

氏名	あいざわ たかゆき 相澤 貴之
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	2023年3月24日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	生体内分解性素材としてのマグネシウム埋植時の空隙形成抑制における Brushite 皮膜処理の有用性に関する研究
論文審査委員	主査 教授 今井 啓道 教授 山内 正憲 教授 相澤 俊峰

論文内容要旨

氏名：相澤 貴之

本文：

【背景】高強度でありながら、生体内で分解消失し、さらに骨形成を促進する理想的な骨接合材の素材として Mg が注目されている。しかし Mg や多くの Mg 合金は生体内環境で短期間のうちに腐食が始まり、腐食生成物や水素ガスを発生するとともにデバイス強度の低下による破折も報告されている。さらに腐食過程で発生した水素は速やかに分散するが、窒素、酸素、二酸化炭素を主とする空隙を周辺組織内に形成し、骨壊死を引き起こす場合や癒合を遅らせる場合もある。そこで生体内で骨癒合が得られるまでの十分な強度の維持と、急激な水素ガス発生を抑制するために様々な表面処理が検討されている。その中で私は生体適合性、耐食性および溶解性の観点から、骨の成分でもあるリン酸カルシウムからなる Brushite 皮膜処理を施すことにより空隙形成の抑制と、骨癒合を得た後の速やかな腐食分解による消失を目指している。腐食分解時の空隙形成を抑制することは理想的な骨接合材への大きな課題の解決につながるものである。

【研究目的】未処理の純 Mg 試料と Brushite 皮膜処理を施した純 Mg 試料を *in vitro* 実験と *in vivo* 実験の両面から定量的に分析し、Brushite 皮膜処理の空隙形成抑制効果を検証する。

【方法】試料は 99.9 質量%以上の純 Mg 試料(以下、未処理群)と、それに Brushite 皮膜処理を施したもの(以下、皮膜処理群)を用いた。*in vitro* 実験では細胞培養培地をゲル化して疑似生体組織としたものに 5%CO₂ 下で両群の試料を浸漬しつつ、X 線 CT で観察した。*in vivo* 実験ではラットの背部皮下へ同試料を埋植し、埋植直後から高頻度に CT で観察した。それぞれの実験において埋植前後の試料重量、埋植中の空隙体積、試料表面元素のエネルギー分散型 X 線分析(以下、EDX)を行い、さらに埋植実験では試料表面の腐食生成物を含む不溶性塩の誘導結合プラズマ質量分析(以下、ICP-MS)による定量分析と埋植試料周囲組織の病理組織学的解析を行った。

【結果】*in vitro* 実験・*in vivo* 実験ともに未処理群に比して皮膜処理群で各測定点における空隙体積は有意に小さかった。*in vitro* 実験の空隙体積は時間経過とともに増大したが、*in vivo* 実験の空隙体積は埋植直後のピークの後に減少した。試料表面の EDX による分析では未処理群において、*in vitro* 実験・*in vivo* 実験ともに実験後には表面に Ca と P が検出された。*in vivo* 実験後の試料表面における不溶性塩の ICP-MS による定量分析では、未処理群に比して皮膜処理群で Mg・Ca・P は有意に少なかった。病理組織像解析では両群の 3 日・7 日とも軽度の炎症を示唆する肥満細胞の出現と血管新生を認めた、両群ともに 7 日は 3 日よりも肥満細胞数・血管数当たりの肥満細胞数の有意な減少を認めた。血管数の平均値は両群ともに 3 日と比して 7 日で増加したが有意差はなかった。

【考察】Brushite 皮膜処理は空隙形成を有意に抑制することが示された。*in vitro* 実験と *in vivo*

(書式 1 2)

実験の空隙体積の挙動の違いは、生体内では血管透過性亢進と血管新生を伴う炎症反応により局所血流の上昇と物質の移動速度の増加が起こったため、拡散速度が上昇し発生ガス量を上回ったと考えられる。埋植後 7 日の試料表面の元素分析では、未処理群に比して皮膜処理群で Ca・P は少なかったが、その理由はこの測定点までに耐食性皮膜処理により Mg の腐食反応を抑えたことにより、腐食反応に伴う Ca・P の析出量は抑えられ、さらに Brushite 皮膜の溶出もあるためと考える。

【結論】 Brushite 皮膜処理は生体内埋植後少なくとも 1 週間において Mg 分解時の空隙形成を有意に抑制することがわかった。本研究は Mg 素材の急激な腐食分解に伴う空隙形成に関する課題を乗り越えるための重要なデータであり、理想的な骨接合材としての Mg の可能性を支持するものである。

審査結果の要旨

博士論文題目 生体内分解性素材としてのマグネシウム埋植時の空隙形成抑制における Brushite 皮膜処理の有用性に関する研究

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 形成外科学分野

氏名 相澤 貴之

本研究論文は、本論文はマグネシウム埋植時の Brushite 皮膜処置が、空隙形成抑制について有用性した価値のある研究であり、吸収性生体埋入素材開発において動物埋植実験に頼りがちであった実験方法に、ゲルによる疑似生体組織中での埋植実験という革新的な方法の可能性について探索した持続可能な研究環境の整備にも関わる重要な研究である。

本研究論文の一次審査においては、以下の点が問題となった。

1. 全体として日本語表記が未熟で、科学論文とくに学位論文としてのレベルにないこと。
2. 論文の体裁が博士論文としての体裁になっていないこと。
2. 考察が希望的観測であり、研究から導き出される範囲を超えていること。
3. 今回は関係のない Mg による骨誘導能が協調されている点が不必要。
4. 図表の表記が拙く、その説明も不十分で分かりにくい。
5. 表記上のミスが多く修正が必要。
6. Mg 埋植により発生する空隙内が水素ガスから大気ガス組成に変わる理論について説明が不十分で納得しがたい。

これらの指摘された問題は研究内容や結果に関するものではなく、体裁に関するものが多かった。論文提出者を指導し、これらの問題を修正させ、博士論文として十分な体裁になるように修正改善を行った。

また空隙内の組成については、引用文献を再読し、「引用文献では、発生した水素ガスや、それを模して組織内に注入した水素ガスは、発生直後から皮膚表面でも検出される事が示されており、周囲体液中のみならず皮膚を介して空気中にも急速に拡散していることが示されています。一方、同論文において空隙内のガス分析では、窒素、酸素、二酸化炭素が検出され、水素はわずかしか検出されなかったと述べられています。それを踏まえて、同部分を「発生した水素ガスは発生後速やかに拡散し、空隙内には窒素 (N₂)、酸素 (O₂)、および二酸化炭素 (CO₂) が主に検出され、水素はわずかしか検出されないことが報告されている。」と大幅に修正した。

結果、最終審査では、博士論文として十分な内容と体裁が得られた、将来性のある研究と評価された。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。