

(様式4)

学位論文の内容の要旨

() 印

Protective Effects of Extracorporeal Shockwave Therapy on the Degenerated Meniscus in a Rat Model

(ラットモデルにおける変性半月板に対する体外衝撃波治療の保護効果)

【背景】

変形性膝関節症は患者数が多く、社会的な問題となっている。半月板は荷重時の衝撃吸収や十字靭帯不全膝における関節安定性などに寄与しており、半月板の変性変化や損傷は変形性膝関節症の発症と進行に関与している。したがって、半月板変性や損傷を抑制することが変形性膝関節症の発症や進行を予防することにつながる。しかしながら、現在のところ半月板変性に対する有効な治療法はない。

体外衝撃波治療(ESWT)は筋骨格系障害の治療において確立された治療法である。ESWTは組織修復、創傷治癒、血管新生、骨リモデリングなどの生物学的作用を活性化する。先行研究により、ESWTはⅡ型コラーゲンや骨形成成長因子の発現、軟骨下骨のリモデリングを促進することで軟骨保護効果を示すことが報告されている。また、半月板損傷部にESWTを照射することで損傷部周囲の組織において細胞増殖を促し、軟骨修復関連因子の賦活化による損傷部の治癒促進効果を持つことも明らかになっている。

しかしながら、変性半月板に対するESWTの効果は未だ不明である。したがって、本研究の目的は、ESWTの前十字靭帯切断術(ACL)後の変性半月板に対する治療効果を評価することである。

【方法】

12週齢の雄性Wistarラットを正常群、ESWT+群、ESWT-群の3群に分け、正常群以外の右膝に対しACLを行なった。ACLの4週間後においてESWT+群に対し、 $0.22\text{mJ}/\text{mm}^2$ の800 impulseの衝撃波を内側半月板の後節に一度照射した。ESWTの2週、4週、12週間後において内側半月板をHematoxylin Eosin染色、Safranin O-Fast Green染色を行い、細胞形態、細胞外マトリックスの発現を含めた半月板変性スコアを用いて組織学的評価を行なった。ESWTの2週、4週間後において免疫組織学的評価を用い、細胞分裂能評価目的にKi67陽性細胞率、軟骨修復関連因子評価目的にCTGF/CCN2陽性細胞率を測定した。遺伝子発現量の定量評価目的にESWTの24時間、4週間後にreal-time PCRを用いてConnective tissue growth factor/CCN family member 2 (CTGF/CCN2)、SRY (sex determining region Y)-box 9 (SOX9)、vascular endothelial growth factor α (VEGF- α)、aggrecan (Acan)、collagen type 1 alpha 2 (Col1a2)、collagen type 2 alpha 1 (Col2a1)のmRNA発現を評価した。

【結果】

半月板変性スコアはACLの4週間後においてESWT+、ESWT-群ともに正常群より有意に高く、変性が進行した(0.8 ± 0.8 vs 4.2 ± 0.8 , $p=0.008$)。ESWT+群の半月板変性スコアはESWT-群と比較し、ESWTの4週(8.2 ± 1.2 vs 12.0 ± 2.6 , $p=0.016$)、12週間後(11.8 ± 1.6 vs 15.2 ± 1.0 , $p=0.008$)では有意に低く、変性を抑制していた。ESWT+群のCTGF/CCN2陽性細胞率は、ESWT-

群と比較し、ESWTの2週 ($p=0.003$)、4週間後 ($p=0.002$) において有意に高かった。同様にESWT+群のKi67陽性細胞率は、ESWT-群と比較し、ESWTの2週 ($p=0.027$)、4週間後 ($p=0.002$) において有意に高かった。ESWTの24時間後において正常群と比較し、ESWT-群のCTGF/CCN2 ($p=0.003$) とCol2a1 ($p=0.049$) のmRNA発現量は有意に低下した。ESWTの4週間後においてESWT+群のCol2a1のmRNA発現量はESWT-群と比較し、有意に増加した ($p=0.009$)。3群間において、SOX9、VEGF- α 、Acan、Colla2のmRNA発現量においていずれの時点においても有意差はなかった。

【結論】

本研究の結果は、ラットにおけるACLT後の変性半月板において、ESWTが半月板変性の進行を抑制することを示した。さらに免疫組織学的評価、real-time PCRの結果から軟骨修復関連因子であるCTGF/CCN2の賦活化とII型コラーゲンの発現に伴う半月板修復反応を介して半月板変性進行を抑制する可能性が示唆された。ESWTはACLT後の変性半月板における治療法の一つになりうると考えられた。