

—グラビア—

## 関節内インビボイメージングを用いた関節炎病態の解明

宮部 斉重 岩井 佳子

日本医科大学先端医学研究所細胞生物学分野

*In Vivo* Imaging Joints Uncovers the Pathogenesis of Inflammatory Arthritis

Yoshishige Miyabe and Yoshiko Iwai

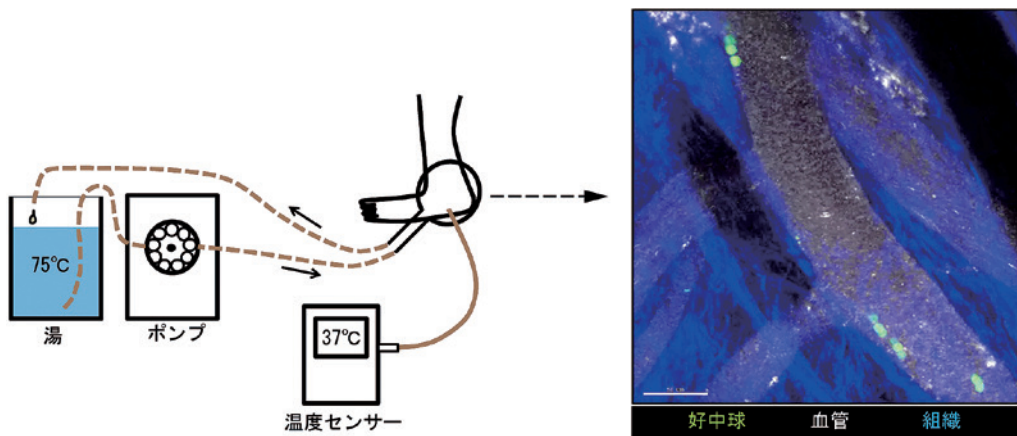
Department of Cell Biology, Institute of Advanced Medical Sciences,  
Nippon Medical School

図 1

免疫細胞の遊走は体内へ侵入した病原体を駆除するために重要な生体防御機構であり、この制御機構は様々な Chemoattractant 分子によって精密に制御されている。関節リウマチなどの慢性炎症性疾患ではこの制御機構が破綻し、免疫細胞が異常に組織へ侵入している<sup>1</sup>。免疫細胞の遊走制御機構を解明することで、これらの疾患の新たな治療法開発に繋がると期待されている。しかし、従来の実験手法は組織や血管を模した機器を用いた生体外での解析が主体で、生体内と条件が大きく異なり技術的に限界があった。

そこで、われわれは多光子励起顕微鏡を用いて生きたマウス関節内の細胞動態をリアルタイムに解析する技術「関節内インビボイメージングシステム」を確立した(図 1)<sup>2</sup>。免疫複合体誘導性関節炎を誘導した野生型マウスでは、非常に多くの好中球が関節内へ浸潤し、さらに関節内に浸潤

した好中球が活性化し集団を形成している様子 (neutrophil swarming) が観察される(図 2a)。一方で関節炎発症には Leukotriene B4 受容体 1 (BLT1) および補体 C5a 受容体 (C5aR) の好中球上の発現が必須であることが報告されている<sup>3,4</sup>。しかし BLT1, C5aR による好中球遊走の制御機能は全く不明であった。しかし、関節内インビボイメージングシステムを用いた検討で、関節炎における好中球の遊走制御機構において C5aR は好中球の血管壁接着に必須であり、BLT1 は接着した好中球の血管外漏出に関与していることが明らかになった(図 2b, c)<sup>5</sup>。

このように生体イメージング技術は、これまで不可能であった時空間的解析を可能とし、生命科学・医学研究の飛躍的な発展をもたらすツールとなることが期待される。

連絡先：宮部斉重

〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学先端医学研究所細胞生物学分野

E-mail : y-miyabe@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

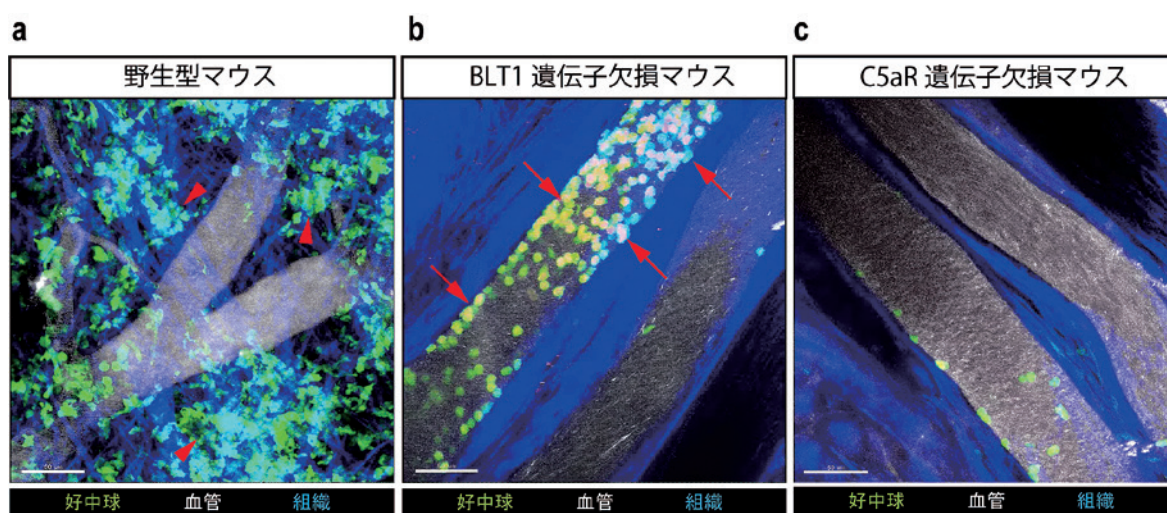


図 2

【図 1】（左図）関節内インビボイメージングシステムの概要。（右図）関節内インビボイメージングシステムによる非関節炎マウスの関節組織。血管内（白色）を循環する好中球（緑色）が見られるが組織（青色）内に好中球は全く認められない。

【図 2】野生型、BLT1 遺伝子欠損または C5aR 遺伝子欠損マウスへ免疫複合体誘導性関節炎を誘導し、関節内インビボ

イメージングを施行した。（a）野生型マウス：多くの好中球（緑色）が組織（青色）に浸潤し、一部 swarming（赤矢印頭）形成も観察される。（b）BLT1 遺伝子欠損マウス：血管内（白色）に接着した好中球（緑色）が観察される（赤矢印）が、組織（青色）への浸潤は全く認められない。（c）C5aR 遺伝子欠損マウス：血管内（白色）における好中球（緑色）の接着が抑制されている。

文 献

- Miyabe Y, Lian J, Miyabe C, Luster AD: Chemokines in rheumatic diseases: pathogenic role and therapeutic implications. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15: 731-746, doi: 10.1038/s41584-019-0323-6.
- Miyabe Y, Kim ND, Miyabe C, Luster AD: Studying chemokine control of neutrophil migration in vivo in a murine model of inflammatory arthritis. *Methods Enzymol* 2016; 570: 207-231, doi: 10.1016/bs.mie.2015.11.002.
- Miyabe Y, Miyabe C, Luster AD: LTB4 and BLT1 in inflammatory arthritis. *Semin Immunol* 2017; 33: 52-57, doi: 10.1016/j.smim.2017.09.009.
- Sadik CD, Miyabe Y, Sezin T, Luster AD: The critical role of C5a as an initiator of neutrophil-mediated autoimmune inflammation of the joint and skin. *Semin Immunol* 2018; 37: 21-29, doi: 10.1016/j.smim.2018.03.002.
- Miyabe Y, Miyabe C, Murooka TT, et al.: Complement C5a receptor is the key initiator of neutrophil adhesion igniting immune complex-induced arthritis. *Sci Immunol* 2017; 2, doi: 10.1126/sciimmunol.aaj2195.