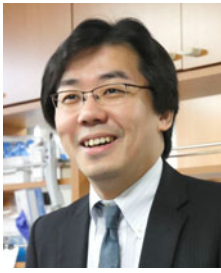


【基盤研究(S)】

大区分 I



研究課題名 炎症性骨破壊に関与する病原性破骨細胞の同定とその制御による新規治療法の開発

大阪大学・大学院生命機能研究科・教授 いしい まさる
石井 優

研究課題番号： 19H05657 研究者番号： 10324758

キーワード： 医療・福祉、免疫学

【研究の背景・目的】

破骨細胞の定義とは「骨を壊す細胞」である。教科書的には、この細胞には「良い働き」と「悪い働き」があり、良い働きとしては、これが古い骨を破壊・吸収することで骨芽細胞による骨新生を促し、恒常的なりモデリングが維持されることが挙げられている。その一方で、関節リウマチなどの炎症性骨吸収疾患ではこの細胞が働きすぎることによって骨が破壊されるという悪い働きがあるとされてきた。

本研究者はこれまでに、実験動物を生かしたままの状態での骨・関節組織内部を観察する系を独自に確立し、単球・マクロファージから分化し、骨を破壊・吸収する細胞である破骨細胞の生きた動態を解析してきた。この中で、本研究者は正常の骨代謝回転を制御する「恒常性破骨細胞 (homeostatic osteoclast:以下 hOC)」と、関節リウマチなどの病態で骨・関節を破壊する「炎症性破骨細胞 (inflammatory osteoclast:以下 iOC)」では、それらの形態・動態や骨破壊機能が大きく異なっており、hOC と iOC は単に活性化状態の違いだけでなく、そもそも系統の異なる細胞ではないかとの仮説を立てるに至った。

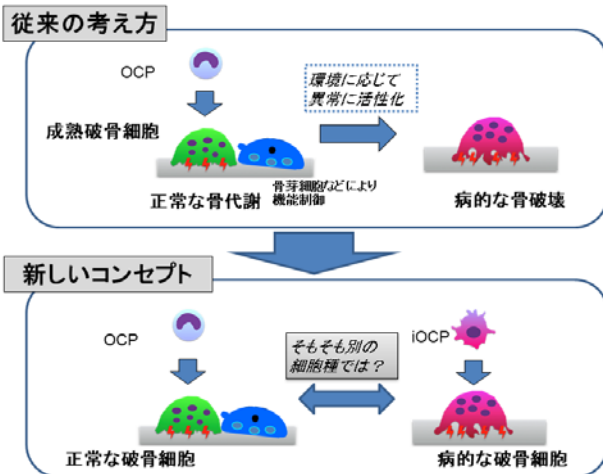


図1. 「炎症性破骨細胞」の新概念：病的な骨破壊は通常の破骨細胞が異常に活性化することで生じると考えられてきたが、本研究者は炎症性骨破壊での破骨細胞は、その起源から異なる細胞種であると考えている。

【研究の方法】

本研究では、まずは iOC の前駆細胞であるマクロファージ (以下 iOCP) を同定し、その基本的性質や

分子発現・機能を詳細に解析する。特に単球マクロファージ系細胞がどこからどのように炎症関節に移動して iOCP に分化し、さらにそれが in situ でプライミングされて iOC へと分化・成熟するのか、その時空間的実体について、周辺環境 (ニッチ) の役割も含めて統合的に解明する。具体的には、(1) 蛍光可変システムを用いた iOC および iOCP の in vivo でのトレーシングやイメージング解析 (2) 蛍光リポーターやシングルセル RNA シークエンスによる iOC の in vivo 分化誘導機構の解明とその周辺の滑膜組織における分化ニッチの同定 (3) iOCP に高発現する制御因子を標的とした新規治療法の開発などの研究項目を挙げている。また、iOC が動物モデルだけでなく、ヒト関節炎病態でも存在することを示すために (4) 関節リウマチ患者からの臨床検体を用いたヒト iOC 細胞の同定とその形質解析も進める。さらに iOC および iOCP が他の臓器・組織には存在しないのか、また、関節破壊以外の病的骨破壊 (がんの骨転移など) において iOCP が関与し得るのかについても検討する。

【期待される成果と意義】

炎症性破骨細胞 (iOC) が通常の破骨細胞とは本質的に異なる細胞であることが証明され、iOC のみを制御する分子基盤を見出すことができれば、この「悪玉」破骨細胞 (=iOC) のみを特異的かつ徹底的に抑制して、骨破壊をゼロにする新たな治療法の開発につながる可能性があり、臨床的にも意義が大きい。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Furuya, et al., Direct cell-cell contact between mature osteoblasts and osteoclasts dynamically controls their functions in vivo. Nat. Commun., 9: 300, 2018
- Matsuura et al. In vivo visualization of different modes of action of biologic DMARDs inhibiting osteoclastic bone resorption. Ann. Rheum. Dis., 77 :1219-1225, 2018.

【研究期間と研究経費】

令和元年度ー令和5年度
153,700 千円

【ホームページ等】

<http://www.icb.med.osaka-u.ac.jp/>
mishii@icb.med.osaka-u.ac.jp