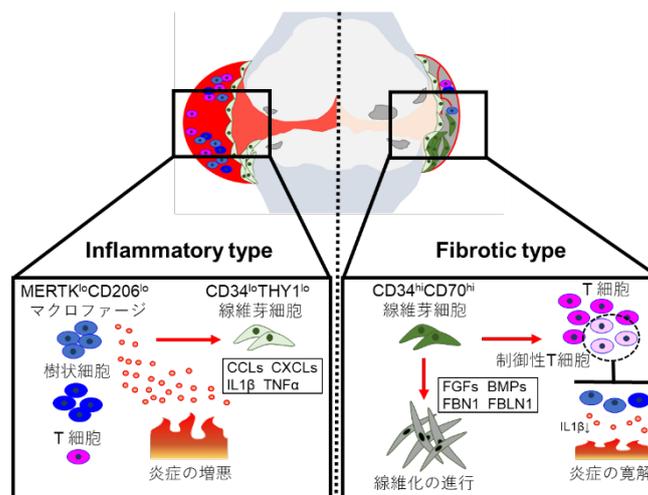


## 変形性膝関節症の病型を規定する滑膜線維芽細胞集団を同定

### 発表のポイント

- ◆変形性膝関節症では関節軟骨の変性と臨床症状が必ずしも相関せず、滑膜組織の病態への関与が示唆されてきましたが、詳細なメカニズムは不明でした。今回研究グループは変形性膝関節症の病型を特徴づける、新規の滑膜線維芽細胞集団を同定しました。
- ◆進行期～末期変形性膝関節症で疼痛の軽い病型に分類される患者の膝滑膜に特徴的な細胞集団として  $CD34^{hi}CD70^{hi}$  線維芽細胞を同定し、 $CD70-CD27$  シグナル経路が滑膜炎を制御していることを解明しました。
- ◆ $CD70$  をブロックすると滑膜組織内の制御性 T 細胞数が減少することで炎症性変化が生じ、関節軟骨の異化が進行することを実験的に証明しており、滑膜を標的とした変形性膝関節症の新規治療法開発に繋がることを期待されます。



変形性膝関節症の2つの病型を規定する細胞集団と分子メカニズム

### 概要

東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科の宮原潤也助教、田中栄教授、齋藤琢准教授らのグループは、変形性膝関節症に「滑膜炎と疼痛が強い病型」と「滑膜線維化が強く疼痛が軽い病型」の2つの病型があることを見出し、後者の滑膜組織に特徴的な細胞集団として、血管周囲に多く存在する  $CD34^{hi}CD70^{hi}$  線維芽細胞を同定しました。さらに、 $CD70$  というタンパク質を強制的に発現させた線維芽細胞が T 細胞の増殖を促進すること、抗  $CD70$  抗体の投与が滑膜組織中の制御性 T 細胞の減少と樹状細胞・マクロファージの  $IL1\beta$  産生の増加を介して、滑膜炎の増悪と軟骨組織の異化の進行を来すことを細胞培養、組織培養の実験系で証明しました。変形性膝関節症の滑膜炎を制御する新規線維芽細胞集団を同定した本研究は、滑膜をターゲットとした変形性膝関節症の新たな治療法の開発に繋がる成果と考えられます。

本研究成果は、日本時間 2025 年 1 月 24 日に米国科学誌 *JCI insight* (オンライン版) にて発表されました。

## 発表内容

変形性関節症 (Osteoarthritis, OA) は関節軟骨を始めとする関節内構成体の退行性疾患 (機能が少しずつ衰えて元に戻らない疾患) です。膝の変形性関節症 (変形性膝関節症) だけで国内に 2,530 万人の患者がおり、そのうち 780 万人が日常的に痛みを苦しんでいると推測されています (東京大学 ROAD スタディ調査、Yoshimura N, et al. *J Bone Miner Metab.* 27:620-8, 2009)。多くの疫学研究から単純レントゲン画像上の OA 重症度と関節痛の関連が報告されていますが (Moskowitz RW, et al. *Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management, 4th ed.* Chapter 1. p19, 2007)、一方で重度 OA 患者の半数以上は前月の殆どの日に疼痛を感じなかったとする報告もあります (Felson DT, et al. *Arthritis Rheum.* Aug;30(8):914-8. 1987)。OA における疼痛は関節の変性と必ずしも一致しませんが、その原因は未解明でした。また、近年 OA の病態として、メカニカルストレス (体内の細胞や組織にかかる物理的な力や刺激) による関節軟骨の摩耗だけでなく、関節の滑膜炎が OA に先行することが報告されていますが (MacFarlane LA, et al. *Arthritis Rheumatol.* Jan;71(1):73-81. 2019)、分子生物学的メカニズムには未だ不明点が多く、末期 OA では人工関節置換術などの手術治療以外に確立された有効な治療法はありませんでした。

OA の病態を明らかにし、新規治療法への糸口を見出すため、東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科の宮原潤也助教、齋藤琢准教授らのグループは、変形性膝関節症患者の膝滑膜 (膝 OA 滑膜) を用いた RNA シーケンシング解析 (注 1) と組織染色を行い、単純レントゲン画像・臨床症状などのデータを統合した解析を行いました。その結果、膝 OA 滑膜は、滑膜炎が強く疼痛を始めとする臨床スコアがより悪い病型 (Inflammatory type) と、滑膜線維化が強く疼痛が軽い病型 (Fibrotic type) の 2 つに分類されることを明らかにしました (図 1)。さらに滑膜組織を用いた 1 細胞 RNA シーケンシング解析 (注 2) を行い、Inflammatory type、Fibrotic type に特徴的な細胞集団を複数同定しました。その中で宮原、齋藤らは Fibrotic type に特徴的な細胞集団である CD34<sup>hi</sup>CD70<sup>hi</sup> 線維芽細胞に注目しました。CD70 は TNF スーパーファミリーの膜貫通型蛋白で T 細胞・B 細胞に高発現する CD70 唯一の受容体である CD27 に結合することで T 細胞・B 細胞の分化・増殖を引き起こすことが知られています。CD70-CD27 シグナル経路は T 細胞への作用に応じて炎症を促進する報告 (Nolte MA, et al. *Immunol Rev.* May;229(1):216-31. 2009)、炎症を抑制する報告 (Jacobs J, et al. *Oncoimmunology.* Mar 19;7(7):e1440167. 2018) の両方がありますが、変形性膝関節症における作用は知られていませんでした。

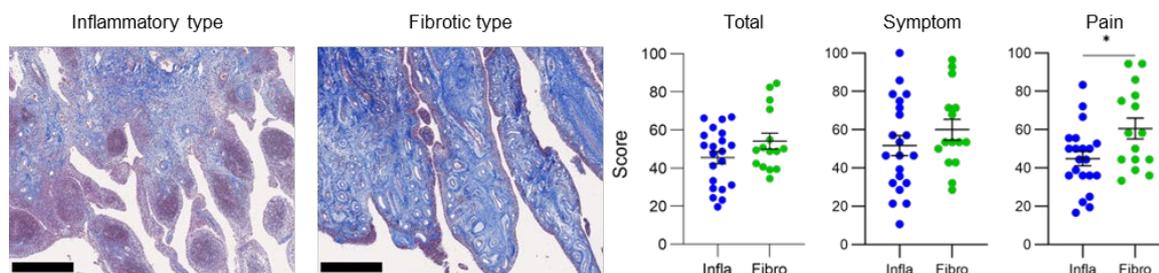


図 1 : 変形性膝関節症の 2 つの病型と臨床スコアの比較

変形性膝関節症患者の膝滑膜を用いた、RNA シーケンシング解析と組織染色、臨床データの結果を統合し、滑膜炎が強く疼痛が重い Inflammatory type と滑膜線維化が強く疼痛が軽い Fibrotic type に分けられることを明らかにした。

(図左) 組織学的に Inflammatory type では炎症細胞の浸潤が目立ち、Fibrotic type では血管周囲を中心に線維化が目立つことが分かる (スケールバー: 100  $\mu\text{m}$ )。

(図右) 臨床スコアでは Inflammatory type で腫脹 (Symptom) や疼痛 (Pain) のスコアが悪く、全体 (Total) のスコアも悪い。

膝滑膜で  $\text{CD34}^{\text{hi}}\text{CD70}^{\text{hi}}$  線維芽細胞の局在を調べたところ、血管周囲に多く存在しており、免疫細胞との相互作用が示唆されました。続いて  $\text{CD70}^{\text{hi}}$  線維芽細胞と  $\text{CD4}^{\text{+T}}$  細胞の相互作用を調べるため、遺伝子導入法により  $\text{CD70}$  を強制発現させた線維芽細胞を  $\text{CD4}^{\text{+T}}$  細胞と共培養すると、 $\text{CD70}^{\text{hi}}$  線維芽細胞は  $\text{CD4}^{\text{+T}}$  細胞の分裂を促進することが分かりました。最後に  $\text{CD34}^{\text{hi}}\text{CD70}^{\text{hi}}$  線維芽細胞の変形性膝関節症における役割を調べるために、膝 OA 患者の滑膜組織と軟骨組織を共培養する、OA モデルの実験系 (Chan MWY, et al. *Osteoarthritis Cartilage*. Jan;30(1):147-159. 2022) を用いて抗  $\text{CD70}$  抗体を投与したところ、滑膜組織では炎症性サイトカインの発現が上昇し、軟骨組織では軟骨同化マーカーの発現が低下しました。抗  $\text{CD70}$  抗体投与後の滑膜組織をフローサイトメトリー (注 3) で解析すると、制御性 T 細胞数が減少しており、 $\text{IL1}\beta^{\text{+}}$  樹状細胞、 $\text{IL1}\beta^{\text{+}}$  マクロファージ数が増加していたことから、疼痛の軽い Fibrotic type の滑膜に特徴的な  $\text{CD34}^{\text{hi}}\text{CD70}^{\text{hi}}$  線維芽細胞は制御性 T 細胞の増殖に関与しており、滑膜炎を押さえていることが推測されました。

このように、本研究では進行期～末期変形性膝関節症において滑膜炎を抑制する細胞集団の存在とそのメカニズムを初めて解明しました (図 2)。 $\text{CD70}$  が膝 OA の治療標的となる可能性を示しましたが、本研究では同時に変形性膝関節症の滑膜細胞内・滑膜細胞-軟骨細胞間の相互作用も解析しており、東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科の研究グループでは、今後これらの解析結果も踏まえて滑膜を標的とした変形性膝関節症の創薬研究を加速させていく予定です。

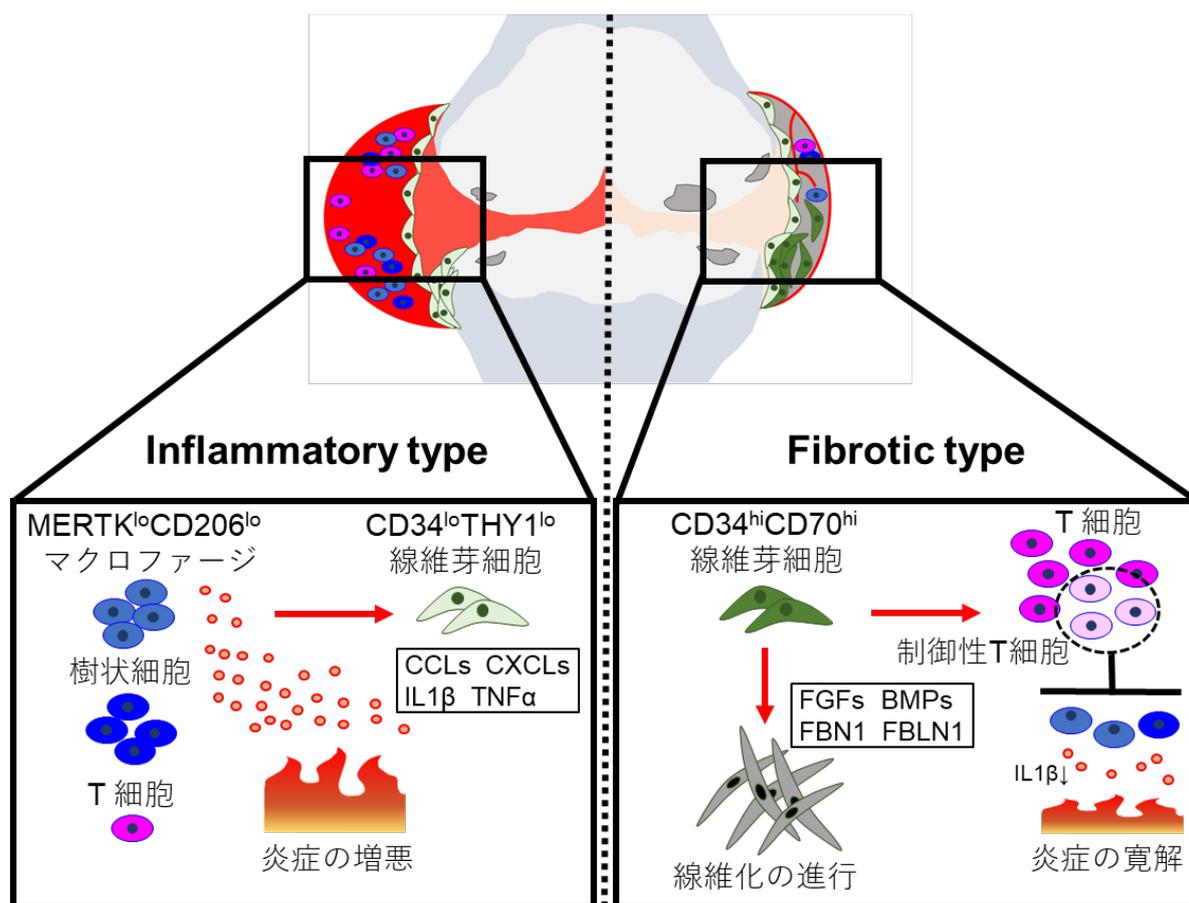


図2：変形性膝関節症の2つの病型を規定する細胞集団と分子メカニズム

Inflammatory type では免疫細胞の産生する炎症性ケモカイン・サイトカイン（CCLs, CXCLs, IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ）が滑膜炎を引き起こし、Fibrotic type では CD34<sup>hi</sup>CD70<sup>hi</sup>線維芽細胞が産生する増殖因子（FGFs, BMPs）や細胞外マトリックス蛋白（FBN1, FBLN1）が線維化を引き起こす。さらに CD34<sup>hi</sup>CD70<sup>hi</sup>線維芽細胞は制御性 T 細胞の増殖を促進し滑膜炎を抑制する。

## 発表者・研究者等情報

東京大学

医学部附属病院

宮原 潤也 助教

研究当時：東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 感覚・運動機能医学講座  
整形外科学 医学博士課程

大学院医学系研究科 外科学専攻 感覚・運動機能医学講座 整形外科学

田中 栄 教授

兼：東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 科長

齋藤 琢 准教授

兼：東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科

## 論文情報

雑誌名 : JCI insight

題名 : *CD34<sup>hi</sup> subset of synovial fibroblasts contributes to fibrotic phenotype of human knee osteoarthritis*

著者名 : Miyahara J, Omata Y, Chijimatsu R, Okada H, Ishikura H, Higuchi J, Tachibana N, Nagata K, Tani S, Kono K, Kawaguchi K, Yamagami R, Inui H, Taketomi S, Iwanaga Y, Terashima A, Yano F, Seki M, Suzuki Y, Baron R, Tanaka S\*, and Saito T\* (\* : 責任著者)

DOI : <https://doi.org/10.1172/jci.insight.183690>

URL : <https://insight.jci.org/articles/view/183690>

## 研究助成

本研究は、科学研究費助成事業「基盤研究 (S) 骨・関節細胞のダイナミクスと免疫系の制御を包括した統合運動器学の確立 (課題番号 : 19H05654)」(研究代表者 : 田中栄)、「挑戦的研究 (開拓) 滑膜の細胞間ネットワークから紐解く関節の制御システムの全貌 (課題番号 : 19H05565)」(研究代表者 : 田中栄) などの支援により実施されました。

## 用語解説

(注1) RNA シーケンシング

次世代シーケンサーを用いて遺伝子発現を網羅的に解析する手法である。

(注2) 1細胞 RNA シーケンシング

サンプル中の細胞1つひとつに対して遺伝子発現を網羅的に解析する手法である。細胞集団の平均的な遺伝子発現量を計測する従来の RNA シーケンシングと異なり、細胞集団に含まれる特徴的な亜集団の検出や、細胞間相互作用、細胞分化の時系列等も解析が可能となっている。

(注3) フローサイトメトリー

蛍光標識抗体などを用いて染色した細胞を単一細胞に分離し、流路内でレーザー光を通して検出することで細胞集団中の亜集団の割合や、細胞表面・細胞内の分子の発現を評価する手法である。

## 問合せ先

(研究内容については発表者にお問合せください)

東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 感覚・運動機能医学講座 整形外科学  
(東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科)  
准教授 齋藤 琢 (さいとう たく)

〈広報担当者連絡先〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター  
担当 : 渡部、小岩井  
Tel : 03-5800-9188 E-mail : [pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp](mailto:pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp)