

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	田 中 耕 次 郎
論文題目	A bioactive and bioresorbable porous cubic composite scaffold loaded with bone marrow aspirate: A potential alternative to autogenous bone grafting （骨髄穿刺液を付加した生体活性能と生体吸収性を有する多孔体複合体：自家骨移植の代替物としての可能性）		
(論文内容の要旨)			
脊椎固定術では固定椎間の骨癒合を得るために骨移植が必要であり、自家骨が主に用いられている。自家骨移植には採骨部の合併症や採骨量の限界があるため、それに代わる人工骨が研究、開発されている。しかし、脊椎固定術の骨癒合を得るためには、人工骨単独の使用では限界があり、人工骨に骨形成因子を付与する必要がある。骨形成蛋白（BMP）や培養細胞を人工骨に付与する方法は、優れた骨癒合を認める方法であるが臨床応用にはまだ制限がある。一方で、骨形成因子として骨髄穿刺液（BMA）を用いる方法は採取部の合併症が少なく、すでに臨床へ制限なく応用されている方法である。しかし、BMAに含まれる骨前駆細胞は少ないため、効果的にBMAの骨形成能を活用できる担体としての機能を併せ持った人工骨が望まれている。非焼結性ハイドロキシアパタイト（HA）とポリDL乳酸（PLA）の多孔体複合体（HA/PLA）は良好な骨伝導能、骨誘導能、生体吸収性を有し、培養骨髄細胞の担体としての有用性が報告されている。本研究ではBMAを付加したHA/PDAの脊椎固定術における移植骨としての可能性について検討した。 方法：実験には日本白色家兎を用い、BMAの採取は大腿骨より行い、HA/PLAとシリンジ内に混入後、陰圧をかけることで多孔体内部まで浸漬させた。実験①異所性骨形成能評価：HA/PLA(φ6mm×15mm)にBMAを浸漬し、筋肉内に埋入させ4、8、12週後に摘出し、組織学的に評価した。実験②脊椎固定術（PLF）モデル実験：すでに確立された方法である家兎PLFモデルを用いて移植骨としての評価を行った。自家腸骨（自家骨群）、板状HA/PLA(5×10×15mm)のみ（板状(-)群）、顆粒状HA/PLA+BMA（顆粒状(+)群）、板状HA/PLA(5×10×15mm)+BMA（板状(+)群）の4群を使用してPLFを行い、12週後の骨癒合状態を徒手評価、μCT、力学試験、組織評価を用いて比較した。 結果：HA/PLAにBMAを付加することで4週より筋肉内で多孔体孔内に骨形成を認め、その骨量は12週まで増加していた。一方、BMAを付加しなかったものには骨形成は認めなかった。PLFモデル実験における骨癒合率は、自家骨群 7/12、板状(-)群 2/12、顆粒(+)群 8/12、板状(+)群 11/12であった。また、板状(+)群での移植部の強度は板状(-)群と自家骨群のものより優位に高かった。μCTと組織による評価では、BMAを付加した群では固定椎の横突起間を架橋する新生骨が材料の周囲と多孔体内に認められた。 考察：従来、BMAを人工骨に付与して移植骨として使用する方法は、家兎脊椎固定術モデルでは十分な骨癒合を得られにくいことが報告されている。本方法により骨癒合を得るためにはより多くの骨髄細胞を材料内に導入し、生体内で増殖させ、骨細胞へ分化させる必要がある。本実験では家兎大腿骨からBMAを採取し、陰圧をかけてより多くの骨髄細胞を材料内に導入させることで優れた骨癒合率を得ることが可能になった。使用した人工骨（HA/PLA）の多孔構造、表面構造、物性は多くの細胞を含有させ、移植床に維持させるとともに骨前駆細胞の増殖、骨細胞への分化に好影響を及ぼしたと考えられた。顆粒状や板状といった材料の形状も細胞の足場としての3次元構造を保持するという意味で骨形成に影響を与えていると考えられた。以上の結果から本方法はBMAの採取法や材料への導入方法などを工夫し、適切な人工材料と組み合わせることで、優れた自家骨移植代替法になりうることを示唆された。			

（論文審査の結果の要旨）			
脊椎固定術では骨移植が必要であり、自家骨移植が行われているが採骨に伴う合併症や採骨量の限界などの問題がある。人工骨に骨髄穿刺液（BMA）を付加し移植骨として用いる方法は合併症の少ない優れた方法であるが、骨形成能に限界があり、脊椎固定術では十分な骨癒合を得られにくいことが分かっている。非焼結性ハイドロキシアパタイト（HA）とポリ DL 乳酸（PLA）の多孔体複合体（HA/PLA）は良好な骨伝導能、骨誘導能、生体吸収性を有し、培養骨髄細胞の担体としての有用性が報告されている。本研究ではBMAを付加したHA/PDAの脊椎固定術における移植骨としての有用性について検討した。			
BMAは大腿骨より採取し、陰圧をかけてHA/PLAに浸漬させて用いた。家兎筋肉内に埋入させた多孔体内に形成される骨量を計測すると、BMAを付加したHA/PLAは埋入後4週より骨形成を認め、その骨量は埋入後12週まで増加し、良好な異所性骨形成能が示された。家兎PLFモデルを用いた移植骨としての評価では、板状のHA/PLAにBMAを付加したものは自家腸骨移植よりも高い骨癒合率を認め、家兎PLFにおける移植骨としての有用性が示唆された。以上の研究は優れた人工材料をBMAの担体として使用すれば、自家骨を超える移植骨となりうることを明らかにしたものであり、今後の脊椎外科および整形外科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18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			