

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 劉 以立

腫瘍摘出などに伴う巨大な骨欠損に対しては、骨移植が必須の治療法である。従来、これらの症例に対し、自家骨あるいは同種骨の移植が用いられてきたが、自家骨移植には得られる骨量の制約、骨採取のための手術の必要性などの問題がある。また同種骨については、日本にそれを供給するシステムがないこと、あるいは拒絶反応の可能性や感染の伝播というリスクも存在する。

このような背景をもとに、多くのセラミック系人工骨が開発されてきた。これらの中で骨組織に類似するハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム (TCP) などが広く用いられてきた。TCP には α 型と β 型の二つのタイプがあり、何れも徐々に体内で自家骨に置換される。既に β TCP は市販されており、その有用性も確認されている。一方、リン酸オクタカルシウム (OCP) が注目されており、その強度ならびに骨誘導能は TCP より高いといわれている。

著者らのグループは、 α TCP と OCP (表層部分) から成る約 1 mm のテトラポッド型の顆粒状人工骨 (TB) を開発した。これは市販の β TCP 顆粒に比較して強度が高く、かつ顆粒同士を噛み合わせたときにできる顆粒間の連通路が、血管新生に好ましい足場を提供する、という仮説で設計されたものである。

本研究の目的は、TB の骨形成能ならびに力学的特性に関する有用性を、市販されている β TCP 顆粒を対照として、動物モデルならびに死体を用いて評価することにある。

第 1 章では、ウサギの大腿骨遠位骨顆部に円筒形欠損 (直径 5mm、深さ 8mm) を作成し、TB ならびに β TCP 顆粒を移植し、非移植群を対照としてその骨形成能と臨床的有用性を検討した。ウサギは移植後 4、13、26 週後に安楽死し、 μ CT および組織学的に評価した。その結果、13 および 26 週において、欠損部に対する新生骨面積は TB 群で有意に多く、欠損部全体に新骨組織が認められた。 β TCP 顆粒は移植後早期に吸収され始め、13、26 週ではほとんど完全に吸収されていた。そのため、欠損部の表面はくぼんでおり、欠損部の骨脆弱性が確認された。また、26 週という長期にわたり、TB に関する副作用は認められなかった。

第 2 章では、成犬死体の大腿骨遠位骨顆に直径 10mm の貫通欠損を作成し、TB および β TCP 顆粒を移植したときの力学的強度を測定した。まず移植部を含む骨ブロック (14x14x8mm) に対し、垂直荷重をかけたときの最大圧縮荷重と弾性率を測定した。最大圧縮荷重について、TB 群は欠損のない intact 骨の約半分の強度を有しており、大きな荷重にも耐えうるのではないかと考えられた。またこの値は、有意に β TCP 群より高い値であり、弾性率も同様に有意に高値を示した。次に、大腿骨そのものを固定し、欠損部にバー

を刺入して測定する欠損刺入試験を行った。その結果、荷重—変位線図でも TB 群が β TCP 群より有意に高く、かつ欠損部そのものの圧縮強度も有意に高いことが示された。以上から、TB の力学的強度は β TCP よりも強く、大きな骨欠損部に移植した場合でも、より高い荷重にも耐え得ることが示された。

第 3 章では、ビーグル成犬を用い、同様の骨欠損を作成してこれらの人工骨を移植し、その有用性を評価した。まず臨床経過を画像診断により評価するとともに、8 週後に安楽死した後、組織学的な骨形成評価ならびに力学的強度を測定した。

その結果、TB 群では顆粒は安定して欠損部に存在したが、 β TCP 群では、顆粒の吸収に伴って、欠損部中央の骨密度は低下した。この群の安楽死後の肉眼所見では、欠損部の表面は陥没しており、早期の β TCP 吸収に伴う力学的強度の低下が示唆された。移植 8 週後の力学的評価では、TB 群の圧縮強度は intact 骨の約 80% の強度を有していたのに対し、 β TCP 群では、有意に低値を示した。

移植 8 週目の組織では、新生骨量は両群に有意差はなかったものの、新生骨の分布が大きく異なっており、TB 群では欠損部に広く分布しているのに対し、 β TCP 群では、欠損部の周囲に分布していた。このことは、早期に吸収された β TCP 顆粒のため、欠損部中央に血管新生が進展せず、そのために中央部の骨形成が不十分であったものと推察された。一方、TB 群では顆粒間の連通孔内に血管新生が生じ、それに伴って骨形成が進展したものと考えられた。また、連通孔に形成された骨組織も、欠損部の強度維持に役立っているものと推察された。

以上要するに、本研究は新たに開発されたテトラポッド型顆粒状人工骨の巨大骨欠損修復時における骨形成能ならびに力学的有用性を示したものであり、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。