

論文の内容の要旨

氏名：木下 豪 紀

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ラット難治性骨折モデルにおける脱分化脂肪細胞移植と副甲状腺ホルモン投与による治療効果

【緒言】骨折治療の甲斐なく骨癒合不全が生じる場合がある。これは難治性骨折と呼ばれ、全骨折のうちいまだに5-10%に生じると言われている。難治性骨折が生じると患者にとって長期の苦痛や機能障害を起し、結果として医療費の増大につながるといわれているため、偽関節に対する治療法の確立は必要不可欠である。

Matsumotoらはこれらの問題を解決する新規再生医療用細胞ソースとして、成熟脂肪細胞に注目した。ヒトを含む哺乳類の脂肪細胞から単離した成熟脂肪細胞を天井培養という方法を用いて体外で脱分化培養すると線維芽細胞様の形態をした細胞群が生じ、この脱分化脂肪細胞 (DFAT)が強い増殖能と MSC と同等の多分化能を持っていることを明らかにした。

また副甲状腺ホルモン (PTH) は骨粗鬆症治療における骨同化作用のあるホルモンであるが、骨密度を増加させるだけでなく、近年骨形成に強力な促進作用を有することも明らかとなってきたホルモンである。

【目的】ラット骨欠損型偽関節モデルを作成し、人工骨基質(β -TCP/collagen 複合体)に播種した脱分化脂肪細胞(DFAT)を骨欠損部に移植し、さらに PTH 全身投与を併用することにより、骨折治癒が促進されるかについて検討した。

【方法】SD ラットに脛骨骨幹部に 4mm の骨欠損を作製し、①人工骨基質のみ移植する群(Control 群)、②GFP-DFAT (1×10^6)を播種した人工骨基質を移植する群(DFAT 群)、③人工骨基質を移植後、rhPTH 30 mg/kg を週 3 回、8 週間皮下注射する群 (PTH 群)、④GFP-DFAT を播種した人工骨基質を移植後、③と同様に PTH を注射する群 (DFAT+PTH 群)に分けて検討した (各群 n=11)。8 週間後、脛骨を摘出し、 μ CT を用いた骨構造解析や組織学的検討を行った。

【結果】Control 群に比べ、DFAT 群、PTH 群はいずれも骨癒合や皮質骨新生を促進する傾向があり、特に DFAT+PTH 群は高い治癒効果が認められた。欠損部の%Bone area および radiographic score は、Control 群に比べ DFAT+PTH 群は有意($P < 0.05$)に高値を示した。組織学的に骨欠損部における DFAT の生着が確認できた。

【考察】難治性骨折に対して DFAT 細胞治療と PTH 間歇投与の併用は、新たな治療戦略になりうる可能性がある。