

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号
------	---------

氏 名 大間知孝顕

論 文 題 目

Expression of tenocyte lineage-related factors in regenerated tissue at sites of tendon defect

(腱欠損部修復組織における腱細胞関連因子の検討)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

平 田 仁



名古屋大学教授

委員

石 田 浩 司



名古屋大学教授

委員

勝 野 雅 央



名古屋大学准教授

指導教員

西 田 佳 弘



## 論文審査の結果の要旨

今回、ラットの膝蓋腱部分欠損モデルを作成し、3日、1, 2, 3, 6, 12, 20週の時点での修復組織の組織学的検討と修復関連因子の発現の検討を行った。組織学的検討では、最終観察期間においても通常の腱組織と比べると線維の配列は不整であり、血管が残存していた。軟骨化生およびそれに引き続く異所性骨化は早期から後期にかけて持続して生じていた。これらのことから、腱修復の状態を改善するためには、腱細胞への分化をさらに促進、維持することと、早期に軟骨への分化を阻害することで幹細胞の”erroneous differentiation”すなわち誤った分化を避けることが必要であると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した

1. 腱修復組織を形成する可能性がある間葉系幹細胞は、滑膜、骨髄、脂肪、腱の中から発見されており、いずれも多能性があることが報告されている。もし最早期のうちに腱形成関連因子の発現亢進が認められたとすれば、腱細胞もしくは腱内の幹細胞が修復組織を形成する細胞の大部分であると推測できたが、本研究での最早期である3日目には発現亢進が認められず、幹細胞の起源を同定するには至らなかった。1週において線維性の組織が欠損作成部を埋める形で形成されており、この時点においては修復組織形成に関与した細胞は一様に分布していると考えられる。
2. 腱細胞への分化を促進するとするいくつかの成長因子が報告されているが、今までのところそれらの因子が腱形成関連因子の発現亢進およびその維持を生じるかどうかは報告されていない。ラットのアキレス腱欠損部修復組織において2および3週の時点では機械的刺激があった方が腱特異的因子の発現亢進が認められたという報告があり、ある程度修復組織が形成された時期においては機械的刺激により再生組織の質の向上が得られる可能性が考えられる。軟骨化成は1週目から生じており早期からの阻害が必要であると考えられる。レチノール酸レセプター $\gamma$ のアゴニストに軟骨化成および異所性骨化の防止効果があったという報告がある。これらの因子や機械的刺激の応用については今後の検討課題である。
3. 臨床においては腱断裂の症例に対しては腱の断端を縫合術や外固定により近接する処置を行う。今回作成した腱欠損部は人に対しては小さなものであるが、腱の断端を近接させても残るであろう欠損部を模したモデルとして有用と考えられる。

本研究は、腱の障害や損傷に対する治療を改善するための、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	大間知 孝顕
試験担当者	主査 平田 仁 (印) 石田浩司 (印) 勝野雅央 (印)			
	指導教員 西田 佳弘 (印)			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 修復組織を形成する幹細胞の由来や分布について。
2. 早期に幹細胞の誤った分化を避ける方法について。
3. 今回の動物実験の結果が人の腱断裂に応用できるかについて

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、整形外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。

別紙 3

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	大間知 孝顕
学 力 審 査 担 当 者	主 査	平 冨 仁	石田浩司	勝野雅央
	指導教員	西田 任弘		

(学力審査の結果の要旨)

名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。