

骨軟骨組織を変性させるメカノレスポンスに関する基礎的研究

埼玉県立大学大学院 保健医療福祉学研究科 博士論文

指導教員：国分貴徳准教授 指導補助教員：金村尚彦教授 廣渡祐史教授

2024年3月 学籍番号：2391001 氏名：荒川航平

【緒言】本論文は、関節における骨軟骨組織のメカノレスポンスを解明するために、メカニカルストレスの質に着目した研究を以下の研究 1-5 を通して検証した。

【研究 1】既存の DMM モデルに対して関節不安定性による剪断力を軽減する新規の CATR モデルを確立し、剪断力の軽減が関節軟骨変性に与える影響を検証した。その結果、CATR モデルは DMM モデルの関節不安定性を抑制し、軟骨変性を抑制した。これらから、関節軟骨変性には剪断力の増大が関与することを示した。

【研究 2】研究 1 で確立した CATR と、DMM モデル、ACL-T モデル、CATT モデルを用いて ACL と半月板の機能の違いから生体内での剪断力と圧縮応力の増減を再現した。これらのモデルを用いて関節軟骨変性と軟骨下骨の変化の違いを評価した結果、剪断力の増大は軟骨細胞の肥大化による初期軟骨変性に寄与し、圧縮応力の増大は軟骨下骨の骨形成を促進することを示した。

【研究 3】研究 2 で用いた 4 つのモデルの半月板変性と脛骨軟骨下骨の領域毎の骨構造変化を解析した。半月板変性についてはモデル間で重症度に違いはみられなかった。軟骨下骨の変化に関して、ACL を切断した ACL-T 群と CATT 群では内側後方(MP)領域の骨体積比(BV/TV)が増大した。一方で、内側半月板の機能不全が生じる DMM モデルと CATR モデルは内側半月板の側方逸脱が確認され、内側前方(MA)領域と MP 領域の BV/TV が増大した。この結果から、軟骨下骨のメカノレスポンスには接触領域の変化や半月板機能不全による圧縮応力の増減が影響することを示した。

【研究 4】研究 1-3 で得られた結果を他関節で検証するために、発育期のマウスの股関節を対象として後肢懸垂による圧縮応力の減少を再現した。その結果、後肢懸垂は大腿骨頭の BV/TV 低下を伴う骨形成を抑制した。また、この背景には破骨細胞の活性化による骨吸収ではなく、軟骨内骨化プロセスの遅延が関与することを示した。

【研究 5】軟骨下骨の硬さ変化を再現した新規の培養基材(加工ゲル)を用いて、硬度の異なる加工ゲル上にマウスの軟骨細胞を培養した。さらに軟骨細胞に対して異なる強度の剪断力を負荷することで軟骨細胞のメカノレスポンスを評価した。その結果、軟骨細胞の特異的マーカーである Col2a1 と Acan の発現量のピークが加工ゲルの硬さによって異なることを示した。この結果は、軟骨変性に対するメカニカルストレスの強度依存的作用を決める要因に軟骨下骨の硬さがあることを示した。

【結語】これらの知見は、骨軟骨組織のメカノレスポンスの基盤を明らかにするものである。メカニカルストレスの種類特異的な骨軟骨組織のメカノレスポンスを示すことで関節疾患の発症や進行を予防するリハビリテーション確立へ向けた基礎データとなる。