

(別紙様式第3号)


医研 290

論 文 要 旨

論 文 題 目

PERIARTICULAR LIGAMENT CHANGES FOLLOWING ACL/MCL TRANSECTION  
IN AN OVINE STIFLE JOINT MODEL OF OSTEOARTHRITIS

(羊を用いた ACL/MCL 切離変形性関節症モデルにおける関節周囲靭帯の変化について)

氏名 舟越 雄誠 

(直筆)

【	目	的	】	膝	前	十	字	靱	帯	(	A	C	L	)	断	裂	は	発	生
頻	度	が	高	く	、	重	大	な	膝	関	節	不	安	定	性	を	き	た	し
変	形	性	関	節	症	を	引	き	起	こ	す	。	靱	帯	断	裂	後	の	関
節	軟	骨	変	性	に	対	す	る	研	究	は	多	い	が	、	残	存	す	る
周	囲	の	靱	帯	や	半	月	板	に	生	じ	る	変	化	に	つ	い	て	の
研	究	は	少	な	い	。	こ	の	研	究	の	目	的	は	、	A	C	L	/
内	側	側	副	靱	帯	(	M	C	L	)	切	離	が	残	存	す	る	膝	関
節	組	織	、	特	に	残	存	す	る	膝	靱	帯	に	ど	の	よ	う	な	影
響	を	与	え	る	か	生	化	学	・	組	織	学	・	分	子	生	物	学	の
観	点	か	ら	検	証	す	る	こ	と	で	あ	る	。	【	方	法	】	成	熟
雌	羊	9	頭	を	用	い	た	。	5	頭	5	関	節	を	切	離	群	(	T
x	群	)	と	し	右	膝	関	節	の	A	C	L	と	M	C	L	を	切	離
し	、	4	頭	8	関	節	を	正	常	コ	ン	ト	ロ	ー	ル	群	(	N	
群	)	と	し	た	。	術	後	2	0	週	に	T	x	群	お	よ	び	N	群
か	ら	M	C	L	、	外	側	側	副	靱	帯	(	L	C	L	)	、	後	十
字	靱	帯	(	P	C	L	)	を	採	取	し	、	肉	眼	的	な	変	化	の
有	無	を	確	認	し	た	後	に	含	水	量	、	組	織	学	的	解	析	、
R	T	-	P	C	R	法	を	用	い	た	分	子	生	物	学	的	解	析	を
行	い	、	統	計	学	的	に	T	x	群	と	N	群	を	比	較	検	討	し
た	。	【	結	果	】	T	x	群	で	は	切	離	し	た	M	C	L	は	す

\*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20×20)

べ	て	癒	痕	組	織	で	架	橋	さ	れ	て	い	た	。	一	方	、	切	離
A	C	L	は	一	部	遺	残	組	織	を	認	め	た	が	架	橋	さ	れ	て
い	な	か	っ	た	。	そ	の	他	の	靱	帯	は	肉	眼	的	に	は	正	常
で	あ	っ	た	。	含	水	量	と	細	胞	密	度	は	T <sub>x</sub>	群	癒	痕	M	
C	L	で	は	N	群	と	比	べ	て	有	意	に	増	加	し	て	い	た	。
P	C	L	と	L	C	L	で	は	有	意	差	は	な	か	っ	た	。	癒	痕
M	C	L	は	小	径	コ	ラ	ー	ゲ	ン	原	線	維	の	み	で	充	満	
し	、	他	の	靱	帯	と	は	全	く	異	な	る	形	態	を	示	し	た	。
T <sub>x</sub>	群	P	C	L	で	は	N	群	と	異	な	り	大	径	原	線	維	が	
減	少	傾	向	を	示	し	中	径	原	線	維	が	増	加	し	た	。	ま	た
大	径	コ	ラ	ー	ゲ	ン	原	線	維	を	中	径	・	小	径	原	線	維	が
取	り	困	ん	で	い	た	。	分	子	生	物	学	的	評	価	で	は	P	C
L	で	コ	ラ	ゲ	ナ	ー	ゼ	の	1	つ	で	あ	る	M	M	P	-	1	3
の	m	R	N	A	発	現	が	T <sub>x</sub>	群	で	N	群	に	比	べ	て	3	倍	
に	上	昇	し	、	逆	に	そ	の	抑	制	酵	素	で	あ	る	T	I	M	P
-	1	の	m	R	N	A	発	現	は	半	分	に	減	少	し	た	。	癒	痕
M	C	L	で	は	正	常	M	C	L	に	比	べ	て	有	意	に	M	M	P
-	1	3	m	R	N	A	の	発	現	が	上	昇	し	て	い	た	が	、	T
I	M	P	-	1	m	R	N	A	の	発	現	に	有	意	差	は	な	か	っ
た	。	【	考	察	】	靱	帯	断	裂	関	節	に	お	け	る	残	存	組	織

\*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20×20)

は	、	様	々	な	組	織	学	的	、	分	子	生	物	学	的	な	変	化	が
生	じ	る	事	を	明	ら	か	に	し	た	。	靱	帯	強	度	に	影	響	を
与	え	る	含	水	量	と	細	胞	密	度	は	癒	痕	M	C	L	に	お	い
て	有	意	に	増	加	し	靱	帯	強	度	の	低	下	を	示	唆	し	た	。
肉	眼	的	に	正	常	な	T <sub>x</sub>	群	P	C	L	は	コ	ラ	ゲ	ナ	ー	ゼ	
の	上	昇	に	よ	る	と	思	わ	れ	る	コ	ラ	ー	ゲ	ン	原	繊	維	径
分	布	の	変	化	が	生	じ	、	正	常	靱	帯	の	リ	モ	デ	リ	ン	グ
ま	た	は	変	性	が	示	唆	さ	れ	た	。	こ	の	変	化	は	L	C	L
で	は	見	ら	れ	ず	、	部	位	特	異	性	が	認	め	ら	れ	た	。	癒
痕	M	C	L	と	P	C	L	に	お	け	る	M	M	P	-	1	3	、	T
I	M	P	-	1	m	R	N	A	発	現	パ	タ	ー	ン	や	電	顕	像	の
特	徴	は	異	な	り	、	断	裂	靱	帯	の	修	復	(	癒	痕	組	織	の
形	成	)	と	靱	帯	断	裂	後	不	安	定	な	膝	関	節	に	残	存	す
る	正	常	靱	帯	の	変	化	は	異	な	る	こ	と	も	示	さ	れ	た	。
今	後	、	同	一	モ	デ	ル	を	用	い	た	動	作	解	析	の	結	果	と
組	織	学	的	・	分	子	生	物	学	的	変	化	の	関	係	や	時	間	的
経	過	な	ど	を	解	明	し	て	い	く	こ	と	に	よ	り	、	靱	帯	断
裂	膝	関	節	に	お	け	る	関	節	症	性	変	化	の	病	態	を	解	明
で	き	れ	ば	、	代	償	反	応	の	促	進	ま	た	は	変	性	を	抑	制
で	き	る	可	能	性	が	あ	る	と	考	え	る	。						

\*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20×20)

平成19年3月7日

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	船越 雄誠
論文審査委員	審査日	平成 19年 3月 6日	
	主査教授	須加原 一博	(印)
	副査教授	國吉 幸男	(印)
	副査教授	加藤 誠也	(印)
(論文題目) PERIARTICULAR LIGAMENT CHANGES FOLLOWING ACL/MCL TRANSECTION IN AN OVINE STIFLE JOINT MODEL OF OSTEOARTHRITIS  (羊を用いた ACL/MCL 切離変形性関節症モデルにおける関節周囲靭帯の変化について)  (論文審査結果の要旨) 上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。  1. 研究の背景と目的 膝前十字靭帯 (ACL) 断裂は、発生頻度が高く、重大な膝関節不安定性をきたし変形性関節症を引き起こす。靭帯断裂後の関節軟骨変性や半月板に生じる変化に対する研究は多いが、残存する膝関節靭帯についての研究は少ない。膝靭帯損傷後に膝関節が変性過程をたどる中で膝安定性に関与する残存靭帯がどのように変化していくか検証することは、膝靭帯損傷後関節症の病態を解明する上で有意義であり、また関節症治療への一助になると考える。 本研究の目的は、ACL/内側側副靭帯 (MCL) 切離が残存する膝靭帯にどのような影響を与えるか生化学・組織学・分子生物学の観点から検証することである。			

- 備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。  
2 要旨は800字~1200字以内にまとめること。  
3 \*印は記入しないこと。

## 論文審査結果の要旨

## 2. 研究内容

成熟雌羊9頭を用いた。5頭5関節を切離群 (Tx 群) とし右膝関節の ACL と MCL を切離した。4頭8関節を正常コントロール群 (N 群) とした。術後20週に Tx 群および N 群から MCL、外側側副靭帯 (LCL)、後十字靭帯 (PCL) を採取し、肉眼的な変化を確認した後に含水量、組織学的解析、RT-PCR 法を用いた分子生物学的解析を行った。

その結果、含水量と細胞密度は Tx 群の癒痕 MCL と PCL で N 群と比べて有意に増加していた。LCL では有意差はなかった。癒痕 MCL は小径コラーゲン原線維のみで充満し、他の靭帯とは全く異なる形態を示した。Tx 群 PCL では N 群と異なり中径原線維が減少した。また大径コラーゲン原線維を中径・小径原線維が取り囲んでいた。分子生物学的評価では PCL でコラゲナーゼの1つである MMP-13 の抑制酵素である TIMP-1 の mRNA の発現が減少した。癒痕 MCL では正常 MCL に比べて有意に MMP-13 mRNA 発現が上昇していたが、TIMP-1 mRNA の発現に有意差はなかった。

靭帯断裂関節における残存組織は、様々な組織学的、分子生物学的な変化が生じる事を明らかにした。靭帯強度に影響を与える含水量と細胞密度は癒痕 MCL および Tx 群 PCL において有意に増加し靭帯強度の低下を示唆した。肉眼的に正常な Tx 群の非損傷 PCL はコラーゲン原線維径分布の変化が生じ、リモデリングまたは変性が示唆された。癒痕 MCL と PCL における MMP-13、TIMP-1 mRNA 発現パターンや電顕像の特徴は異なり、癒痕組織の形成と靭帯断裂後不安定な膝関節に残存する靭帯の変化は異なることも示された。

## 3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究は、靭帯損傷後に残存する靭帯の生物学的特徴を明らかにした。今後これらの変化が代償性反応であるのか変性反応であるのか解明されれば靭帯損傷後膝関節症への病態解明の一助となり臨床的意義も高い。本研究は靭帯損傷後関節症の解明における重要な基礎的研究であり、その学術的意義は高いと考えられる。

以上より、本論文は学位授与に十分に値すると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
  - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。