

令和 3 年 5 月 14 日現在

機関番号：33902

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17271

研究課題名(和文)破骨細胞分化を促進する微小環境形成細胞に注目した骨リモデリング制御治療の確立

研究課題名(英文)The novel bone remodeling therapy by regulating the niche cells which promotes osteoclastogenesis.

研究代表者

後藤 洋(GOTO, YOH)

愛知学院大学・歯学部・歯学部研究員

研究者番号：60790730

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文):本研究の目的は、破骨細胞分化に重要なCXCR4+CD45-細胞の炎症時での機能を明らかにし、その病態におけるCXCR4+CD45-細胞の機能制御による骨破壊抑制をターゲットとした新規治療法の可能性を提示することである。本研究では破骨細胞形成において炎症性サイトカインIL-1が微小環境構成細胞へ影響を与え、破骨細胞分化が促進されることを確認した。さらに、マウス骨髄細胞をフローサイトメーターを用いて調べた結果、骨髄細胞内のIL-1の受容体を持つ細胞集団を同定することができた。これまでの結果から、炎症性サイトカインIL-1は骨髄内微小環境を介して破骨細胞分化を促進している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯科分野では、高齢化社会の進展による歯周病患者の増加や歯列矯正治療への関心の高まりが見られ、細胞メカニズムに基づく効率的な歯科治療の発展が期待されている。骨粗鬆症患者の数は現在においても国内で1000万人を超え、2021年には1500万人に増加すると推定されている。80歳代女性の50%以上が骨粗鬆症であると云われ、疾患という概念を超えて、全高齢者が直面する体質改善が求められる。本研究の成果により、より効率的な歯科矯正治療の可能性を提案すると同時に、破骨細胞優位の骨バランスを改善し、歯周病や骨粗鬆症の悪化を阻止し、健康長寿の維持に貢献できると期待する。

研究成果の概要(英文):The object of this research is to clarify the functions of CXCR4+CD45- cells which is important for osteoclastogenesis under inflammation and propose the new therapy to the regulation of bone resorption.

In this research, we confirmed that IL-1 regulated niche cell function and promoted osteoclastogenesis. Moreover, a group of cells which expressed IL-1 receptor were identified and characterized in mouse bone marrow cells by flow cytometer procedure. These results suggested that IL-1 promoted osteoclastogenesis via niche cells in mouse bone marrow.

研究分野：歯科矯正

キーワード：破骨細胞 炎症 微小環境 フローサイトメーター

1. 研究開始当初の背景

骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収からなる骨リモデリングのバランスは歯科矯正における効果的な歯の移動に重要である。一方、このバランスが破骨細胞優位に傾くと歯周病や骨粗鬆症をはじめとする骨破壊疾患の原因となる。骨リモデリングの絶妙なバランスによって骨は健康を保っているが、外的要因、環境要因によって容易にバランスが崩れてしまう。代表的なものに、炎症や低酸素があげられる。炎症性疾患である歯周病や関節リウマチでは、炎症局所において病的な骨吸収が亢進していることが知られている。また、低酸素について、我々は歯科矯正治療に伴う歯根膜の圧迫による血流障害が生み出す治療局所の低酸素状態と骨リモデリングに注目して研究を行ってきた。低酸素により骨芽細胞の活性が相対的に低下し、その結果破骨細胞優位になるのではなく、低酸素により破骨細胞の分化成熟が亢進し、その結果破骨細胞優位に骨リモデリングがシフトすることを明らかにした (Fukuoka et al. 2005)。さらに、低酸素により非破骨細胞から分泌が促進されるサイトカインが、破骨細胞の巨大化に寄与することを明らかにした (Nakao et al. 2009)。同様な効果についてヒト骨髄細胞を用いて検討し、炎症性サイトカイン TNF α による破骨細胞分化作用が低酸素状態で亢進することを明らかにした (Nomura et al. 2014)。一連の研究から、破骨細胞分化メカニズムの解明には造血系細胞である破骨前駆細胞自身の細胞特性と同様に、周囲をとりまく非破骨細胞が形成する微小環境の理解が重要であることが示唆された。我々は、さらに破骨前駆細胞をとりまく非破骨細胞が形成する微小環境に注目した研究を継続してきた。フローサイトメーターを用いて、特定の細胞集団を回収したところ、破骨細胞へは分化しない非造血細胞である CXCR4+CD45-細胞が破骨細胞数および破骨細胞の巨大化による活性化を促進していることを明らかにした (Goto et al. 2016)。この研究の中で、CXCR4+CD45-細胞が、破骨細胞分化に必須である RANKL-RANK シグナル非依存的に SDF1 を始めとするサイトカインを分泌して破骨細胞分化を促進する微小環境を形成することを明らかにした。

2. 研究の目的

これまで一連の研究によって、破骨細胞分化メカニズムの解明には破骨前駆細胞自身の細胞特性と同様に、周囲をとりまく非破骨細胞が形成する微小環境の理解が重要であることを明らかにした。そこで、本研究では、骨破壊疾患の治療ターゲットである炎症性サイトカインの非破骨細胞への作用に注目し、微小環境を標的とした骨破壊制御法を確立することを研究目的とする。その結果、より効率的な歯科矯正治療の可能性を提案すると同時に、過剰な骨吸収促進による歯周病や骨粗鬆症の悪化を阻止する新規治療法を確立し、健康長寿の維持に貢献することを期待する。

3. 研究の方法

本研究では、骨破壊疾患の治療ターゲットとして既に治療薬が開発されている炎症性サイトカインとして代表的な TNF と IL-6、IL-1 に注目し、本来の治療標的細胞である全身のリンパ球をはじめとする免疫担当細胞ではなく、骨破壊局所での炎症性サイトカインの直接作用について解析を行う。下記のような3段階の方法で研究を行う。1. TNF、IL-6、IL-1 の in vitro 病態モデルにおける非破骨細胞が形成する微小環境への関与 2. TNF、IL-6、IL-1 の in vivo 病態モデルにおける非破骨細胞が形成する微小環境への関与 3. 非破骨細胞の機能制御による骨破壊の抑制効果の検討を行う。上記の方法によって、非破骨細胞の機能阻害によって破骨細胞成熟を抑制し、炎症や低酸素に関与する疾患における骨破壊抑制を目指した新規治療方を検討していく。本申請は、破骨細胞自身ではなく、微小環境を形成する非破骨細胞の制御に注目することに特色がある。

4. 研究成果

今回の研究では、破骨細胞形成において炎症性サイトカイン IL-1 が微小環境構成細胞へ影響を与えることで破骨細胞分化が促進されることを確認した。また、非破骨細胞群において、IL-1 および IL-1 受容体 (IL-1R1) の発現が高いことを確認した。さらに、マウス骨髄細胞をフローサイトメーターを用いて調べた結果、IL-1 の受容体を持つ細胞の存在を骨髄内に確認することができた。つまり、炎症性サイトカイン IL-1 は骨髄内微小環境を介して破骨細胞分化を促進している可能性が示唆された。

歯科分野では、歯列矯正治療への関心の高まりがみられ、近年では矯正治療を希望される患者も増加している。そこでは、効率的な歯牙移動方法の発展が求められるだけでなく、安心安全な矯正歯科治療を遂行するために、歯牙移動時の骨リモデリングメカニクスを解明する必要がある。また、高齢化社会の進展による歯周病患者の増加が顕著な傾向にある。健康寿命を伸ばすた

めにも歯の喪失を防ぐ必要があるが、歯周病によって歯を失う患者が多いのも事実である。そのため、細胞レベルで骨吸収の進行を防ぐような歯周病治療の発展が期待されている。また、近年では骨粗鬆症患者数も大幅に増加しており、疾患という概念を超えて全高齢者が直面する体質改善が求められる。本研究の成果および今後も研究を継続することにより、さらに効率的な歯科矯正治療の可能性を提案すると同時に、破骨細胞優位の骨バランスを改善し、歯周病や骨粗鬆症の悪化を阻止し、健康長寿の維持に貢献できると期待している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 近藤崇雄、大塚勇斗、益川成美、青木啓将、後藤洋、宮澤健、後藤滋巳、青山峰芳
2. 発表標題 低酸素刺激は一酸化窒素合成経路の活性化を介して破骨細胞分化を促進した
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 益川成美、大塚勇斗、近藤崇雄、青木啓将、後藤洋、関谷健夫、宮澤健、後藤滋巳、青山峰芳
2. 発表標題 炎症性サイトカインが破骨細胞分化微小環境に与える影響
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大塚勇斗、後藤洋、関谷健夫、青木啓将、永谷祐子、宮澤健、後藤滋巳、青山峰芳
2. 発表標題 CXCR4+CD45-細胞は低酸素条件下で破骨細胞の分化を促進させる
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大塚勇斗、後藤洋、関谷健夫、宮澤健、後藤滋巳、岩城壮一郎、青山峰芳
2. 発表標題 低酸素条件においてCXCR4+CD45-細胞は破骨細胞の形成を促進する
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuto Otsuka, Yoh Goto, Soichiro Iwaki, Masataka Asagiri, Kiyofumi Asai, Mineyoshi Aoyama
2. 発表標題 CXCR4+CD45- cells regulate the osteoclastogenesis niche via the SDF-1, CXCL7, and CX3CL1 signaling pathways.
3. 学会等名 Nagoya Immunology Network in NCU / The 1st international Symposium
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大塚勇斗、後藤洋、岩城壮一郎、朝霧成拳、浅井清文、青山峰芳
2. 発表標題 CXCR4+CD45-細胞は、SDF-1、CXCL7およびCX3CL1シグナルを介して破骨細胞形成のための微小環境を構成し、破骨細胞を巨大化させる
3. 学会等名 第64回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大塚勇斗、後藤洋、関谷健夫、岩城壮一郎、朝霧成拳、宮澤健、後藤滋巳、浅井清文、青山峰芳
2. 発表標題 CXCR4+CD45-細胞は破骨細胞形成に重要な微小環境を構成し、破骨細胞を巨大化させる
3. 学会等名 第65回中部日本生理学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------