

平成17年度採択分
平成19年 3月31日現在

研究課題名（和文） 骨免疫学の創成

研究課題名（英文） Osteoimmunology

研究代表者 Takayanagi Hiroshi
氏名 高柳 広

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授



推薦の観点：創造的・革新的・学際的学問領域を創成する研究

研究の概要：骨代謝と免疫学の融合領域である骨免疫学の確立を目指す。特に、骨代謝に関与する細胞と免疫担当細胞の分化/活性化メカニズムならびに相互作用を、網羅解析手法や新規の遺伝子改変マウスを作製することにより解析し、関節リウマチや骨粗鬆症などの疾患治療への分子基盤の確立を目指す。

研究分野／科研費の分科・細目／キーワード：

医歯薬学／外科系臨床医学・整形外科学／骨免疫学・骨代謝・骨疾患・自己免疫・疾患モデル・破骨細胞・骨芽細胞・リンパ球

1. 研究開始当初の背景

骨代謝学と免疫学は、運動機能と生体防御という全く異なる役割を担う組織を対象とするため、独立した基礎医学系分野として発展してきた。研究代表者らは、関節リウマチの骨破壊機序をT細胞による破骨細胞分化制御の観点から解明し（**Nature**. 408: 600, 2000）、「骨免疫学（osteoimmunology）」と呼ばれる新規領域を開拓したと評された（**Nature**. 408: 535, 2000）。その後、骨免疫学は、サイトカイン、転写因子、膜受容体といった広いレベルで研究が進展し、研究代表者らはその発展に大きく寄与してきた。しかし、骨免疫学は極めて広範囲の医生物学的な分野を包括する学際領域であり従来の医生物学の枠組みには相当する分野が存在しない。一方で、医療応用の視点から世界的な競争も激化しており、重点的に研究を進める必要がある。また、これまでの骨免疫学は、先行する免疫学の知見を骨格系へ応用することで発展してきたが、今後は骨格系細胞から得られたゲノムワイドな知見を利用して新たな骨免疫制御遺伝子の機能を解明する新世代の骨免疫学へと発展すべき時期が到来している。

2. 研究の目的

本研究においては、リンパ球、骨芽細胞、破骨細胞などの細胞間相互作用に関与する液性因子や受容体分子を同定すること、および各細胞が共通に利用する受容体、シグナル伝達分子、転写因子の細胞特異的な機能を解明し、これらが生理的/病的状況においてどのように変化するかを明らかにすること、また加えて、遺伝子技術による疾患モデルを作

製し、研究成果から得られた知見を用いて新規治療戦略の開発基盤を提供することを目的とする。

3. 研究の方法

①トランスクリプトーム解析・プロテオーム解析を利用した骨格系細胞発現遺伝子の網羅解析とその制御機構の解明、②骨免疫細胞間相互作用（破骨細胞-骨芽細胞、リンパ球-破骨細胞等）に関与する膜型タンパク（リガンド・受容体系）の同定と相互作用の分子機序の解明、③細胞特異的なコンディショナルノックアウトマウスの作成による個体レベルでの機能解析と骨免疫マウスデータベースの構築、④骨免疫疾患への応用を視野に入れた治療モデル実験、等により骨免疫学の深化を目指した研究を行う

4. これまでの成果

骨免疫制御システムの全貌を解明するための、基礎的なトランスクリプトーム解析が完了した。さらに破骨細胞におけるプロテオーム解析が進行し、蛋白質解析については個々の遺伝子の機能に着目し、その結合分子や、蛋白質自身のリン酸化等の修飾を探る“focused”解析の段階に到達することができた。

また、破骨細胞や骨芽細胞で siRNA による遺伝子のノックダウンを効率よく行える系を確立することによって、膨大なトランスクリプトーム/プロテオーム解析データ中から、機能的に重要である可能性が高く、コンディショナルノックアウトマウス作製の候補となる遺伝子群を抽出し「骨免疫学重要遺

〔4. これまでの成果 (続き)〕

伝子リスト」を作成した。さらに、骨免疫細胞間の相互作用として、Th17 サブセットによる破骨細胞分化制御機構の新規メカニズムを開拓した。加えて、破骨細胞分化における NFATc1 の中心的意義や、calmodulin kinase を介した新規の分化シグナル経路を発見した。

Nature Reviews Immunology 誌に Osteoimmunology と冠した総説を発表したこと、初めての国際学会を企画したこと、骨免疫学という新規学際領域の創成に大きく寄与できたと考えている。

5. 今後の計画

【トランスクリプトーム解析・プロテオーム解析】トランスクリプトームデータは他の個別解析に応用を進める一方、新規遺伝子改変動物由来の細胞におけるデータを蓄積する。プロテオームについては、focused proteomics の手法を中心に新たな解析を進める。

【骨免疫細胞間相互作用の解明】破骨細胞免疫受容体のリガンド同定や個別の受容体の機能解析を進める。特に Fc 受容体の意義や ITAM 下流シグナルについて遺伝子改変マウスを用いた解析を進める。

【ノックアウトマウスによる個体レベルでの機能解析】骨免疫領域におけるコンディショナルノックアウトマウスシステムを確立し、骨免疫ノックアウトマウスデータベースの構築へと発展させる。

【新規骨免疫疾患モデルを用いたヒト疾患への応用を視野にいたした基盤的治療実験】

現在作成中である種々の骨免疫細胞特異的コンディショナルノックアウトマウスを用いて、これまでの検討から効果が予想される遺伝子ベクター、抗リガンド抗体や Fc-fusion 蛋白質、ペプチド、ならびに低分子薬剤の効果を、ヒト疾患モデル等を用いて検討する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

原著論文

Sato, K., Suematsu, A., Nakashima, T., Takemoto-Kimura, S., Aoki, K., Morishita, Y., Asahara, H., Ohya, K., Yamaguchi, A., Takai, T., Kodama, T., Chatila, T. A., Bito, H., & **Takayanagi, H.** Regulation of osteoclast differentiation and function by the CaMK-CREB pathway. Nat Med 12, 1410-1416 (2006)

Suematsu, A., Tajiri, Y., Nakashima, T., Taka, J., Ochi, S., Oda, H., Nakamura, K., Tanaka, S., and **Takayanagi, H.** Scientific basis for the efficacy of combined use of antirheumatic drugs against bone destruction in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 17, 17-23 (2007)

Sato, K., Suematsu, A., Okamoto, K., Yamaguchi, A., Morishita, Y., Kadono, Y., Tanaka, S., Kodama, T., Akira, S., Iwakura, Y., Cua, D. J., & **Takayanagi, H.**

Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. J Exp Med 203, 2673-2682(2006)

Negishi, H., Fujita, Y., Yanai, H., Sakaguchi, S., Ouyang, X., Shinohara, M., **Takayanagi, H.**, Ohba, Y., Taniguchi, T., Honda, K. Evidence for licensing of IFN- γ -induced IFN regulatory factor 1 transcription factor by MyD88 in Toll-like receptor-dependent gene induction program. Proc Natl Acad Sci 103, 15136-41 (2006)

Asagiri, M., Sato, K., Usami, T., Ochi, S., Nishina, H., Yoshida, H., Morita, I., Wagner, E. F., Mak, T. W., Serfling, E., & **Takayanagi, H.** Autoamplification of NFATc1 expression determines its essential role in bone homeostasis. J Exp Med 202, 1261-1269 (2005)

Koga, T., Matsui, Y., Asagiri, M., Kodama, T., Crombrughe, B., Nakashima K. & **Takayanagi, H.** NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation. Nat Med 11, 880-885 (2005)

Kim, Y., Sato, K., Asagiri, M., Morita, I., Soma, K., and **Takayanagi, H.** Contribution of NFATc1 to the transcriptional control of immunoreceptor OSCAR but not TREM-2 during osteoclastogenesis. J Biol Chem 280, 32905-32913 (2005)

Lee, F.Y., Kim, D.W., Karmin, J.A., Hong, D., Chang, S.S., Fujisawa, M., **Takayanagi, H.**, Bigliani, L.U., Blaine, T.A., and Lee, H.J. μ -calpain regulates RANKL-supported osteoclastogenesis via NF- κ B activation in raw 264.7 cells. J Biol Chem 280, 29929-29936 (2005)

英文総説

Takayanagi, H. Osteoimmunology - shared mechanisms and crosstalk between the bone and immune systems. Nat Rev Immunol 7, 292-304(2007)

Asagiri, M., **Takayanagi, H.** The molecular understanding of osteoclast differentiation. Bone 40, 251-264 (2007)

Sato, K., **Takayanagi, H.** Osteoclasts, rheumatoid arthritis, and osteoimmunology. Curr Opin Rheumatol 18, 419-426(2006)

Takayanagi, H., Sato, K., Takaoka, A., Taniguchi, T. Interplay between interferon and other cytokine systems in bone metabolism. Immunol Rev 208, 181-193 (2005)

受賞

高柳 広: 2006 International Research Prize, Austrian Society for Bone and Mineral Research (2006 年)

高柳 広: ゴールドメダル賞, 東京テクノ・フォーラム 21 (2006 年)

高柳 広: ナイスステップな研究者, 文部科学省 (2005 年)

ホームページ等

<http://www.steoiimmunology.com/>