

論文内容要旨

Autologous bone grafts with MSCs or FGF-2 accelerate bone union in large bone defects

(大きな骨欠損を伴う偽関節モデルに対する自家骨移への MSC と FGF-2 投与の有用性)

Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2016, in press.

主指導教員：安達 伸生教授

(統合健康科学部門 整形外科)

副指導教員：大段 秀樹教授

(応用生命科学部門 消化器・移植外科学)

副指導教員：久保 忠彦准教授

(統合健康科学部門 整形外科)

村上 弘明

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

論文題目

Autologous bone grafts with MSCs or FGF-2 accelerate bone union in large bone defects

(大きな骨欠損を伴う偽関節モデルに対する自家骨移への MSC と FGF-2 投与の有用性)

【目的】

骨欠損及び偽関節に対しては自家骨移植が治療のゴールドスタンダードとなっているが、大きな骨欠損の場合は採骨できる量に限りがある。また偽関節症例では感染や血流不全などのレシピエント側の条件の悪さのために、必ずしも骨癒合が約束されているわけではない。いくつかの動物実験において、**FGF-2** は血管を強力に誘導することで骨癒合を促進することが示されている。また臨床においても、骨折に対して局所注射することで骨癒合を促進することが報告されている。**Mesenchymal Stromal Cell**(以下 **MSC**)は、それ自身が骨芽細胞に分化する能力有する。また、そのみならず、骨癒合に寄与する様々な因子を誘導及び産生することが知られており、これらの作用のため骨癒合を促進する。セラミック scaffold に **MSC** を加えたものと加えなかったものの骨欠損に対する、骨癒合を比較すると、**MSC** を加えたものの方が良好な骨癒合が得られたとの報告もある。しかしながら、先に述べた自家骨移植のみで対応困難な大きな骨欠損に対して、自家骨移植とこれら **FGF-2** 及び **MSC** を併用し、その有用性を示した報告はない。今回我々は、ラットの大きな骨欠損を伴う大腿骨偽関節モデルに対して、自家骨移植と **FGF-2** 及び **MSC** の併用の有用性を検討したので報告する。

【方法】

12 週齢の **Sprague-Dawley rats** の両大腿骨骨幹部中央を 10mm 切除後、中枢及び末梢の断端の骨膜を 2mm 焼灼し、大きな骨欠損を伴う偽関節モデルを作製した。これに対する移植骨片として切除した大腿骨中央の骨片を使用し、左右及び中枢末梢の向きを入れ替えて骨欠損部に挿入し、径 1.2mm の **K** ワイヤーを髓内に挿入し固定した。この移植骨片の髓腔内にコントロールとして何も投与しない群を **group : A(N = 6)**、**FGF-2**(**Peprtech, Rocky Hill, NJ, USA**)を 20µg/20µl 投与する群を **group : B(N = 6)**、そして **MSC** を 1.0×10^6 投与する群を **group : C(N = 6)**とし、比較検討を行なった。評価項目は、画像評価として術後 12 週まで 2 週ごとにレントゲンを撮影し、術後 12 週で屠殺後に **CT** を撮影した。組織学的評価としてトレイジンブルー染色を行った。レントゲンに関しては、全く仮骨のないものを 0、リモデリングが完成しているものを 5 とする 5 段階評価を、それぞれ近位前方、近位後方、遠位前方、遠位後方と 4 か所で行い、20 点満点として点数化し定量化した。また、組織に関しても、全く癒合傾向のないものを 0、完全に癒合したものを 4 とする 4 段階評価を、それぞれ近位と遠位の 2 か所で行い、8 点満点として点数化し定量化した。

【結果】

レントゲン及び **CT**、組織学的評価ではともに **group : C** では 12 週で骨癒合を認めたが、

group : A では仮骨を認めるのみであり、group : B では仮骨及び移植骨への架橋を認めたが癒合には至らなかった。レントゲンのスコアでも group : A に比べて group : B と group : C では 2,4,6,8,10,12 週で有意に高く、12 週では group : B(13.0)に比べて group : C(19.0)で有意に高かった。組織でのスコアでは group : A(3.2)に比べて group : B(5.0)と group : C(7.6)で、また group : B(5.0)に比べて group : C(7.6)で有意に高値であった。

【考察】

FGF-2 は骨形成に重要な BMP、TGF- β 、prostaglandin を刺激・産生することで骨癒合を促進している。また、MSC はそれ自体が骨芽細胞に分化する能力を有することで骨癒合を促進している。自家骨移植のみで対応困難な大きな骨欠損に対して、自家骨移植にこれら FGF-2 及び MSC を併用することで、骨形成が促進され骨癒合が得られると考えた。結果は MSC では良好な骨癒合は得られたが、FGF-2 では骨癒合は得られなかった。これは FGF-2 が単回投与であったことに加え、半減期が 46 分と極めて短いことが影響していると考えられる。これに対して、MSC はそれ自体が骨芽細胞に分化する能力を有するのみならず、骨癒合に寄与する様々な因子を誘導及び産生することで骨癒合を促進している。そのため、自家骨のみで対応困難な軟治性の骨欠損症例であっても骨癒合が可能であったと考えられる。

【結論】

ラットの大きな骨欠損を伴う偽関節モデルに対して自家骨移植と FGF-2 及び MSC の併用の有用性を検討したところ、自家骨移植と MSC の併用では良好な骨癒合を認めた。