

ラット膝関節包の構造に及ぼす後肢不動化の影響に関する研究

Study in effects of immobilization on structures of articular capsule of knee joint in rats

大迫正文* 渥美結衣*

1. はじめに

寝たきり状態や、健常者でも一定期間安静状態が続くと、膝関節の拘縮が進み、関節運動に支障がみられることが知られている。実験動物を用いた膝関節不動化の影響に関する報告によると、3週間以上の不動化では関節包後部が厚くなり、線維の緻密化がみられるとされている¹⁾。また、膝関節前面では膝蓋下脂肪体の脂肪の萎縮と線維化が進み、長期の不動化によって膝蓋下脂肪体と大腿骨の関節軟骨との癒着が生じるとする報告²⁾もある。その一方で、2週間の不動化では関節包後面は薄くなり、関節包表面の線維の疎な層が薄くなること示されており³⁾、関節包の厚さやその構造に及ぼす不動の影響は期間によって異なる可能性がある。また、先行研究では関節包の前面と後面に関するものが多くみられるが、関節包全体の構造に及ぼす不動化の影響については報告がない。本研究はラット膝関節を用いて、関節包全体の構造に及ぼす後肢不動化の影響について検討することを目的とした。

2. 実験方法

2. 1 実験動物および実験群の分類

本研究では、材料として6週齢のwistar系雄性ラット24匹(171-206g)を用い、それらを無作為に不動群(IM)および対象群(CO)に分類した。

2. 2 後肢不動化の方法

本実験では、以下の方法によりIMの後肢に3週間不動処置を施した。すなわち、まず、実験による不必要な不安感をラットに与えぬために、装具装着時にペントバルビタールNa(ソムノペンチル)(40mg/Kg体重)にて麻酔した。IMは不動装置をつけた状態で

体重を毎日測定して急激な体重減少がみられた場合や、不動装具の装着によって足先の皮膚の色や何らかの障害がみられた場合には、実験を中止し、これをエンドポイントとして炭酸ガス吸引による安楽死処置を行い、実験動物を苦痛から解放することも考慮していたが、本実験期間中にはそのようなことはなかった。

2. 3 標本の摘出および固定

実験期間終了後に、各群のラットに炭酸ガスを吸引させ、深麻酔によって安楽死させた。死亡を確認後、各群から後肢の皮を剥離し、関節包以外の軟組織を除去して膝関節を摘出した。その標本を歯科用ハンドモーターによって、膝関節の内外的中央部近くで矢状方向に割断した。また、内側側副靭帯のすぐ後方で膝関節を前額断し、その割断で得られた膝関節の前方部を用いて、前額断面を作製した。さらに、水平断標本の作製では、大腿骨の内側顆および外側顆の上下的な中間点を通る水平面で割断し、それより膝関節の下部を用いて水平断面とした。これらの矢状、前額および水平断された標本を用いて、肉眼的ならびに組織学的観察用標本を作製した。

それらの標本は摘出後速やかに4%パラホルムアルデヒド液(PFA)、または4%パラホルムアルデヒドおよび5%グルタルアルデヒドを含むカルノブスキー液(KAR)に浸漬し、固定処理を行った。いずれの固定液も0.1Mカコジル酸ナトリウム(pH7.4)によって緩衝したものを用いた。

2. 4 肉眼および組織学的観察

PFAで固定した標本を8%EDTA液に浸漬して脱灰

した(45~60日)。それらの脱灰標本は、水洗した後、真空に保ったデシゲーターの中で70、95および100%エタノールに各20、40および60分間ずつ浸漬して脱水した。さらに、安息香酸メチルⅠ~Ⅲ、ベンゼンⅠ,Ⅱおよびベンゼンパラフィン(各60分)、パラフィンⅠ~Ⅲ(各15時間)に浸漬して透徹を行い、標本に十分にパラフィンを浸透させた。その後、それらをパラフィンに包埋して、マイクロトームにて厚さ4 μm の連続切片を作製した。それらの切片にヘマトキシリン・エオジン染色を施し、光学顕微鏡により観察した。

また、非脱灰標本は、パラフィン包埋と同様の方法で脱水したが、その後はアセトンⅠ、Ⅱ(各30分)に浸漬し、透徹を行った。さらに、アセトンとリゴラック樹脂の混合液(1:1、1:3、1:7)およびリゴラック樹脂原液Ⅰ,Ⅱに浸漬(24時間)し、樹脂に包埋して加温重合した(37、45、55、60 $^{\circ}\text{C}$:各1日)。重合が完成したブロックを歯科用エンジンにて小さくトリミングし、砥石および3段階のラッピングフィルムにて研磨して、最終的に厚さ約100 μm の非脱灰膝関節研磨標本作製した。それに1N塩酸によるエッチング処理を行い、トルイジンブルー(TB)染色を施して光学顕微鏡により観察した。

2. 5 走査電子顕微鏡による組織構造の観察

KARで固定された膝関節矢状割断標本を研磨し、後固定として0.1Mカコジル酸ナトリウム(pH7.4)緩衝1%オスミウム液(4時間)に浸漬した。次に70、90、100%エタノール各30分で真空脱水し、フリーズドライヤー(日立社製ES-2000)にて凍結乾燥を行い、さらにカーボンコーター(真空デバイス社製VC-100)を用いてカーボンの真空蒸着を行った。その後、イオンスパッター(日立社製E-1010/E-1-2)を用いてプラチナコーティングを施し、走査電子顕微鏡(SEM)により関節包の割断研磨面の構造を観察した。

3. 結果

COにおける膝関節の前面では膝蓋靭帯、内面では内側側副靭帯、外面では前方に長指伸筋の腱、後方に

外側側副靭帯が観察された。前面には、膝蓋靭帯の内側、すなわち関節腔に向かって膝蓋下脂肪体が存在した。後面は、大腿骨の内側顆と外側顆の間の空間を埋めており、この面には全体的に染色性の高い部位と低い部位が見られた。全ての面の中でも後面と特に前面が厚かった(図1a)。

次に、矢状断面を用いて関節包の上下的な広がりを観察すると、前面と後面が識別され、いずれの部位も関節半月付近が前後的に最も厚かった。前面の膝蓋下脂肪体は膝蓋骨から脛骨粗面にかけて存在し、関節腔に向けて伸びていた。後面の関節包は大腿骨の遠位骨端板付近と脛骨の近位骨端板の付近との間に付着し、関節腔に向けて滑膜ヒダが突出していた(図1b)。

膝関節を前額断面で観察すると、内面、外面の関節包は半月板に接していた。関節包の内外面には強靭な側副靭帯が存在し、その部位では関節包が薄かった。

(図1c)

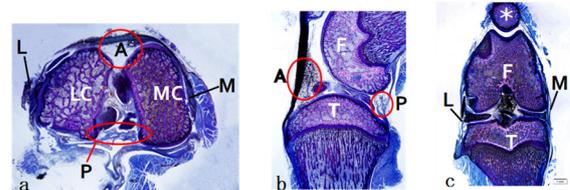


図1.COにおける膝関節包の弱拡大像

(樹脂包埋研磨標本、トルイジンブルー染色)

a:水平断面 b:矢状断面 c:前額断面

A:前面 P:後面 L:外面 M:内面 LC:大腿骨外側顆 MC:大腿骨内側顆、*:膝蓋骨 F:大腿骨 T:脛骨

サークルは関節包の前面(A)と後面(P)を示す。

関節包の構造を比較するにあたり、以下のように関節包を層区分した。関節腔に面する部位をSEMで観察すると、関節包後面の滑膜ヒダは、次のような4層で構成されていた。すなわち、関節腔に面している層は数層の滑膜細胞で構成され、滑膜ヒダを縁取っていた。その外層には白い円形の構造物が多くみられ、SEMで観察すると、それは多くの脂肪細胞で構成された。さらに、その外層の染色性は高く、それを拡大すると太いコラーゲン線維束が密に集まっていた。さらに、その外層はやや明調な染色性を示し、SEMでは疎なコラーゲン線維が観察された。このようなこと

から、これ以後、関節包を関節腔側から①滑膜細胞層、②脂肪細胞層、③線維の密な層、④線維の疎な層と呼ぶ(図2)。

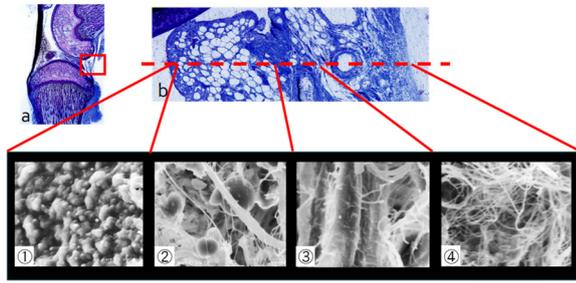


図2. COにおける膝関節包後面の構造
 (上段:樹脂包埋研磨標本、下段:走査電子顕微鏡 (SEM) 像)
 a:矢状断面の弱拡大像、b:aの四角部分の拡大像
 ①滑膜細胞層、②脂肪細胞層、③線維密な層、④線維疎な層

CO、IMの膝関節前、後、内、外面における関節包全体の厚さと、各層の厚さを示したトレースをみると、全体的に、COでは脂肪層が多くを占めた。関節包のそれぞれの面における構造上の特徴を詳細にみると、まずCOの前面には、関節腔に面して薄い滑膜細胞層が存在した。その深部には厚い脂肪細胞層が認められ、これが膝蓋下脂肪体に相当するもので、この層の内部には多くはないが線維の疎な層が認められた。脂肪細胞層の表層には膝蓋靭帯が存在した。膝蓋靭帯よりも表層には、かなり薄い深層から順に脂肪細胞層、線維の疎な層、脂肪細胞層が観察された。このような関節包前面における構造は、IMでもほとんど違いは認められなかった(図3)。

COの後面には、関節腔側から順に滑膜細胞層、脂肪細胞層、線維の密な層、線維の疎な層がみられた。IMにおけるこの部位の構造はCOとはかなり異なり、まず滑膜細胞層が薄くなった。また、それより表層には脂肪細胞層がほとんど観察されず、線維の密な層がかなり厚く存在し、脂肪細胞は線維の密な層の中にわずかにみられる程度であり、これらの点が後面におけるCOとの大きな相違点であった。それより表層には線維の疎な層が観察された(図3)。

COの外面では、関節腔側は関節半月に接しており、それより表層には線維の密な層が存在し、さらに

その表層には脂肪細胞層が認められた。IMでは、線維の密な層の内部に複数の脂肪細胞が点在し、その表層に線維の疎な層が存在した。この面におけるCOとIMの線維の密な層と脂肪細胞層の厚さを比較すると、COでは脂肪細胞層が関節包の表層の約半分を占めていたが、IMでは脂肪細胞が減少して点状のみであり、もはやCOのような層構造をなさなかった。COの内面には、線維の密な層のみが存在したが、IMでは線維の密な層の表層に線維の疎な層が認められた(図3)。

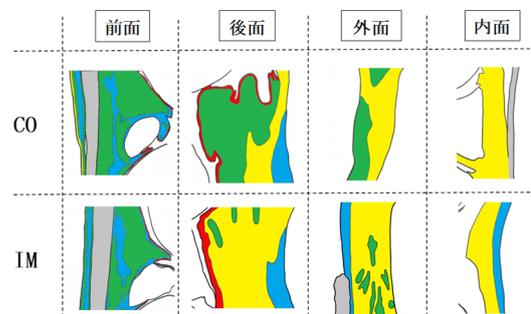


図3. 両群における膝関節包の線維密度の違い(トレース)
 ■:滑膜細胞層 ■:脂肪細胞層 ■:線維の密な層

関節包の矢状断面で後面を拡大して観察すると、COでは関節腔に面して滑膜ヒダが存在し、その内部は主に滑膜細胞層や脂肪細胞層からなり、後者が広く占めていた。線維の密な層は関節包の前後的な中央部にわずかに存在するのみであり、そこでは密な線維が太い束を形成している部位もあるが、線維束間に隙間が多くみられた。この領域の線維は矢状断切片で、ほとんどが斜断像として観察され、関節包表面付近には線維の疎な層が存在した。関節包内には太い動脈および静脈の横断像が認められた。一方、IMでは線維の密な層が滑膜細胞層から関節包の表面近くまで存在し、脂肪細胞は小型化するとともに減少して、脂肪細胞層自体が消失した。線維の密な層を拡大すると、それは関節包の中で広い範囲を占めており、その層全体に太い束が密に集まっていた。また、それらの線維はCOと同様に矢状断切片において斜断されるものが多く観察された。さらに、IMではCOと異なり太い動脈・静

脈はほとんどみられず、内腔の小さな血管の横断像のみが観察された (図 4)。

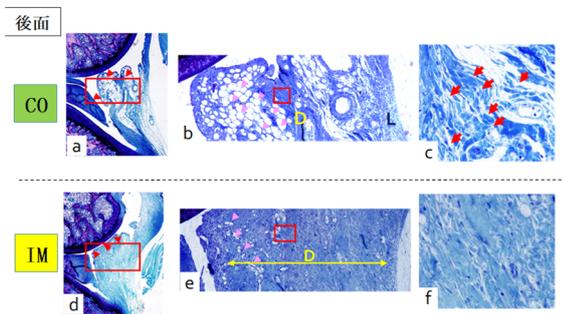


図 4. 両群における関節包後面の比較
 (樹脂包埋研磨標本、矢状断面、トルイジンブルー染色)
 b, e: それぞれaとdの四角部分の拡大、c, f: それぞれbとeの四角部分の拡大

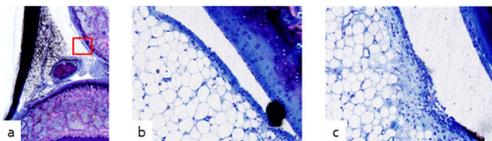


図 5. 両群における関節包前面の構造上の違い
 (樹脂包埋研磨標本、矢状断面、トルイジンブルー染色)
 a: 弱拡大像 b・c: aの四角のような部分の拡大像
 b: CO c: IM

CO では、膝蓋下脂肪体の表面に滑膜細胞が存在し、その直下に脂肪組織が存在したが、IM では滑膜細胞と脂肪組織との間に結合組織の層が介在した。また、IM の脂肪細胞は CO よりやや小型化していた (図 5)。

CO の外面では、関節腔に面して大小の滑膜ヒダが存在し、その表面には数層の細胞からなる滑膜細胞層が認められた。それより深層は疎な結合組織で構成されるが、そこに脂肪組織が認められた。それに対して、IM の外面には滑膜ヒダが全くみられなかった。

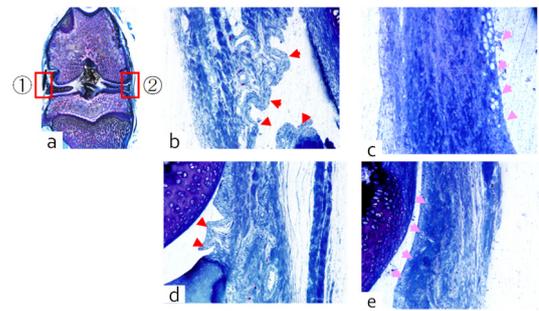


図 6. 両群における関節包内・外面の構造上の違い
 (樹脂包埋研磨標本、矢状断面、トルイジンブルー染色)
 a: 弱拡大像 ①は関節包内面、②は関節包外面を示す。
 b, c: 関節包内面の拡大像、d, e: 関節包外面の拡大像
 b, d: CO c, e: IM、赤矢頭: 滑膜ヒダ、ピンク矢頭: 平滑な滑膜面

その表面の滑膜細胞層では、細胞が数層からなる部位や一層しかない部位も認められた。その直下に局所的にわずかに脂肪組織が存在し、それより深部には非常に厚い線維の密な層が観察された。このように、IM では滑膜ヒダの消失に加え、脂肪細胞層が減少し、逆に線維の密な層が厚さを著しく増したことが、CO との大きな違いであるが、最表層には CO と同様に線維の疎な層が存在した (図 6)。

CO の内面では、外面と同様に関節腔に面して滑膜ヒダが多く認められ、その表面の滑膜細胞層が数層の細胞からなることや、その深部には線維の疎な部分と密な部分が混在し、最表層には線維の疎な層がみられ、これらのことは、外面の構造とほぼ一致した。IM では、滑膜ヒダと脂肪細胞層が消失し、線維の密な層が顕著に厚さを増した。IM の内面におけるヒダやそれらの層の変化に加え、最表層に線維の疎な層が出現することも、外面における変化と同様であり、このように関節包の内・外面における不動化の影響には差異が認められなかった。いずれの面においても、CO では関節包が薄く、関節腔側に滑膜ヒダが存在するが、IM では滑膜ヒダは見られなかった (図 6)。

4. 考察

4. 1 関節包内の層区分

関節包は関節腔に面している滑膜と、表層の線維膜からなり、前者は深層の滑膜細胞層と、細胞成分の乏しい表層

下組織で構成される。この組織は関節内の部位に差があり、血管組織に富む線維の疎な組織、緻密な線維組織または脂肪組織が発達している部位に分かれる。そのような観点から、表層下組織を areolar zone (疎性滑膜)、fibrous zone (線維性滑膜) および fatty zone (脂肪性滑膜) に区別した。本研究では、関節拘縮が線維成分の変化が深く関わる 武村¹⁾の報告から各層の線維の密度の違いに着目し、滑膜細胞層や脂肪細胞層以外の部位を、線維の密な層、線維の疎な層として分類した。

4. 2 関節包全体の变化

関節包全体の变化についてみると、CO では関節包全体に脂肪細胞層が広く占めていたのに対して、IM では線維の密な層が厚く形成されていた。関節包における脂肪細胞は関節腔のスペーサーとして働くのみならず、関節運動に伴う衝撃を緩衝すると考えられている⁴⁾。本研究の CO でみられた脂肪細胞層が、IM においてかなり減少したのは、不動化によって大腿骨と脛骨との間の衝撃が減少したためと思われる⁴⁾。また、脂肪組織から密な線維に置換されたことについては、まず脂肪細胞から脂肪滴が消失し、線維芽細胞様の構造を示したと思われる。しかし、そのように変化した脂肪細胞が線維を分泌するとは考えられず、結合組織中の線維芽細胞や未分化な細胞から分化して線維芽細胞が活発に線維を分泌したと思われる。このように考えると、関節包の線維芽細胞にとっては正常な関節運動で機械的な刺激がもたらされると、線維合成を抑制している可能性があると考えられる。

鈴木²⁾は、ラットに 2 週間の尾部懸垂を施し、関節包の厚さが減少したことを報告している。また、その報告の中で、関節包は滑膜細胞下の脂肪組織の層、線維の緻密な層および関節包表面の線維の疎な層からなり、表層の線維の疎な層が不動化によって最も薄くなったことが示されている。本研究では、関節包表層の線維の疎な層の厚さに不動化の影響はあまり見られず、それはこの層が周囲組織との緩衝装置として機能するものであり、不動条件下においてもその働きは維持されたためと考えられる。

3 週間以上の後肢の不動化によって関節包の厚さが増すことが報告されている¹⁾。前述の鈴木²⁾の報告では 2 週間の不動化によって関節包は薄くなったのに対して、本研究では厚さに変化が認められなかった。このことから、関節包は不動化によって厚さを増すが、その前段階において一過性に厚さが減少するであろうことが推測される²⁾。

また、本研究では関節包の厚さは変わらなかったが、不動化により関節包内で脂肪組織が密な線維に置換されるという変化がみられた。同様な結果は、先行研究²⁾からも報告されている。4 週間以上の後肢不動化では、脂肪細胞の萎縮と線維成分の増生がみられ、その後は徐々に脂肪組織が大腿骨関節軟骨と融合するようになることが示されている⁷⁾。3 週間の実験を行った本研究の結果は、その途中段階を示していると考えられる。本研究の IM では滑膜ヒダが消失するとともに、滑膜が大腿骨や関節半月に密着した。IM の関節包内には線維が CO よりかなり密に存在して関節包も厚くなっており、これらのことが IM における滑膜ヒダの消失に関わるであろうことが推測される。

両群の線維の密な層を拡大すると、CO では線維が密に集まって太い束を形成している部位もあるが、それらはわずかで線維束間に隙間も認められた。それに対して、IM では、この層全体に太い束が密に集まっていた。また、膝関節の矢状断面では、CO および IM のいずれにおいてもこれらの線維束は斜断されて観察された。このことから関節包の線維は骨の長軸に対して斜め方向に配列し、それらが網目状構造をなして関節を包んでいること、そして、不動化状態におかれてもそのような関節包の基本構造には影響がみられないと思われる。しかし、この線維の密な層では、CO に比べ IM では線維密度が上昇しており、このことから、網目状構造をなす関節包に拘縮の徴候がみられていると考えられる。

通常、架橋はコラーゲン分子の末端に生成され、成長とともに増加して、コラーゲン線維の強さを高め成熟させる。分子の末端でなく、分子間にランダムに生成される架橋を老化架橋という。関節包における架橋

の形成は関節運動に深く関わるとされている⁸⁾。このことから、本研究においても関節包内の線維化の進行に加え、線維間の架橋結合が徐々に進行していたと考えられる。

4. 3 関節包内の血管

ギプス固定による二次的障害によって、関節内血管は一般的に表在性であり、外圧の影響を受けやすく、外圧による動脈性貧血を起こさない程度の緊縛度においても容易にうっ血を起こすとされている⁹⁾。本研究では、COの関節包内に太い動脈および静脈の横断像が認められたが、IMではCOと異なり太い動脈、静脈はほとんどみられず、内腔の小さな血管の横断像のみが観察された。ギプス固定による軽度の圧迫は関節内血管にうっ血を生じ、更に血管周囲軟部組織の浮腫が進行して、関節内圧が上昇し関節液の吸収速度が遅延する。その結果、関節壁細胞は栄養障害に陥り、この悪循環が関節構成体軟部組織の肥厚と退行変性をもたらすと考えられている⁹⁾。組織における低酸素環境が線維形成を促進する因子となることが示されており^{10,11)}、また、そのようなコラーゲン産生に加えてTGF- β やMMP-2などを介した細胞外基質の再生亢進と分解抑制も低酸素状態が引き起こすことが報告されている¹²⁾。このことから、本研究においても不動化に伴う血行障害が関節包内の線維化を促進していたであろうことが推測される。

4. 4 関節包の部位別にみた不動の影響

COの関節包を部位別に肉眼観察すると、内面は半透明で深部の靭帯の存在が確認されるが、後面は白濁して深部の構造が観察されず、このことから膝関節包は内面、外面に比べて後面の方が厚いように思われる。膝関節では矢状面上での下腿の屈曲・伸展は行われるが、前額面上での下腿の内転・外転はほとんどなく、これは内側・外側側副靭帯や前・後十字靭帯によって制限されていると考えられる。このように、膝関節は矢状面上での可動域が広く、関節包が伸展に伴って強く引き延ばされることにも対応可能にするために、関節包の内外面より前後面の方が厚くなっていると思われる。

関節包後面は厚い関節包の中に正常状態でも厚い脂肪細胞層が存在する。前面でも関節腔側に、膝蓋下脂肪体がみられ、関節腔内を広く満たしている。このように、前述のごとく、関節運動で大きな可動範囲をもつ両部位の脂肪組織が関節腔の前方および後方部を満たすことによって膝関節の伸展時および屈曲時の大腿、下腿からの機能圧を緩衝していると考えられる^{6,7)}。それに対して、膝関節の内外面は側副靭帯で補強されているために関節包が薄く、また、脂肪組織による緩衝も少なく済むために脂肪細胞もわずかになっていると思われる。

関節包前面の膝蓋下脂肪体は後面の関節包とは異なり、上下的にも脂肪細胞層の広がりを有している。膝蓋下脂肪体の関節半月より上・下方に伸び部分は、膝屈曲時に膝蓋靭帯と大腿骨との間に位置している。このことから膝蓋下脂肪体は種子骨である膝蓋骨とともに、膝屈曲・伸展時の膝蓋靭帯と大腿骨との摩擦を防ぐ役割を担っていると考えられる。

関節包の内・外面ではCOに比べIMの方が関節包の染色性は高いが、同一の関節包の中で関節腔側と関節包表面側とで比較すると、関節腔側の方が高い染色性を示した。このことは、関節包の内および外面では、線維の密度が異なることを意味し、またいずれの部位においても関節腔側からそのような線維化が進むことも示唆していると考えられる。

以上のように、関節包の全ての面における不動化による構造変化は、前面とそれ以外の面で分類される。すなわち、前面以外の部位では滑膜ヒダの消失、脂肪細胞層の減少とそれを補う線維の密な層の増加が顕著にみられたことが特徴として挙げられる。それに対して、前面では、脂肪細胞の小型化と滑膜細胞層直下における結合組織層の出現が挙げられる。脂肪細胞は結合組織中の未分化な細胞に由来する。この細胞は脂肪の取り込み、放出によって大きさを自由に变化させることが可能であり、それらの状態に対応が可能なものとして、それは疎性結合組織に存在する。そのような観点から関節包前面について考えると、膝蓋下脂肪体が関節腔の広い範囲を占める前面では、基本的に疎性結合組織が発達している。関節包前面では、不動化処置を行っても他の面のように線維の密な層が出現しな

かったのは、前面におけるそのような基本的な構造的特徴が関与していると思われる。

5. まとめ

本研究はラット膝関節を用いて、関節包全体の線維構造に及ぼす後肢不動化の影響について検討することを目的とした。

本研究はラット6週齢のwistar系雄性ラット24匹を用い、それらを3週間の実験期間において不動群(IM)と対照群(CO)に分類した。IMは左右膝関節を90°屈曲状態で3週間維持した。実験期間終了後に、各群から膝関節を摘出し、肉眼的ならびに組織学的に観察した。

COの関節包内には脂肪細胞層が多く占め、逆に、IMでは線維の密な層が多く占めていた。COの関節包内面、外面、後面には滑膜ヒダが存在するが、IMではそれは減少した。COでは膝蓋下脂肪体の表面に滑膜細胞層が存在し、その直下に脂肪組織が存在するが、IMでは滑膜細胞層と脂肪組織との間に結合組織の層が介在していた。

ラット後肢の不動化によって、線維密度の上昇、滑膜ヒダの減少、膝蓋下脂肪体の構造変化が関節包のすべての面で生じ、このことは不動または非活動的な生活が膝関節の屈曲、伸展以外の動きにも支障をもたらす可能性があることが示唆された。ラット後肢の不動化によって、線維密度の上昇、滑膜ヒダの減少、膝蓋下脂肪体の構造変化が関節包のすべての面で生じ、このことは不動または非活動的な生活が膝関節の屈曲、伸展以外の動きにも支障をもたらす可能性があることが示唆された。

参考文献

- 1) 武村啓住、他：ラット膝関節拘縮2週後における関節包及び関節軟骨の組織学病理的变化。理学療法科学 16:71-76, 2001.
- 2) 渡邊晶規、他：関節拘縮における関節構成体の病理組織学的変化—ラット膝関節長期固定モデルを用いた検討—。理学

療法科学 22:67-75, 2007.

- 3) 鈴木健太、他：ラット関節軟骨および関節包の構造に及ぼす後肢不動化と尾部懸垂の影響の比較。ライフデザイン学研究 10:237-249, 2014.
- 4) 小松賢一：ネコ顎関節の構造と支配神経に関する組織学的研究。Jpn. J. Oral Biol. 25 : 245-262, 1983.
- 5) 渡邊 晶規：拘縮に対するストレッチが関節包に及ぼす病理組織学的影響—ラット膝関節4週間固定モデルを用いた検討—。理学療法科学 24(3) : 403-409, 2009.
- 6) 外林大輔、他：関節における滑膜の分子生物学的変化の検討。体力科学 62 : 486, 2013.
- 7) 渡邊晶規、他：関節拘縮における関節構成体の病理組織学的変化—ラット膝関節長期固定モデルを用いた検討—。理学療法科学 22(1) : 67-75, 2007.
- 8) 沖田実：関節可動域制限 病態の理解と治療の考え方。P103, 三輪出版, 2008.
- 9) 小林寛：固定性関節拘縮に関する関節鏡の病理組織学的研究。日本医科大学医学会雑誌 27 : 2292-2297, 1960.
- 10) Manotham K, et al.: Evidence of tubular hypoxia in the early phase in the remnant kidney model. J Am Soc Nephrol 15 : 1277-1288, 2004.
- 11) Varga J, et al.: Systemic sclerosis : a prototypic multisystem fibrotic disorder. J Clin Invest 117 : 557-567, 2007.
- 12) Orphanides C, et al.: Hypoxia stimulates proximal tubular cell matrix production via a TGF-beta1-independent mechanism. Kidney Int 52 : 637-647, 1997.