

氏名(本籍)	万 ^{まん} 本 ^{もと} 健 ^{たけ} 生 ^お (埼玉県)				
学位の種類	博士(医学)				
学位記番号	博乙第2548号				
学位授与年月日	平成23年6月30日				
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当				
審査研究科	人間総合科学研究科				
学位論文題目	膝関節内側側副靭帯は神経成長因子によりその治癒が促進され、前十字靭帯再建によりその特性が変化する				
主査	筑波大学教授	博士(医学)	関堂	充	
副査	筑波大学准教授	博士(医学)	江口	清	
副査	筑波大学准教授	博士(医学)	高橋	宏	
副査	筑波大学講師	博士(医学)	高屋敷	明由美	

論文の内容の要旨

(目的)

1. 神経成長因子 (NGF) は靭帯治癒を促進するか
2. 膝関節前十字靭帯 (ACL) 損傷後に生じる非損傷性側副靭帯 (MCL) の生理学的・力学的適応は ACL 再建により抑制されるか

(対象と方法)

実験1: ラット膝関節内側側副靭帯 (MCL) 損傷モデル 60 匹を NBF10 μ g7 日間連続投与群 (NGF 群) と担体のみ投与群 (PBS 群) に分け、術後 7、14、42 日にて各群 10 匹ずつ in vivo で MCL 血流を測定した。免疫組織化学染色にて神経線維密度、血管数、血管断面積、結果如区政因子発現を評価した。MCL 力学特性を測定した。

実験2: 家兔 24 羽に左膝を非手術コントロールとし (Normal 群)、右膝に手術を行った。

Sham 群、ACL 切断後 ACL 再建を行わない群 (ACL-X)、ACL 切断後直ちに ACL 再建を行った群 (ACL-IR)、ACL 切断後 3 週で ACL 再建を行った群 (ACR-DR) の 4 グループに分け、術後 8 週で各グループの MCL 血流を測定した。またアセチルコリン (Ach)、フェニレフリン (Phe) に対する MCL 血流反応を測定し、MCL 力学特性を測定した。

(結果)

実験1: MCL 血流は NGF 群と PBS 群で差は認めなかった。神経線維、vWF 陽性血管数は 14、42 日で NGF 群が PBS 群よりも増加していた。血管面積の割合は 7 日の時点にて NGF 群で PBS 群より増加がみられた。血管抑制因子の発現面積の割合は 14 日で NGF 群で PBS 群より低下していた。損傷 MCL の断面積は 7 日で PBS 群に比較し NGF 群にて大きかった。MCL 切断後 42 日で PBS 群に比べ NGF 群では破断荷重は 40%、最大引長強度は 55%、線形剛性は 30% 増加していた。7、14 日では有意差を認めず、クリープはどの時点でも有意差が無かった。

実験2: MCL 血流は Normal 群、Sham 群に比べ ACL-IR 群では有意な増加はなかったが ACL-X 群で増加し

ていた。ACL-DR 群では増加するも ACL-X より低値であった。Ach、Phe に関する反応は Normal 群、Sham 群に比べ ACL-X 群では低下、ACL-IR 群では有意差なく、ACL-DR 群では低濃度で低下、高濃度で差がなかった。MCL 断面積は Normal 群、Sham 群に比べ Acl-X では増加、ACL-IR、ACL-DR では有意差が無かった。動的クリープは ACL-X 群、ACL-DR 群で増加、ACL-IR では有意差無かった。静的クリープ、そうクリープは ACL-X 群、ACL-IR 群、ACL-DR 群とも増加していた。破断圧力は ACL-X で低下したが、ACL-IR 群、ACL-DR 群では有意差がなかった。

(考察)

実験 1 において NGF 投与により新生血管と神経線維の増加を促進することにより創傷治癒環境を適正に整え、靭帯治癒過程を促進するため、靭帯損傷に対する治療として有用であることが示唆された。実験 2 においては ACL 損傷および再建による MCL への影響を調べた。ACL を即時再建することにより MCL の血流、薬剤反応性は保たれるが、再建時期が遅れるに従って血流増加、薬剤反応性の低下がみられた。ACL 損傷により関節安定性が打ちなわれ、靭帯、関節組織の血管に剪断応力が働き、血管内皮細胞の機能不全が生ずる。関節の力学的環境変化に対する靭帯の適応と考えられ、関節安定性を手術によって再獲得しても靭帯機能の回復は困難と思われた。クリープは靭帯水分量と関連するため MCL 血流の適切な医事は関節安定性を保つ上で重要と考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は MCL の損傷修復に及ぼす NGF の効果、および ACL 損傷後の再建が MCL に及ぼす影響を動物実験にて示している。今後の NGF 投与における MCL 損傷治癒の促進の基盤として価値ある研究と考えられる。また膝関節を共に構成する ACL の損傷、再建が MCL の生理的・力学的特性に影響を及ぼす事が示され、今後 ACL 再建において留意すべきことが示された。

平成 23 年 4 月 18 日、博士（医学）学位論文審査専門委員会において審査委員全員出席のもとに学力の確認を行い、論文について説明をもとめ、関連事項について質疑応答を行った結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。