

## 演題名：廃用関節における滑膜マクロファージ・線維芽細胞の軟骨変性に対する作用機序の解明

演者名：小俣 康徳、石倉 久年、寺島 明日香、田中 栄、齋藤 琢

東京大学医学部附属病院骨・軟骨再生医療講座は2002年7月に発足し、協力講座である東京大学整形外科・脊椎外科と連携して、運動器の基礎研究を行ってきた。

これまで変形性関節症や関節リウマチ、骨粗鬆症といった運動器疾患を対象として、近年発展してきた一細胞解析や空間トランスクリプトーム解析などの最新技術を積極的に取り入れ、運動器恒常性の維持機構や運動器疾患の病態の解明に向けた基礎研究を進めてきた。

関節は骨、関節軟骨、靭帯、筋などが有機的に連動して機能しており、これらの構成要素の恒常性が破綻すると炎症が起き、関節軟骨が摩耗して関節変形、関節症が進行する。

当研究室ではこれまで、変形性関節症や関節リウマチ等の患者さんの手術時に出る組織サンプルや、運動器疾患の動物モデルの組織検体を用いて、病態解明に向けた基礎研究を行ってきた(Tachibana N, *Sci Adv.* 2022; Omata Y, *JBMR Plus.* 2002; Nagata K, *Nat Commun.* 2022; Makabe K, *Arthritis Res Ther.* 2024; Terashima A, *J Bone Miner Metab.* 2024; Fukui T, *J Bone Miner Metab.* 2025; Tsubaki T, *Cytotechnology.* 2025; Miyahara J, *JCI Insight.* 2025; Arino Y, *Sci Rep.* 2025; Ishikura H, *Sci Rep.*).

現在進めている研究の一つである、廃用関節における運動器恒常性維持機構と病態制御メカニズム解明を目的とした研究を紹介する。

【引用論文】 Hisatoshi Ishikura, Hiroyuki Okada, Yota Kin, Ryota Chijimatsu, Junya Higuchi, Junya Miyahara, Naohiro Tachibana, Kosei Nagata, Asuka Terashima, Fumiko Yano, Yasunori Omata, Masahide Seki, Yutaka Suzuki, Roland Baron, Sakae Tanaka, Taku Saito. Loss of mechanical stress induces synovitis, fibrosis and articular cartilage degeneration via distinct synovial cell subsets. *Sci Rep.* 16:8007, 2026. doi: 10.1038/s41598-026-39416-4.

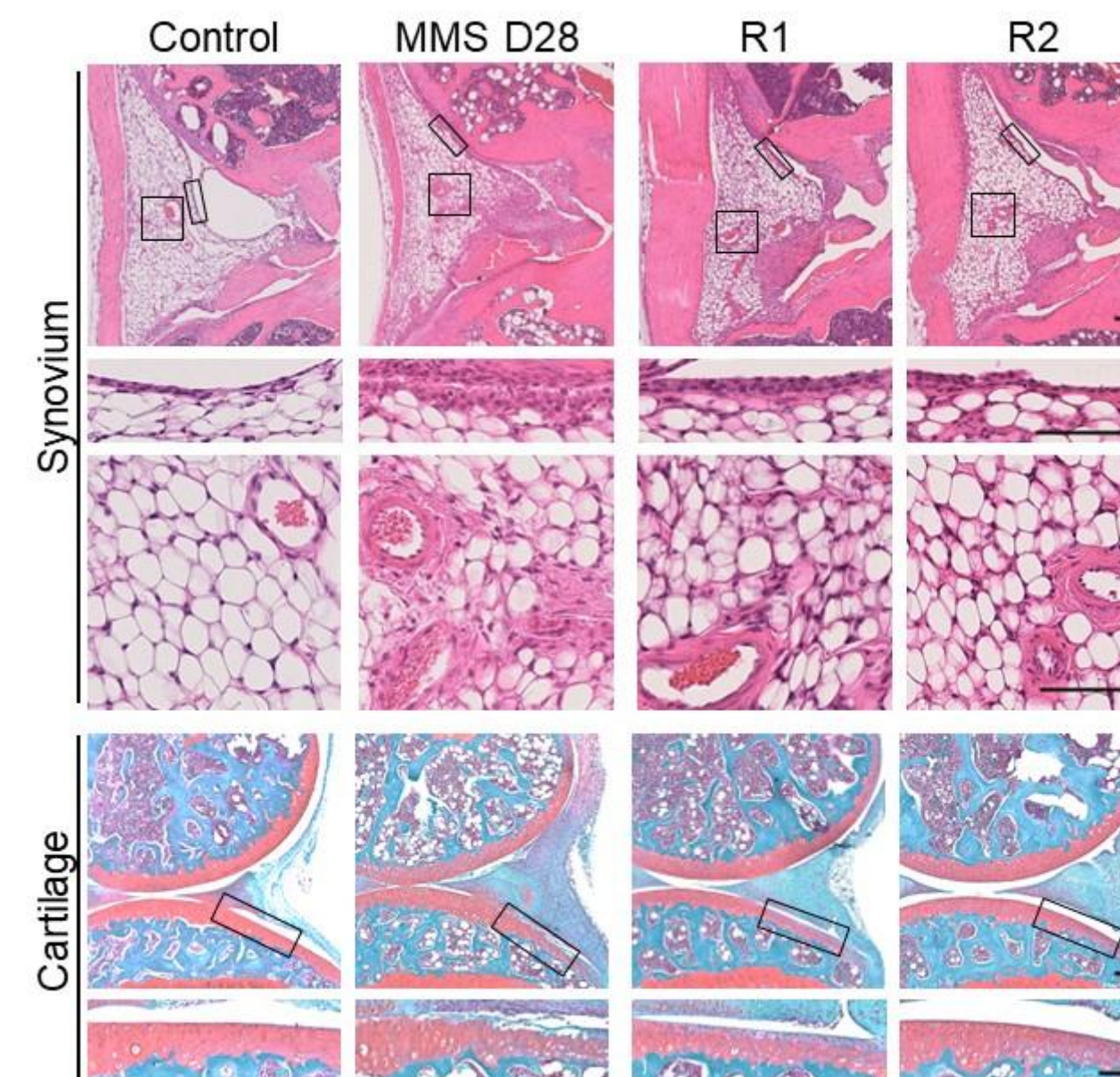
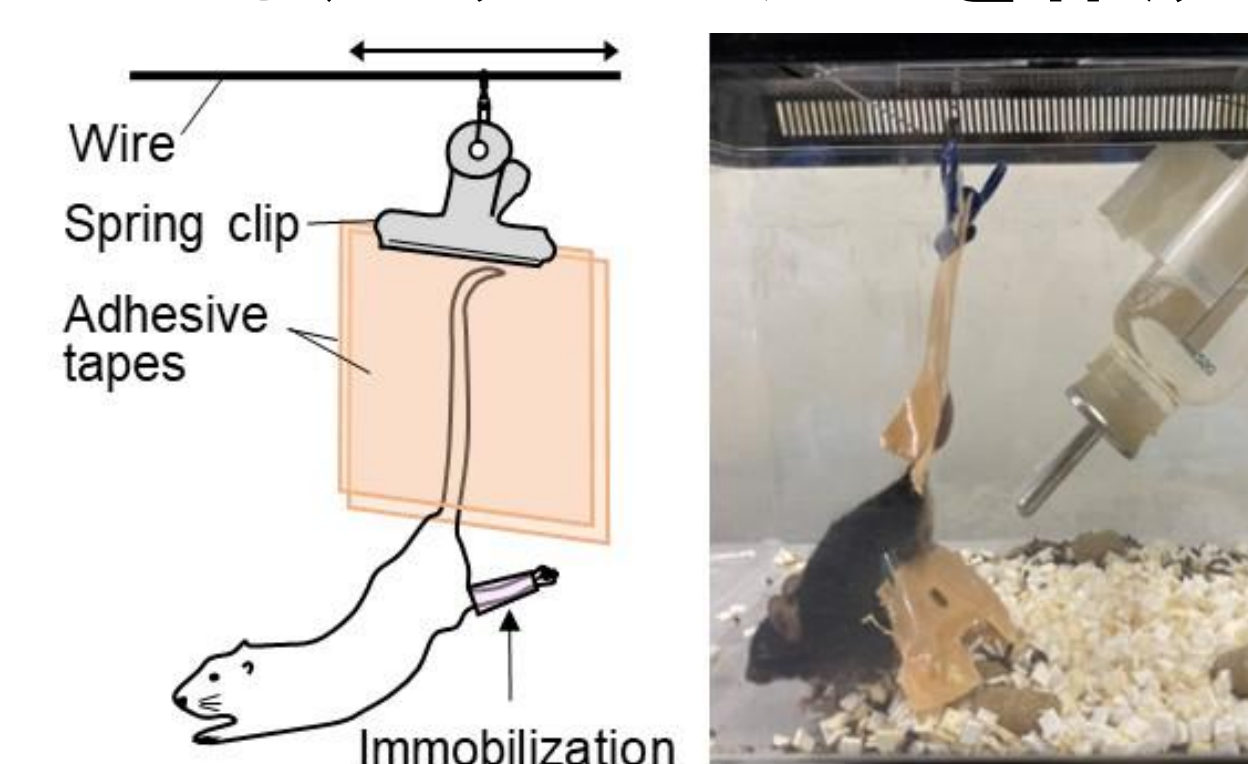
<https://www.nature.com/articles/s41598-026-39416-4>

論文図表の使用許諾あり

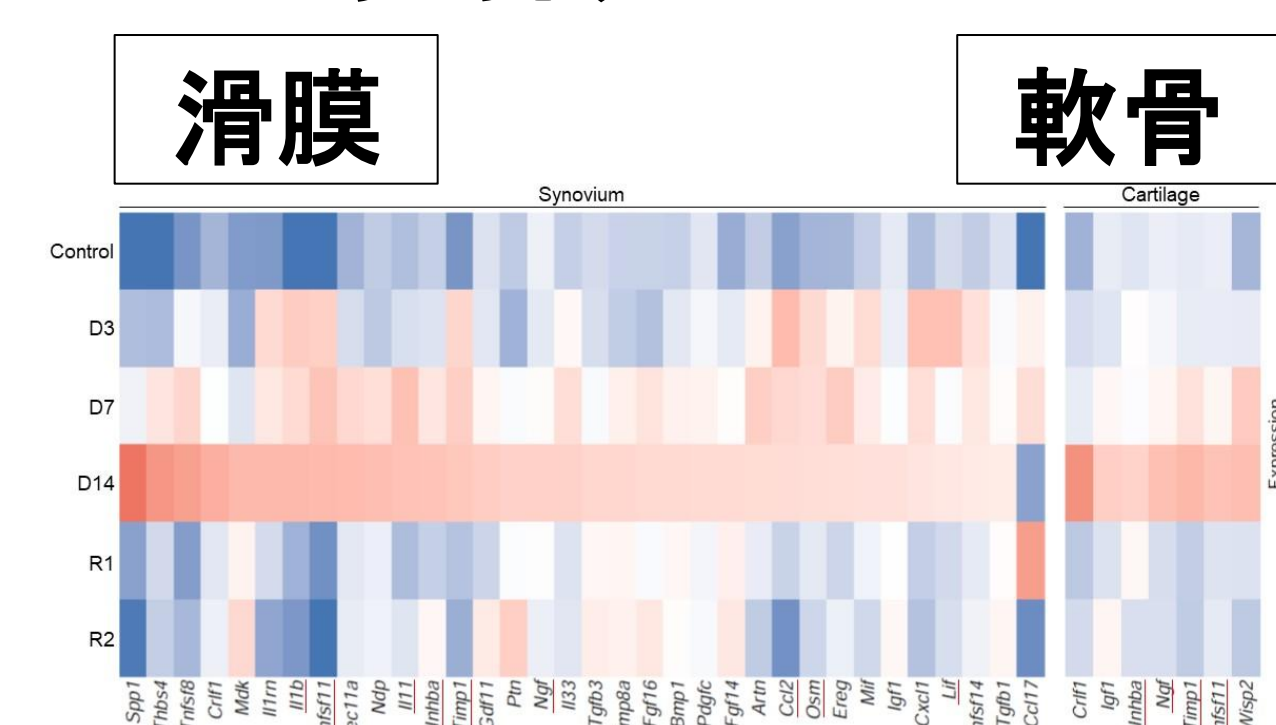
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

加齢や肥満、関節不安定性、外傷などに過剰な力学的な負荷によって変形性関節症が発症する。一方で、寝たきりや骨折治療における免荷、ギプス固定による関節固定は、骨や関節の廃用をきたし骨の萎縮、関節症や関節拘縮が進行することがある。力学的な負荷の減少もまた、関節症を誘導するトリガーとなり得る。運動は変形性関節症の症状を緩和させることが知られているが、そのメカニズムは明らかではない。本研究では、関節不動化と免荷のマウスモデルを確立し、バルクRNAシーケンス解析やシングルセルRNAシーケンス解析、組織染色を用いて、病態解明を目指した。

① 関節の不動化・免荷によって滑膜炎と線維化は軟骨変性に先立って生じる(マウスモデルを作成)

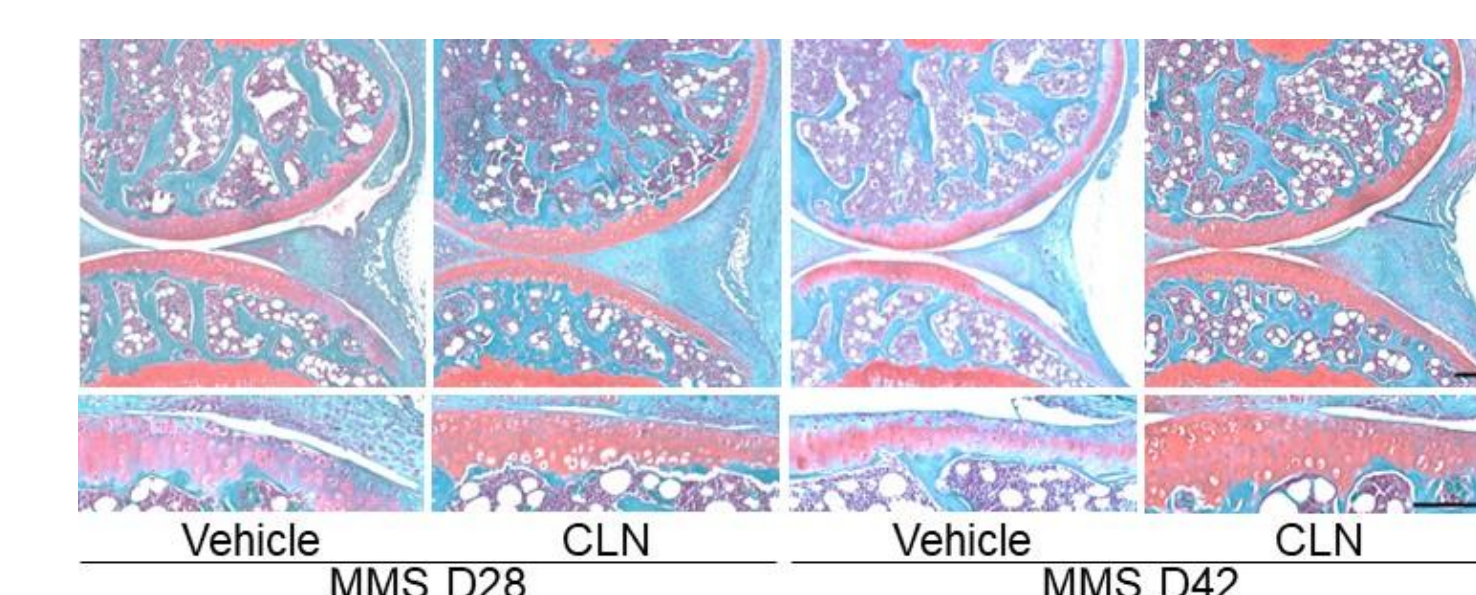
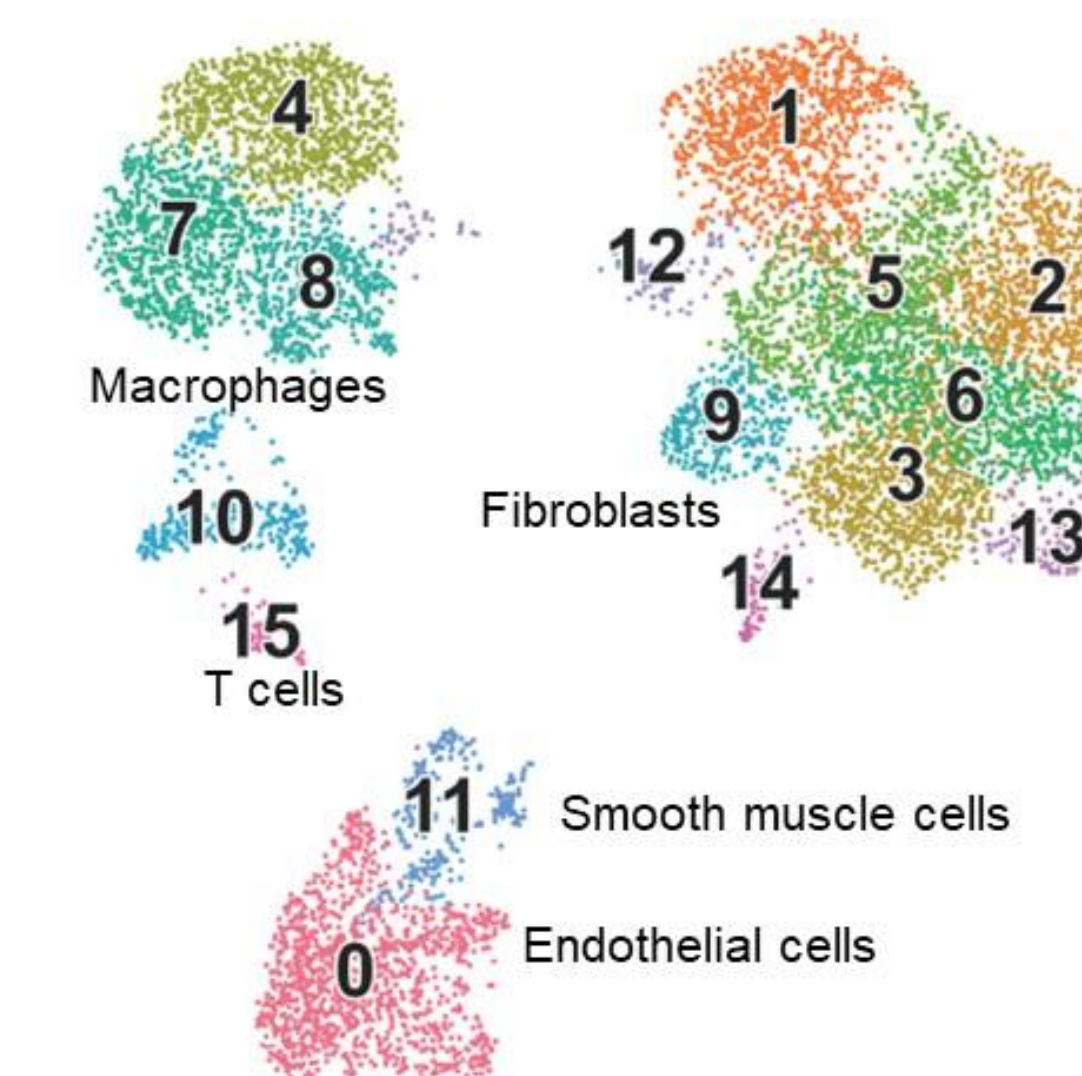


② 不動・免荷モデルの滑膜では軟骨変性を誘導するサイトカインが発現する



関節滑膜と軟骨の遺伝子発現解析を行い、軟骨変性を誘導する滑膜における関連分子の上流解析を行った

③ 滑膜シングルセル解析により不動・免荷モデル特異的な線維芽細胞・マクロファージのサブセットを同定した



クロドロネート・リポソーム(CLN)によりマクロファージを除去すると滑膜炎や軟骨変性が抑制される

本研究によって廃用関節における関節症の誘導分子メカニズムが明らかとなった。廃用に伴う運動器変性の病態解明と関節症の制御に寄与する成果と考えられる。