

- 研究概略図は、本資料を参考に3ページ程度でまとめてください。
- 本資料は、過去受賞者の研究概略図を、形式の参考に掲示しますので、構成の参考としてご覧ください。

【序論】 背景/研究の問い/用いた観察方法等

はじめに

関節の痛みや腫れは、全身性の病気や他臓器の病態に高頻度に随伴する症状です。自らの体を自らの免疫系が攻撃する自己免疫疾患においては、全身性エリテマトーデスや炎症性腸疾患など数多くの病気が関節炎を併発し、感染症においてもインフルエンザや扁桃炎に罹患した際に節々の痛みを自覚した経験は誰もががあると想像します。従って、関節は全身性の炎症の存在を認識する「バロメーター」として機能している側面があるとも言えます。しかし、なぜ関節はこれほど全身性疾患に対し高い感受性を有し、私たちは節々の痛みを頻繁に自覚するのでしょうか？

関節には滑膜と呼ばれる関節腔を覆う膜があり、関節軟骨の潤滑に関わるヒアルロン酸などの因子を分泌することで関節組織の機能・恒常性維持に貢献しています（図 1A）。一方で、関節リウマチに代表される炎症性関節疾患では、滑膜は増殖し骨を破壊する原因になります。

これまで滑膜の解剖学的構造の評価には、関節の組織切片による二次元的な画像撮影が使われてきました。しかし、滑膜が関節を三次元的に包み込む膜であることを想像すると、組織切片は滑膜上の一本の線を見ているに過ぎず、全体像の把握ができません。私達は、滑膜の三次元構造を正確に理解するため、ホールマウント染色法という手法を用いて滑膜全体を観察するシステムを構築し、これまで二次元でしか理解されてこなかった滑膜全体の微小構造を三次元で再定義し、「なぜ関節が全身性疾患に対して高い感受性を有するのか」という問いに取り組みました。

序論に関する画像

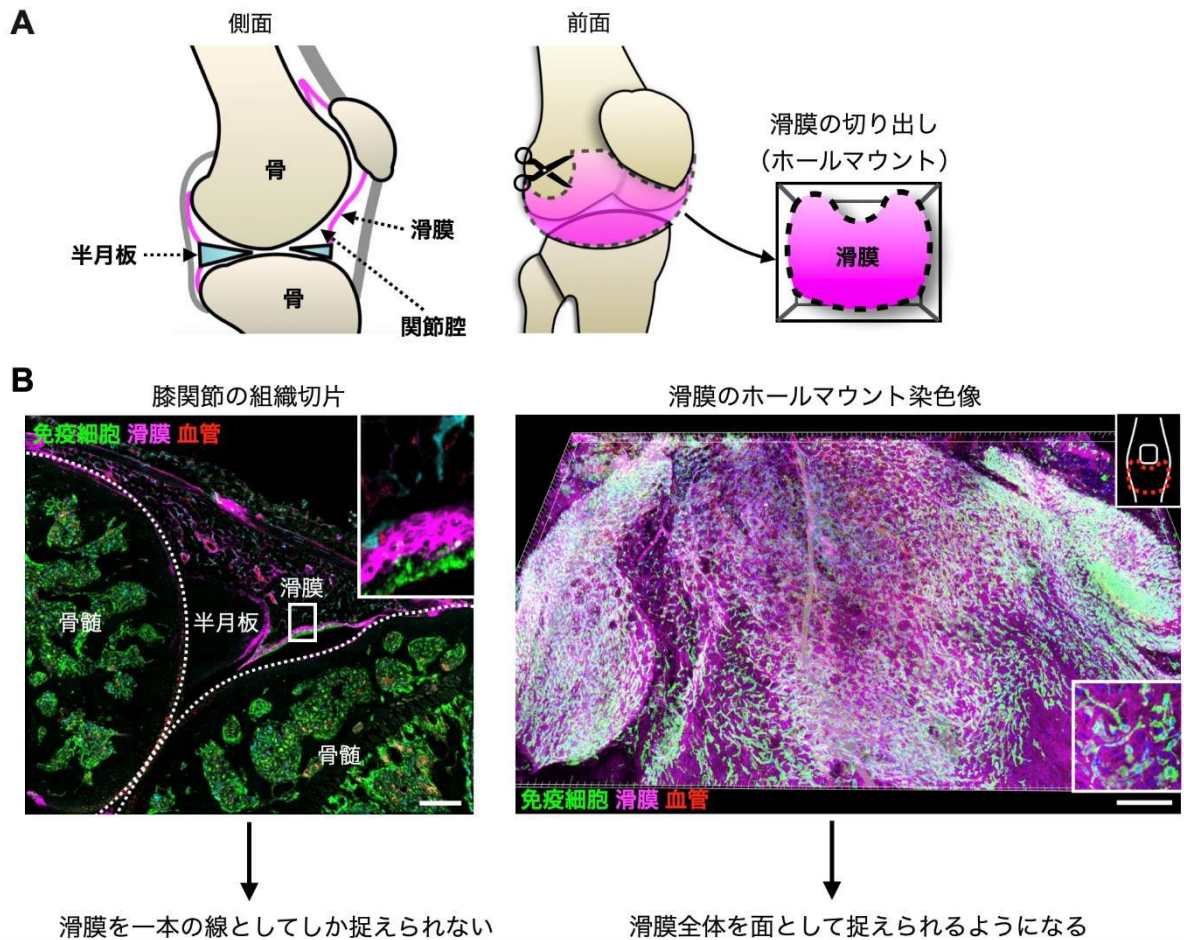


図 1 :

A) 関節の構造と滑膜の局在

B) 関節の組織切片像とホールマウント染色像の比較 (本論文より一部改変して転載)

【本論】 主な発見 (データのハイライト) 等

滑膜の特定の位置に存在する穴の空いた毛細血管の発見

全身性疾患や他臓器の病態が関節へ影響を及ぼすためには、循環血流を介した炎症性物質の移動が想定されます。そこで私達は、腸管などで報告されている有窓性毛細血管の穴を覆う膜を構成する蛋白質 PV1 が滑膜に発現しているか調べました。すると、骨の傍の滑膜表層の真下に局限して PV1 陽性の穴の空いた毛細血管が確認され、静脈注射した直径 $0.2\mu\text{m}$ のマイクロビーズや免疫複合体といった病気を引き起こす物質がこの穴の空いた血管から関節組織内へ健常なマウスでも漏れ出ることが確認されました (図 2A, B)。さらに同様の構造がヒトの滑膜においても確認されました (図 2C)。

本論に関する画像

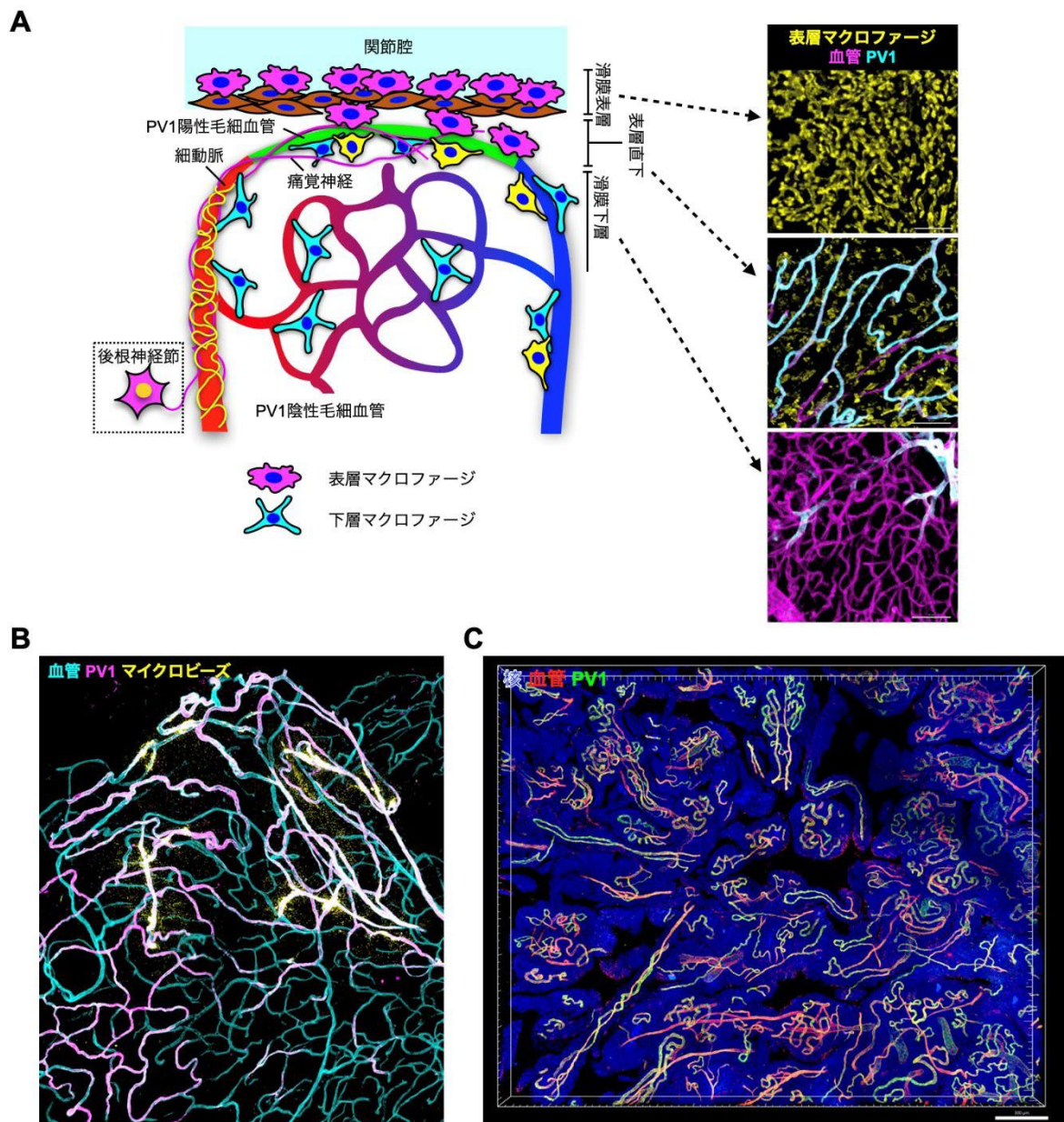


図 2 :

A) 滑膜の構造と PV1 陽性毛細血管の局在

B) 血管内よりマイクロビーズが滑膜へ漏れ出る瞬間を捉えたホールマウント染色像 (Nature Immunol Volume 25 Issue 12 のカバー画像を一部改変して転載 ; <https://www.nature.com/ni/volumes/25/issues/12>)

C) ヒト滑膜における PV1 陽性毛細血管 (本論文より一部改変して転載)

発見から導かれる示唆等

多彩な免疫細胞が穴の空いた毛細血管を包み込み、漏れ出る物質を取り込む
健全状態にも関わらず免疫複合体のサイズの蛋白質が漏出しうることは、滑膜から常に全身循環する蛋白質が漏出していることを示唆し、穴の空いた毛細血管の周辺

領域は様々な物質に暴露されていることを示唆します。それではこの脆弱な領域には、どのような免疫細胞が存在するのでしょうか？ホールマウント染色法で観察すると、3種類の異なる由来を持つマクロファージが密に穴の空いた毛細血管の周辺領域を覆っていることが観察されました。そこへ様々な病気の原因となる免疫複合体を静脈注射すると、これら3種類のマクロファージはいずれも毛細血管から漏れ出た免疫複合体を速やかに取り込みました。滑膜表層マクロファージはFc受容体と呼ばれる免疫複合体を検出する受容体のシグナル経路を調整しながら炎症の度合いを調整し、滑膜下層のマクロファージは血管から漏れ出た物質を細胞集塊を形成して包み込む役割を果たすことで、協調して異物の侵入に対応していることが示されました。

関節の痛みは、ただの知覚ではなく局所の免疫細胞を活性化する機能を持つ

それでは代表的な症状である関節の痛みは、免疫学的なトリガーによってどのように惹起されるのでしょうか？ホールマウント染色で末梢神経の分布を観察すると、痛覚神経終末は滑膜の表層直下に多く存在し（図3A）、マクロファージと共に密に有窓性毛細血管の周囲を覆うこと（図3B）、免疫複合体を取り込んだ滑膜マクロファージがIL-1 β というサイトカインを放出して痛覚神経を興奮させることがわかりました。さらに、興奮した痛覚神経が放出したCGRPと呼ばれる神経ペプチドの刺激により、滑膜下層のマクロファージにおいて免疫複合体を認識するFc受容体や、病原体に特徴的な分子を認識するToll様受容体4の発現上昇が確認されました。これは、関節痛が単なる「痛み」という知覚に留まらず、局所の免疫細胞を教育することで更なる刺激物質の到来に対する感受性を高める合目的な機能を有することを示唆しています（図3C）。

本論に関する画像

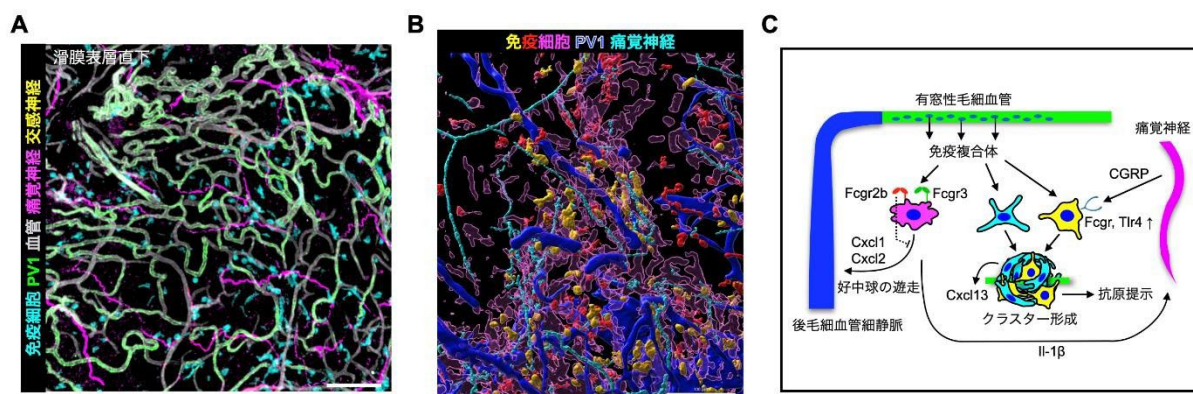


図 3

- A) 痛覚神経が滑膜表層直下に分布するホールマウント染色画像
- B) 滑膜表層直下の PV1 陽性毛細血管を多彩な免疫細胞と痛覚神経が包み込む様子を捉えたホールマウント染色画像
- C) 血液関節関門 (Blood Joint Barrier: BJB) について (本論文より一部改変して転載)

【結論】 今後の展望

おわりに・今後の展望

本研究は、組織切片ではなくホールマウント染色法を用いることで、健常な滑膜の構造を 3次元的に再定義し、滑膜表層直下に存在する有窓性毛細血管、その周囲を覆うマクロファージと痛覚神経で構成される血液関節関門 (Blood Joint Barrier: BJB) の存在を同定しました。一方、なぜこのような穴の空いた毛細血管が進化の過程で滑膜に形成されたのでしょうか？ 関節にある軟骨組織は血管を持たないため、滑膜から栄養を効率よく供給させるために形成されたと考えられることもできますし、その他にも個体レベルと種の存続の二つの観点から血液関節関門は有益であったと思われます。個体レベルでは、関節痛を知覚することで体の異常を自覚しやすくなり、安静にすることで免疫学的反応に最大限のエネルギーを割くことができる利点があります。種の存続の観点からは、関節痛を感じ体の移動を制限することが、感染性物質を他の個体に伝染させるリスクを最小限に抑えることに利点があったのかもしれませんが、今後、血液関節関門と関節の病気との関係性や、「関節の痛み」の持つ意味についてさらに理解を深めることで、新たな関節炎・関節痛の治療法の開発につなげることを目指していきたいと思います。

論文

- **Hasegawa T**, Lee C.Y.C., Hotchen A.J. *et al.* Macrophages and nociceptor neurons form a sentinel unit around fenestrated capillaries to defend the synovium from circulating immune challenge. *Nature Immunology*, 2024, 25:2270–2283.