

2) 深下腹壁動脈穿通枝皮弁 (DIEP flap)：筋膜上での皮弁挙上。腹筋・肋間神経運動枝の温存による腹筋採取後障害の予防が可。応用：筋穿通血管の剝離により筋と皮弁の分離 (顔面筋と軟部組織の同時再建)。flow-through 型移植による血行と組織の同時再建。筋を含めない穿通枝皮弁による四肢再建。穿通枝脂肪弁による軟部組織の augmentation (低侵襲顔面萎縮, 乳房再建)。合併症：穿通枝損傷。

3) 前外側大腿皮弁：筋膜上での皮弁挙上。応用：合併移植の開発：頭頸部の広範な骨軟部組織再建, 3次元的な形態と機能の動的再建。flow-through 型移植による阻血肢の血行と組織の同時再建。短血管茎皮弁による低侵襲再建術。血管柄付き外側大腿皮神経移植。合併症：大腿皮神経損傷。穿通枝損傷。

4) 浅腸骨穿通枝皮弁 (SCIP flap)：前上腸骨棘中心として皮弁をデザインし, SCIA 深枝のみ短径で採取。拡大型皮弁有する血管付き腸骨皮弁。合併症：大腿皮神経損傷。

穿通枝皮弁を成功させるには

術前ドップラー, ルーペ使用。解剖 (血管変位) に精通する (皮神経のあるところ穿通枝あり), 複数の穿通枝を皮弁に含め最も太いものを選択する, 電メスを用いた出血させない皮弁

挙上, 遊離皮弁では短径大血管を用いた flow-through 型吻合 (2 A 2 V) などに注意することが重要であろう。

穿通枝皮弁の将来

適応と限界がさらに拡大され, 穿通枝の浅層末梢枝レベルを茎とする低侵襲移植術が開発され, 穿通枝を茎とする分割筋, 血管柄付き神経, 脂肪, 筋間膜, 骨, 骨膜片の移植が可能となるであろう。

文 献

- 1) Blondeel, P. N., Van Landuyt, K.H.I., Monstrey, S.J.M. et al : The "Gent" consensus on perforator flap terminology : Preliminary definitions. *Plast Reconstr Surg* 112 : 1378-1382, 2003
- 2) Koshima, I., Fujitsu, M., Ushio, S. et al : Flow-through anterior thigh flaps with a short pedicle for reconstruction of lower leg and foot defects. *Plast Reconstr Surg* to be published in 2004
- 3) Taylor, G. I., and Palmer, J.H. : The vascular territories (angiosomes) of the body : Experimental study and clinical applications. *Brit. J. Plast. Surg* 40 : 113-141, 1987
- 4) Koshima I, et al : Deep Inferior epigastric skin flaps without rectus abdominis muscle. *Br J Plast Surg* 42 : 645-648, 1989.

特集 ハイブリッド型組織再生の新しい試み IIrhBMP-2 添加ハイドロキシアパタイト
を用いた血管柄付き人工骨

平田晶子* 丸山 優* 林 明照**

Key words: rhBMP-2 血管柄付き骨膜弁 多孔性ハイドロキシアパタイト ハイブリッド型人工骨

はじめに

生体組織工学の進歩に伴い、今日では血管¹⁶⁾や軟部組織¹⁸⁾などさまざまな組織再生の可能性が示唆されている。骨組織の再生についても、細胞供給源や足場 (scaffold) ならびに血行の導入などの観点から活発に研究が行われ、その臨床応用の報告も散見されるようになった¹⁴⁾。現在、骨組織再生の細胞供給源としては、骨髄や骨膜¹¹⁾、細胞の足場としてハイドロキシアパタイト (以下 HA) や高分子重合体、また血行の導入には、pre-fabrication 等が用いられ、実用化に向けた取り組みが模索されている。

形成・再建外科領域で行われている血管柄付き自家骨移植術は、有用性の高い再建法である反面、採取部の犠牲を伴うことから、将来的には人工物との併用も含めた再生硬組織にとって代わられるものと予測される。しかし、生体内でこれら再生組織が受け入れられ、機能していくためには、血行の供給を中心とした生体との関わりが不可欠であり、ここで再建外科において、培われてきた血管柄付き組織移植術の技術が活かされるのではないと思われる。われわれは、臨床応用に即

した血管柄付き人工骨の開発を目的に、細胞の供給と血行の導入源として血管柄付き骨膜弁を、細胞の足場として多孔連通構造を有した HA を採用し、家兎を用いた実験モデルで、HA 気孔内における骨形成について検討を行っている⁹⁾。また、増殖因子が本モデルの骨形成へ及ぼす影響について検討するため recombinant human bone morphogenetic protein-2 (以下 rhBMP-2) を添加した HA でも同様の実験を行った。これらの結果をふまえて、本稿では、足場の素材、血管柄付き骨膜、骨形成促進因子について考察を加えて報告する。

I 実験材料および方法

日本白色家兎 (体重約 3 kg, 雄性) を同一環境で飼育し、以下の実験を行った。なお、飼育中に感染や自傷した個体は除外した。

HA 圧着肋骨骨膜付き広背筋弁モデルの作成: ペントバルビタールナトリウムによる静脈麻酔下に、右側臥位で肩甲骨と前肢後縁の交差部を基部に含めた約 4×9 cm の矩形弁をデザインし、第 8~11 肋骨骨膜付き広背筋皮弁を挙上した。骨膜は肋骨の上縁ならびに下縁に沿って割を入れ、肋間動静脈を含まない肋骨外側部から剝離し広背筋裏面に付着させて挙上した。その第 8, 9 肋骨骨膜カンビ

* 東邦大学医学部形成外科

** 東邦大学佐倉病院形成外科

ウム層面および広背筋裏面に、8×4×2 mm、気孔率 55% の多孔性 HA ブロック（アパセラム®，PENTAX，東京）を密着して縫着した（図 1）。HA ブロックは、乾燥したものと、rhBMP-2（山之内製薬より提供）を添加したものを用い、rhBMP-2 は各ブロックに 5 μg 添加した¹⁵⁾。下床の肋骨、肋間筋などからの直接の影響を遮断するため、肋骨骨膜付き広背筋弁の剝離創面にシリコンフィルムを縫着固定した後、皮弁を元の位置に戻して閉創した。

実験群は、rhBMP-2 非添加群 12 羽、rhBMP-2 添加群 12 羽を用い、1 羽につき骨膜面および筋肉面に各 1 ブロックずつ圧着した。各群を 4 羽ずつ 3 グループに分け、術後 4、8、12 週に静脈麻酔後、周囲の結合織と一塊に HA ブロックを摘出した。摘出検体から非脱灰骨標本を作製して Villanueva bone stain を施し、気孔内の組織学的に検討を行った。

II 結 果

rhBMP-2 非添加群では、肋骨骨膜に圧着した HA ブロックの気孔内で、4 週目において気孔内に粗な線維性結合織が観察されたが、標本上、気孔内に骨形成を認めなかった。8 週目では、HA 気孔内の線維性結合織の増生は顕著となり、一部の気孔内に島嶼状に類骨、石灰化骨が混在した新生骨の形成が観察された。12 週目では、HA 気孔内は線維性結合織が充満し、層板構造を持った石灰化骨が線維性結合織を取り囲むように気孔壁に沿って認められた（図 2）。また、骨膜接着面から新生骨形成が見られた HA 気孔までの距離は、8 週で最長 0.5 mm、12 週で最長 1.36 mm であり、経時的に骨形成が進行している様子が観察された。

一方、広背筋に圧着した HA では、4、8、12 週目のいずれの検体においても HA 気孔

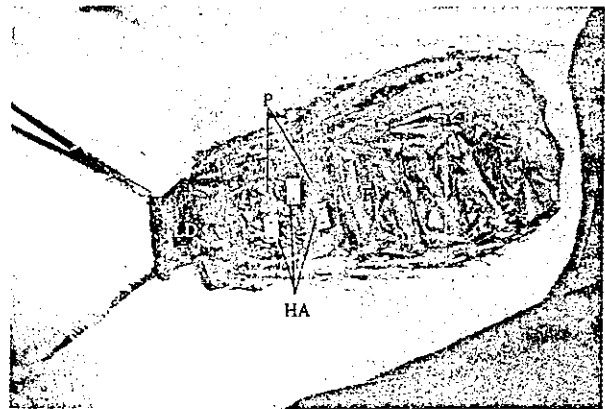


図 1 肋骨広背筋弁の骨膜部分 (P) および広背筋裏面に HA ブロック (HA) を縫着した部分

P: 骨膜, LD: 広背筋, HA: ハイドロキシアパタイトブロック, F: フィルム

内に線維性結合織の形成はみるものの、骨形成は認められなかった（図 3）。

rhBMP-2 添加群では、術後 4 週ですべての HA ブロックの全気孔内に線維性結合織の形成を認め、一部の気孔内で、類骨様組織が観察された。術後 8 週では、検体の一部で標本上のほぼすべての気孔内に類骨様組織の形成を認め、それらを取り囲むように石灰化骨が形成されている様子が観察された。また、検体のうち約 60% にブロック周囲で、層板構造を示す石灰化骨による異所性骨形成が認められた（図 4、5）。

なお、いずれの検体においても皮弁採取部の下床から連続する結合組織や骨形成は認められなかった。

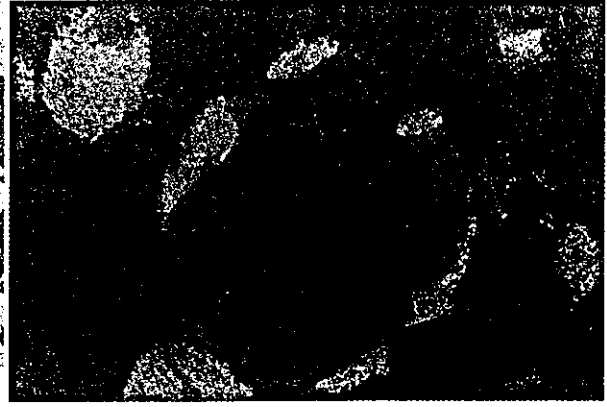
III 考 察

骨再生においてわれわれが採用している基本的な考え方は、有効な血行を有する細胞供給源として肋骨骨膜付き広背筋弁（実験では、臨床的に応用範囲が広い肋骨骨膜付き広背筋弁に対応した日本白色家兎実験モデルを採用）を用い、これに細胞を立体的に配置させる足場として多孔性連通性 HA を密着させ、さらに骨形成因子を補助的に促進因子と



(a) Villanueva bone stain, ×40

ほぼすべての気孔内に線維性結合織の形成を認め、骨膜圧着面に近い気孔内に骨組織が観察された。



(b) 走査レーザー蛍光顕微鏡, FITC

気孔内に脂肪織を伴った線維性結合織を認め、それを取り囲むように気孔壁に沿って骨組織が形成されている。

図2 骨膜圧着群。術後12週の状態

して添加することで、血行を有する人工的な骨組織の作製を目指している。本法は、生体材料（骨膜弁）と人工骨（HA）が融合したいわゆるハイブリッド型人工骨を作成し、生体の自然治癒力を利用して骨組織を生体内で再生させる組織再生法の一つと位置づけることができる。また、生体内でハイブリッド型人工骨が機能するために必要な血行の供給も、血管柄付き骨膜弁から得られることから、より臨床に即した血管柄付き人工骨の実験モデルの一つと考えられる。その中で rhBMP-2 は、骨組織再生の骨形成促進因子として、骨形成期間の短縮をはかるために、あくまでも補助的に用いるとの立場をとっている。

今回の実験において、観察期間中、rhBMP-2 非添加群では、筋肉圧着 HA ブロックの気孔内では骨形成は認められなかったが、骨膜圧着 HA ブロックでは、経時的に骨形成が進行していく様子が観察され、新生骨は組織学的に層板構造を持った成熟した骨組織であった⁹⁾。このことから、血管柄付き骨膜から HA 気孔内への方向性を持った骨新生により、ハイブリッド型人工骨作製の可能性が示唆された。しかし、新生骨がどの深さまで到達するかは、3 カ月という観察期間

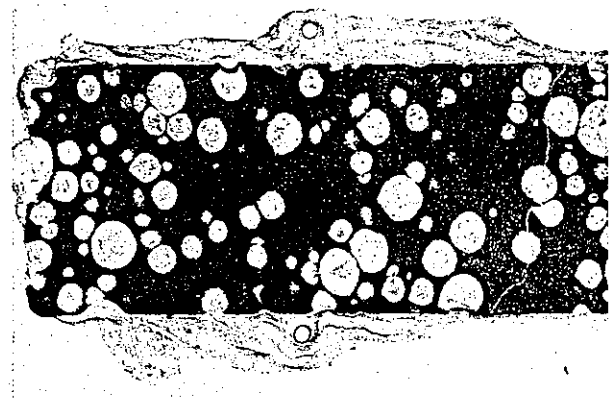


図3 広背筋圧着群，術後12週間の状態。
粗な線維性結合織の形成を認めるのみである
(Villanueva bone stain, ×40)。

では結論を出すことはできず、また、骨膜弁の血行形態にも左右されると考えられるため、さらなる長期間の検討を要する課題である。また、圧着させた骨膜に、より近い気孔から骨形成が誘導される可能性が示唆された。

rhBMP-2 添加群では、骨膜圧着および筋肉圧着したすべての HA ブロックで、術後4週から気孔内に類骨や石灰化骨などの骨組織の活発な形成が認められた。したがって、われわれの実験モデルでも rhBMP-2 による新生骨形成の増強作用が確認されたが、同時にブロック周囲に異所性骨形成も観察された。

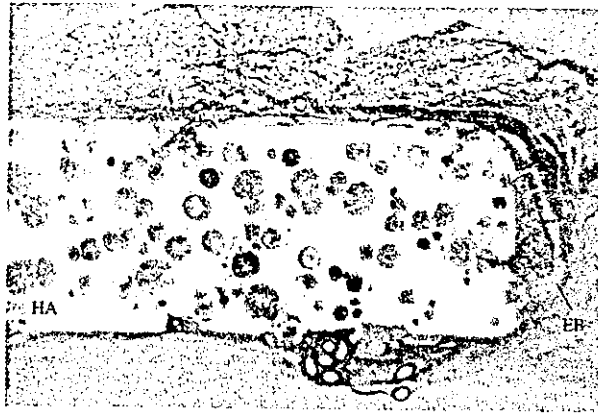


図 4 BMP 添加骨膜圧着群，術後 12 週の状態
ほぼ標本全体の気孔内に骨組織が観察された。
また，HA ブロックを超えて過形成された形で，
異所性骨形成も認められた (Villanueva bone
stain, ×40)。

HA：ハイドロキシアパタイト，EB：異所性化骨

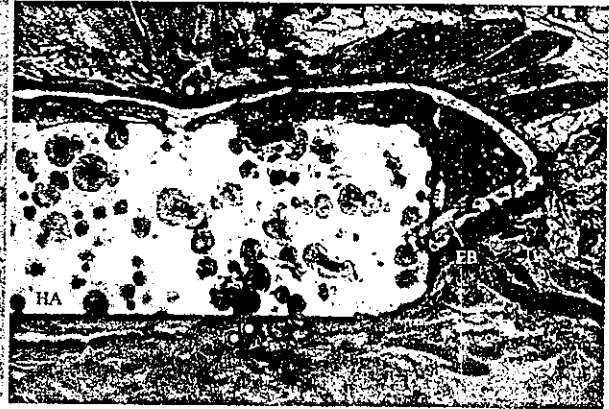


図 5 BMP 添加広背筋圧着群，術後 12 週の状態

気孔内に線維性結合組織の形成を認め，軟骨
様組織や類骨様組織が観察された。また，気
孔壁に沿って骨組織の形成も認められた
(Villanueva bone stain, ×40)。

異所性化骨の形態は，HA ブロックに連続して，骨組織が周囲に拡散している様子が観察された。これは，HA ブロックに rhBMP-2 を添加しただけでは周囲に拡散してしまい，結果的にブロック周囲の異所性骨形成が起こったと思われる。骨形成を目標とする足場内に骨増殖因子を留め，徐放する基質との併用をいかにコントロールするかが今後の課題として挙げられた。また，rhBMP-2 添加群において，形成された骨組織の成熟度は，骨膜群と筋肉群の間でほとんど差が認められなかった。このことから，rhBMP-2 を添加した場合，血管柄付き人工骨作製において，骨膜の必要性に疑問も生じるが，今回の実験結果のみからは骨膜の必要性について言及することはできない。この問題については，添加した rhBMP-2 が失効した後の新生骨の生体内での経時的変化に関する長期的観察を経て，議論されるべきであると思われる。

HA 気孔内への血管新生については，HA 気孔内に骨膜から線維性結合組織が進入して行くのと同時に，毛細血管の新生も起こっているものと推測される。しかし，今回行った Villanueva bone stain では，骨・軟骨以外の軟部組織を観察することはできないため，現

在 HE 標本による血管新生の経時的変化について解析中であり，結果は別の機会に報告したい。血管柄付き人工骨の移植法には，欠損部以外の生体内で人工骨 (HA) の pre-fabrication を行ってから移植する方法と，血管柄付き骨膜弁に縫着した HA を欠損部に移行する，あるいは，欠損部に充填した HA を骨膜弁で被覆する方法の 2 通りが考えられる。臨床的には，状況に応じた選択がなされるものと思われるが，荷重部あるいは感染創でなければ，後者の方法は，病悩期間を短縮するのに有効であると思われる。

以下に，骨再生において重要な要素である細胞の足場，骨膜および BMP について，われわれの実験系と関連させながら考察する。

1. 足場の素材としての多孔性 HA

現在，骨再生の足場として臨床的に用いられている素材として，金属，高分子重合体，セラミックスおよびそれら複合体，生体由来材料などが挙げられる¹⁷⁾。

セラミックスの中でも HA は，生体親和性に優れており，近年，整形外科，脳外科，形成外科，歯科領域で人工骨として広く使用されている¹²⁾¹³⁾。多孔性連通性 HA は，その

形状や気孔径，気孔率等を自由に変化でき，三次元の多孔質構造は細胞を立体的に配置し分化増殖させ，骨誘導蛋白やサイトカインなどの担体として有用であり，人工骨と生体材料を組み合わせた，いわゆるハイブリッド型人工骨の研究開発に用いられている⁹⁾。良好な骨形成が認められるのは，気孔径は100 μm 以上，特に200～400 μm の気孔径，気孔率50～60%のHAである²⁵⁾。反面，気孔率の増加により強度は脆弱化する。最近では気孔径100～200 μm ，気孔間気孔径が10～50 μm の連通構造を有し，しかもある程度の強度を持った多孔性HAが開発され，臨床応用されるに至っている¹⁴⁾。

今回実験で用いた気孔率55%のアパセラム[®]は，100～500 μm の大気孔とそれらを連通する径数 μm の小気孔から成る多孔性連通構造を有している。組織学的に骨膜側により近い気孔内に骨組織形成を認めたことから，新生骨の形成が進行して行くのに，適した構造であったと考えられる。臨床応用にあたっては，欠損形態に合わせたHAを作成し，骨膜弁で被覆することで，より自由度の高い血管柄付き人工骨による硬組織再建が可能になるものと思われる。

2. 細胞供給源としての骨膜について

骨膜は骨形成能を有し，諸家らは実験から骨形成における骨膜血行の重要性を指摘している⁶⁾²²⁾。しかし，骨膜弁のみでは，必要とする形状や大きさの新生骨を得るのは困難と考えられることから，骨膜と多孔性HA¹⁸⁾や脱灰骨⁴⁾，合成高分子²¹⁾など，細胞の足場となる素材を組み合わせた研究が報告され，骨膜を利用した人工骨作成の臨床応用に向けた方向性を示すものとして注目される。

家兎肋骨骨膜付き広背筋弁の骨膜血行については，家兎肋骨付き広背筋弁の血行に関する検討の結果から，家兎においても胸背動静脈と肋間動静脈の直接交通枝は存在し，家兎

肋骨骨膜の血行もヒトと同様であると考えられる⁹⁾。これらをふまえて，肋間動静脈を含めずに肋骨前面部の骨膜のみを広背筋に付着させて挙上した骨膜弁は，胸背動静脈と肋間動静脈の直接吻合枝および広背筋より骨膜への微細吻合枝に栄養されており，有効な血行をもった細胞供給源としての機能を十分に果たすものと考えられる。さらに本法の利点として，骨膜採取の手技が比較的容易であること，肋間神経損傷や気胸，肺損傷などの合併症の危険性が少ないことが挙げられる。臨床応用する場合，肋骨付き広背筋弁の手技に準じて肋骨骨膜付き広背筋弁を挙上し，これと多孔性HAを組み合わせることで，自家骨を採取せずにある程度の容量と強度を持った人工骨が作製可能であると思われる。

本法は，骨軟部組織欠損に対する低侵襲な硬組織再建材料の一つとして有望であると考えられる。肋骨骨膜以外にも，脛骨骨膜²⁴⁾や頭蓋骨骨膜，肩甲骨骨膜などを用いた血管柄付き骨膜弁の応用の可能性についても，今後検討していきたい。

3. rhBMP-2 やその他のサイトカインを利用した場合の骨形成について

骨組織の発生や再生は，さまざまな分化・成長因子によって制御されているが，rhBMP-2は，Urist²⁰⁾が発見同定し，Wozneyら²³⁾がクローニングに成功したのを契機に，骨再生への応用が期待されている¹⁾。われわれの実験系では，HAブロックにrhBMP-2を添加したところ，骨膜圧着および筋肉圧着HAの両者において，4週目からHA気孔内に活発な骨組織の形成が認められた。これは，rhBMP-2が骨膜カンビウム層の間葉系幹細胞や骨芽細胞に対し骨形成を惹起させると同時に，異所性骨形成作用により，効率よく骨形成が進行したものと推測される。骨膜弁と細胞の足場，さらにrhBMP-2をどのように組み合わせるのが最も効率の良い骨形成が得

られるかについては、諸家らにより検討されているものの、明確な結論には至っていない²¹⁾。

rhBMP-2 の臨床応用は、歯科領域を嚙矢として抜歯窩への填塞による歯槽骨吸収の予防⁵⁾ や、上顎洞底挙上術への応用例³⁾ が、また、整形外科領域では脛骨骨折⁷⁾ や、椎間固定²⁾ への応用が報告されている。その一方、rhBMP-2 による骨形成は確実性に欠けるとの報告や顎骨嚢胞への臨床試験での成績が有効率 50%であったとの報告¹⁾ もあり、広く臨床応用されるには至っていないのが現状である。

rhBMP-2 の問題点としては、非常に高価なため、大量に使用すると莫大な経費がかかること、蛋白質であるため大量に使用した場合に免疫学的問題が生じる可能性があること、欠損部の形状に合わせて作成した HA の範囲を超えて骨形成が起きる可能性などが挙げられる。rhBMP-2 は、吸着性が非常によく周囲組織にも拡散してしまうため、目標とする足場内に留めておくための担体や気孔内での至適濃度を維持するための徐放性 DDS が必要なことが指摘されている¹⁰⁾。また、骨形成にもっとも適した rhBMP-2 の濃度や、局所での効果持続期間はいまだに解明されておらず、今後の研究の進展が期待される¹⁾。

また、最近はさまざまなサイトカインや骨形成因子を組み合わせて用いる実験も報告されており⁸⁾、より早期の確実な骨形成効果が得られる組み合わせの解明が期待される。

まとめ

有効な血行を有する細胞供給源として血管柄付き骨膜弁を用い、細胞の足場となる多孔性 HA を密着させ、血管柄付き人工骨の作製を試みた。血管柄付き骨膜弁から方向性を持った骨新生が認められ、血行を有するハイ

ブリッド型人工骨作製の可能性が示唆された。さらに、HA に rhBMP-2 を添加することで骨膜由来の骨形成は促進されたが、一方で異所性骨形成も認められた。臨床応用にあたっては、rhBMP-2 の添加方法や至適濃度、徐放速度、DDS などの課題があるものの、今後の研究の進展が期待される。

本論文の一部は第 32 回日本創傷治療学会 (2002 年 12 月 6 日、於福岡) において発表した。

引用文献

- 1) 朝比奈泉, 丸川恵理子, 瀬戸一郎: 骨形成蛋白質 (bone morphogenetic protein; BMP) と人工骨. *The bone* 15: 459-462, 2001
- 2) Boden SD, Zdeblick TA, Sandhu HS, et al: The use of rhBMP-2 in interbody fusion cages. Definitive evidence of osteoinduction in humans; Preliminary report. *Spine* 25: 376-381, 2000
- 3) Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, et al: A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J Periodontics Restorative Dent* 17: 11-25, 1997
- 4) Canalis RF, Burstein FD: Osteogenesis in vascularized periosteum. Interactions with underlying bone. *Arch Otolaryngol* 111: 511-516, 1985
- 5) Cochran DL, Jones AA, Lilly LC, et al: Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in oral applications including the use of endosseous implants; 3-year results of a pilot study in humans. *J Periodontol* 71: 1241-1257, 2000
- 6) Finley JM, Acland RD, Wood MB: Revascularised periosteal grafts - A new method to produce functional new bone without bone grafting. *Plast Reconstr Surg* 61: 1-7, 1978
- 7) Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, et al: Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial non-unions. A prospective, randomized clinical comparing rhOP-1 with fresh bone autograft. *J Bone Joint Surg Am* 83: 151-158, 2001

- 8) 東中川真木子: Basic fibroblast growth factor (bFGF) ならびに Osteogenic Protein-1 (OP-1/ BMP-7) の骨髄細胞に対する作用と細胞ハイブリッド型人工骨の開発. 口病誌 66:118-130, 1999
- 9) 平田晶子, 丸山優, 林明照: 家兎肋骨骨膜付き広背筋弁と多孔性ハイドロキシアパタイト併用による血管柄付き人工骨の骨形成に関する研究—第一報—. 日形会誌 (未発表所見)
- 10) 池内正子, 大串始: 骨再生を目指しての BMP/骨髄間葉系幹細胞複合体. 臨床検査 46: 427-430, 2002
- 11) Isogai N, Landis W, Kim TH, et al: Formation of phalanges and small joints by tissue-engineering. J Bone Joint Surg Am 81:306-316, 1999
- 12) 楠本健司, 小川豊: 骨補填材の体内埋入の問題点その展望—ハイドロキシアパタイトを中心に. 形成外科 38: 395-400, 1995
- 13) 松野治雄, 井上亨, 浜田泰宏ほか: 水酸アパタイトとリン酸三カルシウムの複合セラミックス (セラタイト) を用いた頭蓋形成術. 脳神経外科速報 2: 413-417, 1992
- 14) 名井陽, 富田哲也, 玉井宣行ほか: 連通気孔構造を有する新規多孔体ハイドロキシアパタイトセラミックス 臨床例における優れた骨伝導能. Orthopaedic Ceramic Implants 21:103-106, 2002
- 15) Ono I, Gunji H, Suda K, et al: Bone induction of hydroxyapatite combined with bone morphogenetic protein and covered with periosteum. Plast Reconstr Surg 95: 1265-1272, 1995
- 16) Shum-Tim D, Stock U, Hrkach J, et al: Tissue engineering of autologous aorta using a new biodegradable polymer. Ann Thorac Surg 68: 2298-2304, 1999
- 17) 田畑泰彦: 再生医療を実用化するための基礎技術; ここまで進んだ再生医療の実際. pp18-26, 2003, 羊土社, 東京
- 18) 高戸毅, 波利井清紀, 中塚貴志ほか: 血管柄付骨膜の骨形成能に関する研究. 一第4報: 骨膜腔内充填材が骨膜の骨形成に及ぼす影響について—. 日形会誌 5: 505-519, 1985
- 19) 田中嘉雄: Artificial skin flap に関する実験的研究—Vascular carrier としての AV shunt loop と AV bundle の比較検討—. 日形会誌 22: 6-14, 2002
- 20) Urist MR: Bone formation by autoinduction. Science 150: 893-899, 1965
- 21) Vogelien E, Jones NF, Lieberman JR, et al: Prefabrication of bone by use of a vascularized periosteal flap and bone morphogenetic protein. Plast Reconstr Surg 109:190-198, 2002
- 22) Wildenberg FAJM, Goris RJA, Tutein Nolthenuis-Puylaert MBE: Free revascularised periosteum transplantation: An experimental study. Br J Plast Surg 37: 226-235, 1984
- 23) Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, et al: Novel regulators of bone formation; Molecular clones and activities. Science 242: 1528-1534, 1988
- 24) Yajima H, Tamai S, Ishida H, et al: Prefabricated vascularized periosteal grafts using fascial flap transfers. J Reconstr Microsurg 11: 201-205, 1995
- 25) 米原啓之, 高戸毅, 引地尚子ほか: 高気孔体水酸アパタイト・リン酸三カルシウム複合体の骨親和性および骨誘導能に関する研究—第3報: 気孔体の性状の相違による移植後の変化について—. 形成外科 43: 981-987, 2000

ABSTRACT

An Experimental Study on Bone Induction in the Pores of Hydroxyapatite Blocks Treated with Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 in Combination with Rib-Latissimus Dorsi Periosteal-Musculocutaneous Flaps

Akiko Hirata, MD*, Yu Maruyama, MD* and Akiteru Hayashi, MD**

Porous hydroxyapatite (PHA) has been recognized as a promising candidate for use in creating scaffolding for artificial bone. This paper describes sequential events of bone formation in the pores of PHA embedded in rabbits. First, a rib-latissimus dorsi periosteal-muscle flap was prepared. Then, PHA blocks with or without rhBMP-2 were attached to the muscle section or periosteum section of the flap. Blocks were removed on the 4th, 8th, and 12th week after implantation. Upon detailed histological examination, pores of

the PHAs that were attached to periosteal flaps were filled with loose fibrous tissue on the 4th week. On the 8th week, the pores were entirely filled and some contained bone islets, and on the 12th week, bone sloughings were observed outlining the pores. The bone formation in blocks with rhBMP-2 was accelerated in each group, and also ectopic bone was observed around the rhBMP-2 treated-blocks. These results suggest not only a

promising capability for repairing bone defects through implantation of PHAs on vascularized periosteal flaps, but also that rhBMP-2 can accelerate bone formation.

**Department of Plastic and Reconstructive Surgery,
Toho University Hospital, Tokyo 143-8541*

***Department of Plastic and Reconstructive Surgery,
Toho University Sakura Hospital, Chiba 285-0841*
