

特別講演

主催 ゲノム医学研究センター 病態生理部門

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

令和2年1月23日 於 日高キャンパス ゲノム棟6階 会議室

RANK-RANKL による骨代謝制御機構の解析と新たな骨粗鬆症治療薬の可能性

池淵 祐樹

(東京大学医学部附属病院 薬剤部)

我々の身体を支えている骨は、非常に硬く、一度作られると生涯そのまま維持されるようにも見える。しかし、骨は、活発に代謝されている組織の一つであり、加齢などにより骨代謝に異常が生じると、骨量が減少し骨粗鬆症を発症する。現在、高齢化が進む日本では、骨粗鬆症患者が増加の一途をたどっている。

今回の学術集会では、池淵祐樹先生（東京大学医学部附属病院 薬剤部）に、講師をご担当いただいた。池淵先生は、新進気鋭の若手研究者で、最近、骨代謝を制御する新たなシグナル伝達系を発見されている（Ikebuchi et al, Nature, 2018）。本講演では、骨代謝研究のレビューから、現在進められている新たな骨粗鬆症治療薬の開発について、ご講演いただいた。

1) 骨代謝研究と着想の経緯

骨組織は、単球・マクロファージ系細胞に由来する破骨細胞によって「吸収」され、間葉系幹細胞から分化した骨芽細胞によって「形成」される。正常な骨では、骨を吸収した分だけ形成する「カップリング現象」によって骨量が一定に保たれる。よって、骨髄中では、多様なカップリング因子によって、骨吸収と骨形成のバランスが制御されていると考えられているが、未だ不明な点が残されている。

従来から、骨芽細胞が発現するRANKL（Receptor Activator of NF- κ B Ligand）は、受容体のRANKを発現する破骨細胞前駆細胞の分化や機能を制御する分子だと考えられてきた。しかし、近年、細胞種特異的なRANKLノックアウトマウスの解析から、生体内で破骨細胞にRANKLを供給しているのは、骨表面に存在する骨芽細胞ではなく、骨基質に埋まっている骨細胞であることが明らかとなった。そこで、池淵先生らは、骨芽細胞に発現するRANKLの生

理的な役割を解明するために、解析を進められた。

2) RANKL 逆シグナルの解析と新たな骨粗鬆症治療薬

池淵先生らは、RANKLが細胞内へ逆シグナルを伝達するTNFスーパーファミリーの分子であることに着目し、RANKLが受容分子として、骨形成に関与しているという仮説を立てられた。そこで、破骨細胞の分泌物を詳細に解析した結果、RANKを含む膜小胞（mOC-SEVs）が分泌されていることを見出された。さらに、骨芽細胞にmOC-SEVsを添加すると、P13K-Akt-mTORC1シグナルを介して、Runx2を活性化し骨芽細胞分化を亢進することを明らかにされた。また、in vivoの骨再生モデルに対してもmOC-SEVsは、骨形成を亢進することも示された。

次に、RANKLに結合する抗体をファージディスプレイ法でスクリーニングし、抗体工学によって、RANKL逆シグナルを活性化できる改変抗体を開発された。マウスの骨粗鬆症モデルに改変抗体を投与すると、骨吸収の抑制に加えて、骨形成の低下を抑制する活性が認められることを示された。現在、臨床で使用されている骨粗鬆症治療薬の多くは、骨吸収抑制に伴い、骨形成も抑制されるため、池淵先生らが開発された、改変抗体は、新たな骨粗鬆症治療薬となる可能性がある。

池淵先生は、基礎研究にとどまらず、創薬を目指した研究に取り組まれている姿が大変印象的であった。現在、病態生理部門では、筋組織に異所性の骨が形成される進行性骨化性異形成症（FOP）の治療研究に取り組んでおり、産学官で連携し、FOPの責任分子に対する中和抗体の開発を進めている。今回の学術集会で、創薬を目指した基礎研究の重要性を改めて認識することができた。

(文責 塚本 翔、倉谷麻衣)