

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 祖父江 康司

論 文 題 目

Prediction of progression of damage to articular cartilage 2 years after anterior cruciate ligament reconstruction: use of aggrecan and type II collagen biomarkers in a retrospective observational study

(前十字靭帯再建手術 2 年後の関節軟骨損傷の進行予測：アグリカン及びⅡ型コラーゲンバイオマーカーを用いた後ろ向き観察研究)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

岡島 徹也 


名古屋大学教授

委員

濱嶋 信之 

名古屋大学教授

委員

秋山 真志 

名古屋大学准教授

指導教員

西田 佐弘 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、前十字靭帯 (ACL) 再建手術時に得られた関節液のバイオマーカーから軟骨損傷の進行を予測できるか検討した。ACL 再建手術患者 62 人に対し、ACL 再建時と抜釘時に、関節内 6 か所の軟骨損傷を Outerbridge grading system を用い評価した。Grade III 以上を認めた個所の数の変化により進行群 (1 以上) 15 人と不変群 (0 以下) 47 人に分け比較した。進行群/不変群のバイオマーカー (ACL 再建時) は、コンドロイチン 6 硫酸 (C6S) 53.4/73.5ng/ml、ケラタン硫酸 (KS) 9.9/11.9 μ g/ml、C6S/C4S 比 3.9/4.4 であった ($p < 0.05$)。軟骨損傷の進行に対するカットオフ値は、C6S 55.7 nmol/ml、KS 10.6 μ g/ml、C6S/C4S 比 4.6 であり、軟骨損傷の進行に対するオッズ比は、C6S:0.231、KS:0.114、C6S/C4S 比:0.060 であった。C6S、KS、C6S/C4S 比が、将来の軟骨損傷を予測するバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ラットの脳損傷モデルにおいて、アリルスルファターゼ B 活性が低下し、コンドロイチン 4-スルホトランスフェラーゼ 1 の mRNA の発現と活性が上昇し、コンドロイチン 4 硫酸 (C4S) の産生の増加に寄与したと報告がある。損傷を伴う軟骨においても上記と同様のことが起こり、アグリカンの側鎖として、C6S および KS の代わりに C4S が産生された可能性が示唆される。
2. 130 人の ACL 損傷患者を調査した結果、大腿骨内側顆部において平均 0.8cm² の軟骨の損失 (loss) があったと報告がある。軟骨の厚さを 2mm と仮定し、プロテオグリカン (アグリカン) は乾燥重量の 35% (水は湿重量の 80%) であるため、0.0112cm³ 相当の喪失量であると考えられる。再建手術時に Grade III 以上の数が 1 以上であった割合が 46.7%/31.9% (進行群/不変群) と有意差がなかったこと、軟骨損傷の進行に対するオッズ比の算出時において、再建手術時の高度軟骨損傷の数にて調整していることを考慮すると、今回の解析に与える影響は少ないと考えられる。
3. 本研究にて得られたカットオフ値は、以前の報告に基づく Kellgren-Lawrence 分類 Grade II-IV 相当であった。その中には高齢変形性関節症 (OA) 患者も含まれており、今回得られたカットオフ値は高齢 OA 患者に対して同等に扱える可能性がある。しかし、今回の研究は、サンプルサイズが小さいため、今回得られたカットオフ値の妥当性をより大きな集団で検討する必要がある。
4. 我々は以前、ACL 損傷患者の関節液の KS が、関節鏡に基づく軟骨損傷の程度と関連することを報告した。その結果に基づき、軟骨損傷の程度に合わせて、バイオマーカーが変化することが予想される。

本研究は、早期軟骨損傷の検出法を確立する上で、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	※甲第	号	氏名	祖父江 康司
試験担当者	主査	岡島 徹也	濱嶋 信	秋山 真志
	指導教員	西田 佐弘		

(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. 軟骨損傷に伴う遺伝子変化（特に硫酸化）について
2. ACL損傷患者におけるアグリカンの喪失量について
3. 今回の研究で得られたバイオマーカーの妥当性について
4. 抜釘時のバイオマーカーを測定した場合の予想値について

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。