

分野: 生命科学・医学系

キーワード: 関節リウマチ、関節破壊、関節軟骨、セマフォリン 4D

関節リウマチの新たな発症メカニズムの発見

—関節疾患に対する新規治療ターゲット“セマフォリン4D”—

【記者発表: 11月2日(水) 14時 @オンライン】

【研究成果のポイント】

- ◆ 関節リウマチの発症の新しいシグナル経路を発見
- ◆ 神経軸索ガイダンス因子セマフォリン 4D が関節軟骨の破壊を直接誘導する新たな作用を発見
- ◆ 関節リウマチや変形性関節症などの新規治療法への応用に期待

❖ 概要

大阪大学大学院歯学研究科の村上智彦講師、西村理行教授らの研究グループは、神経軸索の伸長や方向性を決定するセマフォリン 4D (Sema4D) ※1 が関節軟骨※2 に直接作用し、関節リウマチを引き起すメカニズムを世界で初めて明らかにしました。Sema4D は関節の軟骨細胞の炎症応答を活性化させ、関節軟骨破壊を誘導します。

これまで Sema4D は、神経軸索ガイダンスや免疫・骨代謝系での働きが知られていましたが、関節破壊への直接的関与については不明でした。

今回、村上智彦講師らの研究グループは、関節軟骨の破壊を誘導する新規因子を探索する中で Sema4D を見出しました。Sema4D による関節軟骨の破壊メカニズムを解析したところ、Sema4D が炎症性サイトカイン※3として関節軟骨細胞に作用し、関節軟骨破壊を直接誘導することを解明しました。さらに、Sema4D が活性化する細胞内シグナル経路を遮断すると、関節軟骨破壊が抑制されました。これらの発見により、関節リウマチや変形性関節症などの新規治療法への応用が期待されます。本研究成果は、米国科学誌「Science Signaling」に、11月2日(水)午前3時(日本時間)に公開されます。

本研究成果について、11月2日(水)14時からオンラインにて記者発表を行います。是非ともご取材くださいますよう、よろしくお願いいたします。

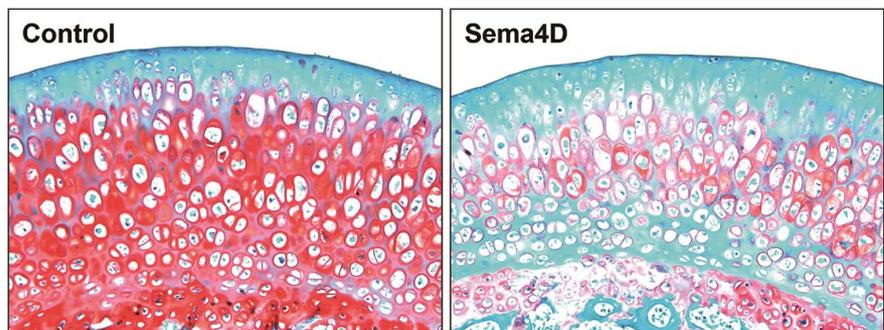


図 Sema4D による関節軟骨破壊

マウス大腿骨頭器官培養に Sema4D を投与後、組織解析を行った。
Sema4D により軟骨基質(赤色)が脱落し、関節軟骨破壊が生じている。

Press Release

❖ 研究の背景

超高齢社会を迎え、関節リウマチや変形性関節症などの関節破壊を伴う疾患が増加しています。特に、関節軟骨は再生能や修復能に乏しいことから、その破壊は歩行障害などの重篤な病態に直結します。しかしながら、関節軟骨破壊を直接抑止する治療法や再生療法は確立されていません。

関節軟骨の破壊には、老化、自己免疫、機械的刺激に伴う炎症が関与します。炎症反応により活性化された、リンパ球、マクロファージ、滑膜細胞などは炎症性サイトカインを産生します。この炎症性サイトカインは、関節軟骨を破壊する細胞外マトリックス分解酵素の発現を誘導し、関節疾患の発症と進行に深く関与します。そこで本研究では、関節軟骨の破壊と炎症に関与する新規炎症性サイトカインの同定と分子作用機序の解明を目指しました。

❖ 研究の内容

炎症を誘導したマクロファージの培養上清に含まれるタンパク質を質量分析^{※4}し、関節軟骨破壊作用を有するタンパク質を探索したところ、分泌型セマフォリン 4D(Sema4D)を同定しました。マウス関節軟骨表層細胞に Sema4D を作用させると、細胞外マトリックス分解酵素^{※5}の発現が顕著に誘導されました。また、マウス関節軟骨器官培養に Sema4D を添加すると、関節軟骨組織が破壊されました(図)。さらに Sema4D KO マウスは、関節リウマチモデルに対して抵抗性を示しました。解析の結果、この Sema4D シグナルは、細胞膜から核へシグナルを直接伝達することで、関節軟骨破壊作用を誘導していることがわかりました。今回発見した Sema4D の関節軟骨細胞内のシグナルや遺伝子発現機構を遺伝子あるいは薬理的に阻害することで、Sema4D による関節軟骨破壊が抑制できることも見出しました。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究成果により、Sema4D による関節軟骨破壊の新経路が判明しました。この新経路を創薬ターゲットとして、関節リウマチや変形性関節症などの新規治療法への応用が期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2022年11月2日(水)午前3時(日本時間)に米国科学誌「Science Signaling」(オンライン)に掲載されます。

タイトル: “Semaphorin 4D induces articular cartilage destruction and inflammation in joints by transcriptionally reprogramming chondrocytes”

著者名: Tomohiko Murakami, Yoshifumi Takahata, Kenji Hata, Kosuke Ebina, Katsutoshi Hirose, Lerdluck Ruengsinpinya, Yuri Nakaminami, Yuki Etani, Sachi Kobayashi, Takashi Maruyama, Hiroyasu Nakano, Takehito Kaneko, Satoru Toyosawa, Hiroshi Asahara, Riko Nishimura

DOI: <https://doi.org/10.1126/scisignal.abl5304>

本研究は、科学研究費助成事業、内藤記念科学振興財団、武田科学振興財団などの支援を受け、大阪大学大学院医学系研究科 蛭名耕介特任准教授、大阪大学大学院歯学研究科 口腔病理学教室 廣瀬勝俊助教 豊澤悟教授、東京医科歯科大学医歯学総合研究科 浅原弘嗣教授などの協力を得て行われました。

❖ 用語説明

※1 セマフォリン 4D (Sema4D)

神経軸索ガイダンスに加え、免疫系や骨代謝への関与が知られており、関節リウマチ患者の滑液中で上昇していることが報告されている。分泌型と膜貫通型が存在する。

※2 関節軟骨

骨とともに関節を構成する主成分である。特に、関節の最表層にある関節軟骨表層は互いに接することから、関節軟骨表層は運動や滑液からの刺激に常に曝されている。

※3 炎症性サイトカイン

主に免疫系細胞から分泌されるタンパク質で、標的細胞の受容体に結合し、炎症反応を促進する。IL-6 やTNFなどの炎症性サイトカインが知られており、そのシグナルに対する分子標的薬が開発されている。

※4 質量分析

分子をイオン化し、分子の質量を測定する分析法であり、本研究ではタンパク質の同定に用いた。

※5 細胞外マトリックス分解酵素

軟骨基質などの細胞外タンパク質を分解する酵素で、軟骨を分解・破壊する。

【村上講師、西村教授のコメント】

今回見出した新しい関節軟骨破壊の経路を創薬ターゲットにして、現在ハイスループットスクリーニング系の立ち上げや mRNA ベクターを用いた遺伝子治療の基礎的研究を行っている。関節リウマチや変形性関節症などの治療薬の開発を目指したい。

❖ SDGs目標



❖ 参考 URL

村上智彦講師 研究者総覧 URL <https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/356e60ce7626764f.html>

西村理行教授 研究者総覧 URL <https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/d59b4523d1c6f5d6.html>

❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大学 大学院歯学研究科 講師 村上智彦(むらかみ ともひこ)

教授 西村理行(にしむら りこう)

TEL:06-6879-2887 FAX: 06-6879-2890

E-mail: murakami.tomohiko.dent@osaka-u.ac.jp(村上)

nishimura.riko.dent@osaka-u.ac.jp(西村)

Press Release

❖ 記者発表のお知らせ

本件に関して、11月2日(水)14時からオンラインにて記者発表を行います。**是非とも取材方よろしくお
願い申し上げます。**

参加をご希望の方は WEB 会議招待メールをお送りしますので
11月1日(火)15時までに下記登録フォームに申請願います。

<https://forms.office.com/r/mXGygb5Ztr>



発表者 : 歯学研究科 村上 智彦 講師 西村 理行 教授

スケジュール: 14時00分~14時20分 研究内容報告(スライドを用いてご説明します。)

14時20分~15時00分 質疑応答