

学内グラント 報告書

平成23年度 学内グラント終了時報告書

生体吸収性素材を併用した自己組織化素材と
自己組織幹細胞を用いた頭蓋骨再生法の開発

研究代表者 宮内 浩（大学病院 脳神経外科）

1. 緒 言

従来頭蓋形成術では、自家骨の他には自己組織化しない人工骨が使われることが多かった。人工骨は往々にして隣接組織間の血流や相互作用を遮断し、周辺組織の脆弱化や歪み、易感染性を昂じる原因となる。結果として、外傷では破損や感染を、成長・老化に伴っては脱落・変形や皮膚表面への露出などを生じた。これらの問題を未然に防ぎ、成長過程の小児でも頭蓋骨や皮膚など周辺組織の成長に即したRemodelingを受ける頭蓋形成術の開発が望まれている。

2. 目 的

自家骨の使用が期待できない症例などで、人工骨が移植後に自己組織化され、Remodelingにより本来の組織構造と機能構造を再構築し、生来の頭蓋骨と融合し、結果として継ぎ目を残さない頭蓋骨再生の技術を開発する。最終的に、隣接組織間での相互作用や頭蓋骨の骨組織としての機能も再建する、生来の自家骨組織として置換される生体再生基盤を提供する。

3. 対象と方法

【素材戦略】

自家組織化を期待する素材、それをサポートし手術操作を安定的に導く素材を、それぞれの短所を補完するように複合的に併用する。

1) 自己組織化素材：多孔体Hydroxyapatite (HA) 顆粒

自家骨としてremodelingされる適切な素材で、自己組織化を効率よく誘導するために、培養下での細胞の生着を電子顕微鏡で観察し、素材と生体の相互作用を観察した。

2) 生体吸収性素材：PLLA-PGA, PEG

構造を保持し、機能的形態を維持する。しかし、時間とともに自らは自己組織化せずにやがて緩徐に水解吸収される。

【移植戦略】

3) 移植アニマルモデル：

HA素材をマウスに移植し、素材の経過を観察した。また、移植素材を電子顕微鏡で観察した。

4) 治療対象

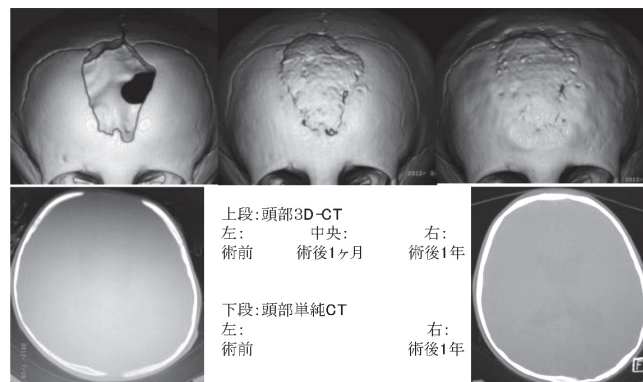
先天性頭蓋骨欠損の女兒に、HA多孔体顆粒の移植を行った。

5) 手術戦術

手術では、それまでの実験データも考慮し、自己組織化後の形態が異なる人工物同士が隣接することや切開線（縫合線）が人口構造物上を横切ることが無いようにデザインした。また、二期的な手術戦術にも考慮した。

HA多孔体・PEG・PLLA-PGA co-polymer plateを用いた。これら手術材料は臨床使用が認可されて既に上市されている素材である。

術式として若年女児であることを考慮し、閉創後目立ちにくいように設定した。また、術後は、定期的にCTで頭蓋骨形成状況を経過観察した。



4. 結 果

1) 自己組織化素材/hydroxyapatite (HA) の細胞実験：

骨芽細胞への分化能を持った間葉系幹細胞の継続的なHA顆粒内部への細胞浸潤が観られた。

2) 生体吸収性素材：PLLA-PGA, PEG

3ヶ月程度の形状の維持と周辺部からの水解反応を確認した。既に上市されている素材のため、手術材料として適切であると思われた。

3) 移植アニマルモデル

移植片には良好な自家骨化反応が観察され、一部緻密骨への形状変化も確認された。「生体の正常な構造物との連続性」が自家組織化反応のKey Signalの一つとなる可能性が示唆された。また、適切な生体内環境においては、自己組織化素材がその場に相応しいRemodelingを受けることが示された。

4) 手術

移植人工構造物などの生着や安定性は全く問題なく、感染などの周術期が合併症も全くなかった。

移植人工構造物の形態が崩れることは無く、海綿状骨様の強度から緻密骨への形状変化とともに強度が増し、経皮的に触診できた。

CT scan による定期的な観察では、生体吸収性素材が吸収されるにつれ、経時的に滑らかな骨表面に変化するとともに正常骨との接合線が不明瞭になって融合していく様子が観察された。

5. 考 察

組織の再生過程よりも、生体内での自己組織化反応の過程は不明な点が非常に多く、素材の選択・使用方法・移植手術手技などの点で、最適化にはまだ甚だ不十分である。自家骨など自己組織由来の素材であっても、少なくとも移植直後は、それはまだ単なる異物に過ぎないため、自己組織化するためには適切な移植環境を構築することが必要である。それによって構造と機能を再建する再生反応を期待できる。一方で、炎症性反応などによる、自己組織化すべき移植素材の吸収や異物化を惹起させないための工夫も必要である。つまり、皮膚・骨膜・骨・移植素材(自己組織化素材)の各層に連続した手術侵襲部位が互いに交錯しない工夫が、自己組織化素材の移植手術ではきわめて重要である。組織の各層間に連続した手術侵襲は各組織間に跨がった炎症性反応を惹起し、結合組織性瘢痕化に

よって、血流誘致を阻害し組織の構造や機能の再生を阻害する要因となる。

今後、より良い生物学的再生反応を引き出す移植技術の開発が望まれる。

6. 結 語

本症例は、若年女児の先天性頭蓋骨欠損に対し、複数の素材を補完的に用いて、自己組織化反応により頭蓋形成を行った症例である。手術に併せて、基礎研究を行い、前例の無い画期的な方法として新たな頭蓋骨再生法を開発した。この技術は、他科への応用も充分可能である。

治療に際し、

1. 自己組織化素材の適切な選択と使用方法、
2. 吸収性素材による支持・補強と構造維持、
3. 「生体の正常な構造物との連続性」が自家組織化反応のKey Signalとなる、

などの点が重要である。

7. 研究成果リスト

論文

- 1) 宮内浩, 藤巻高光, 西川亮, 松谷雅生. Seamless cranioplasty (継ぎ目のない頭蓋形成) への試み. 第5回日本整容脳神経外科研究会記録集. In printing.

学会発表

- 1) 宮内浩, 藤巻高光, 西川亮, 松谷雅生. 構造と機能の自己修復能を持つ頭蓋骨の再生, 第70回学術総会日本脳神経外科学会, 2011年10月12日, 東京
- 2) 宮内浩, 藤巻高光, 西川亮, 松谷雅生. Seamless cranioplasty (継ぎ目のない頭蓋形成) への試み, 第5回日本整容脳神経外科研究会, 2012年3月31日, 東京

文 献

- 1) Barth A. Ubere Histlogische Befund nach Knochenimplantation. Arch Klin Chir 1893;46:409-17.