

論文内容要旨

【研究目的】

脊椎の中でも特に頸椎は重要な神経血管構造を保護しながら多方向の運動が要求される特殊器官であり、頭蓋の支持組織である。したがって、頸椎疾患に対して除圧手術を施行した際、頸椎が不安定性を有する場合その再建は重要な位置を占める。そこで、頸椎前方除圧後の低侵襲で迅速な脊椎再建固定を目的とした。即ち骨新生を促進する骨形成蛋白-2を頸椎癒合に応用し、多孔性セラミックスを移植骨としてだけでなく骨形成蛋白-2の担体として利用することである。本研究では、ヤギを用いた実験的頸椎モデルを使用して *in vivo* で骨形成蛋白-2の椎体癒合に対する効果を放射線学的、生体力学的及び組織学的に検討した。

【研究方法】

14頭の雌ヤギに対し、全身麻酔下で3椎間の頸椎椎間板切除および後縦靭帯の切開を施行し不安定頸椎モデルを作製した。椎間板摘出腔に多孔性ハイドロキシアパタイト (hydroxyapatite : HA) 単独、低用量 (5 μ g) あるいは高用量 (50 μ g) の組換え型ヒト骨形成蛋白-2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2 : rhBMP-2) を含浸させた HA ブロックを移植し、外固定の代用として前方プレートによる内固定を併用した。全42椎間に対し術直後、術後4週及び12週に、1) X線単純写及びCTスキャンによる放射線学的評価、2) 用手試験及び前屈、後屈、側屈あるいは回旋方向への荷重負荷による生体力学的評価、3) Hematoxylin-Eosin 染色、toluidine blue-O 染色及び Villanueva bone 染色を施行し組織学的評価を行い椎体癒合過程を検討した。

【研究結果】

X線単純写及びCTスキャンでは術後12週において対照群では骨形成を認めないものの、低用量 rhBMP-2 群では33%に、高用量 rhBMP-2 群では67%に骨形成を認めた。また、移植 HA 周囲の母床骨における骨密度は対照群を除き経時的に増加し、術後12週では対照群に対し高用量 rhBMP-2 群の骨密度は有意に高値を示した。

用手試験では術後12週で対照群および低用量 rhBMP-2 群の骨癒合率が33%であったのに対し、高用量 rhBMP-2 群では全例で骨癒合を認めた。また前屈、後屈、側屈及び回旋方向への荷重負荷では術後4週の前屈負荷にて、対照群と比較して高用量 rhBMP-2 群の剛性値が有意に増加した。術後12週の荷重負荷では前屈方向で高用量 rhBMP-2 群の剛性値が他群に対し増加し、

後屈及び側屈方向では対照群に対し高用量 rhBMP-2 群が有意に剛性値の高値を認めた。

組織学的には術後 4 週において対照群では移植 HA 周辺に骨新生は認めなかった。これに対し低用量 rhBMP-2 群では 33% で移植 HA 全周に対し 25% 未満の軽度骨新生を認め、高用量 rhBMP-2 群では 67% で移植 HA 周囲に軽度骨新生を認め、17% に移植 HA の気孔内骨新生が認められた。術後 12 週において対照群では 17% に移植 HA 全周に対し 50% 未満の中等度骨新生を、67% に軽度骨新生を認め、17% で気孔内骨新生を認めた。低用量 rhBMP-2 群では各々 50% に移植 HA 周囲の軽度あるいは中等度の骨新生を認め、33% に気孔内軟骨及び骨新生を認めた。高用量 rhBMP-2 群では軽度、中等度あるいは移植 HA 全周に対し 50% 以上の高度骨新生をそれぞれ 17%、50%、33% に認めた。気孔内骨新生は 33% に認められた。気孔内の骨新生の範囲は対象群、rhBMP-2 使用群伴に移植 HA 表面より最大でも 2-3mm であったが、全体の気孔面積に占める骨新生面積は rhBMP-2 使用群で著明であった。

【考 察】

ヤギ不安定頸椎モデルを用いて、多孔性 HA 移植による頸椎再建における rhBMP-2 の椎間癒合促進効果を放射線学的、生体力学的及び組織学的に検討した。rhBMP-2 は、ヤギ頸椎椎間癒合において 50 μ g 以下の比較的低用量にて用量依存的な骨化促進効果を有することが明らかとなった。

この促進効果は HA と椎体間の骨新生増加によるものと考えられた。また多孔性 HA は、椎間移植代用骨としての働きのみならず、rhBMP-2 の担体としても有用であることが明らかとなった。

審査結果の要旨

本研究は、低侵襲で迅速な頸椎再建を達成することを目指して、頸椎前方固定術における骨形成蛋白-2の椎間癒合に対する効果を検討することを目的とした基礎的実験である。

頸椎再建において、多孔性ハイドロキシアパタイトはすでに臨床応用されているが初期強度が低く物理的強度が要求される椎間癒合には懸念が残る。そこで骨形成促進効果が期待される骨形成蛋白-2を使用し、早急な頸椎癒合及び脊椎安定性が確保できれば今後の脊椎外科における代用骨応用の視点から大変に意義深い。

本研究は人工セラミックスと共に臨床応用に向け基礎研究が盛んに行われている骨形成蛋白-2を頸椎再建に併用した独創的な研究である。この研究の特徴は *in vivo* で、頸椎の生体力学的評価にはより理想的なヤギを実験動物として使用した点であり、また骨癒合に関して放射線学的、生体力学的及び組織学的パラメーターを経時的多面的に解析し検討した点である。更に副次的に多孔性ハイドロキシアパタイトの骨形成蛋白-2の担体としての役割について検討している。

本研究で得られた結果は、頸椎前方固定術における骨形成蛋白-2の骨癒合促進効果及び骨置換材かつ担体としての多孔性ハイドロキシアパタイトの有用性を証明するもので興味深い知見である。今後とも同蛋白を用いた研究を発展させる価値があると考えられる。

方法、考察とも秀逸であり学位に十分値すると考えられる。