

特別講演

企画 埼玉医科大学リウマチ膠原病科 ・ 後援 埼玉医科大学卒業教育委員会

平成18年4月21日 於 埼玉医科大学第四講堂

破骨細胞の分化と機能 —免疫と骨代謝の接点—

高見 正道

(昭和大学歯学部 口腔生化学)

(1) はじめに

破骨細胞は細胞同士が融合した巨大な多核細胞であり、骨の再構築や歯牙萌出の際の骨吸収を担っている¹⁾。通常、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成は均衡を保ちながら骨の強度を維持している。ところが、関節リウマチ(RA)、歯周炎、癌の骨転移などの病的な状況下では破骨細胞がその均衡に関係なく形成され、骨破壊に至る。近年のバイオテクノロジーの進歩にともなって、この細胞の分化や骨吸収機構のメカニズムが急速に明らかになってきており、破骨細胞と病態との因果関係が分子レベルで解明され始めている。

(2) 破骨細胞の分化を調節する因子

破骨細胞は波状縁と呼ばれるひだ状の細胞膜構造体から酸とプロテアーゼを分泌し、石灰化した骨基質とそこに存在するコラーゲンなどのタンパク質を分解する(図)。これまでの研究により、骨芽細胞が産生するM-CSFとTRANCE (= RANKL/OPGL/ODF/TNFSF11/CD254)が破骨細胞の分化、生存、機能発現に必要な因子であり¹⁾、最近ではこの他にもOSCARと呼ばれる受容体からのシグナルやTGF- β などの内在性の刺激因子が必要であることが明らかにされた^{2,3)}。また、前駆細胞が破骨細胞に分化するときには細胞接着が必要であり、これが生体内で破骨細胞が骨表面でのみ形成される機構の1つであると想定される⁴⁾。

(3) マクロファージから破骨細胞への分化

破骨細胞は単球・マクロファージ系の細胞が分化したものであり樹状細胞と前駆細胞を共有する。*in vitro*では、マウスの骨髄細胞から調整したマクロファージをTRANCEで刺激すると72時間以内に破骨細胞が形成される。この72時間にマクロファージの持つ異物の貪食やTNF- α 産生などの機能が失われ、

同時に破骨細胞の骨吸収に必要な機能を獲得する。TRANCEで刺激した後24時間頃の分化途中の細胞は極めてユニークな形質を持っている。例えば、異物を貪食する能力は維持しているが、TNF- α を産生する能力は極めて低い。通常、異物を貪食したマクロファージはTRANCEで刺激しても破骨細胞に分化しない。しかし分化途中の細胞は異物を取り込んだ後もそれを細胞内に保持したまま破骨細胞に分化する。また、分化の途中からは接着シグナルを必要とせず、浮遊したままでも破骨細胞に分化できる。これらの所見は、分化過程において細胞内でドラマチックな変化が起こっていることを示唆する。

(4) 破骨細胞分化におけるTNF- α の役割

TNF- α は炎症性骨破壊において特に重要な役割を担っている。RAでは抗TNF- α 抗体製剤であるインフリキシマブが極めて有効であることからTNF- α

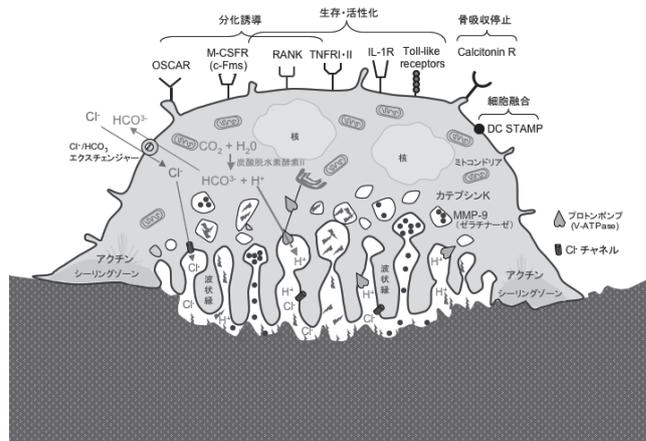


図. 破骨細胞の構造と機能。破骨細胞は骨を認識すると極性化し、波状縁から骨表面に酸やプロテアーゼを分泌して骨基質を溶解する。また、種々の受容体を発現しており、それらは機能の制御や生存などのシグナルを伝達する。

が中心的な因子であると考えられる。TNF- α は骨芽細胞に作用するとTRANCEの発現を誘導する⁵⁾。また、須田および工藤のグループは、TNF- α がTRANCEに依存せず直接破骨細胞の分化を誘導することを報告し、さらにChoiらがそのメカニズムをTRANCEおよびRANKノックアウトマウスを用いて示した⁶⁻⁸⁾。また、我々はRAの罹患関節で増殖する滑膜組織の中に、破骨細胞形成を抑制するOPGを産生する繊維芽細胞が存在することを見い出した。しかし、これらの細胞はTNF- α で容易にアポトーシスを起こし死滅した。すなわち、TNF- α はTRANCEの発現上昇とOPG産生の低下、そして直接的に破骨細胞分化を促すことにより骨破壊を亢進させると考えられる。

(5) 破骨細胞をターゲットとした薬剤の作用機構

骨粗鬆症の治療薬であるビスホスホネートは、破骨細胞に特異的に作用して破骨細胞の骨吸収機能を抑制するとともに細胞死を誘導する。破骨細胞に特異的に作用する理由をこの化合物の特徴的な分子構造に基づいて説明することができる。ビスホスホネートは1分子中に4つの水酸基を持つため、溶液が中性付近では高極性型(-O⁻)であり細胞膜を通過しにくい。しかし、破骨細胞が骨吸収を開始して酸を分泌すると、pHの低下によって低極性型(-OH)に移行する。その結果、ビスホスホネートが破骨細胞の細胞膜を通過し細胞内の機能を阻害する⁹⁾。最近、リベロマイシンAという新規低分子化合物が同じメカニズムで*in vivo*および

*in vitro*で破骨細胞による骨吸収を抑制することが報告された¹⁰⁾。これも3つのカルボキシル基を持つため、酸を分泌した破骨細胞に特異的に作用する。このように、酸を分泌するという破骨細胞の特徴的な性質がこれらの薬剤に特異性を与えている。

(6) おわりに

古くから、免疫と骨代謝は密接に関連していると言われて来た。最近Choiらはこれを“Osteoimmunology”(骨免疫学)と名付け、骨と免疫を連結する新しい研究分野として位置づけている。今後、免疫と骨代謝の接点が分子レベルでより明らかになり、それがRAや骨粗鬆症などの疾患原因の解明に結びつくと期待される。

参考文献

- 1) Suda T, et al. *Endocr Rev* 1999;20(3):345-57.
- 2) Kaneda T, et al. *J Immunol* 2000;165(8):4254-63.
- 3) Koga T, et al. *Nature* 2004;428(6984):758-63.
- 4) Miyamoto T, et al. *Blood* 2000;96(13):4335-43.
- 5) Wei S, et al. *J Clin Invest* 2005;115(2):282-90.
- 6) Azuma Y, et al. *J Biol Chem* 2000;275(7):4858-64.
- 7) Kim N, et al. *J Exp Med* 2005;202(5):589-95.
- 8) Kobayashi K, et al. *J Exp Med* 2000;191(2):275-86.
- 9) Takami M, et al. *Bones* 2003;32(4):341-9.
- 10) Woo JT, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(12):4729-34.

(文責 秋山雄次, 高見正道)