

京都大学	博士（医学）	氏名	吉田 繁 央
論文題目	Knee alignment correction by high tibial osteotomy reduces symptoms and synovial inflammation in knee osteoarthritis accompanied by macrophage phenotypic change from M1 to M2 (高位脛骨骨切り術による膝アライメント矯正は、マクロファージの表現型が M1 から M2 に変化することに伴い、変形性膝関節症における症状および滑膜の炎症を軽減させる)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>変形性膝関節症は、関節機能が著しく障害され、日常生活動作や社会活動が制限される。これまで変形性膝関節症は、機械的負荷による「wear and tear」が主な病態と考えられていたが、関節軟骨変性や、軟骨下骨のリモデリング、滑膜炎など多因子が病態に関与していることが明らかになっている。</p> <p>高位脛骨骨切り術は、関節を温存し、変形性膝関節症のリスク因子であるアライメント不良を矯正する術式である。内反型変形性膝関節症において、高位脛骨骨切り術により内側関節への負荷が軽減し、症状や機能の改善が報告されている。しかし、高位脛骨骨切り術が膝関節内生物学的環境にどのような影響を及ぼすかについては不明な点が多い。本研究では、内反型変形性膝関節症の関節内環境に高位脛骨骨切り術がどのような変化を及ぼすかについて検討した。</p> <p>内反型変形性膝関節症に対して高位脛骨骨切り術を施行した 31 名（男性 12 名、女性 19 名、平均年齢 61 歳）を対象とし、手術時、術後約 1 年の抜釘時に滑膜、関節液を採取した。臨床成績として Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) を評価した。マイクロアレイ解析を 3 名において行い、滑膜の遺伝子発現変化を検討した。</p> <p>1 年後に有意に減少した遺伝子から、Toll-like receptor signaling pathway、Rheumatoid arthritis、TNF signaling pathway などの炎症関連 pathway が検出された。全例において、RT-PCR で滑膜の遺伝子発現解析、滑膜組織染色で synovitis score 評価およびマクロファージマーカーの免疫蛍光染色評価、関節液の ELISA を行った。滑膜遺伝子発現では炎症性サイトカイン (<i>IL1B</i>, <i>IL6</i>) の低下、抗炎症型マクロファージ (M2) 関連遺伝子 (<i>IL1RA</i>, <i>IL10</i>, <i>CCL18</i>, <i>CD206</i>) の上昇を認めた。synovitis score は改善し、免疫蛍光染色では、炎症型マクロファージ (M1) が減少し、M2 マクロファージが増加した。関節液では、<i>IL-1β</i> が減少した。</p> <p>高位脛骨骨切り術時および抜釘時の関節液中の軟骨片を定量化した結果、高位脛骨骨切り術後には軟骨片減少を認めた。ヒト末梢血由来プライマリーマクロファージを高位脛骨骨切り術前後の関節液、ヒト軟骨片で刺激したところ、関節液刺激ではマクロファージの遺伝子発現は変化なく、軟骨片刺激が M1 への極性化、炎症性サイトカイン (<i>IL1B</i>, <i>IL6</i>) 遺伝子の上昇に関与していた。ヒト滑膜線維芽細胞は軟骨片刺激において炎症性サイトカイン遺伝子の上昇は認めなかった。</p> <p>KOOS は高位脛骨骨切り術後、有意に改善し、抜釘時 KOOS は、M2 マクロファージ関連遺伝子の <i>CCL18</i> ($r=0.40$)、<i>CD206</i> ($r=0.36$) の発現と正の相関があった。</p> <p>これらの結果から、高位脛骨骨切り術は軟骨片産生を抑制し、マクロファージの極性を M1 から M2 優位とし、関節滑膜における炎症を改善させることにより、症状および滑膜の炎症を軽減することが示された。高位脛骨骨切り術による下肢アライメントの変化が、変形性膝関節症における関節内環境の生物学的改善をもたらす可能性が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

変形性膝関節症における下肢アライメント改善が、関節内環境変化に及ぼす影響についてはよく解明されていない。本研究では、内反型変形性膝関節症に対する高位脛骨骨切り術が、関節内生物学的環境に及ぼす影響について検討した。内反型変形性膝関節症に対して高位脛骨骨切り術を施行した 31 名を対象とし、高位脛骨骨切り術時、術後約 1 年の抜釘時において滑膜、関節液を採取するとともに、臨床スコアを評価した。術前と比較して術後 1 年には、滑膜のマイクロアレイで炎症関連 pathway の抑制がみられ、炎症性サイトカイン遺伝子発現は低下した。遺伝子発現、免疫組織染色において、滑膜のマクロファージは炎症型 M1 から抗炎症型 M2 優位に変化した。また、1 年後には術前に比べて関節液中の軟骨片が減少することが示された。細胞実験により、軟骨片刺激でヒト末梢血由来プライマリーマクロファージは M1 への極性化、炎症性サイトカイン遺伝子発現の亢進を示したが、ヒト滑膜線維芽細胞では炎症性サイトカイン発現は変わらなかった。術後 1 年での臨床スコアは、M2 関連遺伝子と正の相関を認めた。

以上より、高位脛骨骨切り術は軟骨片産生を抑制しマクロファージの表現型を M1 から M2 に変化させ、変形性膝関節症の症状および滑膜の炎症を軽減させることが示された。

以上の研究は、下肢アライメント改善が与える膝関節内環境変化の解明に貢献し、変形性膝関節症の病態解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 5 月 16 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降