HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Bone augmentation by highly porous β-TCP scaffold coated with PLGA and FGF2 [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	吉田, 崇
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第11263号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/56240
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takashi_Yoshida_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　博士 (歯学)　　氏名　　吉田　崇

主査　教授　川浪雅光
審査担当者　副査　教授　田村正人
副査　教授　網塚憲生

学位論文題名
Bone augmentation by highly porous β-TCP scaffold coated with PLGA and FGF2
（高気孔性PLGA/β-TCPスキャフォールドとFGF2による骨増生効果）

審査は主査，副査全員が一同に会して口頭で行った．初めに申請者に対して本論文の概要の説明を求め，申請者は以下の通り論述した．

β-TCP は骨補填材として歯科分野等で臨床応用され，その有効性が認められている.我々はポリウレタンフォームを用いて高気孔性（＞90%）のβ-TCP スキャフォールドを作製した．しかし，高気孔性スキャフォールドは，強度の低下によって再生空間が維持できなくなる可能性が高い. 生分解性高分子化合物であるポリ乳酸グリコール酸共重合体（PLGA）は，易造形性であり，良好な生体内吸収性材料として知られている. PLGA で高気孔性スキャフォールドをコーティングで補強することで空間を維持できる可能性が考えられる．

Fibroblast Growth Factor 2 (FGF2)は細胞の増殖や生存，遊走，分化を高め，組織再生に関係があることが近年の研究で報告されている．そこでβ-TCP スキャフォールドを PLGA で補強した完全連通の高気孔性スキャフォールドに FGF2 を併用することで，さらに再生能力を向上させたバイオマテリアルになるのではないかと考えた．そこで本研究では，PLGA/β-TCP スキャフォールドを作製後，性質を評価し，またラットに埋入し，生体親和性，再生空間の維持，および骨再生効果を組織学的に評価した．またさらに FGF2 との併用効果も評価した．

β-TCP スラリーにポリウレタンフォームを浸漬し、ファーネスにて焼結してβ-TCP スキャフォールドを作製した．PLGA 粉末をアセトンに溶解させて 20%PLGA 溶液を作製した．真空下でβ-TCP スキャフォールドを PLGA 溶液に含浸させて乾燥させ，PLGA/β-TCP スキャフォールドとした．作製されたスキャフォールドの SEM 観察，XRD，TEM-EDX 分析，気孔率と圧縮強度の測定をした．

ラット背部皮下へスキャフォールド（2×2×2mm）を埋入して 10 日後にと殺し，病理組

織観察で細胞の侵入程度を評価した.

さらに, 骨増生効果を評価するためにラットの頭蓋骨上に規格化した皮質骨除去を行い, 同時にβ-TCP スキャフォールド, PLGA/β-TCP スキャフォールド, それぞれに FGF2 を含浸させたものを埋植した. ネガティブコントロールは埋植しないものとした.

埋植 10 日および 5 週後, 通法に従い薄切標本を作製し, ヘマトキシリン・エオジン重染色およびマッソントリクローム染色を行い光学顕微鏡下で観察し, 組織学的計測を行った.

SEM 観察によって, PLGA コーティング後も連続気孔が維持されているのが確認された. XRD 分析で焼結前, 焼結後, コーティング後でβ-TCP の回折ピークの一致を認めた. 気孔率はコーティングによる低下はほとんど認めず, 圧縮強度はコーティングによって約 6 倍に上昇した. EDS 分析で PLGA コーティング後のスキャフォールド表面に C が同定された. 培養試験において, コーティング面への培養細胞の付着伸展を認め, 皮下埋植試験においても炎症反応は少なく, 生体親和性は良好であると考えられた. 頭蓋骨上へ埋植した結果, PLGA コーティングによって骨高さの増加を認め, FGF2 添加によりさらに骨増生が促進された. また, PLGA コーティングによって高いスペースメイキング効果が示された.

本研究では高気孔性β-TCP スキャフォールドに 20%PLGA でコーティングを行った結果, 生体親和性と気孔率に変化はなく圧縮強度を向上することができた. これは 20%PLGA に為害性が認められず, β-TCP スキャフォールドの連続気孔を維持したままコーティングできたからと考えられた. この PLGA/β-TCP スキャフォールドと FGF2 とのコンビネーションによりスペースメイキング効果と骨増生効果が向上した. これは圧縮強度が向上したスキャフォールド内に FGF2 がより長期に保持され, 早期に細胞がイングロースし, スキャフォールドの形態維持に効果があったためと考えられた.

β-TCP スキャフォールドの PLGA コーティングすることによって強度が向上し, FGF-2 との併用によって良好な骨増生効果を示すと考えられる.

引き続き審査者と申請者の間で, 論文内容及び関連事項について質疑応答がなされた. 主な質問事項は,

① 基礎段階での解析方法の改善について
② 他の論文において細胞の ingrowth について述べているものは存在するか
③ 現在使用されてる材料と比較した場合のこの材料の利点
④ 研究における方法の臨床応用の可能性

これらの質問に対して, 申請者は適切な説明によって回答し, 本研究の内容を中心とした専門分野はもとより, 関連分野について十分な理解と学識を有していることが確認された. 本研究の内容は, 歯科医学の発展に十分貢献するものであり, 審査担当者全員は, 学位申請者が博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認めた.