

外科処置モデル

■ 变形性膝関節症(OA)不安定化モデル

変形性膝関節症は、関節軟骨の摩耗、変性による軟骨破壊や骨棘形成によって激しい痛みを発症する。膝関節は、大腿骨および脛骨を韌帯で繋いで安定化させ、軟骨と半月板によって衝撃を和らげている。病態初期は、関節軟骨が磨耗するが、進行期には半月板断裂や韌帯の傷害、関節炎が発生し関節液が溜まる。病態進行末期には、大腿骨と脛骨が直接摩擦することで激しい痛みが生じ歩行困難となる。ラット前十字韌帯(ACL)および半月板脛骨韌帯(MMTL)切除による変形性膝関節症不安定化モデルを作製し、膝関節の機能障害を長期間観察した。

使用動物：Slc:SD (7 weeks)

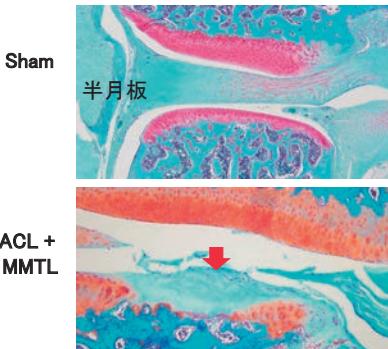
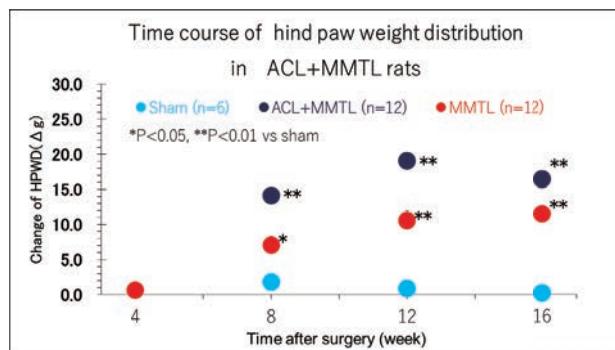
作製方法：イソフルラン麻酔下で右側膝関節の前十字韌帯切断と半月板脛骨韌帯切断群 (ACL+MMTL: n=12)、

半月板脛骨韌帯切断群 (MMTL: n=12) および右後肢膝関節包のみを切開する偽手術群 (Sham: n=6) を作製。

膝関節機能の測定：左右後肢荷重差 (HPWD) は、Incapacitance meter を用いて 4、8、12 および 16 週後に測定。

病理組織学的検討：膝関節の大腿骨および脛骨の軟骨障害の程度を病理組織学的に検討 (4、8、12 および 16 週後)。

前十字韌帯切除 + 半月板脛骨韌帯切除モデル (16 週後)



ACL+MMTL 群の病理組織学的所見では、術後 4 週から膝軟骨表面の不連続性、摩耗およびマトリックスの喪失が見られた。8 週後にその損傷の程度や範囲が大きくなり、12 週後では軟骨層の亀裂、細胞やマトリックス喪失拡大および軟骨下骨の破壊が見られた(株式会社ツーセルとの共同研究)。

■ 肝線維化(BDL)モデル

ラット胆管結紮モデルでは、胆汁鬱滞によって肝臓が障害され組織の線維化が進行することや門脈圧が亢進することが知られている。降圧剤のAngiotensin-II拮抗薬は、実験的肝線維化モデルの病態進行を阻止することが報告されていることから、今回ヒト肝線維症モデルのひとつである門脈圧亢進症モデルの胆管結紮(BDL: Bile Duct Ligation)モデルラットの肝線維化に対するAngiotensin-II type 1 receptor (AT-R1)拮抗薬Candesartan (CA)の抑制効果を調べた。

使用動物：Slc:Wistar (雄性、7 weeks)

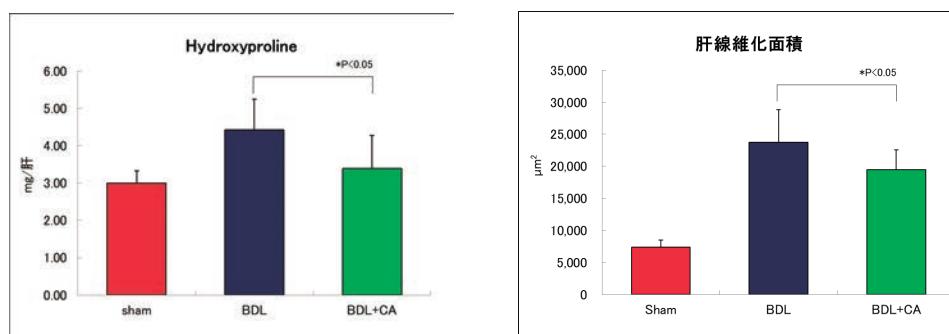
群分け：Sham群 (n=5)、BDL群 (n=10)、BDL+CA群 (n=10)

作製方法：イソフルラン麻酔下で、総胆管の起始部を5-0 シルクで2カ所結紮し、その中間を切断。

CA投与：CAを0.5%MCに懸濁し、手術翌日から3週間連続投与(2mg/kg P.O.)。

評価方法：肝組織中のHydroxyprolineをHydroxyproline Colorimetric Assayキットを用いて測定。

病理組織学的解析は、HE染色およびシリウスレッド染色による肝臓標本を作製し、線維化面積を計測。



ラット胆管結紮モデルの肝障害に対して、CAの連続投与により肝Hydroxyproline量の上昇の抑制および肝線維化面積の抑制が確認された。