

論文の内容の要旨

氏名：高 田 秋 人

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：モノヨード酢酸関節内投与によるラット変形性膝関節症モデルに対する脱分化脂肪細胞の効果

【目的】

脱分化脂肪細胞(dedifferentiated fat cell: DFAT)は脂肪細胞を天井培養することによって調製される間葉系幹細胞(MSC)に類似した高い増殖能と多分化能を有する細胞である。DFAT は MSC と同様に変形性膝関節症(OA)に対する治療用細胞として期待できるが、その治療効果は明らかになっていない。本研究では、細胞治療の効果判定に利用できる OA モデルの確立を目指し、ラット膝関節に異なる濃度のモノヨード酢酸(MIA)を投与し、疼痛と軟骨変性の程度を評価した。また、この OA モデルに DFAT を関節内投与し、治療効果を検討した。

【方法】

実験①：Wistar rat(雄性、8 週齢)の右膝に各種濃度の MIA(0.2,0.5,1.0 または 2.0mg/50 μ l)を、左膝に PBS(50 μ l)を関節内注射した。注射後 1 週間毎に Incapacitance test による疼痛評価を行った。また注射後 28 日目に膝関節の組織学的解析を行い、軟骨変性の程度を OARSI score にて評価した。

実験②:実験①と同様に MIA 関節内注射を行い、投与後 8 週まで疼痛行動評価を行なった。投与後 8 週目に膝関節の組織学的解析を行い、軟骨変性の程度を OARSI score および Mankin' s score にて評価した。

実験③：Wistar rat の右膝に MIA(1.0mg/50 μ l)を、左膝に PBS(50 μ l)を関節内注射した。DFAT 群は注射後 1 日に右膝にラット DFAT(5.0×10^6 個/50 μ l)を、左膝に PBS(50 μ l)を関節内投与した。また Control 群は両膝に PBS(50 μ l)を関節内投与した。注射後 1 週間毎に Incapacitance test を行い、注射後 42 日目に膝関節の組織学的解析を行った。

【結果】

実験①と②: MIA 注射側の後肢荷重は健側に比べ低下を認めた。組織学的検討では、MIA 投与量の増加に伴い軟骨変性が顕著となり、OARSI score と Mankin' s score は、1.0 mg 群、2.0 mg 群では、個体差が少なく高値を示すことが明らかになった。

実験③: インキャパシタンステストによる疼痛評価では、4 週、6 週ともに、DFAT 群は Control 群に比べ荷重分布比率は有意($p < 0.05$)に高値を示した。組織学的評価では、DFAT 群と Control 群との間に有意差を認めなかった。

【結論】

適切な用量の MIA 膝関節内投与により、持続的な疼痛および軟骨変性を惹起し、その程度を定量評価できるラット OA モデルの作出ができることが明らかになった。また、MIA 1.0mg 関節内投与によるラット OA モデルに対し、ラット DFAT の関節内投与を行なった結果、DFAT 投与による疼痛抑制効果があることが示された。OA に対する DFAT 関節内投与による細胞治療の有効性が示唆された。