

世界で初めて！ 軟骨細胞が関節の炎症を誘導することを発見

ポイント

- ・ 関節リウマチ，変形性関節症の病態発症には，軟骨細胞に存在する炎症アンブが重要。
- ・ 軟骨細胞の炎症アンブのうち，TMEM147 が NF- κ B 経路を正に制御していることを初めて発見。
- ・ 抗 TMEM147 抗体が，関節リウマチに対する治療効果を持つ可能性を示唆。

概要

自己免疫疾患^{*1}である関節リウマチ (RA) ^{*2}や炎症性疾患である変形性関節症 (OA) ^{*3}病態に大きく関わる関節組織の細胞は滑膜細胞^{*4}であるとこれまで考えられ，広く研究されてきました。その結果，治療法も進歩してきましたが難治例は未だに存在し，完治が困難な疾患です。

そこで北海道大学遺伝子病制御研究所の村上正晃教授らの研究グループは，これまであまり着目されてこなかった軟骨細胞に注目し，軟骨細胞が RA, OA の病態に炎症アンブ^{*5}を介して関与するという仮説を立て，研究を行いました。炎症アンブとは非免疫細胞において種々の炎症性サイトカインやケモカイン，増殖因子などが大量に産生される分子機構のことで，これによって免疫細胞の浸潤が局所的に誘導され，組織恒常性^{*6}の破綻から慢性炎症が引き起こされます。村上教授らの研究グループによって，すでに炎症アンブの関連遺伝子は同定されており，自己免疫疾患をはじめとした多くの慢性炎症性疾患に関連することが明らかとなっていて，新たな治療標的となりうることを多くの論文にて報告しています。

本研究では，RA, OA の軟骨細胞において炎症アンブが活性化していることを見出し，さらに炎症アンブ関連遺伝子の一つとして同定された TMEM147^{*7} (Transmembrane protein 147) が軟骨細胞に発現して，炎症アンブの主要な経路の一つである NF- κ B 経路を正に制御していることを初めて明らかにしました。加えて抗 TMEM147 抗体が，関節炎モデルに対して治療効果を持つ可能性を示すことに成功しました。

このことは，RA, OA 治療に対して新たな方向性を示すものであり，治療に難渋する RA, OA の突破口となる可能性があります。

なお，本研究成果は，2019年11月29日(金)オンライン公開の Arthritis & Rheumatology 誌に掲載されました。

【背景】

村上教授らの研究グループはこれまでの研究で、慢性炎症を引き起こす鍵となる分子メカニズムとして、炎症アンプを報告しました。これは線維芽細胞や血管内皮細胞などの非免疫細胞に存在し、NF- κ B 経路と STAT3 経路の同時活性化によって種々の炎症性サイトカインやケモカイン、増殖因子などを大量に持続的に産生する機構です。炎症アンプが局所にて活性化すると免疫細胞の浸潤が引き起こされ、恒常性の破綻から慢性炎症が引き起こされるというものです。

これまで関節リウマチ (RA) や変形性関節症 (OA) の病態に大きく関わるのは滑膜細胞であると考えられ、多くの治療薬が開発されてきましたが依然として難治例は存在しています。そこで本研究では、RA などの関節炎で炎症の結果傷害されると考えられてきた軟骨細胞に着目し、軟骨細胞に炎症アンプが存在するかどうかを明らかにするとともに、TMEM147 の機能を精査しました。

【研究手法】

RA モデルマウス及び RA 患者、さらに、OA モデルマウス及び OA 患者から軟骨組織を採取し、免疫組織染色にて評価しました。また、軟骨細胞における炎症アンプの存在や TMEM147 の機能を、定量的 PCR 法、RNA 干渉法、免疫沈降法、ウェスタンブロット法などを用いて検討しました。さらに抗 TMEM147 抗体を作成し、関節炎モデルマウスに対する治療効果を検討しました。

【研究成果】

まず軟骨細胞は、NF- κ B 経路と STAT3 経路の同時活性化によって炎症性サイトカイン IL-6 やケモカインを大量に発現し、炎症アンプの機構が存在することが明らかになりました。さらに、RA モデルマウス及び RA, OA 患者の軟骨組織において、炎症アンプの活性化の指標である NF- κ B と STAT3 の活性化が認められました。一方、軟骨細胞特異的な炎症アンプの抑制により RA モデルマウスの関節炎が抑制されたことから、軟骨細胞の炎症アンプが RA, OA の病態に関わることが示唆されました。

TMEM147 は、RA モデルマウス及び RA 患者のサンプルを用いた検討から、関節の軟骨組織に強く発現していることが明らかになりました。軟骨細胞株において、TMEM147 を過剰発現させると炎症アンプの活性化が増強され、反対に、TMEM147 遺伝子を RNA 干渉法を用いて抑制したり、抗 TMEM147 抗体を添加することによって、炎症アンプの活性化が抑制されることが示されました。さらに、生体内においても、抗 TMEM147 抗体の投与により RA モデルマウスの関節炎が有意に抑制されました。TMEM147 が作用する分子メカニズムとしては、村上教授らの研究グループが 2017 年に報告した NF- κ B 活性化の新規経路における足場タンパク^{*8}として機能していることが示唆されました。

【今後への期待】

今回研究グループは、RA, OA の病態に軟骨細胞の持つ炎症アンプが関わる可能性を示し、さらに TMEM147 がその炎症アンプを正に制御していることを明らかにしました。このことは、関節炎における軟骨細胞の重要性や RA, OA 病態の更なる理解をもたらし、新規治療法開発の一助になるものと期待されます。

論文情報

論文名 Chondrocytes play a role in the development of rheumatoid arthritis via TMEM147-mediated NF- κ B activation (軟骨細胞は TMEM147 依存的な NF- κ B 経路の活性化を介して関節炎の発症に関与する)

著者名 太田光俊^{1,2}, 田中勇希¹, 中川育磨¹, 蔣 菁菁^{1,3}, 有馬康伸¹, 上村大輔¹, 小野寺智洋², 岩崎倫政², 村上正晃¹ (¹北海道大学遺伝子制御研究所, ²北海道大学大学院医学研究院, ³北西大学生命科学学院 (中国))

雑誌名 Arthritis & Rheumatology (リウマチ学の専門誌)

DOI <https://doi.org/10.1002/art.41182>

公表日 2019年11月29日(金) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所分子神経免疫学分野 教授 村上正晃 (むらかみまさあき)

T E L 011-706-5120 F A X 011-706-7542 メール murakami@igm.hokudai.ac.jp

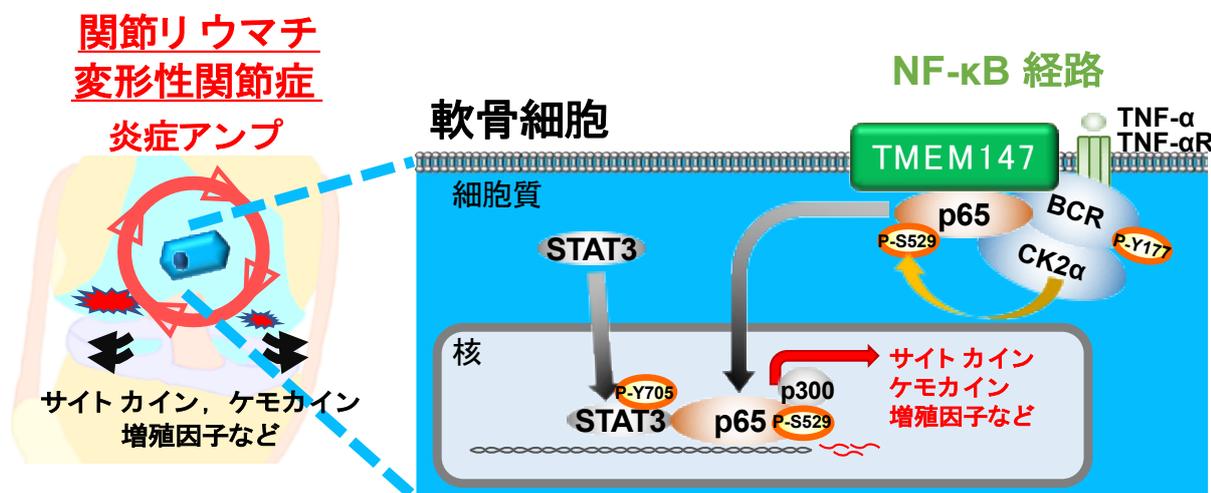
U R L <https://www.igm.hokudai.ac.jp/neuroimmune/index.html>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】



関節炎における、軟骨細胞の炎症アンプと TMEM147 による制御

関節リウマチ (RA) や変形性関節症 (OA) の軟骨細胞に存在する炎症アンプにおいて、膜タンパクである TMEM147 が、BCR-CK2 α -NF- κ B p65 複合体形成の足場として働くことにより、炎症アンプの NF- κ B 経路を活性化する。その結果、IL-6 をはじめとした種々の炎症性サイトカインやケモカイン、増殖因子などの産生が亢進することとなり、恒常性の破たんから関節炎を引き起こす。

【用語解説】

- *1 自己免疫疾患 … 異物を排除するための免疫系が、自分自身の正常な細胞や組織にまで過剰に反応し攻撃してしまうことによる疾患のこと。
- *2 関節リウマチ (RA) … 関節が炎症を起こし、そののち変形をきたす自己免疫疾患。30 歳以上の約 1%にあたる人がこの病気を発症するといわれている。近年、IL-6 受容体阻害抗体が関節リウマチの特効薬として臨床で使われている。
- *3 変形性関節症 (OA) … 慢性炎症を伴い、関節の構成要素の変性により軟骨の破壊や骨、軟骨の増殖性変化を起こす疾患。このような症状は年齢とともに増加し、60 才以上になると膝、肘、股関節及び脊椎で、程度の差はあるが多くの人に見られる。
- *4 滑膜細胞 … 関節を覆っている薄い膜状の組織である滑膜の構成細胞。関節液を作り、軟骨への栄養供給を行う。とくに RA では滑膜細胞の増殖が炎症の増悪に関わっていることが知られている。
- *5 炎症アンプ … 血管内皮細胞や線維芽細胞といった非免疫細胞における炎症誘導機構。例えばサイトカイン刺激などによって、非免疫細胞にて、転写因子である NF- κ B と STAT が同時に活性化すると、炎症細胞を引き寄せる因子である遊走因子ケモカインの産生が相乗的に起こる。この多量のケモカイン産生によっていろいろな免疫細胞が局所に集積して、その場の恒常性を破綻、局所炎症が誘導される(Ogura ら Immunity, 2008)。炎症アンプが慢性的に活性化すればいろいろな病気に関連する慢性炎症へと発展する。すでに 1000 遺伝子以上の炎症アンプの正の制御遺伝子を同定し、それらには非常に高い割合にてメタボリック症候群、神経変性疾患を含む慢性炎症性疾患の関連遺伝子が存在することを見いだしている(Murakami ら Cell Reports, 2013)。
- *6 組織恒常性 … 組織の状態や機能が、環境や体内の状態の変化によって大きく乱されることなく、およそ一定に保たれるという性質。
- *7 TMEM147 … TMEM147 (Transmembrane protein 147) 遺伝子もしくはそのタンパク質産物。炎症アンプの正の制御遺伝子として同定されていたが(Murakami ら Cell Reports, 2013)、その詳細な機能はあまり良くわかっていなかった。今回の研究で TMEM147 がどのように NF- κ B 経路を正に調節するのかその分子機構が明らかになった。
- *8 足場タンパク質 … 細胞外からの刺激に対して、細胞の中で情報が伝達される際に、情報伝達に関係するタンパク質群が複合体を形成してその情報を伝えやすくすることがある。足場タンパク質は、その複合体形成の足場となる役割をもつタンパク質である。