

Title	Type II collagen synthesis in the articular cartilage of a rabbit model of osteoarthritis: expression of type II collagen C-propeptide and mRNA especially during early-stage osteoarthritis
Sub Title	家兎変形性関節症モデルの関節軟骨におけるII型プロコラーゲンCペプチド(pCOLII-C)の局在
Author	堀田, 拓
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.3 (2006. 9) ,p.5-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060902-0005">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060902-0005</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Type II collagen synthesis in the articular cartilage of a rabbit model of osteoarthritis : expression of type II collagen C-propeptide and mRNA especially during early-stage osteoarthritis

(家兎変形性関節症モデルの関節軟骨におけるII型プロコラーゲンCペプチド (pCOL II-C) の局在)

堀 田 拓

## 内容の要旨

変形性関節症 (OA) は関節軟骨の破綻を初発病変とした退行性疾患であるが、骨棘形成などの修復反応が見られるのが特徴であり、軟骨細胞による細胞外マトリックス合成能はこの修復力の一つの指標となる。軟骨細胞によるII型コラーゲン合成過程の副産物であるII型プロコラーゲンCペプチド (pCOL II-C) は、II型コラーゲン合成能を反映すると考えられているが、OAの発症過程における局在についての知見は少ない。しかし末期例中心のヒトOAの検体でpCOL II-Cの局在を早期から追うことは困難である。そこで本研究では家兎OAモデルを作成し、OAモデルにおける関節軟骨のpCOL II-Cの免疫染色と*in situ* hybridizationを経時的、部位別に評価することにより、OA関節軟骨のII型コラーゲン合成能の変化を検討した。

Colomboらのpartial lateral meniscectomyにより日本白色家兎 (n=24) の膝関節にOAを作製し、1週後、2週後、4週後に膝関節を摘出した。変性が見られない部分を健常部、軟骨に生じるerosionの中心部を変性中心部とし、erosionに隣接する部分を傍変性部として、部位別に組織学的検討を行った。OAの程度は組織学的変性度スコアリングによって評価し、pCOL II-Cに対する免疫染色とII型プロコラーゲンmRNAに対する*in situ* hybridizationを施行した。

免疫染色によるpCOL II-C陽性軟骨細胞の出現率は、術後1週では健常部で平均 $2.5 \pm 1.8\%$ 、傍変性部で $18.4 \pm 14.4\%$ 、変性中心部で $32.9 \pm 19.7\%$ 、術後2週では健常部で平均 $1.9 \pm 2.2\%$ 、傍変性部で $47.0 \pm 11.6\%$ 、変性中心部で平均 $23.9 \pm 19.0\%$ 、術後4週では健常部で平均 $9.8 \pm 5.9\%$ 、傍変性部で平均 $52.0 \pm 12.8\%$ 、中心部で平均 $15.3 \pm 14.0\%$ であった。またpCOL II-C陽性細胞率は中等度変性までは変性度スコアの増大とともに増加していくが、中等度以上の変性では減少していった。*in situ* hybridizationでは、術後1週では変性中心部の軟骨細胞でmRNAの発現が増強していたが、術後2、4週では傍変性部の軟骨細胞で発現が増強していた。

本研究より、家兎OAモデル関節軟骨におけるpCOL II-Cの局在とII型プロコラーゲンmRNAの発現増強部位は、変性が進むにつれて変性の中心部からその周囲へと移動することがわかった。また、家兎OAモデルにおける関節軟骨のII型コラーゲン合成能は変性が進むにつれて亢進するが、変性が高度になると逆に低下することが示唆された。

以上の結果より、OA関節軟骨においては軟骨細胞には軟骨破綻過程においても修復能が存在し、破綻の進行とともに修復能が変動していくことが示唆された。

## 論文審査の要旨

II型プロコラーゲンCペプチド (pCOL II-C) は、軟骨細胞のII型コラーゲン合成能を反映すると考えられているが、変形性関節症 (OA) の発症過程における関節軟骨内の局在についての知見は少ない。しかしヒトOAの検体での経時的検討は困難であるため、本研究では家兎OAモデルを作成し、OAモデルにおける関節軟骨のpCOL II-Cの免疫染色と*in situ* hybridizationを経時的、部位別に評価することにより、OA関節軟骨のII型コラーゲン合成能の変化を検討した。家兎OAモデルにおける免疫染色でのpCOL II-C染色増強部位は、術後1週では変性中心部、術後2、4週では周囲の傍変性部であった。またpCOL II-C陽性細胞率は中等度変性までは変性度スコアの増大とともに増加していくが、中等度以上の変性では減少していった。*in situ* hybridizationでもmRNA発現の経時的、部位別増強部位は免疫染色と同様であり、家兎OAモデル関節軟骨におけるpCOL II-Cの局在とmRNAの発現増強部位は、変性が進むにつれて変性中心部から周囲へと移動することを明らかにした。また、家兎OAモデルにおける関節軟骨のII型コラーゲン合成能は変性が進むにつれて亢進するが、変性が高度になると逆に低下することが示唆された。

審査では、まず本OAモデルにおけるerosionを中心とするOA変化の生じるメカニズムについての質問がなされた。本OAモデルにおけるerosion発生初期はmechanical stressであるが、その後の進行には軟骨細胞からの化学的な刺激の関与も考慮されると回答された。また、本OAモデルとヒトOAとの差と類似性についての質問がなされ、本OAモデルにおけるOA変化の進行は急性でありヒトOAの慢性な病態との差はあるが、ヒトOAが半月板損傷などの外傷後に進行することをふまえ、特に外傷後のOAの病態に類似しているとの回答がなされた。さらにII型プロコラーゲンのN末端ではなくC末端に着目した理由についての質問がなされ、歴史的にpCOL II-Cが当初chondrocalcinとして発見されており、特に関節液内のpCOL II-Cでの研究が進んでいたことから今回もC末端を研究対象としたが、N末端については検証していないと回答された。また染色性評価の客観性や図表の作成方法などについて指摘を受けた。

以上のように、本研究は未だ検討されるべき点を残しているものの、家兎OAモデルの関節軟骨のpCOL II-Cの局在の変化が変形性関節症における関節軟骨の修復能の変化を反映しており、将来的に変形性関節症の病態解明の手がかりになりうる可能性を示唆した点で有意義であると評価された。

論文審査担当者 主査 整形外科 戸山 芳昭  
病理学 岡田 保典 リハビリテーション医学 里宇 明元  
医化学 末松 誠  
学術確認担当者:

審査委員長: 岡田 保典

試問日: 平成18年5月9日