

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	滝 沢 崇
論文審査担当者	主 査 佐々木 克典 副 査 本郷 一博・栗田 浩
論文題目  Titanium fiber plates for bone tissue repair (骨組織修復のためのチタンファイバープレート)	
(論文の内容の要旨) <p>【背景】巨大骨欠損の治療では、自家骨移植、同種骨移植が行われるが、自家骨や同種骨には採取量、採取部疼痛、感染、免疫応答のデメリットがあり、それを補う形で、人工的に骨伝導のための足場材=Scaffold が広く使われている。その Scaffold の中でもチタンはその有効性と安全性が臨床で実証されている生体材料である。様々な製品があるが骨に対して高強度に拘った製品が主流であり、従来チタン合金は強度を優先され、骨に応力が作用しないことによる骨脆弱化現象であるストレスシールドリングは避けなかった。このため強度を抑えてストレスシールドリングに重きを置くチタンの開発研究は極めて稀であり重要である。我々が開発したチタンファイバープレート (Titanium fiber plate ; TFP) はチタンを繊維状に圧縮加工した形状で、機械的特性が厳密に骨皮質に近い弾性率を有する点と、母床の骨形状に合わせて形状を自在に制御できる利点を有する。</p> <p>【目的】TFP が従来のチタンプレート (conventional titanium plate ; CTP) と比較して骨再生の足場材となるか検討する。</p> <p>【方法】<i>In vitro</i> ではマウス頭蓋骨骨芽細胞の接着能と増殖能を蛍光顕微鏡と Almar blue Assay により評価した。各 Scaffold を同サイズに揃えて比較した。<i>In vivo</i> ではウサギ尺骨に対して 3 mm 四方の小骨片モデルを作製し、TFP と Empty 群で固定したものを、4 週間後の単純 CT で骨癒合評価を行った。<i>In vivo</i> では BMP 5<math>\mu</math>g を添加した各 Scaffold をマウス背筋内に移植して 3 週後の CT 像、骨組織像、総骨質量により異所性骨化を評価した。更に <i>In vitro</i> で骨髄間葉系幹細胞 (以下 Mesencymal Stem Cell; MSC) をラット大腿骨より採取して培養し骨芽細胞分化させて各 Scaffold に播種したものの細胞接着形態と接着遺伝子につき評価した。同細胞を各 Scaffold に播種してラット頭蓋骨に 5mm の欠損部を作製し移植し 8 週後の骨組織標本で評価した。</p> <p>【結果】<i>In vitro</i> で各 Scaffold 共にマウス骨芽細胞に対して良好な細胞接着性及び細胞増殖性を示した。また <i>In vivo</i> でウサギ尺骨に TFP を用いた骨折修復実験で良好な骨形成を示し、マウス背筋内への移植では各 Scaffold 共に単純 CT、骨組織像、総骨質量全てで同等の異所性骨形成を示した。ラット大腿骨の MSC を初代培養して骨芽細胞誘導後の共焦点レーザー顕微鏡像や電子顕微鏡像で両群共に Scaffold に対して細胞突起の形成を認め形態異常を認めなかった。各 Scaffold 上の接着遺伝子には、両群の細胞接着遺伝子間に違いを認めた。BMP を用いて MSC から骨芽細胞への分化を確認したものをラット頭蓋骨に移植した。<i>In vivo</i> で 8 週間後 Scaffold 単独移植した骨組織像では、両群共に同所性骨組織修復を認めなかった。8 週間後 7 日間分化させた骨芽細胞を播種した Scaffold を移植した骨組織像では、CTP では Scaffold 表面よりも骨膜に沿った組織修復を認めたのに対し、TFP はチタン繊維に接触した組織修復を認めた。再生組織の接触率を再生組織の接触長<math>\div</math>Scaffold 全長と定義し比較したところ、TFP 群が 72.0<math>\pm</math>27.1% であるのに対し CTP 群は 25.4<math>\pm</math>17.7% であり、TFP 群が 2.8 倍有意に大きかった。</p> <p>【考察】TFP は CPT と異なる細胞接着遺伝子を発現していた点、TFP は CTP よりも高い組織接触率を示した点と併せると、TFP は CPT より細胞接着保持性が高く骨修復能が高いことが示唆された。これは Scaffold 表面の立体的繊維構造が大きく寄与していると考えられる。</p> <p>【結論】TFP は CTP に比べて骨形成細胞及び再生組織との接着率が高く骨欠損を修復する能力が高かった。骨と密着して骨修復を促進できる TFP の用途は広く、骨疾患の臨床に大きく貢献することが期待できる。</p>	

