



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	The osteogenic potential of Phosphorylated-Pullulan/ β -TCP composite scaffolds and low doses of Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) in subcutaneous tissues [an abstract of entire text]
Author(s)	Alruwaili, Mohammed Katib R
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第15490号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89527
Type	doctoral thesis
File Information	Mohammed_Alruwaili_summary.pdf



学位論文内容の要約

学位論文題目

The osteogenic potential of Phosphorylated-Pullulan/ β -TCP composite scaffolds and low doses of Bone Morphogenetic Protein-2

(リン酸化プルラン/ β -TCP 複合スキャホールドと低用量骨形成タンパク質2による骨形成)

博士の専攻分野名称 博士 (歯学)

氏名 MOHAMMED KATIB R ALRUWAILI

学位論文内容の要約

骨形成タンパク質（BMP）は骨誘導能が高く、優れた骨形成能を有するが、深刻な合併症も報告されている。現在は生体適合性と分解性に優れるコラーゲンスポンジがrhBMP-2の担体として臨床応用されているが、コラーゲンスポンジはrhBMP-2の保持が不十分との指摘もあり、そのことも副作用の発現に関与している可能性がある。

そこで、rhBMP-2の担体としてコラーゲンスポンジを用いた場合に、骨形成能を発揮するrhBMP-2の下限濃度を評価することを目的として実験1を行った。rhBMP-2（Infuse® Bone Graft, Medtronic）の濃度を0、メーカー指示の1/30、1/10、1倍とし、コラーゲンスポンジに含浸してラットの背部皮下結合組織に移植した。1、4週後に μ CTによる硬組織形成の評価と組織学的分析を行った結果、手術後4週で1/10の濃度のrhBMP-2では、骨形成量が約1/4と有意（ $p < 0.05$ ）に減少し、0.039 mg/mlでは骨形成はみられなかった。

一方、リン酸化プルラン（PPL）はrhBMP-2を併用する場合のスキャホールドとして優れた効果を発揮する可能性がある。実験2では分子量の異なるPPLをrhBMP-2のスキャホールドとして、骨形成能と吸収性を組織学的に評価した。分子量600,000と600,000 + 100,000のPPLを1:3（PPL1-3群）または1:5（PPL1-5群）で混合し、両群ともメーカー指定濃度のrhBMP-2を添加後、2% CaCl₂を混合してゲル化させるとともに、 β TCP顆粒を混和して、パテ状の複合移植材を2種類作製した。移植材をラット背部皮下結合組織内に移植し、2週後に骨形成状態と移植材の残存状態を組織学的に計測した。その結果、骨形成量はPPL1-5群がPPL1-3群1:3の約4倍となったことから、rhBMP-2のスキャホールドとしてPPL1-5群の方が優れて

いると考えられた。

PPL1-5群で用いたスキャホールドは、rhBMP-2の濃度を低下させても十分な骨形成効果が得られる可能性があると考え、実験3ではrhBMP-2の濃度と骨形成量の関係をコラーゲンスポンジとの比較で検討した。PPL/ β TCP複合スキャホールドは実験2のPPL1-5群と同様で、rhBMP-2の濃度をメーカー指定の1, 1/10, 1/30, 1/50倍とし、それぞれBPT1、BPT2、BPT3、BPT4、BPT0群とした。BPT群と同様のrhBMP-2濃度でコラーゲンスポンジを担体としたものを、それぞれBC1、BC2、BC3、BC4、BC0群とした。各移植材をラット背部皮下結合組織に移植し、2週後に μ CTによる評価と組織学的分析を行った。その結果、BPT群ではBC群に比べて、すべての濃度で骨形成量が有意 ($p<0.05$) に多く、メーカー指示濃度では、約4倍の骨形成量を示した。メーカー指示濃度であるBC1群の骨形成量はBTP2群とほぼ同じであり、PPL/ β TCP複合材料を用いることで、rhBMP-2濃度を1/10に低下させても同等の骨形成が可能であった。

以上の結果から、rhBMP-2を用いた骨形成において、PPL/ β -TCP複合スキャホールドはコラーゲンスポンジよりきわめて優れていることが明らかとなった。