

学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 運動器外科学・腫瘍集学治療学分野	氏 名	須藤 隆夫 <small>すどう たかお</small>
審 査 委 員	主 査 鈴木 秀謙 副 査 佐久間 肇 副 査 今中 恭子		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>Intradiscal injection of monosodium iodoacetate induces intervertebral disc degeneration in an experimental rabbit model</p> <p>【主論文審査結果の要旨】</p> <p>著者らは論文において下記の内容を述べている。</p> <p>【目的】</p> <p>ヒト椎間板変性を模倣する動物モデルの確立は、椎間板変性機序の解明や新しい椎間板治療の開発のために重要である。Monosodium iodoacetate (MIA)は、濃度・時間依存的に進行するラット変形性膝関節症の動物モデルを作製する際に膝関節腔内へ投与する薬剤として使用されている。本研究の目的は、家兎椎間板内へ MIA を注入することで生じる椎間板の組織変性を単純 X 線像、micro-computerized tomography (micro-CT)、magnetic resonance imaging (MRI)および組織学的に評価し、新たな椎間板変性動物モデルとして確立させることである。</p> <p>【方法】</p> <p>ニュージーランド白色家兎(雌、16週齢)24羽を用いた。全身麻酔下、透視下で経皮的に造影剤に溶解させたMIAを31G針とマイクロシリンジを用いて椎間板内へ注射した(Lumber Spine(L)2/3: 0.01mg, L3/4: 0.1 mg, L4/5: 1.0mg)。L1/2は造影剤のみを投与し、L5/6は無穿刺対照群とした。MIA注入後2, 4, 8, 12週時点で各6羽ずつ屠殺し、3羽でmicro-CT解析を行い、残りの3羽をMRI解析した。</p> <p>1.単純X線像</p> <p>24羽すべてを対象とし、MIAの注射前から屠殺時まで、2週毎に腰椎側面のX線撮影を行い、各椎間板高の推移を計測、評価した。</p> <p>2.micro-CT</p> <p>12羽のmicro-CTを撮影した。micro-CT画像から各椎間板の上下終板を含めた3次</p>			

元画像を再構築し、終板間距離の実測値から3次元の椎間板高(3D椎間板高)を測定した。3D椎間板高の変化は、各終板を5領域(前方線維輪、右側方線維輪、左側方線維輪、髓核、後方線維輪)に分け評価した。

3.MRI

12羽のMRI撮影(T2-mapping法)を行い、椎間板領域のT2値を定量化した。

4.組織学的評価

全24羽から摘出した各椎間板の組織標本を作製し、Hematoxylin-Eosin (HE)およびSafranin-O染色を行い、観察した。また、椎間板組織変性度スコアにて組織変性度の半定量的評価を行った。また、髓核領域における生存髓核細胞数の計測を行った。

[結果]

1.MIAを注入した各椎間板高は経時的な低下を認め($P < 0.01$)、L1/2と比較しても有意に低下した($P < 0.01$)。L3/4、L4/5はL2/3と比較して有意に椎間板高が低下した。

2.3D椎間板高は、MIAを注射した各椎間板の主に髓核および後方線維輪領域で、経時的な低下を認めた。

3.各椎間板のT2値は経時的に低下したが($P < 0.01$)、L1/2(造影剤のみ)とL5/6(無穿刺対照群)のT2値に有意な変化は認めなかった。L4/5(MIA 1.0mg)のT2値はL1/2と比較して有意に低下した($P < 0.01$)。

4.組織学的評価にてMIA注入椎間板では、髓核細胞の減少や髓核細胞のクラスター形成など、ヒト椎間板の変性過程に類似した変化が観察された。椎間板組織変性度スコアは、MIA注入椎間板において経時的な増加を認めた。注射後12週で、L1/2と比較してL2/3で40.6%、L3/4で19.1%、L4/5で2.5%まで生存髓核細胞数は減少していた。

[結論]

MIAの家兎椎間板内注入により生じる椎間板変性を単純X線、micro-CT、MRIおよび組織像にて評価を行った。MIA注入椎間板は経時的、濃度依存的に進行する組織変性を認め、その変化はヒト椎間板変性の過程と類似するものであった。

この論文は新たな椎間板変性動物モデルの作製について示した論文で、新規椎間板治療法の開発に活用されるものと考えられる。学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Arthritis Research & Therapy 23(1):297

Published: 08 December 2021

doi: 10.1186/s13075-021-02686-6

Takao Sudo, Koji Akeda, Koki Kawaguchi, Takahiro Hasegawa,
Junichi Yamada, Nozomu Inoue, Koichi Masuda and Akihiro Sudo