

関節不安定性の制動が関節軟骨変性に与える影響

埼玉県立大学大学院 保健医療福祉研究科 保健医療福祉学専攻
博士後期課程 村田 健児

指導教員 金村尚彦 教授、副指導教員 田中健一 准教授、高柳清美 教授

要旨

超高齢社会を迎えた日本において、運動器疾患の予防は喫緊の課題であるといえる。なかでも変形性膝関節症（Osteoarthritis: OA）は、日常生活の様々な場面において膝関節痛に伴う活動障害を引き起こす運動器疾患であり、その罹患者数も多いことから病態解明と予防ならびに治療法の開発が国内外で期待されている。しかしながら、OA に対する主たる治療法は対症療法が主であり、根治を目指した治療法は現在までに十分なエビデンスは得られていない。この理由として、OA 発症要因の本質が機械的ストレスであり、具体的な進行メカニズムについて十分に解明されていないことが一要因である。

関節軟骨は、主にゲル状に保持された水とプロテオグリカンで構成され、低摩擦潤滑機能という重要な機能を有している。この機能は、荷重や関節運動に伴う応力負荷を分散することで関節への機械的ストレスを巧妙に軽減している。しかしながら、関節軟骨が耐え得る生理的な限界を超過した機械的ストレスが加えられた際に生じる摩耗や変性、関節辺縁部での骨棘は OA の特徴といえる。現在までに明らかにされている関節軟骨の進行要因や病態については、損傷した軟骨の治癒能力の限界、軟骨細胞自身の貧食作用によるアポトーシス、損傷に伴う滑膜や滑液などの膝関節内炎症による関節軟骨組織の分解促進、軟骨下骨における軟骨内骨化、骨棘の形成とその微細骨折に伴う貧食作用と様々であるが、少なくともその根本には機械的ストレスの関与が存在するといえる。しかし、機械的ストレスが示す具体的な損傷メカニズムについて検証した報告はなく、関節軟骨の機能維持に関する過去の報告では、適度な運動が推奨されるに留まっている。

脛骨と大腿骨から構成される膝関節は、骨形状のみでは不安定であるため、その安定性を靭帯や半月板などに依存している。特に、膝前十字靭帯は脛骨の前方引出しを制動することで、膝関節の機能的安定性維持し、正常な関節運動

学を保つ上で重要な軟部組織である。しかし、前十字靭帯の損傷に伴う脛骨の前方不安定性は、正常から逸脱した関節運動を惹起し、関節機能の低下や関節自体への力学的ストレスを増加させる。膝関節の機能的安定性によって維持される関節運動学は、関節軟骨の変性が進行する過程において、機械的ストレスとの関連性を明らかにする上で重要な視点である。本研究は、前十字靭帯断裂後の関節不安定性に伴う異常な関節運動学という機械的ストレスが OA 進行に参与する具体的な機械的ストレスであると仮説をたて、OA に対する異常な関節運動の参与とその制動する効果について検証することを目的とした。

この目的を達成するために、OA の病態解明において従来から利用されている前十字靭帯断裂によって異常関節運動が惹起された前十字靭帯損傷モデル (Anterior cruciate ligament transection model; ACL-T) と靭帯損傷させることで惹起された異常な関節運動を正常な状態へ制動する新たな異常関節運動制動モデル (Controlling abnormal joint movement model; CAJM) を用いた。まず、異常関節運動における制動効果の検証について、定性ばねを用いた前方引出しテストでは、制動した CAJM モデルと比較して、制動していない ACL-T モデルの大腿骨に対する脛骨の前方引出し量が有意に増大し、前方への関節不安定性が顕著であった。さらに、膝関節の最大伸展位ならびに最大屈曲位においても、ACL-T モデルで顕著に前方引出しを確認した。また、CAJM モデルでは最大伸展位ならびに最大屈曲位は正常膝関節と顕著な差はなく、ギプス固定やワイヤー固定の関節固定術とは異なり、関節可動域制限が生じていないことが確認された。これらの結果は、ACL-T モデルにおいて矢状面上で異常関節運動が生じ、CAJM モデルはその制動効果を有していることから異なる関節不安定性の再現が可能であった。

これらのモデルを用いて、関節軟骨の変性について検証するため、組織学的な観察を行った。4 週目時点では ACL-T モデルで表層のフィブリル化ならびに軟骨構成組織であるグルコサミノグリカンを染色するサフラニン O の染色性が表層部で低下した。一方、CAJM モデルにおいても表層のフィブリル化やサフラニン O 染色性の低下が確認されたが、ACL-T モデルと比較して顕著ではなかった。12 週時点では、ACL-T モデルの関節軟骨厚の減少、表層のフィブリル化、グリコサミノグリカンの染色性が著しく低下し、関節軟骨の変性が顕

著であった。大腿骨においても、関節軟骨表層のフィブリル化、グリコサミノグリカンの染色性の低下を認め、CAJM モデルよりも関節軟骨の変性が重症化していた。

軟骨の組織学的変性を半定量化する国際基準である OARSI スコアにおいて評価した結果、12 週時点で CAJM モデルに比較して ACL-T モデルで有意にスコアが高く、軟骨の変性が顕著であった。また、脛骨の軟骨厚、表層のフィブリル化を示す Roughness、そしてグルコサミノグリカンの染色性について、組織学的分析を行った。結果、軟骨厚については、12 週目時点で ACL-T モデルで有意に減少し、CAJM モデルで軟骨厚が維持された。また、Roughness についても、12 週目時点において顕著に ACL-T モデルで増大し、フィブリル化が顕著であった。また、軟骨の構成成分であるグルコサミノグリカンの染色性について、4 週目時点では CAJM モデルと ACL-T モデルの双方で正常軟骨に比較して有意に低下したが、12 週目時点では、ACL-T モデルが CAJM モデルよりも顕著に低下していた。このことから、異常関節運動の制動が関節軟骨の変性を遅延できることを組織学的分析によって示した。

関節軟骨の変性過程において発現する炎症メディエータの腫瘍壊死因子- α (Tumor necrosis factor- α ; TNF- α)、インターロイキン- β (Interleukin- β ; IL- β)、そして軟骨細胞のアポトーシス誘導因子である Caspase-3 の活性化を免疫組織化学染色法で評価した。結果、TNF- α は 4 週時点において CAJM モデルと比較して ACL-T モデルで有意な発現を認めた。また、Caspase-3 は、4 週時点ならびに 12 週時点において CAJM モデルと比較して ACL-T モデルにおいて顕著な発現を認めた。脛骨の軟骨から採取した mRNA 発現量についても CAJM モデルと比較して ACL-T モデルでは、TNF- α と Caspase-3 の有意な発現を認めており、異常な関節運動の制動が、軟骨炎症メディエータである TNF- α や軟骨細胞のアポトーシスに関連する Caspase-3 の抑制に機能したといえる。

滑膜の炎症が関節軟骨の変性に影響を及ぼすことから、異常関節運動の制動が滑膜に与える影響について、半定量解析である Synovial membrane inflammation スコアを用いて組織学的に評価した。結果、12 週時点の滑膜において、線維芽細胞の増殖が前方滑膜に観察され、滑膜の肥厚は後方に顕著に

確認された。Synovial membrane inflammation スコアは、前方滑膜には、ACL-T モデルと CAJM モデルで有意な差を認めなかったが、後方滑膜組織について ACL-T モデルは CAJM モデルに比較してスコアが有意に大きかった。炎症メディエータである TNF- α と IL- β についても免疫組織学的染色にて、ACL-T モデルで濃染を認めたことから、継続した滑膜炎が CAJM モデルに比較して ACL-T モデルで引き起こされていた可能性を示唆した。

最後に、変形性膝関節症の診断として用いられる骨棘について、骨棘の大きさならびに成熟度について Histological osteophyte formation scoring system を用いて評価した。結果、骨棘の大きさについて、ACL-T モデルは CAJM モデルに比較して骨棘の大きさについて高いスコアを示した。骨棘の成熟度についても同様に、ACL-T モデルは CAJM モデルに比較して成熟度スコアが有意に大きかった。このことは、異常な機械的ストレスが検知され、骨形成が促進された可能性を示し、先の滑膜増殖の結果を合わせて異常関節運動の制動が後方部における骨棘形成を抑制することを示唆している。

以上の結果から、異常関節運動は関節軟骨の変性を遅延させ、OA の発症と進行に重要な役割を果たすと考えられる。