



Title	Implantation of human iPS cell-derived cartilage in bone defects of mice
Author(s)	飯森, 由紀
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82085
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	飯森 由紀
論文題名 Title	Implantation of human iPS cell-derived cartilage in bone defects of mice (ヒトiPS細胞由来軟骨のマウス骨欠損部への移植)
論文内容の要旨	
〔目的 (Purpose)〕 骨は自然修復能を持つが、粉碎骨折や開放骨折や骨腫瘍の外科的切除などにより生じる難治性骨欠損は自然修復されず、移植による治療が必要となる。現在は主に自家骨移植での治療が行われているが、採取部位合併症や採取量の制限など欠点があり、新しい治療法の確立が望まれている。軟骨組織を利用した治療法は、発生過程において軟骨が骨に置き換わる内軟骨性骨化を利用して治癒を促進するもので、発生工学と呼ばれるアプローチの一つである。骨折は発生過程と同様に内軟骨性骨化と同様の過程で治癒するため、軟骨組織の移植は有望な治療法となり得る。本研究では、動物モデルの骨欠損にヒトiPS細胞由来軟骨 (hiPS-Cart) を移植し、iPS細胞から軟骨への分化培養期間が骨形成に与える影響を解析し、骨形成過程を経時的に評価した。	
〔方法ならびに成績 (Methods/Results)〕 10週齢免疫不全マウスの大腿骨に3.5mmの骨欠損を作成し、分化培養期間10週、12週、17週のhiPS-Cartを移植し、経時的にレントゲン評価を行い骨形成能を評価した。コントロール群として骨欠損に何も移植せず評価した。コントロール群と比較して、hiPS-Cart移植群では有意に大きな新生骨を形成した。分化培養期間10週の軟骨では12週と17週の軟骨と比較して早期に骨化を開始し、骨化サイズも大きかった。次に、分化培養期間10週と17週のhiPS-Cartを移植し、レントゲン、CT、組織染色にて経時的に骨形成過程を評価した。分化培養期間10週と17週の移植軟骨内部では共に、軟骨の肥大化と石灰化より先に細胞浸潤が生じ、続いて骨化が生じており、二次骨化中心における内軟骨性骨化の過程に類似していた。新生骨の骨細胞、骨芽細胞、脂肪細胞は大多数がhuman nuclear antigen陽性(ヒト由来)であり、主にhiPS-cartの軟骨膜に由来することが示唆された。一方、破骨細胞と血管細胞はhuman nuclear antigen陰性(マウス由来)であった。最終的にCTと組織像にて新生骨とマウスの大腿骨の骨癒合が確認された。	
〔総括 (Conclusion)〕 マウス骨欠損に移植したhiPS-Cartは、二次骨化中心における内軟骨性骨化と類似した過程を経て、骨欠損に新生骨を形成した。すなわち、骨欠損の治癒を促進した。この研究結果は、難治性骨欠損の再生治療開発に貢献すると考える。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		飯森 由紀	
論文審査担当者	(職)	氏名	
	主査	大阪大学教授	中田 研
	副査	大阪大学特任教授	前 達 雄
	副査	大阪大学特任教授	田中 陽之
論文審査の結果の要旨			
<p>骨は自然修復能を持つが、粉碎骨折などの難治性骨欠損は自然修復されず、移植による治療が必要となる。現在は主に自家骨移植が行われているが、採取部位合併症や採取量の制限などの欠点がある。本研究では、動物モデルを用いてヒトiPS細胞由来軟骨 (hiPS-Cart) の骨欠損治療への応用を検討した。</p> <p>免疫不全マウスの大腿骨に骨欠損を作成し、分化培養期間10週、12週、17週のhiPS-Cartを移植し評価したところ、分化培養期間10週の軟骨では12週と17週の軟骨と比較して早期に骨化を開始し、骨化サイズも大きかった。次に、分化培養期間10週と17週のhiPS-Cartを移植し、経時的に骨形成過程を評価したところ、二次骨化中心における内軟骨性骨化と類似した骨化様式を呈し、最終的に新生骨とマウスの大腿骨の骨癒合が確認された。</p> <p>本研究結果は、難治性骨欠損の再生治療開発に貢献すると考えられ、学位に値するものと認める。</p>			