



|                     |                                                                                                                                          |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 軟骨下骨の骨代謝異常に着目した変形性関節症の治療戦略の確立                                                                                                            |
| Author(s)           | 小川, 裕生                                                                                                                                   |
| Description         | この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。                                                                                                                |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                                                    |
| Degree Name         | 博士(医学)                                                                                                                                   |
| Dissertation Number | 甲第16887号                                                                                                                                 |
| Issue Date          | 2026-03-25                                                                                                                               |
| DOI                 | <a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k16887">https://doi.org/10.14943/doctoral.k16887</a>                                          |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/99732">https://hdl.handle.net/2115/99732</a>                                                        |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                                          |
| File Information    | OGAWA_Yuki_abstract.pdf, 論文内容の要旨 <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> |



# 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 小川 裕生

## 学位論文題名

軟骨下骨の骨代謝異常に着目した変形性関節症の治療戦略の確立  
(Establishment of Therapeutic Strategies for Osteoarthritis Focusing on Subchondral Bone  
Metabolic Abnormalities)

### 【背景と目的】

変形性関節症（Osteoarthritis: OA）は、加齢や機械的負荷を背景とした関節軟骨の変性を特徴とする運動器疾患であり、関節軟骨の変性を主体とする進行性の病態を呈する関節疾患である。関節症性変化に伴う疼痛や機能障害は日常生活の制限を招き、医療費の増大や労働力生産性の低下など、社会的負担は極めて大きい。一方、OAの進行を抑制できる疾患修飾療法は未だ確立されておらず、その開発にはOAの複雑で多因子的な病態機構の解明が不可欠である。OAの病態は、元来は機械的負荷による関節軟骨の変性が主因と考えられてきたが、近年の研究により、関節を構成する複数の組織間での相互作用が病態進行において重要な役割を果たすことが明らかになってきた。関節組織間の相互作用には、力学的ストレスや構造変化などの器質的障害に関連するマクロな影響に加え、細胞間シグナル伝達や炎症性応答などの生物学的応答によるミクロな影響が複合的に関与していると考えられる。したがって、OA病態をより正確に理解するためには、これらの相互作用を臨床的視点（力学的・形態学的解析）と基礎的視点（分子生物学的解析）の両側面から統合的に評価することが有用であると考えられる。

このような現状において、関節温存術はOAの進行を防ぐ有効な外科的治療手段として注目されており、特に发育性股関節形成不全（Developmental Dysplasia of the Hip: DDH）に対する股関節周囲骨切り術（Periacetabular Osteotomy: PAO）は良好な長期成績が報告されている。しかしながら、関節温存術が関節全体の生体力学的環境や周囲組織に与える影響は十分に解明されておらず、その予後を規定する因子も不明な点が多い。関節温存術が関節に及ぼす影響を明らかにすることは、OAの病態理解を深化させるとともに、OA治療戦略の確立に直接的あるいは間接的に貢献する重要な課題である。

近年の画像診断技術の進歩により、OAの進行には関節軟骨を支持する軟骨下骨の状態が重要であることが明らかになりつつある。軟骨下骨では、骨硬化や骨嚢胞、骨髄浮腫などの微細構造変化が生じ、これらは力学的負荷適応や細胞間相互作用の破綻に起因すると考えられているが、その分子学的機序は十分に解明されていない。また、関節軟骨と軟骨下骨との生物学的クロストークも報告されており、両者が機能的複合体として関節の恒常性維持に寄与している可能性がある。

本研究では、軟骨下骨に着目した視点からOAおよび関節温存術の病態を捉え、臨床的および基礎的手法を組み合わせることで、これらの病態理解を深化させることを目的とした。

### 【方法、結果、考察】

#### ① DDHにおける寛骨臼荷重応力分布と関節唇損傷との関連解析

DDHにおける、軟骨下骨の骨密度変化と関節唇損傷との関連を明らかにするため、CT osteoabsorptiometry法（CT-OAM）を用いて軟骨下骨骨密度分布の解析を行った。その結果、上方関節唇損傷群では骨形態にかかわらず寛骨臼上方領域に顕著に応力集中し、局所的な荷重応力異常との関連が明らかとなった。興味深いことに、この応力集中は寛骨臼の形態的要素とは独立して生じており、関節唇損傷が単なる二次的結果ではなく、関節荷重応力環境を能動的に変化させる要因である可能性が示唆された。これらの結果から、関節唇損傷はDDHにおける局所的応力蓄積および関節

不安定性に深く関与しており、その病態生理の理解は、関節唇修復術を含む DDH 治療戦略の重要な知見であると考えられる。

## ② PAO における関節唇損傷の影響の解析

DDH に対する PAO 施行例において、術前 MRI を用いて関節唇損傷の部位および重症度が術後臨床成績に及ぼす影響を検討した。解析の結果、上方関節唇の複雑損傷は術後の臨床スコアの改善を阻害する一方で、前方関節唇の損傷は PAO によって症状が改善する傾向を示した。これらの結果から、関節唇損傷の部位と形態が PAO 後の予後に密接に関連していることが明らかとなった。特に上方の複雑損傷を有する症例では、PAO 単独では十分な症状改善が得られない可能性があり、関節鏡視下関節唇縫合術などの併用が有効であると考えられる。今後は、関節唇損傷の部位別特性に基づく個別化治療戦略の構築や、関節内併用手技の有用性を検証する長期的縦断研究が求められる。

## ③ DDH および PAO が同側膝関節の軟骨下骨骨代謝に与える影響の検討

DDH が同側膝関節の荷重応力分布に及ぼす影響およびに PAO がその応力環境に与える影響を明らかにするため、CT-OAM を用いて PAO 術前後の骨下軟骨骨密度分布を解析し、対照群と比較検討した。DDH 症例では膝関節の荷重応力が外側に偏位していたが、PAO 術後では応力分布が内側へシフトし、対照群に近似することが示された。これらの結果から、PAO は寛骨臼の骨形態の補正のみならず、同側膝関節の荷重環境にも影響を及ぼし、より生理的な応力伝達へと再構築する可能性が示唆された。一方で、PAO 後の軟骨下骨骨密度変化と膝関節の変性との関連を明確にするためには、長期的追跡や筋骨格モデルによる力学的解析が今後必要である。

## ④ OA における関節軟骨細胞—軟骨下骨骨細胞間のクロストークの解明

OA における関節軟骨細胞と軟骨下骨骨細胞の相互作用を明らかにするため、IL-1 $\beta$  で刺激した軟骨細胞と骨細胞との共培養モデルを構築し、網羅的遺伝子解析および分子生物学的解析を行った。その結果、刺激軟骨細胞は骨細胞に炎症性細胞死であるパイロトーシスを誘導し、この現象はヒト OA 検体および OA モデルマウスにおいても確認された。さらに、パイロトーシスを生じた骨細胞は軟骨細胞に対して異化経路を活性化させ、軟骨変性を促進することが示された。これらの結果から、OA 病態においては関節軟骨と軟骨下骨の間に双方向性のクロストークが存在し、骨細胞のパイロトーシスが OA 進行の重要な病態メカニズムの一端を担う可能性が示唆された。本研究は、骨細胞パイロトーシスを標的とした OA の新たな治療戦略の可能性を示す重要な知見である。

## ⑤ OA 病態における骨細胞パイロトーシスの役割解析

骨細胞におけるパイロトーシスの病態的意義を検証するため、パイロトーシスの実行因子である GSDMD を骨細胞特異的に欠損させたマウスを作製し、OA モデルを用いて解析を行った。その結果、パイロトーシス経路を抑制した GSDMD 欠損マウスでは、軟骨変性および軟骨下骨の骨吸収が著明に増悪し、代償的に NF- $\kappa$ B シグナルなどの炎症経路の活性化と破骨細胞分化の亢進が認められた。これらの結果から、骨細胞パイロトーシスは単なる炎症誘導経路ではなく、軟骨下骨の恒常性維持において抑制的な制御機構として機能している可能性が示された。すなわち、GSDMD を介したパイロトーシスは OA 病態において二面的な役割を有し、その完全な抑制はかえって病態の悪化を招く危険性があると考えられる。したがって、GSDMD シグナルを標的とする治療戦略の開発にあたっては、細胞種特異性および生理的機能を十分に考慮した精緻なアプローチが求められる。

## 【結論】

本研究では、OA および関節温存術の病態解明を軟骨下骨に着目した視点から検証を行なった。関節唇という骨・軟骨組織以外の軟部組織が関節環境に影響を及ぼしうること、さらに骨および軟骨組織間には相互作用が存在し、関節の組織恒常性維持に寄与している可能性が示された。これらの知見は、関節構造を単一の組織としてではなく、ネットワークを介して構造的かつ機能的に連関する複合体として捉えたものであり、複雑多岐にわたる OA 病態の制御機構を解明するための研究基盤となりうるものである。