

学位授与番号：乙 3 1 5 8 号

氏 名：田口 哲也

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 9 月 14 日

学位論文名：

Quantitative and Qualitative Change of Collagen of Achilles Tendons in Rats With Systemic Administration of Glucocorticoids

学位論文名（翻訳）：

（グルココルチコイド全身投与はラットアキレス腱コラーゲンの量的・質的異常を惹起し強度低下をもたらす）

学位審査委員長：教授 安保雅博教授

学位審査委員：教授 河合良訓教授 教授 宮脇剛司教授

論文要旨

論文提出者名	田口哲也	指導教授名	丸毛啓史
--------	------	-------	------

主論文

Quantitative and Qualitative Change of Collagen of Achilles Tendons in Rats With Systemic Administration of Glucocorticoids

(グルココルチコイド全身投与はラットアキレス腱コラーゲンの量的・質的異常を惹起し強度低下をもたらす)

Tetsuya Taguchi, Makoto Kubota, Mitsuru Saito, Hidekazu Hattori,
Tadashi Kimura, Keishi Marumo

Foot & Ankle International; 37(3): 327-33, 2016

(背景) グルココルチコイド (以下, GC) の全身投与によるアキレス腱断裂の報告は散見される. その多くは, 慢性閉塞性肺疾患, 関節リウマチ, 全身性エリテマトーデス, 慢性腎不全などの基礎疾患を有し, GCを長期にわたり投与されている症例であるため, GC投与がアキレス腱断裂に及ぼす直接的な影響は明らかにされていない. 腱の強度は, その主要な構成成分であるコラーゲンの量や分子間架橋形成が規定する. 本研究では, GC全身投与によるアキレス腱の脆弱化のメカニズムを解明するために, コラーゲンの量的, 質的変化に着目し, 生化学的, 力学的, 形態学的に検討した.

(方法) 8週齢の雄性ラットを用い, GC群としてプレドニゾロン10mg/ml/Kg, 対照群として生理食塩液を1ml/Kgを8週間皮下投与し, 以下の実験を行なった. 1) 引っ張り強度試験, 2) 1型コラーゲン, 生理的架橋の誘導酵素のリジルオキシダーゼの遺伝子発現量, 3) コラーゲン含有量, 総生理的架橋量 (未熟+成熟架橋), 老化架橋量, 4) 電子顕微鏡によるコラーゲン線維径の計測

(結果) 1) 最大荷重はGC群で低下していた. 2) 1型コラーゲン, リジルオキシダーゼの遺伝子発現量はGC群で低下していた. 3) コラーゲン含有量はGC群で $82.8 \pm 4.2\%$ (Tissue dry weight), 対照群で $87.3 \pm 4.6\%$ であり, GC群で有意に低下していた

($p=0.033$). 総生理的架橋量は, GC群で 0.458 ± 0.137 (mol/mol of collagen), 対照群で 0.697 ± 0.225 であり, GC群で有意に低値であった ($p=0.01$). 老化架橋量は, GC群で 1.481 ± 0.998 (mol/mol of collagen), 対照群で 1.783 ± 0.879 であり, 両群間に差を認めなかった ($p=0.481$). 4) コラーゲン線維径は, GC群で平均 147.4 ± 15.1 (nm), 対照群で 169.7 ± 19.6 であり, GC群で有意に細くなり ($p=0.002$) ヒストグラムでは, GC群で大径線維数が減少し小径線維数が増加していた.

(結語) GCの全身投与はコラーゲン含有量の低下と生理的架橋の形成を妨げ, コラーゲン線維の横径成長を抑制し, 線維を幼弱な状態にとどめることにより, アキレス腱の強度低下をもたらすものと考えられた.

学位審査の結果の要旨

田口哲也氏提出の学位申請論文は、主論文 1 編 1 冊より成る。主論文は、『Quantitative and Qualitative Change of Collagen of Achilles Tendons in Rats With Systemic Administration of Glucocorticoids (グルココルチコイド全身投与はアキレス腱コラーゲンの量的・質的異常を惹起し強度低下をもたらす)』と題する Foot & Ankle International 2016 Vol 37: 327-333 に掲載された英文論文で、東京慈恵会医科大学整形外科学講座の丸毛啓史教授の研究指導により作成されたものである。以下に、論文審査委員会の結果を報告する。

平成 28 年 8 月 3 日に、河合良訓 教授、宮脇剛司 教授のご出席を得て、公開で学位論文審査会を開催した。田口氏の研究概要の発表に引き続いて口頭試験を行った。席上、

1. プレドニゾロンを用いた理由について
2. デキサメサゾンとの違いはなにか
3. 力価としてどのように考えているのか。
4. 電解質や血糖値など変化はどうだったか？
5. 血流低下についてどう考えるのか
6. 骨粗鬆症と腱の変化には相関があるのか
7. アキレス腱切断に対する保存療法と手術療法について
8. この研究から臨床に応用できることは何か

など多くの質問がなされた。

これに対して、田口氏は、研究室での論文結果を踏まえて適切に回答した。その後、両教授と慎重に審議した結果、田口哲也氏の提出論文は、グルココルチコイド全身投与がアキレス腱の強度規定因子であるコラーゲンの含有量やその分子間架橋形成に及ぼす影響や組織学的変化を検討し、アキレス腱の脆弱化のメカニズムを解明したことは、臨床的にも学術的にも意義深い点で、有意義な論文であり、学位申請論文として十分価値のあるものと判断された。