

審査結果の要旨

論文提出者 李佐知子

膝の疾患、特に変形性関節症は高齢者で罹患率が高く、これによって健全な日常の活動が妨げられることから、高齢化が進んでいる日本では非常に大きな問題といえる。変形性関節症を中心とする膝の疾患の発症には、加齢や体重増加、下肢のアライメントのずれなどが関係すると考えられる。一方運動による関節に対する適切な機械的刺激は、関節機能を保つために有益であると考えられ、運動は関節に望ましい影響を与えると考えられるが、実際には機械的刺激に対する関節組織の反応については詳しく検討されていないのが現状である。したがって運動によって関節に何らかの有効な刺激を加える具体的な対処も、経験的に行われているのが現状であり不明な点が多い。しかもこれまでの研究は、生化学的な観点で行われているものであっても関節そのものを構成するコラーゲンなどの研究が中心で、関節周囲軟部組織の研究はほとんど行われていない。しかし関節周囲軟部組織は関節を支える重要な成分であるから、この組織に関する研究は、関節全体の研究においても、必要不可欠といえる。そこで本論文では、膝関節に対する機械的負荷特に運動の観点から、生化学的な手法を用いて、ラットの関節周囲軟部組織の機械的に刺激に対する変化とそのメカニズムについて検討することを主目的に研究を行った。

本論文はまず第1章でこれまで先行研究をまとめた後に、第2章では関節軟部周囲組織に非荷重負荷(後肢懸垂モデル)、過荷重刺激(クリノスタットによる過重力)を中心に、関節周囲軟部組織における荷重の変化に対する応答をストレスタンパク質であるHSP27とHSP47の反応から求めた。その結果非荷重刺激を中心とする不使用状態が、HSPに影響することがわかった。

第3章では、糖化最終産物であるAGE(Advanced Glycation End Product)が組織の硬化に関係することから、関節不動化刺激によって関節軟部周囲組織が受ける影響について、AGEsを中心とする細胞外基質の変化から求めた。その結果16週間の不動化によって、AGEsが増加し、また形態変化が認められ、細胞数の減少も観察された。このことからAGEsを中心とする関節軟部周囲組織の変化が、不動化による関節の硬化に関係していることが示された。

第4章では運動が関節周囲軟部組織に及ぼす影響について、一過性のトレッドミル走

行をラットに行わせ、細胞外基質であるヒアルロン酸やストレスタンパク質の変化から検討した。その結果として関節機能や水分保持に関係するヒアルロン酸及びプロテオグリカンの合成が走行 6-12 時間後に増加しており、組織水分量が運動後 24 時間で増加していた。また HSP は運動後 1 時間から発現が増加傾向となる早い応答が認められた。そこでトレッドミル走行による機械的刺激が細胞外基質に影響し、水分量が増加する方向の対応を中心とする反応が起こることが明らかとなった。

そこでこれらの結果を受けて、不活動は関節を硬化方向にさせる負の影響があること、一方運動は一過性のトレッドミル走行では、関節周囲軟部組織の水分保持量を増やし、硬化を防ぐような望ましい応答があることが示されたことを中心に、第 5 章で総合論議を行った。

以上のような本論文の内容に対して、審査会では研究の独自性や価値が認められた。ただしいくつかの点について意見が出された。まず全般的な点では、目的の記述をもう少し具体的にすること、すなわち高齢者社会に対する貢献は突極の目的ではあるが、本論文の主目的はあくまで関節周囲軟部組織の変化を検討して基礎的データを提示することが目的であるとする。方法上の点では、関節周囲軟部組織の検討を、どの部分のサンプルで行ったかを記述すること。組織湿重量の測定方法を記載すること。結果については、トルクとしている表現を、関節コンプライアンスに変更すること。コラーゲン線維の配向の乱れとした表記を、実際の測定を行っていないので、コラーゲン線維方向の変化と変更すること。論議に関しては、軟骨についての論議を行うこと。関節に影響を与える運動として、トレッドミル走行が用いられ、ラットの走行時の動作解析について記述されているが、実際には視覚的な印象で適切に分析された結果ではないので、あくまで参考所見として論議すること。ピクロシリウスレッドを用いた組織関節の記載を詳しく行うこと。細胞数が減少した理由についてさらに論議すること。軟骨そのものについても論議すること。インテグリンに結合する分子として、ロイチン硫酸についても取り上げること。

この指摘を受けてこうした点に対する修正が行われたことを確認し、本論文は関節の研究分野としてはこれまであまり検討されていなかった関節周囲軟部組織の、運動を中心とする機械的刺激に対する応答についての基礎的なデータを与えており、学術的意義は非常に高いことから、博士(学術)の学位を授与するにふさわしいと、審査委員全員一致で判定した。