

最近のトピックス

筋特異型カベオリン-3を発現するラット顎関節滑膜表層細胞 Type B Synoviocytes in the Rat TMJ Express Muscle-specific Caveolin-3

新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔生命科学専攻
摂食環境制御学講座 口腔解剖学分野

野澤 - 井上 佳世子, 鈴木 晶子, 前田 健康

Division of Oral Anatomy, Department of Oral Biological Science,
Course of Oral life science, Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences

Kayoko Nozawa-Inoue, Akiko Suzuki, and
Takeyasu Maeda

【目 的】

粘調な滑液は顎関節の円滑な運動に役立ち、この滑液の主構成成分であるヒアルロン酸やコラーゲン、フィブロネクチンは滑膜の最表層に位置する滑膜表層細胞により産生されることが知られている。この滑膜層細胞は教科書的にマクロファージ様 A 型細胞と線維芽細胞様 B 型細胞の 2 つに大別されているが、そのうち B 型細胞にはいくつかの特徴的な形態を示すものが存在し、それらの詳細な分類はなされていない。また B 型細胞はその形態から分泌能以外にも、滑液成分のセンサー、滑液-滑膜間のバリアー等の機能をもつことが推測されている。本稿では最近の我々の研究結果をもとに、B 型細胞特有の形態について概説し、B 型細胞が特殊な機能をもつことを伺わせるカベオリン-3 の発現について紹介する。

【B 型細胞の形態学的特徴】

B 型細胞の微細構造学的特徴は大型の明るい核、タンパク合成を示唆する発達した粗面小胞体とゴルジ装置、そして電子密度の高い分泌顆粒である。さらに、細胞表面には機能的意義は不明であるが、多数のタコ壺様構造が発達している。我々は熱ショックタンパク (heat shock proteins; Hsps) の 1 つである Hsp25 がラット顎関節滑膜の線維芽細胞様 B 型細胞の特異的のマーカとなることを見出し、これを用いて共焦点レーザー顕微鏡

で観察したところ、B 型細胞の形態が大きく次の 2 種類に分けられることを明らかにした¹⁾。1 つは滑膜ヒダの先端部で、関節腔から離れて位置する細胞体からアンテナのような長い細胞質突起を関節腔へ向けて伸ばすもので、もう 1 つは滑膜ヒダの側壁部で扁平な形態でシート状に配列し、滑膜と関節腔を隔てるようにその細胞質突起を広げるものである。ウマの足関節の B 型細胞でも同様な形態が報告されており、それらが神経特異タンパクの一つである protein gene product 9.5 の抗体で特異的に染色されたことからパラニューロンの機能をもつ可能性が示唆されている²⁾。ラット顎関節の場合、前者の B 型細胞は滑膜ヒダの先端部で滑液のモニターとして働き、滑膜ヒダの側面ではバリアーとして働き、滑液成分の合成・分泌を調整している、と考えられないだろうか。

【B 型細胞のカベオリン-3 タンパク発現】

顎関節滑膜 B 型細胞の表面のタコ壺様構造は古くからその存在が報告されていたが、2006 年に我々はこの構造物にカベオリン-1 タンパクが存在することを発見し、それがカベオラであることを明らかにした³⁾。このカベオラは 50-100nm のクラスリン被覆をもたない膜の陥凹で、そこに多くの受容体やシグナル伝達に関連する分子が集積している。カベオリンはカベオラの主要構造タンパクで、血管内皮細胞や脂肪細胞、線維芽細胞等の細胞膜に広く分布するカベオリン-1、-2 と筋鞘 (筋線維の細胞膜) のみに分布するカベオリン-3 に分類される。血管内皮細胞ではカベオリン-1 が血管透過性の調節に重要な役割を担っていることが知られており、線維芽細胞様 B 型細胞がバリアーとして働くことと仮定すると、内皮細胞のカベオリン-1 と同様の機能をもつのではと想像されるが、詳細は不明のままである。

骨格筋にはカベオリン-3 のみが存在するのに対し、一部の平滑筋はカベオリン-1 と -3 を合わせもつ。これまで我々が報告してきた線維芽細胞様 B 型細胞の突起の形態からは B 型細胞の伸縮性が想像され、加えて近年、リウマチ性関節炎患者から採取した培養滑膜線維芽細胞が筋線維芽細胞の特徴的因子を発現するという報告がなされた。そこで顎関節滑膜において筋特異的なカベオリン-3 について免疫細胞化学的に検索したところ、B 型細胞のカベオラにはカベオリン-1 だけでなく -3 も局在していた⁴⁾。カベオリン-1 や Hsp25 が表層細胞以外の細胞にも発現していたのとは対照的に、-3 は滑膜最表層の B 型細胞の細胞膜にのみ限局しており、

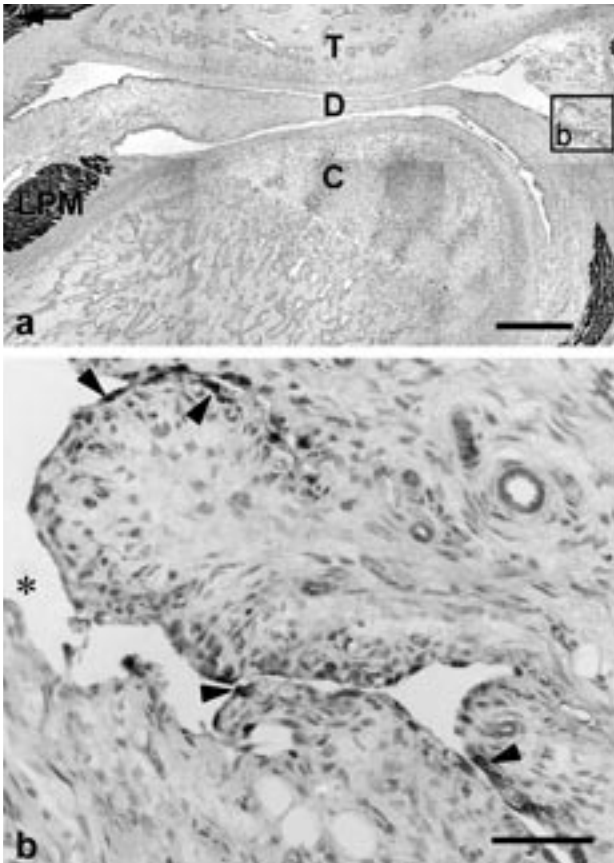


図1 a : ラット顎関節矢状断凍結切片のカベオリン-3免疫染色像。強い免疫陽性反応が滑膜と外側翼突筋 (LPM) を含む筋組織に認められる。側頭骨 (T), 関節円板 (D), 下顎頭 (C) には反応を認めない。b : a の枠内の拡大像。滑膜最表層の表層細胞の一部が免疫陽性反応を示す (矢尻)。(文献4) より許可を得て転載)

他の細胞 (周囲骨格筋を除く) には全く免疫陽性反応が認められなかった (図1)。さらには、ほとんどのB型細胞はカベオリン-1陽性のカベオラを有していたのに対し、一部のB型細胞はカベオリン-3を欠いていた。B型細胞の発生学的由来は未だ不明であるが、先のHsp25を標識として、未分化なB型細胞が胎生期の間葉系細胞中に出現すると報告されている⁵⁾ことから、我々は間葉系の細胞から直接分化したB型細胞が滑膜表層細胞層内で成熟、増殖すると考えている。平滑筋では細胞分化にカベオリン-3が関与しているという報告があり、我々の所見でもカベオリン-3免疫陽性のB型細胞は免疫陰性の細胞に比べて細胞内小器官が発達していたことから (図2)、カベオリン-3の免疫活性の発現はB型細胞の分化段階を反映していると考えられる。

【今後の展望】

滑膜の最表層に位置する線維芽細胞様B型細胞のみ

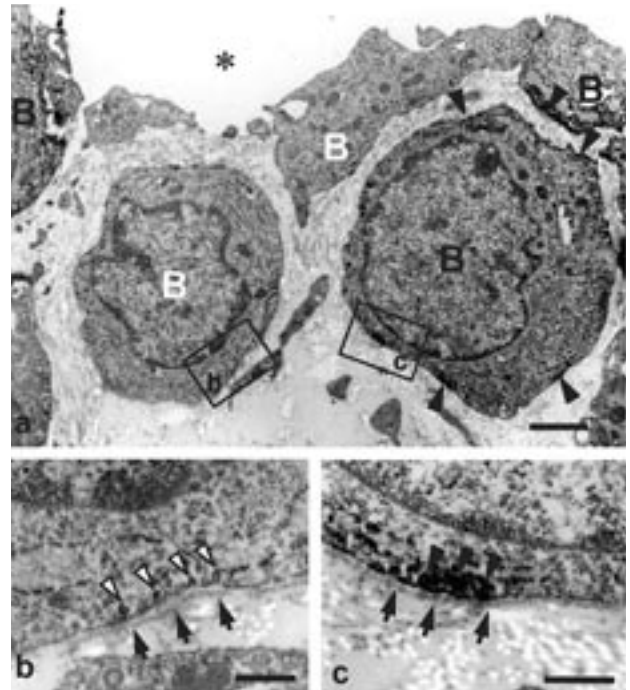


図2 a. 滑膜表層のカベオリン-3免疫電顕像。免疫陽性 (黒B) と免疫陰性 (白B) のB型細胞が並んでいる。b, c : a の枠内の拡大像。矢尻はカベオラ, 矢印はB型細胞に特有の断続的な基底膜様構造物を示す。陽性細胞のカベオラにはカベオリン-3の免疫反応産物が集積している (黒矢尻)。(文献4) より許可を得て転載)

を標識するマーカーは、現在のところカベオリン-3のほかに見当たらない。B型細胞におけるカベオリン-3の機能については今後の研究が待たれるが、同時に正常な発生・発育過程、さらには関節炎発症時の滑膜において、B型細胞の正体を解き明かす研究の発展にカベオリン-3が有用なマーカーとして寄与することが期待できる。

【参考文献】

- 1) Nozawa-Inoue K, Amizuka N, Ikeda N, Suzuki A, Kawano Y, Maeda T: Synovial membrane in the temporomandibular joint. -Its morphology, function and development-. Arch Histol Cytol, 66: 289-306, 2003.
- 2) Iwanaga T, Shikichi M, Kitamura H, Yanase H, Nozawa-Inoue K: Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint. Arch Histol Cytol, 63: 17-31, 2000.
- 3) Nozawa-Inoue K, Suzuki A, Amizuka N, Maeda T: Expression of caveolin-1 in the rat temporomandibular joint. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol, 288: 8-12, 2006.

- 4) Nozawa-Inoue K, Suzuki A, Niwano M, Kawano Y, Maeda T : The expression of caveolin-3 in the fibroblast-like type B synoviocytes in the rat temporomandibular joint. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 2007 in press.
- 5) Ikeda N, Nozawa-Inoue K, Takagi R, Maeda T: Development of the synovial membrane in the rat temporomandibular joint as demonstrated by immunocytochemistry for heat shock protein 25. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 279A: 623-635, 2004.