

Basic Science and Injury of Articular cartilage

서울대학교 의과대학 정형외과학교실

이 명 철

I. Introduction

관절연골을 이루는 hyaline cartilage는 species에 따라 다르고 같은 species라도 관절 종류에 따라 심지어 같은 관절에서도 부위에 따라 그 두께나 cell density, matrix composition, 그리고 mechanical property가 다르다. 그러나 관절연골은 모든 synovial joint에 있어서 동일한 component로 구성되어 있고 일반적으로 비슷한 구조를 보이며 같은 기능을 수행한다. 일반 광학현미경으로 보면 관절연골은 extracellular matrix와 유일한 한가지 세포인 chondrocyte로 구성되어 있으며 blood vessel, lymphatic vessel 및 nerve가 없는 특징을 보인다. 근육이나 골에 비하여 관절연골은 metabolic activity가 매우 낮으며 부하변화 또는 손상시 이에 대한 반응성이 매우 작다. 그럼에도 불구하고 면밀히 살펴보면 관절연골은 매우 정교한 구조를 보이며 chondrocytes와 extracellular matrix간의 여러 복합적 상호관계가 존재하고 이로 인해 관절연골 조직이 유지될 수 있음을 알 수 있다.

관절연골을 이루는 chondrocyte와 matrix의 composition, 그리고 chondrocyte와 matrix의 interaction 및 관절연골 손상 후의 치유양상에 대하여 기술하고자 한다.

II. Composition of Articular Cartilage

A. Chondrocyte

성인의 경우 관절연골 부피의 1%를 차지한다. Extracellular matrix에 의하여 둘러싸여 있으며 cell-to-cell contact는 이루지 않는다. Spheroidal shape이며 type II collagen, large aggregating proteoglycans 그리고 특정 noncollagenous proteins 등을 합성하여 cartilage matrix를 형성한다. 각각의 chondrocyte는 상당히 활발한 대사를 보이나 cell density가 작기 때문에 전체 조직의 총 대사량은 적다. 정상 관절 기능을 유지하는데 필요한 관절연골의 생성을 위하여 chondrocyte는 우선 적절한 형태와 양의 macromolecules을 합성하고 구성하여 매우 잘 조합된 framework를 만들어야 하는 바, chondrocyte는

macromolecule degradation으로 인하여 야기된 matrix composition의 변화를 인지하고 이어 적절한 형태와 양의 macromolecule을 생산한다. 성인에서 chondrocyte는 synovial fluid로부터 diffusion되는 영양분으로 유지된다.

B. Extracellular Matrix

1. Tissue Fluid

관절연골 wet weight의 약 80%를 차지하며, matrix macromolecule과 water와의 상호관계가 조직의 기계적 특성에 영향을 미친다. gases, small protein, metabolite 그리고 cation을 포함한다.

2. Structural Macromolecules

Collagen, proteoglycan 그리고 noncollagenous proteins으로 wet weight의 약 20~40%를 차지한다.

1) Collagen

Dry weight의 약 60%를 차지한다. Superficial zone에 제일 많이 분포하며 나머지 zone에서는 비교적 고르게 분포한다. 관절연골에서는 type II, VI, IX, X, 그리고 XI collagen이 존재한다. Type II, IX, 그리고 XI collagen은 전자현미경하에서 cross-banded fibril을 형성하는 것을 볼 수있다. 이러한 fibril은 단단한 meshwork을 형성하여 관절연골에 tensile stiffness와 strength를 부여하며 large proteoglycan이 이러한 meshwork에 부착되거나 그 사이공간에 존재하여 조직이 cohesiveness를 갖게된다. Type II collagen이 90~95%로 cross-banded fibril의 primary component를 이룬다. Type IX collagen molecules는 이러한 cross-banded fibril의 superficial layer에 covalent bond로 부착하며 matrix쪽으로 뻗어나가 다른 type IX collagen과 다시 covalent bond로 부착하며 collagen meshwork와 proteoglycan의 부착을 이루기도 한다. Type XI collagen 역시 type II collagen에 covalent bond로 부착되어 cross-banded fibril의 interior structure의 일부를 이루는 역할을 한다. Type VI collagen은 chondrocyte에 인접한 matrix의 주요 구성 성분으로 chondrocyte가 matrix에 부착되는 것을 돕는 것으로 알려져 있으며, Type X collagen은 calcified zone의 세포근처 등에서 발견되며 mineralization과 관련있는 것으로 알려져 있다.

2) Proteoglycan

Dry weight의 약 25~35%를 차지한다. Protein core와 한 개이상의

glycosaminoglycan chain으로 구성되어있다. 관절연골에 존재하는 glycosaminoglycan으로는 hyaluronic acid, chondroitin sulfate, keratan sulfate, 그리고 dermatan sulfate가 있다. 두 종류의 proteoglycan이 있는 바, large aggregating proteoglycan (aggrecan)과 small proteoglycan으로 후자에는 decorin, biglycan, 그리고 fibromodulin이 있다. 대부분의 aggrecan은 link protein과 hyaluronoc acid와 noncovalent bond를 이루어 proteoglycan aggregate를 형성하므로써 조직의 변형시에도 전위가 적게일어나 proteoglycan이 matrix내에 잘 머물수 있으며 proteoglycan과 collagen meshwork의 관계가 안정될 수 있다. Small proteoglycan은 tissue의 volume을 채우거나 조직의 기계학적 특성을 결정하는 것과는 관련이 적다. Decorin과 fibromodulin은 type II collagen과 결합하여 collagen meshwork를 구성하고 안정화하는데 기여하는 것으로 알려져 있으며, biglycan은 pericellular matrix에 주로 분포하며 type VI collagen과 작용하는 것으로 알려져 있다. 이러한 small proteoglycan은 일부 성장인자와 결합할 수 있어 연골내에서 성장인자의 활성화에 영향을 미치기도 한다.

3) Noncollagenous proteins and glycoproteins

Dry weight의 약 15~20%를 차지한다. Anchorin CII는 collagen-binding chondrocyte surface protein으로 chondrocyte가 collagen fibril에 부착되는데 기여할 것으로 여겨지고 있으며, fibronectin과 tenacin은 matrix organization과 cell-matrix interaction에 관계있는 것으로 여겨지며 inflammatory arthritis나 osteoarthritis시 연골조직의 반응과도 관련 있는 것으로 알려져 있다.

III. Chondrocyte-Matrix Interactions

일생을 통하여 cartilage에서는 계속적인 internal remodelling이 이루어지는 바, 이는 chondrocyte가 matrix macromolecule의 성분 또는 구성에 변화가 일어나는 것을 감지하고 이에 상응하게 적절한 형태와 양의 새로운 molecule들을 만들어내느냐에 달려있다. Matrix는 손상으로부터 chondrocyte를 보호하고 chondrocyte에 도달할 수 있는 molecule의 형태나 농도를 결정하며 chondrocyte phenotype을 유지할 수 있도록 도와주는 역할을 할 뿐 아니라 chondrocyte에 대한 signal transducer로의 역할을 하기도 한다. 일상적인 관절 사용으로 연골조직에 부하가 가해지면 chondrocyte에 대한 기계적, 전기적, 생리화학적 신호가 발생 전달되어 chondrocyte의 앞서 기술한 대사가 조절된다.

IV. Response of Articular Cartilage to Injury

A. Chondral Defect

Tide mark를 관통하지 않는 성인 관절연골의 열상 또는 결손은 일반적으로 치유되지 않는다. 관절연골에는 보통 혈관이 존재하지 않고, 손상 부위를 원래의 조직으로 수복시킬 수 있는 세포가 없기 때문이다. 즉, 혈관이 없기 때문에 연골조직의 손상이 발생하여도 손상부위에 출혈과 이에 따른 fibrin clot 형성, 그리고 손상부위로의 염증세포의 이주 등이 발생하지 않는다. 따라서, 관절연골의 손상시에는 염증세포의 출현 이후 여러 chemical mediator들이 방출되어 주위 mesenchymal cell들의 proliferation, migration 및 differentiation 등이 촉진되고 신생혈관 형성 등이 왕성히 일어나 이후 새로운 기질이 형성되는 일련의 과정이 발생할 수 없다. 또한 관절연골에는 손상된 조직을 치유할 수 있는 undifferentiated cell이 없으며 유일한 세포는 매우 분화가 잘된 chondrocyte로 이 세포는 매우 제한된 proliferation 및 손상부위로의 migration을 보인다. 성인 관절연골에서 손상 후 또는 골관절염시 chondrocyte는 matrix 생성을 어느정도 증가시킬 수 있으나 손상을 치유시킬 만큼의 충분한 matrix 생성의 증가는 보이지 않는다.

B. Osteochondral Defect

Subchondral bone까지 관통된 연골 손상의 경우 subchondral bone 결손부에서 출혈, fibrin clot 형성 및 염증반응이 일어나며 이에 따른 성장인자 및 기타 세포의 migration, proliferation, differentiation을 유발할 수 있는 단백질 등이 분비되고 기질이 형성되게 된다. 일반적으로 골결손부는 수개월 후 대부분 골로 치유된다. 그러나 연골결손부가 완전히 치유되는 경우는 극히 드물다. 연골결손부에서 어느정도의 hyaline-appearing cartilage가 관찰되기도 하지만 대부분 상당량의 섬유조직도 함께 관찰되어 hyaline cartilage와 fibrocartilage가 함께 혼재해 있는 양상을 보이게 된다. 시간이 경과함에 따라 chondrocyte처럼 보였던 세포수도 줄어들고, hyaline-appearing matrix의 양도 감소하며 점점 섬유화 되는 양상과 함께 fibrillation도 동반된다.

References

- 1) Buckwalter JA et al.,: Articular cartilage: Composition, structure, response to injury, and methods of facilitating repair, in Ewing JW (ed): Articular Cartilage and Knee Joint Function: Basic Science and Arthroscopy. New York. NY, Raven Press, 1990
- 2) Marcelino J et al.,: Attachment of articular cartilage chondrocytes to the tissue from type VI

- collagen. Biochim Biophys Acta 1995;1249:180-188
- 3) Poole AR et al.: Contents and distributions of the proteoglycans decorin and biglycan in normal and osteoarthritic human articular cartilage. J Orthop Res 1996;14:681-689
 - 4) Gray ML et al.: Mechanical and physiochemical determinants of chondrocyte biosynthetic response. J Orthop Res 1988;6:777-792
 - 5) Eyre DR et al.: A growing family of collagens in articular cartilage: Identification of 5 genetically distinct types. J Rheumatol 1987;14:25-27