HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	自家骨軟骨柱移植術に高純度アルギン酸ゲル（UPALゲル）移植を併用した治療法の開発 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	菱村, 亮介
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13462号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/74726
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2476
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Ryosuke_Hishimura_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

（様式 16）

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　菱村　亮介

審査担当者　　主査　　教授　山本　有平
副査　　教授　荒戸　照世
副査　　教授　生駒　一憲
副査　　教授　渥美　達也

学 位 論 文 題 名
自家骨軟骨柱移植術に高純度アルギン酸ゲル（UPAL ゲル）移植を併用した
治療法の開発
（The development of a combination technique in osteochondral autograft transplantation using an ultra-purified alginate gel）

自家骨軟骨柱移植術（Osteochondral Autograft Transplantation :OAT）は、一期的に骨 - 軟骨複合体として硝子軟骨による局所修復が得られる術式であるが、移植用の骨軟骨柱（graft）の採取によるドナー側の術後の痛み（donor site morbidity）が懸念される。また graft 移植部周囲の間隙は硝子様軟骨ではなく線維性軟骨として修復されることも知られておりこの点も問題になる。そこで本研究では、OAT に当科で研究開発してきた軟骨再生を促進するバイオマテリアルである高純度アルギン酸ゲル（Ultra-purified alginate gel :UPAL gel）を併用することで、従来よりも少ない graft 使用でも良好な軟骨修復が得られるのではないかという仮説を立て検証した。

家兎 75 羽の膝関節大腿骨滑車部に骨軟骨欠損を作成し、無治療群、OAT 単独群、UPAL gel 併用群に分類した。評価項目として、graft を含めた肉眼的、組織学的評価と力学試験を行った。また Micro-CT を用いて再生された軟骨下骨の骨量と graft 生着率を評価した。併用群は他群に比べ、肉眼的・組織学的に有意に良好な軟骨修復が得られた。また、graft の変性は術後 12 週では併用群が単独群よりも有意に少なかった。修復部におけるコラーゲンの配向性と力学強度は併用群で有意に優れていた。軟骨下骨の骨量と graft 生着率は両群同等であった。以上の結果より、本術式は graft の生着を阻害せず軟骨修復を促進しただけでなく、graft 軟骨の変性抑制効果をも示したと言える。これにより OAT の donor site morbidity のリスクを軽減し、臨床成績の向上と OAT の適応拡大が期待できる。

審査にあたり、主査山本教授から今回の治療法でどの程度痛みが取れうるのか、本研究の動物モデルの軟骨損傷の面積は実際のヒトではどの程度を占める面積になるのか、本治療法の限界点をどの程度に考えているかについて質問があった。申請者は、実際の臨床では軟骨損傷単独というものは少なく、靭帯損傷や半月板損傷の合併もあるため一概には言えないが、従来の OAT の治

療成績から考慮すると術前の痛みの数割程度までの改善が期待できるのではないかと回答した。軟骨損傷の占める割合については、ヒトに置き換えると大腿骨滑車部軟骨の半分以上が欠損したモデルであり、かなり広範囲の損傷であると回答した。本研究の限界点については、本研究では positive control を置かない群分けであったため、正確な言及はできず、可能であればグラフト占有率が 100%に近いモデルも作成し比較検討するべきであったと回答した。副査渥美教授からはそもそも軟骨はなぜ再生能が低いのか、膝関節軟骨が少しでも損傷するとなぜ困るのかについて質問があった。申請者は、軟骨の主成分は水分とコラーゲンやプロテオグリカンなどの器質であり、血管は含まれないために、一度損傷するとその再生能は著しく低いものであると回答した。また関節軟骨の損傷程度が少なくても、膝関節の場合は上肢の非荷重関節と比べると、わずかな損傷でも痛みの出現や変形性関節症発症リスクにつながるためこれに対する治療は重要であると回答した。副査荒戸教授からは、本研究の OAT モデルでは graft が 1 本のみであったが、複数のパターンやもう少し太い graft 使用は考えなかったのか、自家培養軟骨細胞移植術との使い分けについて、ヒトにおける UPAL gel の臨床研究の評価方法について質問された。申請者は、今回の実験モデルでは UPAL gel の併用自体が本当に治癒能を改善するのかどうかを優先して評価すべき事項と考え、まずは本モデルのみで実験したわけだが、欲を言えば荒戸教授の指摘するように複数の graft やより太いものを用いたモデルも検討すべきであったと回答した。自家培養軟骨移植との使い分けに関しては、個人的にも大変興味深く、今後の検討課題であると回答した。ヒトでの UPAL gel の治療成績の評価には、術前後の患者回答式の主観的評価表や関節鏡による second look 時の組織生検標本や MRI 画像の評価を行っている旨を回答した。副査生駒教授からは、実際のヒトにおける対象疾患は何になるのか、うさぎの術後の痛みの評価について質問された。申請者は、治療対象疾患としては、変形性関節症患者というよりは軟骨損傷を含んだ外傷患者をメインに考えていると回答した。うさぎの痛みの評価については、方法としては体重計を用いて手術側と非手術側との荷重分散の評価があると考えるが、本モデルでは逆側膝についても graft 採取のために関節内手術をしているために、荷重分散測定評価にはバイアスが加わり正確性に欠けるものと判断し、おこなっていないと回答した。

この論文は，軟骨再生に携わる基礎研究だけでなく，一般臨床において整形外科医にも高く評価され、軟骨再生医療に対し新たなアプローチとして期待される。

審査員一同は、この成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。