

# 論文内容要旨

## Changes in the Subchondral Bone Affect Pain in the Natural Course of Traumatic Articular Cartilage Defects

(外傷性関節軟骨損傷の自然経過における軟骨下骨  
の変化が疼痛に与える影響)

Cartilage, 2023, in press

主指導教員：安達 伸生教授

(医系科学研究科 整形外科学)

副指導教員：大段 秀樹教授

(医系科学研究科 消化器・移植外科学)

副指導教員：味八木 茂講師

(広島大学病院 未来医療センター)

加藤 雄一

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【目的】外傷性関節軟骨損傷は関節痛の原因となり、最終的に変形性関節症（OA）へと移行すると言われている。軟骨下骨には神経終末が存在し疼痛に関連すると言われているが、全層軟骨欠損における軟骨下骨の変化とそれに伴う疼痛の自然経過に関しては明らかにされていない。そこで、軟骨損傷における軟骨下骨の経時的変化をラットモデルにて組織学的に評価し、同時に疼痛との関連について検討した。

【方法】10週齢のSprague Dawleyラットの大腿骨内側顆荷重部に軟骨全層欠損を作製し、術後3日、7日、14日、28日、56日で屠殺し軟骨下骨の状態を $\mu$ CTと組織学的評価、免疫染色（Osteocalcin、CGRP、Substance P、TRAP染色）を行った。反対側の大腿骨内側顆を対照群とした。また、疼痛の評価として、後根神経節（DRG）の免疫学的染色（CGRP）と軟骨欠損作製前と屠殺前にopen field testによる行動評価を施行した。

【結果】軟骨下骨の状態は術後3日までは保たれていたが、7日から14日にかけて軟骨欠損直下の軟骨下骨に吸収像を認めた。28日以降は、骨吸収像の周囲より骨硬化像が出現した。 $\mu$ CTで軟骨下骨のBone volume /Tissue Volumeが14日で対照群、3日、7日の群と比較し有意に低下していた。軟骨下骨のTRAP染色では、TRAP陽性細胞が対照群、3日、56日群と比較し14日群で有意に多く認められ、免疫染色（Osteocalcin）では陽性細胞が7日の群より増加し、以降56日の群まで徐々に増加した。Open field testでは、total distanceは14日、56日の群でsham model群と比較し低下しており、後肢での立ち上がり回数は14日の群で有意に減少していた。DRGのCGRP陽性細胞率も14日の群で最も増加していた。

【考察】本研究では、軟骨損傷時の軟骨下骨では損傷後14日で破骨細胞が最も増加し骨吸収像が最大となり、その後は骨芽細胞の活性化による骨硬化像へと変化していた。また、行動評価・DRGと軟骨下骨の免疫染色より、軟骨下骨の骨吸収と同時に損傷後14日の時点で疼痛のレベルがピークに達すると推測された。

関節軟骨損傷による疼痛の病態は複数の因子が関与していると考えられ、完全には解明されていない。それと比較し、OAや骨軟骨損傷（OCL）における疼痛のメカニズムは様々な報告がなされている。OCLでは軟骨下骨に関節液が流入することにより、破骨細胞が周囲のpHを低下させ、疼痛が発生すると考えられている。また、OAでは軟骨下骨が疼痛の原因として注目されており、破骨細胞による骨吸収の増加が軟骨下骨の感覚神経を刺激し、DRGニューロンの過剰興奮が生じ、疼痛が誘発されると報告されている。本研究では、軟骨欠損部の破骨細胞は14日目に最も活性が高く、疼痛の経過と破骨細胞の活性化に相関があることが示唆された。また、7日目から骨芽細胞は活性化しており、関節軟骨欠損後に軟骨下骨の骨代謝が亢進していることが示唆された。OAの早期では軟骨下骨の破骨細胞が負荷の増大により活性化することで軟骨下骨が吸収され、後期では軟骨下骨が硬化することが知られている。今回の結果から、軟骨損傷後の軟骨下骨モデリングはOAの病態に類似していた。軟骨下骨は軟骨の恒常性の維持に重要な役割を果たしており、軟骨下骨の損傷は軟骨の損傷を進行させると報告されている。以上より、軟骨下骨の状態は軟骨の状態と関連しており、軟骨下骨の状態は軟骨の修復に影響を及ぼすと考えられる。本研究の結果から軟骨損傷後14日目の破骨細胞が優位な状況においては、マイクロフラクチャー法

による軟骨損傷治療において、骨嚢胞の合併症が出現しやすくなる可能性が示唆された。したがって、軟骨下骨の状態を把握することが、軟骨欠損治療を成功させることにつながると考えられる。

**【結論】**

関節軟骨損傷における軟骨下骨の状態は、骨吸収から骨硬化へと骨代謝が経時的に変化しており、疼痛の程度と関連していることが考えられる。軟骨下骨の変化と疼痛との関係を考慮した適切な軟骨欠損への治療介入により、関節軟骨損傷の治療成績を向上させることが期待される。