

医療研究★最前線 未来医療を拓く



骨免疫学的アプローチで 関節リウマチの骨破壊を抑制

大学院医歯学総合研究科分子情報伝達学分野 高柳広教授

体の各関節に炎症が起こり、腫れて痛みが生じる関節リウマチ。病状が進行すると骨が変形したり、関節の動作が困難になる。

この病気は、自己免疫疾患の一つとされ、自己の免疫機能の異常によって発症する。ウイルスなどの外敵のみを攻撃する免疫機能が誤作動を起こし、炎症反応を引き起こしてしまうのだ。

治療法は、ステロイドなどの免疫抑制薬を用いた内科的治療、変形した骨を人工関節に置換する整形外科的治療が行われている。現在では、生物学的製剤の進歩により、早期か



骨と免疫をつなぐ 研究領域への挑戦

高柳広教授は、関節リウマチで起こる骨破壊をくい止める研究を進めている。そこで着目したのが「骨」と「免疫」の関係だ。高柳教授はその理由を次のように語る。

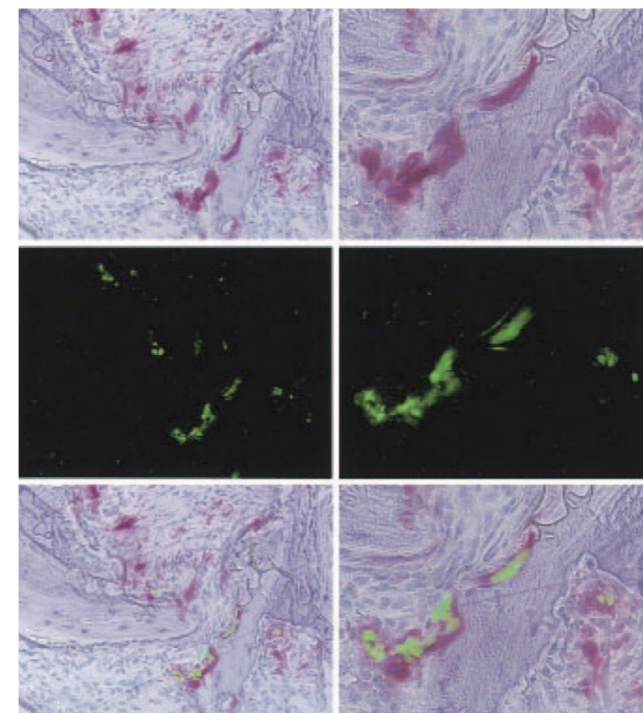
「感染防御のために機能する免疫細胞は骨髄で分化増殖しています。一方、骨の代謝を行う破骨細胞や骨芽細胞も骨髄由来の細胞が分化増殖したもの。自己免疫疾患による免疫細胞の異常な活性が、骨の代謝に直接影響してしまうのです」

細胞、新しい骨を作る骨芽細胞の安定した働きで健康な状態が維持されている。これまでの研究から、骨芽細胞は骨を作るだけでなく、破骨細胞の分化因子である「RANKL」という物質を作って破骨細胞の働きを促進していることが明らかになっている。

関節リウマチの炎症や骨の変形は、免疫機能を担うリンパ球の一種、T細胞が異常活性化した結果として起こる。

高柳教授は2000年、T細胞による破骨細胞制御のメカニズムを解明することに成功した。T細胞の異

ら治療を始めれば症状の軽減が望める。しかし、発症から時間が経つにつれて進む、骨破壊による関節の変形を完全に抑制することは難しい。最終的に、人工関節置換術を受ける患者も多いのが現状である。

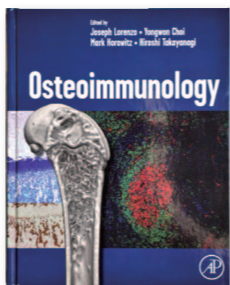


破骨細胞(赤)

NFATc1(緑)

図1 関節リウマチの骨破壊部 NFATc1発現の様子

→炎症性骨破壊のメカニズムは、免疫系の異常活性化に伴い、RANKLが発現、さらにNFATc1が発現し、破骨細胞を産生する。治療の標的は、RANKLやその下流のNFATc1が有望であることが明らかになった。



↑骨免疫学のテキスト『Osteoimmunology』。高柳教授も編者の1人であり、著者の1人として執筆もしている。

常活性によってRANKLが過剰に発現するが、抑制因子であるインターフェロンは産生されない。破骨細胞分化が進行し、骨破壊が起こるといふ分子メカニズムを明らかにしたのである。この研究成果は骨破壊と免疫系につながりがあることを実証したという点でも大きな意味を持ち、英科学雑誌『Nature』にも掲載された。以降、「骨免疫学」と呼べる研究が注目を浴びるようになる。その後は、T細胞がどのようにしてRANKLを増やすかが研究の焦点となっている。

高柳教授の研究では、すでに分子レベルでの病態解明が進んでおり、T細胞の異常な活性により産生されるIL-17が、炎症性・骨吸収性サイトカイン(IL-1(インターロイキン)、TNF α)などを誘導してRANKLを増やすことが分かっている。IL-1やTNF α を標的とした生物学的製剤も開発され、炎症などの抑制に高い効果を示している。

骨免疫学を追求し 治療薬の開発を目指す

炎症性サイトカインとRANKLの相互関係の解明は、多くの波及効果をもたらした。炎症抑制のために開発された生物学的製剤は破骨細胞抑制にも効果があるということが判

明。そして、炎症や痛みのレベルと同様に、骨破壊をどれだけ抑制できるかという点がりウマチ治療の評価基準に加えられるようになった。「しかし、現時点では骨破壊そのものをターゲットとするようなりウマチ薬は作られていません。免疫抑制を目的とした生物学的製剤に、破骨細胞抑制の効果が偶然見つかったにすぎないのです」

骨代謝のネットワークと 全身組織との関係

RANKLシグナルの解析から、骨破壊細胞の運命を決めるマスター遺伝子NFATc1の同定にも成功。遺伝子改変マウスを用いた実験でもこの遺伝子が破骨細胞分化に必須であることを証明した。

「骨破壊治療のターゲットとしてNFATc1が最も有力だと考えています」と高柳教授が話すように、より効率的に骨破壊細胞を抑制できる治療薬の開発に寄与するものとして期待されている。

リウマチ治療に大きな成果を挙げている骨免疫学的アプローチは、今後さらに幅広い分野で重要になってくると高柳教授は言う。

「従来、骨は骨格や運動を支える部位として捉えられ、全身の生体機能との関連は研究が進んでいませんでした。しかし、骨は一種の内分泌

●たかやなぎ・ひろし
1990年東京大学医学部卒業。医学博士。整形外科で7年間の臨床医の後、同大学院に進学。2001年同大医学系研究科免疫学助手、03年東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子細胞機能学特任教授。05年より現職。グローバルCOEプログラム事業推進担当者。



↑研究室では、転写因子NFATc1の機構解明に向けて、サイトカイン誘導遺伝子のトランスクリプトーム解析などが進められている。