

人工股関節再置換術時骨欠損部における骨髄内骨再生技術の開発

大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学
大田 陽一

はじめに

股関節疾患領域において、人工股関節再置換術時ではインプラントの緩みや摺動面に使用されているポリエチレンの摩耗による骨溶解等により高度な骨欠損が生じていることが多く、その再建は重要課題である。これら骨欠損ではそもそも保たれていた骨髄内環境は破綻しており、その修復は現時点では、同種骨移植、人工骨や金属製インプラントなどによる欠損補填が主流あり、基本的問題である”骨欠損部位における骨再生”が十分に出来ていない事が問題点としてあげられる。

未分化間葉系細胞を骨芽細胞に分化誘導する生理活性タンパク質であるBMP(Bone morphogenetic protein)は、骨形成反応促進効果を期待できるサイトカインの1つであり、これまで欧米を中心に臨床応用され、その有効性が報告されている^{1),2),3)}。しかし、BMPは骨形成促進効果のみではなく、破骨細胞分化にも関与しており、強い骨吸収作用も有することから^{4),5)}、人工股関節再置換術時などにおける人工股関節臼蓋側コンポーネント、及び大腿骨側ステム周囲の骨欠損部の様な、特に骨髄内環境ではその骨形成効果が十分に発揮されず、新生骨形成が困難である。

そこで本研究では、優れた骨誘導能をもつBMPを用い、それによる骨形成能を骨

髄内環境においても効果的に発揮するための手段として、より効率的に①BMPの骨吸収能を抑制すること、②その足場となる効果的な担体物質(drug delivery system: DDS)が重要ではないかと考えた。前述した①の因子として、近年、破骨細胞機能抑制作用を有する骨粗鬆症薬剤として臨床で広く普及しているビスフォスフォネート製剤に、後者②に関しては、これまでBMPのDDSとして有用であることがこれまで報告されている⁶⁾ことからbeta-tricalcium phosphate(β -TCP)に着目した。

以上の背景を踏まえて、本研究ではBMPを β -TCPに含有させたcomposite materialを作製し、ビスフォスフォネート製剤併用投与により、これまで困難であったBMPの骨髄内環境における骨形成効果を検討し、人工股関節再置換術時におけるインプラント周囲骨欠損の骨再生修復に応用することを目的とした。

方法

直径6mm、高さ10mmの β -TCP円柱状cylinderを乾熱滅菌(255度、3時間)処理し、rh-BMP2(30 μ g)を吸着させた後、New Zealand White rabbitの大腿骨髄内に埋植した(図1)。術後1週にBisphosphonate製剤としてZoledronate(ZOL)を皮下注射し、ZOLによるBMP誘導骨形成に対する影響を評価した。rh-BMP2及びZ

OL 非投与群 (コントロール群)、rh-BMP2 (30 μ g) 単独投与群、ZOL (0.4mg) 単独投与群および rh-BMP2 (30 μ g) +ZOL (0.4 mg) 併用投与群の 4 グループを作製した。術後 6 週における埋植した β -TCP 内の骨形成と ZOL による骨吸収抑制効果の評価として、1) 単純 X 線撮影による β -TCP composite の評価、2) μ CT (μ CT35 : SCANCO MEDICAL 社) による骨梁構造解析、3) HE 染色による組織学的評価を行い、各グループ間で比較検討した。

結果

術後 6 週での単純 X 線撮影における評価では、コントロール群および BMP 単独投与群において、ZOL 単独投与群および BMP+ZOL 併用投与群と比べて β -TCP composite の X 線透過性の亢進が認められた (図 2)。 β -TCP composite 内部の μ CT 解析では、コントロール群および BMP 単独投与群では β -TCP の吸収像が認められたのに対して、ZOL 単独投与群および BMP+ZOL 併用投与群では β -TCP の陰影は残存していた (図 3)。また、 β -TCP composite 内部の BV/TV (Bone Volume/ Tissue Volume) を定量評価したところ、rh-BMP2+ZOL 併用投与群では、コントロール群、rh-BMP2 単独投与群、及び ZOL 単独投与群と比較して、BV/TV の有意な増加が認められた (図 4)。

HE 染色による組織学的評価では、コントロール群および BMP 単独投与群では、 β -TCP composite 内において、明らかな新生骨形成は認められなかったのに対し、ZOL 単独投与群、特に rh-BMP2+ZOL 併用投与群においては、 β -TCP の一部残存が確認されるとともに、 β -TCP composite

内への新生骨形成が認められた (図 5)

考察

本研究の結果から、これまで困難であった骨髄内環境において、BMP 誘導新生骨形成の増強効果が認められた。BMP 単独投与群では、新生骨形成がほとんど確認できなかったことから、骨髄内において BMP の破骨細胞を介した骨吸収機能の亢進が起こったことが考えられたが、rh-BMP2/ β -TCP composite に Zoledronate の全身投与を併用することで、実際の骨髄内環境において、rh-BMP2 誘導骨形成促進効果が認められた。これは、BMP の破骨細胞活性化を Zoledronate により抑制した結果、BMP 誘導骨形成能を増強させることが可能となったと考えられた。人工関節置換術後のゆるみによる骨欠損が起こると慢性的な疼痛、歩行障害などによる日常生活活動 (ADL) が傷害され QOL が著しく低下し、治療も難治性となることが多く、大きな課題となっている。本研究により特に骨髄内においてその局所に限局した骨形成を得ることが可能となれば、今後新たな人工関節周囲骨欠損の修復治療や骨髄腔骨欠損部再生治療の開発に大きな役割を果たすものと考えられる。

謝辞

研究は公益財団法人日本股関節研究振興財団の平成 27 年度研究助成により行いました。公益財団法人日本股関節研究振興財団に深謝いたします。

参考文献

1. S.D. Boden, J Kang, H. Sandhu, J. G. Heller, Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2

to achieve posterolateral lumbar spine fusion in humans: a prospective, randomized clinical pilot trial: 2002 Volvo Award in clinical studies, Spine 27 (2002) 2662-2673.

2. R. Johnsson, B. Strömqvist, P. Aspenberg, Randomized radiostereometric study comparing osteogenic protein-1 (BMP-7) and autograft bone in human noninstrumented posterolateral lumbar fusion: 2002 Volvo Award in clinical studies, Spine 27 (2002) 2654-2661.
3. S. Govender, C. Csimma, H.K. Genant, et al., Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients, J Bone Jt Surg A 84 (2002) 2123-2134.
4. Jensen ED, Pham L, Billington CJ Jr, Espe K, Carlson AE, Westendorf JJ, Petryk A, Gopalakrishnan R, Mansky K. Bone morphogenetic protein 2 directly enhances differentiation of murine osteoclast precursors. J Cell Biochem. 2010;109:672-682
5. Okamoto M, Murai J, Yoshikawa H, Tsumaki N. Bone morphogenetic proteins in bone stimulate osteoclasts and osteoblasts during bone development. J Bone Miner Res. 2006;21:1022-1033
6. H.P. Lim, A.E. Mercado-Pagan, K. D. Yun, S.S. Kang, T.H. Choi, J. Bishop, J.T. Koh, W. Maloney, K. M. Lee, S.W. Park, The effect of rh-BMP-2 and PRP delivery by biodegradable β -tricalcium phosphate scaffolds on new bone formation in a non-through rabbit cranial defect model, J Mater Sci Mater Med 24 (2013) 1895-1903.

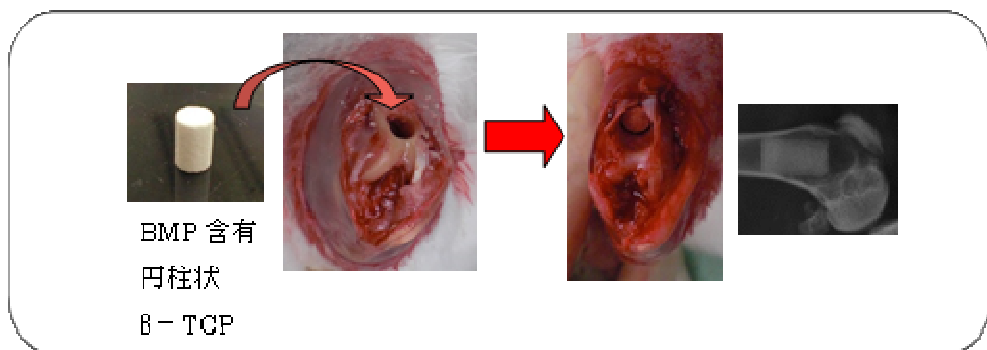


图 1.

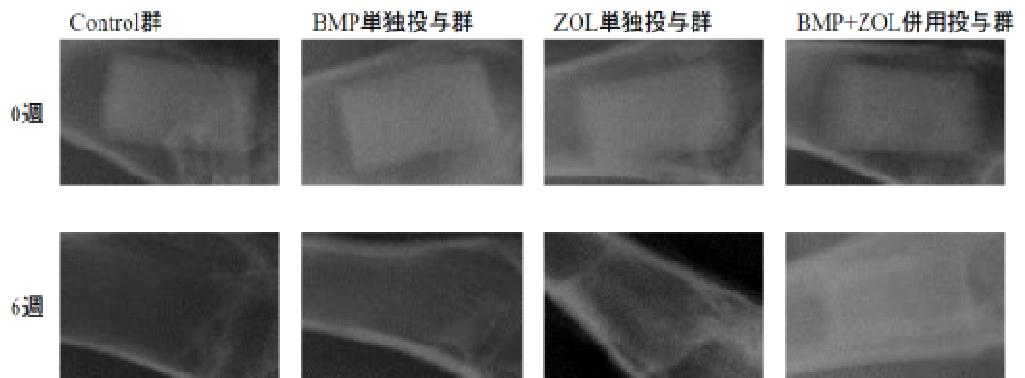


图 2.

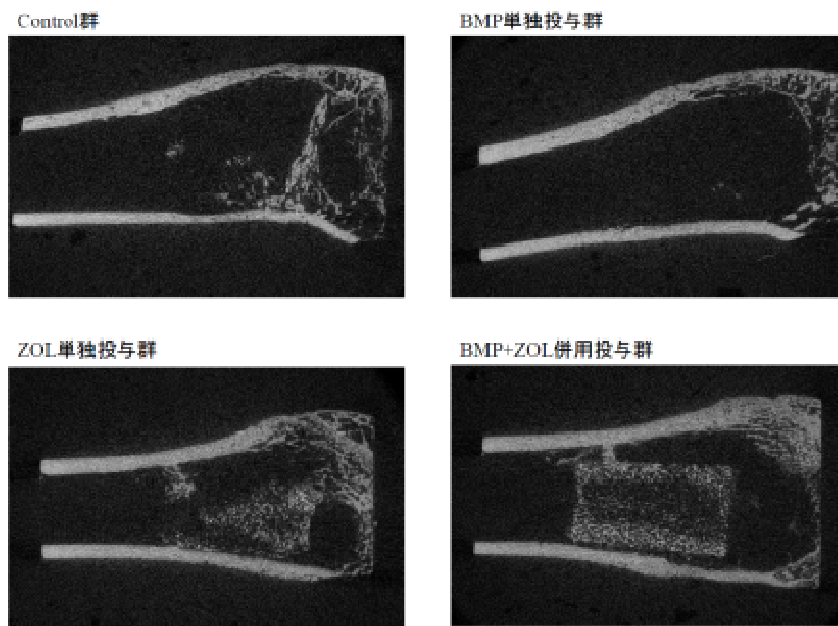


图 3.

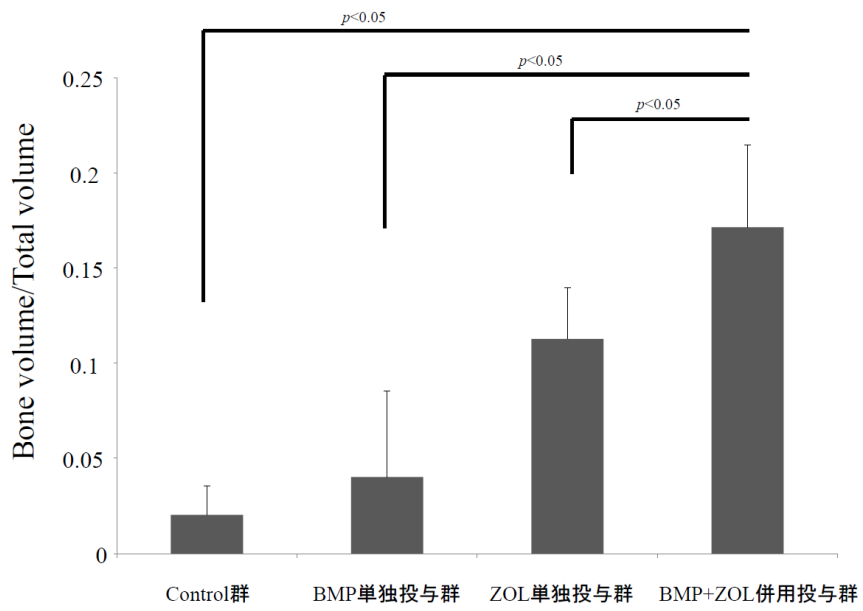


图 4 .

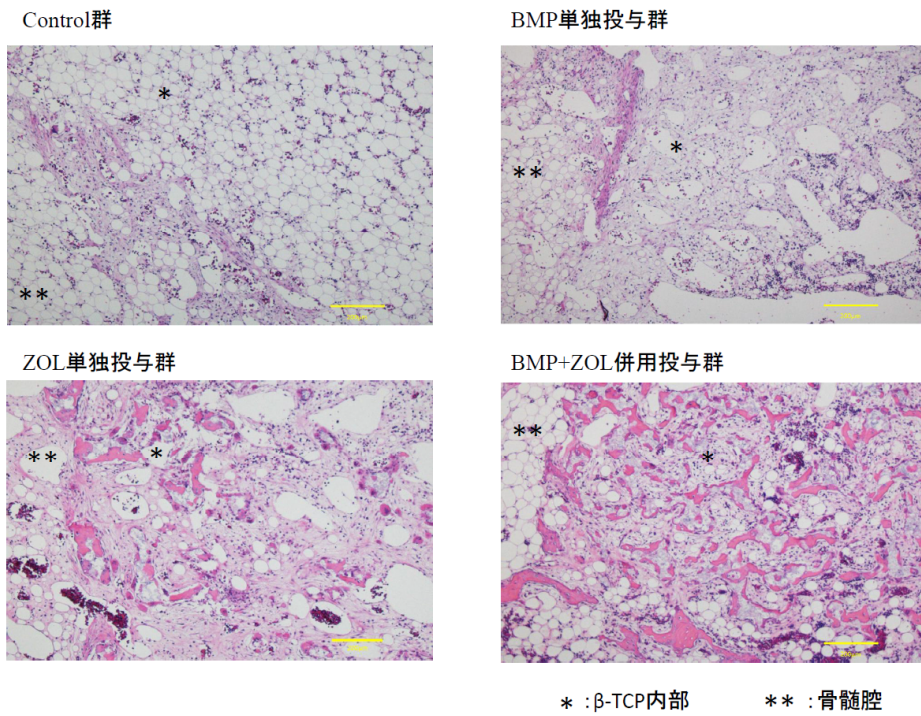


图 5 .