

【基盤研究(S)】

大区分 I



研究課題名 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

東京大学・医学部附属病院・教授 たなか さかえ
田中 栄

研究課題番号：19H05654 研究者番号：50282661

キーワード：統合運動器学、運動器疾患、シングルセル解析

【研究の背景・目的】

運動は生体の恒常性維持に不可欠な活動であり、運動器の代表的疾患である変形性関節症、骨粗鬆症、関節炎は日常生活動作に制限をもたらし、大きな社会問題となっている。その根本的な原因として多様な細胞の集合体である運動器についての統合的な理解が不十分であることがあげられる。本研究の目的は、運動器の恒常性維持機構の1細胞レベルでの理解と、運動器疾患におけるその変化(破綻)の解明である。この目的を達成するために、シングルセル解析などの最先端の研究手法を駆使し、これまで蓄積してきた様々なリソース(分子、細胞、遺伝子改変動物モデル、ヒト組織、ヒトゲノムなど)を使って解析を進める。さらに免疫系がこのような変化にどのように関与するか、主に自然リンパ球に着目して解析する。運動器恒常性維持の全貌解明に迫り、分子レベルの解析を基盤とした統合的な運動器学(統合運動器学 integrated locomotive science)という新たな研究分野の確立を目指す。

【研究の方法】

正常マウス、変形性関節症モデルなどから滑膜、骨髄、軟骨等を採取し、滑膜線維芽細胞、マクロファージ、免疫細胞、骨芽細胞、破骨細胞、骨細胞、軟骨細胞の数や分布、比率が疾患や病勢によってどのように変化するかを統合的に解析する。マーカー分子の免疫染色に加え、必要に応じて各細胞のレポーターマウスを用いる。またそれぞれの組織から細胞を回収し、シングルセル・RNA シーケンス(scRNAseq)を行うことによって、疾患に伴う各細胞群における heterogeneity、サブセットの変化を解析する。

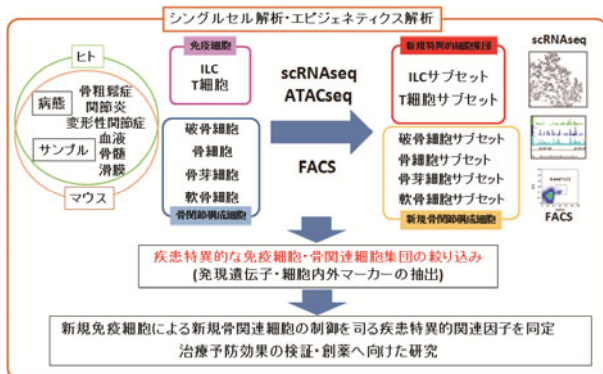


図 統合運動器学の確立と運動器疾患の病態解明

マウスによる実験で得られた疾患に伴う構成細胞、免疫細胞の空間的な動態変化、変化がみられた細胞・サブセットにおける転写、翻訳の動態変化についてヒトでも共通するか、手術サンプルを用いて比較検討する。変形性関節症、関節リウマチの人工関節置換術のほか、対照として外傷患者の手術サンプルを用いる。

【期待される成果と意義】

本研究では骨・関節を構成する細胞を1細胞レベルで解析し細胞間のゆらぎを解析する。これにより骨・関節恒常性維持のメカニズムを統合的に理解することが可能となる。自然リンパ球を中心とした免疫システムが、骨粗鬆症、変形性関節症、関節リウマチなどの運動器疾患における骨・関節の恒常性の変化にどのように作用するのか、細胞間のゆらぎやダイナミクスを解析することで、運動器疾患の病態解明と治療への結び付けが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, Nakashima T, Oh-hora M, Kodama T, Tanaka S, Bluestone JA, Takayanagi H., Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis, *Nat Med*. 2014 Jan;20(1):62-8.
- Kobayashi H, Chang SH, Mori D, Itoh S, Hirata M, Hosaka Y, Taniguchi Y, Okada K, Mori Y, Yano F, Chung UI, Akiyama H, Kawaguchi H, Tanaka S, Saito T., Biphasic regulation of chondrocytes by Rela through induction of anti-apoptotic and catabolic target genes, *Nat Commun*. 2016 Nov 10;7:13336.
- Omata Y, Frech M, Primbs T, Lucas S, Andreev D, Scholtyssek C, Sarter K, Kindermann M, Yeremenko N, Baeten DL, Andreas N, Kamradt T, Bozec A, Rammung A, Krönke G, Wirtz S, Schett G, Zaiss MM., Group 2 Innate Lymphoid Cells Attenuate Inflammatory Arthritis and Protect from Bone Destruction in Mice, *Cell Rep*. 2018 Jul 3;24(1):169-180.

【研究期間と研究経費】

令和元年度ー令和5年度
154,300 千円

【ホームページ等】

<http://www.u-tokyo-ortho.jp/>