

## 背景：

心臓血管外科手術では多くの例で胸骨正中切開を行う。胸骨への血流は主に内胸動脈により供給されるため、例えば冠動脈バイパス術において両側内胸動脈を採取すると、胸骨の虚血を生じ骨癒合治癒遅延による骨髄炎や縦隔炎などを併発するリスクが高まる。

創傷治癒にかかわる多血小板血漿 (Platelet-Rich Plasma : PRP)には多くの growth factor が含まれており、様々な領域の再生医療素材としてすでに使用されていて、骨においては骨癒合や骨形成など創傷治癒を促進することが知られている。一方、growth factor は水溶性で短時間の間に失活するため、その効果を最大限に発現するためには生体内で徐放投与可能なドラッグデリバリーシステムが必要である。豚ゼラチンより作製される生体吸収性のゼラチンハイドロゲルは、生成時に等電点を 5.0 に調整することで塩基性の電荷を持つ growth factor と静電的に結合する。ゼラチンハイドロゲルは生体内で徐々に分解し、PRP の約 2 週間の徐放を可能とする。

本研究では、この徐放化 PRP を利用し、胸骨正中切開後の創傷治癒促進効果を検証した。

## 方法：

PRP は自己血の遠心分離 (2 回法)により作製した。PRP 中の血小板数は全血中の血小板数の 7 倍以上に濃縮されていることを確認した。全身麻酔下にローターソウを用いて胸骨正中切開を行った。さらに両側内胸動脈を胸骨上縁よりも頭側と胸骨下縁よりも尾側の上下 2 箇所を結紮切離し、またその側枝である胸骨枝のすべてを結紮切離することで胸骨虚血モデルを作成した。

日本白兔雄性 16 羽を以下の 4 グループに無作為に振り分けた。1:コントロール群 (Ctrl) 2:ゼラチンハイドロゲル 30mg に PBS 300  $\mu$ l を浸透させたものを切開した胸骨の間に投与した群 (Gel) 3:PRP 300  $\mu$ l を胸骨の間に投与した群 (PRP) 4:ゼラチンハイドロゲル 30mg に PRP 300  $\mu$ l を浸透させて胸骨の間に投与した群 (PRP+Gel)。全ての群で同様に閉胸を行い、7 日間の観察後に屠殺。HE 染色による線維組織の評価とオステオカルシンの免疫染色による骨形成の評価を行い、micro CT にて骨密度を測定した。

## 結果：

海綿骨の組織学的検討においては、PRP+Gel 群の線維組織部分の面積は他のいずれの群と比較しても有意に高かった ( $p < 0.01$ , Ctrl:  $15.0 \pm 4.1\%$ , Gel:  $13.2 \pm 7.9\%$ , PRP:  $13.2 \pm 8.8\%$ , PRP+Gel:  $22.6 \pm 13\%$ )。免疫組織化学的検討においては、PRP+Gel 群の海綿骨におけるオステオカルシンの mean intensity は他のいずれの群と比較しても有意に高かった ( $p < 0.01$ , Ctrl:  $9.3 \pm 3.2$ , Gel:  $7.9 \pm 3.3$ , PRP:  $9.5 \pm 2.8$ , PRP+Gel:  $23.9 \pm 23.3$ )。

micro CT で計測した海綿骨の骨密度は PRP+Gel 群において高値が得られ ( $382.7 \pm 40.1 \text{ mg/cm}^3$ )、他の群と比較しても有意差を認めた ( $p < 0.01$ , Ctrl:  $265.4 \pm 18.9 \text{ mg/cm}^3$ , gel:  $325.6 \pm 41.4 \text{ mg/cm}^3$ , PRP:  $285.4 \pm 31.5 \text{ mg/cm}^3$ )。

**考察：**

PRP+Gel 群は、胸骨虚血モデルの胸骨正中切開後において他の群と比較して有意に骨癒合が促進されることが示された。特に骨の創傷治癒過程の初期段階において、PRP+Gel 群では線維系組織が骨の切開面を中心に多く浸潤し、オステオカルシンの mean intensity が他のいずれの群と比較し有意に高いことから、他の群と比較して多くの骨新生が起きていることが示された。理由として創傷治癒過程で浸潤してきている線維系組織が、骨新生における細胞の足場 (Scaffold) として機能している可能性が考えられる。

本研究における PRP の投与方法は一般的な組織内への注射投与ではなく、ゲル化した生体材料を胸骨の切開面に塗布するものであったが、十分な効果の発現がみられた。これによりゼラチンハイドロゲルの徐放効果だけでなく、薬物を標的部位に選択的に作用させるように指向する性質を与える薬物標的指向化 (targeting) の効果も示された。これにより、骨のように組織内への注射投与が困難な部位への投与方法としての応用も期待される。Micro CT において PRP+Gel 群の骨密度が有意に高かったが、病理学的所見との相関は指摘できなかった。

**結語：**

ゼラチンハイドロゲルによる徐放化 PRP は胸骨虚血モデルにおける胸骨正中切開術後早期における創傷治癒を促進する効果がある。この技術を臨床応用することで術後の離床を早め、術後縦隔炎などの合併症を予防できる可能性がある。