



研究課題名 骨免疫系による生命機能制御ネットワーク

東京大学・大学院医学系研究科・教授

たかやなぎ ひろし
高柳 広

研究課題番号： 21H05046

研究者番号： 20334229

研究期間： 令和3年度～令和7年度 研究経費（期間全体の直接経費）： 146,100千円

キーワード： 免疫学、骨代謝学、がん、多臓器連関

【研究の背景・目的】

骨は運動器であるだけでなく、ミネラル代謝調節や造血といった多様な機能を併せ持つ組織である。神経系・内分泌系からの支配を受けると同時に、血球系細胞の維持・分化増殖の場となる一次リンパ組織でもある。近代骨研究の歴史は内分泌学から始まったが、現在では、骨は外界からの様々な刺激を感受して反応し、全身の多臓器を制御しているという概念が注目を集めつつある。研究代表者はこれまで、関節リウマチにおける骨破壊機構など、様々な骨と免疫の接点・連関を解明し、「骨免疫学」という境界領域の創成・発展に貢献してきた。関節リウマチにおける免疫系による骨破壊というコンセプトが発端となった骨免疫学であるが、いまや骨と免疫の相互連関は、生涯に亘り個体の生命維持の要に位置し、様々な生体制御に関与していることが分かってきた。したがって、骨免疫系と呼ぶべき制御系が骨の複合臓器としての多機能性の基盤にあり、その破綻が様々な臓器障害を引き起こすことが考えられる。そこで本課題では、骨免疫系を軸とした全身制御ネットワーク「オステオイムノネットワーク (osteimmune network)」という新たな生物学のフレームワークを構築し、生命機能の理解の深化を目指す。

【研究の方法】

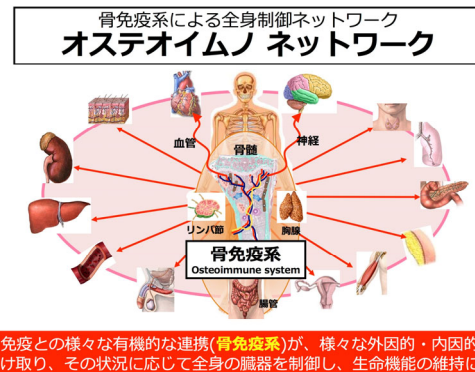
骨免疫系を軸とした生命機能の制御ネットワーク「オステオイムノネットワーク」の全貌を理解し、その恒常性維持と疾患との関連性を明らかにする。

①オステオイムノシステム/Osteoimmune systemの発生と維持の分子機構の全容解明：骨は、生体を支持する運動器、カルシウムを貯蔵する電解質代謝の中心的な臓器、さらには造血幹細胞・免疫系前駆細胞を維持し必要に応じて生体に動員する免疫組織としての機能を宿し、骨免疫系と呼ぶべき複雑な制御系を築き上げている。骨免疫系を構成する全細胞の起源と分化過程、相互作用の分子機構を解明し、骨の機能（骨代謝、電解質代謝、造血）の正常と異常の全貌解明に取り組む。

②オステオイムノパソロジー/Osteoimmune pathologyに基づく骨免疫疾患の病態解明と疾患制御：骨と免疫の双方が絡む疾患は多く存在するものの、これまでこうした疾患は整形外科や膠原病・リウマチ科領域などに取り上げられ、骨疾患、免疫疾患などの現代医学の分類体系に当てはめて取り組まれてきた。本課題では、骨免疫系の破綻による疾患として捉え直し、「骨免疫疫疾患」という新たな疾患分類を提唱する。関節リウマチなどの関節疾患のほか、骨と免疫の両者が絡む様々な稀少疾患など、難治性骨免疫疾患の病態

解析と革新的治療法開発の基盤構築を目指す。

③骨免疫系を基盤とした腫瘍学（オステオイムノオネコロロジー/Osteoimmune oncology）の創成：多発性骨髄腫や骨髄増殖性腫瘍、がん骨転移では無秩序な腫瘍進展により、骨髄環境が大きく変容する。骨免疫系による全身制御の破綻と多発性骨髄腫や転移性悪性骨腫瘍、造血器腫瘍の病態との関連性を明らかにし、Osteo-immune-oncology によるがんの病態理解を推進する。



図：全体構想

【期待される成果と意義】

本研究は、骨免疫系を軸とした全身制御「オステオイムノネットワーク」という、従来の医学生物学の枠組みを革新させる創造的な取り組みである。骨免疫系の分子的な実態と制御機構が明らかになるとともに、自己免疫疾患や炎症性骨関節疾患、がんなど、骨免疫系の破綻による疾患の病態機構の解明に繋がることが期待される。脊椎動物の生命機能の理解を深めるだけでなく、画期的治療法の開発基盤の構築にも繋がり、国民の健康維持と健康寿命の延伸に向けた先端医学研究として、大きな意義を持つ。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Tsukasaki M, Huynh NC, Okamoto K, et al, Stepwise cell fate decision pathways during osteoclastogenesis at single-cell resolution. *Nat Metab.* 2:1382–1390 (2020)
- ・ Asano T, Okamoto K, Nakai Y, et al, Soluble RANKL is physiologically dispensable but accelerates tumour metastasis to bone. *Nat Metab.*1:868–875 (2019)
- ・ Tsukasaki M and Takayanagi H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 19(10):626-642 (2019)

【ホームページ等】

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