

無痛症における感染性関節炎の病態生理に関する研究

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 助教 丸山 健太



目 的

先天性無痛症は、NGF β subunit やNeuropathic Tyrosine Kinase Receptor Type1の変異によって引き起こされる温痛覚消失を伴った常染色体劣性の遺伝病である。温痛覚を担う後根神経節は有髄のA δ 繊維と無髄のC繊維からなる自由神経終末を抹消に投射しているが、先天性無痛症ではこれらの神経繊維が選択的に欠損する。また、先天性無痛症患者には火傷、脱臼、重篤な四肢骨折、細菌/真菌性の関節炎、骨髄炎といった障害が多発する。こうした易感染性・易骨関節破壊性は身体に異常な力が加わってもそれを感知できないことが原因であると漠然と考えられているが、それを裏付ける科学的根拠は乏しい。また、現時点において感覚神経系と炎症性骨破壊の関連を調べた研究は存在せず、先天性無痛症患者の易感染・易骨関節破壊性といった病態理解のためには自然免疫—感覚神経—破骨細胞系のクロストーク解明を通じた研究が不可欠である。そこで本研究では痛覚神経を選択的に除去したマウスとカンジダを用いた真菌性炎症性骨関節破壊モデルを駆使することで、感覚神経の骨免疫系における機能の解明を目指した。

結 果

痛覚神経は辛子の受容体であるTRPV1というイオンチャネルを発現しており、この受容体を持続的に活性化させると痛覚神経が死滅することが知られている。そこでResiniferatoxinと呼ばれるTRPV1のアゴニストをマウスに投与し、TRPV1陽性神経を選択的に除去したマウスを作製した。驚くべきことにこのマウスは骨破壊の亢進を伴った重篤な骨粗鬆症を示し、カンジダ細胞壁成分局所投与による関節破壊モデルの炎症と骨破壊が著しく増悪していた。また、カンジダを足底皮下に感染させたところ、激しい炎症と骨破壊が観察され、TRPV1陽性神経は真菌性の炎症と骨破壊を抑制する細胞であることが明らかとなった。黄色ブドウ球菌の感染においても同様に骨髄炎の増悪が観察されたが、その程度はカンジダ細胞壁成分局所投与やカンジダ感染と比較して軽度であったことから、カンジダ細胞壁成分を認識する受容体がTRPV1陽性痛覚神経に分布しているとする仮説をたて検証をおこなった。その結果、カンジダ細胞壁成分を認識する数種類の受容体が後根神経節細胞に発現していることが判明した。これらの受容体はNav1.8と呼ばれる疼痛惹起性イオンチャネルと共発現していることも示唆されたため、次にNav1.8陽性痛覚神経を遺伝学的に除去したマウス (Nav1.8Cre-Rosa26DTAマウス) を作製した。Nav1.8Cre-Rosa26DTAマウスはカンジダ細胞壁成分やカンジダ感染によって生じる痛みが完

全に消失するとともに重篤な骨粗鬆症を呈した。また、このマウスの痛覚神経線維におけるTRPV1ならびにカンジダ細胞壁成分を認識する受容体群の発現は著しく低下しており、カンジダ細胞壁成分やカンジダ感染による骨髄炎も著明に増悪していた。このことは、Nav1.8陽性神経が真菌随伴疼痛の発生ならびに真菌性骨髄炎の抑制を担う細胞であることを示唆している。実際、当該神経細胞をin vitroで培養しカンジダやカンジダ細胞壁成分で刺激すると細胞外からの著明なカルシウム流入が観察され、痛覚神経が直接真菌によって活性化されることが判明した。次に、カンジダ細胞壁成分を足底に投与したNav1.8Cre-Rosa26DTAマウス血清を採取し、痛覚神経において特異的に発現する神経ペプチド5種類の濃度を測定した。その結果、神経ペプチドX（未公開）の著明な血中濃度上昇が野生型マウスで観察された一方、Nav1.8Cre-Rosa26DTAマウスでは消失していた。そこで、神経ペプチドXをカンジダ細胞壁成分とともにNav1.8Cre-Rosa26DTAマウスの足底に投与したところ、炎症と骨破壊は野生型マウスと同等にまで抑制された。また、神経ペプチドXはin vitroにおいて真菌成分に対する単球由来の炎症性サイトカイン産生を強力に抑制し、破骨細胞の融合を障害した。以上より、Nav1.8陽性痛覚神経はカンジダ細胞壁成分を直接認識して痛みを発生させると同時に、神経ペプチドXの放出を介した炎症と骨破壊の抑制を担う「レギュラトリーニューロン」であることが明らかとなった。



図1. Nav1.8陽性感覚神経を遺伝学的に除去したマウスの足底にカンジダ細胞壁成分を投与すると、炎症と骨破壊が増悪する

将来展望

今後は神経ペプチドXの抗炎症・破骨細胞融合抑制の分子機序を明らかにするとともに、細胞外マトリクスと高い親和性を持った局所滞留型の神経ペプチドXの人工合成を試みることで、先天性無痛症の炎症性骨破壊治療薬の開発を目指した研究を進める。

謝辞

本研究の遂行にあたり多大なご支援を賜りました難病医学財団関係者の方々に深く御礼申し上げます。