

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2006～2008

課題番号：18500400

研究課題名（和文） 力学的刺激による関節軟骨再生の試み

研究課題名（英文） Effect of dynamic compressive loading on three-dimensional scaffold-embedded chondrocytes

研究代表者 今井晋二 (IMAI SHINJI)
滋賀医科大学・医学部・准教授
研究者番号：90283556

研究成果の概要：

軟骨細胞は細胞周囲の環境に応じて、その活性を調節している。軟骨細胞の脱分化を抑制すべく周期的機械的刺戟を加え、脱分化軟骨細胞の賦活化を試みた。3次元包埋下圧縮ストレスによってI型コラーゲンの発現が減少し、II型コラーゲンおよびアグリカンの発現が増加し、軟骨細胞の再分化が促されることが明らかになった。BMP-2、b-FGFと機械的刺戟を同時に加えることによる相乗効果を期待したが、逆に効果が弱くなる事が明らかになった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	900,000	0	900,000
2007年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	720,000	4,020,000

研究分野：整形外科学

科研費の分科・細目：骨・軟骨代謝学、リハビリテーション医学

キーワード：力学的刺激、関節軟骨、軟骨細胞、3次元培養、コラーゲン

1. 研究開始当初の背景

関節の軟骨は一旦、損傷されると修復されない事実は古くから知られていたが、現代医学でもこの域を脱していない。傷んだ関節は金属の人工関節で置き換えることができるようになっただけで、自らの軟骨での修復が望

まれるが、傷んだ軟骨を治す方法は未だ不明です。近年、培養軟骨細胞を用いて関節軟骨を再生する試みが非常に注目されている。これまで、自家軟骨細胞をコラーゲン器質内で培養することによって軟骨類似器官を作成し、軟骨欠損部に移植するという手法が行われてきたが、未だ信頼できる結果は得られて

いない。

2. 研究の目的

軟骨細胞は本来、常に力学的刺激下に置かれている。これまで種々の分化誘導因子が軟骨機能再獲得の為に試みられてきたが、力学的環境に注目した報告はなかった。我々はこれまでの軟骨細胞が本来、受けている力学的刺激を加える事で単層培養した軟骨に軟骨機能を再獲得させることができないかと考え、研究を行った。

3. 研究の方法

まず単層培養法で採取した自家軟骨細胞を増殖させた後に、軟骨移植の目的である軟骨器質産生能を再獲得させる事はできないかと考えた。まず、軟骨細胞を力学的に刺激しながら培養する力学的刺激下3次元培養法を構築した。更に、力学的刺激下3次元培養中の軟骨にある2種類の分化誘導因子(BMP-2、b-FGF)を負荷した。RT-PCRで遺伝子発現を検討したところ、ともに強い軟骨器質産生能を再獲得させることができた。

力学的刺激下3次元培養による軟骨器質産生能再獲得の段階とを分けて、それぞれ最も有効な条件の設定を試みた。

4. 研究成果

BMP-2、b-FGFと機械的刺戟の相乗効果を期待して、それらを同時に加えた。しかし、BMP-2、b-FGFと機械的刺戟を同時に加えると軟骨細胞再分化の効果が弱くなる事が明らかになり、軟骨細胞分化の異なった段階で投与すべきと考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

1. Imai S, Kodama N, Matsusue Y. Intrasyovial lipoma causing trigger wrist and carpal tunnel syndrome. Scand J Plastic Recons. 42: 328-330, 2008. 査読有
2. Imai S, Andou K, Kodama N, Isoya E, Okabe H, Matsusue Y. Closed rupture of a flexor tendon of unknown aetiology. J Hand Surg. 33B: 90-91. 2008. 査読有
3. Mimura T, Imai S, Kubo M, Isoya E, Ando K, Matsusue Y. A novel exogenous concentration-gradient collagen scaffold augments full-thickness articular cartilage repair. Osteoarthritis Cartilage. 16: 1083-1091, 2008. 査読有
4. Imai S, Isoya E, Kubo M, Kodama N, Matsusue Y. Congenial unilateral upper limb muscular hypertrophy associated with contracture of the extrinsic extensor tendon. J Hand Surg. 32B: 308-310. 2007. 査読有
5. 今井晋二, 菊地克久, 猿橋康雄, 松末吉隆. 骨粗鬆症性脊椎骨折の整復に置ける椎体形成術の有効性. 中部整災誌. 50: 81-82, 2007. 査読有
6. Kubo M, Imai S, Fujimiya M, Isoya E, Ando K, Matsusue Y. Exogenous Collagen Augments Repair of Full-thickness Cartilage Defect by Facilitating Mesenchymal Cell Recruitment.-Detailed Cellular Events during Cartilage Repair- Acta Orthop78: 845-55, 2007. 査読有

[学会発表] (国際学会 11 件、国内 38 件)

1. Mimura T, Imai S, Nishizawa K, Okumura N, Ando K, Kubo M, Matsusue Y. Combination of collagen scaffold and timely release of bone morphogenetic protein-2 enhances the repair of full-thickness defect of articular cartilage. OARSI World Congress on Osteoarthritis 2008. 2008-09-19, Rome, Italy.
2. Okumura N, Toyota F, Isoya E, Imai S, Matsuura H, Matsusue Y. The role of the

- volume-sensitive Cl⁻ current in the process of regulatory volume decrease (RVD) in freshly isolated articular chondrocytes. OARSI World Congress on Osteoarthritis 2008. 2008-09-19, Rome, Italy.
3. Uenaka K, Imai S, Andou K, Matsusue Y. The effect of low-intensity pulsed ultrasound for formaitn of scaffold-free cartilage. OARSI World Congress on Osteoarthritis 2008. 2008-09-19, Rome, Italy.
 4. Nishizawa K, Imai S, Mimura T, Kubo M, Matsusue Y. In-advance transmedullary stimulation of mesenchymal stem cells enhances spontaneous repair of full-thickness articular cartilage defect. OARSI World Congress on Osteoarthritis 2008. 2008-09-19, Rome, Italy.
 5. Ando K, Imai S, Shioji S, Mimura T, Okumura N, Uenaka K, Kasahara T, Nishizawa K, Kubo M, Matsusue Y. Mechanical stress-induced chronological phenotypic changes of chondrocytes in three-dimentional scaffold. OARSI World Congress on Osteoarthritis 2008. 2008-09-19, Rome, Italy.
 6. Kasahara T, Imai S, Matsusue Y, Fujimiya M, Kojima H. Diabetes impairs fracture healing by repressing the osteoclast function. OARSI World Congress on Osteoarthritis 2008. 2008-09-19, Rome, Italy.
 7. Shioji S, Imai S, Ando K, Mimura T, Okumura N, Matsusue Y. Mechanical stress modulates chondrocytes phenotype via IL-4. OARSI World Congress on Osteoarthritis 2008. 2008-09-19, Rome, Italy.
 8. Ando K, Imai S, Isoya E, Kubo M, Okumura N, Mimura T, Matsusue Y. Effect of dynamic compressive loading in combination with growth factor on the cartilage-specific gene expression of 3D scaffold-embedded chondrocytes. OARSI World Congress on Osteoarthritis 2007. 2007-12-07, Fort Lauderdale, Florida, USA
 9. Mimura T, Imai S, Kubo M, Isoya E, Okumura N, Ando K, Matsusue Y. A novel concentration-gradient collagen scaffold augments due. OARSI World Congress on Osteoarthritis 2007. 2007-12-07, Fort Lauderdale, Florida, USA
 10. Isoya E, Matsuura H, Toyoda F, Imai S, Kubo M, Matsusue Y. Swelling-activated chloride current and its inhibition by arachidonic acid in rabbit articular chondrocytes. International Cartilage Repair Society 6th Symposium. 2006-01-08, San Diego, CA, USA
 11. Kubo M, Imai S, Isoya E, Ando K, Matsusue Y. Collagen scaffold augments large full-thickness articular cartilage repair by active mesenchymal cell recruitment. -detaild cellular events during cartilage repair-. International Cartilage Repair Society 6th Symposium. 2006-01-08, San Diego, CA, USA
- 国内学会 38 件
- 〔図書〕 (計 2 件)
1. 今井晋二、松末吉隆. 関節軟骨：最新整形外科学大系 1. 運動器の生物学と生体力学 (越智隆弘監修), 東京, 中山書店. 93-98, 2008
 2. 今井晋二. 神経による骨形成の調節について：リウマチ病セミナーXVIII (七川歆次監修), 大阪, 長井書店. 58-65, 2007.
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
今井 晋二 (IMAI SHINJI)
滋賀医科大学・医学部・准教授
研究者番号：90283556
- (2) 研究分担者
松末 吉隆 (MATSUSUE YOSHITAKA)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号：30209548
- (3) 連携研究者
- なし