



Title	Low-intensity pulsed ultrasound increases bone ingrowth into porous hydroxyapatite ceramic
Author(s)	岩井, 貴男
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49008
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	岩井 貴男
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第21842号
学位授与年月日	平成20年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学位論文名	Low-intensity pulsed ultrasound increases bone ingrowth into porous hydroxyapatite ceramic (低出力超音波刺激はハイドロキシアパタイト多孔体内への骨新生を促進する)
論文審査委員	(主査) 教授 吉川 秀樹 (副査) 教授 菅本 一臣 教授 内山 安男

論文内容の要旨

〔目的〕

骨欠損部の治療において人工骨の使用は有用な選択肢の1つである。われわれは近年、連通孔を有した新しい人工骨(IP-CHA)を開発した。このIP-CHAは細胞の侵入に十分なサイズの連通孔構造を有しているため他の人工骨と比べて優れた骨伝導性を有しているが、母床骨と一体化するには数ヶ月という長い期間を要し、IP-CHA移植後、より早期に新生骨を得ることが課題であった。この点について、われわれは超音波の可能性に着目した。超音波は生体を透過する際に機械的なひずみを引き起こし、これによって Wolffの法則に従って骨形成を促進する。これまでに、低出力超音波刺激装置(LIPUS)は、骨折の治癒過程を促進し、様々な遺伝子の発現に変化を及ぼすことが報告されており、LIPUSのこうした結果から推察して、LIPUSはIP-CHAの気孔内への新生骨の形成を促進する効果があると考え、検討を行った。

〔方法ならびに成績〕

LIPUSのエネルギーは他の超音波治療器と比べて、非常に小さいものであるが、IP-CHAの薄い隔壁にcrackを引き起こすことで、物理的に弱くさせる可能性が存在するため、LIPUSのIP-CHA自身への影響を、水中でLIPUS照射を行うことで検討した。圧縮強度試験にて、LIPUS照射群と非照射群との間で有意な差を認めず、LIPUS照射はIP-CHAの圧縮強度に影響を与えないということが示唆された。

次にNewzealand white rabbitを用い動物実験を行った。両側の大腿骨に径4mmの骨孔を作成し、同じ直径のIP-CHAを挿入し、片側のみ、LIPUSを30mW/cm²で1日20分照射した。LIPUS照射2週間と3週間の2群について、回収したIP-CHAについてmicro-CT、圧縮強度試験、組織切片にて解析を行った。LIPUS照射側である外側1/3の範囲における新生骨の体積はLIPUS照射3週においてLIPUS照射群の方が有意に大きくなっていた。中心部に1/2に限って測定すると、2週、3週とも新生骨の体積はLIPUS照射群の方が有意に大きくなっていた。また、骨塩量については2週、3週ともに有意にLIPUS群が大きかった。次に円柱断面の脱灰したHE切片について辺縁部と、中心部の2つの領域について、新生骨の面積を測定した。その結果、辺縁部においては新生骨の面積に有意な

差は認めなかったが、中心部では 2 週、 3 週とも LIPUS 群の方が有意に大きくなっていた。さらに骨芽細胞の数については、2 週の中心部において、LIPUS 照射群の方が非照射群に比べて有意に多くなっていた。圧縮強度試験については有意な差は認めなかったが、LIPUS 照射 3 週において LIPUS を照射群のほうが高い傾向を認めた。以上より LIPUS 照射が IP-CHA 内の新生骨形成を促進したということが示唆された。

次に骨芽細胞系の cell line である MC3T3-E1 細胞を用いて、wound healing assay を行い cell migration に対する LIPUS の効果を検討した。24-well plate 上にて confluent 後の培養細胞に wound を作成し、20 分間 LIPUS を照射した。6 時間後、12 時間後、20 時間後の migration 幅を測定した。いずれの時間においても LIPUS 照射群の方が、有意に細胞の migration 幅が大きくなっていたり、LIPUS は MC3T3E1 細胞において cell migration を促進することが示唆された。

[総 括]

LIPUS 照射は IP-CHA 自身の圧縮強度には影響を与えるが、動物実験モデルにおいて移植した IP-CHA の気孔内への新生骨の形成を促進した。さらに、MC3T3-E1 細胞を用いた Wound healing assay は LIPUS 照射によって細胞の遊走能が促進された。これまでに、骨芽細胞系細胞において LIPUS 照射が分化を促進し、骨基質の産生を増加させることが報告されている。このことより、本研究において LIPUS 照射群で IP-CHA 内部の新生骨形成が促進された理由の 1 つとして、骨芽細胞の分化、骨基質の産生が LIPUS 照射によって促進されたことが考えられる。また本研究において、中心部における骨芽細胞数に有意な差を認めたことと migration assay の結果から、LIPUS が骨芽細胞の遊走に促進的に働く可能性があると推察した。以上の結果より、人工骨移植を行った際に早期から LIPUS 照射を行うことはより早期に新生骨を得るうえで有用な手段であると考える。

論文審査の結果の要旨

近年、開発された連通孔を有した新しい人工骨 (IP-CHA) は優れた骨伝導性を有するが、母床骨と一体化するには長い期間を要する。この点について骨折治癒過程に促進的に作用する低出力超音波刺激装置 (LIPUS) に着目し、本研究を行った。LIPUS は IP-CHA 自身の圧縮強度に影響を与えるが、また、動物実験モデルから、IP-CHA の気孔内の骨形成に促進的働くことが判明した。また、気孔内の骨芽細胞数についても、LIPUS 照射群の方が有意に多く、骨芽細胞の遊走能にも LIPUS が促進的に働くことが推察された。この点については、骨芽細胞系の cell line である MC3T3-E1 細胞を用いた wound healing assay においても遊走能に促進的に働くことが判明した。以上より、LIPUS は骨芽細胞の分化、骨基質産生、遊走に促進的に作用し、人工骨内への骨形成を促進したと示唆された。本研究により、今後 LIPUS と IP-CHA の併用は骨欠損部治療の有用な選択肢の 1 つになると考えられ、よって博士 (医学) の学位の授与に値すると考えられる。