

関節マクロファージの炎症惹起機構を解明

—関節リウマチの新たな治療法開発に期待—

概要

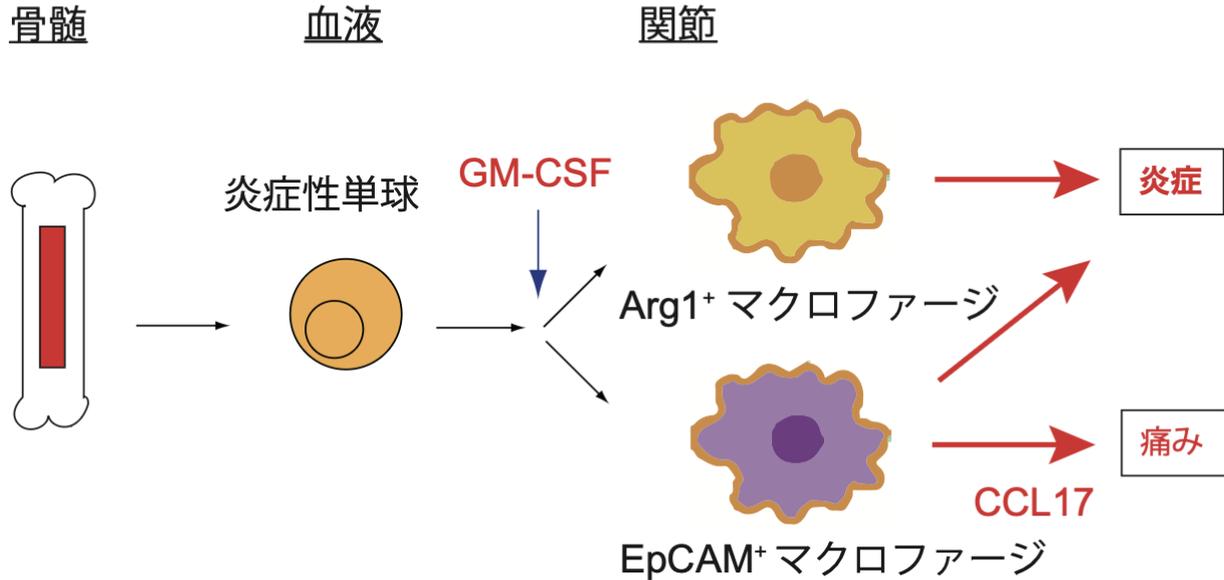
京都大学医生物学研究所統合生体プロセス分野向山宙希 研究員、渡邊仁美 同助教、近藤玄 同教授、廣田圭司 同准教授らの研究グループは、自己免疫性関節炎において**慢性的な炎症と痛み**を引き起こす新たな仕組みを解明しました。

関節リウマチは免疫細胞が炎症を誘導し関節の痛みや腫れを引き起こす疾患です。マクロファージが炎症に重要であることは知られていましたが、どのように制御されているかはわかっていませんでした。

本研究グループは関節炎モデルマウスを用いて、骨髄から移動してきた炎症性単球が関節内で「**炎症**」と「**痛み**」を担う、**機能の異なる集団へ分化**することを突き止めました。この分化を制御するのが顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(**GM-CSF**)という物質です(図)。特に EpCAM⁺マクロファージが痛みを誘発する因子を特異的に放出していました。今回の成果は、関節リウマチの慢性炎症の制御の仕組みを細胞レベルで解明したものであり、炎症や痛みを抑制する新しい治療法の開発につながる可能性が期待されます。

本研究成果は、2026年3月25日(水)午後2時(米国東部時間)に国際学術誌「*Science Advances*」にオンライン掲載されました。

GM-CSF は Arg1⁺ マクロファージと EpCAM⁺ マクロファージの分化を誘導して関節炎の炎症と痛みを増幅する



(上図)骨髄から血液中を移動してきた炎症性単球は関節に入ると GM-CSF の作用を受けて Arg1⁺および EpCAM⁺マクロファージに分化し関節の炎症増幅に関わる。特に EpCAM⁺マクロファージは CCL17 を介して痛みにも関わっている。(作者：向山宙希)

1. 背景

関節リウマチは人口の1%が罹患する自己免疫疾患であり、免疫細胞が炎症を誘導し関節の痛みや腫れを引き起こします。マクロファージは腫瘍壊死因子(TNF)などの炎症性サイトカインの主要な供給源であり、病態の増幅と維持に中心的な役割を果たしており、また、近年では痛みにも関わっていることがわかってきました。しかし、マクロファージによる炎症と痛みがどのように制御されているかはわかっていませんでした。

サイトカインの一種である顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)(注 1)は、関節炎の病態形成に深く関与していることがマウスモデルや臨床試験から示されていました。しかし、GM-CSF がどの細胞にどのような影響を与えて炎症を引き起こしているかはわかっていませんでした。

マクロファージは GM-CSF の受容体を発現していることから、研究チームは GM-CSF が関節のマクロファージにはたらきかけて炎症と痛みを引き起こしているのではないかと仮説を立て、具体的にどのような影響を与えるのかを解明するために研究を行いました。

2. 研究手法・成果

本研究では、ヒトの関節リウマチに類似した病態を示す自己免疫性関節炎モデルマウスの SKG マウスを使用しました。まず、ケモカイン受容体である CCR2(注 2)を欠損した SKG マウスは炎症性単球が関節に移動できず、野生型 SKG マウスより関節炎が明らかに軽症になったことから、炎症性単球が関節炎に重要であることを示しました。関節マクロファージの発生と分化過程を解析したところ、組織に常在するマクロファージではなく、骨髄から移動してきた単球が、病原性マクロファージの主要な前駆細胞であることが明らかになりました。次に、CCR2 欠損 SKG マウスと GM-CSF 受容体欠損 SKG マウスを組み合わせると炎症性単球およびマクロファージにおける GM-CSF シグナルを遮断すると関節炎をほとんど発症しなかったことから、炎症性単球およびマクロファージの病原性獲得には GM-CSF シグナルが必須であることを突き止めました。

さらに、野生型 SKG マウスと GM-CSF 受容体欠損 SKG マウスの骨髄を混ぜて移植したマウス(混合骨髄キメラ)を用いて、炎症を起こした関節組織を採取し、シングルセル RNA シーケンス(注 3)を行いました。それぞれのマウス由来の細胞に目印を付けておくことにより、GM-CSF シグナルを受け取ることができる細胞とできない細胞を詳細に比較解析することができます。その結果、GM-CSF 受容体欠損 SKG マウス由来の細胞では、Arg1⁺マクロファージと EpCAM⁺マクロファージが欠損していました。これらのマクロファージは炎症性サイトカインを高発現しており、また EpCAM⁺マクロファージは CCL17(注 4)という痛みに関わる分子を特異的に発現していました。今まで GM-CSF が関節のマクロファージにどのような影響を与えているのかがわかっていなかったのですが、これらの特定の機能を持った病原性の高いマクロファージ集団の分化に必須であるということが初めて明らかになりました。この研究成果は関節炎の病態形成および痛みと炎症がどのように結びついているかという仕組みの解明において重要な意義を持ちます。

3. 波及効果、今後の予定

今回の研究成果は、関節リウマチの新たな治療法の開発に結びつく可能性があります。関節リウマチの治療法としてマクロファージを標的にした治療法は今までありませんでした。今回発見した Arg1⁺マクロファージと EpCAM⁺マクロファージといった病原性マクロファージを対象にすることで、炎症だけでなく患者さんの QOL を著しく低下させる痛みも標的とする治療法の開発へつながる可能性があります。本研究はマウスモデルであるため、ヒト関節リウマチ患者におけるマクロファージの多様性が同様のメカニズムで制御されているか、さらなる検証が必要です。今後は臨床検体を用いて研究をさらに発展させていきたいと考えております。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会(JSPS)科学研究費助成事業(19H01026)、同 先進ゲノム支援(JP22H04925 PAGS)、公益財団法人内藤記念科学振興財団、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人小林財団、公益財団法人ノバルティス科学振興財団、公益信託加藤記念難病研究助成基金および京都大学医生物学研究所共同利用・共同研究拠点事業の支援を受けて実施しました。

<用語解説>

(注1)顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)：好中球や単球・マクロファージを増殖させる化学伝達物質(サイトカイン)です。近年、関節リウマチを含む自己免疫疾患の炎症にも関わっていることが注目されています。

(注2)CCR2：ケモカイン受容体の一種で炎症性単球が骨髄から血流を通過して組織に移動するために必要です。

(注3)シングルセル RNA シーケンス：数万個の細胞について単一細胞レベルで遺伝子発現(RNA)を網羅的に解析する手法です。

(注4)CCL17：TARCとも呼ばれ、アレルギー性のT細胞(Th2細胞)を呼び寄せる化学物質(ケモカイン)です。近年、この物質が関節や皮膚において痛みに関連していることが報告されています。

<研究者のコメント>

臨床の現場で疑問に感じていた関節リウマチでマクロファージが病原性を獲得する仕組みを解明することができました。治療が発達した現代でも治療困難な関節リウマチ患者さんも少なくないため、マクロファージを標的とした新規治療法の開発をすることができれば、患者さんの役に立つかもしれません。今回の研究成果を臨床に役立てることができるよう、今後さらに研究を進めていきたいと考えています。(向山宙希)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Pathogenic GM-CSF drives functional diversification of inflammatory macrophages in autoimmune arthritis

(GM-CSFは自己免疫性関節炎において炎症性マクロファージの機能的多様化をもたらす)

著者：Hiroki Mukoyama, Yusuke Takeuchi, Daiya Ohara, Yoonha Lee, Hitomi Watanabe, Hiroki Kato, Gen Kondoh, Akio Morinobu, Keiji Hirota

掲載誌：Science Advances

DOI：10.1126/sciadv.aec0986