

Title	Effects of Local Administration of Vascular Endothelial Growth Factor on Mechanical Characteristics of the Semitendinosus Tendon Graft After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Sheep
Sub Title	VEGFが成羊ACL再建モデルにおける半腱様筋腱を用いた移植腱に与える効果
Author	吉川, 寿一
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.3 (2007. 9) ,p.14-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070901-0014

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Effects of Local Administration of Vascular Endothelial Growth Factor on Mechanical Characteristics of the Semitendinosus Tendon Graft After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Sheep

(VEGFが成羊ACL再建モデルにおける半腱様筋腱を用いた移植腱に与える効果)

吉川 寿一

内容の要旨

膝前十字靭帯 (ACL) 再建術後の移植腱はまず壊死に陥り、次に細胞浸潤と再血管化が起こることが過去に報告されている。Amockzkyらは成犬ACL再建モデルを用いて、移植腱は術後数週で血行のある滑膜様組織で覆われるが、20週を経過しても未だ完全な再血管化は起こらないと報告した。血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) は血管新生を促進する因子であり、組織修復に重要な役割を果たすことが報告されている。Dodge-Khatamiらは成兎気管再建モデルを用いてVEGFを付加して遊離気管移植を行うと、移植後の治癒過程が促進されたと報告した。それゆえ、血行の乏しい移植組織にVEGFを投与するとその血管新生は促進される可能性がある。以前にin-situ凍結解凍処理を施して壊死させたACLにVEGFを投与すると、その構造特性に影響を与えずにACLの再血管化が起こることを報告した。そこでACL再建術後の移植腱にVEGFを投与しても、移植腱の構造特性に影響を与えずに血管新生が起こるといふ仮説をたてた。本研究ではこれらの仮説を成羊ACL再建モデルにおいて検証した。

実験では、Group Iとして5 µg/dl VEGFに15分間浸漬させた半腱様筋腱を用いACL再建術を施行した。Group IIではVEGFの代わりにphosphate-buffered salineを用いた以外は同一処置を行った。両群とも術後12週で屠殺し、2例に組織学的検討を、7例に前後方向動揺性と大腿骨-移植腱-脛骨複合体の構造特性を検討した。肉眼的観察では、移植腱は両群とも顆間窩で滑膜様の組織に覆われており、Group IではIIと比しより厚く、また血流に富んでいる様子が認められた。組織学的にはGroup Iでは移植腱の中央まで著しい細胞浸潤を認めるのに対し、Group IIでは移植腱の中央には壊死組織が観察された。アクチン免疫染色において、Group IはIIと比し新生血管の増生が顕著であった。脛骨前後方向移動距離に関してはGroup IはIIに比し、平均値の差が2.58mmで有意に大きかった。構造特性に関しては、Group Iの線形剛性はIIに比し平均値の差が41.5N/mmで有意に低値であった。最大破断荷重に関してはGroup IはIIに比し認めないものの低値であった。VEGFの局所投与は肉眼的に移植腱周囲には著しい滑膜様組織の増生を惹起し、組織学的にも移植腱の血管新生が増加していることが確認された。一方で生体力学的には、VEGFは膝の動揺性を増加させ、移植腱の線形剛性を低下させることを示唆し、力学特性を劣化させることを明らかにした。

以上より、VEGFのACL再建術への臨床応用に際しては本研究で示した力学的劣化の克服が課題と考えられた。

論文審査の要旨

膝前十字靭帯 (ACL) 再建術後の移植腱はまず壊死に陥り、次に細胞浸潤と再血管化が起こることが過去に報告されている。Amockzkyらは成犬ACL再建モデルを用いて、移植腱は術後数週で血行のある滑膜様組織で覆われるが、20週を経過しても未だ完全な再血管化は起こらないと報告した。血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) は血管新生を促進する因子であり、組織修復に重要な役割を果たすことが報告されている。予備実験としてin-situ凍結解凍処理を施して壊死させたACLにVEGFを投与すると、その構造特性に影響を与えずにACLの再血管化が起こることを確認した。そこでACL再建術後の移植腱にVEGFを投与しても、移植腱の構造特性に影響を与えずに血管新生が起こるといふ仮説をたてた。本研究ではこれらの仮説を成羊ACL再建モデルにおいて組織学的、生体力学的に検討した。その結果、VEGFの局所投与は肉眼的に移植腱周囲には著しい滑膜様組織の増生を惹起し、組織学的にも移植腱の血管新生が増加していることが確認された。一方で生体力学的には、移植腱の線形剛性を低下させることから膝の力学的特性は劣化し、その結果としてVEGFは膝の動揺性を増加させる可能性が示唆された。

審査ではまず、実験動物としてなぜ成羊を選択したかについて質問がなされた。従来は家兎や成犬などがACL再建モデルとして使用されてきた。しかし、家兎や成犬では完全なACL再建は技術的に行えずにACL不全を来たすため、近年では成羊などの大動物でないとACL再建モデルとしては認められず、特に生体力学的検討を行う場合にはその傾向が顕著であると回答された。また、VEGF以外のサイトカインについての研究はなされているかとの質問がなされた。これに対して、TGF-βやFGFなどのサイトカインについては多くの報告があるが、臨床的に実用性のあるものはないと回答された。さらに臨床的にはVEGFを投与するより血管移植等の方が実用的ではないかとの指摘がなされた。これに対しては、関節外の膝窩動脈の分枝からの血管移植術よりはVEGFを投与する方が技術的に簡便であると回答された。最後に創傷治癒と強度とは異なる次元の問題であり、本研究での観察時のみで血管新生が増加し、靭帯の構造特性が弱くなったと評価することに問題は無いかとの指摘がなされた。さらに長期での血管新生と移植腱の構造特性を検討し、血管新生が移植腱に及ぼす効果をより詳細に評価することが今後の課題であると回答された。

以上のように、本研究は未だに検討されるべき点を残しているものの、膝靭帯再建術における移植腱の血管新生がVEGFの投与により促進され、力学的強度には問題を残すが移植腱の成熟過程に影響を及ぼす可能性を示唆した点で有意義であると評価された。

論文審査担当者 主査 整形外科学 戸山 芳昭
リハビリテーション医学 里宇 明元 病理学 岡田 保典
形成外科学 中島 龍夫
学力確認担当者: 池田 康夫
審査委員長: 里宇 明元

試問日: 平成19年3月30日