

Title	A Novel Hydroxyapatite Fiber Mesh as a Carrier for Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Enhances Bone Union in Rat Posterolateral Fusion Model
Sub Title	ラット脊椎固定術モデルにおける、ハイドロキシアパタイトファイバーメッシュのrhBMP-2の担体としての有用性
Author	森末, 光
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.4 (2006. 12) ,p.17-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20061202-0017

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

A Novel Hydroxyapatite Fiber Mesh as a Carrier for Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Enhances Bone Union in Rat Posterolateral Fusion Model

(ラット脊椎固定術モデルにおける、ハイドロキシアパタイトファイバーメッシュの
rhBMP-2の担体としての有用性)

森 末 光

内容の要旨

Recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) は、局所的な骨形成の促進を目的として、すでに脊椎固定術などの臨床に用いられている。rhBMP-2の担体として、これまで様々な生体材料が用いられてきたが、ハイドロキシアパタイトはBMPと高い親和性をもつことから、その有用性が期待できる。本研究では、アパタイトファイバーから独自に開発したハイドロキシアパタイトファイバーメッシュ (HAM) がrhBMP-2の担体として脊椎固定術に応用可能かを検討した。

研究は*in vitro*、*in vivo*の二つの系で行い、HAM施行群をHAM群、比較対象として加工した市販品のアパタイトセラミックス多孔体 (以下HAB) 施行群をHAB群の2群に分け、この2群間の結果を比較した。*in vitro*実験では、同量のrhBMP-2を負荷したHAMおよびHABを、磷酸緩衝液 (以下PBS) に28日間浸し、PBSに含まれるrhBMP-2の濃度を測定、経時的な放出量の変化につき評価した。*in vivo*実験では、18週齢Wistar系ラットのL5/L6腰椎間にrhBMP-2 (0、5、10 μ g) を負荷したHAM、HABを移植骨として用い、後側方固定術を施行した。移植後2ヵ月以内に骨癒合の有無、及び骨形成の程度について病理組織学的検査、 μ CTを用いて評価した。

*in vitro*実験では、開始後28日までに放出されたrhBMP-2の当初負荷量に対する割合はHAM群で49.5%、HAB群で7.7%であり、HAM群で有意に高かった。*in vivo*実験では、rhBMP-2を0 μ g負荷時には、両群とも骨癒合例はなく、またHAMは術後8週以内にほぼ完全に吸収、消失していた。10 μ g負荷時には両群とも骨癒合率は80%以上だったが、5 μ g負荷時にはHAB群の骨癒合率20%に対しHAM群は80%以上と有意に高かった。 μ CTでは、HAB群で薄い殻状の新生骨がHABおよび脊椎より離れた位置に形成されたのに対し、HAM群ではHAMを囲む厚い新生骨の層が脊椎背側に旺盛に形成された。病理組織検査では、アパタイト内部への骨形成はHAMのほうがHABよりも明らかに緻密であった。

HAMは、メッシュ状の構造特性のため、より多くの蛋白の担持が可能で、また既存のアパタイトセラミックスよりも高い生体内吸収性を持つなど、rhBMP-2の担体として有利な条件を備えていると考えられた。HABと比較してHAMではより長時間、かつ、より多くのBMPの放出があったため脊椎近傍の豊富な骨形成と高い骨癒合率を得ることが可能であったと考えられた。これらの結果より、HAMは従来のハイドロキシアパタイト緻密体と比べrhBMP-2の担体としてより有用であり、至適濃度のrhBMP-2を用いれば脊椎固定術へも応用可能と考えられた。

論文審査の要旨

ハイドロキシアパタイトファイバーメッシュ (HAM) は、スポンジ状のメッシュ構造を持つアパタイト多孔体であり、高い生体親和性と生体内吸収性を備えており、recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) の担体としてその有用性が期待できる。本研究は、独自に開発したHAMがrhBMP-2の担体として脊椎固定術に応用可能かを検討する目的で行った。HAMと比較対照として使用した市販品のアパタイト多孔体 (HAB) にrhBMP-2を付加後、磷酸緩衝液に浸して保存、溶液内のrhBMP-2の濃度変化を経時的に測定した。HAMはHABよりも有意に多量のrhBMP-2を放出したため、HAMがHABよりも高いrhBMP-2放出能を持つことが明らかとなった。次に、ラット脊椎固定術モデルに対し、rhBMP-2を付加したHAM、HABを移植骨として利用、脊椎間に移植した。HAMを用いた場合、旺盛かつ緻密な骨形成が移植部脊椎周囲およびHAM内部に誘導され、HABに比べ有意に高い割合で骨癒合を得たことが明らかとなった。

審査では、まずポリ乳酸などの生体材料に比べHAMがrhBMP-2の担体として優れている点について質問がなされた。これに対し、ポリ乳酸は周囲の環境のpH値によりrhBMP-2放出が不安定になる可能性があること、また現在利用可能なコラーゲンはBSE等の問題が未解決であるのに対し、HAMは高い生体親和性を有する無機化合物であり、安全に使用可能である点で優れていると回答された。次に、HAMのアパタイト化合物として最も特徴的な点について質問がなされた。これに対し、HAMはアパタイトファイバーからなるメッシュ構造をしており、内部への組織侵入が容易で、高い生体内吸収性を備えており、このような構造特性と生体内吸収性を備えるアパタイト化合物は他には存在しないと回答された。また、HAMの力学的強度について質問がなされた。これに対し、HAMは力学的強度が低いため単独で移植骨として利用はできないと回答された。最後に、HABの*in vitro*でのrhBMP-2放出量が微量であることから、元々HABには少量のrhBMP-2しか付加できなかった可能性について指摘された。これに対し、HABに定量のrhBMP-2を付加し、完全乾燥後に使用しており、付加されていないとは考えにくいと、放出されずにHABに残存するrhBMP-2量を定量することは、rhBMP-2放出能を評価するのに重要であり、今後の検討課題であると回答された。

以上のように、本研究は未だ検討されるべき点を残しているものの、HAMは従来のアパタイト多孔体と比べrhBMP-2の担体として優れ、至適濃度のrhBMP-2を用いれば脊椎固定術として臨床応用への可能性を示唆した点で有意義であると評価された。

論文審査担当者 主査 整形外科学 戸山 芳昭

病理学 岡田 保典 リハビリテーション医学 里宇 明元
形成外科学 中島 龍夫

学方確認担当者: 池田 康夫、岡田 保典

審査委員長: 岡田 保典

試問日: 平成18年8月21日