

平成20年1月

# 村岡智也 学位論文審査要旨

主 査 重 政 千 秋  
副主査 井 藤 久 雄  
同 豊 島 良 太

## 主論文

Role of subchondral bone in osteoarthritis development -A comparative study of two strains of guinea pigs with and without spontaneously occurring osteoarthritis-

(変形性関節症発症における軟骨下骨の役割 -変形性関節症を自然発症する種としない種の2種のもルモットの比較研究-)

(著者：村岡智也、萩野浩、岡野徹、榎田誠、豊島良太)

平成19年10月 Arthritis and Rheumatism 56巻 3366頁～3374頁

# 学 位 論 文 要 旨

## Role of subchondral bone in osteoarthritis development -A comparative study of two strains of guinea pigs with and without spontaneously occurring osteoarthritis-

### (変形性関節症発症における軟骨下骨の役割 -変形性関節症を自然発症する種としない種の2種のモルモットの比較研究-)

これまで、変形性関節症 (osteoarthritis, OA) の初期病変は関節軟骨に発生し、軟骨下骨の変化は関節軟骨の病変に続発するものと考えられていた。ところが、最近になりOAの軟骨下骨の低骨密度や高代謝回転、そしてOAに対する骨吸収抑制剤の有効性の報告が相次ぎ、OAの発症に軟骨下骨が重要な役割を担っている可能性が示された。本研究では、膝関節にヒトOAに類似した進行性の軟骨病変を自然発症するHartley系モルモット (Hartley) とその対照としてWeiser-Maple系モルモット (WM) を用いて、軟骨変性と軟骨下骨の関連性を調べ、OA発症における軟骨下骨の役割を検討した。

## 方 法

HartleyとWMの2、3、5、8か月齢の雌性モルモット (各月齢 n=7) を用いた。脛骨近位内側顆を観察対象として、軟骨変性は組織学的 (hematoxylin-eosin, Safranin O染色) に、軟骨下骨は軟骨下骨終板幅と海綿骨骨梁パラメーターによって評価した。骨梁パラメーターはMicro-CTによる軟骨下海綿骨の3次元再構築像から骨量、骨梁表面積、骨梁幅、structure model index (SMI)及びtrabecular bone pattern factor (TBPf)を算出した。SMIは骨梁構造を板状あるいは棒状で表すパラメーターで、高値であれば棒状構造で機械的強度が弱いことを示している。TBPfは海綿骨の連結性を表すパラメーターで、表面の凹凸構造を反映し、高値であれば凸面構造で機械的強度が弱いことを示している。さらに、脛骨内側顆海綿骨の骨密度、骨代謝マーカーとして尿中type I collagen cross-linked N-terminal telopeptide (NTX) と血清osteocalcin (OC) を計測した。

## 結 果

1. 組織学的評価：両系とも2か月齢では関節軟骨に変性は見られなかった。Hartleyでは3か月齢から表層軟骨細胞の減少が始まり、5か月齢では表層の細線維化が生じていた。8か

月齢になると細線維化は深層に及び、基質のSafranin O染色性は低下していた。WMでは8か月齢に至っても軟骨変性は見られなかった。

2. 軟骨下骨終板幅：軟骨下骨終板幅は、2か月齢のHartley で同月齢のWMと比較して有意な低値であった ( $p < 0.05$ )。軟骨変性が発生する3か月齢までこの差は続いていた ( $p < 0.05$ ) が、変性が進行する5か月齢以降では、HartleyとWMの間に有意差は見られなかった。

3. 軟骨下海綿骨骨梁構造：2か月齢では、HartleyはWMと比較して有意に低い骨量、薄い骨梁幅、広い骨梁表面積であることを示した ( $p < 0.05$ )。軟骨変性が発生する3か月齢以後では、骨量・骨梁幅・骨梁表面積はHartleyとWM間で有意差は見られなかった。SMIとTBPfはHartleyでWMと比較して、2か月齢で有意な高値 ( $p < 0.01$ ) を、5 ( $p < 0.05$ ) 及び8か月齢 ( $p < 0.01$ ) で有意な低値を示した。すなわち、2か月齢のHartleyはWMに比べてより棒状かつ凸面構造を持ち、軟骨変性が進行する5~8か月齢で板状かつ凹面構造に変化していた。

4. 骨密度と骨代謝マーカー：脛骨内側顆海綿骨の骨密度は、2か月齢ではHartleyはWMと比較して有意な低値であった ( $p < 0.05$ )。3か月齢以降のHartleyとWMの骨密度に有意差はなかった。血清OCは、2 ( $p < 0.05$ ) 及び3か月齢 ( $p < 0.01$ ) のHartleyでWMと比較して有意な高値であった。尿中NTXは、3か月齢のHartleyでWMと比較して有意な低値であった ( $p < 0.05$ )。他の月齢では両系間に差はなかった。

## 考 察

OAを自然発症するHartleyは発症しないWMに比べて、軟骨変性の発症前には軟骨下骨は骨萎縮の状態にあり、機械的に脆弱（骨量・骨梁幅の低値、骨梁表面積の高値、棒状・凸面状の骨梁構造）で、軟骨変性が進行するにつれて、海綿骨骨梁構造は板状かつ凹面構造に変わり、機械的強度が増加することが判明した。これらの結果は、脆弱な軟骨下骨の変形によって関節軟骨が損傷され、OAが発症する可能性を示唆するもので、軟骨下骨がOAの発症と進行に密接に関与することを証明するものと考えられた。

## 結 論

Hartley系モルモットにおいて軟骨変性の発症する以前の軟骨下骨は機械的に脆弱であり、この軟骨下骨の脆弱性がOA発症に関与している可能性が示唆された。