

Title	Meniscus surface texture is associated with degenerative changes in biological and biomechanical properties
Author(s)	大谷, 俊哉
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/96277">https://hdl.handle.net/11094/96277</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	大谷 俊哉
論文題名 Title	Meniscus surface texture is associated with degenerative changes in biological and biomechanical properties (半月板の表面形状は生物学的および生体力学的な性状の変性変化と関連する)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>変形性膝関節症（膝OA）において半月板組織変性は主要な要因とされている。半月板組織変性の評価にはPauliらの報告した組織学的評価基準が一般的に用いられているが、この方法は組織評価のための準備が複雑であり、また4つの項目（表面形状、細胞数、コラーゲン配向性、サフラニンO染色性）の半定量評価はその評価基準が曖昧であることが問題として挙げられる。加えて、半月板の生体力学的機能変化に関する研究は多いものの、膝OAの進行に関わる遺伝子発現やサイトカイン分泌等の生物学的性状の変化については研究が少ない。そこで、我々は半月板組織変性のより簡便な評価指標を見つけ、半月板組織変性と生体力学的及び生物学的性状変化との関係を明らかにすることを目的に研究を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>人工膝関節全置換術を受けた患者29名32膝(平均年齢75.1歳)より取得した外側半月板を解析対象とした。半月板組織はそれぞれ前方から後方へ6サンプルに分割し、Pauliらの組織学的評価とそれに応じた定量評価（表面粗さ、DNA量、コラーゲン配列、GAG量）を行った。表面粗さはレーザー顕微鏡を用いて測定し、コラーゲン配列は偏光顕微鏡で観察した組織画像を解析ソフトFijiで解析した。結果、半月板組織学的スコアは表面粗さと最も高い正の相関を示し（<math>r=0.7</math>, <math>p&lt;0.0001</math>）、コラーゲン配列とも有意な負の相関が見られた（<math>r=-0.5</math>, <math>p=0.0008</math>）。しかし、DNA量およびGAG量との有意な相関は見られなかった。さらに、半月板組織変性との関連が報告されている遺伝子（MKX, FOXO1, FOXO3, CD146）発現量をqRT-PCRで評価し、表面粗さおよびコラーゲン配列との相関解析を施行。MKX, FOXO1, CD146の発現量と表面粗さの間に有意な負の相関を認め、一方でコラーゲン配列とは有意な相関関係を認めなかった。また、半月板組織の生体力学的性状を試験装置を使用した圧縮試験で評価を行い、Tangent modulusを算出。表面粗さとの相関関係を評価したところ、有意な負の相関を認めた（<math>r=-0.49</math>, <math>p=0.0002</math>）。以上の結果から、半月板の表面形状評価が半月板組織変性を評価する有効で簡便な指標となりうることが示され、半月板表面形状の組織学的評価により組織変性度の分類を行い、膝OAの進行に関与するサイトカイン（IL-6, IL-8, CCL2）の遺伝子発現および分泌量をqRT-PCR、HTRFで測定して変性の程度による差異を検討した。結果、いずれのサイトカインも組織の変性度が高まるにつれ遺伝子発現量が上昇する傾向があり、IL-8とCCL2は変性度が低いGrade 1の半月板組織に比べてGrade 4で発現量が有意に増加した。さらに、サイトカインの分泌量もGrade 4で有意に多い結果となった。IL-1<math>\beta</math>による刺激反応を調べると、IL-6はGrade 1の半月板組織で他のGradeの組織と比較し有意な分泌量の増加を認めたが、IL-8とCCL2では変性度による分泌量の差は見られなかった。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>半月板組織の表面粗さが、組織学的スコア、組織変性に関連する遺伝子の発現、及び生体力学的特性と関連することを明らかにした。さらに、この結果を基に行った組織学的な表面形状による評価によって、重度の半月板変性が膝OA進行におけるサイトカイン分泌の増加と関連していることを示した。これらの知見は、膝OAの病態進行において半月板組織が生物学的側面でも関与していることを示唆しており、今後、変性半月板と膝OA進行に対する新たな治療介入の開発に寄与する可能性があると考えられる。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 大谷 俊哉	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 中田 研
	副 査 大阪大学教授 妻木 乾行
	副 査 大阪大学教授 島 晴彦
論文審査の結果の要旨	
<p>半月板組織変性は4つの項目(表面形状、細胞数、コラーゲン配向性、サフラニンO染色性)によって半定量的に評価され、生体力学的性状変化との関係が着目されてきた。一方で、変形性膝関節症(膝OA)進行に寄与するサイトカイン分泌等の生物学的性状との関係性に関する報告は少ない。本研究はヒト半月板組織に対し、4項目の定量的評価を行うことで組織変性をより簡便に表す指標を探索し、生体力学的及び生物学的性状との関係を明らかにすることを目的とした。結果として、半月板組織の表面形状が組織学的変性スコア、半月板変性に関連する遺伝子発現変化および生体力学的特性と有意な相関関係を持つことから、組織変性の有効な指標となりうることを示し、さらに半月板組織変性度の悪化によって膝OA進行に寄与するサイトカインの遺伝子発現量およびタンパク分泌量が上昇する傾向にあることを示した。本研究は、半月板表面形状の評価によって組織変性度及び力学的性状、炎症性サイトカイン分泌の程度が予測可能であることが示唆され、今後の半月板変性治療に対する新知見となる重要な研究であり、学位の授与に値すると考えられる。</p>	