

## 保険適応のある医療材料を用いた 温熱刺激による新規骨形成促進法

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長 門松健治）整形外科の大田剛広医員、西田佳弘准教授らの研究グループは、保険適応のある医療材料（リゾビスト®、リジェノス®）を組み合わせた温熱刺激により、ラット及びウサギ動物モデルにおいて、骨形成が促進されることを明らかにしました。

骨腫瘍切除後や骨折、感染などによって骨欠損が生じた場合には、自家骨移植をはじめとした様々な治療が行われており、骨癒合を早めるための効果的な方法が求められています。研究グループは過去に、アルジネートゲルとリポソームを用いた単回の温熱刺激により骨形成が促進されることを明らかにしましたが、臨床での使用につなげるためには、ヒトで使用が認められている材料を用いて骨形成が促進されることを明らかにすることが効果的です。本研究グループはラットとウサギによる脛骨骨欠損モデルを作成の上、保険適応のある医療材料を移植し、交番磁場下に 45 度、15 分間加温刺激することによる骨形成を Micro-CT と組織学的に評価し、2 種類の細胞株（MC3T3, ATDC5）において温熱刺激による骨分化能を評価しました。その結果、両動物モデルにおいて週一回の温熱刺激が刺激開始後 2 週、4 週時点ともに骨形成を促進することが示されました。対照的に週三回の温熱刺激は治療開始後 2 週、4 週時点とも骨形成を促進しませんでした。また、MC3T3 細胞株は温熱刺激により ALP の発現が亢進しましたが、ATDC5 では明らかな変化が認められませんでした。

本研究により、臨床応用可能な材料を用いた温熱刺激が骨芽細胞を介して骨形成を促進することが示され、骨欠損に対する有効な治療の選択肢になる可能性が示されました。本研究成果は、国際科学誌「PLOS ONE」（米国東部時間 2017 年 7 月 18 日付けの電子版）に掲載されました。

# 保険適応のある医療材料を用いた温熱刺激による新規骨形成促進法

## ポイント

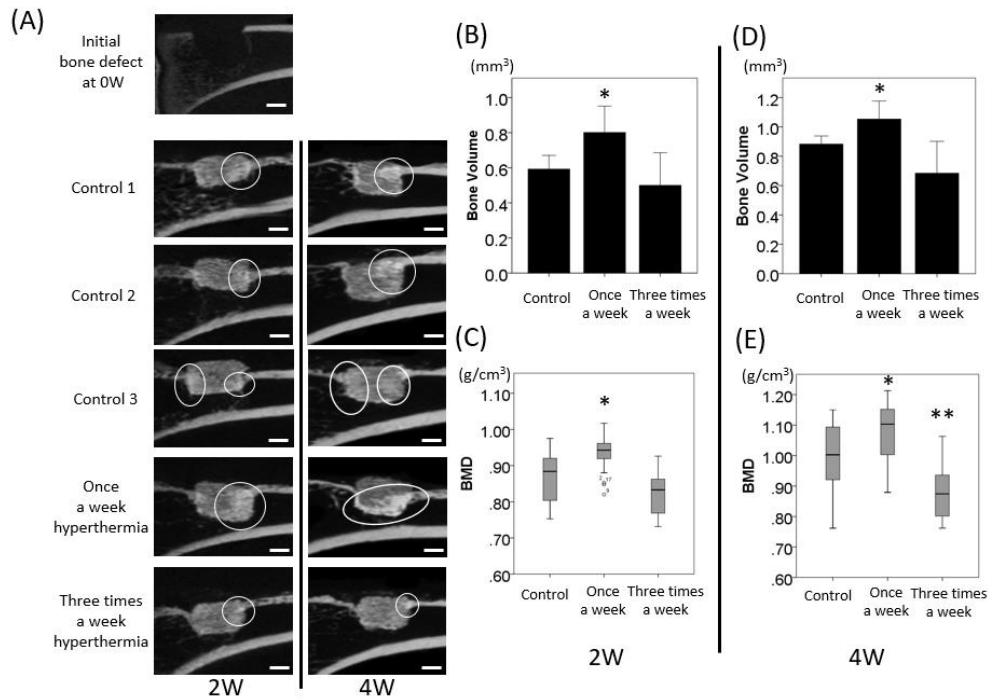
- 保険適応のある医療材料を用いた温熱刺激によって骨形成が促進される
- 複数の動物種で効果が確認された
- 45度 15分、週一回の繰り返し温熱刺激が、骨形成促進に効果的である
- 温熱刺激は骨芽細胞を介して骨形成を促進する

## 1. 背景

骨腫瘍切除後や骨折後、また慢性の骨髄炎などの結果生じる骨欠損の治療には、骨伝導と早期の骨形成が得られることから、自家骨移植の方法が広く使用されています。しかし自家骨の採取が困難な場合もあり、骨形成を促進するための効果的な新しい方法が求められています。温熱治療は以前から炎症性疾患や転移性腫瘍で用いられている治療ですが、ヒト間葉系幹細胞やいくつかの細胞株を用いた基礎実験においても、温熱刺激が骨芽細胞を活性化させアルカリフォスファターゼ活性を上昇し、骨形成マーカーを上昇させるという報告が散見されています。しかしながら動物モデルにおいて温熱刺激による骨形成を評価した報告は稀で、ヒトでの使用が認められている材料を用いた報告はありませんでした。

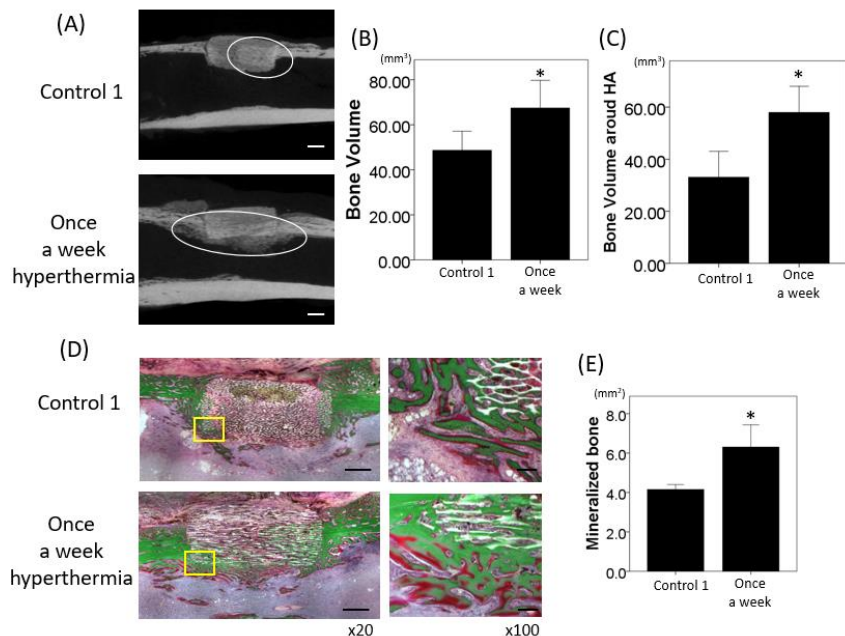
## 2. 研究成果

本研究グループはラット及びウサギ動物モデルに対して、保険適応のある医療材料を使用して45度、15分の温熱刺激を行い、週一回の温熱治療群が対照群と比較して有意な骨形成促進効果を持つことを発見しました。一方で、週三回の頻回な温熱刺激は骨形成を促進しませんでした。組織学的所見においても、週一回の温熱治療群では対照群と比較して治療開始から2週、4週時点で有意な骨形成が生じており、骨形成は辺縁から中心に向かって生じていました。また週一回加温群においては、より多くの破骨細胞が観察されました。温熱刺激はMC3T3細胞株において有意にALP発現を亢進させましたが、ATDC5では明らかな分化の促進を示しませんでした。



### ラット骨欠損モデルにおける温熱治療による新規骨形成

(A)-(E) マイクロ CTにおいて週一回加温群はコントロール群と比較して温熱治療開始 2 週時点、4 週時点とも骨形成が促進されており、また Bone volume(骨形成量)と BMD (骨密度) は有意に高値を示しました。週三回加温群は有意な骨形成を示さず、治療開始 4 週での骨密度は有意に低値を示しました。



(A)-(C)ウサギによるマイクロ CT 及び組織学的評価による治療開始後 4 週時点での骨形成促進効果  
ラットと同様にマイクロ CT において温熱治療開始後 4 週時点で有意な骨形成促進効果が確認されました。

(D)-(E) 石灰化骨が緑、未石灰化骨が赤で示される Villanueva の骨染色においても、緑で示される石灰化骨は有意に温熱治療群で増加していました。

### 3. 今後の展開

これらの結果により保険適応のある材料（リゾビスト®、リジェノス®）を使用した複数の動物種による骨欠損モデルに対して、温熱刺激による骨形成促進効果が確認されました。また、明らかな副作用は認められませんでした。適切な温熱刺激は骨形成を促進させると考えられるため、近い将来、温熱治療が骨欠損を生じた患者さんに対する骨形成促進を目的とした有効な選択肢となる可能性が示唆されました。

### 4. 用語説明

リゾビスト®: 富士フィルム RI ファーマが発売している鉄成分を含む MRI 用肝臓造影剤。

リジェノス®: クラレが発売しているハイドロキシアパタイト人工骨。配向連通孔構造という特徴を持つ。

交番磁場: 時間と共に大きさと方向が変化を繰り返す磁場を指す。鉄成分が磁場内にあると発熱する。

Micro-CT: マウスやラット等の小動物を対象とした分解能の高い CT (computed tomography)

MC3T3: マウス頭蓋間由来の細胞株。骨芽細胞を介して骨へ分化する。

ATDC5: マウス奇形腫由来の細胞株。軟骨細胞分化を介して骨へ分化する。

### 5. 発表雑誌

Takehiro Ota<sup>1</sup>, Yoshihiro Nishida<sup>1\*</sup>, Kunihiro Ikuta<sup>1</sup>, Ryuji Kato,<sup>2</sup> Eiji Kozawa<sup>1#</sup>, Shunsuke Hamada<sup>1</sup>, Tomohisa Sakai<sup>1</sup>, Naoki Ishiguro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopaedic Surgery, Nagoya University Graduate School and School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>2</sup>Department of Basic Medical Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University, Japan

Present address

<sup>#</sup>Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan

\* Corresponding author

"Heat-stimuli-enhanced osteogenesis using clinically available biomaterials"

PLOS ONE (米国東部時間 2017 年 7 月 18 日付けの電子版に掲載)

DOI : 10.1371/journal.pone.0181404

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/PLOS\\_ONE\\_20170726en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/PLOS_ONE_20170726en.pdf)