

관절 연골에 대한 기초 과학

차의과학대학교 분당차병원 정형외과학교실, 구미차병원 정형외과학교실

김재화 · 안창수¹

Basic Science of the Articular Cartilage

Jae-Hwa Kim, M.D., Chang-Soo Ahn, M.D.¹

Department of Orthopaedic Surgery, CHA Bundang Medical Center, CHA Gumi Medical Center¹, CHA University, Korea

Although the articular cartilage is only a few millimeters thick, it has surprising stiffness to compression, exceptional ability to distribute load minimizing peak stress on subchondral bone and great durability. In many instances, it help to preserve normal joint function for more than 80 years. Varying in thickness, cell density, matrix composition, mechanical properties even within the same joint, it provides low-friction and pain free-motion. However, it lacks a blood or lymphatic supply and neurological elements are absent. It shows limited healing potential because of poor regenerative capacity.

KEY WORDS: Articular cartilage, Joint function

서 론

관절 연골은 단지 아주 얇은(수 mm) 두께를 가지고도, 놀랄만한 강도를 유지하고 있다. 특히 압박력과 전단력에도 그 하중을 분산하여 관절하골에 최대응력을 분산시키는 놀라운 능력을 발휘하고 있다. 또한 인간의 긴 평균 수명에도 불구하고, 매우 큰 내구성을 유지하면서 정상적인 관절 기능을 유지하고 있다. 관절 연골의 생물학적 특성으로 혈관 및 림프의 공급이 없으며, 신경 지배 또한 없는 조직이며, 면역학적 기능으로부터도 어느 정도 차단되어 있다. 생역학적으로는 낮은 마찰력과 통증없는 자유로운 운동이 가능하게 하지만, 같은 생물 종간에 심지어 같은 관절내에서도 관절 연골의 두께와 세포의 밀집도 및 기질의 구성 성분, 역학적 특성도 다양한 것으로 알려져 있다. 한편, 불량한 재생력으로 인한 낮은 치유능력을 보여주는 것으로 알려져 있다.

기질의 구성

기질은 비교적 세포의 수가 적은 조직으로 세포외 공간은 간질액(60~80%)과 세포외 기질(extracellular matrix; proteoglycan and collagen)로 구성되어 있다. 연골 세포는 세포외 기질의 합성과 분해를 조절하며 낮은 대사활동으로 인한 최소한의 재생능력을 보여주고 있다. 세포외 기질은 복잡한 고분자량의 그물망 구조로 구성되어 그 구조적, 역학적 기능을 수행한다.

1. 연골 세포(Chondrocytes)

고도로 분화된 세포로 세포외 기질의 합성, 조합 및 전환을 조절하는 역할을 수행한다. 성인 관절 연골에서의 세포의 밀집도는 1.5~4%에 달하며, 토끼에서는 15%로 알려져 있다. 이는 생물체의 크기와 세포의 밀집도는 반비례하는 것으로 알려져 있어, 한 개의 연골 세포가 지배하는 대사 영역은 세포 크기보다 훨씬 큰 것으로 생각된다. 따라서 단일 연골 세포는 타 조직 세포에 비해 대사능력이 월등한 세포로 생각할 수 있다. 연골 세포는 세포질 세망(endoplasmic reticulum), 골지막(Golgi membrane)과 같은 많은 세포 내 소기관을 갖고 있으며, 또한 intracytoplasmic filament, lipid, glycogen을 포함하고 있다. 세포외 기질로 연결된 섬모

* Address reprint request to

Chang-Soo Ahn, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, CHA Gumi Medical Center, CHA University, Hyungkok-dong, Gumi-si, Gyeongsangbuk-do, 730-040, Korea
Tel: 82-31-780-5289, Fax: 82-31-708-3578
E-mail: drjkim@dreamwiz.com

* 2009년 춘계 대한관절경-정형외과 스포츠 의학회 합동 학술대회에서 구연하였음.

(cilia)는 세포의 기질의 역학적 변화를 감지하는 기능을 수행하는 것으로 생각된다. 연골 세포는 세포 자신을 세포의 기질로 둘러싸고 있어 세포간의 직접적인 접촉은 이루어져 있지 않다. 성숙된 연골 세포는 구형의 모양을 띄며 제 2형 교원질 섬유와 아주 큰 분자량의 aggregating proteoglycan과 비교원질 섬유를 합성하고 있다. 각각의 연골 세포는 매우 활발한 대사 활동을 보여, 혈류 공급이 있는 조직의 세포와 비슷한 해당비(Glycolytic rate)를 가지나 전체적으로는 낮은 세포 밀집도로 인하여 조직은 낮은 대사 활동을 보인다. 연골 세포는 확산을 통해 운반액으로부터 영양소를 섭취하고 있는데 이는 제한적으로 이루어지므로 낮은 산소 분압을 유지하여, 혐기성 대사(anaerobic metabolism)에 의존한다. 연골 세포는 미분화간엽세포(undifferentiated mesenchymal cell)로부터 분화되어 발생중에는 높은 세포 밀집도와 왕성한 대사 능력을 보여 주나, 성장함에 따라 대사 능력과 기질 합성력, 세포의 분화력은 점차 감소한다. 결국 성장이 완료된 후에는 연골 세포는 분열하지는 않으나 지속적으로 기질들을 합성하게 된다. 연골세포에서 만들어 지는 효소들은 연골 기질을 분해하고 다시 분해된 기질들은 연골 세포에 영향을 주어, 동화와 이화 작용이 동시에 이루어 진다. 노화에 따른 관절 부하의 빈도 및 강도는 연골 세포의 대사에 영향을 미치게 된다. 또한 관절 운동의 제한과 과도한 혹은 제한된 부하는 연골 세포의 활성도에 영향을 미쳐 기질의 분해가 합성을 앞질러 균형을 파괴하게 된다. 그 외 많은 성장 인자들은 관절 연골의 합성력에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다.

2. 세포외 기질(Extracellular matrix molecules)

세포외 기질은 세포액(tissue fluid)과 조직의 형태와 안정성을 제공하는 구조적 고분자(structural macromolecules)의 그물망(network)으로 구성되어 있으며, 상호간의 작용으로 관절 연골은 강도(stiffness)와 탄발력(resilience)을 유지한다.

1) 세포액(tissue fluid)

세포액은 전체 연골 무게의 80%를 차지하고 있으며, 이는 matrix macromolecule 과의 상호 작용에 의해 관절 연골의 기계적 특성에 영향을 미친다. 이는 소량의 단백질과 대사 부산물 그리고 음전하를 띄는 단백다당(negatively charged proteoglycans)과 균형을 이루는 고농도의 양전하를 포함하고 있다. 관절 연골 내 수분은 조직내에서 자유롭게 움직일 수 있으나, 그 양 및 농도와 이동 방향은 주로 구조적 고분자 단백질다당, 특히 aggregating proteoglycan 과의 상호 작용에 의해 결정된다. Macromolecules은 다량의 음전하를 띄는 sulfate와 carboxylate를 가지고 있어 양전하를 띄는 이온을 끌어당기고 음전하를 띄는 이온을 내몰게 된다. 그러므로 조직내에는 나트륨과 같은 양전하는 증가하고 염소와 같은 음전하는 감소하게 된다. 이로 인해 조직내에는 삼투압이 증

가하게 되고, 이를 Donnan effect라고 한다. 교원질 섬유는 이런 삼투압에 의해 발생하는 장력에 저항하여, 조직의 구조적 안정에 기여한다.

2) 구조적 고분자(structural macromolecules)

교원질 섬유, 단백다당(proteoglycan),비교원질 섬유는 관절 연골의 약 20~40%를 차지한다. 교원질 섬유는 약 60%, 단백다당은 약 25~30%, 비교원질 섬유는 15~20%를 차지하고 교원질 섬유는 관절 연골의 표층에서는 불규칙적이고 높은 농도로 분포하나, 그 외의 층에서는 비교적 일정한 형태로 관절 연골내에 분포한다. 교원질 섬유소의 그물망 구조는 관절 연골의 형태와 장력을 제공하고 단백다당과 비교원질 섬유는 그물망 구조에 결합하여 물분자를 포획하여 역학적 기능을 수행하게 된다. 또한 일부의 비교원질 섬유는 연골 기질의 그물망 구조를 조직하고 안정시키는데 기여한다.

(1) 교원질 섬유(Collagen fiber)

관절연골은 유전적으로 고유한 특성을 가지는 다양한 교원질 섬유를 포함하고 있는데 특히 type II, VI, IX, X, XI 교원질 섬유소를 다량 포함하고 있다. Type II, IX, XI 교원질 섬유소는 cross-banded fibril로 이루어져 단단한 그물망 구조를 형성하여 조직에 장력과 전단력에 대한 저항력을 제공한다. 주된 교원질 섬유인 type II 교원질 섬유소는 전체의 90~95%를 차지하고 있다. Type IX 교원질 섬유소는 관절 연골 표층 및 단백다당과 공유결합을 하고 있고, type XI 교원질 섬유소는 type II 교원질 섬유소와 공유결합을 하여, 그물망 구조를 형성하고 있다. Type X 교원질 섬유소는 관절 연골의 성장층 및 석회화층에서만 관찰되며, 연골의 무기질화에 기여하는 것으로 알려져 있다.

(2) 단백다당(proteoglycan)

단백다당은 단백질 core와 한 개에서 여러 개에 이르는 glycosaminoglycan chain으로 구성되어 있다. glycosaminoglycan chain은 amino sugar를 포함하여 반복하는 이당류(disaccharide)로 구성되어 있으며, 이당류는 최소한 개의 음전하를 띄는 carboxylate 혹은 sulfate group을 가지고 있다. 관절연골에서 발견되는 glycosaminoglycan은 hyaluronic acid, chondroitin sulfate, keratan sulfate 그리고 dermatan sulfate 등이 있다. 이러한 분자들의 농도는 연골내에서 나이, 손상의 정도 및 질병의 상태에 따라서 다양하다. 주된 단백다당은 large aggregating monomer인 aggrecan과 작은 분자량의 decorin, biglycan, fibromodulin 등이 있다. Aggrecan은 많은 수의 chondroitin과 keratan sulfate chain을 가지고 있다. Decorin은 한 개의 dermatan sulfate chain을 가지고 있으며, biglycan은 두 개의 dermatan sulfate chain을 가지고 있고, fibromodulin은 여러 개의 keratan sulfate chain을 가지고 있다. 그

러나, 아직도 밝혀지지 않은 많은 작은 단백다당이 있을 것으로 추정된다. Aggrecan은 연골기질의 섬유소 사이의 공간을 채우고 있으며, 전체의 90%를 점하고 있다. 이들은 hyaluronic acid 및 link protein과 비공유 결합을 하고 있으며, hyaluronic acid는 수 백 nanometer 이상의 길이로 backbone을 형성하고 있고, link protein은 단량체와 hyaluronic acid 간에 안정성에 기여한다(Fig. 1). 이렇게 이루어진 중합체는 연골 기질내에서 단백다당의 고정에 도움을 주어, 연골의 변형을 막을 수 있게 한다. 이러한 단백다당을 생화학적으로 분석하면 분자량이 작고 천천히 침강(sedimentation)하는 군과 분자량이 크고 빠른 침강을 보여주는 군으로 나누어 볼 수 있다. 연골의 표층에는 천천히 침강하는 단백다당을, 심층부에서는 두 가지 모두를 관찰 할 수 있다. 또한 장시간의 관절 고정시 혹은 관절염 초기에는 빠른 침강 속도를 보여주는 단백다당의 감소를 확인 할 수 있다. 작고 천천히 침강하는 다당단백은 관절연골의 역학적 기능보다는 연골 세포의 기능에 영향을 끼치는 것으로 알려져 있다. Decorin과 Fibromodulin은 type II 교원질과 결합하여, 그 물방 구조의 구성과 안정에 기여한다. Biglycan은 세포주위에 주로 분포하며, 제 6형 교원질 섬유와 상호 작용한다. 작은 단백다당은 transforming growth factor- β 와 결합하여, 그의 활성화에 영향을 미친다.

(3) 비교원질 섬유 외 기타(Noncollageous protein and glycoproteins)

비교원질 섬유는 교원질 섬유와 단백다당만큼 잘 알려져 있지는 않으나, 정상 관절 연골에 널리 분포 한다. 일반적으로 그들은 주로 단백질과 소량의 당류와 oligosaccharide로 구성되어 있다. 이들은 연골 기질이 거대 분자 구조를 구성하고 그 형태를 유지하는데 도움을 주는 것으로 생각된다. Anchorin CII, collagen-binding chondrocytes surface protein은 연골 세포가 교원질 섬유 사이에 부착하는데 도움을 준다. cartilage oligomeric protein은 territorial matrix 내에 주로 분포하여 연골세포가 부착능력을 갖게 하

도록 한다. 이런 분자들은 연골의 퇴행성 변화를 평가하는 지표로 사용될 수 있다. Fibronectin과 Tenascin은 다양한 조직에서 발견되나, 관절연골내에서의 그 기능은 잘 이해되고 있지 않으며, 연골 기질의 구성, 세포 기질간 상호 작용, 관절염 및 염증성 관절 질환에 반응하여 나타나는 것으로 알려져 있다.

REFERENCES

- 1) **Bruckner P, Mendler M, Steinmann B, Huber S and Winterhalter KH:** The structure of human collagen type IX and its organization in fetal and infant cartilage fibrils. *J Biol Chem*, 263:16911-16917, 1988.
- 2) **Buckwalter JA:** Osteoarthritis and articular cartilage use, disuse, and abuse: experimental studies. *J Rheumatol Supplement*, 43, 13-15, 1995.
- 3) **Buckwalter JA, and Lane NE:** Aging, sports and osteoarthritis. *Sports Med. and Arthrosc. Rev*, 4:276-287, 1996.
- 4) **Buckwalter JA, and Rosenberg L:** Structural changes during development in bovine fetal epiphyseal cartilage. *Collagen and Rel Res*, 3:489-504, 1983.
- 5) **Buckwalter, JA, Kuettner KE and Thonar E J-M:** Age-related changes in articular cartilage proteoglycans: electron microscopic studies. *J Orthop Res*, 3:251-257, 1985.
- 6) **Buckwalter JA, Rosenberg L Cand Tang LH:** The effect of link protein on proteoglycan aggregate structure. An electron microscopic study of the molecular architecture and dimensions of proteoglycan aggregates reassembled from the proteoglycan monomers and link proteins of bovine fetal epiphyseal cartilage. *J Biol Chem*, 259:5361-5363, 1984.
- 7) **Buckwalter JA, Pita JC, Muller FJ and Nessler J:** Structural differences between two populations of articular cartilage proteoglycan aggregates. *J Orthop Res*, 12:144-148, 1994.
- 8) **Chevalier X, Groult N, Larget-Piet, ZardiL, and Hornebeck W:** Tenascin distribution in articular cartilage from normal subjects and from patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthrit and Rheumat*, 37:1013-1022, 1994.
- 9) **Diab M, Wu JJ and Eyre D R:** Collagen type IX from human cartilage: a structural profile of intermolecular cross-linking sites. *Biochem J*, 314:327-332, 1996.
- 10) **Gray ML, Pizzanelli AM, Grodzinsky AJ and Lee RC:** Mechanical and physicochemical determinants of chondrocyte biosynthetic response. *J. Orthop Res*, 6:777-792, 1988.
- 11) **Guerne PA, Blanco F, Kaelin A, Desgeorges A and**

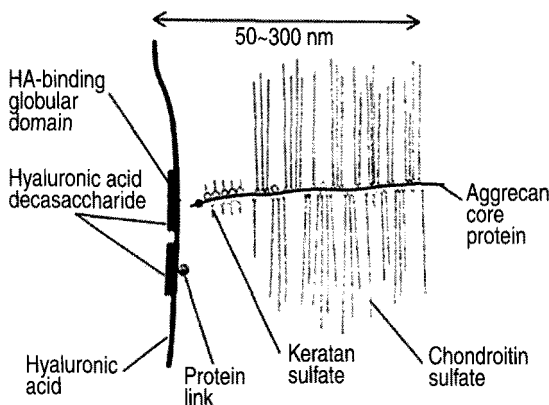


Fig. 1. Aggrecan

- Lotz M:** Growth factor responsiveness of human articular chondrocytes in aging and development. *Arthritis and Rheumat*, 38:960-968, 1995.
- 12) **Guilak F, Ratcliffe A, Lane N, Rosenwasser MP and Mow VC:** Mechanical and biochemical changes in the superficial zone of articular cartilage in canine experimental osteoarthritis. *J Orthop Res*, 12:474-484, 1994.
- 13) **Hagiwara H, Schroter-Kermani, C and Merker HJ:** Localization of collagen type VI in articular cartilage of young and adult mice. *Cell and Tissue Res*, 272:155-160, 1993.
- 14) **Hayashi T, Abe E and Jasin HE:** Fibronectin synthesis in superficial and deep layers of normal articular cartilage. *Arthritis and Rheumat*, 39:567-573, 1996.
- 15) **Hedbom E and Heinegard D:** Binding of fibromodulin and decorin to separate sites on fibrillar collagens. *J Biol Chem*, 268:27307-27312, 1993.
- 16) **Hedbom E, Antonsson P, Hjerpe A, Aeschlimann D, Paulsson M, Rosa-Pimentel E, Sommarin Y, Wendel M, Oldberg A and Heinegard D:** Cartilage matrix proteins. An acidic oligomeric protein (COMP) detected only in cartilage. *J Biol Chem*, 267:6132-6136, 1992.
- 17) **Hedlund H, Mengarelli-Widholm S, Heinegard D, Reinholt FP and Svensson O:** Fibromodulin distribution and association with collagen. *Matrix Biol*, 14:227-232, 1994.
- 18) **Hildebrand A, Romaris M, Rasmussen LM, Heinegard D, Twardzik DR, Border WA and Ruoslahti E:** Interaction of the small interstitial proteoglycans biglycan, decorin and fibromodulin with transforming growth factor beta. *Biochem J*, 302:527-534, 1994.
- 19) **Linn FC and Sokoloff L:** Movement and composition of interstitial fluid of cartilage. *Arthritis and Rheumat*, 8:481-494, 1965.
- 20) **Marcelino J and McDevitt CA:** Attachment of articular cartilage chondrocytes to the tissue form of type VI collagen. *Biochim. Biophys. Acta*, 1249:180-188, 1995.
- 21) **Maroudas A and Schneiderman R:** "Free" and "exchangeable" or "trapped" and "non-exchangeable" water in cartilage. *J Orthop Res*, 5:133-138, 1987.
- 22) **Martin JA and Buckwalter JA:** Articular cartilage aging and degeneration. *Sports Med. and Arthrosc. Rev*, 4:263-275, 1996.
- 23) **Mollenhauer J, Bee JA, Lizarbe MA and von der Mark K:** Role of anchorin CII, a 31,000-mol-wt membrane protein, in the interaction of chondrocytes with type II collagen. *J Cell Biol*, 98:1572-1579, 1984.
- 24) **Miller FJ, Pita JC, Manicourt DH, Malinin T, Schoonbeck JM and Mow VC:** Centrifugal characterization of proteoglycans from various depth layers and weight-bearing areas of normal and abnormal human articular cartilage. *J Orthop Res*, 7:326-334, 1989.
- 25) **Poole AR, Rosenberg LC, Reiner A, Ionescu M, Bogoch E and Roughley PJ:** Contents and distributions of the proteoglycans decorin and biglycan in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *J Orthop Res*, 14: 681-689, 1996.
- 26) **Tang L-H, Buckwalter JA and Rosenberg LC:** Effect of link protein concentration on articular cartilage proteoglycan aggregation. *J Orthop Res*, 14:334-339, 1996.