

## 【別紙 2】

### 審査の結果の要旨

氏名 桂川陽三

本研究は日本を始め、高齢化の進む多くの国において極めて普遍的で多くの罹患者がある変形性膝関節症(膝 OA)について、膝関節の重要な構成要素である半月に生じる変化に注目して研究したものである。これまで実験動物における研究はあるが、本研究では特にヒトの半月について、第一に光学顕微鏡による組織学的変化と透過型電子顕微鏡による超微細構造の変化、第二に分子生物学的検討として半月の基質の産生能とそれに関与しうる成長因子の検討、第三に粘弾性体としての生体力学的特性の検討を行い、下記の結果を得ている。

#### 1. 光学顕微鏡による組織学的変化の検討

HE 染色と MT 染色の所見では、半月前節においては対照外側、内側半月、OA 外側半月の所見は同等で、変性所見は少なかった。OA 内側半月の所見では断面の肥厚、表面の不整、線維束の乱れなどの変性が見られたが、細胞密度は対照半月と同等であった。OA の内側半月で最も変性の強い中節変性部の所見では、半月の構成要素の破壊が著明であったが、細胞密度は対照半月と大きな変化はなく、実験動物で報告されているような細胞の集簇もほとんど見られなかった。

#### 透過型電子顕微鏡による超微細構造の検討

対照外側、内側半月、OA の外側半月の所見はほぼ同等で、直径の異なるコラーゲン線維が基質内に密に充填されているのが観察された。OA の内側半月では、他の 3 者と大きく異なり、直径の線維が増加し、また線維間の間隙が増大していた。定量的評価の結果、OA の内側半月では他の 3 者と比して平均線維径と線維の空間占拠率はともに有意に低下し、単位面積あたりの線維数は有意に増加していた。

#### 2. 分子生物学的検討

##### 遺伝子発現

OA 半月では *COL1A1* と *COL1A2* の発現は劇的に亢進しており、対照半月に対する増加率は 9 倍から 52 倍に上った。*COL2A1* の発現は、増加率が 3 倍から 19 倍とやや低かった。*COL3A1* の発現は最も顕著に亢進しており、その増加率は最大 400 倍にも達した。*COL3A1* と対照的に *ACAN* の発現は増加率が最も少なく、2 倍以下であった。今回評価した基質の遺伝子の発現について、半月を 4 つの部位に分けて検討したが、部位による違いに関しては一定した傾向は見られなかった。

##### 成長因子の発現

*IGF1*、*PDGFA*、*PDGFB* の発現は OA 半月で亢進していたが、*TGFBI* の発現は低下していた。*IGF1* は最大 50 倍と最も顕著に亢進していた。*IGF1* の亢進は内側半月でより高い傾向があったが、そ

の差は統計学的に有意ではなかった。

#### コラーゲン産生

対照半月では $^3\text{H}$ プロリンの取り込み量は外側、内側とも同等であった。OA 半月では、取り込み量は対照半月を上回っていたが、増加率は OA 半月におけるプロコラーゲン mRNA の増加率と比較すると低く、有意水準には達していなかった。

### 3. 生体力学的評価

aggregate modulus は OA の内側半月で対照の内側半月より 40%低下していたが、外側半月では差はなかった。permeability は OA の内側半月で対照の内側半月より 4 倍大きな値であったが、外側半月では差はなかった。含水量についてはこれらの 2 つのパラメータより差が少なく、OA の内側半月では含水量が大きい傾向にあったが有意ではなかった。

以上、本研究では、OA 膝におけるヒトの半月の変化について初めて詳細に検討し、OA 膝では修復機転が働いているものの、有効に機能していないこと、動物とヒトとでは OA によって生じる変化には大きな違いがあることが判明した。この結果は今後の OA の研究に重要な意味をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。