

氏名	塩崎泰之
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4831 号
学位授与の日付	平成 25 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Enhanced in vivo osteogenesis by nanocarrier-fused bone morphogenetic protein-4 (ナノキャリアー融合骨形成タンパク質-4による生体内骨形成能の増強)
論文審査委員	教授 大塚 文男 教授 大内 淑代 准教授 大橋 俊孝

#### 学位論文内容の要旨

骨欠損や偽関節は整形外科領域において大きな問題である。成長因子は骨再生を促すため使用されている。しかしながら、それらの因子は局所に長く留まらず、臨床効果は限定的である。最近、組織工学の技術を付加する事でこれらの因子の拡散を阻止する治療方法が報告された。この研究の目的は組織工学技術によって作成した融合性 bone morphogenetic protein-4 (BMP4)の骨形成能を生体内で評価する事である。BMP4 にフィブロネクチン由来コラーゲン結合性ドメイン (CBD)を融合した、コラーゲン結合性 BMP4 (CBD-BMP4)を作成した。CBD-BMP4 の組織安定性を *in vitro* と *in vivo* で評価した。CBD-BMP4 の骨形成能を担体無しでマウス大腿骨内に投与し CT で評価した。リコンビナント BMP4(rhBMP4)、CBD も同様に投与し、骨形成遺伝子発現を検討した。また、骨欠損モデルを作成し骨形成能を比較検討した。*In vitro* では、CBD-BMP はコラーゲングル中に少なくとも7日間は残存したが、rhBMP4 は3時間で放出された。*In vivo* では、CBD-BMP4 は担体の有る無しに関わらず2週間局所に残留していた。マウス大腿骨の骨形成はBMP4単体よりCBD-BMP4が優れていた。このとき、骨形成関連遺伝子の発現は有意に増強していた。骨欠損モデルでも、担体なしでCBD-BMP4は強い骨形成能を示した。CBD-BMP4 は骨折癒合不全、骨欠損などの治療に有用と考えられる。

#### 論文審査結果の要旨

著者らは、成長因子 BMP-4 にフィブロネクチン由来コラーゲン結合性ドメイン(CBD)を融合した BMP-4-CBD を作成し、整形外科領域において重要となる骨欠損や偽関節の治療応用の可能性を実験的に検討した。CBD-BMP-4 の組織安定性と骨形成性について、マウス大腿骨・頭蓋骨での骨欠損モデルを用いて評価した。結果として、CBD-BMP-4 の組織残留性と、CBD-BMP-4 による骨形成と骨形成関連遺伝子発現の増加が認められた。骨折癒合不全や骨欠損への治療応用性について重要な知見を得たものとして、価値ある業績であると認める。よって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。