氏名（本籍）	野口　裕史
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第　　7446　　号
学位授与年月	平成　27　年　3　月　25　日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	The effects of mechanical stimulation on healing and remodeling of bone tissue inside high interconnected porous hydroxyapatite ceramic （高気孔率高気孔関連通性 HA 人工骨に対する荷重が骨再生に及ぼす効果に関する研究）
主　　査	筑波大学教授　　博士（医学）　武川　寛樹
副　　査	筑波大学准教授　博士（医学）　大久保　英樹
副　　査	筑波大学准教授　博士（医学）　鶴嶋　英夫
副　　査	筑波大学講師　　博士（医学）　三好　浩稔

論文の内容の要旨

（目的）

合成セラミックス製人工骨による骨再生の可能性を調べるために、高気孔率高気孔間連通性 HA 人工骨の１例として配向連通孔性ハイドロキシアパタイト多孔体(unidirectional porous hydroxyapatite：UDPHAp)を用いて、「UDPHAp ブロックの適切な荷重がないと、骨再生が抑制される」という仮説をたて、以下の検証を行った。①「荷重部」において、UDPHAp ブロックに対する荷重が骨再生（材料内骨形成）に及ぼす効果を動物試験にて組織学的・放射線学的に検討、②「非荷重部」において、UDPHAp 椎弓スペーサーの骨再生（骨癒合）に関する臨床成績調査、③UDPHAp ブロック内の骨再生（材料内骨形成）の経時的な挙動について、長期埋植した動物試験に基づいて考察する。

（対象と方法）

研究①：ビーグル犬皮質骨部分欠損モデルを考案し、LCP 設置条件を変更し UDPHAp ブロックにかかる荷重環境の異なる 2 群（応力遮蔽群 4 頭および負荷群 6 頭）を用いて、μCT による放射線学的評価、Villanueva-Goldner (VG)染色の組織標本による組織学的評価により材料内骨形成を比較した。研究②：

2012 年 12 月から 7 か月間で実施した UDPHAp 椎弓スペーサーを用いた両開き式椎弓拡大形成術症例 38 例の内、術直後と最終観察時の CT 画像が収集できた 24 例について、脊柱管前後径の変化量（ΔH)、椎弓－椎体後壁角の変化量（ΔR)、市川分類に基づいた骨癒合率について、自家骨棘突起スペーサーと比較検討すると共に他の椎弓スペーサーの文献調査結果に基づき考察した。研究③：ビーグル犬を用いて、UDPHAp ブロックを脛骨近位に埋植した「骨欠損モデル」、及び大腿骨顆部に埋植した「骨軟骨欠損モデル」を作製し、埋植後 1 年時(n=2)、2 年時(n=1)、3 年時(n=1)において組織学的に評価した。

（結果）

研究①：μCT による UDPHAp ブロック中央割面での骨形成領域；応力遮蔽群 1.20±0.83 mm^2、負荷群 7.45±6.17 mm^2で有意差を認めた。VG 染色標本による組織学的な骨形成領域：応力遮蔽群よりも負荷群で骨再生を認め、1 mm スライス間で有意差があった。研究②：ΔH；UDPHAp 椎弓スペーサー1.3±0.8 mm、自家骨棘突起スペーサー1.3±1.1 mm。ΔR；UDPHAp 椎弓スペーサー4.7±4.5°、自家骨棘突起スペーサー4.0±3.2°。骨癒合率；UDPHAp 椎弓スペーサー30.3%、自家骨棘突起スペーサー73.7%と ΔH 及び ΔR 共に有意差はなかったものの、骨癒合率において、UDPHAp 椎弓スペーサーと自家骨棘突起スペーサー間で差分と有意差があった。既存の HA 人工骨椎弓スペーサーの文献報告と比しても成績は概ね同等であった。研究③：骨欠損モデルでは、埋植 1 年の 2 例において、1 例は骨再生を呈さなかったもの、もう 1 例では材料内骨形成が埋植部の 38%、埋植 2 年および 3 年の各 1 例では 28%、49%で生じ、経時的な材料吸収及び骨梁構造を伴う骨置換を認めた。骨軟骨欠損モデルでは、UDPHAp 断面積当たりの材料内骨形成領域の割合は埋植 1 年 27%及び 42%、埋植 2 年 58%、埋植 3 年 52%であり、骨欠損モデルと同様の所見を呈した。

（考察）

研究①：高気孔率高気孔間連通性 HA 人工骨自体に荷重をかけることが骨再生に有用であり、荷重がかからないと骨再生が抑制されることが確認できた。埋植環境のひずみに応じて周囲骨断端から骨再生した結果が材料内骨形成に反映したと考えられた。研究②：UDPHAp 椎弓スペーサーにおいて、骨癒合率は良好とはいえないものの脱転率は自家骨と有意差がなく、臨床的意義は十分に発揮されていた。しかしながら UDPHAp 椎弓スペーサー及び非荷重部での適応において、骨再生不良に関する臨床上のリスクは潜在的にあると考えられた。研究③：HA 人工骨は従来非吸収性骨補填材とされていたが、UDPHAp ブロックでは埋植後 2～3 年での材料吸収及び骨置換が生じた。材料内骨形成をきたせば上記のような期待が持てることから、埋植環境下における高気孔率高気孔間連通性 HA 人工骨への荷重を重要視するべきと考えられた。

審査の結果の要旨

（批評）

UDPHAp の荷重部での骨再生の影響を動物モデルで調べ、非荷重部での臨床成績調査を行った。また UDPHAp の長期埋植の経時変化を調べた研究である。予備審査での指摘事項にも真摯に対応しており、全体によくまとまった。本研究は、μCT や病理学的な解析が主体であり、今後はどのような細胞の賦活化が起こっているのか、あるいは遺伝子レベルではどのような変化があるのか等のバイオロジカルな解析について将来の展望が述べられた。また至適な荷重の指標をどのように決めるのか、椎弓スペーサーの

骨癒合をどのように改善するのか等についての質疑応答がなされた。至適な荷重を決めるのは難しく、さらには臨床応用ではまだ未知数であるがプレートやスクリューの本数・方向を変えることで検討したい、また椎弓スペーサーの骨癒合も荷重を加えることで改善を図りたいとの返答があり、いずれの質問にも適切に答えていた。本研究は、合成セラミック製人工骨に対する大切な所見であり、多くのデータからの解析は高く評価され、将来の臨床応用に重要な意義を有する。

平成 27 年 1 月 5 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。