

学位論文の内容の要旨

専攻	機能構築医学専攻	部門	(平成27年度以前入学者のみ記入) 医用工学
学籍番号	15D706	氏名	飛梅 祥子
論文題目	Effects of VEGF on Prefabricated Vascularized Bone Allografts in Rats		
(論文要旨)			
【背景】 悪性骨腫瘍に対する広範切除後や重症外傷による広範囲の骨欠損の治療では血管柄付き自家骨移植など血流のある移植骨を用いた治療が必要となる。さらに、より広範な骨欠損では、サイズや耐久性の点で血管柄付き自家骨のみでは不十分となるため、血流の無い大きな骨組織(放射線処理還納骨や同種骨など)と血管柄付き自家骨移植との組み合わせが理想的であると考えられている。しかし、これらの治療法では健全な骨組織を犠牲にする必要がある。我々はこれまでの研究で骨欠損再建の新たな手段として、血行のない同種移植骨を移植する際に近傍の血管束を移植骨内に導入することにより、レシピエントの生体内で血管柄付き同種移植骨をprefabricateすることを試みてきた。本研究では、骨組織再生に血管新生が重要であることに着目し、血管内皮増殖因子(VEGF)を添加したハイドロキシアパタイト/コラーゲン複合体(HAp/Col)をprefabricateした移植骨内に挿入することで移植骨内の骨形成を促進することを試みた。			
【方法】 9週齢のSprague Dawleyラット(n=50)をドナーとして、9週齢のWistarラット(n=50)をレシピエントとして使用した。ドナーの大腿骨から採取した移植骨片をレシピエントの大腿部に移植し、伏在動静脈と10 μ gのVEGFを添加したHAp/Colを移植骨内に挿入した。4週間後に移植骨を回収し、移植骨内の血管新生、骨形成および骨吸収の状態を組織学的および遺伝学的に評価した。 群分けは、血管束、HAp/Col、VEGFの使用の有無により5つのグループに分けた。(C群:コントロール群、骨移植のみ V群:移植骨に血管束のみを挿入した群 HAp群:VEGFを添加していないHAp/Colを移植骨に挿入した群 HAp+V群:VEGFを添加していないHAp/Colと血管束を移植骨に挿入した群 VEGF+V群:VEGFを添加したHAp/Colと血管束を移植骨に挿入した群)			
【評価】 脱灰標本ではHE染色を用いて血管新生を評価し、TRAP染色で骨吸収について評価を行った。非脱灰標本ではカルセインを骨標識として骨形成について評価した。また、移植骨からRNAを採取し、RT-qPCRを用いて血管新生関連遺伝子(VEGF)、骨形成関連遺伝子(BMP-2, BAP, Type-1Col)、骨吸収関連遺伝子(RANKL, TNF- α)の発現量について評価した。			
【結果】 <u>組織学的評価</u> : 血管新生の評価では、VEGF+V群ではC群およびHAp群に比べて血管新生が有意に促進され、HAp+V群ではC群およびHAp群に比べて血管新生が促進される傾向にあった。骨形成の評価ではVEGF+V群でC, V, HAp, HAp+V群に比べて骨形成が有意に促進され、HAp+V群ではC, V, HAp群と比較して促進される傾向があった。骨吸収ではいずれの群間にも統計学的な差は認めなかった。 <u>遺伝子学的評価</u> : 血管新生関連遺伝子(VEGF)の発現レベルはVEGF+V群ではC, V, HAp群に比べて有意に高く、HAp+V群に比べて高い傾向があった。骨形成関連遺伝子については、BMP-2の発現量は、VEGF+V群ではC, V, HAp群に比べて有意に高く、HAp+V群ではC, V, HAp群に比べて高い傾向にあった。BAPの発現レベルは、C, V, HAp群と比較して、HAp+V群およびVEGF+V群で有意に高かった。type-1 Colの発現レベルは、VEGF+V群ではC, V, HAp群に比べて有意に高く、HAp+V群ではC, V, HAp群に比べて高い傾向にあった。骨吸収関連遺伝子の発現量はいずれの群間にも統計学的な差は認めなかった。			

【結論】

以上の結果から、VEGF 添加 HAp/Col をprefabricateした血管柄付き同種移植骨内に挿入することで血管新生と骨形成は促進され、骨吸収は促進されないことが示唆された。したがって、本法は広範な骨欠損を再建するための有用な手段になる可能性があると考えられた。

掲載誌名	Journal of Reconstructive Microsurgery		
	第	巻, 第	号
(公表予定) 掲載年月	2020年 8月 掲載受理	出版社(等)名	Thieme
Peer Review	有		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。