

Title	Temporal and Spatial Expression of Transforming Growth Factor - $\beta$ in the Healing Patellar Ligament of the Rat
Author(s)	夏梅, 隆至
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41704">https://hdl.handle.net/11094/41704</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	夏 梅 隆 至
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 14521 号
学位授与年月日	平成11年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学位論文名	Temporal and Spatial Expression of Transforming Growth Factor- $\beta$ in the Healing Patellar Ligament of the Rat (ラット修復膝蓋靭帯におけるトランスフォーミング成長因子の経時的、空間的発現変化)
論文審査委員	(主査) 教授 越智 隆弘  (副査) 教授 金田 安史 教授 米田 悦啓

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

近年のスポーツ外傷の増加に伴い、関節の安定化機能を持つ靭帯組織の損傷の頻度が増加している。しかし、一般にその修復能は、皮膚や骨組織と比較して劣っていると考えられている。靭帯が修復不全に陥った際の不安定性に基づいて発症する変形性関節症は、スポーツ活動や日常生活での重大な機能障害となる。一方、これまでの創傷治癒研究により、結合組織の修復過程において種々の成長因子が関与していることが明らかとなっている。その中でも transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) は細胞増殖、基質合成を促進することが知られており、皮膚組織の修復過程での発現の減少が修復不全をもたらす、外因性投与が修復促進効果をもつことが明らかとなっている。靭帯組織と皮膚組織の修復機構の類似性を考えると、TGF- $\beta$  が靭帯組織においても修復機構において重要な役割を果たしている可能性がある。そこで本研究の目的は膝蓋靭帯の修復過程での内在性の TGF- $\beta$  の発現の局在変化を経時的に組織全長において検討することである。

#### 【方法】

14週齢のラットの膝蓋靭帯の内側半分に創を作製し、その後1, 3, 7, 14, 28, 56日後に屠殺し膝蓋靭帯全長にわたる凍結切片を作製した。正常膝蓋靭帯をコントロールとして、それぞれの切片を TGF- $\beta$  に対する抗体で間接蛍光抗体法による免疫染色を行った。また発現細胞の同定のために線維芽細胞の指標として type I コラーゲンに対する抗体と、マクロファージを確認する抗体を用いて二重染色を行った。

#### 【成績】

受傷後1日目では TGF- $\beta$  の発現は創部内の細胞外基質に一致していた。創部周辺の正常組織では発現は認められなかった。3日目では、創部内の細胞外基質においては発現が減少し、細胞の局在と一致する発現が認められた。また、創部周辺の正常靭帯組織内にも発現が認められた。7日目では、創部を含む靭帯全長において TGF- $\beta$  の強い発現が認められた。この時期での二重染色による検討では創部の細胞は大部分が線維芽細胞であった。14日目、28日目においても同様に靭帯組織全長で発現の亢進が認められた。56日目では、創部内では TGF- $\beta$  の発現の亢進が認められたが、周辺の正常靭帯組織では、その発現はコントロールと同レベルに減少した。

## 【総括】

本研究により靭帯修復過程で TGF- $\beta$  の発現が創部から周辺の正常組織へ拡大し、全長にわたって発現が亢進することが明らかとなった。これは皮膚組織での修復過程と異なっており、コラーゲン線維の構造の相違による液性因子の拡散あるいは細胞に作用する力学的環境の変化が原因であると考察した。本研究結果は靭帯修復促進の目的で TGF- $\beta$  や他の成長因子を投与する際に留意すべき点であり、さらに靭帯修復が単に局所的な創部の修復だけでなく、周辺の損傷を受けていない正常組織を含んだリモデリングであるという新たな概念を示した。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、創傷治癒において重要な役割を果たしていると考えられている TGF- $\beta$  の靭帯組織の自然修復過程における経時的な局在変化を初めて明らかにした。本研究結果は靭帯修復促進の目的で TGF- $\beta$  をはじめとするサイトカインを投与する際の基礎となる。さらに靭帯修復が単なる損傷部での修復だけでなく周辺の健全組織をも含む組織全体でのリモデリングであるという新たな概念を提示するものであり、学位の授与に値すると考えられる。