

【特別推進研究】

生物系

研究課題名 骨免疫学の推進による新たな生体制御システムの理解



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：15H05703 研究者番号：20334229

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

【研究の背景・目的】

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、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・免疫系前駆細胞を維持する一次リンパ組織としての免疫機能も果たす。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シグナル伝達分子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 (rheumatoid arthritis: RA) で起こる骨破壊は、免疫の異常によって骨が壊れる現象であり、骨と免疫系の関係性が最も浮き彫りになる。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新規学際領域「骨免疫学」を開拓し発展させてきた。近年、炎症性サイトカインを標的とした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。本研究では、我々が開拓した骨免疫学をさらに推進させ、RA に限らず様々な運動器疾患や免疫疾患に潜む骨と免疫系の相互作用を解明し、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。

【研究の方法】

①RA 等の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て、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 以外の免疫疾患や骨粗鬆症等の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-免疫相互作用及びその制御遺伝子を見出す。骨と免疫細胞の共有因子を同定し、遺伝子欠損マウス等の解析を中心にその分子機能を明らかにし、新たな骨免疫システムの解明に取り組む。

③骨髓微小環境における免疫制御の解明: 骨髓構成細胞を特異的に欠損する遺伝子改変マウスや、各細胞特異的遺伝子欠損マウスを作製・解析する。さらにレポーターマウスを用いた骨髓イメージングシステムを構築し、骨髓構成細胞の時空間的動態を明らかにし、骨髓造血における各細胞種の生理的役割を

明らかにする。

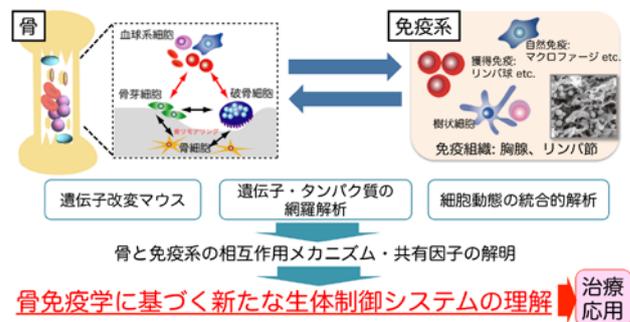


図 全体構想

【期待される成果と意義】

本研究により、これまで知られていなかった「骨≠免疫」の関係性を明示することで、脊椎動物の生命システムに対する新たな理解の枠組みを提供することができる。さらに、骨免疫ネットワークと疾患との関連性を明らかにすることで、RA や多発性硬化症などの自己免疫疾患、アレルギーや腸炎といった免疫疾患、骨粗鬆症や異所性骨化疾患等の運動器疾患の病態理解に繋がり、制御法開発に向けた新たな医学研究領域の創成に繋げられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・Komatsu, N., Okamoto, K., Sawa, S., Nakashima, T., Oh-Hora, M., Kodama, T., Tanaka, S., Bluestone, J.A., Takayanagi, H., Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nature Med.* 20: 62-68 (2014)
- ・Hayashi, M., Nakashima, T., Taniguchi, M., Kodama, T., Kumanogoh, A., Takayanagi, H. Osteoprotection by Semaphorin 3A. *Nature.* 485: 69-74 (2012)

【研究期間と研究経費】

平成 27 年度－31 年度 398,300 千円

【ホームページ等】

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