

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	加藤 雄一
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論文題目 Changes in the Subchondral Bone Affect Pain in the Natural Course of Traumatic Articular Cartilage Defects (外傷性関節軟骨損傷の自然経過における軟骨下骨の変化が疼痛に与える影響)			
論文審査担当者			
主査	教授	池上 浩司	印
審査委員	教授	堤 保夫	
審査委員	准教授	仁井内 浩	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>外傷性関節軟骨損傷は関節痛の原因となり、軟骨の自然治癒能力が乏しいことより、最終的に変形性関節症 (OA) へと移行することが問題となる。現在、軟骨損傷に対する手術療法では骨髄刺激法、骨軟骨柱移植術、自家培養軟骨移植術などが行われているが、成績不良例の報告も散見される。軟骨と軟骨下骨の関連が多数報告されており、軟骨損傷の治療を行う上で、軟骨下骨の状態を把握することが治療成績向上につながると考えられる。また、軟骨下骨には神経終末が存在し疼痛に関連すると知られているが、全層軟骨欠損における軟骨下骨の変化とそれに伴う疼痛の自然経過は明らかにされていない。本論文は、ラットモデルにおいて関節軟骨損傷における軟骨下骨の経時的変化と疼痛との関連を明らかにすることを目的とした研究についてまとめたものである。本研究では、ラットモデルを用いて関節軟骨損傷時の軟骨下骨と疼痛の経時的変化を解析し、軟骨下骨の状態と疼痛との関連性を明らかにした。</p> <p>疾患モデルとして 10 週齢の雄性 Sprague Dawley ラットの大腿骨内側顆荷重部に軟骨全層欠損が施術され、術後 3 日、7 日、14 日、28 日、56 日で屠殺後、軟骨下骨の状態について μCT と組織学的評価、免疫染色 (Osteocalcin, CGRP, Substance P)、TRAP 染色が行われた。反対側の大腿骨内側顆を対照群とした。また、後根神経節 (DRG) の免疫学的染色 (CGRP)、open field test による行動評価が併せて実施され、疼痛の評価が行われた。軟骨下骨の μCT では、軟骨下骨の状態は術後 3 日までは保たれていたが、7 日から 14 日にかけて軟骨欠損直下の軟骨下骨に吸収像が認められた。術後 28 日以降は、骨吸収像の周囲より骨硬化像が出現し、56 日では骨硬化像がより強く認められた。骨量解析では、軟骨下骨の Bone volume/Tissue Volume 比が術後 14 日で対照群、術後 3 日、7 日の群と比較し有意に低下していたが、術後 28 日以降では対照群と同等のレベルまで改善していた。Safranin-O 染色では、軟骨下骨の状態が Aho らのスコアリング (grade0 (best)~3 (worst)) を用いて評価され、対照群と比較し術後 14 日よりスコアが増加し始め、28 日以降では全例においてスコアが 2 以上となっていた。軟骨下骨の TRAP 染色では、TRAP 陽性細胞が対照群、術後 3 日、56 日の群と比較し術後 14 日で有意に多く認められた。Osteocalcin の免疫染色では、術後 7 日で Osteocalcin 陽性細胞率の有意な増加が見られ、以降術後 56 日まで増加量が徐々に大きくなった。Open field test では、総走行距離が術後 14 日、56 日で sham model 群と比較し低下し、後肢での立ち上がり回数は術後 14 日で有意に減少していた。DRG の CGRP 陽性細胞率も術後 14 日で最大となり、対照群、術後 3 日、56 日の群と比較し有意な増加であった。軟骨下骨における CGRP、Substance P の発現も対照群と比較し、術後 14 日で多く認められた。</p> <p>関節軟骨損傷による疼痛の病態には複数の因子が関与していると考えられ、メカニズムは完全には解明されていない。一方、OA や骨軟骨損傷 (OCL) における疼痛のメカニズムについては様々な報告がなされている。OCL では軟骨下骨に関節液が流入することにより、破骨細胞が</p>			

周囲の pH を低下させ、疼痛が発生すると考えられている。また、OA では軟骨下骨が疼痛の原因として注目されており、破骨細胞による骨吸収の増加が軟骨下骨の感覚神経を刺激し、DRG ニューロンの過剰興奮が生じ、疼痛が誘発されると報告されている。本研究では、軟骨欠損部の破骨細胞は 14 日目に最も活性が高く、疼痛の経過と破骨細胞の活性化に関連があることが示唆された。また、7 日目から骨芽細胞は活性化しており、関節軟骨欠損後の早期より軟骨下骨の骨代謝が亢進していることが示唆された。OA の早期では、軟骨下骨の破骨細胞が負荷の増大により活性化することで軟骨下骨が吸収され、後期では軟骨下骨が硬化することが知られている。今回の結果から、軟骨損傷後の軟骨下骨リモデリングが OA の病態に類似していることが示された。軟骨下骨は軟骨の恒常性の維持に重要な役割を果たしており、軟骨下骨の損傷は軟骨の損傷を進行させると報告されている。以上より、軟骨下骨の状態は軟骨の状態と関連しており、軟骨下骨の状態は軟骨の修復に影響を及ぼすと考えられる。本研究の結果から、軟骨損傷後 14 日目のように破骨細胞が優位な状況においては、軟骨損傷治療において骨嚢胞の合併症が出現しやすくなる可能性が示唆された。したがって、軟骨下骨の状態を把握することが、軟骨欠損治療を成功させることにつながると考えられる。また、疼痛と軟骨下骨の状態が関連していることが示唆されたため、臨床において放射線学的評価に加え、疼痛も軟骨下骨の状態を把握する一助となり得ると考えられる。また、OA と類似した軟骨下骨のリモデリングを呈することより、破骨細胞をターゲットとした薬剤の使用が、疼痛や軟骨下骨の変化を抑制する可能性が示唆された。

以上のとおり、本論文は関節軟骨損傷において軟骨下骨の状態と疼痛とに関連性があることを明らかにし、軟骨下骨の状態を把握することで、軟骨損傷の治療成績を向上させる可能性を示唆するものである。今後、軟骨下骨の状態に応じた手術療法の合併症の特徴や、薬剤による疼痛、軟骨下骨の変化の抑制などが解明されることにより、軟骨損傷の治療効果向上につながることが期待される。すなわち、本研究は外傷性軟骨損傷における臨床的問題点の解決に資するものとして高く評価できる。

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。