



Title	放射線量の異なるビタミンE配合高ポリエチレンライナー摩耗粉における炎症性骨吸収の検討〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	塩田, 惇喜
Description	配架番号 : 2905
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16413号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95405
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SHIOTA_Junki_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 塩田 惇喜

	主査	教授	村上	正晃
審査担当者	副査	教授	山本	有平
	副査	准教授	外丸	詩野

学 位 論 文 題 名

放射線量の異なるビタミン E 配合高ポリエチレンライナー摩耗粉における炎症性骨吸収の
検討

(Impact of different dosages of e-beam irradiation on mechanical strength of vitamin E-blended
ultra-high-molecular-weight polyethylene and the osteolytic activities of its wear debris)

変形性関節症（Osteoarthritis; OA）は、軟骨の変性を伴う慢性の退行性疾患で、痛みや関節の可動域制限によって日常生活に影響を及ぼす。進行した OA には人工関節置換術が有効とされるが、術後の「無菌性緩み」が人工関節の寿命を短縮する主因となる。摩耗粉がマクロファージによる炎症を引き起こし、骨吸収やインプラントの不安定性を招き、患者の QOL を低下させるため、治療法や材料の改良が必要である。

人工関節の摺動面には超高分子量ポリエチレン（UHMWPE）が広く使用されており、放射線照射で耐摩耗性を向上できるが、酸化による衝撃強度低下が課題となる。現在、300kGy 照射 UHMWPE が使用されているが、薄くても高い衝撃強度を持つ材料が求められている。150kGy 照射 UHMWPE は耐摩耗性と衝撃強度に優れるが、生体内での炎症や骨吸収への影響はまだ明らかにされていない。

本研究の目的は、150kGy および 300kGy の放射線を照射した UHMWPE 摩耗粉が、生体内で引き起こす炎症反応および骨吸収能を評価することである。

本研究では、放射線を 150kGy および 300kGy 照射した UHMWPE 摩耗粉の炎症反応および骨吸収能を評価した。実験 1 では、摩耗粉の粒子サイズと形状を粒子画像解析装置および電子顕微鏡で解析。実験 2 では、摩耗粉をマウスマクロファージと共培養し、炎症性サイトカイン（IL-6、IL-1 β 、TNF- α ）や骨形成因子（RUNX2、ALP）の発現を qPCR およびウエスタンブロッティングで評価した。実験 3 では、マウス頭頂骨モデルを用い、移植後の骨吸収域と炎症反応を μ CT および組織染色で解析した。

摩耗粉の粒子サイズや形状に差はなかった。150kGy 群および 300kGy 群では、炎症性サイトカインの発現や骨吸収が Sham 群と比較して有意に増加したが、両群間に有意差は認められなかった。TRAP 染色領域でも同様の結果が得られた。

150kGy および 300kGy の UHMWPE 摩耗粉は、NF- κ B や RANKL 経路を介して炎症と骨吸収を促進することが確認されたが、放射線照射量による違いは見られなかった。150kGy UHMWPE は 300kGy UHMWPE と同等の炎症誘発能を持ち、優れた機械的特性を示すため、臨床応用に適した材料と考えられる。一方で、長期的な評価や他の因子の影響については今後の研究が必要である。

150kGy UHMWPE は、炎症誘発能と耐久性の両面で臨床応用に適した材料であることが示唆された。本研究は、人工関節材料の開発における重要な知見を提供するものである。

審査にあたり、まず副査の外丸准教授から3点質問があった。1)粒度分布に差があるように見えるがどうか。2)頭頂骨モデルの組織切片でHE染色細胞数が7日目と30日目で違うように見えるが、グラフでは同等にみえる。その点についてはどうか。3)HE染色された細胞をすべて炎症反応として計算する妥当性についてはどうか。申請者は下記の通り回答した。1)統計学的には差がなかった。2)7日目はバラツキが大きいのでそう見える切片もある。必要であれば細胞数が似たような組織切片の画像を提出する。3)炎症細胞以外の細胞もわずかに含まれているが、炎症が主に起きている部分なので影響はないと考える。

次に副査の山本教授より数点質問があった。1)炎症反応に差がないと断言できるのか。2)他の線量では検討したか。3)頭頂骨モデルではコントロールとして他のインプラントを移植しないのか。4)実際のヒトから算出される摩耗粉との違いはどうか。申請者は下記の通り回答した。1)150kGyと300kGyの間しか検討していないが、2群間では有意な違いはなかった。2)他の線量はインプラントとして用いられる程度の機械特性を有していないので検討していない。3)炎症を起こさない適切なインプラントがないので、疑似手術を行ったモデルをコントロールとした。4)ヒト環境を模倣するのは困難であるのでそれは限界点になるが、摩耗粉粒子の大きさは過去の報告で0.1~10 μ mであるので今回はその大きさをメインに分級した。

最後に主査の村上教授より数点質問とコメントを頂いた。1)ウェスタンブロッティングの結果ではNF- κ Bに差があるように見えるがどうか。2)NF- κ Bはリン酸化した測定をするべきである。3)実際のヒト環境ではどうか。申請者は下記の通り回答した。1)若干300kGyが高い発現量を示している印象だが、定量化はしていない。2)表現を修正する。3)実際のヒト環境下では関節液や滑膜があるので違う結果になる可能性はあるが、そのモデルを作成するのは困難であり限界点になる。

この論文は、放射線を照射した超高分子量ポリエチレン摩耗粉が引き起こす炎症反応および骨吸収能を解析し、特に放射線線量(150kGyおよび300kGy)の違いがこれらに影響を及ぼさない可能性を示唆した点で高く評価される。本研究の成果は、摩耗粉の炎症誘発能や骨吸収促進作用が放射線線量ではなく、その粒子の物理的・化学的特性に依存する可能性を示しており、人工関節材料の改良に向けた重要な知見を提供している。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。