

前十字靱帯損傷時の関節接触は変形性膝関節症の早期発症因子となる

1. 発表のポイント

- 関節面の衝突を伴う/伴わない前十字靱帯損傷マウスモデルを用いて、関節不安定性と関節面衝突による急性損傷がもたらす変形性膝関節症発症への影響を評価した。
- 関節面衝突を伴う前十字靱帯損傷は関節軟骨表層の微細損傷を引き起こし、より早期から変形性膝関節症の病態である軟骨下骨の骨硬化を誘発することが明らかとなった。
- 関節軟骨の変性度に関しては関節面接触の有無による差がなかったことから、軟骨変性に関しては関節不安定性による影響が大きいことが示唆された。

2. 発表概要

埼玉県立大学大学院 博士研究員の高畠啓さん（現在、大阪大学大学院 基礎工学研究科 特任研究員）（第一著者）、同学の国分貴徳准教授（共同責任著者）のグループは、University of California, Davis の Blaine Andrew Christiansen 教授（共同責任著者）らの国際共同研究により、前十字靱帯損傷後に生じる二次的な変形性膝関節症の発症メカニズムについて、実験動物モデルを使用した研究により明らかにしました。

本研究成果は、2025 年 6 月 19 日に変形性関節症の専門誌である『Osteoarthritis Cartilage』誌に掲載されました。本研究は、若手研究者海外挑戦プログラム（受領者：高畠）並びに科学研究費助成事業の支援を受け実施されました。

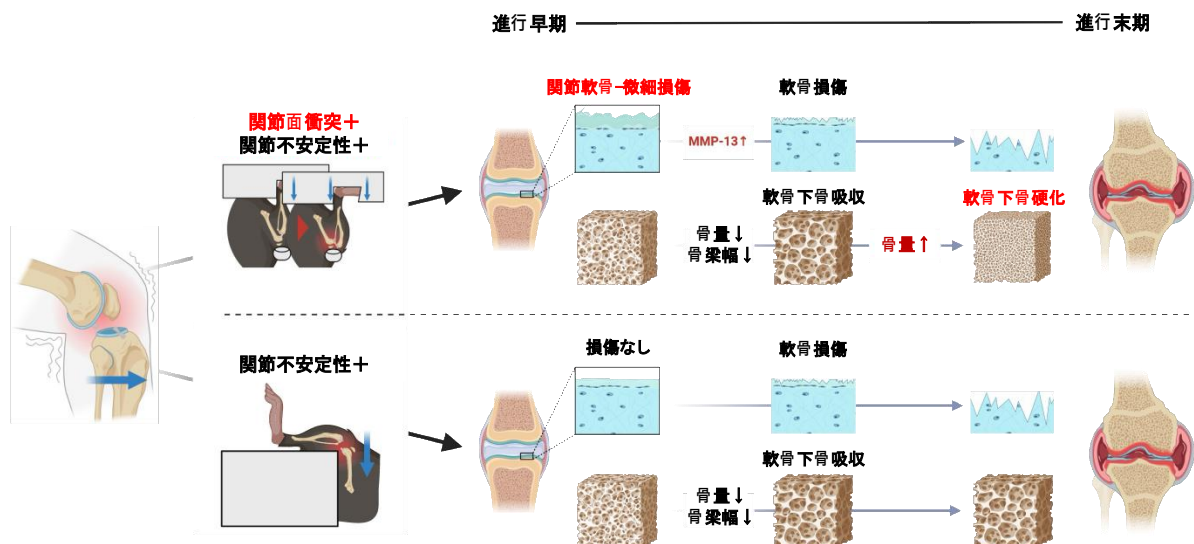


図1 研究概要

前十字靱帯損傷時に関節面衝突を伴うと関節軟骨表層の微細損傷を引き起こし、軟骨変性因子である MatrixMetalloproteinase (MMP-13) を発現するようになる。その後、関節軟骨の変性ならびに軟骨下骨硬化を介して早期から変形性膝関節症を発症させるようになる。

3. 研究内容

〈研究背景〉

スポーツ産業の旺盛化により、近年スポーツ人口が著しい増加の一途をたどる一方、それに伴う外傷・障害も増えつつあります。中でもサッカーやバスケットボールなど、ジャンプや切り返し動作の多いスポーツにおいてよくみられる“前十字靭帯（ACL）損傷”を発症すると、膝関節の関節軟骨がすり減り、痛みや関節の変形を引き起こす“変形性膝関節症（膝 OA）”の発症リスクが大きくなります。ACL 損傷後の膝 OA の発症要因としてこれまで以下の 2 つが考えられてきました：①受傷時に発生する関節面衝突がもたらす関節軟骨および軟骨下骨への急性損傷、②靭帯が切れたことによる膝関節のぐらつき（関節不安定性）。しかしながら、ACL 損傷患者を対象とした場合、両因子を切り離して双方の影響を評価することはできないため、詳細な発症メカニズムを未解明のままでした。そこで本研究では、関節面の衝突を伴いながら ACL 損傷を引き起こす一般的なマウスモデルと、我々のグループが近年開発した関節面衝突を伴わずに ACL 損傷を引き起こす新規マウスモデルを用いて、ACL 損傷がもたらす膝 OA 発症への影響を明らかにする実験を行いました。

〈研究内容〉

関節面接触を伴う ACL 損傷モデル（Compression）と関節面接触を伴わない ACL 損傷モデル（Non-Compression）、コントロール群を対象に、モデル作製後直ちに膝関節を採取し、膝関節前後方向における関節不安定性を評価しました。膝関節屈曲 60/90° において、コントロール群と比較して両 ACL 損傷群は関節不安定性が増大しておりましたが、Compression 群と Non-Compression 群間において差は認められませんでした。以上の結果から、両 ACL 損傷群における変形性膝関節症の進行差はモデル作製時に生じる関節面衝突に起因することが示唆されました。

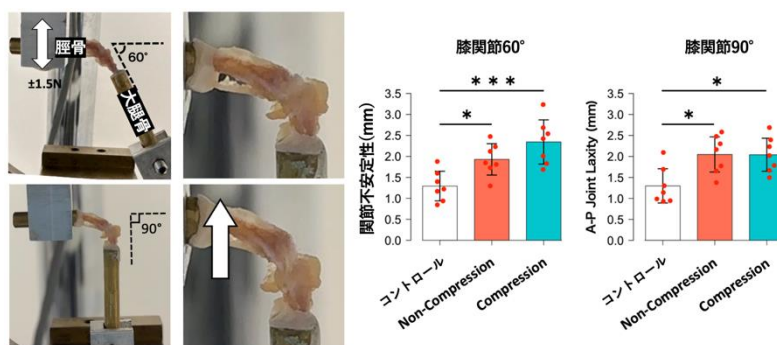


図2 関節不安定性の評価

アクリル樹脂を用いて大腿骨と脛骨をプラスチックに固定し、さらにそこから load cell に固定する。その後、脛骨側を±1.5N、0.5mm/s の速度で前後方向に動かして±0.8N における変位量を測定する。

次に関節軟骨と軟骨下骨を対象に、ACL 損傷時の関節面接触がもたらす急性損傷を評価しました。関節不安定性の評価と同様、モデル作製直後に膝関節を採取し、microCT を用いて軟骨下骨の微細構造学的解析を実施しましたが、微小骨折や亀裂等は観察されませんでした。また、脛骨関節軟骨の半月板に覆われていない uncovered region を対象に、軟骨表層の粗さ解析を実施しました。その結果、Compression 群において、脛骨内側コンパートメントにおける軟骨表層の粗さが有意に増大していたことから、関節面衝突に伴い軟骨表層の微細損傷を誘発していることが明らかになりました。

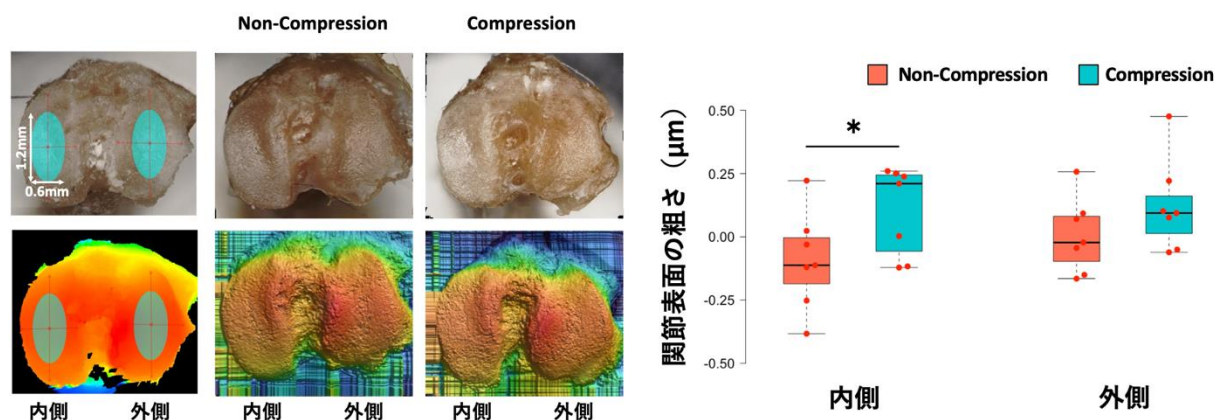


図3 関節軟骨表層の粗さ解析

KEYENCE VR-6000 を用いて撮像した脛骨関節面の内外側コンパートメントである。関節面衝突が内側コンパートメントにおける粗さを増大させることで、関節軟骨表層の微細損傷を誘発することが示唆される。

関節面衝突による軟骨微細損傷の生物学的応答を評価するため、組織学的解析として軟骨細胞を対象に軟骨変性因子である MMP-13 の陽性細胞率を解析しました。その結果、モデル作製 7 日時点では、コントロール群と Non-Compression 群と比較して、Compression 群において内外側コンパートメントともに MMP-13 陽性軟骨細胞率が有意に増大していました。しかしながら 14 日時点では、両 ACL 損傷群において差は認められませんでした。

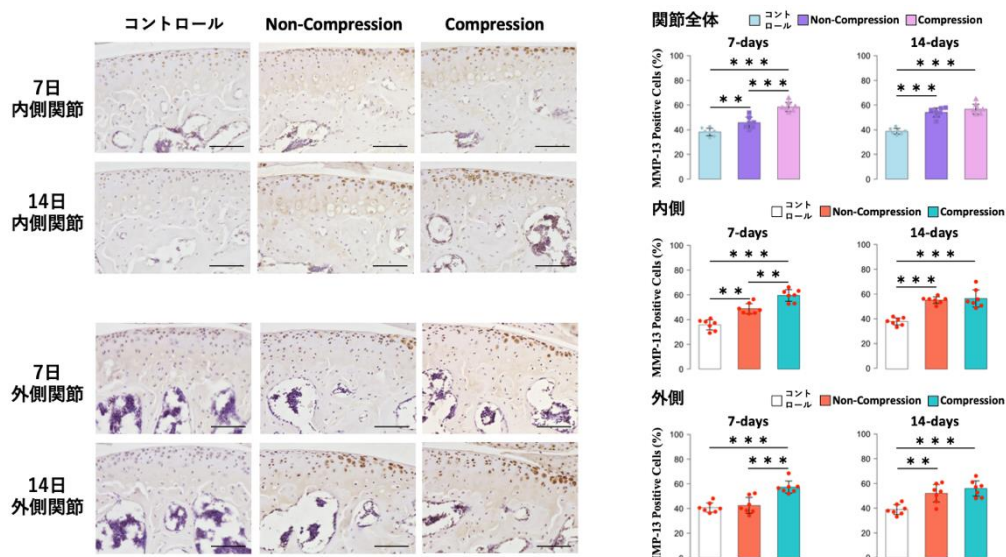


図4 関節軟骨表層の免疫組織学的解析

MMP-13 を標的とした免疫組織学的解析である。関節面衝突を伴う Compression 群はモデル作製から 7 日時点で MMP-13 陽性細胞率を増大させていた。

最後に、microCT を用いて膝 OA 発症過程における軟骨下骨リモデリングを解析しました。モデル作製 7 日時点では、コントロール群と比較して両 ACL-R 群において骨量ならびに骨梁幅の有意な低下が認められました。14 日時点では Non-Compression 群の内側コンパートメントにおいてのみ有意に低下し続け、28 日時点では Non-Compression 群と比較して、Compression 群の内側コンパートメントにおける骨量の増大が認められました。

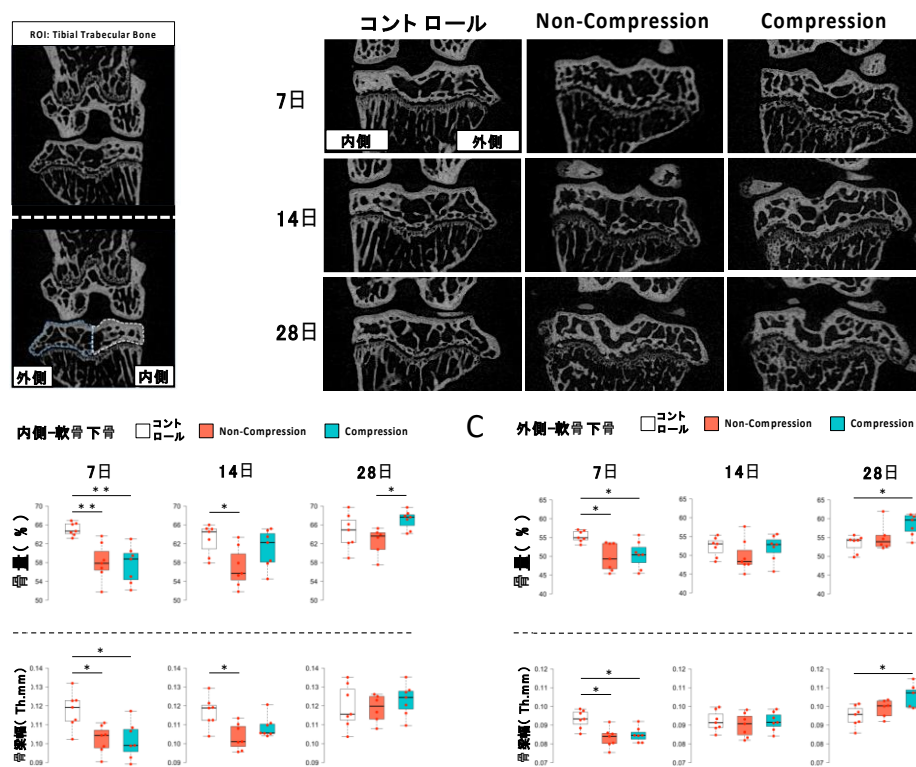


図5 軟骨下骨の微細構造学的解析

モデル作製後早期の 7 日時点では両 ACL 損傷群において軟骨下骨の骨吸収が観察された一方、28 日時点では Compression 群において骨量増化に伴う骨硬化が認められた。

本研究により、ACL 損傷後に生じる二次的な膝 OA 発症過程において、受傷時に発生する関節面衝突が関節軟骨表層の微細損傷を引き起こし、軟骨細胞において軟骨変性因子である MMP-13 を産生した。更には軟骨下骨の骨硬化を早期から引き起こすことで膝 OA 発症の誘因となる可能性を明らかにしました。以上の結果は、ACL 損傷患者の初期治療においては、損傷した ACL の再建だけでなく、膝 OA 発症リスクを低減するという長期的視点に立った新たな治療戦略の必要性を示唆しており、今後更なる予防的研究を行う必要性を示唆するものです。

4. 支援を受けた研究助成金

本研究は、科研費（22J23384、研究代表者：国分貴徳）、若手研究者海外挑戦プログラム（研究代表者：高畠啓）、NIH（R01 AR075013、研究代表者：Blaine Andrew Christiansen）の助成を受け、実施されました。

5. 論文情報

雑誌名：Osteoarthritis Cartilage

題名：Concurrent joint contact in anterior cruciate ligament injury induces cartilage micro-injury and subchondral bone sclerosis、resulting in knee osteoarthritis

著者：Kei Takahata、Yu-Yang Lin、Benjamin Osipov、Kohei Arakawa、Saaya Enomoto、Blaine A Christiansen、Takanori Kokubun

DOI：<https://doi.org/10.1016/j.joca.2025.06.007>

6. 問い合わせ先

埼玉県立大学大学院 保健医療福祉学研究科/保健医療福祉学部 理学療法学科

准教授 国分 貴徳

E-mail：kokubun-takanori@spu.ac.jp