

令和 6年 2月

奥野誠之 学位論文審査要旨

主 査 山 崎 章

副主査 植 木 賢

同 永 島 英 樹

主論文

Intra-articular injection of chitin nanofiber attenuates osteoarthritis: An experimental study in a rat model of osteoarthritis

(キチンナノファイバーの膝関節内注射における変形性膝関節症の抑制効果：変形性関節症モデルラットを用いた研究)

(著者：奥野誠之、榎田誠、柳樂慶太、永島英樹)

令和6年 Yonago Acta Medica doi: 10.33160/yam.2024.02.003

参考論文

1. Pseudoaneurysms after osteosynthesis of hip fractures: A report of two cases and a review of the literature

(大腿骨転子部骨折術後に発生した仮性動脈瘤：2例報告及び文献的考察)

(著者：村田圭、柳樂慶太、石田孝次、林育太、奥野誠之、永島英樹)

令和5年 JOS Case Reports, <https://doi.org/10.1016/j.joscr.2023.06.007>

2. 破格を伴った小指屈筋腱皮下断裂の2例

(著者：奥野誠之、林原雅子、永島英樹)

令和2年 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 63巻 477頁～478頁

学位論文要旨

Intra-articular injection of chitin nanofiber attenuates osteoarthritis: An experimental study in a rat model of osteoarthritis

(キチンナノファイバーの膝関節内注射における変形性膝関節症の抑制効果：変形性関節症モデルラットを用いた研究)

変形性関節症 (OA) に対する治療として、本邦ではヒアルロン酸 (HA) 関節内注射が大きなシェアを占め、その有効性と安全性が証明されている。近年、多血小板血漿注入療法に代表される再生医療も普及し始めているが、未だにHAに代わる注射製剤は上市されていない。キチンナノファイバー (CNF) はカニ甲殻を原料とし、本学工学部で開発されたナノファイバー技術によるバイオマス製剤であり、製造コストは安価である。近年では医療用製剤への応用に関する研究が行われており、動物へのCNF投与によって炎症性サイトカインの発現抑制が報告されている。また製造過程で除タンパクを繰り返すことにより、アレルギーを検出限界以下まで除去することで安全な生体への応用も期待されている。そこで、我々はCNFの関節内注射が局所の炎症を制御することでOAの進行を抑制するのではないかと仮説を立てた。本研究はCNFをOAモデルラット膝関節内に注入することで、その抗炎症作用を通してOA発症抑制に繋がるか検討することを目的とした。

方法

6か月齢の雌Sprague-Dawleyラット45匹に対して右膝関節内側半月靭帯を切離してOAモデルラットを作成した。左膝関節にはsham手術を行った。生理食塩水投与群 (対照群)、ヒアルロン酸投与群 (HA群)、CNF投与群 (CNF群) の15匹ずつ3群間に分け、術後1週、2週、3週で各膝に関節注射を行った。術後4週、8週、24週に各群5匹ずつ屠殺して各投与薬剤注入の効果を組織学的に評価した。スコアリングには国際変形性関節症学会 (OARSI) の軟骨スコア、軟骨下骨スコア、滑膜スコア、半月板スコアを用い、Kruskal-Wallis検定とBonferroni事後検定による多重比較を行った。

結果

術後4週の軟骨スコアは、CNF群で13.8点と対照群の25.2点より有意に低く軟骨の障害は抑制されていたが、HA群は18.4点であり対照群と有意差を認めなかった。術後4週の滑膜スコアは、CNF群で3.8点、HA群で4.2点と対照群の7.0点より両群ともに有意に低く、滑膜炎が抑制されていた。術後4週の軟骨下骨の肥厚は、CNF群で113 μm と対照群の171 μm よりも薄く、血管新生は対照群の3.2個に比べCNF群で2.0個と少なかったが、両者ともに有

意差はなかった。しかし、両者を加味した軟骨下骨plateスコアはCNF群で3.0点と対照群の4.8点より有意に低かったので、CNF群でOA進行が抑制された可能性が示唆された。術後4週の半月板スコアは、CNF群で23.4点、HA群で23.2点、対照群で21.4点と各群間で有意差を認めなかった。術後24週では、すべてのスコアで各群間に有意な差を認めなかった。

考 察

キチンはカニ甲殻の外皮組織より極微細な繊維として抽出される。CNFは繰り返し脱タンパク処理を行うことでアレルゲンを検出限界以下に除去することができ、医療分野でも安全に使用することができる。本研究ではCNFの関節内投与による有効性を検討した。本研究の結果から、投与後早期ではCNF群でHA群よりも軟骨障害は抑制されていて、滑膜炎はHA群と同程度に抑制されていた。しかし中長期的には治療効果は消失し、その持続期間はHAと同等であった。CNFが関節炎予防に対して効果を発揮する経路や作用機序については未だ不明であるが、本研究における膝OAモデルへのCNF関節内投与は、CD44、Toll様受容体及び他の因子を介するカスケードを通じて炎症反応を抑制したのではないかと推測した。また通常カニ甲殻は一般的には廃棄される生体材料のため、これを原料として製造されるCNFは、HAと比較して低コストで利用できる可能性がある。

結 論

変形性膝関節症に対するCNFの抗炎症効果は投与後早期ではHAと同等であったが、軟骨障害はHAよりも抑制されていた。CNFは廃棄されるカニ甲殻を原料としていて持続可能な開発目標（SDGs）に繋がる技術であり、製造にかかる費用もHAよりも抑えられるので、CNFはOAに対する新しい医療材料として活用できる可能性がある。