

リウマチの骨破壊と軟骨破壊の違い

首藤 敏秀 九州大学整形外科
(2003年、第4回博多リウマチセミナー)

RAにおけるレントゲン上の骨関節の代表的な変化としては、関節裂隙の狭小化と種々の骨破壊性変化があげられる。レントゲン上の関節裂隙は通常関節軟骨で構成されたものであり、関節裂隙の狭小化は関節軟骨の変性あるいは破壊を反映している。骨破壊の中でも代表的な変化は骨びらんの形成であるが、なかでも関節内で軟骨に被われていないbare areaといわれる滑膜と骨の境界部に通常形成されるものは、辺縁骨びらんといわれる。辺縁骨びらんは、骨吸収つまり骨基質に沈着したリン酸カルシウム成分がまず取り除かれ(脱灰)、その後に残った骨基質タンパク等が取り除かれるという現象¹⁾の結果形成される。

ここでは、RAにおける骨関節の破壊を骨破壊と軟骨破壊に分けてそれぞれのメカニズムについて概説し、両者の違いについて述べる。

■ RAにおける骨破壊のメカニズム

RAにおける主なレントゲン上の骨破壊性変化としては、以下に示すようなものが上げられる²⁾。

表1 RAにおける骨破壊のパターン

1. パンヌスによる辺縁骨びらんの形成
2. 軟骨下骨の骨嚢腫の形成
3. 関節周囲の骨萎縮(骨粗鬆症性変化)
4. 骨壊死
5. 上記1～4の変化を背景にした脆弱性あるいは病的骨折

【パンヌスによる辺縁骨びらんの形成】

RAの辺縁骨びらんの形成においては、パンヌスが重要な役割を果たしていると考えられきたが、パンヌス中のいずれの細胞が骨吸収をしているのかは、明らかではなかった。一般に生体内での骨吸収の主役を担うのは、破骨細胞と考えられるが、RAの骨びらん形成においても破骨細胞の役割は大きいと考えられる³⁻⁶⁾。その理由は、以下の通りである。

- 組織学的に、RAの骨びらん形成の最前線の間では、破骨細胞が骨の接着し骨吸収している像が観察される。
- 骨を吸収するためには、前述したように、まず脱灰のステップが必要であるが、そのためには、局所を酸性環境にできる細胞の存在が必要であるが、生体内の骨組織においてこれをできる細胞は、破骨細胞以外に知られていない。
- RAの辺縁骨びらんの形成において重要な役割を果たしていると考えられるパンヌス中には破骨細胞の性質を有する細胞が多数認められ、これらを分離して、in vitroで骨片上で培養すると、吸収窩が形成される。
- 破骨細胞の分化に必須の因子として同定されたRANKLのノックアウトマウスに実験的関節炎を誘導しても骨びらんが形成されない。
- RANKLのデコイレセプターである破骨細胞形成阻害因子 osteoprotegerin (OPG) を実験的関節炎に投与すると、関節炎は抑制されないが、骨破壊が抑制される^{7,8)}。

【破骨細胞の分化を調節する因子 RANKL】

破骨細胞は生体内で骨吸収の主役を担う細胞であるが、造血幹細胞を起源とするマクロファージ・単球系細胞より分化した単核の破骨細胞前駆細胞が融合して形成される。この際、破骨細胞前駆細胞のみの存在では、破骨細胞は形成されず、破骨細胞前駆細胞と骨芽細胞あるいは骨髄間質細胞などの何らかの破骨細胞分化を支持する間葉系細胞との接触が必要であると従来よりいわれていた⁹⁾が、1997年これらの細胞膜表面に発現された破骨細胞分化誘導因子として、receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) が同定された。またこれに先立って RANKL のデコイレセプターである osteoprotegerin (OPG) が破骨細胞形成阻害因子として同定された¹⁰⁾。RANKL は滑膜線維芽細胞にも発現され、IL-1、TNF- α 、IL-6 などのいわゆる骨吸収促進因子によりその発現が上昇する。RANKL は破骨細胞前駆細胞上の RANK (RANKL 受容体) と結合し、そのシグナルを伝え、M-CSF の存在下で前駆細胞を破骨細胞へ分化させることが判明した¹¹⁻¹³⁾。

【硬骨細胞による骨吸収機構】

このようにして形成された破骨細胞は、その細胞膜上に存在するインテグリンを介して、骨基質タンパクと結合することにより骨に接着し、骨と破骨細胞の間に閉鎖空間を形成する。波状線 (ruffled border) の部分から、プロトンポンプによって酸を分泌し、閉鎖空間を酸性環境とし、骨を脱灰する。また、この閉鎖空間中に Matrix Metalloproteinases マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) やカテプシン K などのタンパク分解酵素を分泌し、骨基質タンパクを分解していく⁹⁾。

【辺縁骨びらんの形成における破骨細胞以外の細胞による骨破壊】

前述したように組織学的な所見などから、辺縁骨びらんの形成に最も中心的な役割をしているのは、破骨細胞であるといわれているが、骨びらん部には、破骨細胞以外の細胞として、滑膜線維芽細胞やマクロファージが観察されることもあり、破骨細胞以外の細胞による骨吸収が、RA の局所的な骨破壊に関与しているという報告もある³⁾。破骨細胞による骨吸収においても必須といわれるカテプシン K を滑膜線維芽細胞が発現しているという報告や、骨とパンスの境界には、滑膜線維芽細胞やマクロファージがしばしば観察されることから、これらの細胞が骨を吸収し骨びらんを形成している可能性を唱える研究者もいる。これらの破骨細胞以外の細胞も確かに、*in vitro* で骨吸収能を示すが、破骨細胞と比較すると、その骨吸収能は非常に弱いことから、骨びらんは破骨細胞によって形成されているのであろうという研究者もいる。骨吸収を起こすためには脱灰能を有する、つまり酸を分泌し局所を酸性にできることが必要と考えられるが、活性化されたマクロファージは、細胞下のスペースを pH4 程度の酸性環境にできることも報告されている¹⁴⁾。骨びらんの形成における破骨細胞以外の細胞による骨吸収の関与の可能性は否定はできない。

■ RA における軟骨破壊のメカニズム

レントゲン上の関節裂隙は通常関節軟骨で構成されたものであり、関節裂隙の狭小化は関節軟骨の変性あるいは破壊を反映している。関節軟骨基質は非常に水分に富んだ組織であるが、これはタイプIIコラーゲンを中心としたコラーゲン線維が軟骨基質の骨格を形成し、このコラーゲン線維の骨格が水分保持力が高いアグリカンなどのプロテオグリカンを包み込む様な構造になっていることに由来している¹⁵⁾。アグリカン分子は約 50 倍の水分を保持することができ、これが軟骨基質の保水性、粘弾性をもたらしている。また、陰イオンに荷電する硫酸基を多く有するアグリカン分子は全体として陰性荷電を帯び、相互の反発力により、荷重などの圧迫力に対し抵抗性を有する構造になっている。ところが、軟骨変性が進んだ段階では、関節軟骨の保水性、粘弾性が低下し、関節への機械的な負荷に軟骨基質が耐えきれず、レントゲン上の関節裂隙は狭小化すると考えられる。

RAにおける軟骨破壊のメカニズムには、表2にあげたような機序に分けて考えると理解しやすいと思われる¹⁵⁻¹⁷⁾。

表2 RAにおける軟骨破壊のメカニズム

- | |
|------------------------|
| 1. 関節液中に含まれる細胞や因子による破壊 |
| 2. パンヌスによる破壊 |
| 3. 軟骨細胞自身が産生する酵素による破壊 |
| 4. 軟骨細胞のアポトーシス |
| 5. 機械的な軟骨磨耗 |

【関節液中に含まれる細胞や因子による軟骨破壊】

RAの関節液中には好中球を中心とした炎症細胞が多数含まれているが、好中球は軟骨基質成分を分解できる蛋白分解酵素を産生する。また、好中球や、マクロファージはTNF- α やIL-6などを産生するが、これらのサイトカインは、好中球による蛋白分解酵素の産生を増加させる。

【パンヌスによる軟骨破壊】

RAにおける滑膜炎の特徴は、増殖した滑膜組織が、パンヌスといわれる組織を破壊する炎症性滑膜肉芽組織になることである。パンヌスは、関節軟骨の表面に付着し、軟骨表面にびらん様の変化をもたらす。パンヌスが関節軟骨に接触した局所には、MMPsなどの蛋白分解酵素が発現していることが報告されている。

【軟骨細胞自身による軟骨破壊】

関節軟骨の軟骨細胞自身が、サイトカインなどにより、MMPs等の蛋白分解酵素を産生し、軟骨細胞周囲の軟骨基質の分解に関与していることや、軟骨細胞のアポトーシスが関節軟骨の変性に関与しているとの説もある。

【機械的な軟骨磨耗】

上記のような、機序により軟骨変性が進んだ段階では、関節軟骨の保水性、粘弾性が低下しており、関節の運動や荷重による機械的な負荷に軟骨基質が耐えきれず、関節軟骨の磨耗が助長される可能性も考えられる。

■ まとめ

骨吸収のためには、カルシウムを骨基質から除くという脱灰のステップが必要であり、これを生体内で行うことができるのは破骨細胞に限られていることから、骨びらんをはじめとした骨破壊性変化を起こす主たる細胞は破骨細胞であり、恐らく破骨細胞が存在しなければ、タンパク分解酵素などの液性成分だけでは骨破壊を起こすことはできないと考えられる。一方、軟骨の変性には、脱灰のステップが不要であることから、液性成分だけで軟骨破壊をきたす可能性がある。滑膜炎はびまん性軟骨破壊とよく相関するが、骨びらの進行とは関連がないことなどから、関節裂隙狭小化と骨びらの進行には別々のメカニズムがあると示唆する臨床的報告もある¹⁸⁾。

【文献】

- 1) 須田 立雄、小沢 英浩、高橋 栄明：骨の科学、医歯薬出版、1988
- 2) Resnick D. Rheumatoid arthritis and the seronegative spondyloarthropathies : Radiographic and pathologic concepts. Diagnosis of bone and joint disorders. Resnick D, 4th (ed), Philadelphia, WB Saunders Company, 2002 ; p. 837-890.
- 3) Goldring SR. Pathogenesis of bone erosion in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002, 14 : 406-410
- 4) 首藤 敏秀、岩本 幸英、RAの骨破壊のメカニズム、リウマチ性疾患の新知識、*medicina*、2001、38 (3) 374-376
- 5) Shuto T, Zhao, Hirata G, Matsuo A, Iwamoto Y The inhibitory effect of incadronate on bone and joint destruction in adjuvant arthritis. Comparison of daily and weekly administration. *J Bone Miner Res* 16, (Suppl 1), 2001
- 6) Matsuo A, Shuto T, Hirata G, Satoh H, Matsumoto Y, Zhao H, Iwamoto Y Anti-inflammatory and chondroprotective effects of the aminobisphosphonate incadronate (YM175) in established adjuvant-induced arthritis. *J Rheumatol* in press.
- 7) Kong YY, et al : Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 402 : 304-309, 1999
- 8) Romas E et al : Osteoprotegerin reduces osteoclast numbers and prevents bone erosion in collagen-induced arthritis. *Am J Pathol* 2002 161 : 1419-1427
- 9) Suda T, Takahashi N, Martin TJ Modulation of osteoclast differentiation *Endocrine Reviews* 1992, 13 : 6-80
- 10) Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al : Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 3597-3602, 1998
- 11) Suda T et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 20 : 345-357, 1999
- 12) Jimi E, Shuto T, Koga T, Macrophage colony stimulating factor and interleukin-1 alpha maintain the survival of osteoclast-like cells. *Endocrinology* 1995, 136 : 808-811
- 13) Udagawa N, Kotake S, Kamatani N, Takahashi N, Suda T. The molecular mechanism of osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002 ; 4 : 281-289
- 14) Silver IA, Murrills RJ, Etherington DJ. Microelectrode studies on the acid microenvironment beneath adherent macrophages and osteoclasts. *Exp Cell Res* 1988 175 : 266-276
- 15) 岩田 久、新名 正由 (編集). 関節マーカー. 病態診断の分子生物学的アプローチ. 東京、メディカビュー社、1997
- 16) 岡崎 智子、岡田 保典、関節軟骨破壊とMMP、関節疾患の分子医学、*現代医療*、33 (5)、49-55、2001
- 17) 松野 博明、遊道 和雄、木村 友厚. 滑膜増殖と軟骨破壊、リウマチ 2000、慢性関節リウマチ病因・病態解明と治療の最前線、最新医学別冊、111-121、2000
- 18) Kirwan J et al, The relationship between soft tissue swelling, joint space narrowing and erosive damage in hand X-rays of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001, 40 : 297