

科学研究費助成事業（特別推進研究）公表用資料
〔平成30年度研究進捗評価用〕

平成27年度採択分

平成30年 5月30日現在

研究課題名（和文） 骨免疫学の推進による新たな生体制御
システムの理解

研究課題名（英文） Promotion of osteoimmunology for
understanding the new regulatory systems of vertebrate

課題番号：15H05703

研究代表者 高柳 広 (TAKAYANAGI HIROSHI)
東京大学・大学院医学系研究科・教授



研究の概要:骨と免疫系の相互作用や共通制御機構を扱う新規学際領域「骨免疫学」を推進させ、様々な運動器疾患ならびに自己免疫疾患や感染症に潜む骨免疫ネットワークの解明に取り組む。遺伝子改変マウスや病態モデルマウスの解析を通じて、骨-免疫系作用の生理的意義・病理学的意義を包括的に解明し、疾患克服に向けた研究基盤の構築を目指す。

研究分野：医歯薬学

キーワード：骨・軟骨代謝学、関節病学、免疫、サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

骨は単に生体を支持し運動を可能とする硬組織としての役割だけでなく、ミネラル代謝と密接に関わる他、造血幹細胞・免疫系前駆細胞を維持する一次リンパ組織としての機能も果たす。また、骨組織は内分泌系等の他組織からも複雑にコントロールされており、中でも骨と免疫系はサイトカインや受容体など多くの制御因子を共有し、不可分な関係を築いている。特に関節リウマチ (RA) で起こる骨破壊は、骨と免疫系の関係性が浮き彫りになる典型的な病態である。我々はこれまで、こうした骨と免疫系の相互作用や共通制御機構を扱う学際領域「骨免疫学」を開拓し発展させてきた。RA 医療を中心に骨免疫学視点が臨床的にも重要性を増しつつある今、様々な運動器疾患や自己免疫疾患の病態誘導機序を理解する上で、骨と免疫の相互関係を包括して捉えることが必要である。

2. 研究の目的

様々な運動器疾患・免疫疾患の病態形成の根幹に関わる骨-免疫間相互作用を解明し、また一次リンパ組織としての骨による免疫制御機構を明らかにする。総じて「骨⇄免疫」というネットワークを統合的に理解し、疾患克服に向けた研究基盤の構築を目指す。

3. 研究の方法

(1) 自己免疫疾患の病態解明と治療法開発: トランスクリプトーム・プロテオーム解析を駆使し、免疫細胞や骨代謝細胞等の分化・機能、及び自己寛容機構に関わる重要遺伝子を同定する。遺伝子欠損マウスを用いた自己免

疫疾患モデルマウスの解析により、その病理学的意義と制御法を生体レベルで検証し、治療法開発への分子基盤を構築する。

(2) 新たな骨-免疫間相互作用の解明: RA 以外の免疫疾患や運動器疾患のマウスモデルの解析を通じて、病態を規定する新たな骨-免疫間相互作用及びその制御因子を見出す。骨と免疫細胞の共有因子を同定し、その分子機能を明らかにする。

(3) 骨髄微小環境における免疫制御の解明: 骨髄構成細胞を特異的に欠損する遺伝子改変マウスや骨髄イメージングシステムを駆使し、骨髄構成細胞の時空間的動態を理解すると共に、骨髄造血における各細胞種の生理的・病理的役割を明らかにする。

4. これまでの成果

(1) 自己免疫疾患の病態解明と治療法開発: 我々は以前 Foxp3⁺T 細胞から分化転換した exFoxp3Th17 細胞が RA における炎症と骨破壊の増悪化を促す重要な T 細胞であることを報告した。exFoxp3Th17 細胞は口腔細菌依存的に歯周炎組織に集積し、歯槽骨破壊を起こすと共に、抗菌免疫の誘導と歯の脱落を介した口腔細菌の感染防御にも携わることを見出した (Nat Commun, 2018)。また多発性硬化症のマウスモデルの解析から、T 細胞が発現するサイトカイン RANKL が中枢神経組織内への T 細胞浸潤に必要であることを見出した。さらに RANKL に対する低分子阻害剤の投与により自己免疫病態が抑えられることが分かり、多発性硬化症に対する RANKL 標的薬の有効性を示した (Immunity, 2015)。胸腺髄質上皮細胞における末梢組織自己抗原の発現に転写因子

Fezf2が必要であることを発見し、新たな自己寛容成立機構を解明した。

〔4. これまでの成果(続き)〕

Fezf2は、従来知られていた制御因子 Aire とは異なるメカニズムで自己抗原の発現を制御し、自己免疫を抑止する (Cell, 2015)。本成果は自己免疫疾患の病態と自己寛容成立機構に関する理解を飛躍的に進展させた。

(2) 新たな骨-免疫間相互作用の解明: 免疫複合体が直接破骨細胞に作用し分化を促進することが、RA の骨破壊と全身性の骨粗鬆症の一因となることを明らかにした (Nat Commun, 2015)。またマウス大腿骨損傷モデルの解析から、骨折治癒過程では損傷部位の IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞が間葉系幹細胞に作用することで骨再生を誘導することを見出した (Nat Commun, 2016)。さらに胸腺での IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞の発生には、T 細胞受容体によるチロシンキナーゼ Syk の活性化が必要であることを明らかにした (J Clin Invest, 2018)。また腸管パイエル板に存在する新規の RANKL 発現間葉系細胞を同定し、これらが腸管上皮 M 細胞の分化とケモカイン CCL20 発現を制御することで、IgA 産生を介した腸内細菌叢の多様性維持に寄与することを明らかにした (Nat Immunol, 2017)。

(3) 骨髄微小環境における免疫制御の解明: 骨芽細胞は IL-7 を産生することで、骨髄内のリンパ球共通前駆細胞の維持に寄与することを明らかにした。さらに敗血症モデルマウスでは、骨芽細胞減少を起因とする著しい骨量減少が起きていることを見出し、敗血症の生命予後を左右するリンパ球減少は、骨芽細胞による機能破綻が原因であることを突き止めた (図) (Immunity, 2016)。以上の成果から、敗血症発症早期に行なわれる治療に加えて、骨芽細胞を標的とした治療戦略が生命予後の改善に繋がると期待される。

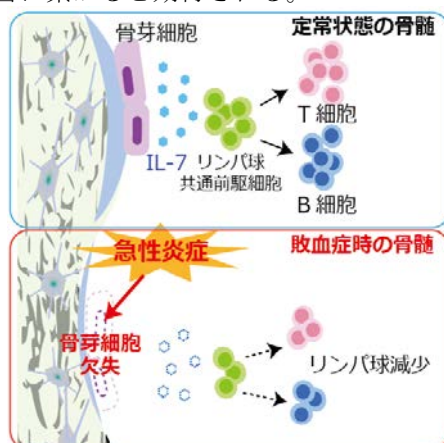


図: 骨芽細胞の機能破綻で生じるリンパ球減少

5. 今後の計画

骨粗鬆症や異所性骨化等の運動器疾患の他、加齢や腫瘍、内分泌異常に応じて変容する骨

髄微小環境にも着目し、骨免疫制御に関与する重要因子の同定とその個体レベルでの意義の解明を目指す。最終的には新規薬剤開発や革新的治療法の確立に繋げ、骨と免疫の相互作用を介した生体制御システムの新たな概念創出を目指す。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

● 発表論文

(1) Tsukasaki M, Komatsu N, Nagashima K, Nitta T, 他4名, Okamoto K, Takayanagi H. Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells. **Nat Commun**, 9: 701, 2018

(2) Muro R, Nitta T, Nakano K, Okamura T, Takayanagi H, Suzuki H. $\gamma\delta$ TCR recruits the Syk/PI3K axis to drive proinflammatory differentiation program. **J Clin Invest**, 128: 415-426, 2018

(3) Okamoto K, 他5名, Sawa S, Nitta T, Takayanagi H. Osteoimmunology: the conceptual framework unifying the immune and skeletal systems. **Physiol Rev**, 97: 1295-1349, 2017

(4) Nagashima K, Sawa S, Nitta T, 他4名, Takayanagi H. Identification of subepithelial mesenchymal cells that induce IgA and diversify gut microbiota. **Nat Immunol**, 18: 675-682, 2017

(5) Ono T, Okamoto K, Nakashima T, Nitta T, 他2名, Takayanagi H. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells enhance bone regeneration. **Nat Commun**, 7: 10928, 2016

(6) Terashima A, Okamoto K, 他3名, Takayanagi H. Sepsis-Induced Osteoblast Ablation Causes Immunodeficiency. **Immunity**, 44: 1434-1443, 2016

(7) Negishi-Koga T, Gober HJ, Sumiya E, Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, 他4名, Takayanagi H. Immune complexes regulate bone metabolism through FcR γ signaling. **Nat Commun**, 6: 637, 2015

(8) Takaba H, Morishita Y, Tomofuji Y, Danks L, Nitta T, Komatsu N, Kodama T, Takayanagi H. Fezf2 orchestrates a thymic program of self-antigen expression for immune tolerance. **Cell**, 163: 975-987, 2015

(9) Guerrini M.M, Okamoto K, Komatsu N, Sawa S, 他4名, Takayanagi H. Inhibition of the TNF Family cytokine RANKL prevents autoimmune inflammation in the central nervous system. **Immunity**, 43: 1174-1185, 2015

英文論文・総説総数: 22 編 (上記 9 編を含む)

● 受賞

2016年 日本免疫学会賞

2017年 日本医師会医学賞

ホームページ等

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