

氏 名	瀬崎 峻輔
(ふりがな)	(せざき しゅんすけ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第43号
学位審査年月日	令和5年1月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Biomechanical assessment of a novel meniscal scaffold compared to partial meniscectomy: a study on porcine meniscal injury (半月板部分切除術と比較した新規半月板 scaffold の生体力学的評価：ブタ半月板損傷に関する研究)
論文審査委員	(主) 教授 佐浦 隆一 教授 近藤 洋一 教授 植野 高章

学位論文内容の要旨

《目的》

半月板は膝関節での衝撃吸収と荷重伝達に重要な役割を果たしているため、半月板損傷に対する半月板切除術は変形性膝関節症を発症させるリスクを高めることが知られている。

そこで我々は、半月板損傷に対する新規治療法として半月板 scaffold に着目し、生体吸収性材料であるポリグリコール酸 (PGA) と L-ラクチド-ε-カプロラクトン共重合体 (P(LA/CL)) から構成される新規半月板 scaffold (PGA scaffold: PGAS) を開発し、PGAS が半月板の組織再生に有用であることを示した。

通常、半月板 scaffold の開発では機械的・生体力学的評価が重要であるが、PGAS では生体内での時間経過 (浸水) を考慮した機械的・生体力学的特性は評価されていない。また、半月板 scaffold の海外既存品は、短期では良好な臨床成績が報告されているが、長期

では半月板サイズが縮小することも報告されており、半月板欠損サイズと移植する scaffold サイズの関係は解決すべき課題である。

従って、PGAS の加水分解に伴う機械的・生体力学的特性の変化および適切な scaffold の移植サイズを検討することを目的に本研究を行った。

《方 法》

これまで報告した PGA 不織布の積層体を P(LA/CL) スポンジで覆う構造の PGAS を使用した。まず、生体内を模擬した PGAS 加水分解モデルは、37°C のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) に 2 週間あるいは 4 週間浸けた PGAS を用い、繰返し圧縮試験、糸掛け試験により示される機械的・生体力学的特性を、浸水なし、浸水 2 週間、浸水 4 週間の PGAS を用いて評価した。

機械的・生体力学的特性は、検体として摘出したブタ半月板 (内側半月) および大腿骨、接触圧力デバイスとして感圧導電性ゴムセンサを用いた生体力学的試験により評価した。正常半月板 (正常群)、半月板部分切除 (切除群)、ブタ半月板中節部に欠損を作製し、欠損と同サイズの PGAS を移植した移植群 (浸水なし移植、浸水 2 週間移植、浸水 4 週間移植) の接触圧力 (平均・最大) と接触面積を算出した。また、PGAS の適切な移植サイズを評価するために、円周方向、放射状方向、垂直方向にサイズの異なる PGAS (0.8~1.2 倍) を移植し、上記の生体力学的試験にて初期の接触圧力 (平均・最大) と接触面積を算出した。

PGAS の体積減少率は 10mm × 10mm × 7mm サイズの PGAS と同じ内部構造のブロックを PBS に浸けて、2 週後、4 週後のブロックのサイズを計測した。

《結 果》

繰返し圧縮試験、糸掛け試験ともに、浸水 2 週後の PGAS の強度は浸水なしと有意差がなかった ($p > 0.05$) が、浸水 4 週後では、浸水なしと比べ有意に強度が低下した ($p < 0.05$)。

PGAS の体積は浸水 2 週間では初期と比べ有意差はなかったものの、浸水 4 週間では浸水なしおよび浸水 2 週間と比べて有意に減少しており ($p < 0.05$)、PGAS の体積減少率は浸水なし比 7.2%であった。

浸水による挙動の変化を考慮した生体力学的試験では、正常群と比較して移植群は浸水 4 週後まで接触圧力 (平均・最大)、接触面積に有意な差はなかった ($p > 0.05$)。圧力分布は、浸水なしで PGAS に集中していたが、浸水 4 週後の PGAS を用いた場合には均一に分布していた。

移植する PGAS サイズの検討では、円周方向、放射状方向、垂直方向のどの方向に対しても、欠損サイズより大きな PGAS を移植することで、正常群よりも最大接触圧力が有意に大きくなる ($p < 0.05$) もの、放射状方向へのサイズ増大は、平均接触圧力に影響を与えなかった。一方、接触面積は、欠損サイズより大きな PGAS を移植することにより、正常群と同等となった。

《考 察》

半月板は歩行時など、主に圧縮負荷に曝されるため、圧縮特性は半月板 scaffold の重要な機械的パラメーターである。PGAS は浸水処理に伴い、圧縮強度の低下が確認されたが、先行研究との比較により浸水 4 週後でも海外既存品の初期強度よりも優れた強度を有していることが示された。また、縫合保持特性も半月板 scaffold を縫合固定するうえで考慮すべき重要な要素である。PGAS は浸水処理に伴い、縫合保持強度の低下が確認されたが、先行研究との比較により浸水 4 週後でも海外既存品の初期強度と同等の強度を有しており、移植後 4 週間は十分な縫合保持強度を有していることが示された。また、機械的・生体力学的試験の結果より、PGAS は移植後の初期段階と 4 週間の浸水処理後の両方で、接触圧力と接触面積は正常群と同等であることが示された。

すなわち、PGAS は生体内でも移植 4 週間は十分な荷重分散機能を維持していることが示された。我々の渉猟し得た範囲では、本研究は半月板 scaffold の生体内での変化 (分解挙動) を考慮して、機械的・生体力学的特性を評価した初めての研究である。

移植する scaffold サイズの検討では、円周方向および垂直方向に対し、欠損よりも大きいサイズを移植することにより最大接触圧力が増加したが、放射状方向にサイズを大きくしても、平均接触圧力に影響はなかった。すなわち、半月板欠損より放射状方向に大きい PGAS を移植する場合には、加水分解 4 週間後には PGAS の体積がおよそ 7%減少するので、移植後の半月板 scaffold のサイズがおよそ 7%減少することを考慮して、放射状方向におよそ欠損部位体積比 120%のサイズの PGAS を移植すべきことが示された。

《結 語》

PGAS は移植 2 週間後まで、その機械的・生体力学的特性を保持し、移植 4 週間後には、機械的・生体力学的特性が大きく低下するが、海外既存品の初期強度と同等の強度を維持していた。PGAS は移植後の収縮と機械的・生体力学的特性を考慮して放射状方向に大きな PGAS を移植すべきことが示された。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

半月板は膝関節での衝撃吸収と荷重伝達に重要な役割を果たしているため、半月板損傷に対する半月板切除術は変形性膝関節症を発症させるリスクを高めることが知られている。

そこで、申請者らは半月板損傷に対する新規治療法として半月板 scaffold に着目し、ポリグリコール酸 (PGA) などから構成される新規半月板 scaffold (PGA scaffold : PGAS) を開発した。ただ、現状、生体内での時間経過 (浸水) を考慮した PGAS の機械的・生体力学的評価や移植する scaffold のサイズについての詳細は不明である。

そこで、申請者らはそれらを明らかにすることを目的に本研究を開始した。

申請者らは、*in vitro* 試験およびブタ膝を用いた機械的・生体力学的試験より、PGAS は浸水 4 週後で強度が低下するものの、正常半月板と同等の接触圧力および接触面積であるため、移植 4 週間は十分な荷重分散機能を維持できることを示した。

また、移植サイズについて、円周方向、放射状方向、垂直方向に欠損サイズより 0.8 倍から 1.2 倍の scaffold を移植し、接触圧力、接触面積を機械的・生体力学的に評価したところ、方向に関わらず欠損サイズより大きなサイズの scaffold を移植すると最大接触圧力が増大するが、放射状方向にサイズを大きくしても平均接触圧力に影響がなかったことから、申請者らは浸水 4 週後で生じる (*in vitro* 試験) およそ 7% の PGAS の体積減少を考慮し、放射状方向への体積比 120% オーバーサイズの PGAS の選択と移植を推奨している。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials

2023 in press

doi: 10.1002/jbm.b.35199