

- ステム KOACAD を用いた縦断研究 - 第 26 回日本骨代謝学会. 2008. 10. 29-31 (大阪).
- 69) 阿久根徹、村木重之、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：変形性膝関節症の X 線学的重症度と膝症状および下肢機能との関連 - ROAD (Research on Osteoarthritis against Disabilit) プロジェクト -. 2008. 10. 29-31 (大阪).
- 70) 吉村典子、村木重之、岡敬之、中村耕三、川口浩、阿久根徹：変形性膝関節症および変形性脊椎症とメタボリック症候群との関連；ROAD (Research on Osteoarthritis against Disabilit) プロジェクト. 第 26 回日本骨代謝学会. 2008. 10. 29-31 (大阪).
- 71) 石山典幸、茂呂徹、三浦俊樹、大江隆史、伊藤祥三、森崎裕、大山但、吉河美都奈、金野智浩、中村耕三、川口浩、石原一彦：生体内解離性ポリマーハイドロゲルの癒着防止効果の組織学的・分子生物学的検討. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008. 2008. 11. 17-18. (東京)
- 72) 京本政之、茂呂徹、岩崎泰彦、宮路史明、金野智浩、川口浩、高取吉雄、中村耕三、石原一彦：リン脂質グラフトポリマーによる超潤滑性 Co-Cr-Mo 合金表面の創製. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008. 2008. 11. 17-18. (東京)
- 73) 伊藤英也、荻田達郎、高取吉雄、茂呂徹、齊藤貴志、中村耕三：セメントレス臼蓋コンポーネントによる人工股関節再置換術の長期成績. 第 35 回日本股関節学会. 2008. 12. 5-6. (大阪)
- 74) 高取吉雄、荻田達郎、茂呂徹、馬淵昭彦、伊藤英也、齊藤貴志：寛骨臼回転骨切り術後に回転寛骨臼が圧潰した症例の再検討. 第 35 回日本股関節学会. 2008. 12. 5-6. (大阪)
- 75) 高橋寛、赤坂嘉之、伊藤英也、茂呂徹、門野夕峰、河野博隆、荻田達郎、高取吉雄、中村耕三：非典型的な画像所見を示した滑膜骨軟骨腫症に対する人工股関節全置換術の経験. 第 49 回関東整形外科災害外科学会. 2009. 3. 20-21. (東京)
- 76) 石山典幸、茂呂徹、三浦俊樹、大江隆史、川口浩：生体内解離性ポリマーゲルの腱癒着防止効果に対する組織学的・分子生物学的検討. 第 52 回日本手の外科学会学術集会. 東京, 2009. 4. 16-17.
- 77) 川崎洋介、釘宮典孝、筑田博隆、中村耕三、鄭雄一、川口浩：cGKII は GSK3 $\beta$  をリン酸化することによって軟骨細胞の肥大分化を制御する (学会奨励賞受賞講演). 第 82 回日本整形外科学会学術総会, 福岡, 2009. 5. 14-17.
- 78) 岡敬之、阿久根徹、村木重之、吉村典子、中村耕三、川口浩：X 線画像における変形性膝関節症患者の外側関節裂隙狭小は膝痛増悪を予見する - Osteoarthritis Initiative (OAI) Database 解析 -. 第 82 回日本整形外科学会学術総会, 福岡, 2009. 5. 14-17.
- 79) 茂呂徹、高取吉雄、荻田達郎、伊藤英也、赤坂嘉之、齊藤貴志、中村耕三：前・初期股関節症に対する寛骨臼回転骨切り術の術後 30 年成績. 第 82 回日本整形外科学会学術総会, 福岡, 2009. 5. 14-17.

- 80) 阿久根徹、村木重之、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：変形性膝関節症の X 線学的重症度と膝症状および下肢機能との関連 - ROAD プロジェクト-. 第 82 回日本整形外科学会学術総会, 福岡, 2009. 5. 14-17.
- 81) 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：腰椎圧迫骨折や変形性関節症は、高齢者の QOL に対して脳梗塞や心疾患と同程度の強い影響がある - ROAD プロジェクト -. 第 82 回日本整形外科学会学術総会, 福岡, 2009. 5. 14-17.
- 82) 平田真, 釘宮典孝, 深井厚, 斎藤琢, 菅哲徳, 東川晶郎, 矢野文子, 池田敏之, 中村耕三, 鄭雄一, 川口浩: C/EBP $\beta$  は Runx2 と協調して MMP13 を転写誘導し、骨格成長や変形性関節症を制御する (優秀演題賞受賞). 第 27 回日本骨代謝学会. 大阪, 2009. 7. 23-25.
- 83) 緒方直史, 矢野文子, 鄭雄一, 中村耕三, 川口浩: Regulator of G protein signaling (RGS)-2 は G $\alpha$ <sub>q</sub>/PKC シグナルを抑制して副甲状腺ホルモン (PTH) の骨同化作用を増強する. 第 27 回日本骨代謝学会. 大阪, 2009. 7. 23-25.
- 84) 矢野文子, 鄭雄一, 池田敏之, 斎藤琢, 高戸毅, 中村耕三, 川口浩, 緒方直史:  $\beta$  カテニン は軟骨細胞の PTH/PTHrP 受容体の細胞内ドメインに直接結合して肥大分化を制御する. 第 27 回日本骨代謝学会. 大阪, 2009. 7. 23-25.
- 85) 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：腰椎圧迫骨折および変形性関節症の健康関連 QOL への影響 - the ROAD study -. 第 27 回日本骨代謝学会. 大阪, 2009. 7. 23-25.
- 86) 深井厚、河村直洋、斎藤琢、緒方直史、鄭雄一、中村耕三、川口浩：軟骨細胞の Akt1 はピロリン酸産生分子を抑制することによって生理的・病的な軟骨石灰化を促進する. 第 27 回日本骨代謝学会. 大阪, 2009. 7. 23-25.
- 87) 伊藤祥三, 斎藤琢, 牛田正宏, 池田敏之, 矢野文子, 緒方直史, 鄭雄一, 中村耕三, 川口浩: NF- $\kappa$ B ファミリーメンバー RelA は Sox9 の転写誘導因子として軟骨細胞分化および骨格成長に必須である. 第 27 回日本骨代謝学会. 大阪, 2009. 7. 23-25.
- 88) 岡敬之、阿久根徹、村木重之、中村耕三、川口浩、吉村典子：X 線学的変形性膝関節症の重症度定量化と自動診断に関する検討 - ROAD (Research on osteoarthritis against disability) プロジェクト. 第 27 回日本骨代謝学会. 大阪, 2009. 7. 23-25.
- 89) 阿久根徹、村木重之、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：腰痛と変形性膝関節症との関連および運動機能への影響：The ROAD (Research on osteoarthritis against disability) Study. 第 27 回日本骨代謝学会. 大阪, 2009. 7. 23-25.
- 90) 伊藤祥三, 斎藤琢, 牛田正宏, 池田敏之, 矢野文子, 緒方直史, 鄭雄一, 中村耕三, 川口浩: NF- $\kappa$ B ファミリーメンバー RelA は SOX9 の転写誘導因子として軟骨細胞分化および骨格成長に必須である. 第 24 回日本整形外科学会基礎学術

集会. 横浜, 2009. 11. 5-6.

- 91) 緒方直史, 鄭雄一, 中村耕三, 川口浩: Regulator of G protein signaling (RGS)-2 を介した  $G\alpha_q$  シグナルによる副甲状腺ホルモン (PTH) の骨同化作用の制御. 第24回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 2009. 11. 5-6.
- 92) 平田真, 釘宮典孝, 斎藤琢, 深井厚, 河村直洋, 小笠原徹, 川崎洋介, 池田敏之, 中村耕三, 鄭雄一, 川口浩: C/EBP $\beta$  / p57 シグナルは軟骨細胞の増殖から肥大分化への移行を促進して、骨格の成長および変形性関節症の発症を制御する. 第24回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 2009. 11. 5-6.
- 93) 岡敬之, 阿久根徹, 村木重之, 吉村典子, 中村耕三, 川口浩: 変形性膝関節症患者の疼痛増悪予測因子に関する X 線学的検討 - Osteoarthritis Initiative (OAI) データベース解析. 第24回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 2009. 11. 5-6.
- 94) 石山典幸, 茂呂徹, 三浦俊樹, 大江隆史, 伊藤祥三, 金野智浩, 古河美都奈, 大山但, 石原一彦, 中村耕三, 川口浩: 生体内解離性ハイドロゲルのウサギ指屈筋腱損傷モデルにおける組織癒着防止効果. 第24回日本整形外科学会基礎学術集会. 第24回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 2009. 11. 5-6.
- 95) 深井厚, 河村直洋, 斎藤琢, 緒方直史, 鄭雄一, 中村耕三, 川口浩: 軟骨細胞の Akt1 シグナルはピロリン酸産生分子を抑制することによって生理的・病的な軟骨石灰化を促進する. 第24回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 2009. 11. 5-6.
- 96) 星和人, 浅輪幸世, 高戸毅, 中川匠, 中村耕三, 川口浩: 脱分化に伴うヒト軟骨細胞の表面マーカー変化の解析と再生医療における細胞品質管理への応用. 第24回日本整形外科学会基礎学術集会. 横浜, 2009. 11. 5-6.
- 97) 石山典幸, 茂呂徹, 三浦俊樹, 大江隆史, 伊藤祥三, 金野智浩, 古河美都奈, 大山但, 中村耕三, 川口浩, 石原一彦: 生体内解離性ポリマーハイドロゲルの癒着防止効果に関する経時的検討. 第31回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 2009. 11. 16-17.
- 98) 京本政之, 茂呂徹, 高取吉雄, 石原一彦: ポリ芳香族ケトン表面からの自己開始光グラフト重合による生体親和性ポリマー層の構築. 第31回日本バイオマテリアル学会大会. 京都, 2009. 11. 16-17.
- 99) 伊藤英也, 荻田達郎, 高取吉雄, 茂呂徹, 角田俊治, 馬淵昭彦, 中村耕三: Metal-on-metal THA で hypersensitivity による広範な骨溶解を生じた1例. **第40回日本人工関節学会**. 沖縄, 2010. 2. 26-27.
- 100) 高取吉雄, 茂呂徹, 荻田達郎, 伊藤英也, 赤坂義之, 角田俊治, 馬淵昭彦: Q5LP カップと摺動面を傷つけないライナー固定法の開発. 第50回関東整形外科学会. 東京, 3. 19-20, 2010.

## ② 国際学会

- 1) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Miyaji F, Ishihara K:

- High density grafting of nano-polymer makes ultra-longevity for artificial joints. *The 2007 Society for Biomaterials Annual Meeting and Exposition*. Chicago, USA, 2007. 4. 18-21
- 2) Oka H, Yoshimura N, Muraki S, Mabuchi A, Nakamura K, Kawaguchi H: Full-automatic measurement of knee osteoarthritis parameters by novel computer-assisted system on standard radiographs. *1<sup>st</sup> Workshops on Imaging-Based Measures of Osteoarthritis*. Salzburg & Ainring, Germany, 2007. 7. 11-14
  - 3) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Nano-scale modification with 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer brings to ultra-longevity for orthopaedic bearing. *3<sup>rd</sup> UHMWPE International Meeting*. Madrid, Spain, 2007. 9. 14-15
  - 4) Higashikawa A, Saito T, Kamekura S, Ohba S, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H: Transcriptional regulation of type X collagen by Runx2: Molecular network underlying chondrocyte hypertrophy causing osteoarthritis. *29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research*. Honolulu, USA, 2007. 9. 16-19
  - 5) Shimizu S, Asou Y, Itoh S, Chung UI, Kawaguchi H, Shinomiya K, Muneta T: Intra-articular osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin prevents cartilage degeneration in a murine model of osteoarthritis. *29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research*. Honolulu, USA, 2007. 9. 16-19
  - 6) Muraki S, Yoshimura N, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Kawaguchi H, Nakamura K: Prevalence of radiographic osteoarthritis of knee and lumbar spine and its association with pain: The Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) study. *29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research*. Honolulu, USA, 2007. 9. 16-19
  - 7) Ishiyama N, Moro T, Miura T, Ohe T, Nakamura K, Kawaguchi H: Biodissociatable phospholipid polymer hydrogel prevents tendon adhesion without impairing healing. *62nd Annual Meeting of the American Society for Surgery of the Hand*. Seattle, USA, 2007. 9. 27-29
  - 8) Kawaguchi H: Cartilage differentiation and osteoarthritis. *19th Annual Meeting of the Korean Society for Molecular Cell Biology*. Seoul, Korea, 2007. 10. 18-19
  - 9) Kawaguchi H: Transcriptional regulation of cartilage

- degeneration from a mouse OA model. *2007 World Congress on Osteoarthritis*. Ft. Lauderdale, USA, 2007. 12. 6-9
- 10) Higashikawa A, Saito T, Kamekura S, Ohba S, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H: Transcriptional induction of type X collagen expression and hypertrophic differentiation of chondrocytes by Runx2 during osteoarthritis progression. *2007 World Congress on Osteoarthritis*. Ft. Lauderdale, USA, 2007. 12. 6-9
- 11) Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saiga A, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Risk factors for radiographic knee osteoarthritis and lumbar spondylosis: the ROAD study. *2007 World Congress on Osteoarthritis*. Ft. Lauderdale, USA, 2007. 12. 6-9
- 12) Oka H, Yoshimura N, Muraki S, Mabuchi A, Nakamura K, Kawaguchi H: Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on standard radiographs parameters by a novel computer-assisted system. *2007 World Congress on Osteoarthritis*. Ft. Lauderdale, USA, 2007. 12. 6-9
- 13) Ishiyama N, Moro T, Miura T, Ohe T, Ito S, Konno T, Yoshikawa M, Ohyama T, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible Anti-adhesion Effect of Biodissociated Phospholipid Polymer Hydrogel. *54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Francisco, USA, 2008. 3. 2-5
- 14) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Miyaji F, Yamawaki N, Ishihara K: Advanced wear resistance of MPC grafted surface with various phosphate density on cross-linked polyethylene. *54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Francisco, USA, 2008. 3. 2-5
- 15) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Kyomoto M, Yamamoto M, Karita T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H: Advanced wear resistance of artificial hip joints by nano-scaled grafting with biocompatible phospholipid polymers. *54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. San Francisco, USA, 2008. 3. 2-5
- 16) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Konno T, Kyomoto M, Yamamoto M, Karita T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H: Grafting of biocompatible polymer on the liner surface for extending longevity of artificial hip joints. *8<sup>th</sup> World Biomaterials Congress (WBC) 2008*. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 17) Kyomoto M, Moro T, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Nanometer-scale high lubricious surface modification

- extends the durability of artificial joint. 8<sup>th</sup> World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 18) Ishiyama N, Moro T, Miura T, Ohe T, Ito S, Konno T, Yoshikawa M, Ohyama T, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: Investigation of biodissociated phospholipid polymer hydrogel that prevents tissue adhesion without impairing healing. 8<sup>th</sup> World Biomaterials Congress (WBC) 2008. 5. 28-6. 1 (Amsterdam, The Netherlands)
- 19) Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible phospholipid polymer grafting on liner surface of artificial hip joints enhances the wear resistance independently of liner cross-linking of femoral head material. 2008 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2008. 9.18-21 (Rome, Italy).
- 20) Akune T, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of radiographic severity of knee osteoarthritis with symptomatic parameters: The ROAD study. 2008 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2008. 9.18-21 (Rome, Italy).
- 21) Oka H, Akune T, Muraki S, Nakamura K, Yoshimura N, Kawaguchi H: Lateral joint space narrowing on radiographs predicts pain progression in knee osteoarthritis patients: Application of fully automatic KOACAD system to OAI public data. 2008 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2008. 9.18-21 (Rome, Italy).
- 22) Morita M, Yamada H, Yoshimura N, Date H, Oka H, Muraki S, Akune T, Ichinose H, Kawaguchi H, Nakamura K: Evaluation of the usefulness of biomarkers in knee osteoarthritis or lumbar spondylosis in mass cohort study of Japan. 2008 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2008. 9.18-21 (Rome, Italy).
- 23) Kawaguchi H: Transcriptional regulation of osteoarthritis progression (Symposium: Update on Osteoarthritis: from Bench to Bedside -APLAR-OARSI Co-Sponsored Symposium). The 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2008). 2008. 9.23-27 (Yokohama, Japan).
- 24) Akune T, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of radiographic severity of knee osteoarthritis with symptomatic parameters: The ROAD study. The 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2008). 2008. 9.23-27 (Yokohama, Japan).
- 25) Oka H, Akune T, Muraki S, Nakamura K, Yoshimura N,

- Kawaguchi H: Lateral joint space narrowing on radiographs predicts pain progression in knee osteoarthritis patients: Application of fully automatic KOACAD system to OAI public data. The 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2008). 2008. 9. 23-27 (Yokohama, Japan).
- 26) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Kyomoto M, Karita T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H: The effect of biocompatible polymer grafting onto polyethylene liner surface: Improvement of lubricity regardless of the characteristics of bearing materials. The 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2009. 2. 22-25 (Las Vegas, USA)
- 27) Ishiyama N, Moro T, Miura T, Ohe T, Ito S, Konno T, Yoshikawa M, Ohyama T, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H: Anti-adhesion effect without impairing healing of biocompatible phospholipid polymer hydrogel. The 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2009. 2. 22-25 (Las Vegas, USA)
- 28) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Brush-like structure only gives high durability to cross-linked polyethylene among various surface-modified layers with MPC polymer. The 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2009. 2. 22-25 (Las Vegas, USA)
- 29) Higashikawa A, Saito T, Kamekura S, Ikeda T, Kan A, Moro T, Ohba S, Ogata N, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H: Transcriptional Regulation of Type X Collagen Expression and Hypertrophic Differentiation of Chondrocytes by Runx2 during Osteoarthritis Progression. The 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). 2009. 2. 22-25 (Las Vegas, USA)
- 30) Kawaguchi H, Chikuda H, Kawasaki Y, Hofmann F: Cyclic GMP-dependent protein kinase II promotes chondrocyte hypertrophy and skeletal growth. 4th International Conference on cGMP. Rosensburg, Germany, 2009. 6. 19-21.
- 31) Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, Ishihara K, Karita T, Ito H, Nakamura K, Kawaguchi H: Biocompatible Poly(MPC) Grafting on the Liner Surface of Artificial Hip Joints Enhances the Wear Resistance Independently of Femoral Head Material. 22nd Annual conference of the European Society for Biomaterials (ESB). Lausanne, Switzerland, 2009. 9. 7-11.
- 32) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Yamawaki N, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Cross-linked brush-like structure of surface-modified

- layers gives high durability to joint replacement. 22nd Annual conference of the European Society for Biomaterials (ESB). Lausanne, Switzerland, 2009. 9. 7-11.
- 33) Itoh S, Saito T, Ushita M, Ikeda T, Yano F, Ogata N, Chung UI, Nakamura K, and Kawaguchi H: NF-kappa B family member RelA/p65, a transcription factor of Sox9, is essential for chondrogenic differentiation and skeletal growth (Young Investigator Award). 2009 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). Montral, Canada, 2009. 9. 10-13.
- 34) Hirata M, Kugimiya F, Fukai A, Saito T, Kan A, Higashikawa A, Yano F, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Distinct transcriptional control of chondrocyte hypertrophy and cartilage degeneration by C/EBP-beta and Runx2 during endochondral ossification. 2009 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). Montral, Canada, 2009. 9. 10-13.
- 35) Fukai A, Kawamura N, Saito T, Ikeda T, Ogata N, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Akt1 in chondrocytes controls cartilage calcification during osteophyte foration in osteoarthritis. 2009 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). Montral, Canada, 2009. 9. 10-13.
- 36) Oka H, Akune T, Muraki S, Nakamura K, Kawaguchi H, and Yoshimura N: Automated quantification and diagnosis of the knee on plain radiographs: The ROAD study. 2009 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). Montral, Canada, 2009. 9. 10-13.
- 37) Yano F, Ikeda T, Saito T, Ogata N, Hojo H, Kimura A, Takeda S, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H, and Chung UI: A novel thienoindazole-derivative small compound induces chondrogenic differentiation without promoting hypertrophy through Runx1 (Young Investigator Award). 31th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Denver, Colorado, USA, 2009. 9. 11-15.
- 38) Saito T, Fukai A, Ikeda T, Yano F, Hirata M, Kan A, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Comprehensive control of endochondral ossification by HIF-2 $\alpha$  during skeletal growth and osteoarthritis progression. 31th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Denver, Colorado, USA, 2009. 9. 11-15.
- 39) Hikata T, Saito T, Takaishi H, Akiyama H, Nakamura T, Yamaguchi A, Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y, and Kawaguchi H: Notch/RBPJk/Hes1 signaling controls terminal differentiation of chondrocytes



- during endochondral ossification. 31th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Denver, Colorado, USA, 2009. 9.11-15.
- 40) Ogata N, Yano F, Chikazu D, Chung UI, Nakamura K, Kawaguchi H: Regulator of G protein signaling (RGS)-2 enhances bone anabolic action of PTH through inhibition of  $G\alpha_q$ /PKC pathway in osteoblasts. 31th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Denver, Colorado, USA, 2009. 9.11-15.
- 41) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, and Akune T: Association of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis with mild cognitive impairment: The ROAD (Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability) study. 31th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Denver, Colorado, USA, 2009. 9.11-15.
- 42) Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Health-related quality of life in subjects with vertebral fracture, knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and other chronic diseases as well as low back pain and knee pain in a population-based cohort study in Japan: The ROAD study. 31th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Denver, Colorado, USA, 2009. 9.11-15.
- 43) Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: High-density brush-like structure mimicking cartilage gives high durability to cross-linked polyethylene. 4th UHMWPE International Meeting. Torino, Italy, 2009. 9. 16-18.
- 44) Kyomoto M, Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Ishihara K: Self-initiated surface graft polymerization of poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on PEEK and carbon fiber reinforced PEEK for orthopaedic and spinal applications. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). New Orleans, USA, 2010. 3. 6-9.
- 45) Kyomoto M, Moro T, Saiga K, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Biocompatible polymer layer on Co-Cr-Mo surface for hemi-arthroplasty prevents degeneration of cartilage. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). New Orleans, USA, 2010. 3. 6-9.
- 46) Ishiyama N, Moro T, Ohe T, Miura T, Ishihara K, Konno T: Biocompatible MPC polymer hydrogel prevents tendon

adhesion without impairing the healing. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). New Orleans, USA, 2010. 3. 6-9.

47) Fukai A, Kawamura N, Saito T, Oshima Y, Ikeda T, Yano F, Ogata N, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H: Akt1 in chondrocytes controls cartilage calcification during skeletal growth and osteophyte formation in osteoarthritis. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). New Orleans, USA, 2010. 3. 6-9.

48) Kawaguchi H, Matsushita T, Oka H, Jingushi S, Izumi T, Fukunaga M, Sato K, Nakamura K: A Randomized, Double-blind, placebo-controlled trial of local application of recombinant human fibroblast growth factor-2 for tibial shaft fractures. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (ORS). New Orleans, USA, 2010. 3. 6-9.

### ③ シンポジウム

- 1) 茂呂徹、川口浩、石原一彦、金野智浩、京本政之、山脇昇、橋本雅美、荻田達郎、伊藤英也、齋藤貴志、中村耕三、高取吉雄：MPC ポリマーの表面処理による低摩耗型人工関節。日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008。2008. 11. 17-18. (東京)
- 2) 川口浩：変形性関節症の診断と治療：最近の進歩（カトレア教育研

修講演：Arthritis 診断と治療 最新のトピックス）。第 81 回日本リウマチ学会総会・学術集会。東京，2009. 4. 23-26.

- 3) 川口浩、阿久根徹、岡敬之、村木重之、中村耕三、吉村典子：変形性関節症の疫学研究の現状と問題点：ROAD プロジェクト（シンポジウム：OA の病態と診断）。第 81 回日本リウマチ学会総会・学術集会。東京，2009. 4. 23-26.
- 4) 茂呂徹、高取吉雄、石原一彦、山脇昇、京本政之、川口浩：ミニシンポジウム「骨のバイオマテリアルと医工連携」MPC ポリマーのナノ表面修飾による新しい人工股関節の開発。第 27 回日本骨代謝学会学術集会。大阪，7. 23-25, 2009.
- 5) 川口浩：変形性関節症の治療標的分子へのアプローチ。第 82 回日本生化学（シンポジウム「運動器形成・再生のための分子基盤」）。神戸，2009. 10. 21-24.

### H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 特願2007-303389 組織癒着および関節拘縮防止材 2007年11月22日出願
- 2) 国際特許PCT/JP2008/71168 組織癒着防止材および関節拘縮防止材 2008年11月14日出願

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

屈筋腱損傷モデルを用いた組織癒着防止効果の検討

研究分担者 川口 浩（東京大学医学部附属病院 准教授）  
茂呂 徹（東京大学大学院医学系研究科 特任准教授）  
三浦俊樹（東京大学医学部附属病院 助教）  
金野智浩（東京大学大学院工学系研究科 特任准教授）

研究要旨：本研究の目的は、生体適合性と操作性に優れた 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーゲルを外傷・手術後の組織癒着防止材として臨床応用するための基礎的検討を完成させることである。

MPC ポリマーゲルの組織癒着防止効果を検討するため、まずラットアキレス腱損傷モデルを確立し、このモデルにおいて、MPC ポリマーゲルが腱組織の修復を阻害することなく、周囲組織と腱との癒着を有意に抑制するための至適作成条件の絞り込みを行った。また、ウサギ趾腱損傷モデルを確立し、このモデルに、MPC ポリマーゲル (PMBV:PVA[%]=5.0:2.5) を用い、癒着率・癒着グレード・趾屈曲仕事量による組織癒着の評価と炎症グレード・腱最大破断張力による組織修復への影響の評価を経時的・定量的に行った。この結果、MPC ポリマーゲルで腱縫合部を被覆した群では、被覆しない対照群と比較し、特に術後3週において、腱を周囲組織から遊離するために要する切離範囲が小さく、また、組織標本における癒着グレードおよび生体力学試験における趾屈曲仕事量も低値であり、癒着が有意に抑制されていた。一方、組織標本における炎症グレードは MPC ポリマーゲルで被覆した群と対照群との間で有意な差がなく、また、生体力学試験における腱最大破断張力は観察期間を通して術後3週までは両群間で有意な差はみられず、6週では MPC 群でむしろ有意に増強し、ゲルによる修復の阻害はみられなかった。さらに、組織標本において術後3週まではゲルが残存し6週では消失することも観察できた。

以上の結果は、MPC ポリマーゲルが創傷治癒過程の最初の3週間術野にとどまり、治癒を妨げることなく癒着を防止すること、ゲルが解離した後も新たな癒着が形成されることなく、損傷部の治癒もはかれることを示し、この新しいマテリアルを組織癒着防止材として臨床応用するための研究開発を今後さらに推進しうるものであった。

A. 研究目的

長寿と生活の質 (QOL) の維持・改善の両立は、支援や介護を要する高齢者が急激に増加してきているわが国において、希求の問題である。QOL

を極めて低下させる自立喪失へ高齢者が陥る過程は次のように二分される。一つは、変形性関節症等の慢性疼痛による廃用症候群として徐々に自立喪失に陥る例、もう一つは骨折等の

外傷や手術、その後の関節拘縮・組織癒着により急激に自立喪失に陥る例である。この問題解決のため、我々は新規治療法として、優れた生体適合性と潤滑特性を発揮する高分子材料である 2-methacryloyloxyethyl

phosphorylcholine (MPC) ポリマーを用いた生体内解離性ハイドロゲル

(MPC ポリマーゲル) を創出した。

本研究の目的は、この新規のマテリアルを外傷や手術後の組織癒着の防止材として臨床応用するために必要な基礎的検討を完成させることである。

組織癒着は組織の可動性（例えば、腱であれば滑走運動、筋であれば収縮運動、腸管であれば蠕動運動）を損ない、ときに関節拘縮等の著しい機能障害を惹起する。しかも、組織癒着は一度発生すると外科的処置を用いなければ、通常は解消困難である。このため、これまでに様々な組織癒着防止材の研究が行われてきた。これらは合成高分子材料と生体吸収性材料に大別できるが、液性因子の透過性がないため損傷部の修復に悪影響を及ぼす、生体親和性が低く異物反応を惹起する、解離速度の制御ができない等の理由で、運動器疾患に使用できる有効な組織癒着防止材はこれまでに国内外で実用化されていない。そこで我々は、分担研究者の石原らが開発した MPC ポリマーゲルを新規組織癒着防止材に応用することを創案した。この MPC ポリマーゲルは、MPC・ブチルメタクリレート・ビニルフェニルボロン酸の共重合体 (PMBV) 溶液 (A 液) とポリビニルアルコール (PVA) 溶液 (B 液) を混合して形成するものである。MPC ポリマーは生体細胞膜類似構造を有するため生体親和性も高く、様々な医療材料に臨床応用されている。また、今回の MPC ポリマーゲルは、ナ

ノメーター単位の小孔を持つ蜂巢状の三次元微細構造を有するため、組織の修復に必要な液性因子の透過が期待できる一方、表面へのタンパク吸着や細胞接着を抑制するため癒着防止効果も期待できる。さらに、分担研究者の研究において、このゲルが生体内で A 液と B 液の 2 剤に解離し、その速度が制御可能であることが明らかとなっている。生体内解離性も有するものである。

本研究の目的は、MPC ポリマーゲルの *in vivo* での組織癒着防止効果を評価することである。このゲルが「損傷組織の修復を妨げずに、周囲組織との癒着を防止する」ことを明らかにするため、ウサギ屈筋腱損傷モデルを用いて、肉眼所見、組織所見および生体力学所見にて経時的に評価し、検討を行った。

## B. 研究方法

### 1) ラットアキレス腱損傷モデルの確立

- a) 麻酔・体位：腹腔内麻酔後、ラットを腹臥位とした。
- b) 坐骨神経の切断：術後にアキレス腱を自動運動して腱縫合部が再断裂しないようにするため、手術用顕微鏡下に右後肢の大腿近位の皮膚切開を行ない、坐骨神経を同定後、切断した。創内を生理食塩水で洗浄後、手術創を縫合して閉創した (図 1)。



図 1. 坐骨神経の切断・手術創の縫合

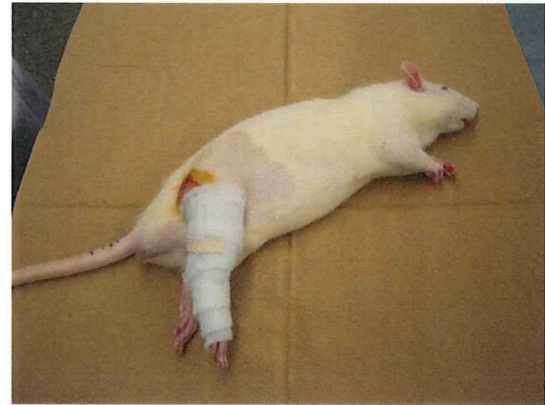


図 2. ラット右下肢のギプス固定

- c) 足底筋腱の切断：アキレス腱に張力がかからないように、アキレス腱直上を皮膚切開後、足底筋腱を同定し、切断した。
- d) アキレス腱の切断・縫合：アキレス腱を剪刀にて踵骨付着部より約 10 mm 近位で切断した。非吸収性の 6-0 ポリエステル糸を用いて modified Kessler 法にて腱をコア縫合した後に、非吸収性の 8-0 ナイロン糸を使用して周囲縫合を追加した。
- e) 閉創：創内を生理食塩水にて洗浄後、6-0 ナイロン糸にて皮膚を縫合し、閉創した。
- f) ギプス固定・覚醒：術後に右足関節を伸展してアキレス腱縫合部が再断裂することがないように、右下肢をギプス固定した上で麻酔からの覚醒を待ち、以後はケージ内で自由に運動させた（図 2）。

- g) 腱癒着と修復の評価：腱の連続性が回復する術後 3 週で、術後の腱組織の癒着および修復の状態を以下の 2)、3) で評価することとした。

2) ラットアキレス腱損傷モデルにおける MPC ポリマーゲルの組織癒着防止効果についての検討

MPC ポリマーゲルを構成する PMBV ポリマーの溶液濃度の条件をかえ、組織癒着防止効果を検討した。PMBV と PVA の 3 種類の組合せを用いた（表 1）。

No.	PMBV (%)	PVA (%)
1	2.5	2.5
2	5.0	2.5
3	5.0	5.0

表 1 実験に用いた溶液濃度の組み合わせ

上記 1) の術後 3 週の時点で、手術創を再切開し、まず創内を肉眼的に評価した。次に、癒着の程度を評価するため、アキレス腱周囲を全周性に鉗子先で鈍的に剥離した後、残存した癒着線維を剪刀で切離し、この回数を癒着の程度を表す指標として測定した（図 3）。





図3. 術後アキレス腱の鈍的剥離

3) ラットアキレス腱損傷モデルにおける MPC ポリマーゲルの組織修復への影響についての検討

2)でアキレス腱を周囲組織から切離後に、全長にわたって採取した。図4に示すレオメーターシステムを用い、縫合部より近位・遠位それぞれ5 mmの部位をエアチャックで把持し、遠位方向へ10 mm/minの速度で腱が破断するまで牽引した(図5)。



図4. レオメーターシステム

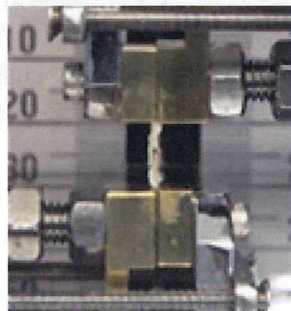


図5. レオメーターでの腱破断張力の測定

この際の最大破断張力を組織修復の指標として測定し、統計学的に検討した。

4) 鶏趾屈筋腱損傷モデルの確立

- a) 麻酔・体位：鶏を筋肉内麻酔後に腹臥位とし、左脚近位に空気止血帯を巻いて止血した。
- b) 屈筋腱鞘の切除：手術用顕微鏡下に左足第3趾の趾屈筋腱直上を皮膚切開後、腱鞘を切除した(図6)。

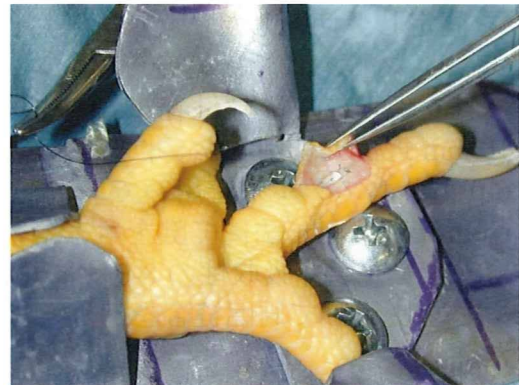


図6. 鶏左第3趾の屈筋腱鞘切除

- c) 趾屈筋腱の損傷・縫合：ヒトの指において腱癒着が問題となりやすいZone IIに相当する部位において、趾屈筋腱を剪刀にて切断した。癒着評価用には深趾屈筋腱の半切断のみ行ない、修復評価用には全切断した。非吸収性の6-0 ポリエステル糸を用いて modified Kessler 法にて深趾屈筋腱をコア縫合し、非吸収性の8-0 ナイロン糸を使用して周囲縫合を追加した。
- d) 閉創：創内を生理食塩水にて洗浄後、6-0 ナイロン糸にて皮膚縫合し、閉創した。
- f) ギプス固定・覚醒：閉創後、左脚をギプス固定した上で麻酔からの

覚醒を待ち、以後はケージ内で自由に運動させた（図7）。



図7. 鶏左足部のギプス固定

- g) 腱癒着と修復の観察：腱の連続性が回復する術後3週で、術後の腱組織の癒着および修復の状態を肉眼的に評価した。
- h) 腱癒着と修復の評価：腱の連続性が回復する術後3週で、術後の腱組織の癒着および修復の状態を以下の i)、j)、k) で評価した。
- i) 屈曲仕事量測定による検討：レオメーターを用いて、趾屈曲仕事量を測定した。屈曲仕事量は、屈筋腱を近位方向へ牽引して関節を屈曲させる際にかかる負荷（力）と腱の滑走距離（長さ）の積で求められる仕事量である。したがって、この仕事量が大きいほど、屈筋腱の癒着が強いと考えられた。
- j) 腱破断張力測定の見直し：趾屈筋腱を周囲組織から切離後に、全長にわたって採取し、レオメーターシステム（図4）において縫合部より近位・遠位それぞれ5 mmの部位をエアチャックで把持し、遠位方向へ10 mm/minの速度で腱が破断するまで牽引した。この際の最大破断張力を組織修復の指標として測定した。
- k) 組織標本の検討：縫合部を含めて

採取した腱を Hematoxylin および Eosin (H-E) にて染色し、縫合部の組織連続性を評価した。

#### 5) ウサギ趾腱損傷モデルの確立

- a) 麻酔・前処置・体位：麻酔薬として塩酸ケタミン（50 mg/ml）とキシラジン（20 mg/ml）を2:1にて混合した薬物を準備し、これを筋注（1 ml/kg）することで麻酔を行った。右後肢をバリカンで剃毛し、抗生剤のエンフロキサシン（5 mg/kg）を皮下注したうえで大腿部に巻いた空気止血帯に送気して止血した（図8）。さらに右後肢を0.5%ヒビテン水溶液にて消毒後、ウサギを腹臥位として手術野以外を滅菌布にて被覆した。



図8. ウサギ右後肢の剃毛・止血

- b) 屈筋腱鞘の切除：手術用顕微鏡下に右足第2趾および第4趾の趾屈筋腱直上を皮膚切開後、腱鞘を切除した（図9）。



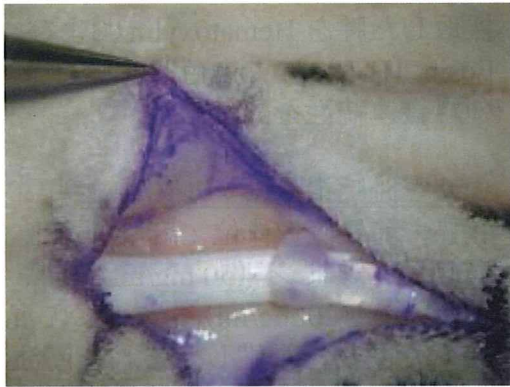


図 9. 第 2 趾の屈筋腱鞘切除



図 11. 深趾屈筋腱の縫合

- c) 趾屈筋腱の損傷・縫合：ヒトの指において腱癒着が問題となりやすい Zone II に相当する部位において、趾屈筋腱を剪刀にて切断した（図 10）。

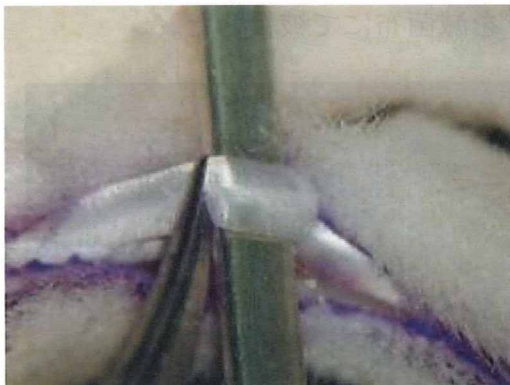


図 10. 趾屈筋腱の切断

癒着評価用（第 4 趾）は深趾屈筋腱の半切断のみ行ない、修復評価用（第 2 趾）は全切断した。非吸収性の 6-0 ポリエステル糸を用いて Kessler 法にて深趾屈筋腱をコア縫合し、非吸収性の 8-0 ナイロン糸を使用して周囲縫合を追加した（図 11）。

- d) 閉創：創内を生理食塩水にて洗浄後、6-0 ナイロン糸にて皮膚縫合し、閉創した。  
f) ギプス固定・覚醒：閉創後、右脚をギプス固定（図 12）した上で麻酔からの覚醒を待ち、以後はケージ内で自由に運動させた。

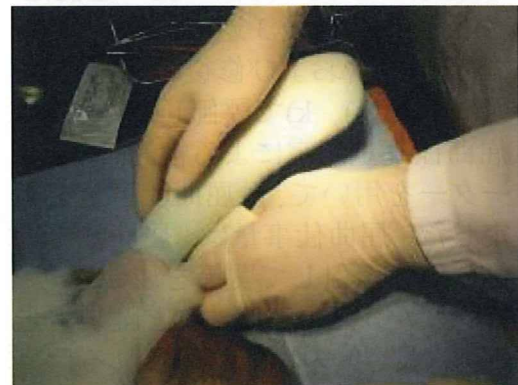


図 12. ウサギ右後肢のギプス固定

- g) 腱癒着と修復の評価：腱の連続性が回復する術後 3 週で、術後の腱組織の癒着および修復の状態を以下の 6)、7) で評価することとした。
- 6) ウサギ趾腱損傷モデルにおける MPC ポリマーゲルの組織癒着防止効果についての検討  
MPC ポリマーゲルを構成する PMBV ポリマーと PVA ポリマーの溶液濃度を PMBV:PVA[%]=5.0:2.5 として、組織癒着防止効果を検討し



た。

腱縫合後に、MPC 群では MPC ポリマーゲルを創内に 100  $\mu$ l 滴下し、腱縫合部周囲を含む腱全体をゲルで被覆し、対照群では生理食塩水 100  $\mu$ l を創内に滴下した。

第 4 趾の手術創を再切開し、まず創内を肉眼的に評価した。次に、癒着の程度を評価するため、腱周囲を全周性に鉗子先で鈍的に剥離した後、残存した線維性癒着組織を剪刀で切離 (図 13) し、この回数を癒着の程度を表す指標として測定した。



図 13. 線維性癒着の切離

また、組織標本は縫合部を含めて採取した腱を Hematoxylin および Eosin (H-E) にて染色し、7 段階に分類する癒着グレード (癒着が最も弱い場合が 0、最も強い場合が 6) を評価した。

さらに、生体力学的に評価するため、レオメーターシステム (図 14) を用いて、趾屈曲仕事を測定した。



図 14. レオメーターシステム

屈曲仕事量は、屈筋腱を近位方向へ 20 mm/min の速度牽引して関節を屈曲させる際にかかる負荷 (力) と腱の滑走距離 (長さ) の積で求めた。したがって、この仕事量が大きいほど屈筋腱の癒着が強いと考えられ、組織癒着の指標として統計学的に検討した。

#### 7) ウサギ趾腱損傷モデルにおける MPC ポリマーゲルの組織修復への影響についての検討

第 2 趾の深趾屈筋腱を周囲組織から切離後に、腱縫合部より遠位に 15 mm 長、近位に 20 mm 長の範囲で採取し、レオメーターシステムを用いて縫合部より近位・遠位それぞれ 5 mm の部位をエアチャックで把持し、遠位方向へ 35 mm/min の速度で腱が破断するまで牽引し、腱破断張力を測定した。この際の最大破断張力を組織修復の指標として測定し、統計学的に検討した。

#### 8) ウサギ趾腱損傷モデルにおける MPC ポリマーゲルの組織癒着防止効果の経時的検討

- a) 麻酔・前処置・体位：麻酔薬として塩酸ケタミン (50 mg/ml) とキシラジン (20 mg/ml) を 2:1 にて混合した薬物を準備し、これを筋注 (1

ml/kg) することで麻酔を行った。右後肢をバリカンで剃毛し、抗生剤のエンフロキサシン (5 mg/kg) を皮下注したうえで大腿部に巻いた空気止血帯に送気して止血した。右後肢を 0.5% ヒビテン水溶液にて消毒後、ウサギを腹臥位として手術野以外を滅菌布にて被覆した。

- b) 屈筋腱鞘の切除：手術用顕微鏡下に右後足第 2 および 4 趾の趾屈筋腱直上を皮膚切開後、腱鞘を切除した。
- c) 趾屈筋腱の損傷・縫合：ヒトの指において腱癒着が問題となりやすい Zone II に相当する部位において、剪刀にて深趾屈筋 (FDP) 腱を切断した。非吸収性の 6-0 ポリエステル糸を用いて Kessler 法にて FDP 腱をコア縫合し、非吸収性の 8-0 ナイロン糸を使用して周囲縫合を追加した。
- d) MPC ポリマーゲルの局所投与：ウサギを無作為に 2 群に分類し、創内を生理食塩水にて洗浄後、5.0% PMBV 水溶液および 2.5% PVA 水溶液から生成される MPC ポリマーゲルまたは対照となる蒸留水の術野への局所投与 (100  $\mu$ L) を行なった (図 15)。



図 15. MPC ポリマーゲルの局所投与

- e) 閉創：創内を生理食塩水にて洗浄

後、6-0 ナイロン糸にて皮膚縫合し、閉創した。

- f) ギプス固定・覚醒：閉創後、左後肢をギプス固定した上で麻酔からの覚醒を待ち、以後はケージ内で自由に運動させた。
- g) 腱癒着の評価：術後 1、3、6 週で、術後の腱組織の癒着状態を以下の i)-iii)の方法で評価することとした。
- i) 肉眼的評価：腱周囲の膜性癒着組織を鉗子先で鈍的に剥離した後、線維性 (帯状も含む) 癒着組織のみ残存させた。癒着形成の程度を腱の背側に血管テープを通過させることの難易度で定性的に評価した。さらに、腱の全周を 40 区画に等分した際に、腱の遊離に鋭的切離が必要になる区画が全 40 区画に占める割合 (%) を癒着率として定量的に評価した。癒着率は、癒着形成の程度が強いほど、高値を示し、実験群および術後期間に関して盲検化された 1 名の観察者が評価した。

ii) 組織学的評価：ウサギの第 2 趾を 4% パラホルムアルデヒドにて固定し、パラフィンに包埋後、4- $\mu$ m 厚に薄切して、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を施した (各群 n=5)。腱周囲の癒着の所見を重症度に従って分類するため、癒着グレードを使用した。癒着グレードでは、観察された癒着の所見に対し、量的ポイント (0: 癒着なし、1: 幾つかの短い線維、2: 多くの線維、3: 無数の線維) と質的ポイント (0: 明確な癒着なし、1: 通常もしくは伸張した良好な線維性癒着、2: 不整もしくは混在、短縮した線維性癒着、3: 肥厚した帯状癒着) を設定し、これらを合算して癒着の重症度を評価した。これ



は、癒着形成の程度が強いほど、合計ポイントが高値を示し、実験群および術後期間に関して盲検化された1名の観察者が評価した。

iii) 生体力学的評価：趾屈曲仕事をレオメーターシステムにて測定した。趾屈曲仕事量は、腱が滑走する際に腱鞘内で受ける抵抗を克服するため必要となる仕事量を表し、癒着が強いほど高値を示す。ウサギの第4趾（各群 n=10）を腱と腱鞘を温存したまま採取し、FDP腱の近位端を把持した上で、趾の末節部が基節部に対して120°の屈曲位となるまで20 mm/minの速度で牽引した（図16）。

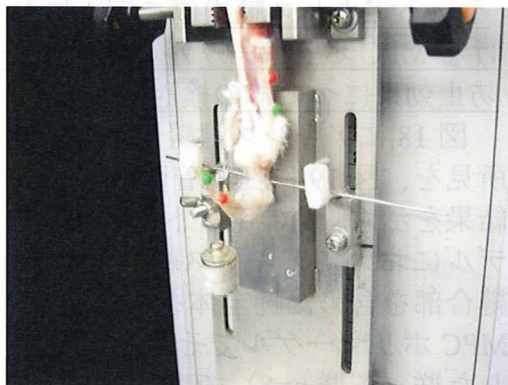


図16. 趾屈曲仕事量の測定

クランプに作用する力とクランプの滑走する距離を測定し、これらの測定値の積分にて趾屈曲仕事量を算出した。

9) ウサギ趾腱損傷モデルにおけるMPCポリマーゲルの組織修復への影響についての経時的検討

- a) 麻酔・前処置・体位：上記8)-a)と同様に行った。
- b) 屈筋腱鞘の切除：手術用顕微鏡下に右後足第2趾の趾屈筋腱直上を皮膚切開後、腱鞘を切除した。
- c) 趾屈筋腱の損傷・縫合：ヒトの指

において腱癒着が問題となりやすいZone IIに相当する部位において、剪刀にてFDP腱を切断した。非吸収性の6-0ポリエステル糸を用いてKessler法にてFDP腱をコア縫合し、非吸収性の8-0ナイロン糸を使用して周囲縫合を追加した。

- d) MPCポリマーゲルの局所投与：上記8)-d)と同様に行った。
- e) 閉創：上記8)-e)と同様に行った。
- f) ギプス固定・覚醒：上記8)-e)と同様に行った。
- g) 腱修復の評価：術後1、3、6週で、術後の腱組織の修復の状態を以下のi)-ii)の方法で評価することとした。

i) 組織学的評価：ウサギの第2趾を4%パラホルムアルデヒドにて固定し、パラフィンに包埋後、4- $\mu$ m厚に薄切して、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色を施した（各群 n=5）。腱周囲の炎症の所見を重症度に従って分類するため、炎症グレードを使用した。炎症グレードは、観察された炎症性変化に対し、5段階のポイント（0：炎症なし、1：腱鞘内への白血球の浸潤、2：滑膜および腱上膜への白血球の浸潤、3：腱内膜への白血球の浸潤、4：腱および腱鞘を越えた白血球の慢性浸潤）を設定し、炎症の重症度を評価した。これは、炎症反応の程度が強いほど、高値を示し、実験群および術後期間に関して盲検化された1名の観察者が評価した。

ii) 生体力学的評価；腱最大破断張力をレオメーターシステムにて測定した。腱最大破断張力は、腱が牽引されて破断する際に必要となる張力の最大値であり、腱の治癒状態が良好であるほど高値を示

す。この腱最大破断張力を測定するため、ウサギの第2趾のFDP腱（各群 n=7）を採取し、腱の近位端と遠位端を縫合部よりそれぞれ5 mm離れた部位で把持した。腱を600 mm/minの速度で破断するまで牽引し、その際の最大張力を測定した。

（倫理面への配慮）

すべての動物実験は「動物の保護及び管理に関する法律」、「実験動物の飼育及び保管等に関する基準総理府告示」、「東京大学医学部動物実験指針」に従って、東京大学医学部倫理委員会の承諾の下で行った。

## C. 研究結果

### 1) ラットアキレス腱損傷モデルの確立

麻酔による術中・術後死例はなく、麻酔からの覚醒も安定していた。手術用顕微鏡を用いた慎重な操作により、出血のコントロールも良好であり、手術行程を妨げたり、生命の危険が心配されたりするような出血量はなかった。

肉眼での観察では、術後3週において、アキレス腱切断部の連続性は良好で、腱の再断裂・縫合部の離解や菲薄化・創部感染等は特にみられなかった。また、アキレス腱周囲の癒着は著明にみられ、鉗子による鈍的剥離のみでは腱を周囲組織から遊離させることは困難で、剪刀による鋭的切離を必要とした（図17）。



図17. 癒着したラットアキレス腱

以上より、このラットの腱損傷モデルは本研究において適当であると考えられたため、以後の実験でも使用することとした。

### 2) ラットアキレス腱損傷モデルにおけるMPCポリマーゲルの組織癒着防止効果についての検討

図18にアキレス腱縫合部の肉眼所見を、図19に腱癒着切離回数の結果を示す。1)のラットの腱損傷モデルにおいてアキレス腱を縫合後、縫合部を含めた腱全体を3種類のMPCポリマーゲルでそれぞれ被覆した群（各群 n=8）では、ゲルを使用しなかったコントロール群（n=8）と比較し、線維性癒着の切離回数が少なくてすみ、特に、PMBV:PVA[%]=5.0:2.5のゲルで有意（ $p<0.05$ ）に低値であった。