The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	The influence of skeletal maturity on allogenic synovial mesenchymal stem cell-based repair of cartilage in a large animal model
Author(s)	下村, 和範
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59043
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【88】

氏　　名	下　村　和　範（しも むら かず のり）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学　位　記　番　号	第　２５１３４　号
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 22 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臨床医学専攻
学　位　論　文　名	The influence of skeletal maturity on allogenic synovial mesenchymal stem cell-based repair of cartilage in a large animal model （骨成熟度はスキャフォールドフリー滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織による軟骨修復反応に影響を及ぼさないー大動物モデルを用いた検討ー）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　吉川　秀樹 （副査） 教　授　菅本　一臣　　教　授　細川　　亙

論 文 内 容 の 要 旨

〔　目　　的　〕

近年、軟骨損傷に対し間葉系幹細胞を用いた細胞治療研究が進められているが、その成績にはdonor およびrecipient 年齢が関与する可能性がある。しかしこれまでに上記研究で軟骨修復反応の年齢による影響を調べた報告は無い。我々は滑膜間葉系幹細胞より作製したスキャフォールドフリー三次元人工組織（TEC）を用い、大動物（ブタ）軟骨欠損モデルにおける軟骨修復効果を幼若および骨成熟動物間で比較検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

幼若ブタ（3-4ヶ月齢，n=3）および成熟ブタ(12ヶ月齢，n=3）の膝関節より滑膜由来間葉系幹細胞を単離培養し、細胞増殖能の評価としてcell count およびWST-1 assay を、軟骨分化能の評価として高密度ペレット培養をおこない、II 型コラーゲンの遺伝子発現、GAG量の測定およびAlcian Blue 染色を比較検討した。次に幼若ブタ（n=8）および成熟ブタ（n=6）の大腿骨顆部へ軟骨のみの欠損を作製し（直径 8.5mm ×深さ 2mm)、同種モデルより作製したTEC を同部へ移植した。コントロール群は欠損部のみを作成した（幼若n=4 ，成熟n=6)。術後 6ヶ月後に修復組織をICRS score にて組織学的に解析し、また再生組織の圧縮特性を評価した。

ブタ滑膜間葉系幹細胞の増殖能および軟骨分化能は幼若、成熟動物間で差は認められなかった。TEC 移植群は幼若、成熟動物いずれにおいてもSafranin O に濃染される硝子軟骨様組織にて修復され、また隣接する軟骨組織との間に良好な生物学的癒合を伴っていた。ICRS score はコントロール群に比べ有意に高かった。コントロール群では骨成熟度にかかわらず、軟骨修復はみられなかった。圧縮試験の結果、TEC 移植群は骨成熟度にかかわらず、正常軟骨と同様の粘弾性特性を有していた。

〔　総　　括　〕

本研究により、滑膜間葉系幹細胞を用いた軟骨修復では、骨成熟度は修復反応に影響しないことが明らかとなった。この結果は、本治療手法が広い年齢層に適応がある可能性を示唆し、さらに軟骨再生研究における幼若大動物モデル使用の妥当性を示すものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年，軟骨損傷に対する幹細胞治療研究が進められているが、その治療成績にはdonorおよびrecipientの年齢が関与する可能性がある。我々は大動物（ブタ）軟骨欠損モデルを用い、滑膜由来間葉系幹細胞(MSC)より作製したスキャフォールドフリー三次元人工組織（TEC）の移植実験にて、幼若、成熟動物間の軟骨修復能を比較・検討した。

ブタ滑膜MSCの増殖能および軟骨分化能は幼若、成熟動物間で差は認められなかった。TEC移植後6ヶ月における組織評価では、幼若、成熟動物ともに硝子軟骨様組織にて修復され、隣接軟骨との間に生物学的癒合を伴っていた。軟骨欠損のみの群ではいずれも、軟骨修復はみられず変形性関節症が進行していた。修復組織の圧縮試験の結果、TEC移植群は骨成熟度にかかわらず、正常軟骨と同様の粘弾性特性を有していた。

本研究結果は、本治療法が広い年齢層を対象に利用可能である事を示し、幹細胞治療の適応を拡大させる重要なエビデンスとなった。以上より、本研究は学位に値すると考える。