

## 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

自己免疫疾患である関節リウマチ（RA）や炎症性疾患である変形性関節症（OA）病態に大きく関わる関節組織の細胞は滑膜細胞であるところまで考えられ、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。

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の病態に炎症アンプを介して関与するという仮説を立て、研究を行いました。炎症アンプ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、すでに炎症アンプ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。

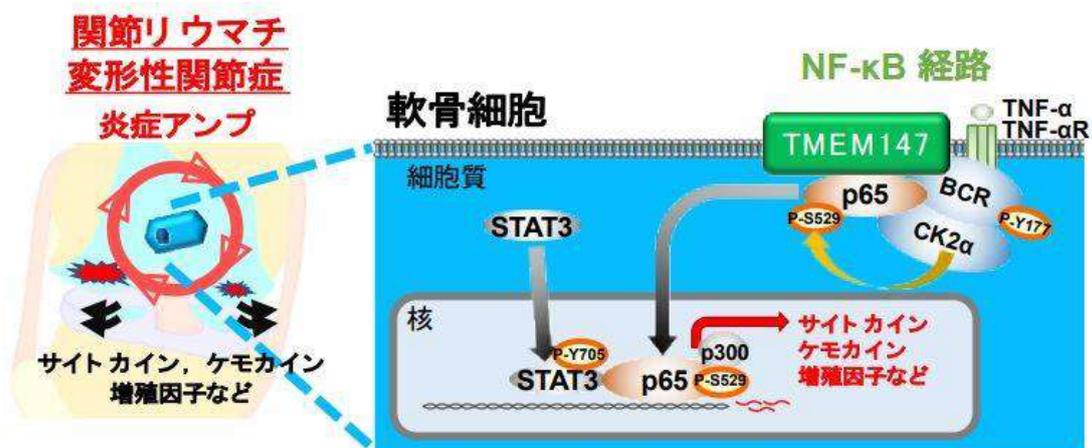
本研究では、RA、OAの軟骨細胞において炎症アンプが活性化していることを見出し、さらに炎症アンプ関連遺伝子の一つとして同定された TMEM147（Transmembrane protein147）が軟骨細胞に発現して、炎症アンプの主要な経路の一つである NF- $\kappa$ B 経路を正に制御していることを初めて明らかにしました。加えて抗 TMEM147 抗体が、関節炎モデルに対して治療効果を持つ可能性を示すことに成功しました。

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。

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。

軟骨細胞は、NF- $\kappa$ 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- $\kappa$ 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- $\kappa$ 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。



関節炎における、軟骨細胞の炎症アンプと TMEM147 による制御

論文情報

タイトル Chondrocytes play a role in the development of rheumatoid arthritis via TMEM147-mediated NF- $\kappa$ B activation

雑誌 Arthritis & Rheumatology

DOI: 10.1002/art.41182

日文发布全文 <https://www.hokudai.ac.jp/news/2020/01/post-611.html>

文: JST 客观日本编辑部编译