

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和2年 6月16日現在

機関番号：12601
研究種目：特別推進研究
研究期間：2015～2019
課題番号：15H05703
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
研究代表者
高柳 広 (Takayanagi, Hiroshi)
東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・教授
研究者番号：20334229
交付決定額（研究期間全体）（直接経費）：406,700,000円

研究成果の概要（和文）：

骨は生体を支持する運動器の役割だけでなく、ミネラル代謝や一次リンパ組織としての免疫機能も果たす。骨免疫学は骨代謝と免疫の境界領域として、関節リウマチの病態研究を中心に発展してきたが、近年様々な運動機疾患・免疫疾患でも骨免疫学視点の重要性が増しつつある。本課題では、自己免疫疾患、骨疾患、がんなど様々な病態における骨免疫間相互作用を明らかにし、疾患克服に向けた治療法開発基盤の構築に取り組んだ。特に、免疫複合体による骨粗鬆症誘導、胸腺における中枢性免疫寛容を担う新規転写因子の同定、腸管や多発性硬化症におけるRANKLの新規免疫制御機能、急性炎症における骨による免疫制御、可溶性RANKLによるがん骨転移誘導などを解明し、骨免疫学研究の新機軸を打ち出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多臓器間ネットワークを軸として生命現象を理解する風潮が高まってきた昨今、骨免疫学はその火付け役として医学・生命科学分野全般にその視点の重要性を顕示してきた。本研究により、骨と免疫の連携を中心とした生体制御システムがさらに明らかにされ、自己免疫疾患や感染症、骨粗鬆症やがん骨転移などの運動器疾患の病態解明やその治療の分子基盤の確立に繋がった。本研究成果は、ヒトを含めた脊椎動物の生理や病理を新たな枠組みで理解することを可能にするだけでなく、世界に先駆けた革新的治療法の確立にもつながり、人類の福祉や医療水準の向上に貢献すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

Bone functions as a locomotor organ and a mineral reservoir as well as a primary lymphoid organ. Osteoimmunology, the interdisciplinary field focusing on the crosstalk between the skeletal and immune systems, has been highlighted mainly by studies on the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). Now, the osteoimmunological insight is of growing importance in various skeletal and immune diseases. In this study, we tried to elucidate novel interplays between the skeletal and immune systems in various pathological settings, such as autoimmune diseases, bone diseases and cancer. In particular, we revealed immune complex-induced bone loss, novel transcription factor essential for central immune tolerance in thymus, novel immunoregulatory function of RANKL in the intestine and multiple sclerosis, immune regulation by bone cells in sepsis, and bone metastasis by soluble RANKL. These achievements would provide a molecular basis for developing new therapeutic strategies for various human diseases.

研究分野：骨免疫学

キーワード：骨代謝 免疫 造血 関節リウマチ 自己免疫疾患 自己寛容 サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

骨は脊椎動物に特異的な組織であるにもかかわらず、従来の医生物学においては、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認識にとどまってきた。しかし骨はカルシウムやリンなどのミネラル代謝と密接に関わる他、造血幹細胞や免疫系前駆細胞を維持し必要に応じて生体に動員する一次リンパ組織としての免疫機能も果たす。研究代表者は、世界に先駆けて、関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) の骨破壊を T 細胞による破骨細胞制御の観点から解明し、“骨免疫学”と呼ばれる新規領域を開拓してきた。以降、骨免疫学はサイトカインやシグナル伝達分子などの骨と免疫系における共通制御因子や両システム間の相互作用が注目され、広いレベルで研究が進展してきた。一方、TNF や IL-6 に対する生物学的製剤の登場と相成り、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てきている。また骨髄の造血幹細胞ニッチに関する研究が進展し、一次リンパ組織としての骨の生理学的重要性がより一層認識されるようになった。いまや生理的・病的状況下における様々な骨と免疫の相互連関を明らかにすることが、生体の維持機及びその破綻による病態機序を深く理解する上で必要不可欠である。

2. 研究の目的

運動器疾患・免疫疾患における骨-免疫系間の相互連関を理解し、また一次リンパ組織としての骨の生理的意義を包括的に解明することで、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) RA 等の自己免疫疾患の病態解明と治療法開発基盤の構築: RA や多発性硬化症などの自己免疫疾患の病態誘導機構、ならびに胸腺における自己寛容成立機構の解明に取り組む。治療法開発に繋がる新規創薬ターゲットの同定を目指す。

(2) 新たな骨-免疫系インタラクションの解明: 難治性骨疾患・免疫疾患の病態に潜む新たな骨と免疫系の関係性を明らかにする。病態機序とその制御法の解明を目指すと共に、骨-免疫系による新しい生体制御機構の提唱に繋げる。

(3) 骨髄微小環境における骨による免疫制御・相互作用因子の解明: 骨髄微小環境を構築する細胞間コミュニケーションを解き明かし、骨による造血・免疫制御機構の包括的理解を目指す。さらに、骨髄細胞間コミュニケーションを担う相互作用因子を明らかにすることで、骨髄環境変容と疾患との関連性を検証する。

4. 研究成果

(1) RA 等の自己免疫疾患の病態解明と治療法開発基盤の構築

RA の病態は、自己寛容の破綻に伴う自己反応性 T 細胞の誘導、ヘルパー T 細胞の分化の結果、滑膜の局所炎症と破骨細胞による骨吸収が亢進し、骨破壊が生じると考えられる。従って、骨破壊に至るプロセスを広く解析し、新たな治療標的を同定する必要がある。

自己免疫疾患の病態形成には免疫応答を促進するヘルパー細胞サブセットである Th17 細胞と、免疫応答を抑制する制御性 T 細胞 (Treg 細胞) とのバランスが重要である。転写因子 Foxp3 は Treg 細胞の分化・抑制機能に必須であるが、以前我々は、Foxp3 陽性 T 細胞が炎症環境下で Foxp3 の発現を消失して Th17 細胞へ分化転換することを見出した。さらに分化転換後の Th17 細胞 (exFoxp3Th17 細胞) が RA の滑膜炎と骨破壊の増悪要因であることを明らかにした (Komatsu *et al*, *Nature Med*, 2014)。疾患活動性の高い RA の滑膜組織では、分化の過渡期に相当する Foxp3+IL-17+T 細胞が多く存在しており、ヒト RA においても exFoxp3Th17 細胞への分化転換の関連性が示唆される。exFoxp3Th17 細胞の分化・機能制御機構の理解は RA に対する新規治療法開発に繋がることが期待される。一方、歯周炎においても exFoxp3Th17 細胞が骨破壊誘導性 T 細胞として働き、間葉系細胞との協調作用が炎症性骨破壊の主軸になることを見出した。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が分かり、exFoxp3Th17 細胞の新たな生理的・病理的機能を明らかにした (Tsukasaki *et al*, *Nat Commun*, 2018)。関節炎では炎症の副次的効果と捉えられていた炎症性骨破壊が、歯周炎では口腔細菌感染に対する生体防御機構としての役割を担うという全く新しい概念を提唱した。

exFoxp3Th17 細胞の最たる特徴として破骨細胞分化必須因子 RANKL の高発現が挙げられる。そこで Th17 細胞における RANKL の病理学的意義を追求すべく、T 細胞特異的 RANKL 欠損マウスを作製し、マウスの多発性硬化症モデル (実験的自己免疫性脳脊髄炎: EAE) を誘導したところ、発症及び病態の進行が顕著に抑制されることが判明した。RANKL 欠損 T 細胞は血液脳関門を超えて中枢神経組織内に侵入することができず、そのため中枢神経組織の炎症と髄鞘破壊が誘導されない。病原性 T 細胞は RANKL を介して中枢神経組織内のアストロサイトに働きかけてケモカインを放出させ、その結果多数の免疫細胞の浸潤を促し、慢性炎症を起こすことが明らかとなった。さらに RANKL 低分子阻害剤の経口投与により EAE の発症が抑えられ、RANKL を標的とした多発性硬化症制御の有効性を提言することができた (Guerrini *et al*, *Immunity*, 2015)。

T 細胞は IL-2 や IL-7 など多様なサイトカインの刺激を受けて、分化や生存、活性化が厳密

に制御されている。我々はT細胞活性化に伴いタンパク質のアルギニンメチル化修飾が増強されること、並びにアルギニンメチル基転移酵素PRMT5をT細胞特異的に欠損させたマウスでは、iNKT細胞がほぼ欠失し、末梢のCD4、CD8 T細胞が減少することを見出した。PRMT5はスプライソソーム構成因子をアルギニンメチル化することにより、共通サイトカイン受容体 γ 鎖(γ c)とJAK3のpre-mRNAスプライシングを増強させ、IL-2やIL-7といったT細胞、iNKT細胞に重要なサイトカインシグナルを制御することが判明した。近年JakはRA等の自己免疫疾患の治療標的として注目を浴びている。本成果によりpre-mRNAスプライシングを介した全く新しいサイトカイン-Jak制御機構を明らかにすることができた(Inoue *et al*, *Nat Immunol*, 2018)。

破骨細胞分化の制御機構を理解することは炎症性骨破壊の治療法開発に極めて重要である。特にRAの炎症性骨破壊を担う主要なRANKL発現源についてはT細胞や滑膜線維芽細胞など長年議論がなされてきたが、in vivoレベルでの実証がなされてこなかった。我々はRANKLのコンディショナルノックアウトマウスを用いて、各細胞種で特異的にRANKLを欠損させたマウスを解析することで、滑膜線維芽細胞で発現されるRANKLが炎症性骨破壊に重要であることを示し、長年の問いに答えを示すことができた(Danks *et al*, *Ann Rheum Dis*, 2015)。また破骨細胞を用いたリン酸化プロテオーム解析により、破骨細胞分化におけるTak1キナーゼの標的因子を同定した(Sumiya *et al*, *Biochem Biophys Res Commun*, 2015)。RANKLは破骨細胞分化の必須因子であるが、一方でRANKLシグナルに依存しない破骨細胞分化経路の存在についてもこれまで報告されており議論がなされてきた。最近乳癌細胞由来のlysyl oxidaseがRANKL非依存的に破骨細胞分化を誘導することが報告された(Cox *et al*, *Nature*, 2015)が、RANKL欠損マウスを用いた解析がなされていないなど、RANKL非依存性に対する実験的証拠が十分とはいえなかった。我々は、RANKL欠損マウスの解析により、lysyl oxidaseは単独で破骨細胞分化を誘導するのではなく、間葉系細胞などのRANKL発現誘導を介して破骨細胞分化を促す活性を有することを実証した(Tsukasaki *et al*, *J Bone Miner Res*, 2016)。本成果は、RANKL非依存的分化経路研究の再考の提起に繋がった。

自己反応性T細胞の発生機序を明らかにすべく、胸腺における自己寛容成立機構の解析に取り組んだ。胸腺髄質上皮細胞は末梢組織自己抗原を発現することで自己反応性T細胞を負の選択により除去する。これまで末梢抗原の約半分は核内因子Aireによって制御されることが知られていたが、Aire非依存的な末梢抗原の発現制御は不明であった。我々は髄質上皮細胞に高発現する転写因子Fezf2がAire非依存的な末梢抗原の発現を制御することを見出した。Fezf2欠損マウスは多臓器に自己免疫病態を呈するが、その標的組織はAire欠損マウスとは異なり、Fezf2とAireが互いに機能補完しながら免疫自己寛容を成立させていることが明らかとなった(Takaba *et al*, *Cell*, 2015)。

免疫系や骨代謝といった高次生命機能は、ゲノムの遺伝子多様性によって影響を受ける。我々は、胸腺プロテアソーム遺伝子PSMB11に高頻度のdamaging variationが複数存在することに着目した。PSMB11の高頻度damaging variationを導入したマウスでは、胸腺におけるMHCクラスI抗原ペプチドが変化し、CD8 T細胞の正の選択の低下とTCRレパトアの変容がみられた。また、日本人に高頻度にみられるPSMB11 G49S多型が、シェーグレン症候群のリスクと有意に関連することがわかった。これらの成果から、MHC結合ペプチドを生成するプロテアソームの遺伝子多様性がT細胞の抗原認識と疾患感受性を決定づけるという画期的な発見となった(Nitta *et al*, *Sci Immunol*, 2017)。

(2) 新たな骨-免疫系インタラクションの解明

申請者らがこれまでに確立してきた骨免疫学的アプローチをさらに発展させ、RAに留まらず、他の運動器・免疫疾患の病態に根づく骨と免疫との相互ネットワークの実態解明に取り組んだ。

RAでは骨関節の破壊だけでなく全身性の骨粗鬆症も呈する。またRAに限らず全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患や慢性炎症性腸疾患などの炎症性疾患においても骨粗鬆症を伴うが、炎症による骨粗鬆症の誘導機構は不明な点が多い。我々は自己免疫疾患の自然発症マウスや免疫複合体を投与したマウス、RAモデルマウスの解析により、免疫複合体が増加し、破骨細胞前駆細胞上のFc γ 受容体の発現バランスが変化していることが、RAにおける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(Negishi-Koga *et al*, *Nat Commun*, 2015)。抗体が直接的に破骨細胞分化を促進させるという本報告は、RAをはじめとする免疫複合体病における骨量減少機構を理解する上で非常に有益な知見を齎した。

骨折治癒や抜歯窩治癒などの生理的な骨再生では免疫系の関与が古くから知られているものの、その分子機序はいまだ不明である。我々はマウス大腿骨骨損傷モデルを用いて骨折に伴い骨欠損部位で γ δ T細胞が増加し、IL-17を産生することを見いだした。IL-17は骨損傷周囲組織のPDGF α^+ Sca1 $^+$ 間葉系幹細胞の増殖を誘導すると共に、骨芽細胞分化を促進し骨再生を早める。実際IL-17や γ δ T細胞を欠損するマウスでは骨折治癒が遅延し、骨折治癒におけるIL-17産生 γ δ T細胞の重要性を生体レベルで実証した。これまでIL-17は骨吸収促進に係るサイトカインと考えられてきたが、本研究により骨形成促進という全く逆の生理機能を示すことがわかり、骨と免疫系の相互作用に関する新たなパラダイムを打ち立てることができた(Ono *et al*,

Nat Commun, 2016)。IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞は骨折治癒だけでなく、炎症性疾患や腫瘍の制御に重要な役割を果たしており、その分化制御機構の解明は重要課題である。 $\gamma\delta$ T 細胞は胸腺にて分化・成熟するが、それを制御する胸腺環境因子や TCR シグナル経路については不明な点が多い。我々は $\gamma\delta$ T 細胞では、チロシンキナーゼ Syk が TCR シグナル伝達に重要な役割を担うことを見出した。実際 Syk 欠損マウスでは胸腺における IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞の分化が完全に消失することが示された。さらに、Syk によって活性化される PI3K 経路が IL-17 産生 $\gamma\delta$ T 細胞の分化に必須であることが明らかになった。本研究により、Syk-PI3K 経路が $\gamma\delta$ T 細胞依存的な炎症性疾患の治療標的となる可能性が示唆された (Muro *et al*, *J Clin Invest*, 2018)。さらに我々は $\gamma\delta$ T 細胞制御因子の候補である Skint ファミリー遺伝子に着目し、ゲノム編集法によって 11 の Skint ファミリー遺伝子を全て欠損するマウス (SKLD) を作製した。SKLD マウスでは皮膚の恒常性維持を担う $V\gamma 5V\delta 1$ $\gamma\delta$ T 細胞の分化が著しく障害されたが、他の免疫細胞の分化に影響はみられなかった。従って、Skint ファミリー遺伝子は $V\gamma 5V\delta 1$ $\gamma\delta$ T 細胞の分化に必須であることがわかった (Narita *et al*, *Int Immunol*, 2018)。

RANKL は破骨細胞分化だけでなく、リンパ節や胸腺、腸管 M 細胞などの免疫組織形成にも必須の働きを担う。実際、RANKL 欠損マウスは破骨細胞分化障害に伴う大理石骨病を呈する他、リンパ節の形成不全や胸腺髄質細胞分化障害、腸管 M 細胞の分化障害をきたす。まさに RANKL は骨と免疫系の共有因子の代表格といえる。M 細胞は腸管上皮に散在しており、腸内抗原の取り込み口として機能することで、腸管免疫系に抗原を供給する役割を担っている。我々は、腸管パイエル板の新規間葉系細胞が RANKL を発現し、腸内細菌への免疫応答を誘導することで腸内細菌叢の制御に関わることを明らかにした。この間葉系細胞に発現される RANKL は、腸管上皮の M 細胞への分化とケモカイン CCL20 発現に必須であり、IgA の産生を介して腸内細菌叢の多様性維持に寄与する。本成果により、新規間葉系細胞である M 細胞誘導細胞 (M cell-inducer (MCI) cells) を標的とした炎症性腸疾患の治療やワクチン開発に繋がる可能性が示された (Nagashima *et al*, *Nat Immunol*, 2017; Nagashima *et al*, *Biochem Biophys Res Commun*, 2017)。

RANKL の異常な活性化は破骨細胞性骨吸収の亢進により、骨粗鬆症や関節リウマチの骨破壊などの骨量減少性疾患をもたらす。一方、がんの骨転移にも深く関与することが知られており、がん細胞による破骨細胞活性化の他、RANK 陽性がん細胞に直接作用して骨への遊送を促す働きも有する。現在、抗 RANKL 抗体モノクローナル抗体は、骨粗鬆症や多発性骨髄腫およびがん骨転移による骨病変、さらには国内では RA の骨びらの治療として使われている。しかし抗体製剤処方に伴う高額な医療費は大きな問題であり、安価な低分子医薬品の開発も必要とされている。我々はマウスのがん骨転移モデルを用いて、新規 RANKL シグナル低分子阻害剤が、破骨細胞分化抑制および腫瘍の骨組織への走化性の阻害という 2 つの作用機序により、骨転移を抑制することを明らかにした (Nakai *et al*, *Bone Res*, 2019)。低分子阻害剤による RANKL 阻害療法は、モノクローナル抗体の代替としてだけでなく、骨転移に対する新たな治療戦略として大いに期待できる。

(3) 骨髄微小環境における骨による免疫制御

骨髄を骨髄構成細胞間ネットワークとして捉え、骨による造血・免疫制御機構の包括的理解を目指した。さらに骨髄を構成する骨代謝細胞や免疫系細胞の機能・分化を制御する相互作用因子を明らかにし、その疾患との関連性を検討した。

骨髄を構成する細胞種は様々であるが、骨構成細胞がなくては骨髄としての枠組みを保持することはできない。そこで骨髄造血における骨構成細胞の役割を生体レベルで明らかにするため、各種骨髄構成細胞を特異的に欠損する遺伝子改変マウスを作製し、造血機能を観察した。骨構成細胞の中でも、骨芽細胞の欠損により骨髄中の共通リンパ球前駆細胞数が顕著に低下することを発見し、骨芽細胞は IL-7 を産生することで共通リンパ球前駆細胞の維持に寄与することを見出した。興味深いことに、細菌感染に依存した全身炎症の疾患モデルである敗血症のマウスモデルでは、G-CSF の作用により骨髄の骨芽細胞数が劇的に低下し、骨芽細胞欠損マウスと同様に共通リンパ球前駆細胞数と末梢リンパ球の低下が引き起こされることがわかった。敗血症の治療に関しては、抗菌薬などの発症早期の治療法の進歩が見られるものの、高齢者が発症後数ヶ月の間に新たな感染症にかかり死亡する例が多いことが知られている。発症早期では全身性の炎症反応が過剰になるが、炎症が沈静化した後にはリンパ球減少を伴う免疫力の低下が認められる。こうした免疫不全状態が、発症後期におこる感染症の一因であると考えられている。我々の研究成果により、こうした敗血症時におこるリンパ球数減少症は、骨髄内の骨芽細胞障害に起因していることが明らかとなった。副甲状腺ホルモン (PTH) 製剤・テリパラチドは、骨芽細胞を活性化することで骨形成を誘導する骨形成促進薬として使われている。我々は PTH 投与により、敗血症誘導性の骨量減少が抑えられるとともに、末梢のリンパ球数も回復することを認めた。以上より、「全身炎症→骨芽細胞欠損→リンパ球減少」という一連の骨-免疫相互作用の破綻と疾患の関連性を明らかにすることができた (Terashima *et al*, *Immunity*, 2016)。

我々は以前、神経・免疫制御因子である Sema 3A が骨芽細胞系細胞から産生され、骨芽細胞自身と破骨細胞の両者に働きかけることで、骨吸収抑制と骨形成促進という二つの側面から骨の恒常性を制御する骨髄細胞間コミュニケーション分子であることを報告した (Hayashi *et al*,

Nature, 2012)。我々はさらに女性では閉経前より血中 Sema3A 量が低下すること、骨芽細胞系細胞の Sema3A 発現がエストロゲンにより制御されることを見出し、エストロゲン欠乏により Sema3A の骨量維持作用が低下することが閉経後骨粗鬆症の要因であることを突き止めた。またヒトでもマウスでも加齢に伴い Sema3A 発現量は減少しており、加齢性骨粗鬆症にも Sema3A 作用の低下が寄与していることが判明した (Hayashi *et al*, *Cell Metab*, 2019)。Sema3A を基軸とした骨髄環境制御の破綻が、閉経後骨粗鬆及び加齢性骨粗鬆症の要因であることが判明した。

がん細胞は骨に転移すると骨髄の骨芽細胞に作用して RANKL の発現を高めるため、破骨細胞による骨吸収が亢進し、骨の破壊や脆弱化が起こる。また骨は成長因子を豊富に蓄えているため、骨吸収が進むと骨基質から成長因子が放出され、その結果がん細胞がさらに増殖する、という悪循環に陥る。さらに、乳がん、前立腺がん、メラノーマなどの骨転移を起こす多くのがん細胞は RANK を発現しており、RANKL はがん細胞に作用することで細胞走化性を高めることが知られている。また RANKL は膜結合型タンパク質として発現する他、細胞外領域でタンパク質分解酵素により切断を受け可溶性タンパク質として産生されることが知られているが、生体内での各々の役割の違いはこれまで不明であった。我々は、CRISPR/Cas9 系を用いて RANKL の酵素切断部位を除去し、可溶性 RANKL を選択的に欠損させたマウスを作製し、可溶性 RANKL の生体内の役割を調べた。その結果、骨代謝や免疫組織形成には膜結合型 RANKL が中心に働いており、可溶性 RANKL は必要ないことが判明した。一方で、可溶性 RANKL は腫瘍細胞に直接作用して、骨への走化性を促して骨転移を誘導することを見出し、がん骨転移における可溶性 RANKL の特異機能を明らかにした (Asano *et al*, *Nat Metab*, 2019)。可溶性 RANKL は骨組織で高く産生されるため、血液と骨髄の間で可溶性 RANKL の濃度勾配が生じる。その結果、RANK 陽性がん細胞は、可溶性 RANKL 濃度に従い骨への遊走が進む。最近、ヒトの乳がん患者では骨髄液中の可溶性 RANKL 濃度が、以後の骨転移発生率と相関するという報告がなされた (Rachner *et al*, *Clin Cancer Res*, 2019)。従って、可溶性 RANKL は骨転移を予測できる血中バイオマーカーとして有用であると示唆された。炎症や腫瘍、ホルモンバランス異常などの外的ストレス刺激が入ると、骨髄を構成する骨代謝細胞が障害を受けることになる。そのため、骨髄障害を発端とした個体の機能低下機序が想定される。骨組織で産生される Sema3A、可溶性 RANKL といった可溶性因子も様々な外的ストレスにより影響を受けることが推測され、これらの発現制御機序および他疾患における関与を明らかにすることで、骨髄障害から波及する全身疾患の誘導機序の理解に繋がることが期待される。

以上より、本研究期間において多くの骨免疫連関を分子レベルで同定し、その生理的意義・病理学的意義を明らかにすることができた。「RA 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、本研究成果により、骨と免疫の相互関係が生涯に亘り個体の生命維持の要に位置し、様々な生体制御の局面で関わるという、生体制御としての骨免疫系の重要性を明らかにすることができた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 39 件)

- ① Asano T, Okamoto K, 他 7 名, Nitta T (10 番目), Takayanagi H (11 番目). Soluble RANKL is physiologically dispensable but accelerates tumor metastasis to bone. *Nat Metab*, 1: 868-875, 2019. (査読有り) DOI: 10.1038/s42255-019-0104-1
- ② Hayashi M, Nakashima T, Okamoto K, 他 2 名, Takayanagi H (6 番目). Autoregulation of Osteocyte Sema3A Orchestrates Estrogen Action and Prevents Bone Ageing. *Cell Metab*, 29: 1-11, 2019. (査読有り) DOI: 10.1016/j.cmet.2018.12.021
- ③ Inoue M, Okamoto K, Terashima A, Nitta T, 他 4 名, Takayanagi H (9 番目). Arginine methylation controls the strength of γc family cytokine signaling in T cell maintenance. *Nat Immunol*, 19: 1265-1276, 2018. (査読有り) DOI: 10.1038/s41590-018-0222-z
- ④ Nagashima K, Sawa S, Nitta T, 他 4 名, Takayanagi H (8 番目). Identification of subepithelial mesenchymal cells that induce IgA and diversify gut microbiota. *Nat Immunol*, 18: 675-682, 2017. (査読有り) DOI: 10.1038/ni.3732
- ⑤ Terashima A, Okamoto K, Nakashima T, Akira S, Ikuta K, Takayanagi H. Sepsis-induced osteoblast ablation causes immunodeficiency. *Immunity*, 44: 1434-43, 2016. (査読有り) DOI: 10.1016/j.immuni.2016.05.012
- ⑥ Guerrini MM, Okamoto K, 他 5 名, Takayanagi H (8 番目). Inhibition of the TNF Family Cytokine RANKL Prevents Autoimmune Inflammation in the Central Nervous System. *Immunity*, 43: 1174-85, 2015. (査読有り) DOI: 10.1016/j.immuni.2015.10.017
- ⑦ Takaba H, 他 3 名, Nitta T (5 番目), 他 2 名, Takayanagi H (8 番目). Fezf2 orchestrates the thymic program of self-antigen expression for immune tolerance. *Cell*, 163, 975-987,

2015. (査読有り) DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.013.

[学会発表] (計 376件)

- ① Takayanagi H. “Bone destruction in arthritis and osteoimmunology”, 14th World Congress on Inflammation (WCI), 2019
- ② Takayanagi H. “Interaction between bone and the immune system”, Keystone Symposia: Novel Aspects of Bone Biology, 2018
- ③ Takayanagi H. “Osteoimmunology and autoimmune diseases”, Immunology 2017: The American Association of Immunologists (AAI), 2017
- ④ Takayanagi H. “Interaction of bone and the immune system in inflammation and regeneration”, 6th International Conference on Osteoimmunology, 2016
- ⑤ Takayanagi H. “Effects of systemic inflammation on osteoblasts, osteoclasts, and osteocytes”, EULAR Congress 2015 Rome, 2015

[図書] (計 32件)

- ① Okamoto K, Takayanagi H. Osteoimmunology. ACADEMIC PRESS/Elsevier 社, Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease, Second Edition, 2017, 261-282 (総数 878 ページ)
- ② Hayashi M, Nakashima T, Takayanagi H. Springer 社, Semaphorins in Bone Homeostasis/Semaphorins: A Diversity of Emerging Physiological and Pathological Activities, 2015, 159-173 (総数 226 ページ)
- ③ Lorenzo J, Choi Y, Horowitz MC, Takayanagi H., Schett G. Elsevier 社, Osteoimmunology (Second Edition), 2015, 363 ページ

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

○取得状況 (計 0件)

[その他]

東京大学大学院医学系研究科 免疫学教室 ホームページ:

<http://www.osteoimmunology.com>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 新田 剛

ローマ字氏名: **Nitta, Takeshi**

所属研究機関名: 東京大学

部局名: 大学院医学系研究科 (医学部)

職名: 准教授

研究者番号 (8桁): 30373343

研究分担者氏名: 岡本 一男

ローマ字氏名: **Okamoto, Kazuo**

所属研究機関名: 東京大学

部局名: 大学院医学系研究科 (医学部)

職名: 特任准教授

研究者番号 (8桁): 00436643

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。