



Title	rhBMP-2-loaded hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate microsphere/hydrogel composite promotes bone regeneration in a novel rat femoral nonunion model
Author(s)	北原, 貴之
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101827
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	北原 貴之
論文題名 Title	rhBMP-2-loaded hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate microsphere/hydrogel composite promotes bone regeneration in a novel rat femoral nonunion model (ラット新規大腿骨偽関節モデルにおけるrhBMP-2担持ハイドロキシアパタイト/ β -リン酸三カルシウムマイクロスフィア/ハイドロゲル複合材料の骨再生促進効果)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕 骨折治療後の偽関節は、患者のQOL低下や経済的負担の増大をもたらす重要な臨床的課題である。Bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) の出現は骨再生における有望なアプローチとして注目されているが、コラーゲンスポンジ (CS) などの既存の薬物送達システムによるBMP-2の急速な放出は、局所での炎症反応を惹起し、副作用の原因となっている。本研究では、BMP-2の持続放出を目的として新たに開発されたバイオマテリアルであるNOVOSIS putty (NP：ハイドロキシアパタイト顆粒 (HA) / β -リン酸三カルシウム (β -TCP)/ハイドロゲル複合体) について、ラット長管骨偽関節モデルにおけるBMP-2キャリアとしての有効性を評価することを目的とした。	
〔方法(Methods)〕 Sprague Dawleyラットの大腿骨骨折部に2mmのシリコンディスクを挿入し、Kワイヤーによる髓内固定を行い、2mmの骨欠損を伴う偽関節モデルを作製した。3週間後の再手術時に、髓内固定材の抜去、プレートによる内固定、シリコンディスクの除去、および偽関節部の新鮮化を行った。新鮮化した骨欠損部に、以下の3種類の治療材料を移植した：同種腸骨80mg (IB群)、10 μ gのBMP-2含有CS (CS群)、10 μ gのBMP-2含有NP (NP群)。術後評価として、in vivo μ CTによる週1回の骨癒合評価を6週間実施した。術後6週で安楽死を行い、摘出した大腿骨に対してX線評価、ex vivo μ CTによる骨癒合評価および骨形態計測解析、さらに組織学的解析を実施した。	
〔成績(Results)〕 移植後6週目において、NP群の骨癒合率は76.5%であり、CS群の35.3% ($p < 0.05$, vs NP群) およびIB群の6.3% ($p < 0.01$, vs NP群) と比較して有意に高値であった。X線評価スコアにおいても、NP群 (4.24 ± 1.99) はCS群 (2.35 ± 2.74) およびIB群 (0.88 ± 1.41) と比較して有意に高値であった ($p < 0.05$)。また、骨密度 (BMD) および骨量/組織量比 (BV/TV) においても、NP群はCS群と比較して有意に高値であった (BMD : $p < 0.01$, BV/TV : $p < 0.05$)。組織学的解析により、IB群では骨欠損部が主に線維組織で満たされていたのに対し、CS群では薄い皮質骨による架橋形成は認められたものの、内部は脂肪髄が多く、海綿骨構造に乏しいことが確認された。一方、NP群では豊富な海綿骨構造を伴う新生骨で満たされ、一部のHA顆粒と β -TCPは新生骨に取り込まれた状態で残存していた。新生骨面積の定量的評価においても、NP群での新生骨形成量 (56.2%) はCS群 (40.7%) と比較して有意に多かった ($p < 0.05$)。	
〔総括(Conclusion)〕 本研究により、NPがBMP-2キャリアとして極めて有効であり、偽関節の治療における骨癒合率および新生骨形成を著しく改善することが確認された。ハイドロゲル成分からのBMP-2の持続放出により、炎症反応が抑制され、骨再生が促進された。また、HAと β -TCPの二相性担体が骨形成の足場として機能し、特にHAの低分解性による長期的な構造維持が、偽関節という骨形成困難な環境下での骨再生に有利に働いたと考えられた。以上より、NPは従来のコラーゲンベースのBMP-2デリバリーシステムに代わる有望な選択肢となり得ることが示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 北原 貴之			
論文審査担当者	(職) 氏 名		
	主 査	大阪大学教授	岡田 誠司 署名
	副 査	大阪大学教授	妻木 乾行 署名
	副 査	大阪大学特任教授	田中 啓之 署名

論文審査の結果の要旨

本研究は、骨折後の偽関節治療における新規バイオマテリアルNOVOSIS putty (NP) の有効性を検討したものである。NPは、ハイドロキシアパタイト/ β -リン酸三カルシウムのマイクロスフィアとハイドロゲルからなる複合材料であり、bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) の徐放性担体として開発された。ラット大腿骨偽関節モデルを用いた検討により、BMP-2含有NPは従来のコラーゲンスポンジと比較して有意に高い骨癒合率 (76.5%) を示し、骨密度や骨量においても優れた成績を示した。組織学的解析では、豊富な海綿骨構造を伴う良好な骨再生が確認された。本研究は、NPがBMP-2の新規キャリアとして極めて有効であることを実証し、偽関節治療における新たな治療選択肢を提示した意義深い研究である。これらの研究成果は、整形外科領域における骨再生医療の発展に大きく貢献するものであり、博士 (医学) の学位授与に値すると考えられる。