

論文内容要旨

論文題目

骨髄由来多血小板フィブリンの腱板修復促進効果
— 家兔肩腱板変性断裂モデルを用いた基礎研究 —

責任講座： 整形外科学 講座
氏名： 宇野 智洋

【内容要旨】(1,200字以内)

【目的】多血小板フィブリン (PRF) は多血小板血漿 (PRP) と比較して成長因子を緩徐に放出する。肩腱板断裂の修復時に併用し、組織学的に検討した研究はない。また、PRF は末梢血 (P-PRF) から作製するのが一般的で、骨髄由来の PRF (BM-PRF) の報告はない。本研究の目的は、家兔肩腱板変性断裂モデルでの PRP, P-PRF, BM-PRF を併用した肩腱板修復を検証することである。

【対象と方法】白色家兔 62 羽 (平均 13.9 週齢) の肩腱板変性断裂モデルに対し、骨孔法で腱板修復を行った。修復のみを行う対照群、修復時に耳動脈の末梢血由来の PRP を併用した PRP 群、末梢血由来の PRF を併用した P-PRF 群、腸骨の骨髄由来の PRF を併用した BM-PRF 群の 4 群に分けた。4 週、8 週、12 週の組織のヘマトキシリン・エオジン (H. E.) 染色を行った。腱骨接合部の細胞数は BZ-X 710 digital microscope (KEYENCE JAPAN) で評価した。修復した腱骨接合部の連続性は Continuity スコアで、12 週での腱骨の成熟については Modified tendon to bone maturing スコアで半定量的に評価した。28 週齢の家兔由来の P-PRF と BM-PRF について H. E. 染色、CD11b の免疫組織化学染色にて評価し、さらに成長因子の徐放濃度を ELISA 法で評価した。統計学的評価には、Mann-Whitney U 検定、Kruskal-Wallis 検定 (Dunn 法) を用いた。

【結果】4 週の Continuity スコアは、対照群で 2.4 ± 0.6 点、PRP 群で 2.5 ± 0.4 点、P-PRF 群で 2.7 ± 1.0 点、および BM-PRF 群で 3.8 ± 0.4 点であり、BM-PRF 群で対照群と比較して有意に高かった ($p < .05$)。Modified tendon to bone maturing スコアは、対照群で 21.5 ± 6.4 点、PRP 群で 18.8 ± 6.9 点、P-PRF 群で 27.6 ± 9.8 点、および BM-PRF 群で 41.5 ± 1.3 点であり、BM-PRF 群は対照群、PRP 群と比較して有意に高かった (それぞれ、 $p < .05$)。

P-PRF には細胞が認められず、BM-PRF には 68 ± 52 cells/強拡大視野が認められた。BM-PRF の細胞の $66 \pm 14\%$ が CD11b 陽性細胞であった。徐放 3 日の血管内皮細胞増殖因子 A (VEGFA) の濃度は BM-PRF (43.8 ± 28.9 pg/mL) において、P-PRF (6.4 ± 5.2 pg/mL) と比較して有意に高かった ($p < .05$)。

【結論】BM-PRF を併用した腱板修復では、4 週での腱骨の連続性を高め、12 週において良好な腱骨の成熟が得られた。BM-PRF には骨髄細胞や単球などの CD11b 陽性細胞が含まれ、フィブリン塊を足場として早期に細胞が集積し、緩徐に成長因子を放出することで腱骨接合部の修復を促進した。

令和 4 年 1 月 6 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 宇野 智洋

論文題目： 骨髄由来多血小板フィブリンの腱板修復促進効果—家兎肩腱板変性断裂モデルを用いた基礎研究—

審査委員：主審査委員 園田 順彦



副審査委員 飯野 光喜



副審査委員 後藤 薫



審査終了日：令和 4 年 1 月 6 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

申請者は肩腱板断裂の新規治療法を開発する目的で以下の研究をおこなった。

方法

- ① 62羽の家兎を用いて、肩腱板変性断裂モデルを作成し、骨孔法で腱板修復を行った。
- ② 修復時に未処置の対照群、多血小板血漿(PRP)を併用したPRP群、末梢血から作成した多血小板フィブリン(PRF)を併用したP-PRF群に加えて、本研究では骨髄より作成したPRF(BM-PRF)群の4群で腱板修復の効果を組織学的に検討した。
- ③ さらにP-PRFとBM-PRFの組織、増殖因子の濃度を比較検討した。

結果

- ① 腱断裂部の滑膜組織および腱組織の連続性はBM-PRF群が急性期(4W)で最も優れていた。
- ② 腱断裂部での細胞数は急性期ではBM-PRF群が有意に多く、断裂部組織の連続性と有意に相関していた。
- ③ アルシアンブルー染色では、BM-PRF群では急性期に有意に陽性領域が少なく、慢性期(12W)では逆に優位に高い結果であった。
- ④ コラーゲンの陽性領域はBM-PRF群で急性期ではIII型が高く、慢性期ではI型が高かった。慢性期のModified tendon to bone maturing scoreはBM-PRF群で有意に高かった。
- ⑤ 単位面積あたりのVEGF陽性細胞数はBM-PRF群が対照群に比較し優位に高かった。
- ⑥ P-PRFとBM-PRFの比較ではCD11b陽性細胞数、VEGFA濃度がBM-PRFで有意に高かった。

結語

肩腱板修復術の併用療法としてBM-PRFは有効な治療法である可能性が示唆された。

学位論文に値する研究内容と考えるが、以下の点につき修正する必要がある。

- ① 論文の体裁として2つの研究を別々に記載しているが、方法1、2 結果1、2のように記載することが望ましい。
- ② 緒言の項目で、BM-PRFの新規性を強調することが望ましい。
- ③ アルシアンブルー染色の目的(何を評価するものか)、コラーゲンIII、Iの違い、CD11b抗体の意味(何を染色する抗体なのか)等、1つ1つの項目について、その意味を記載することが望ましい。
- ④ 考察の項目で、結果から得られた内容につき、詳細に解釈を加え、さらに今後の展望についても記載することが望ましい。

以上

(1, 200字以内)