

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	住井 淳一
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 ① 2 項該当		
論文題目 The Subchondral Bone Condition During Microfracture Affects the Repair of the Osteochondral Unit in the Cartilage Defect in the Rat Model (ラット軟骨欠損モデルにおけるマイクロフラクチャー後の軟骨下骨の状態が骨軟骨組織の修復に及ぼす影響)			
論文審査担当者			
主査	教授	平田 信太郎	印
審査委員	教授	池上 浩司	
審査委員	准教授	吉田 周平	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>軟骨損傷に対しては、簡便、一期的手術が可能であることから Microfracture (MF) を含む骨髄刺激法が施行されることが多い。しかし、術後早期より軟骨下骨嚢腫の形成や組織内骨化を認め、軟骨の母床である軟骨下骨の脆弱性や硬化を引き起こし、良好な成績であるとは言えない。軟骨や軟骨下骨板を損傷すると、破骨細胞を活性化させ溶骨性変化を引き起こす。その後、骨芽細胞が活性化され骨形成が行われる。したがって、軟骨損傷後の軟骨下骨の状態は骨溶解から骨硬化へと変化している。そこで我々は、軟骨損傷後の異なる時期に MF を行うと、軟骨下骨に異なる変化が生じるのではないかと仮説を立てた。骨溶解期の MF はさらに破骨細胞を活性化させ骨溶解を促進させる可能性がある。また、MF 孔に骨移植代替物として用いられている β-リン酸三カルシウム (β-TCP) を充填し、関節液の流入を抑制することで骨溶解を抑制できるのではないかと考えた。</p> <p>本研究では、ラット全層軟骨欠損モデルを作製後、異なる時期に MF を行い、軟骨下骨の変化と軟骨修復を評価すること、および MF 孔に β-TCP を充填し軟骨下骨への関節液流入を抑制することで軟骨下骨の状態悪化を防ぐことができるか評価することを目的とした。</p> <p>10 週齢の SD ラットの両後肢大腿骨内側顆荷重部に 5 mm×3 mmの軟骨全層欠損を作製した。軟骨下骨の状態により、正常期、吸収期、硬化期の 3 群を設定し、軟骨欠損を作製してから 0 週間後 (正常期群)、2 週間後 (吸収期群)、4 週間後 (硬化期群) に MF 孔を作製した。また、右膝関節はそのままとし、左膝関節の MF 孔には β-TCP を充填した。MF 孔作製後 2 週、4 週で安楽死させた。採取した膝関節を μ Computed Tomography (μ CT) を用いて撮影し、軟骨下骨の骨量を解析した。組織学的評価として Hematoxylin Eosin 染色、Safranin-O 染色を行い軟骨と軟骨下骨の状態をスコア化した。また各時点での MF 孔の直径を計測した。破骨細胞の評価として Tartrate-Resistant Acid Phosphatase (TRAP) 染色を行い、各時点での破骨細胞の割合を計測した。</p> <p>MF のみの場合、正常期群では、2 週後に MF 孔が拡大し、4 週後にさらに拡大したが、深さは浅くなった。吸収期群では、2 週後に MF 孔が拡大し、MF 孔周囲の梁状骨が薄くなり、4 週後には、MF 孔が拡大し、中央部に嚢胞形成が観察された。硬化期群では、2 週後に MF 孔は拡大したが、MF 孔周囲の骨梁は厚くなり、4 週後には、MF 孔は</p>			

線維組織で覆われ、覆われた組織のすぐ下に骨梁が観察された。吸収期群では、MF 孔の直径は正常期群および硬化期群よりも 2 週および 4 週で大きくなった。吸収期群の軟骨スコアは、MF 後 2 週および 4 週において最も悪かった。 β -TCP を充填すると、MF 後 2 週で MF 孔に β -TCP が観察され、軟骨下骨嚢胞は観察されなかった。各群で MF 孔の表面は線維組織で覆われ、4 週後にも同様の結果が得られた。正常期群では、MF 後 2 週において MF 孔は吸収期群よりも有意に小さかったが、吸収期群と硬化期群との間には有意な差はなかった。吸収期群では、MF 後 4 週において MF 孔が正常期群と硬化期群よりも有意に大きかった。軟骨スコアは、MF 後 2 週および 4 週の全ての群で、 β -TCP 充填ありの場合は β -TCP 充填なしの場合よりも有意に低かった。破骨細胞の割合は、MF 後 2 週の場合、 β -TCP 充填ありの場合は充填なしの場合よりも有意に少なかった。MF 後 4 週では MF の有無で有意な差はなかった。 μ CT 画像では、正常期群の MF 孔周囲には骨吸収性または骨硬化性の変化は観察されなかった。吸収期群では、MF 孔周囲の骨吸収性の変化が MF 後 2 週で観察された。4 週後には軟骨下骨嚢胞が発生した。硬化期群では、4 週後に骨形成が促進され、病変内骨化が観察された。吸収期群と硬化期群の骨量は、MF 後 2 週において β -TCP 充填ありの場合が充填なしの場合よりも有意に高かった。

本研究では、骨吸収期の軟骨下骨に MF を行うと軟骨下骨嚢胞を含む軟骨下骨の状態悪化が引き起こされ、MF 孔に β -TCP を充填すると軟骨下骨の状態悪化を抑制できることが示された。これにより MF の臨床的な不良因子は軟骨下骨の状態に起因し、MF 孔への β -TCP 充填にて改善できることが示唆された。MF 後の軟骨下骨の組織学的変化を調べた研究では、MF 孔周囲に 2 週間以内に破骨細胞が集積し、その後 MF 孔の直径が拡大した。したがって、吸収期と同様の破骨細胞の集積がある脆弱な軟骨下骨に対する MF は、MF 孔のさらなる拡大を引き起こす可能性がある。MF 孔の拡大後、軟骨内骨化として骨形成が起こるため、硬化期と同様に骨形成が活性化された軟骨下骨に対する MF は、病変内骨化を誘発する可能性がある。本研究では、 β -TCP を MF 孔へ充填することにより、MF 孔へ流入する関節液が低下し、MF 孔の拡大が抑制された。また、MF 孔周囲の破骨細胞の集積は β -TCP の吸収と軟骨内骨化を促進した。関節表面の骨形成は線維軟骨による軟骨欠損の被覆を促進し、軟骨スコアは改善した。以上の結果から、吸収期の軟骨下骨に対しては、 β -TCP の充填が良好な臨床結果を得るための選択肢となる可能性を示したことは高く評価できる。

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。