

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
布谷佳久	主査 教授 阿部 宗昭 副査 教授 上田 晃一 副査 教授 島原 政司 副査 教授 檜 林 勇 副査 教授 大槻 勝紀
主論文題名 Efficacy of rhBMP-2 during distraction osteogenesis (骨延長における骨誘導蛋白 rhBMP-2 の有効性)	
学位論文内容の要旨	
<p>《目的》</p> <p>1965年にUristが骨誘導蛋白の存在を提唱して以来、骨形成因子に関する研究が、今日までになされてきた。骨形成因子には、さまざまなサイトカインや成長因子、ホルモンなどが挙げられる。なかでも recombinant human bone morphogenetic protein-2(以下:rhBMP-2)は、骨誘導能に最も優れており、動物実験において骨欠損や骨癒合不全などでの有効性が確認されている。しかし、骨延長での実験はあまりなく、力学試験を施行しているものは極めて少ない。本研究の目的は、骨延長における rhBMP-2の有効性を、X線学的、組織学的のみならず、力学試験を含め検討することである。</p> <p>《対象および方法》</p> <p>日本白色家兔(24羽)の右大腿骨に Orthofix™創外固定延長器を装着し、骨幹部中央で骨切りした。これらを次の4群(A-D群、各群6羽)に分けた。従来法として延長開始前に待機期間(7日)を設けたのはA群のみで、残るB-D群は待機期間を設けず、骨切り直後から延長を開始した。A、B群は骨切り部に何も介在させなかった。Delivery system (polymer-coated gelatin sponge, 以下:PGS)に生理食塩水をしみこませ、骨切り部に埋植したものをC群、rhBMP-2 (80 μg)をしみこませたPGSを埋植したものをD群とした。各群とも、延長は1日1mmで2週間(延長量14mm)行った。骨形成の評価は、軟X線像(術後1、2、4、6週)、術後6週での組織像(H.E.染色:各群1羽)および力学試験(torsional strength &amp; stiffness:各群5羽)により行った。</p> <p>《結果》</p> <p>X線像:術後6週において、全例に仮骨形成を認めたが、C群の3例は骨形成は不良であった。一方、D群は他の群に比し、早期から仮骨形成を認め、骨成熟も良好であった。</p> <p>組織像:D群では良好な皮質骨形成と髓腔構造がほぼ完成した形でみられた。RhBMP-2非使用群では皮質骨は菲薄で、髓腔構造も不完全であった。</p> <p>力学試験:Torsional strength (10<sup>-2</sup>Nm) はA群:118.7±52.4、B群:160.0±40.7、C群:106.8±8.1、D群:266.1±93.1であった。Stiffness (10<sup>-3</sup>Nm/degree)はA群:390.2±137.2、B群:391.8±158.4、C群:183.1±78.5、D群:624.4±214.2であり、D群のstiffnessは他群に比し統計学的</p>	

に有意に高かった。

#### 《考 察》

RhBMP-2を使用したD群は、待機期間を設けず術直後から延長を開始したにもかかわらず、延長早期から有意に骨形成が促進していた。屠殺した6週の時点では、X線学的、組織学的、力学的にもrhBMP-2使用群は他群に比し有意に優れていた。RhBMP-2は、さまざまなサイトカインの中でも最も強力な骨誘導能を有しているといわれており、本実験でも骨延長における高い骨誘導能を示した。骨延長における骨形成は、膜性骨化が主体といわれているが、ごく早期においては軟骨内骨化も関与するといわれている。これに加え、骨延長部では血流増加が認められ、文献的には約3倍の血流増加(最高10倍)が約17週にわたって継続するとされている。RhBMP-2が、骨延長において強力な骨誘導を呈する機序として、早期から種々なサイトカインや骨形成関連細胞に働きかけ、これら2種の骨化形態と、新生血管誘導を含めた血流増加を促進したものと考えられた。

#### 《結 語》

RhBMP-2は強力な骨誘導、骨形成能を有しており、骨延長における有用な骨形成促進因子となる。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	布 谷 佳 久
論文審査担当者		主 査 教 授 阿 部 宗 昭 副 査 教 授 上 田 晃 一 副 査 教 授 島 原 政 司 副 査 教 授 檜 林 勇 紀 副 査 教 授 大 槻 勝 紀	
主論文題名 Efficacy of rhBMP-2 during distraction osteogenesis (骨延長における骨誘導蛋白 rhBMP-2 の有効性)			
論文審査結果の要旨			
<p>本研究は、recombinant human bone morphogenetic protein -2 (rhBMP-2) の骨誘導能を、ウサギを用いた骨延長モデルにおいて検討したものである。</p> <p>対象は4群で、骨延長開始前に待機期間(7日間)を設けたのはA群のみとし、B-D群は待機期間を設けなかった。A、B群は骨切り部に何も介入させず、C群は delivery system に生理食塩水を、D群は rhBMP-2 をしみこませ、骨切り部に埋植した。延長は各群2週間行った。</p> <p>RhBMP-2 を使用した D 群は術直後から延長を開始したにもかかわらず、延長早期から他群に比し有意に骨形成が促進していた。X線学的、組織学的、力学的にもD群は、他群に比し有意に優れ骨延長において高い骨誘導能を示した。このことは rhBMP-2によって、骨延長時の骨形成の主体となる膜性骨化、および、ごく早期のみ関与する軟骨内骨化がともに活性化されたものと考えられた。</p> <p>これらの結果から、rhBMP-2 は強力な骨誘導、骨形成能を有しており、骨延長における有効な骨形成促進因子であることが明らかになった。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第9条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。</p> <p>(主論文公表誌) Journal of Orthopaedic Science 10(5): 529-533, 2005</p>			