の増加を認めたが、対照となる同気孔率の焼結性porous HAとの間に有意差は認められなかった。試料の残余量は経時的に減少し、試料吸収が認められない対照試料と比較して有意に減少していた。

【考察】理想的な代用骨は、生体親和性を有し、骨形成過程に見合った吸収形態をとるものであることが望ましく、その為には多孔質体で、高い気孔率を有するもの、孔径は100~500 μm を有するものであること、その孔は連通性を示し、移植部位に応じた機械的、生理的特性を有するものであることがあげられ、HA/PDLLAは以上の条件を満たしていると考えられる。臨床使用されている対照試料と同等の骨伝導性を示し、また使用した非焼結性HAは従来の焼結性HAに比較して結晶性が低いため、試料の生体内での吸収性が向上したのと考えられる。新生骨量は経時的な増加を示したが、試料吸収とともに形成骨は経時的にリモデリングされ、正常骨梁と骨髄組織からなる海綿骨構造へと置換されることが予想される。

【結論】HA/PDLLAは良好な骨伝導性、生体吸収性を示し、代用骨として有用であると考えられた。HA/PDLLAは特徴として機械的特性からハサミやメスにて整形が容易であるため、骨欠損部位に応じた補填が可能であること、また骨内埋入において全吸収される骨補填材として有用であると考えられる。

論文内容の要旨

骨欠損に対し、現在標準的な治療法として自家および他家骨移植が行われている。今回、生体親和性に優れ、良好な骨伝導性、生体吸収性が期待される骨補填材としてハイドロキシアパタイト（HA）とポリ乳酸（PDLLA）からなる多孔質複合体（HA/PDLLA）を開発し、その有用性をウサギモデルを用いて検討した。

HA/PDLLA は非焼結性 HA（70%）と PDLLA（30%）の多孔質複合体で、気孔率は70%、平均孔径 $170\mu\text{m}$ の連続気孔である。その圧縮強度より、崩れることなくその場で容易に整形が可能である特徴をもつ。HA/PDLLA の免疫組織学的反応、骨伝導性、吸収形態を検討するため、日本白色家兎骨内に試料埋入し、経時的に物性変化、組織形態学的検討を行った。

試料は経時的な分子量減少、レントゲン透過性の増加を示した。組織学的に明らかな炎症反応は認められず、試料内の経時的な新生骨形成増加を認めた。また試料残余量は有意な経時的減少を示した。

HA/PDLLA は骨補填材に要求される条件（多孔質体、高気孔率、孔径、孔連通性、機械的、生理的特性）を満たし、良好な骨伝導性と生体吸収性を認め、骨置換材料や tissue engineering の scaffold として優れた材料と判断される。

以上の研究は、多孔質複合体の優れた生体親和性、骨伝導性、経時的な生体吸収性を明らかにし、新たな生体材料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18年2月8日実施の論文内容とそれに関する試問を受け、合格と認められたものである。