

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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49008">https://hdl.handle.net/11094/49008</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	岩 井 貴 男
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 8 4 2 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枝の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、骨折の治療過程を促進し、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 4 mm の骨孔を作成し、同じ直径の IP-CHA を挿入し、片側のみ、LIPUS を 30 mW/cm<sup>2</sup> 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った。さらに骨芽細胞の数については、2週を中心部において、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 幅が大きくなっており、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ず、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いた可能性があるかと推察した。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られる。

#### 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ず、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に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 が促進的に働いていることが推察された。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。