



Title	Evaluation of Polylactic Acid Homopolymers as Carriers for Bone Morphogenetic Protein
Author(s)	宮本, 紳平
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38008
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	宮 本 紳 平
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 0 2 1 1 号
学位授与年月日	平成 4 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科 外科系専攻
学位論文名	Evaluation of Polylactic Acid Homopolymers as Carriers for Bone Morphogenetic Protein (骨形成因子の担体としてのポリ乳酸の評価)
論文審査委員	(主査) 教 授 小野 啓郎 (副査) 教 授 平野 俊夫 教 授 谷口 直之

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

脱灰した骨基質を同種動物の筋肉内に埋植すると、数週後に、その部位に新たな骨組織が形成される。この現象（骨誘導）の原因となる生理活性物質が骨形成因子（Bone Morphogenetic Protein ; BMP）である。BMP は、未分化の間葉系細胞を骨芽細胞へと分化させる作用をもち、将来、骨移植に代わるものとして臨床応用が期待されている。しかし、精製または合成された BMP は水溶性であり、BMP 単独の埋植では、生体内で急速に拡散するために有効な骨誘導は生じない。骨移植材として臨床応用する場合には、BMP の骨誘導能を有効に発揮させるための担体（あるいは delivery system）と組み合わせて使用する必要がある。BMP の担体は、組織適合性があり、組織により吸収されて新生骨に置換されることが要求される。そこで、吸収性縫合糸などに臨床的に使用されているポリ乳酸に着目し、BMP の担体としてポリ乳酸が有効であるか評価した。ポリ乳酸の生体適合性および被吸収性はその分子量に依存するため、種々の分子量のポリ乳酸を用いて検討した。

(方 法)

ポリ乳酸は、分子量105000, 21000, 3300, 650, 160の poly-D, L-lactic acid (PLA) を用いた（それぞれ、PLA 105000, PLA21000, PLA3300, PLA650, PLA160と略す）。BMP は、マウス骨肉腫より抽出し、部分精製したものを用いた。各 PLA100mg に BMP 4 mg を複合し、5 週令雄 ICR マウスの背部筋膜下に埋植した。実験動物は各群16匹とし、埋植後 1 週および 3 週で各 8 匹を屠殺し、埋植片を回収した。軟 X 線像およびヘマトキシリン-エオジン染色、トルイジン-ブルー染色による組織学的観察により、骨・軟骨新生および組織反応を評価した。回収した埋植片のカルシウム含有量を測定すること

により、新生骨量を定量化した。なお、対照として、BMP と複合していない各 PLA 単独100mgを同様に埋植後、回収し、評価した。

(成 績)

(1) 埋植後 1 週

PLA105000/BMP, PLA21000/BMP, PLA3300/BMP 複合体および PLA105000, PLA21000, PLA3300 単独の埋植片は、吸収されずに肉芽組織に包まれており、骨・軟骨新生は認められなかった。PLA650/BMP 複合体は、周辺から吸収され、新生した軟骨組織に置換されていた。PLA650 単独の埋植片は、周辺から吸収されて薄い線維性被膜に覆われており、炎症反応は認められなかった。PLA160/BMP 複合体および PLA160 単独の埋植片は、吸収されて消失しており、その部位には強い炎症反応と組織の壊死を認めた。

(2) 埋植後 3 週

PLA105000/BMP, PLA21000/BMP 複合体および PLA105000, PLA21000 単独の埋植片は、ほとんど吸収されずに炎症性細胞と異物巨細胞が侵入しており、骨新生は認められなかった。PLA3300/BMP 複合体および PLA 3300 単独の埋植片は、一部吸収されて炎症性細胞が侵入していた。PLA 3300/BMP 複合体には、ごく一部に骨新生を認めた。PLA650/BMP 複合体は、すべて吸収されて骨髄を伴う新生骨を誘導し、これに置換されていた。軟 X 線像でも骨梁構造を認めた。PLA 650 単独の埋植片は、吸収されて消失しており、炎症反応は認めなかった。PLA160/BMP 複合体および PLA160 単独の埋植片も吸収されて消失しており、その部位に組織の壊死を認めた。

新生骨内のカルシウム含量は、PLA650/BMP, PLA3300/BMP 複合体でそれぞれ 2.19 ± 0.47 , $0.20 \pm 0.07\text{mg}$ であり、両群間に有為な差を認めた。その他の群では、回収片のカルシウム含量は感度以下であった。

(総 括)

ポリ乳酸を BMP の担体として使用した場合、その成績は、ポリ乳酸の分子量により異なることが明らかとなった。高分子量 (105000, 21000 および 3300) のポリ乳酸は、吸収が遅すぎるためにほとんど BMP を放出せず、さらに異物反応を惹起して BMP による骨誘導を阻害した。低分子量 (160) のポリ乳酸は、吸収が速すぎるために BMP を徐放化できず、さらにその強酸性により骨誘導反応を阻害した。分子量 650 のポリ乳酸は、その吸収速度と骨誘導反応の速さがほぼ一致しているために BMP を有効に徐放し、さらに骨誘導の障害となる炎症反応や異物反応を惹起しなかった。すなわち、PLA650 は BMP の担体として適しており、PLA650/BMP 複合体は、再現性よく新生骨を誘導した。したがって、骨折治癒、人工関節の設置、腫瘍切除後の骨欠損、脊椎固定などの様々な整形外科における臨床的問題に対して、PLA 650/BMP 複合体は、骨移植に代わる生体材料として応用可能であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

骨形成因子 (BMP) は、骨芽細胞の分化誘導因子であり、近年、recombinant human BMP が合成されたが、いまだ臨床応用には至っていない。骨修復・骨再建の目的で BMP を臨床応用する場合には、埋植した局所で BMP を徐放し、かつ、骨誘導現象を阻害しない担体が必要となる。本論文は、ポリ乳酸が BMP の担体として適していることを示し、また、BMP の担体としてのポリ乳酸の成績は、その分子量により異なることを明らかにしたものである。これは、BMP の担体に関する新しい重要な知見であり、BMP の臨床応用への道を開くものである。すなわち、臨床的に問題となっている骨修復・骨再建に際して、骨移植に頼ることなく、骨芽細胞の分化誘導因子である BMP を応用することを可能にするものであり、博士 (医学) の学位論文としての価値を有すると認められた。