

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 本阿彌 宗紀

外傷や骨腫瘍等により生じた長管骨巨大骨欠損の再建治療は極めて困難であり、より簡便でかつ早期の機能回復と骨再生が得られる新たな治療法が求められている。一般に骨再生には、自家骨、他家骨、あるいは人工骨が用いられ、それらに加えて早期の骨形成を促す増殖因子、血管新生を促す因子が必須である。さらには、骨欠損部に対する安定した固定もまたきわめて重要な要因である。

人工骨としては従来からセラミック系のハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム (TCP) などが用いられてきた。著者らのグループは、 α TCP 製のテトラポッド型顆粒状人工骨 (TB) を開発し、これが力学的強度、血管／骨組織形成に必要な顆粒間の間隙 (連通孔) 等といった観点からきわめて有力な人工骨材料であることを示した。

一方、小山らによって開発されたイオン・コンプレックスゲル(IC gel)は血管侵入の足場となるだけでなく、血管誘導能を持っており、また塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) を結合させること(bFGF-IC gel)によりさらに強力な血管新生誘導能が期待される。

そこで本研究では、これらの組み合わせ、さらには新たに開発されたテララーメイドチタンプレートとも組み合わせ、荷重部における巨大骨欠損に対する新たな治療法の開発を試みた。

第1章では、ウサギ大腿骨骨幹部に 10mm の欠損を作成し、血管の侵入を阻害することがきわめて少ないと考えられるポリプロピレンメッシュ (PMC) を筒状に形成したケージ内に TB 等を入れ、ステンレスプレート固定下で TB 単独ならびに bFGF、IC gel あるいは両者の結合物質の骨再生能を評価した。実験群は、PMC のみ(対照群)、TB のみ、TB と bFGF、TB と IC gel、TB と bFGF-IC gel の各群とした。ウサギはこれらの移植 2、4 週後に安楽死し、 μ CT による画像評価ならびに組織学的評価を行い、各群における新生骨量や血管数を評価した。その結果、TB に bFGF-IC gel を加えた群では他のいずれの群よりも新生骨量が有意に多く、単位面積あたりの血管数も有意に多かった。このことから、TB と bFGF-Ic gel の組み合わせは非常に高い骨形成能を示すことが認められた。しかし、ウサギでは、対照群においてもかなりの骨形成が見られたことから、将来のイヌや人への応用を考える場合、必ずしも適切な実験動物とはいえなかった。

第2章では、イヌを用いて 20mm の橈骨骨幹部欠損を作成し、同様にステンレスプレート固定するとともに、PMC のみ (対照群)、TB と bFGF、TB と bFGF-IC gel の 3 群を設定し、移植を行った。移植 4 週後に安楽死し、移植部の非脱灰骨標本を作成し、新生骨量や血管数を計測すると同時に、骨標識を行って骨代謝回転の指標を評価した。その結果、新生骨の伸長距離、骨量、ならびに血管数はいずれも他の 2 群に比して有意に高く、犬においても bFGF-IC gel の

効果が認められた。さらに、層板状骨量、石灰化速度といった骨代謝回転指標は 3 群間で有意差がないことから、この骨形成能は血管新生に伴う骨形成によってもたらされたことが示された。

これらの治療法を実際の臨床例に応用する場合、欠損部の安定化が必須である。そのためには、欠損部に合わせた確実な固定法の開発が望まれていた。著者らのグループは、各欠損部の形状に一致する、チタン粉末の積層造形によって作製するテーラーメイドのメッシュ体型プレート (tTMCP) を開発した。そこで、第 3 章では、成犬に同様の 20mm の橈骨骨幹部欠損を作製し、同部位の CT 像から個体ごとに造形した tTMCP 内に TB あるいは TB と bFGF-IC gel を入れ、固定した。術後 4、8、24 週目にこれらのイヌを安楽死し、臨床的評価、画像評価、剖検時の肉眼評価、および非脱灰骨標本を用い第 2 章と同様の形態学的評価を行った。

その結果、臨床的には術後 3 日目にすべてのイヌは患肢への負重を開始し、10 日目には跛行が消失した。X 線学的にはケージ内部の骨形成に関する評価はできなかった。剖検時の肉眼所見では、bFGF-IC gel 群において明らかにケージへの周囲組織からの血管侵入量が多かった。新生骨伸長距離は bFGF-IC gel 群で 4 週、24 週でいずれの他群より長く、24 週では、3 頭中 2 頭で欠損部の骨癒合が認められた。新生骨量は 4 週のみ有意に多かったが、他の週では群間に有意差はなかった。さらに、単位面積あたりの血管数は bFGF-IC gel 群でいずれの週でも有意に多かった。しかし、骨代謝回転の指標はいずれの群のいずれの週においても有意差はなく、bFGF-IC gel により血管新生が増大し、それに伴って骨新生が増加したものと推測された。また、TB は血管新生にとって好ましい足場を提供したものと推察された。

以上要するに、本研究は、荷重部における巨大な骨欠損に対する新たな治療法を開発したものであり、学術上、臨床上その貢献するところは少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士 (獣医学) の学位論文として価値あるものと認めた。