

科学研究費補助金（学術創成研究費）公表用資料  
〔研究進捗評価用〕

平成17年度採択分

平成20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 氏名	Takayanagi Hiroshi 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分野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、網羅的解析手法や新規の遺伝子改変マウスを作成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に対する分子基盤の確立を目指す。

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：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)、Nature誌の論説において「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、遺伝子技術による疾患モデルを作成・解析し、研究成果から得られた知見を用いて新規治療薬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)に関与する膜型蛋白質(リガンド・受容体系・アダプター分子)ならびに下流シグナルを担う分子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実施する。

#### 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・プロテオーム解析が完了し、個々の遺伝子機能解析の基盤として活用している。さらに結合タンパク質やタンパク質のリン酸化をはじめとする修飾を網羅的に解析する“focused”解析に着手し、成果が得られつつある。

また、骨免疫担当細胞における効率良いsiRNAによる遺伝子ノックダウン法を確立

#### 〔4. これまでの成果 (続き)〕

することによって、膨大なトランスクリプトーム解析・プロテオーム解析結果から機能的に重要であり、コンディショナルノックアウトマウス作製候補となる遺伝子群を抽出した「骨免疫学重要遺伝子リスト」を作成した。現在、このリストをもとにコンディショナルノックアウトマウスを作製中である。

骨免疫細胞間の相互作用として、Th17 細胞による新規破骨細胞分化制御メカニズムや破骨細胞特異的骨基質タンパク質分解酵素 cathepsin K による樹状細胞の機能制御メカニズムを解明した。この他、ノックアウトマウス解析により、破骨細胞における NFATc1 の中心的意義、calmodulin kinase、Tec キナーゼを介した新規の破骨細胞分化シグナル経路を明らかにする一方、骨芽細胞における NFAT 分子群の重要性を見出すなど、本研究分野の発展に大きく貢献した。

Nature Review Immunology 誌をはじめ多数の国際的な学術誌に骨免疫学をテーマとした総説を発表したこと、世界初の骨免疫学の国際学会を主催するなど、新規学際領域である骨免疫学の創成に大きく寄与したと考えられる。

#### 5. 今後の計画

【トランスクリプトーム解析・プロテオーム解析を利用した骨格系細胞発現遺伝子の網羅解析】基礎的トランスクリプトーム・プロテオーム・フォーカスドプロテオームデータは、研究全般の基盤として活用する一方、新規遺伝子改変マウス由来の細胞におけるデータを蓄積していく。

【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) の解明】破骨細胞免疫受容体のリガンド同定や個別受容体の機能解析を継続して実施する。特に Fc 受容体の意義についてノックアウト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】網羅解析結果をもとにコンディショナルノックアウトマウスの作製を推進し、骨免疫ノックアウトマウスデータベースの構築へ発展させる。

【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入れた基盤的治療実験】

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、これまでの解析から有効であることが予想される遺伝子ベクター、抗リガンド抗体や Fc-fusion タンパク質、ペプチドならびに低分子薬剤の効果を、疾患モデルを用いて検討する。

#### 6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む) (研究代表者は太字、研究分担者には下線)

#### 主な原著論文

Shinohara, M., Koga, T., Okamoto, K., Sakaguchi, S., Arai, K., Yasuda, H., Takai T., Kodama T., Morio T., Geha, R.S., Kitamura, D., Kurosaki, T., Ellmeier W., **Takayanagi, H.** Tyrosine kinases Btk and Tec regulate osteoclast differentiation by linking RANK and ITAM signals. *Cell* 132, 794-806 (2008)

Asagiri, M., Hirai, T., Kunigami, T., Kamano, S., Gober, H.J., Okamoto, K., Nishikawa, K., Latz, E., Golenbock, D.T., Aoki, K., Ohya, K., Imai, Y., Morishita, Y., Miyazono, K., Kato, S., Saftig, P., **Takayanagi, H.** Cathepsin K-dependent toll-like receptor 9 signaling revealed in experimental arthritis. *Science* 319:624-627, (2008)

Ochi, S., Shinohara, M., Sato, K., Gober H.J., Koga, T., Kodama, T., Takai T., Miyasaka N., **Takayanagi H.** Pathological role of osteoclast costimulation in arthritis-induced bone loss. *Proc Natl Acad Sci USA* 104, 11394-11399 (2007)

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)

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)

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., de Crombrughe, B., Nakashima K. **Takayanagi, H.** NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation. *Nat Med* 11, 880-885 (2005)

#### 主な英文総説

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

**Takayanagi, H.** Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. *J Periodontol Res* 40, 287-293 (2005)

**Takayanagi, H.** Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. *J Mol Med* 83, 170-179 (2005)

**Takayanagi, H.**, Kim, S., Koga, T. and Taniguchi, T. Stat1-mediated cytoplasmic attenuation in osteoimmunology. *J Cell Biochem* 94, 232-240 (2005)

#### 受賞

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

高柳 広 : ゴールドメダル賞、東京テクノフォーラム21 (2005)

高柳 広 : ナイスステップな研究者、文部科学省 (2005)

ホームページ等

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