

## 論 文 内 容 の 要 旨

|       |                                                                                         |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名   | 齊藤 謙一郎                                                                                  |
| 題 名   | MgO-enhanced $\beta$ -TCP promotes osteogenesis in both in vitro and in vivo rat models |
| (和 訳) | MgO 添加 $\beta$ -TCP は in vitro および in vivo のラットモデルにおいて骨形成を促進する                          |

### 論文内容の要旨

整形外科医はこれまで、整形外科手術における骨欠損の治療には外傷や骨悪性腫瘍による骨欠損に対して、同種骨移植に頼ってきたが、移植骨のサイズと手術侵襲による限界が課題となっていた。そこで人工骨の使用は選択肢の一つとして以前から注目されている。しかし、依然としてその骨形成能についてはまだまだ課題があるのが現状である。そこで、微量元素を含む  $\beta$ -TCP の骨形成能の向上の可能性について着目した。本研究では MgO、ZnO、SrO、SiO<sub>2</sub> をそれぞれ含む 1.0 wt%含む 60%の気孔率を持つ  $\beta$ -TCP ディスクを作製し、生物学的要素を含まない  $\beta$ -TCP (Control) と骨形成能を in vitro と in vivo の両面で比較した。

まず in vitro として  $\beta$ -TCP ディスクに 7 週齢の雄ラットから採取した骨髄由来間葉系幹細胞 (BMSC) を充填し、シャーレに 2 週間培養した。その後上清液の Ca 濃度、ALP 活性と骨形成マーカー (*ALP*, *BMP-2*, *COL1A1*, *RUNX2*, *OC*, and *VEGF*) の mRNA 発現を評価した。結果として、培養 2 週目で MgO 群のみが Control 群と比較して Ca 濃度が有意に低下し、かつ ALP 活性が有意に高かった。また RT-qPCR 分析では、全ての骨形成マーカーの発現において MgO 群が Control 群と比較して有意に高かった。

次に、in vivo として 7 週齢の雄ラットの皮下に BMSC を充填した MgO 群と Control 群の  $\beta$ -TCP ディスクをそれぞれ移植し、7 週間後に取り出した。その後 in vitro 同様に ALP 活性と骨形成マーカー (*ALP*, *BMP-2*, *COL1A1*, *RUNX2*, *OC*, and *VEGF*) の mRNA 発現を評価した。また組織学的評価として HE 染色と蛍光免疫染色を、画像評価として micro CT の撮影を行なった。結果として、MgO 群は Control 群と比較して有意に高い ALP 活性を示した。RT-qPCR 分析では、BMP2 と VEGF で MgO 群が有意に高い発現が示された。さらに組織学的検査と micro-CT での評価において MgO 群の骨形成能の方が比較的良好であることが示された。

以上より、in vitro 及び in vivo において MgO 群は Control 群よりも骨形成能が高いことが示唆された。

本研究で得られた知見としては、MgO を含む  $\beta$ -TCP 製剤が、生物学的要素を含まない対照の  $\beta$ -TCP 製剤と比較して、骨の形態学的性能を促進することを示された。今後整形外科手術のような、実質的な難治性骨欠損に対して人工骨を必要とする手術を受ける患者の手術成績および日常生活動作の改善に寄与する可能性がある。