





学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第320号	氏名	土肥有二
審査委員会委員	主査氏名	吉岡秀克 	
	副査氏名	濱田文彦 	
	副査氏名	三股浩光 	
<p>ラット大腿骨骨折モデルにおけるBMP-2とゾレドロン酸による骨の形成と吸収の操作 (Manipulation of the anabolic and catabolic responses with BMP-2 and zodedronic acid in a rat femoral fracture model)</p> <p>骨折の修復は損傷骨基質の吸収と新生骨基質の形成という二つの過程よりなる。ゾレドロン酸 (zoledronic acid 以下ZA) はビスホスホネートの一つであり、ZAの投与は骨形成蛋白 (bone morphogenetic protein BMP) -7により形成される仮骨の強度を上げると報告されているが、その骨折治癒の機序は不明である。今回、申請者らはラットの大腿骨骨折モデルを用いてBMP-2とZAの単独投与及び併用投与を行い、それらの効果を検討した。</p> <p>方法はラットを四群に分けた。すべてのラットの右大腿骨の骨幹部に骨折を作製し、髓内釘にて骨接合を行った。閉創に先立ち骨折部にキャリアー (MedGEL) を巻き付け、留置した。</p> <p>グループI (n=14) : キャリアー単体を留置 グループII (n=15) : キャリアーにrhBMP-2 (1.0 µg) を含ませ留置 グループIII (n=14) : キャリアー単体を留置し、術後2週間後にZAを皮下に1回注射 グループIV (n=15) : キャリアーにrhBMP-2 (1.0 µg) を含ませ留置し、術後2週間後にZAを皮下に1回注射</p> <p>ラットは術後6週間後に安楽死させ、大腿骨を摘出し、徒手検査、X線検査、高分解マイクロCT検査により評価し、さらに生体力学的、組織学的解析を行った。</p> <p>その結果、骨癒合率はグループIVでは93.3%で、グループI (28.6%)、II (53.3%)、III (57.1%) よりも高かった。X線評価も同様であった。マイクロCT検査では仮骨の組織量 (TV)、新生骨量 (BV)、骨梁部分はグループIVがグループI、IIより多かった。また、TB/TV比、骨梁数、骨梁の厚さはグループIII、IVがグループI、IIより上回っていた。生体力学的解析では破断強度と硬度の平均はグループIII、IVがグループI、IIを上回り、グループIVのエネルギー吸収はグループI、IIより多かった。組織学的解析でもグループIVでは骨折部をうめる骨形成像が見られた。</p> <p>BMPは強力な骨同化因子であると共に、骨のリモデリングと吸収を促進させる。BMPが骨誘導前の不適切な時期に投与されると骨の異化が起こり、偽関節を生じたりする。本研究ではBMP-2とZAの全身投与で6週後に高い骨癒合が見られた。ZAの投与はBMP-2の骨同化作用を抑制せず、破骨細胞への刺激の減少により、仮骨量や新生骨強度の増強に効果的であると考えられる。</p> <p>本研究の結果は骨折治癒に有効であることを示し、臨床応用の可能性を示唆するものであり、審査員の合議により、本論文は学位 (博士) に値するものと判断した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 土肥有二

論 文 題 目

Manipulation of the Anabolic and Catabolic Responses with BMP-2
and Zoledronic Acid in a Rat Femoral Fracture Model

ラット大腿骨骨折モデルにおける BMP-2 とゾレドロン酸による骨の形成と吸収の操作
要 旨

【緒言】

骨折の修復は損傷骨基質の吸収と新生骨基質の形成という2つの過程の組み合わせにより行われる。またゾレドロン酸 (Zoledronic Acid, 以下 ZA) の投与は骨形成蛋白 (Bone Morphogenetic Protein, 以下 BMP) 7により形成される仮骨の強度を上げると報告されているが、その骨折治癒の機序は不明である。今回我々はラットの大腿骨骨折モデルにおける recombinant human BMP-2 (rhBMP-2) と ZA の単独投与および併用投与を行い、それらの相加効果を検討した。

【研究対象および方法】

58匹のラットを4つのグループに分けた。全てのラットの右大腿骨を展開し骨幹部骨折を作成後、髓内釘にて骨接合を行った。閉創に先立ち骨折部にキャリアーを巻き付けるように留置した。また術後2週目に、group III、IVに対し以下の処置を行った。

Group I (n=14) はキャリアー単体を留置した。

Group II (n=15) はキャリアーに1.0 μ gのrhBMP-2を浸含させて留置した。

Group III (n=14) はキャリア単体を留置した後、ZA の全身投与を大腿骨骨折術後 2 週間目に皮下注射にて行った。

Group IV (n=15) はキャリアに rhBMP-2 (1.0 μ g) を浸含させて留置し、さらに ZA の全身投与を大腿骨骨折術後 2 週間目に皮下注射にて行った。

ラットは術後 6 週目に安楽死させ大腿骨を摘出し、徒手検査、X 線、高分解マイクロ CT での評価および生体力学的、組織学的解析を行った。

【結果】

骨癒合率は Group IV は 93.3% で、Group I (28.6%)、Group II (53.3%)、Group III (57.1%) よりも高かった。X 線評価でも Group IV が Group I、II、III よりも高かった。マイクロ CT においては仮骨の組織量 (Tissue Volume, 以下 TV) は Group IV が Group I、II よりも多かった。新生骨量 (new bone volume, 以下 BV) や骨梁部分 (trabecular spacing, 以下 Tb.Sp) も TV と同様の結果であった。BV / TV 比、骨梁の数 (trabecular number, 以下 Tb.N)、骨梁の厚さ (trabecular thickness, 以下 Tb.Th) は Group III と IV が Group I や II より高かった。生体力学的解析では破断強度と硬度の平均は Group III と IV は Group I、II より高く、Group IV のエネルギー吸収は Group I、II よりも高かった。

【考察】

BMP は強力な骨同化因子で、骨のリモデリングと吸収を促進させる。これは仮骨形成を増加させる一方で、細胞増加が骨芽細胞より破骨細胞が多い場合には骨吸収を促進するものであり、偽関節となりやすいのはこの骨誘導前の不適切な時期に投与され、骨の異化や副作用が起こったものである。

本研究においては ZA の全身投与により BMP-2 による破骨細胞性の骨吸収が抑制されたと言えるが、BMP-2 と ZA の同時投与では ZA の単独投与に比べ 6 週目での骨癒合率が遥かに高いことから、BMP-2 の骨同化作用を抑制してはいないものと思われる。骨折 2 週後に仮骨は出現するが、この時期の ZA 投与は破骨細胞への刺激の減少と仮骨量や新生骨強度の増強に効果的であると言える。

【結語】

RhBMP-2 と ZA の併用による相加効果はそれらの単独投与に比べて骨折治癒に有効であり、骨癒合を明らかに強化している。また BMP-2 の必要量も減らせることから、これによる望ましくない骨異化作用を抑制すると期待される。この結果は骨折治癒に有効であり、臨床応用の可能性を示唆している。