

論文審査の結果の要旨

| | | | |
|---|----------------|-------|--------|
| 博士の専攻分野の名称 | 博士（ 医学 ） | 氏名 | 槇坪 真奈美 |
| 学位授与の条件 | 学位規則第4条第①・2項該当 | | |
| 論文題目 Differences in joint morphology between the knee and ankle affect the repair of osteochondral defects in a rabbit model (膝と足の関節形態の違いは骨軟骨損傷の修復に影響する) | | | |
| 論文審査担当者 | | | |
| 主査 | 教授 | 青山 裕彦 | 印 |
| 審査委員 | 教授 | 本田 浩章 | |
| 審査委員 | 教授 | 横田 和典 | |
| <p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>関節軟骨の修復能は限られており，不十分な修復は将来的な変形性関節症(OA)を引き起こす。そのため，損傷した軟骨の再生医療研究が期待されているところである。大腿骨内側顆や距骨滑車の骨軟骨損傷に対する治療法としてこれまでに骨穿孔術等が行われてきた。一般的に大腿骨内側顆に対する骨穿孔術の術後成績は距骨の成績に比べるとやや劣る。また一次性 OA の発症率も膝関節では足関節の 8-9 倍と報告されている。その差異の原因としては，関節の形態違いによるものや軟骨の組織学的，生化学的違いによるものが考えられる。この差を引き起こす原因を解明することは治療成績の向上に寄与すると考えられる。著者は形態学的な違いがこの成績の差異に関与しているのではないかと，つまり，足関節のように適合性の良い関節で成績が良好で，膝関節のように適合性の不良な関節では成績が不良なのではないかと仮説を立て，これを立証することを本研究の目的とした。</p> <p>日本白色家兎の大腿骨内側顆(MFC)，大腿骨滑車(PG)，距骨の脛骨天蓋部に常に覆われている部分(恒常的被覆距骨 covered talus (CT)，常には覆われていない部分(非恒常的被覆距骨 uncovered talus (UCT))に直径 3 mm，深さ 2 mmの骨軟骨損傷を作製し，同時に，0.7mm K ワイヤーを用いて 4ヶ所，骨穿孔術を行った。関節における適合性は，CT が最も良好で，PG, MFC, UCT の順に不良になると考えられる。4, 8, 12 週で 6 個体ずつ屠殺し，軟骨下骨再生のマイクロ CT 画像評価と関節軟骨再生の組織学的評価を行った。サフラニン 0 で軟骨組織を染色し，Pineda スコアで評価した。軟骨組織は，また，コラーゲン 1 型，コラーゲン 2 型，MMP13 に対する抗体を用いた免疫組織化学を施し，陽性細胞数を数え定量評価を行った。一方，採取した軟骨細胞を in vitro で培養し，大腿骨遠位と距骨の軟骨細胞の増殖能の差，プロテオグリカン放出量の差，IL-1βに対する反応性の差を比較した。</p> <p>術後 4 週では，恒常的被覆距骨 (CT)，非恒常的被覆距骨 (UCT) 共に部分的な軟骨下骨の修復を認めたが，MFC と PG では認められなかった。CT と UCT の Pineda</p> | | | |

スコアは MFC と比較して有意に良好であった。術後 8 週では CT と MFC では硝子軟骨様の修復が認められ、Pineda スコアは CT と MFC が PG, UCT に対して有意に良好であった。術後 12 週では CT で正常な厚みの硝子軟骨様の修復と、軟骨下骨の良好な修復を認め、その輪郭も正常なものであった。Pineda スコアは、MFC と CT が UCT よりも有意に良好であった。軟骨分化を示す 2 型コラーゲン陽性細胞数は、CT が他に比べて有意に多く、1 型コラーゲン陽性細胞数は UCT が MFC, PG より有意に多く、MMP13 陽性細胞数は MFC が UCT より有意に多かった。以上のように、適合性の高い関節ほど、軟骨化骨の修復、および、それに続く軟骨修復が良好であった。一方、大腿骨遠位と距骨の軟骨の増殖能やプロテオグリカン放出量、IL-1 β に対する反応性の間には有意差を認めなかった。すなわち、軟骨細胞自身には地域差がないことが示唆された。

以上のように、関節適合性の良い恒常的被覆距骨 (CT) で最も早期に隣接軟骨と類似した硝子軟骨様の骨軟骨修復を認めた。CT では軟骨下骨の修復も早期から起こっており、軟骨下骨の修復と骨軟骨修復との関係も考えられる。適合性の良い関節では関節軟骨への圧が均等にかかりやすく、負荷を分配し、軟骨損傷の進行や軟骨下骨腫の形成を減らし、正常な輪郭の軟骨下骨の修復が起こりやすいことが考えられる。一方、*in vitro* 系での結果であり、必ずしも生体での性質を反映しているとは言えないが、各部位から得た軟骨細胞自身については地域差が認められなかった。これらの結果から関節形態の差が骨軟骨修復に影響を与えることが示唆された。

以上の結果から、本論文は、膝と足の関節形態の違いが骨軟骨修復に影響することを示唆しており、その成果は変形関節症治療への応用が期待され、整形外科学に寄与するものである。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。