

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390401

研究課題名(和文) 延長仮骨の骨癒合促進法の開発

研究課題名(英文) Enhancement of bone healing during distraction osteogenesis

研究代表者

安井 夏生 (YASUI NATSUO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：00157984

研究成果の概要(和文)：

家兔脛骨の骨延長モデルを用いて延長仮骨の骨癒合促進をはかる実験を行った。脛骨を骨幹部で骨切り後、7日間の待機期間において0.35mm/12hの速度で延長を開始し、14日間で10mmの延長を行った。FGF-2とビスフォスフォネートをconsolidation phaseに同時投与すると著しい骨癒合促進が得られた。創外固定器除去後、DEXAやpQ-C Tで延長仮骨の骨密度を測定し、3点曲げ試験で骨強度を測定したところ FGF-2 やビスフォスフォネート投与群では対照群より有意に骨強度の増加がみられた。

研究成果の概要(英文)：

Rabbit tibial lengthening was achieved to examine the effect of local infusion of the growth factors and bisphosphonate into the lengthened segment. When FGF-2 and bisphosphonate were infused simultaneously during consolidation phase, bone healing was dramatically enhanced. FGF-2 stimulated bone formation while bisphosphonate inhibited bone resorption. We believe this method is valid to shorten the treatment time of limb lengthening and is applicable in the clinical field as a new drug delivery system.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	9,200,000	2,760,000	11,960,000
2009年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
年度			
総計	15,200,000	4,560,000	19,760,000

研究分野：整形外科

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科

キーワード：仮骨延長、骨成長因子、持続投与、distraction、osteogenesis

1. 研究開始当初の背景

(1) distraction osteogenesis は先天性疾

患や外傷後の成長障害の治療に欠かすことのできない整形外科的治療法であるが、そ

の最大の欠点は長期間にわたり創外固定器を装着し続けなければならないことである。延長仮骨が成熟し、骨癒合が完成するまでには最低でも数ヶ月、場合によっては1年間以上の創外固定器の装着が必要となる。長期間にわたる創外固定器の装着はピン刺入部感染の機会を増加させ、関節拘縮や骨萎縮をまねくので避けなければならない。

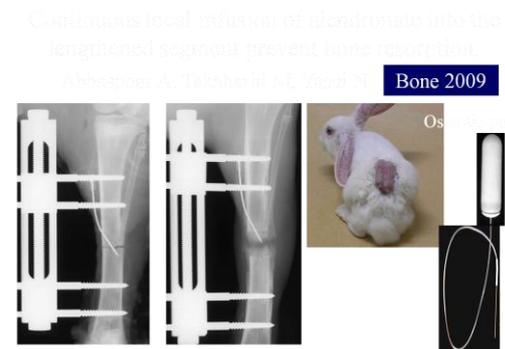
2. 研究の目的

- (1) 本研究の目的は骨延長における延長仮骨の骨癒合を促進し、治療期間の短縮をはかる方法を確立することである。
- (2) 延長仮骨の骨髄腔内に骨の成長因子や骨吸収阻害剤を持続注入することにより、低用量の薬剤投与でも十分な局所濃度を得ることができるはずである。
- (3) 新しい drug delivery system としての骨髄内注射を確立することも本研究の目的である。

3. 研究の方法

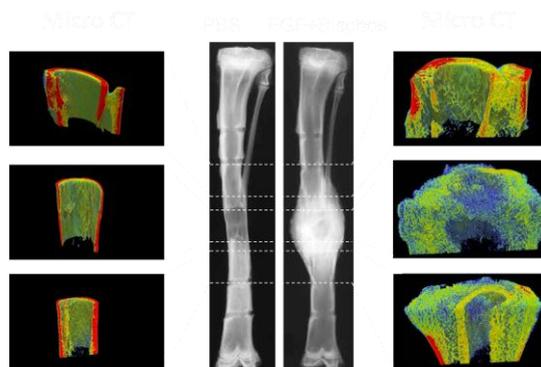
- (1) 体重 2 kg の白色家兎 60 羽を用いて骨延長実験を行った。下腿の骨幹部で骨切りを行い、近位骨片と遠位骨片を Orthofix M-100 創外固定器で連結固定した。
- (2) 術後 7 日間の待機期間 (**lag phase**) をおいた後 0.35mm/12h の速度で延長を開始した。14 日間の延長期間 (**distraction phase**) に 10mm の延長量を得られた。その後、骨癒合が得られるまで 5 週間の **consolidation phase** を置いて創外固定器を除去した。
- (3) あらかじめ骨切り部の中央の骨髄内に静脈針を留置しておき、延長により針の先端が仮骨の中心にくるように調整した。背部皮下に移植した浸透圧ポンプから様々な薬剤を骨髄内に持続投与した。
- (4) 創外固定器除去後、DEXA や pQ-C T で延長仮骨の骨密度を測定し、3 点曲げ試験

で骨強度を測定した。



4. 研究成果

- (1) FGF2 は骨形成の促進を、ビスフォスフォネート (alendronate) は骨吸収の抑制をすることにより骨癒合促進に働いていると考えられた。
- (2) Alendronate の投与量は 1 日 7 μ g/kg であり、全身投与実験とくらべ 100 分の 1 以下の投与量で十分な治療効果が得られることがわかった。
- (3) **consolidation phase** の最初の 2 週間に FGF-2 と alendronate を同時投与するのが骨癒合促進には最も有効であることがわかった。
- (4) FGF-2 と alendronate を同時投与した際に形成される巨大な延長仮骨をマイクロ CT にて観察すると、辺縁に骨皮質を欠き、仮骨は全て海綿骨からなっていた。リモデリング機構に破綻をきたしていると考えられるが、詳しいメカニズムはまだ明らかでない。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① Nishimoto K, Kochi Y, Ikari K, Yamamoto K, Suzuki A, Shimane K, Nakamura Y, Yano K, Iikuni N, Tsukahara S, Kamatani N, Okamoto H, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hara M, Toyama Y, Horiuchi T, Tao K, Yasutomo K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Yamanaka H, Momohara S: Association study of TRAF1-C5 polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese. *Ann Rheum Dis*; 69(2):368-373, 2010, 査読有
- ② Kubo T, Matsui Y, Naka N, Araki N, Myoui A, Endo K, Yasui N, Ohtani O, Suzuki K, Kimura T, Yoshikawa H, Ueda T: Specificity of fusion genes in adipocytic tumors. *Anticancer Res*, 30:661-664, 2010, 査読有
- ③ Yukata K, Matsui Y, Shukunami C, Takimoto A, Hirohashi N, Ohtani O, Kimura T, Hiraki Y, Yasui N: Differential expression of Tenomodulin and Chondromodulin-1 at the insertion site of the tendon reflects a phenotypic transition of the resident cells. *Tissue Cell*, 42(2):116-120, 2010, 査読有
- ④ Takahashi M, Kawasaki Y, Matsui Y, Yasui N: Fragmental bone transport in conjunction with acute shortening followed by gradual lengthening for a failed infected nonunion of the tibia. *J Orthop Sci*, 15(3):420-424, 2010, 査読有
- ⑤ Suzuki K, Matsui Y, Endo K, Kubo T, Hasegawa T, Kimura T, Ohtani O, Yasui N: Myxoid liposarcoma with EWS-CHOP type 1 fusion gene. *Anticancer Res*, 30(11):4679-4683, 2010, 査読有
- ⑥ Abbaspour A, Takahashi M, Sairyō K, Takata S, Yukata K, Inui A, Yasui N: Optimal increase in bone mass by continuous local infusion of

alendronate during distraction osteogenesis in rabbits. *Bone*, 44 (5) 917-923, 2009, 査読有

- ⑦ Yukata K, Takahashi M, Yasui N: Bone fracture and the healing mechanisms. The mechanical stress for fracture healing in view of distraction osteogenesis. *Clin Calcium*, 19 (5) 641-646, 2009, 査読有
- ⑧ Nakao R, Hirasaka K, Goto J, Ishidoh K, Yamada C, Ohno A, Okumura Y, Nonaka I, Yasutomo K, Baldwin KM, Kominami E, Higashibata A, Nagano K, Tanaka K, Yasui N, Mills EM, Takeda S, Nikawa T: Ubiquitin Ligase Cbl-b Is a Negative Regulator for Insulin-Like Growth Factor 1 Signaling during Muscle Atrophy Caused by Unloading. *Mol Cell Biol*, 29 (17) 4798-4811, 2009, 査読有
- ⑨ Abbaspour A, Takata S, Sairyō K, Katoh S, Yukata K, Yasui N: Continuous local infusion of fibroblast growth factor-2 enhances consolidation of the bone segment lengthened by distraction osteogenesis in rabbit experiment. *Bone*, 42 (1) 98-106, 2008, 査読有
- ⑩ Yukata K, Matsui Y, Shukunami C, Takimoto A, Goto T, Nishizaki Y, Nakamichi Y, Kubo T, Sano T, Kato S, Hiraki Y, Yasui N: Altered fracture callus formation in chondromodulin-I deficient mice. *Bone*, 43(2)1047-1056, 2008, 査読有

[学会発表] (計 9 件)

- ① Yasui N, Takahashi M, Kawasaki Y: A special drill guide for percutaneous multidrilling osteotomy for limb lengthening. 6th Meeting of the A.S.A.M.I International & 3rd World Congress on External Fixation Barcelona, Spain, October 22, 2010
- ② Yasui N: Orthofix-MBA Symposium 「Biological techniques for accelerating consolidation of regenerate」. 6th Meeting of the A.S.A.M.I International & 3rd World Congress on External Fixation Barcelona, Spain, October 21, 2010
- ③ Yasui N, Takahashi M, Yukata K, Abbaspour A, Takata S, Sairyō K:

Enhanced bone healing by local infusion of FGF-2 and bisphosphonate during distraction osteogenesis. 6th Meeting of the A. S. A. M. I International & 3rd World Congress on External Fixation Barcelona, Spain, October 21, 2010

- ④ Takahashi M, Kawasaki Y, Yasui N: Strategy and outcome of limb reconstruction for fibular hemimelia type II. 6th Meeting of the A. S. A. M. I International & 3rd World Congress on External Fixation Barcelona, Spain, October 20, 2010
- ⑤ Takata S, Enishi T, Takahashi M, Nishisho T, Yasui N: Circumferential periosteal stripping of femoral diaphysis of developing rat produces longitudinal overgrowth and cortical hypertrophy. American Society for Bone and Mineral Research 32nd Annual Meeting Toronto, Canada October 18, 2010.
- ⑥ Nishisho T, Hata K, Nakanishi M, Wang L, Morita Y, Yasui N, Yoneda T: The a 3 isoform of V-ATPase is critical to bone and lung metastasis. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. New Orleans, USA March 9, 2010
- ⑦ Takahashi M, Mizobuchi T, Homma Y, Yasui N: Diverse Muscle Architectural Adaptations to Single Level Limb Lengthening. 56th annual meeting, Orthopaedic Research Society New Orleans, Louisiana, March 9, 2010
- ⑧ 高橋光彦、溝淵貴俊、本間友佳子、江西哲也、菅沼勝義、安井夏生：骨格筋の特性が筋の伸張刺激に対する適応に与える影響。第24回日本整形外科学会基礎学術集会、2009年11月6日、横浜市
- ⑨ 高橋光彦、Aziz Abbaspour、高田信二郎、西良浩一、松井好人、川崎賀照、油形公則、乾 亜美、安井夏生：ビスホスホネートによる仮骨形成促進。第22回日本創外固定・骨延長学会、2009年3月6日、ウエスティン都ホテル京都

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安井 夏生 (YASUI NATSUO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：00157984

(2) 研究分担者

高田 信二郎 (TAKATA SHINJIRO)

徳島大学病院・准教授

研究者番号：20284292

松浦 哲也 (MATSUURA TETSUYA)

徳島大学病院・講師

研究者番号：30359913

二川 健 (NIKAWA TAKESHI)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：20263824

高橋 光彦 (TAKAHASHI MITSUHIKO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・講師

研究者番号：10372715

西良 浩一 (SAIRYO KOICHI)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・講師

研究者番号：10304528