

論文内容要旨

論文題目

線維芽細胞増殖因子とゼラチンハイドロゲルを用いた半月板修復に関する研究

責任講座： 整形外科学 講座

氏名： 成田 淳

【内容要旨】(1,200字以内)

半月板は膝関節軟骨を保護する重要な機能を有しているが、損傷治癒能力が低く、既存の修復法には限界がある。半月板の治癒を促進する治療方法の開発を目的として、組織修復促進効果のある塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF 2) とともにその早期拡散を防ぐゼラチンハイドロゲルをキャリア材料として用い、この複合体の治癒促進効果を評価する実験を行なった。

実験 1 では、ゼラチンハイドロゲルと FGF 2 の複合体がヒト半月板細胞に与える影響を器官培養で確認した。人工膝関節全置換術を施行した患者 (20 例 25 膝) の外側半月板を摘出、6mm の小片に分割した。ゼラチンハイドロゲルをコーティングした 2-0 ナイロン糸を、400 μ g/ml の FGF 2 水溶液 (FGF(+)) 群、または生理食塩水 (FGF(-)) 群に浸漬させた後に、小片を縫合した。4、7、14 日間器官培養し、パラフィン切片を作成し、評価した。縫合糸周辺の半月板の細胞密度は、培養期間 4 日、7 日で FGF(+) 群で有意に高かった。PCNA 陽性細胞数は、培養期間 7 日で FGF(+) 群で有意に高値であった。TUNEL 陽性細胞数は、培養期間 7 日で FGF(+) 群で有意に低かった。

実験 2 では、ゼラチンハイドロゲルと FGF 2 の複合体が半月板修復に与える影響を *in vivo* で評価した。日本白色家兎 40 羽を用い、内側半月板辺縁部を露出し、実質部に至る幅 4mm の水平断裂を作製した。ゼラチンハイドロゲルに 2 μ g の FGF 2 水溶液 (FGF(+))G(+) 群 または蒸留水 (FGF(-))G(+) 群 を含浸させた後に、断裂部に挿入した。術後 2、4、8 週後に半月板を摘出し、パラフィン切片を作成した。半月板の細胞密度は術後 2、4、8 週でいずれも FGF(+)G(+) 群で有意に高値であった。PCNA 陽性細胞数は、術後 2、4 週で FGF(+)G(+) 群で有意に高値であり、TUNEL 陽性細胞数は、術後 2、4 週で FGF(+)G(+) 群で有意に低かった。HE 標本での断裂部修復の半定量的評価点 (反応なしを 0 点；断裂部が閉鎖したものを 5 点満点) は、術後 2 週では有意差はなかったが、術後 4 週では FGF(+)G(+) 群: 2.5 点、FGF(-)G(+) 群: 1.2 点、術後 8 週では FGF(+)G(+) 群: 2.7 点、FGF(-)G(+) 群: 1.4 点で、FGF(+)G(+) 群で有意に高値であった。また、ゼラチンハイドロゲルを用いなかった FGF(+)G(-)群と FGF(-)G(-)群では評価点に差がなく、半月板修復は FGF(+)G(+) 群に比べ有意に劣っていた。

ゼラチンハイドロゲルと FGF 2 の複合体は、器官培養におけるヒト半月板、ならび家兎半月板において、半月板細胞の増殖を促進し、同細胞の減少を抑制したと考えられた。家兎半月板の修復に関しては、ゼラチンハイドロゲルをキャリアとした FGF 2 が修復を促進したことが示唆された。

平成 22年 1月 18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 : 成田 淳

論文題目 : 線維芽細胞増殖因子とゼラチンハイドロゲルを用いた半月板修復に関する研究

審査委員 : 主審査委員

山川 光徳 

副審査委員

山崎 健太郎 

副審査委員

飯野 光吾 

審査終了日 : 平成 22年 1月 12日

【論文審査結果要旨】

半月板損傷は、膝関節の左右にある内側あるいは外側半月板がスポーツ、交通事故、労働災害などの外傷で、また先天性形態異常や加齢などによる変性で損傷・断裂した状態である。自覚症状としては疼痛、腫脹、歩行障害、膝折れ現象などがみられ、他覚的には可動制限、筋萎縮、嵌頓、水腫、圧痛などが現れる。治療としては、損傷が半月板の中心部の実質に存在する場合には、関節鏡視下での縫合、切除が行なわれる。しかし、半月板は損傷に対する治癒能力が低く、既存の治療法には限界がある。そこで、著者は、半月板の治癒を促進する新たな治療法の開発を目的として、組織修復促進効果のある塩基性線維芽細胞増殖因子 fibroblast growth factor (FGF) 2 とともにその早期拡散を防ぐゼラチンハイドロゲルをキャリア材料として用い、この複合体の治癒促進効果を評価する実験を行なった。

その結果、以下のことが新たに明らかにされた。

①ゼラチンハイドロゲルと FGF2 の複合体がヒト半月板細胞に与える影響を器官培養で確認した結果、ゲルと FGF2 の複合体を含浸した縫合糸周辺での半月板細胞密度と PCNA 陽性細胞数の増加および TUNEL 陽性細胞数の減少が確認された。

②ゼラチンハイドロゲルと FGF2 の複合体が半月板修復に与える影響を、家兎を用いて *in vivo* で評価した結果、ゲルと FGF2 の複合体を添加した場合には、①と同様に、半月板細胞密度と PCNA 陽性細胞数が増加し、TUNEL 陽性細胞数が減少した。さらに、ゲルと FGF2 の複合体を添加した場合、予め人工的に作製した断裂部がより正常に近い程度までに修復される傾向にあった。

以上、本研究には重要な新知見が含まれており、結果に対する十分な考察もなされていた。本研究で得られた成果は、半月板損傷に対する新たな治療法の開発に道を開くものと期待される。審査委員会では、全員一致して、博士(医学)論文にふさわしいものと判断し、合格とした。