



Title	A novel BMP - 2-loaded hydroxyapatite/beta - tricalcium phosphate microsphere/hydrogel composite for bone regeneration
Author(s)	立岩, 大輔
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87902
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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	立 岩 大 輔
論文題名 Title	A novel BMP-2-loaded hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate microsphere/hydrogel composite for bone regeneration (新規BMP-2/ハイドロキシアパタイト/β-TCPマイクロスフィア/ハイドロゲル複合体の骨再生治療への応用)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 目的：骨形成因子(BMP)は強力な骨誘導能を持つが、BMPの急速放出に伴う合併症(炎症反応、浮腫、異所性骨化)が、幅広い臨床応用の妨げとなっている。BMPの副作用を低減し、骨誘導能を最大限に高めるdrug delivery systemが求められている。我々はhydroxyapatite/β-TCP microsphere/poloxamer 407 hydrogel(HA/β-TCP/Hydrogel)複合体をスキャフォールドとした新規のrhBMP-2徐放バイオマテリアルの有効性を検証した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 方法：HA/β-TCP/Hydrogel複合体(以下複合体)におけるrhBMP-2の放出動態を<i>in vitro</i>および<i>in vivo</i>でコラーゲンスポンジ(CS)と比較した。<i>in vitro</i>ではELISA法にて24日間評価した。<i>in vivo</i>では、蛍光標識したrhBMP-2を含む複合体およびCSをマウスの下腿に移植し、IVISで経時的に評価した。また、MC3T3-E1細胞と複合体およびCSを共培養し、細胞レベルでの影響を検討した(CCK-8毒性試験/ALP染色・活性/RT-PCRによる骨形成遺伝子発現)。ラット脊椎固定モデルにて、生体内での骨形成効果をμCTおよび組織学的に評価した。 結果：rhBMP-2放出動態：<i>in vitro</i>では、複合体はCSに比べて初期の急速放出を抑制し、緩やかかつ長期的にrhBMP-2を放出した。<i>in vivo</i>では、rhBMP-2の生体内半減期をCSに比べて1.63倍延長した。共培養実験：複合体は、MC3T3-E1細胞のALP活性/骨形成遺伝子の発現をCSに比べ有意に上昇させ(共培養7, 14日目)、長期徐放されたrhBMP-2が細胞レベルで効果的に作用していた。ラット脊椎固定モデル：複合体群はCS群に比べ、緩やかに脊椎癒合が得られ、最終癒合率は複合体群81.8%, CS群72.7%であった。脊椎癒合部分の新生骨量およびBMD値は複合体群で有意に高値となった。 〔総 括(Conclusion)〕 HA/β-TCP/Hydrogel複合体は優れたrhBMP-2徐放性を持ち、細胞レベルおよび生体内で長期的な骨形成効果をもたらした。骨量および骨質の優れた骨再生を可能とする新規バイオマテリアルである。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 立岩 大輔			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授	岡田 誠司
	副 査	大阪大学教授	中田 研
	副 査	大阪大学特任教授	前 達 雄
論文審査の結果の要旨 強力な骨誘導能を持つ骨形成蛋白質 (Bone Morphogenetic Protein, BMP) は、巨大骨欠損や偽関節、脊椎固定手術といった難治性の骨疾患に対して臨床応用されている。しかし、BMPの急速放出に伴う合併症 (炎症反応、浮腫、異所性骨化等) が問題となり、幅広い臨床応用の妨げとなっている。そのためBMPの副作用を低減し、骨誘導能を最大限に高めるドラッグデリバリーシステムが求められている。本研究では、hydroxyapatite/β-TCP microsphere/poloxamer 407 hydrogel(HA/β-TCP/Hydrogel)複合体をBMPの担体とした新規バイオマテリアルの有効性を検証した。 HA/β-TCP/Hydrogel複合体は既存の担体 (コラーゲンスポンジ) よりも優れたBMP徐放性を示した。また、ラット脊椎固定モデルにおいて、HA/β-TCP/Hydrogel複合体はコラーゲンスポンジよりも、新生骨量および骨塩量 (BMD) の高い、骨質の優れた新生骨を誘導した。以上より、HA/β-TCP/Hydrogel複合体がBMP骨再生における新規バイオマテリアルとなる可能性が示唆された。本研究は整形外科学の発展に寄与するものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。			