

京都大学	博士（医学）	氏 名	黒田 隆
論文題目	Treatment of experimental osteonecrosis of the hip in adult rabbits with a single local injection of recombinant human FGF-2 microspheres (大腿骨頭壊死症家兎動物モデルに対するヒト遺伝子組み換え FGF-2 マイクロスフィア単回注入療法)		
(論文内容の要旨)			
【目的】大腿骨頭壊死症(ONFH)は、骨頭に阻血性、無腐性の壊死をきたし二次性の関節症(OA)に至る疾患である。ステロイド性が半数を占めるものの病因は解明されておらず、国内においては厚生労働省特定疾患となっている。これまで様々な治療法が行われてはきたものの、最終的には人工股関節全置換術に頼らざるを得なかった。近年、自家骨骨髓移植など骨頭温存を目的とした早期治療法が登場してきており注目をあびている。今後は、簡便で医療現場でも扱いやすい growth factor 治療にも期待がかかっている。しかしながら、ONFH には、これまで確立された動物モデルがなく、この分野での研究は進んでこなかった。今回、我々はまず、家兎で ONFH 動物モデルを作成し、モデルの妥当性を評価した後、ヒト遺伝子組み換え FGF-2 含浸ゼラチンハイドロゲルマイクロスフィアを用いた ONFH の新しい治療法の効果を調べた。 【方法】実験動物には骨端線の閉鎖した週齢 30 週以上の雄性日本白色家兎を用いた。ONFH モデルの作成には大腿骨頭への主要血管である内外回旋動脈の阻血を目的とした大腿骨頸部及び関節包の電気凝固とメチルプレドニゾロン 40mg/kg の臀部筋注とを行った。モデル群は ONFH 作成後未処置のまま 4,8,12,24 週後(n=5)に犠牲死とした。治療群は PBS100 μg ゼラチンハイドロゲルマイクロスフィア(control 群)とヒト遺伝子組み換え FGF-2 100 μg 含浸ゼラチンハイドロゲルマイクロスフィア(rhFGF 群)の 2 群で、ONFH 作成処置後 8 週の時点で、直視下に骨頭頸部より骨頭中心に向けて ϕ1mm 深さ 5mm でドリリングを行い、ドリル部位にそれぞれ単回注入した。治療群は ONFH 作成処置後 24 週(n=5)に犠牲死とした。これらから摘出した骨頭の形状変形(roundness index)、骨頭表面の OA 面積、μ-CT での軟骨下骨の連続性と治療群ではドリリング部位および周囲での骨再生率の計測、MRI での画像評価、Arlet と Ficat の ONFH ステージ分類と Mankin score を用いた OA の病理組織評価を行った。 【結果】モデル群では ONFH 作成処置後 4 週の MRI で ONFH に特徴的な band 像が描出され、病理組織も 3 層構造(健常層、反応層、壊死層)を有した。その後、骨頭圧潰に続いて徐々に OA 変化が加わり、24 週では全例二次性 OA に至り、ONFH の病理組織学的なステージを進んでいた。治療群は rhFGF 群では骨頭圧潰がなく、control 群と比較して肉眼的、画像的に優位に変形が少なかった。また、rhFGF 群の骨頭内ドリリング部位および周囲での骨再生率は control 群と比べ優位に高かった。MRI では rhFGF 群では骨頭は健常像、control 群では壊死像を呈し、病理組織では rhFGF 群が control 群と比べて、ONFH のステージ進行が遅く、OA の重症度も優位に低かった。 【考察】rhFGF-2 含浸ゼラチンハイドロゲルマイクロスフィア単回注入により壊死骨頭内では骨再生が促され、骨頭の圧潰が回避されうるメカニカルサポートとなり、二次性 OA 変化、ONFH のステージ進行が抑えられたものと推測される。骨頭を温存できる治療効果が期待でき、かつ低侵襲な本法は、今後 ONFH に対する有用な早期治療法になりうると考える。 【結論】rhFGF-2 の壊死骨頭内への単回投与は、骨頭内での骨再生を促し、骨頭圧潰を防ぎ二次性 OA の進行を抑制した。			

(論文審査の結果の要旨)			
大腿骨頭壊死症(ONFH)は、骨頭に阻血性、無腐性の壊死をきたし二次性の関節症(OA)に至る難病である。近年、骨頭温存を目的とした早期治療法が登場し、より簡便な growth factor 治療にも期待がかかっている。今回、家兎 ONFH 動物モデルを作成し、壊死骨頭内にヒト遺伝子組み換え FGF-2 含浸ゼラチンハイドロゲルマイクロスフィアを単回注入する新しい治療法(rhFGF 治療群)を対照群と比較した。 骨頭への主要血管の阻血とステロイド投与により作成した ONFH モデルは MRI で特徴的な band 像が描出され、3 層構造（健常、反応、壊死層）を有し、骨頭圧潰に続き二次性 OA に至った。ONFH 作成処置後 8 週で投与した rhFGF 治療群は対照群と比較して肉眼的、画像的に優位に変形が少なく、骨頭内の骨再生率も高かった。病理組織では rhFGF 群が対照群と比べて、ONFH のステージ進行が遅く、OA の重症度も低かった。 rhFGF-2 単回注入により壊死骨頭内で骨再生が促され、骨頭の圧潰が回避されうるメカニカルサポートとなり、二次性 OA 変化、ONFH の進行が抑えられたものと推測される。 骨頭を温存できる治療効果が期待でき、かつ低侵襲な本法は今後 ONFH に対する有用な早期治療法になりうると考える。 以上の研究は今後的大腿骨頭壊死症の動物モデルや治療法の研究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 23 年 2 月 15 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			