

# 論 文 要 旨

Development of a salmon-derived crosslinked atelocollagen sponge disc containing osteogenic protein-1 for articular cartilage regeneration: *in vivo* evaluations with rabbits

(OP-1 含有鮭皮由来アテロコラーゲンスポンジ充填による、家兎膝関節骨軟骨欠損部における軟骨再生効果)

関西医科大学整形外科学講座  
(指導：飯田寛和 教授)

森 裕之

## 【研究目的】

魚類由来コラーゲンは、生体親和性に優れ、人獣共通感染症のリスクを回避できる、人体に安全な細胞培養基材として期待されている。しかしながら、魚類由来コラーゲンは変性温度が低いため、ヒトへの応用は困難であった。我々の研究グループは、コラーゲン分子間に架橋を施す独自の技術により、鮭皮由来コラーゲンの変性温度を、47°Cに上げることに成功し、ヒトへの応用が可能となった。一方、近年 Osteogenic Protein-1 (以下 OP-1) が、線維芽細胞の増殖能、およびマトリクス合成能を、増加することが報告されている。OP-1 は、すでに骨再生のための臨床応用に使用されており、関節への害が少なく、軟骨再生に関しても、効果が期待されるサイトカインである。本研究の目的は、家兎の膝関節骨軟骨欠損部における、架橋を施した鮭皮由来アテロコラーゲン (以下 SC) スポンジ充填による軟骨再生効果、及び、OP-1 を含有させた SC スポンジ充填による軟骨再生効果を、明らかにすることである。

## 【材料と方法】

24羽の日本白色家兎を使用した (体重 3.0~5.0 kg、3~4ヶ月齢)。体重 1kgあたり 12.5mg のペントバルビタールナトリウム (商品名: ソムノペンチル) を静脈内注射して導入後、Halothane (Fluothane) による吸入麻酔で維持して、手術を行った。両膝関節に、内側傍膝蓋切開にてアプローチし、膝蓋骨を外側脱臼させ、膝蓋大腿関節の大腿骨に、直径 4.3 mm、深さ 3 mm の軟骨欠損を作成した。欠損部に SC スポンジを充填の後 OP-1 (10µg) を投与した群 (I 群)、SC スポンジのみ充填した群 (II 群)、何も充填しない群 (III 群) の計 3 群を作成した。術後は固定や免荷は行わず、ゲージ内飼育とした。12 週後に、ソムノペンチルによる静脈麻酔下、KCl 静脈注射にて屠殺し、それぞれ肉眼的、組織学的評価、およびリアルタイム PCR 分析を行い、各群の比較検討を行った。

## 【結果及び考察】

肉眼的評価 (Wayne's score 使用) において、I 群は II 群に対し、また II 群は III 群に対し、いずれも有意に高得点であった。組織学的評価 (Wayne's score 使用) においても、I 群は II 群に対し、また II 群は III 群に対し、いずれも有意に高得点であった。リアルタイム PCR 分析においても、I 群と II 群において、Sox9 は有意差が見られなかったものの、共に高く発現されており、type-2 collagen、Aggrecan に関しては、いずれも I 群が II 群よりも有意に高く発現されていた。これにより、架橋を施した鮭皮由来アテロコラーゲン (SC) スポンジの充填は、家兎の膝関節骨軟骨欠損部において、有意な軟骨再生効果を認め、OP-1 を含有

した SC スポンジの充填は、更に有意な軟骨再生効果を認めた。以上のことより、架橋を施した鮭皮由来アテロコラーゲンスポンジは、生体親和性に優れ、人畜共通感染症のリスクを回避しつつ、軟骨再生効果を有意に増強させる有用な scaffold、デバイスとなり得る可能性が示唆され、更に OP-1 は、この軟骨再生効果をより増強させ得る、有用なサイトカインであることが示唆された。