

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Dynamic Compressive Loading Improves Cartilage Repair in an In Vitro Model of Microfracture

Comparison of 2 Mechanical Loading Regimens on Simulated Microfracture Based on Fibrin Gel Scaffolds Encapsulating Connective Tissue Progenitor Cells

(骨髄刺激術 In Vitro モデルを用いた間欠的圧縮負荷による軟骨修復の検討)

兵庫医科大学大学院 医学研究科

医科学専攻 高次神経制御系

整形外科 (指導教授 橘 俊哉)

氏 名 井石 智也

外傷性軟骨損傷による軟骨欠損部は、軟骨組織の修復能が低いために関節軟骨の自然修復は期待できず、長期的には軟骨下骨の変性及び軟骨細胞の特性変化により二次性の変形性膝関節症に移行する。骨髄穿刺術 *microfracture* は、その他の手術加療（自家骨軟骨移植 *mosaicplasty* や自家培養軟骨細胞移植 *autograft chondrocyte implantation*）と比較して、その簡便性や侵襲の少なさから、現在でも広く用いられている手術手技である。骨髄穿刺を用いて軟骨損傷部母床に軟骨下骨から軟骨欠損部へ貫く骨孔を作製し、骨髄から骨髄由来間葉系幹細胞を誘導することで軟骨欠損部を修復させる方法である。しかしながら、再生されるのは本来の硝子軟骨ではなく主として線維軟骨であるため、正常硝子軟骨と比較して組織強度が脆弱であり、周囲の健全な硝子軟骨との結合力も乏しいため、中長期臨床成績においては本手術の有効性は示されていない。

適度な力学的負荷（メカニカルストレス）の蓄積が間葉系幹細胞の軟骨分化に影響を与えることはすでに周知されているが、骨髄刺激術後リハビリテーションにおける歩行荷重訓練や関節可動域訓練などの力学的負荷が術後の軟骨修復に影響を与えるかどうかは不明である。そこで本研究では局所軟骨損傷に対する骨髄刺激術 *in vitro* モデルを作製し、歩行荷重訓練を模倣した間欠的圧縮負荷と関節可動域訓練を模倣した回旋剪断応負荷、二つの異なる力学的負荷が骨髄由来間葉系幹細胞の軟骨分化に与える影響を調査した。また、再生した新生組織と周囲の健全な硝子軟骨との結合強度を調査した。

間欠的圧縮負荷では、フィブリン+細胞群が力学的負荷 0 日サンプルと比較して周囲の硝子軟骨との結合強度の有意な上昇を認めた。同様に硝子軟骨表現型を示す COL2A1/COL1A1 でも有意な上昇を認めた。一方、回旋剪断応負荷培養ではフィブリン+細胞群が負荷後 3 週で力学的負荷 0 日サンプルと比較して、軟骨基質分解マーカー（MMP3、ADAMTS 5）の有意な発現を認めた。

本研究により骨髄刺激術術後のリハビリテーションにおける歩行荷重訓練が硝子軟骨様組織の生成を促進する可能性が示唆された。