

【最終試験の結果】

この研究内容を公聴会にて口頭発表を行い、以下の質疑応答が行われた。

1. 得られた薬物の分布容積が小さい値であることは何を意味するのか
薬物の体内分布があまりないか、組織への取り込みが小さいか、またはこの両方の過程が起きているかのいずれかといえます。
2. 集中治療室入室患者の疼痛はどうだったのか
今回は鎮痛に関しては検討していないが、鎮痛に使う麻薬の量が有意に少なくなったという報告が多数あります。
3. クロニジンを投与している患者に使用するとどういいう変化が起きるのか
同じ α_2 作働薬であるため、デクスメドミジンの作用が強くなる可能性があると考えます。
4. 標本作成時にケタミンを使用することで何か問題はないのか
実験開始時にはケタミンの影響はなくなっており、標本作成時にケタミンの使用した実験報告も多数あり影響はないと考えます。
5. 臨床例で投与75分後から循環動態の変化が出現してきたのはなぜか
デクスメドミジンの作用が発現する血中濃度に達するのに75分かかったといえます。
6. 前負荷が低下するにもかかわらず、心拍出量が低下しないのはどういいうわけか
前負荷も低下するが、同時に末梢血管抵抗も低下しているためと考えます。
7. 家兎では一回拍出量は不変であるが、ヒトで上昇するのはなぜか
心臓手術後であり、カテコラミンなどの血管作働薬を使用しているためと考えます。
8. 高濃度群で血圧が再上昇するが、他の群で再上昇しないのはなぜか
デクスメドミジンの α_{2B} 受容体の作用が強くなる用量がDex100群であったと考えます。
9. プロポフォールと比較して脳循環の面で、どちらがいいと考えるか
脳保護では、やはりプロポフォールが適していると思われるが、デクスメドミジンにも脳保護作用があるため、デクスメドミジンが脳循環において悪影響を及ぼすとは考えていない。
その結果、麻酔科学一般および薬理学について、学位授与に相当する十分な学識を有していることが認められ最終試験に合格した。

氏名	望月祐一
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第952号
学位授与の日付	平成20年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	BMP-2 含浸徐放ゼラチンハイドロゲルシートによる骨再生とイヌ眼窩床骨折モデルへの応用
論文審査委員(主査)	教授 磯貝典孝
(副主査)	教授 重吉康史
(副主査)	教授 下村嘉一

【目的】

近年、骨誘導能をもつサイトカインを用いた骨再建法が注目されており、特に Bone morphogenetic protein-2 (以下、BMP-2) は強力で迅速な異所性骨誘導能を有していることが知られている。しかし、サイトカインを単独で生体内に注入しても、早期に拡散・吸収され骨形成促進作用は制限される。そこで本研究では、BMP-2 をゼラチンハイドロゲルにより徐放化することを試みた (実験 1)。さらに生分解性ポリマー (poly (L-lactide-ε-caprolactone) 50:50 共重合体) と複合化させ、イヌ眼窩に作製した骨欠損部における骨再生の有用性について検討した (実験 2)。

【方法】

(実験 1) ¹²⁵I によって標識した BMP-2 溶液、ハイドロゲルディスク単体および BMP-2 含浸ハイドロゲルディスクをそれぞれヌードマウス皮下に投与した後、放射能活性残存率を測定し、徐放挙動について検討した。(実験 2) イヌ眼窩床骨折モデルを作製し、BMP-2 含浸ゼラチンハイドロゲル・生分解性ポリマー複合体を眼窩骨欠損部へ移植した。移植後、骨欠損部について、単純 X 線写真による検索、組織学的検索およびマイクロフォーカス CT を用いた骨構造解析を行った。

【結果】

(実験 1) BMP-2 水溶液投与群に比較し、BMP-2 含浸ハイドロゲルディスク移植群の方が BMP-2 の放射能活性残存率の減少は緩慢であることが明らかとなった。さらに、ハイドロゲルディスク移植群と BMP-2 含浸ハイドロゲルディスク移植群における放射能活性残存率は相関していることが判明した。(実験 2) BMP-2 含浸ゼラチンハイドロゲル・生分解性ポリマー複合体において新生骨組織が再生誘導された。さらにこの新生骨組織は、正常骨組織に近似した骨梁の再構築を示した。

【考察】

実験 1 の結果より、ゼラチンハイドロゲルの経時的な分解により BMP-2 が徐放されていることが示唆された。さらに実験 2 の結果より、BMP-2 のゼラチンハイドロゲルによる徐放システムに、生分解性ポリマーを足場として併用することにより、眼窩床という特殊な環境下においても眼窩内容に対する支持性を保った状態で正常骨組織に近似した骨梁の再構築が可能であることが示唆された。

【結論】

BMP-2 をゼラチンハイドロゲルにより徐放化し、生分解性ポリマーと複合化する方法を導入することにより、新生骨の再生誘導が可能であることが示唆された。今後、ドナー採取による二次的な手術侵襲を伴わない理想的な骨移植法として、本法が眼窩床骨折の治療に応用される可能性が期待される。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	平成 19 年 9 月 25 日 公 表	出版物名 近畿大学医学雑誌 第 32 巻 第 3 号
	公 表 内 容	平成 19 年 9 月 25 日 発 行
	全 文	

【目的】

近年、骨誘導能をもつサイトカインを用いた骨再建法が注目されており、特に Bone morphogenetic protein-2 (以下、BMP-2) は強力で迅速な異所性骨誘導能を有していることが知られている。しかし、サイトカインを単独で生体内に注入しても、早期に拡散・吸収され骨形成促進作用は制限される。そこで本研究では、BMP-2 をゼラチンハイドロゲルにより徐放化することを試みた (実験 1)。さらに生分解性ポリマー (poly (L-lactide-ε-caprolactone) 50:50 共重合体) と複合化させ、イヌ眼窩に作製した骨欠損部における骨再生の有用性について検討した (実験 2)。

【方法】

(実験 1) ¹²⁵I によって標識した BMP-2 溶液、ハイドロゲルディスク単体および BMP-2 含浸ハイドロゲルディスクをそれぞれヌードマウス皮下に投与した後、放射能活性残存率を測定し、徐放挙動について検討した。(実験 2) イヌ眼窩床骨折モデルを作製し、BMP-2 含浸ゼラチンハイドロゲル・生分解性ポリマー複合体を眼窩骨欠損部へ移植した。移植後、骨欠損部について、単純 X 線写真による検索、組織学的検索およびマイクロフォーカス CT を用いた骨構造解析を行った。

【結果】

(実験 1) BMP-2 水溶液投与群に比較し、BMP-2 含浸ハイドロゲルディスク移植群の方が BMP-2 の放射能活性残存率の減少は緩慢であることが明らかとなった。さらに、ハイドロゲルディスク移植群と BMP-2 含浸ハイドロゲルディスク移植群における放射能活性残存率は相関していることが判明した。(実験 2) BMP-2 含浸ゼラチンハイドロゲル・生分解性ポリマー複合体において新生骨組織が再生誘導された。さらにこの新生骨組織は、正常骨組織に近似した骨梁の再構築を示した。

[考察]

実験1の結果より、ゼラチンハイドロゲルの経時的な分解により BMP-2 が徐放されていることが示唆された。さらに実験2の結果より、BMP-2 のゼラチンハイドロゲルによる徐放システムに、生分解性ポリマーを足場として併用することにより、眼窩床という特殊な環境下においても眼窩内容に対する支持性を保った状態で正常骨組織に近似した骨梁の再構築が可能であることが示唆された。

[結論]

BMP-2 をゼラチンハイドロゲルにより徐放化し、生分解性ポリマーと複合化する方法を導入することにより、新生骨の再生誘導が可能であることが示唆された。今後、ドナー採取による二次的な手術侵襲を伴わない理想的な骨移植法として、本法が眼窩床骨折の治療に応用される可能性が期待される。

本学位論文は、骨形成タンパクである BMP-2 をゼラチンハイドロゲルにより徐放することを試みた。さらに、この徐放システムを生分解性ポリマーと複合化させて、犬眼窩に作製した骨欠損部に移植して、本法による骨再生の有用性について検討した。ドナーを必要としない画期的な骨再生法であることを証明した臨床的意義の高い論文である。よって本論分は、医学博士の学位論文に値すると判断される。

氏名	服部 高史
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第953号
学位授与の日付	平成20年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	転移性大腸癌における化学療法併用テラーメ イド癌ペプチドワクチンの臨床効果と免疫応答 能の解析
論文審査委員(主査)	教授 塩 崎 均
(副主査)	教授 植 村 天 受
(副主査)	教授 宮 澤 正 顕