

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料 〔令和5（2023）年度 中間評価用〕

令和5年3月31日現在

研究期間：2021～2025
課題番号：21H05046
研究課題名：骨免疫系による生命機能制御ネットワーク
研究代表者氏名（ローマ字）：高柳 広（TAKAYANAGI Hiroshi）
所属研究機関・部局・職：東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・教授
研究者番号：20334229

研究の概要：

骨と免疫系の不可分な関係性に基づく生体制御システムを「骨免疫系」として捉え、その複雑な制御系が生命機能の要として機能する仕組みを解明する。骨免疫系の分子的な実態を明らかにし、自己免疫疾患や骨関節疾患、骨転移など、骨免疫系の破綻による疾患の病態解明に取り組み、骨免疫系を軸とした全身制御「オステオイムノネットワーク」という、新たな生物学のフレームワークの構築に繋げる。

研究分野：免疫学関連

キーワード：骨免疫学、免疫、骨代謝、多臓器関連、がん

1．研究開始当初の背景

骨は運動器であるだけでなく、ミネラル代謝調節や造血といった多様な機能を併せ持つ組織である。神経系・内分泌系からの支配を受けると同時に、血球系細胞の維持・分化増殖の場となる一次リンパ組織でもある。近代骨研究の歴史は内分泌学から始まったが、現在では骨は外界からの様々な刺激を感受して反応し、多臓器を制御しているという概念が定着しつつある。我々はこれまで、様々な骨と免疫の接点・連関を解明し、「骨免疫学」という境界領域の創成・発展に貢献してきた。いまや骨と免疫の相互連関は生涯に亘り個体の生命維持の要に位置し、様々な生体制御に関与していることが分かってきた。したがって、骨免疫系と呼ぶべき制御系が骨の複合臓器としての多機能性の基盤にあり、様々な外因・内因性刺激による骨免疫系の病的変化が様々な臓器へ影響を及ぼすと解釈できる。「骨免疫学」と「オステオネットワーク」という概念を統合させた生体制御の解釈が必要であると言える

2．研究の目的

本課題では、骨免疫系の分子的な実態と制御機構を解明するとともに、骨免疫系を枢軸にした生命機能の制御ネットワーク「オステオイムノネットワーク」を理解し、その恒常性維持と病理的関連性を明らかにする。

3．研究の方法

- ①オステオイムノシステム/Osteoimmune system の発生と維持の分子機構の全容解明: 骨は、生体を支持する運動器、カルシウムを貯蔵する電解質代謝の中心的な臓器、さらには造血幹細胞・免疫系前駆細胞を維持し必要に応じて生体に動員する免疫組織としての機能を宿し、骨免疫系と呼ぶべき複雑な制御系を築き上げている。骨免疫系を構成する全細胞の起源と分化過程、相互作用の分子機構を解明し、骨の機能（骨代謝、電解質代謝、造血）の正常と異常の全貌解明に取り組む。
- ②オステオイムノパソロジー/Osteoimmune pathology に基づく骨免疫疾患の病態解明と疾患制御: 骨と免疫の双方が絡む疾患は多く存在するものの、これまでこうした疾患は整形外科や膠原病・リウマチ科領域などに取り上げられ、骨疾患、免疫疾患などの現代医学の分類体系に当てはめて取り組まれてきた。本課題では、骨免疫系の破綻による疾患として捉え直し、「骨免疫疫疾患」という新たな疾患分類を提唱する。関節リウマチなどの関節疾患のほか、骨と免疫の両者が絡む様々な稀少疾患など、難治性骨免疫疾患の病態解析と革新的治療法開発の基盤構築を目指す。
- ③骨免疫系を基盤とした腫瘍学（オステオイムノオンコロジー/Osteoimmune oncology）の創成: 多発性骨髄腫や骨髄増殖性腫瘍、がん骨転移では無秩序な腫瘍進展により、骨髄環境が大きく変容する。骨免疫系による全身制御の破綻と多発性骨髄腫や転移性悪性骨腫瘍、造血器腫瘍の病態との関連性を明らかにし、Osteoimmune oncology によるがんの病態理解を推進する。

4．これまでの成果

骨には局在と性質の異なる数種類の「骨格幹細胞」が存在し、それぞれ独立して局所的に骨形成細胞に分化することで、骨組織の維持や修復に寄与すると考えられてきた。我々は、骨膜に存在する間葉系幹細胞が可溶性因子 Ihh の分泌を介して骨内部の間葉系幹細胞を遠隔から制御することを見出し、骨の恒常性には「幹細胞クロストーク」が重要であるという新概念を打ち立てた（Tsukasaki et al, Nature

Commun, 2022)。また既報のシングルセル RNA-seq データを元に、胸腺を構成する全ストロマ細胞の遺伝子発現プロファイル、分子マーカーを纏め上げ、新たなストロマ細胞集団の分類に成功した(Nitta et al, Immunol Rev 2021)。

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA)では炎症関節部の滑膜線維芽細胞にて破骨細胞分化因子 RANKL が発現されることで破骨細胞の活性化が誘導され、骨破壊が起こる。近年 RA の滑膜線維芽細胞は、RANKL やタンパク質分解酵素 MMP を産生する組織破壊型と炎症型の二種に大別されることが報告され注目されている。今回我々は、転写因子 Ets1 が RA における組織破壊型滑膜線維芽細胞の運命決定因子であることを見出した。滑膜線維芽細胞特異的に Ets1 を欠損させたマウスに関節炎を誘導すると炎症の重症度はかわらないものの骨や軟骨の破壊が抑制された。さらに組織間のシングルセル解析や遺伝学的解析により Ets1 は腸炎やがんなどの様々な疾患において共通に存在する組織リモデリング型線維芽細胞の形成プログラムを制御することが明らかとなった (Yan et al, Nat Immunol, 2022)。一方、RA では骨関節破壊の他、傍関節性骨粗鬆症も生じることが知られているが、我々は傍関節性骨粗鬆症を誘導する主な RANKL 発現細胞が骨髄形質細胞であることも明らかにした(Komatsu et al, J Clin Invest, 2021)。また LTR-Sox4 シグナル経路が胸腺タフト細胞の分化に必須であることを見出し、新たな中枢性自己寛容の制御機構を明らかにした (Mino et al, Int Immunol 2022)。

がんの骨転移、肺転移などのマウスモデルの解析を通じて、転移性腫瘍による骨・免疫系の機能的変容を明らかにし、がん増殖抑制や抗腫瘍免疫応答の増強に繋がる制御分子の探索に取り組んだ。

5 . 今後の計画

引き続き骨免疫系を構成する細胞集団の起源と分化過程、相互作用の分子機構、ならびに胸腺・リンパ節などの免疫組織を構築するストロマ細胞にも焦点を当て解析を進める。また骨免疫疾患のマウスモデルの解析を通じて、各疾患の病態を規定する新たな病原性免疫細胞、病原性間葉系細胞を同定し、その分子制御機構を明らかにすることで、新たな治療開発基盤に繋げる。さらに腫瘍進展や転移に伴い生じる骨髄環境破綻および免疫細胞分化・機能の変化を分子レベルで明らかにし、骨免疫系の制御破綻とがん微小環境の形成および諸器官の機能低下との関連性を調査する。

6 . これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- Effect of T cells on bone. Okamoto K, Takayanagi H. *Bone*. 査読有 168:116675 (2023)
- Spleen tyrosine kinase mediates the $\gamma\delta$ TCR signaling required for $\gamma\delta$ T cell commitment and $\gamma\delta$ T17 differentiation. Muro R, Narita T, Nitta T, Takayanagi H. *Front Immunol*. 査読有 13, 1045881 (2023)
- ETS1 governs pathological tissue-remodeling programs in disease-associated fibroblasts. Yan M, Komatsu N, Muro R, Huynh NC, Tomofuji Y, Okada Y, Suzuki HI, Takaba H, Kitazawa R, Kitazawa S, Pluemsakunthai W, Mitsui Y, Satoh T, Okamura T, Nitta T, Im SH, Kim CJ, Kollias G, Tanaka S, Okamoto K, Tsukasaki M, Takayanagi H. *Nat Immunol*. 査読有 23:1330-1341 (2022)
- Periosteal stem cells control growth plate stem cells during postnatal skeletal growth. Tsukasaki M, Komatsu N, Negishi-Koga T, Huynh NC, Muro R, Ando Y, Seki Y, Terashima A, Pluemsakunthai W, Nitta T, Nakamura T, Nakashima T, Ohba S, Akiyama H, Okamoto K, Baron R, Takayanagi H. *Nat Commun*. 査読有 13, 4166 (2022)
- Osteoclast biology in the single-cell era. Tsukasaki M, Takayanagi H. *Inflamm Regen*. 査読有 42:27 (2022)
- Mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis - immune cell-fibroblast-bone interactions. Komatsu N, Takayanagi H. *Nat Rev Rheumatol*. 査読有 18:415-429 (2022)
- Osteoimmunology as an intrinsic part of immunology. Takayanagi H. *Int Immunol*. 査読有 33:673-678 (2021)
- The fibroblast: An emerging key player in thymic T cell selection. Nitta T, Ota A, Iguchi T, Muro R, Takayanagi H. *Immunol Rev*. 査読有 302:68-85 (2021)
- The Transcription Factor Sox4 is Required for Thymic Tuft Cell Development. Mino N, Muro R, Ota A, Nitta S, Lefebvre V, Nitta T, Fujio K, Takayanagi H. *Int Immunol*. 査読有 34:45-52 (2021)
- Cytokine profile in patients with chronic non-bacterial osteomyelitis, juvenile idiopathic arthritis, and insulin-dependent diabetes mellitus. Kostik MM, Makhova MA, Maletin AS, Magomedova SM, Sorokina LS, Tsukasaki M, Okamoto K, Takayanagi H, Vasiliev DS, Kozlova DI, Mushkin AY. *Cytokine*. 査読有 143:155521 (2021)
- Plasma cells promote osteoclastogenesis and periarticular bone loss in autoimmune arthritis. Komatsu N, Win S, Yan M, Huynh N C-N, Sawa S, Tsukasaki M, Terashima A, Pluemsakunthai W, Kollias G, Nakashima T, Takayanagi H. *J Clin Invest*. 査読有 131:e143060 (2021)

7 . ホームページ等

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