

論文の内容の要旨

1 目的

長期の宇宙滞在が可能となった今日、微小重力環境が運動器に及ぼす影響についての関心は高まりつつある。これまで微小重力が成人の筋・骨格系に対して筋萎縮や骨密度の低下を招来することなどが報告されてきたが、骨格系の成長に及ぼす影響は明らかにされていない。近未来においては未成年者の宇宙滞在も可能となり、微小重力が未成年者の筋、骨格系に与える影響は無視できない問題となることが危惧される。本研究の目的は、成長期ラットの尾部懸垂モデルを用いて、最長9週間の力学的減負荷が大腿骨の成長および大腿骨頭骨端軟骨の二次骨化に及ぼす影響を明らかにし、その機序を解明することである。

2 対象並びに方法

9週齢雄性F344/Nラット389匹を実験に使用した。無作為に尾部懸垂群 (TS群) と通常飼育群 (C群) の2群に分け、TS群は3、6、9週間の尾部懸垂を行い力学的減負荷が大腿骨の成長、大腿骨頭骨端軟骨の二次骨化に与える影響について以下の項目を検証した。対照はC群とした。

(1) 大腿骨の成長と形態に与える影響

大腿骨湿重量のほか、マイクロ CT を撮影し画像データより大腿骨長、大腿骨骨密度、大腿骨横径、大腿骨頭径および大腿骨頸部前捻角を計測した。

(2) 大腿骨頭骨端軟骨に与える影響

大腿骨頭骨端軟骨の二次骨化の出現率を検証し、さらに二次骨化の進展様式および組織学的検討を行った。尾部懸垂で発生するストレスが二次骨化の出現に影響を及ぼすかを確認する目的で、拘束ストレスによる二次骨化を検証した。

(3) 内軟骨性骨化を促進させる機序

内軟骨性骨化に必須である血管侵入に着目し、代表的な血管新生促進因子である vascular endothelial growth factor (VEGF)、血管新生抑制因子である Chondromodulin-I (ChM-I) のタンパク発現について、尾部懸垂による変化を検証した。

3 成績

(1) 大腿骨の成長と形態に与える影響

TS群はC群に比し大腿骨湿重量、大腿骨長、大腿骨骨密度、大腿骨横径、大腿骨頭径は低値を示し、大腿骨頸部前捻角は経時的に増大した。

(2) 大腿骨頭骨端軟骨に与える影響

TS群はC群に比し大腿骨頭骨端軟骨の二次骨化の出現率は増加した (9週でC群 16.6%、TS群 83.3%)。二次骨化は大腿骨頭骨端軟骨の外側部に発生し徐々に内側へ進展した。骨頭外側部表層においてサフラニン0の染色性 (ムコ多糖含量) 低下とⅡ型コラーゲンの染色性低下を認めた。また拘束ストレスは大腿骨頭骨端軟骨の二次骨化の促進に影響を及ぼさなかった。

(3) 内軟骨性骨化を促進させる機序

尾部懸垂により VEGF タンパクの発現増加は認めず、ChM-I タンパクの発現は減少した。力学的

減負荷における骨端軟骨の二次骨化の促進に VEGF の関与は少なく、ChM-I の減少が要因であることが示唆された。

4 考 察

成長期ラットの尾部懸垂モデルを用いた力学的減負荷は、大腿骨の成長速度の遅延、骨端軟骨の二次骨化の促進を生じ、大腿骨の骨成長に重大な影響を与えた。また内軟骨性骨化に必須と考えられている血管侵入に着目し、力学的減負荷による血管新生の促進には VEGF の関与は少なく、ChM-I の発現低下、すなわち血管新生抑制因子の減弱が要因であることが推察された。

5 結 論

- (1) 力学的減負荷により成長期のラットの大腿骨の成長は障害され、大腿骨頭骨端軟骨の二次骨化は促進された。成長期の運動器に対しては加齢を加速させることが示唆された。
- (2) 力学的減負荷における大腿骨頭骨端軟骨の二次骨化の促進には、ChM-I の発現低下が関与していることが示唆された。