

1 要旨

前十字靭帯 (ACL) は、膝関節の静的・動的安定性に貢献する関節包内靭帯の 1 つである。ACL が存在する特殊な環境が故に、ACL は自然治癒困難な組織であると認識されているため、現在は自家腱移植を用いた外科的再建術が標準治療として行われている。しかし、1994 年に ACL 損傷者を対象として装具療法と運動療法を組み合わせた保存療法を実施し、世界で初めて自己治癒が達成された。この臨床報告では、装具療法により膝関節に生じる異常な関節運動を制動すること、及び早期膝関節運動が ACL の治癒に重要であると述べている。近年になり、この臨床報告の内容を模倣する形で、動物を対象とした基礎研究においても、完全損傷 ACL が自己治癒することが明らかとなった (CAM モデル)。そこで筆者らは、ACL 損傷者に対する保存療法を臨床応用する上での課題解決するために、保存療法の適応基準を構築しようと試みた。その結果、ACL 損傷の発生部位に着目して検証を行い、損傷部位に関係なく保存療法を適応できることを示した。しかし、この報告の中では治癒に関わるメカニズムについては解明するに至らなかった。

本論文では完全損傷 ACL の治癒メカニズムを解明するために、まず ACL 損傷急性期における断端同士の架橋結合までの組織学的変化と、それに関連する Pathway 分析を実施した。その結果、損傷 ACL の断端部に膝蓋下脂肪体が作用することで免疫応答を活性化することで治癒応答を促進し、その一連のメカニズムには NF- κ B シグナルが関与している可能性を示した。

次に、NF- κ B 阻害薬を膝関節包内へ投与することで ACL の治癒応答の変化を調査した。その結果、NF- κ B 阻害薬投与群では、治癒領域のコラーゲン合成能、治癒 ACL の力学強度が低下し、治癒能力が低下してい

た。また ACL 実質部の遺伝子発現には影響がなかったことから、ACL 損傷後の治癒応答には膝蓋下脂肪体が大きく関与する可能性を示した。

最後に、脂肪幹細胞由来エクソソームを膝関節包内へ投与することで、完全損傷 ACL の治癒が促進されるかを検証した。その結果、脂肪幹細胞由来エクソソームを投与した群で、力学強度が強い傾向が確認され、脂肪幹細胞由来エクソソームが ACL 損傷後の治癒応答を促進する可能性を示した。

本論文は、完全損傷 ACL の治癒メカニズムについて、ACL 実質部と関節内組織との相補的な修復機構によって治癒が達成されていることを示し、膝蓋下脂肪体の役割について解明することができた。ACL 損傷患者に対する保存療法を臨床展開する上で、安定性・再現性のある治療成績や、治癒を促進するための新たな治療法を開発する上で、非常に有用性の高い知見を提供できた。