

| | |
|--------------|---|
| Title | Potentialiation of the activity of bone morphogenetic protein-2 in bone regeneration by a PLA-PEG/hydroxyapatite composite |
| Author(s) | 海渡, 貴司 |
| Citation | 大阪大学, 2006, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/46357 |
| 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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。 |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

| | |
|------------|---|
| 氏名 | かいと貴し 海 渡 貴 司 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (医 学) |
| 学位記番号 | 第 20131 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 18 年 3 月 24 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻 |
| 学位論文名 | Potential of the activity of bone morphogenetic protein-2 in bone regeneration by a PLA-PEG/hydroxyapatite composite (PLA-PEG/hydroxyapatite 複合体は、骨再生における bone morphogenetic protein-2 の活性を促進する) |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 吉川 秀樹 (副査) 教授 大菌 恵一 教授 細川 互 |

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

Bone morphogenetic proteins (BMPs) はその強力な骨誘導能により早期の臨床応用が望まれるサイトカインである。現在までに、様々な担体と組み合わせ異所性骨化あるいは骨欠損モデルで十分な骨新生を誘導することが知られている。しかし未だ広く臨床において使用されていないことにはいくつかの理由が存在する。一つは BMP と組み合わせる担体の問題である。コラーゲン、サンゴ、ハイドロキシアパタイト、合成ポリマーなどが現在までに担体として使用されているが、disease transmission、脆弱性、気孔間連通構造の欠如などの問題を抱えている。もう一つの問題は、動物種による BMP に対する反応性の違いである。マウスと同サイズの骨を誘導するのに、ヒトでは数十から百倍の BMP が必要となる。これらの問題を解決する骨再生の新たなバイオマテリアルの開発を目的とし研究を行った。

[方法ならびに成績]

二つの担体、すなわち初期強度と骨伝導能を併せ持った 3 次元 scaffold と生体内で分解する合成ポリマーを組み合わせた新しいバイオマテリアルを作製した。前者としては完全な連通気孔を有するハイドロキシアパタイト (以下 IP-CHA) を、後者としては BMP の有効な担体として報告されているポリ乳酸・ポリエチレングリコール共重合体 (以下 PLA-PEG) を使用した。インプラントは、直径 4 mm、高さ 15 mm の IP-CHA を 20 mg の PLA-PEG にてコーティングすることで作製した。このインプラントを白色家兎橈骨に作製した 15 mm の骨欠損部に挿入、IP-CHA 単独、IP-CHA+BMP 5 μ g、IP-CHA+BMP 20 μ g の 3 群間での比較検討を行った。PLA-PEG によるコーティング前後での IP-CHA 表面構造を電子顕微鏡にて観察した。コーティング後、5000 倍では IP-CHA 表面の PLA-PEG による均一な被覆を認めたが、100 倍では連通気孔構造は保たれていた。レントゲン像では、IP-CHA 単独群ではインプラントの host bone との骨性癒合を認めず偽関節の状態であった。一方両 BMP 群では、術後 8 週までにインプラント中央部に到達するレントゲン陰影の増強を認めた。組織像はレントゲン像とほぼ一致し、術後 4 週の時点で両 BMP 群では IP-CHA 内部の気孔はほぼ完全に trabecular bone および骨髄様組織にて充填されていた。Host bone との境界部も全例で骨性癒合を認めた。DXA による骨塩量測定、強度試験でも両 BMP 群は経時的な骨塩量および強

度の増強を示した。Micro focus CT によるインプラント内部の新生骨量測定では、両 BMP 群にて術後 4 週の時点で気孔内部に新生骨を認め、その骨量は術後 8 週まで維持された。

[総 括]

新たなバイオマテリアルである PLA-PEG/IP-CHA 複合体の使用により、白色家兔前腕骨欠損の形態および強度を兼ね備えた再生が達成された。また、BMP 5 μ g は過去の同部位の骨欠損に要した BMP 量の 1/10 に相当する。これらの結果は 2 種のバイオマテリアルの適切な組み合わせにより可能となったと考えられる。すなわち IP-CHA の連通気孔構造は、効率的な骨形成細胞および血管組織の IP-CHA 内部への侵入を可能とし、骨修復の全過程において維持される強度を兼ね備えた 3 次元構造は bone ingrowth の優れた足場となること。PLA-PEG の適切な生体内での分解速度は BMP の徐放を可能とし、また、その吸水し膨張する特性により host bone との間隙を充填し、細胞の進入を促進すること。これら特性が組み合わせることにより、低用量の BMP での形態および強度を兼ね備えた骨再生が可能となったと考えられる。

論文審査の結果の要旨

強力な骨誘導能を持つ骨形成因子 (BMP) は、骨再生医療での臨床応用が期待されている。しかし、BMP に対する種による反応性の違い、組み合わせる担体の問題が臨床応用の大きな障害となっている。申請者は、優れた骨伝導能を有する連通気孔多孔体ハイドロキシアパタイト (IP-CHA) と BMP を適切に徐放する合成ポリマーを用いたドラッグデリバリーシステム (DDS) を組み合わせることにより、骨欠損修復の効率化、BMP の必要量低減にウサギ橈骨骨欠損モデルを用いて成功した。rhBMP-2/PLA-PEG/IP-CHA 複合体は、術後 8 週の時点で BMP5 および 20 μ g 群の両群で骨欠損を十分な強度をもって修復した。さらに、この複合体を用いることで、過去の報告の約 1/10 量で修復することが可能であった。これは IP-CHA の骨伝導能に加え、PLA-PEG による連通気孔内骨形成に最適な DDS が必要 BMP 量の減少に寄与したと考えられた。申請者によるこれらの所見は合成・生体分解性ポリマー/IP-CHA 複合体は優れた carrier/scaffold の組み合わせであり、BMP-2 を用いた骨組織再生を促進するものとなると考えられる。

以上より、本論文は学位論文に値すると考える。