

研究種目：若手研究（スタートアップ）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20890196
 研究課題名（和文） 骨形成蛋白と新しい薬物伝達系を用いた脊椎棘突起間固定術
 研究課題名（英文） Efficacy of Interspinous Process Fusion with Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Delivered by a Synthetic Polymer and β -Tricalcium Phosphate
 研究代表者
 豊田 宏光 (Toyoda Hiromitsu)
 大阪市立大学・医学部大学院医学研究科・病院講師
 研究者番号：50514238

研究成果の概要（和文）：

脊椎固定術として椎体間固定術や後側方固定術などが行なわれているが、より侵襲の少ない脊椎固定手術法の開発が望まれており、我々は棘突起間に骨形成蛋白を挿入する新しい固定術を考案した。棘突起は皮下から触知できる脊椎最後方要素であり低侵襲に展開可能である。今回我々は rhBMP-2 を用いた棘突起間固定術の動物モデルを確立し、その有効性を検討した。結果は rhBMP-2 60 μ g 使用により 8 週で 100%の固定が得られ、脊椎の安定化、椎間板内圧上昇抑制を確認することができた。

研究成果の概要（英文）：

Regular spinal interbody fusion and posterolateral fusion involve the use of large incisions, dissection, and partial transection of the paravertebral muscle to expose the posterior spine. On the other hand, the approach to perform an interspinous process fusion involves only muscular stripping and preserves almost all structural components of the spine. If interspinous process fusion by use of Bone morphogenetic proteins (BMPs) is successfully achieved, it could reduce the axial compressive load on the vertebral column. This method would be one of the less morbid surgical options for treatment of lumbar disorders. In this study, we attempted to achieve an interspinous process fusion and evaluate its efficacy in experimental rabbit models by using a delivery system for recombinant human (rh)BMP-2. We achieved solid interspinous process fusion in experimental rabbit models by implanting a biodegradable bone-inducing implant composed of 60 μ g of rhBMP-2 within a period of 8 weeks. The efficacy of the interspinous process fusion was indicated by the stabilization of the spinal column and decrease in the intradiscal pressure due to axial compressive loading.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,340,000	402,000	1,742,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,540,000	762,000	3,302,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：整形外科学

キーワード：骨形成蛋白、合成ポリマー、リン酸カルシウム、脊椎、薬物伝導系

1. 研究開始当初の背景

脊椎脊髄疾患は、国民有訴率の1位“腰痛”、2位“肩こり、頸部痛”との報告に見られるように非常に多くの患者が存在し、健康寿命に大きな影響をもたらす疾患といえる。このため、高齢化社会を迎えるにあたり脊椎疾患に対する外科的治療の機会は今後増えていくことが予想され、より低侵襲で確実な治療法の確立が課題となっている。脊椎脊髄疾患の外科的治療において、現在主に行なわれているのは脊椎除圧術および固定術である。自家腸骨の椎体間（椎体間固定術）もしくは椎弓後面への移植（後側方固定術）は、脊椎周囲組織の広範な展開を必要とし、採骨部痛、出血量の増加など問題点がある。一方、骨形成蛋白（bone morphogenetic protein; BMP）が発見されて以来、その良好な骨形成作用から脊椎外科分野においても脊椎固定術への応用が研究されている。現在、欧米では脊椎固定術においての遺伝子組換えヒト（rh）BMP-2、7の使用が、担体として使用されているウシ由来のコラーゲンとともに認可され、その骨癒合効果につき良好な臨床成績が報告されている。しかしながら、高価なBMPを多量に使用する必要があること、生物由来の材料特有のdisease transferの可能性が指摘されることから、未だ一般に普及されるには至らない。また、椎体間固定術や後側方固定術における自家骨移植の変わりにBMPを用いた研究が多く、本研究のテーマのひとつである棘突起間固定への応用は今回我々が初めての研究となる。

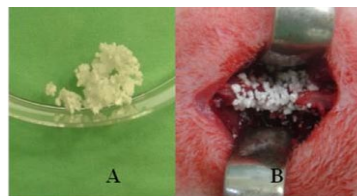
2. 研究の目的

脊椎の最後方要素である棘突起間を骨形成蛋白と新しい薬物伝達系を用いて固定する低侵襲術式の開発である。脊椎固定術モデルの作成とその組織学的検証が本研究の目的である

3. 研究の方法

実験動物としては日本白色家兎を使用。脊椎固定材料としてはrhBMP-2を使用し、担体としてβ-tricalcium phosphate (β-TCP) 顆粒 400 mg および、ポリマーゲル（polylactic acid- polyethylene glycol (PLA-PEG) block copolymer）200mg を使用した。rhBMP-2量に応じて①0μg群、②30μg群、③60μg群、④120μg群に分け、

比較対象として⑤自家腸骨移植群、⑥sham手術群をあせて作成した。

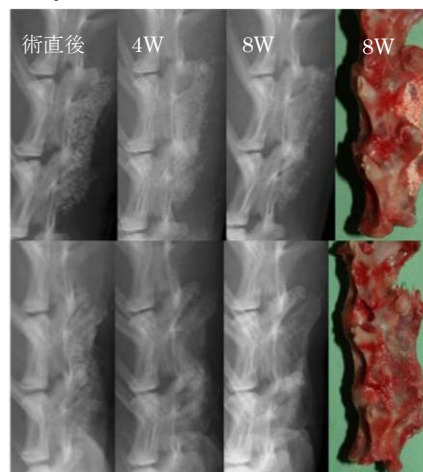


▲rhBMP-2を含有したインプラント

手術は第5、6腰椎棘突起から左右傍脊柱筋を剥離し展開し、棘突起、棘間靭帯を覆うようにrhBMP-2を埋植した。術後8週まで経時的に単純X線撮影。術後8週で屠殺し、力学試験（徒手脊椎固定評価、3点曲げ試験、固定椎間板内圧測定）、組織学的評価を施行した。

4. 研究成果

単純X線でβ-TCP顆粒像は①0μg群で8週まで残存、③60μg群、④120μg群で経時的に吸収され、8週で棘突起間に骨性架橋を認めた。



▲レントゲンの経時変化 上段は①0μg群、下段は③60μg群

徒手固定評価での固定率は①0μg群 0%、②30μg群 40%、③60μg群 100%、④120μg群 100%、⑤自家腸骨移植群 20%、⑥sham手術群 0%であった。3点曲げ試験では③60μg群、④120μg群は他群と比して有意に強固な固定が得られた。

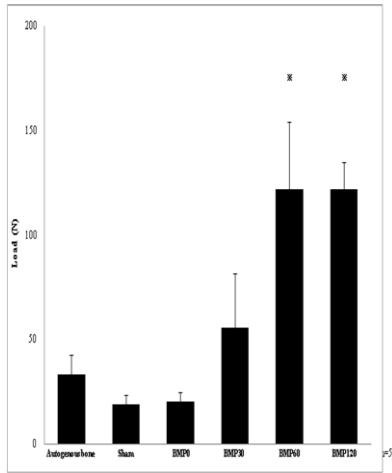


Figure 4. 3点曲げ試験

椎間板内圧測定では③60 μ g 群、④120 μ g 群で他群と比して有意に椎間板内圧の上昇抑制を認めた。

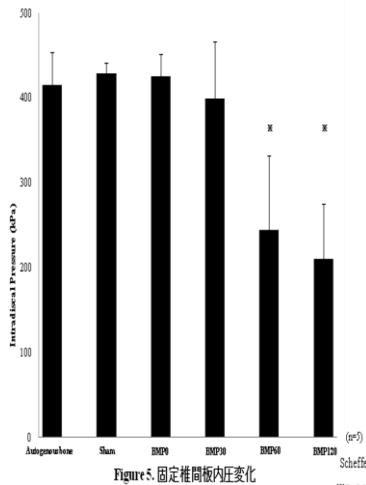


Figure 5. 固定椎間板内圧変化

組織学的評価にて②30 μ g 群、③60 μ g 群、④120 μ g 群で新生骨による棘突起間の骨性架橋を認めた。

①BMP0 μ 群



②BMP30 μ 群



③BMP60 μ 群



④BMP120 μ 群



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 4 件)

① Toyoda H, Nakamura F, Konishi S, Dohzono S, Matsuda H Clinical Outcome of Microsurgical Bilateral Decompression via Unilateral Approach for Lumbar Canal Stenosis - Minimum 5-Year Follow-Up Spine in press 査読有

② 中村博亮、豊田宏光 運動器疾患 腰痛症 今日の診療のために ガイドライン外来診療 2009 日経メディカル 開発 Page272-279 査読無

③ Koike T, Orito Y, Toyoda H, Tada M, Sugama R, Hoshino M, Nakao Y, Kobayashi S, Kondo K, Hirota Y, Takaoka K. External hip protectors are effective for the elderly with higher-than-average risk factors for hip fractures. Osteoporos Int. 2009 Sep;20(9):1613-20. 査読有

④ Kato M, Nakamura H, Konishi S, Dohzono S, Toyoda H, Fukushima W, Kondo K, Matsuda H. Effect of preserving paraspinous muscles on postoperative axial pain in the selective cervical laminoplasty. Spine. 2008 Jun 15;33(14):E455-9. 査読有

[学会発表] (計 8 件)

① Tomiya Matsumoto, Hiromitsu Toyoda, Sho Dohzono, Hiroaki Nakamura, Kunio Takaoka. Efficacy of Interspinous Process Fusion with Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 with Synthetic Polymer and b-Tricalcium Phosphate the 56th Orthopaedic Research Society 平成 22 年 3 月 6 日 New Orleans, Louisiana, USA

② Hiromitsu Toyoda, Sadahiko Konishi, Minori Kato, Sho Dohzono, Hiroaki Nakamura. Contralateral side transient neuralgia following microscopic bilateral decompression via a unilateral approach for lumbar canal stenosis: its frequency and clinical characteristics The 9th Pacific and Asian Society of Minimally Invasive Spine Surgery 平成 21 年 8 月 6 日～8 日 泉佐野市、大阪府

③ 豊田宏光, 中村博亮, 小西定彦, 加藤相勲, 堂園将, 高岡邦夫 顕微鏡下片側進入両側除圧術の術後非進入側神経障害 プロスペクティブ・スタディからみた発生頻度と臨床的特徴 第 82 回日本整形外科学会学術総会 平成 21 年 5 月 14 日～17 日 福岡県、福岡市

④ Hiromitsu Toyoda, Hiroaki Nakamura, Sho Dohzono, Sadahiko Konishi. Long-term Clinical Outcome of Microsurgical Bilateral Decompression via Unilateral Approach for Lumbar Canal Stenosis - Minimum 5-Year Follow-Up

the 55th Annual Meeting of the ORS in Las Vegas. 平成 21 年 2 月 22 日～25 日 Las Vegas, Nevada, USA

⑤ Hiromitsu Toyoda, Hiroaki Nakamura, Sadahiko Konishi, Sho Dohzono, Hideki Matsuda. Long-term Clinical Outcome of Microsurgical Bilateral Decompression via Unilateral Approach for Lumbar Canal Stenosis - Minimum 5-Year Follow-Up The 8th Pacific and Asian Society of Minimally Invasive Spine Surgery 平成 20 年 8 月 14 日～16 日 Bali, INDONESIA

⑥ 豊田 宏光 中村 博亮 加藤 相勲 小西 定彦 日高典昭 第 5 腰椎破裂骨折術後インプラント折損に椎体間固定術を行った 2 例 第 34 回日本骨折治療学会 平成 20 年 6 月 27 日～28 日 福岡県、福岡市

⑦ 豊田宏光, 中村博亮, 小西定彦, 加藤相勲, 堂園将, 松田英樹 X 線学的変化からみた顕微鏡下片側進入両側除圧術の中長期臨床成績 第 81 回日本整形外科学会学術集会 平成 20 年 5 月 22 日 - 25 日 北海道、札幌市

⑧ 豊田宏光、中村 博亮、小西 定彦、加藤相勲、松田 英樹 顕微鏡視下片側進入両側除圧術の合併症—非進入側神経障害の発生頻度とその危険因子— 第 37 回日本脊椎脊髄病学会 平成 20 年 4 月 24 日 - 26 日 東京都

6. 研究組織

(1)研究代表者

豊田 宏光 (Toyoda Hiromitsu)

大阪市立大学・医学部大学院医学研究科・病院講師

研究者番号：50514238

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし