



Title	培養軟骨-多孔質リン酸カルシウム接合システムを用いた新しい人工関節軟骨モデルの研究
Author(s)	青木, 慎介
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/44917
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	あおき しんすけ 青 木 慎 介
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 1 8 6 8 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 16 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 工学研究科知能・機能創成工学専攻
学 位 論 文 名	培養軟骨・多孔質リン酸カルシウム接合システムを用いた新しい人工関節軟骨モデルの研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 菅 沼 克 昭 (副査) 教 授 高 橋 純 造 教 授 新 原 皓 一 助 教 授 安 田 秀 幸

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、これまであった培養軟骨の問題である培養軟骨と生体骨との接着を改善するために、多孔質リン酸カルシウムに培養軟骨を接合した新しい人工関節軟骨モデルの考案および作製することを目的として、以下に示す 7 章から構成された。

第 1 章では、本論文の背景、目的および論文の構成を述べた。

第 2 章では、培養軟骨・多孔質リン酸カルシウム接合システムを用いた新しい人工関節軟骨モデルに用いるための新しい多孔質リン酸カルシウムの合成方法として、泡セラミックス法と水熱処理法を組み合わせた合成方法を開発した。水熱処理時のイオン濃度と焼結温度をコントロールすることで、人工骨として要求される気孔率 (60%以上)、気孔径 (直径 100 μm 以上)、更に細胞接着に有利な粗い表面を持ち、スキャホールドとして十分に使用可能な様々な組成を持つ多孔質リン酸カルシウムを作製することができた。

第 3 章では、培養軟骨・多孔質リン酸カルシウム接合システムを用いた新しい人工関節軟骨モデルの作製について述べた。コラーゲングル中で軟骨株細胞 ATDC5 細胞を多孔質リン酸三カルシウム (β -TCP) で培養した結果、ATDC5 細胞が成長し、多量のプロテオグリカンを出していた。またその成長に伴って排出された繊維状コラーゲンがサンゴ礁様の粗い表面を持つ多孔質 β -TCP の気孔内部壁に絡み合い、その接着性は向上した。

第 4 章では、細胞増殖因子である骨形成タンパク質-6 (BMP-6) を強固に吸着した多孔質 β -TCP を用いて本システムの改良を行った。その結果、多孔質 β -TCP 表面付近の ATDC5 細胞の石灰化及び類骨化を促進し、生体内の成長板に類似した構造を持つシステムを作製することができた。

第 5 章では、細胞増殖因子に変わる生理活性を有する低分子有機物の ATDC5 細胞の細胞成長に及ぼす影響について調べた。アミノ酸の一種であるアスパラギン酸をリン酸八カルシウム (OCP) の層間に取り込んだ Asp-OCP 及び表面吸着した Asp- β -TCP を合成し、その細胞培養を行った結果、Asp-OCP 存在下で培養した ATDC5 細胞がもっともプロテオグリカンを出したことから、細胞成長を促進するアスパラギン酸の担持方法として、OCP の層間に取り込むことが有効であることがわかった。

第 6 章では、培養軟骨・多孔質リン酸カルシウム接合システムにおける細胞成長を観察するために光走査型化学顕微鏡を用いた新しい測定方法を検討した。

培養軟骨部分と多孔質 β -TCP部分で0.3~0.4程度のpHの差があることを観察した。このことから、同じ培養軟骨・多孔質リン酸カルシウム接合システム内においても、細胞成長の程度が場所によって異なることがわかった。第7章では、第2章から第6章の研究成果を総括した本論文の結論をまとめた。

論文審査の結果の要旨

本論文は、これまで人工関節軟骨の問題であった、「接着」という点に着目し、それを解決するための新しい人工関節軟骨モデルの考案と作製、そしてその改良を行った。その成果を要約すると次の通りである。

- (1) 泡セラミックス法および水熱処理法を組み合わせた合成方法により、細胞成長に適した新しい多孔質リン酸カルシウムを開発している。また、その組成も水熱処理条件および焼結条件で自在にコントロールできることを見出している。
- (2) 多孔質リン酸カルシウム上で培養軟骨を培養したことにより、細胞成長により培養軟骨・多孔質リン酸カルシウム間の接着性が向上することを見出している。また、このことにより本システムが新しい人工関節軟骨モデルとして有用であることを明らかにしている。
- (3) 細胞増殖因子の一つである BMP-6 を多孔質リン酸カルシウムに強固に吸着させることにより、生体関節軟骨類似の構造を持つシステムへと改良できること明らかにしている。
- (4) 細胞増殖因子に代わる生理活性を有する低分子有機化合物として、アスパラギン酸が有効であり、そのリン酸カルシウムへの担持方法として、「層間への取り込み」が有用であることを明らかにしている。
- (5) 本システムにおける、細胞成長の新しい評価方法としての光走査型化学顕微鏡を用いた観察により、従来法では観察できなかったシステム内における細胞成長の違いを観察できることを明らかにしている。

以上のように、本論文は多孔質リン酸カルシウムと培養軟骨を組み合わせた新しい人工関節軟骨モデルの考案、作製およびその改善を行い、これまで人工関節軟骨の問題点であった「接着」という問題点の克服に貢献した点で意義深い。このことは、今後の人工関節軟骨研究に対して多くの基礎的知見を与えるもので、材料工学並びに生体組織工学の確立に寄与するところが大きい。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。