

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )	氏名	村上 弘明
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
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)			
論文審査担当者			
主 査	教授	杉山 英二	印
審査委員	教授	青山 裕彦	
審査委員	教授	木村 浩彰	
〔論文審査の要旨〕			
<p>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、Fibroblast growth factor-2(以下 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。間葉系幹細胞 (Mesenchymal Stem 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、それのみならず、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。セラミック製足場に 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。今回著者は、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。</p> <p>実験は 12 週齢の Sprague-Dawley ラットを用いて行った。両大腿骨骨幹部中央を 10mm 切除後、近位及び遠位の断端の骨膜を 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、左右及び近位遠位の向きを入れ替えて骨欠損部に挿入し、径 1.2mm のキルシュナーワイヤーを髓内に挿入し固定した。</p>			

この移植骨片の髄腔内に対照として何も投与しない群を A 群 (N = 6)、FGF-2 を  $20 \mu\text{g}/20 \mu\text{l}$  投与する群を B 群 (N = 6)、そして MSC を  $1.0 \times 10^6$  投与する群を C 群 (N = 6) とし、比較検討を行った。評価項目は、画像評価として術後 12 週まで 2 週ごとに単純エックス線撮影し、術後 12 週で屠殺後に CT 撮影した。組織学的評価としてトルイジンブルー染色を行った。単純エックス線像に関しては、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。

実験の結果、単純エックス線像及び CT 像、組織学的評価ではともに C 群では 12 週で骨癒合を認めたが、A 群では仮骨を認めるのみであり、B 群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。単純エックス線像のスコアでも A 群に比べて B 群と C 群では 2, 4, 6, 8, 10, 12 週で有意に高く、12 週では B 群 (13.0) に比べて C 群 (19.0) で有意に高かった。組織でのスコアでは A 群 (3.2) に比べて B 群 (5.0) と C 群 (7.6) で、また B 群 (5.0) に比べて C 群 (7.6) で有意に高値であった。

FGF-2 は骨形成に重要な BMP、TGF- $\beta$ 、プロスタグランジンを刺激・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。

以上の結果から、著者は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 の併用の結果、良好な骨癒合を認めた。このことは、臨床において治療に難渋する大きな骨欠損を伴う偽関節に対する新たな治療戦略となる可能性を示しており、整形外科学領域の発展に資すること大である。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。