

## 論文内容の要旨

骨トランスポート法による頭蓋骨欠損再建の実験的研究  
—経過中の Bone Morphogenetic Protein の発現と経時的変化—  
(本多孝之, 小林誠一郎, 宇月美和)  
(日本形成外科学会会誌 35 巻 8 号 平成 27 年 8 月掲載)

本多 孝之

### I. 研究目的

骨トランスポート法による頭蓋骨欠損再建における骨新生および周囲組織の関与を明らかにする目的で家兎を用いた実験を行い, 新生骨および周囲組織における BMP (bone morphogenetic protein) の発現を免疫組織化学的手法により観察, 検討を行った.

### II. 研究対象ならび方法

成熟した日本白色家兎頭蓋に 15x15mm の骨欠損を作成し, その後方に 10x15mm のトランスポート骨片を作成した. 4 週間かけて骨移動を行い, 延長開始後 2 週目, 4 週目と延長終了後 2 週目, 4 週目にそれぞれ頭蓋骨を採取し, BMP-2, -4, -7 に対する抗体を用いて各々の発現を観察した. 観察は新生骨辺縁部および新生骨中央部の 2ヶ所に加え, 健常硬膜に連続する新生骨下の硬膜様線維性組織について行った. 各々の標本において各観察部位の BMP 陽性細胞数を計測し BMP 細胞の陽性率を算出した.

### III. 研究結果

骨トランスポート法での骨欠損再生過程における BMP の発現

1. 延長開始後 2 週目: BMP-2, BMP-4, BMP-7 のいずれにおいても発現はほとんど認められないか, 認められてもごく少数の細胞に発現が見られるのみであった.
2. 延長開始後 4 週目: BMP-2, BMP-4, BMP-7 いずれにおいても辺縁部に陽性細胞が認められるようになり, 新生骨中央部においても発現が認められるようになった.
3. 延長終了後 2 週目: BMP-2 においては新生骨辺縁部および新生骨中央部において陽性の細胞が数多く認められるようになった. BMP-4, BMP-7 においても陽性細胞が増加した.
4. 延長終了後 4 週目: BMP-2 に陽性の細胞は新生骨辺縁部および新生骨中央部に多いものの, C 群に比べて減少した. BMP-4 陽性の細胞は C 群よりさらに増加していた. BMP-7 陽性の細胞は新生骨辺縁部において C 群より減少, 新生骨中央部では増加した.
5. BMP-2, -4, -7 のいずれも全観察期間を通じ新生骨下の硬膜様線維性組織において陽性の細胞がみられず, またこの組織からの骨新生をうかがわせる所見はなかった.

#### IV. 結語

BMP-2 および-4 では延長開始後 2 週目まではその発現は弱かったが、その後徐々に増強した。BMP-7 では同様の傾向を示したものの前 2 者に比べて弱く、やや遅れて発現した。新生骨下の硬膜様線維組織において BMP の発現はみられず、骨新生能が存在しないと考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 佐藤 洋一 (医学教育学講座)

副査 教授 小笠原 邦昭 (脳神経外科学講座)

副査 教授 小林 誠一郎 (形成外科学講座)

骨トランスポート法は、もともとは長管骨の延長術の一つとして開発された術式で、骨片を徐々に移動して骨形成を促すものである。学位申請者は、それを人の頭蓋冠に応用する際の基礎データを得るため、ウサギの頭蓋冠で骨トランスポート法を施行し、骨組織の再生動態を示す **Bone Morphogenic Protein(BMP)**陽性細胞の出現を、時系列的に採取した標本で形態的に確かめた。骨トランスポート法における **BMP** の動態は長管骨では調べられているものの、頭蓋冠は扁平で明瞭な骨髄腔も認められず内骨膜も見られないことから、長管骨で得られた知見を単純に外挿するわけにはいかない。また、頭蓋冠の手術の際は頭皮側の骨膜を剥がさざるを得ず、頭蓋内側は硬膜に覆われていることから、骨芽細胞の供給元となる骨膜に関して長管骨と頭蓋冠では事情が大きく異なり、**BMP** 陽性細胞の動態解析は意義深いと言える。本研究結果は、形態計測をおこなって定量化したものではないものの、定性的な観察結果から、硬膜側では **BMP** 陽性細胞が極めて少なく、骨形成において硬膜の意義がさほど大きくないことを示した。また、**BMP** 陽性細胞はトランスポート終了後も持続的に出現したことから、骨形成機転はかなり長期にわたることが判明した。**BMP** は各種臓器の形態形成において重要な役割を演じていることから、本研究でおこなわれた **BMP** 陽性細胞の出現動態の解析は、今後の再生医学研究における重要なツールとなるであろう。

頭蓋冠においてトランスポート法の適応を考慮する上で必要不可欠な知見を提供したものであると同時に、組織形成における周囲組織との相互関係を解析するモデルともなりうる研究で、臨床的および病態生理学的観点から、学位に値する論文である。

## 試験・試問の結果の要旨

当該領域に関して質問をしたところ、論文に言及していないことまで幅広く文献を渉猟し、論理的に、しかも真摯に研究を進める資質があると認められた。臨床医としての実績と自信に裏打ちされた研究を進める能力を有しており、また副論文から英語能力も確かなものであることが確かめられた。博士号を受けるにふさわしい者であると考えられる。

## 参考論文

- 1) The medial surface of the mandible as an alternative source of bone grafts in orthognathic surgery.  
(顎矯正手術における新たな骨採取部位としての下顎骨内側皮質)  
(本多孝之, 他4名と共著) The Journal of Craniofacial Surgery 16 巻, 1号 (2005年1月) : p123-128
- 2) 【局所皮弁によるわれわれの再建工夫】 双葉皮弁を工夫した外鼻部分欠損  
(本多孝之, 他3名と共著) 形成外科 49 巻, 7号 (2006年7月) : p763-768