

## 第1章 研究の概要

本章では、試験研究（B1）で進めてきた「人工骨髄の開発に関する研究」の概要を述べるとともに、その成果としてまとめられた本報告書の構成を示す。

### 1. 研究目的

従来、人工骨の研究は、骨の支持機械的機能のみに着目して行われていたが、本研究は骨組織の持つもう一つの本質的に重要な機能である骨髄造血に関する研究を行うものである。骨の代替生体材の移植術では、従来、金属板や合成したセラミックスのブロック等を単純に移植していたが、研究代表者らは長管骨で代表される骨格系臓器の形態すなわち管腔および骨梁構造の形成と力学的機能との深い関連性に着目し、骨髄腔における造血機能を解明することを目的とするものである。人工の長管骨の内腔に骨髄組織を誘導することを目的として、中空の長管骨を合成ヒドロキシアパタイト（以下、アパタイトと略する）焼結体を用いて作製し、これを成犬の大腿骨内腔に移植した。骨は荷重の負荷がないと生体力学に対応した構造が得られないため、創外固定を行ない成犬を歩行させた。一定期間経過後に摘出し、電子顕微鏡および光学顕微鏡にて観察を行った。

一方、生体内における骨代替材による組織の誘導能には、アパタイトの物性が大きく関与すると考えられることから、合成法の異なる、より生体に近いアパタイト焼結体を用いて移植実験を行ない、従来のものと比較した。低温高压焼結法により成形されたアパタイトは結晶粒が極めて小さく、焼結後もgrainの溶融がなく同じ大きさを保有する。これを筋肉内に移植すると、stoichiometric、nonstoichiometricを問わず、緻密焼結体の周囲に著明な造血巣の形成が認められた。この結果を重視して、本研究では骨組織に本質的に重要と思われるcollagenを複合させて焼結することを目的とした実験を加えた。現在試作が完了した段階である。

次いで、これらの結果を参考として人工骨髄開発の研究を開始した。アパタイト焼結体からなるチャンバーを作り、両端にチタン製の流入と流出用の小管を設け、動脈と結合させた。内腔には減圧装置を工夫して設置し、成犬の大腿動脈に結合させた。内腔で誘導される可能性のある骨髄組織の状態を、短期的経過で観察した。

この結果を参考として、アパタイトおよびTCPの多孔体による中空の三角柱状、円筒状の人工器官を作製して筋肉内に埋入し骨髄培養の条件をさぐった。これらの実験結果を基にして、骨髄造血と骨組織の誘導に関する生体力学的要因を考察した。骨髄組織の筋肉内における誘導が可能となったので、今後さらに研究を続けることにより、実地臨床への応用の道が開かれることが期待される。

### 2. 研究計画

成犬の肋骨と大腿骨に骨移植する種々の形状の人工骨を、合成アパタイト焼結体とTCPの多孔体を用いて製作した。また、高压低温焼結法により得られたアパ

イト緻密体の移植実験を行った。長管骨の皮質骨および骨梁への分化は適度な応力が加えられないと形成されないことから、種々の創外固定法を試み、移植した人工骨に適度な応力が生ずるよう工夫した。人工長管骨を成犬の赤色骨髄の存在する大腿骨に移植し、術後2か月経過時に摘出し、皮質骨と骨髄組織に相当する部分の非脱灰標本と脱灰標本を作製した。摘出前に瀉血して成犬に貧血状態を作っておいた。これらの脱灰標本に各種の染色を施し、光学顕微鏡を用いて、骨髄組織に相当する部分の観察を行った。また、骨髄組織の透過型電子顕微鏡像を撮影した。非脱灰標本の軟X線写真およびマイクロアナライザーによる骨髄組織の観察を行った。高圧低温アパタイトの筋肉内における造血能が良好であったことから、このアパタイトに常温高圧下でcollagenを複合して焼結することを試み、成功したので筋肉内への移植を準備中である。

一方、長期例として3頭の日本猿の筋肉内に骨髄組織誘導能の優れている三角柱チャンバーを埋入し、移植後12か月経過時に標本を作製し観察したところ、著明な造血巣の形成が認められた。これらの観察結果から推察し、造血巣の誘導とその機能に共軛すると考えられる造骨能の生体力学的要因を検討した。

### 3. 本報告書の構成

我々医学・理工学の研究者の小グループは、上記の研究目的と研究計画に従って1991年から1994年の3月まで3年間にわたる共同研究を実施した。その研究成果の概要を次章から述べる。はじめに本研究の発想の基本となる系統発生学における造血巣の変遷について述べる。次いで系統発生学を医学研究に応用するとともに、この学問と生体力学とを統合することによる新しい生物学の研究方法の概念について述べる。第3章では生体力学的実験手法について、第4章では本研究の成果を、第5章では総括と展望について述べ、最後に本研究の成果とそれに関連する発表論文を添付する。