



先端医療開発研究クラスター Advanced Medical Development Research Cluster

講座名 骨免疫学講座 英文講座名 Department of Osteoimmunology

演題名: 骨免疫学講座の紹介

演者名: 宮島倫生

・スタッフ名: 宮島倫生 (特任准教授)

・協力講座名: 免疫学講座 (高柳広教授)

・講座運営の透明性を高めると考えられる事項:
年に4回のニュースレターの発行、
年に1回(2日に分けて開催)の成果報告会

・産学連携を推進していることが分かる内容:
成果の特許出願により産学連携を推進している。

WO2024-029625, ETS1阻害剤を有効成分とする医薬及びそのスクリーニング方法、高柳広, 小松紀子, 塚崎雅之, YanMinglu

出願中: 関節リウマチ治療薬、がんの進展予防薬

・寄附者名および
講座の設置期間

・研究業績

原著論文

Nakamura K, Tsukasaki M*, Suematsu T, Yan M, Ando Y, Huynh NC, Hashimoto K, Gou G, Muro R, Itabashi A, Iguchi T, Okamoto K, Nakamura T, Nakano K, Okamura T, Ueno T, Ito K, Ishimaru N, Hoshi K, Takayanagi H. (*Corresponding author) The peristome provides a stromal defence against cancer invasion into the bone. *Nature*. 634, 474-481 (2024) Huynh NC*, Ling R*, Komagamine M*, Shi T, Tsukasaki M, Matsuda K, Okamoto K, Asano T, Muro R, Pluemsakunthai W, Kollias G, Kaneko Y, Takeuchi T, Tanaka S, Komatsu NB, Takayanagi H. (*equal contribution)(Corresponding author) Oncostatin M-Driven macrophage-fibroblast circuits as a drug target in autoimmune arthritis. *Inflammation and Regeneration*. 44:36(2024). Ando Y, Tsukasaki M*, Huynh NC, Zang S, Yan M, Muro R, Nakamura K, Komagamine M, Komatsu N, Okamoto K, Nakano K, Okamura T, Yamaguchi A, Ishihara K, Takayanagi H. (*Corresponding authors) The neutrophil-osteogenic cell axis promotes bone destruction in periodontitis. *Int J Oral Sci*. 16:18(2024) Komagamine M, Komatsu N, Ling R, Okamoto K, Tianshu S, Matsuda K, Takeuchi T, Kaneko Y, and Takayanagi H. Identification of JAK inhibitors on the three forms of bone damage in autoimmune arthritis: joint erosion, periarthral osteopenia, and systemic bone loss. *Inflammation and Regeneration*. 43:44(2023) Yan M, Tsukasaki M, Muro R, Ando Y, Nakamura K, Komatsu N, Nitta T, Okamura T, Okamoto K, Takayanagi H. Identification of an intronic enhancer regulating RANKL expression in osteocytic cells. *Bone Res*. 11:43(2023) Yan M, Komatsu N, Muro R, Huynh NC, Tomofuji Y, Okada Y, Suzuki H, Takaba H, Kitazawa S, Pluemsakunthai W, Nitta T, Okamoto K, Asano T, Muro R, Huynh NC, Tanaka S, Okamoto K, Tsukasaki M, Takayanagi H. ETS1 governs pathological tissue-remodelling programs in disease-associated fibroblasts. *Nat Immunol*. 9:1330-1341 (2022) Tsukasaki M, Komatsu N, Negishi-Koga T, Huynh NC, Muro R, Ando Y, Terashima A, Pluemsakunthai W, Nitta T, Nakamura T, Nakashima T, Ohba S, Akiyama H, Okamoto K, Baron R, Takayanagi H. Plasma cells promote osteoclastogenesis and periarthral bone loss in autoimmune arthritis. *J Clin Invest*. 131:e143060 (2021) Tsukasaki M, Huynh NC, Okamoto K, Muro R, Terashima A, Kurikawa Y, Komatsu N, Pluemsakunthai W, Nitta T, Abe T, Kiyonari H, Okamura T, Sakai M, Matsukawa T, Matsumoto M, Kobayashi Y, Penninger JM, Takayanagi H. Stepwise cell fate decision pathways during osteoclastogenesis at single-cell resolution. *Nat Metab*. 2:1382-1390(2020) Tsukasaki M, Asano T, Muro R, Huynh N C-N, Komatsu N, Okamoto K, Nakano K, Okamura T, Nitta T, Takayanagi H. OPG Regulation Matters Where It Happened. *Cell Rep*. 32:108124 (2020) Asano T, Okamoto K*, Nakai Y, Tsutsumi M, Muro R, Suematsu A, Hashimoto K, Okamura T, Ehata S, Nitta T, Takayanagi H. (*Corresponding authors) Soluble RANKL is physiologically dispensable but accelerates tumour metastasis to bone. *Nat Metab*. 1:869-875 (2019) Hayashi M, Nakashima T, Yoshimura N, Okamoto K, Tanaka S, Takayanagi H. Autoregulation of Osteocyte Sema3A Orchestrates Estrogen Action and Counteracts Bone Aging. *Cell Metab*. 29(3):627-637 (2019). Nakai Y, Okamoto K*, Terashima A, Ehata S, Nishida J, Imamura T, Ono T, Takayanagi H. (*Corresponding authors) Efficacy of an orally active small-molecule inhibitor of RANKL in bone metastasis. *Bone Res*. 7:1 (2019) Inoue M, Okamoto K, Terashima A, Nitta T, Muro R, Negishi-Koga T, Kitamura T, Nakashima T, Takayanagi H.

Arginine methylation controls the strength of γ -family cytokine signaling in T cell maintenance. *Nat Immunol*. 19(11):1265-1276 (2018) Tsukasaki M, Komatsu N, Nagashima K, Nitta T, Pluemsakunthai W, Shukunami C, Iwakura Y, Nakashima T, Okamoto K, Takayanagi H. Host defense against oral microbials by bone-damaging T cells. *Nat Commun*. 9:701(2018) Tsukasaki M, Hamada K, Okamoto K, Nagashima K, Terashima A, Komatsu N, Win S, Okamura T, Nitta T, Yasuda H, Penninger JM, Takayanagi H. LoxL1 Loss to Substitutin for RANKL in Osteoclastogenesis. *J Bone Miner Res*. 32(3):434-439 (2017) Terashima A, Okamoto K, Nakashima T, Akira S, Iitaka K, Takayanagi H. Sepsis-induced Osteoblast Ablation Causes Immunodeficiency. *Immunity*. 44(6):1434-43 (2016)

英文書籍

Okamoto K*, Takayanagi H. (*Corresponding author) Effect of T cells on bone. *Bone*. (2023) Okamoto K. Role of RANKL in cancer development and metastasis. *Bone Miner Metab*. 39:71-81 (2021) Terashima A, Takayanagi H. The role of bone cells in immune regulation during the course of infection. *Semin Immunopathol*. 41: 619-626 (2019) Okamoto K, Takayanagi H. Osteoimmunology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 9(1, 2018) Okamoto K, Takayanagi H. Osteoimmunology. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease, Second Edition*, 261-282, 2017 (ACADEMIC PRESS/ ELSEVIER) Okamoto K, Nakashima T, Shinohara M, Negishi-Koga T, Komatsu N, Terashima A, Sawo S, Nitta T, Takayanagi H. Osteoimmunology: The Conceptual Framework Unifying the Immune and Skeletal Systems. *Physiol Rev*. 97(4):1295-1349. (2017)

日本語書籍

岡本一男 学会レポート第31回 日本医学食会誌(2023東京)
臨床免疫 第53巻(2023)岡本一男 免疫学オステオネットワーク
生体の科学, Vol.74 No.6 (2023)岡本一男, 高柳広 「骨免疫学の20年〜骨と免疫の接点から骨免疫系の確立へ〜」
感染症 免疫 Vol.50 No.2 Autumn 2020 p22-32, 2020岡本一男 「骨と免疫、がんにおける可溶性RANKL」
臨床リウマチ 31(4):336-342 (2019)岡本一男, 高柳広 「炎症疾患における骨の障害と修復機構」
臨床OIC Clinics 免疫学 第18巻(2019)岡本一男, 高柳広 「多発性骨髄腫におけるRANKLと骨の相互作用」
医学のあゆみ 特集 自発免疫の最新情報 256(13):1142-1148 (2018)岡本一男 「IL-17産生性T細胞による骨の制御」
日本臨床免疫学会誌 40巻5号 p361-366, 2017年春号「骨リモデリング制御と免疫」
CLINICAL CALCULUM 27: 1759-1766, 2017年春号「骨と免疫と免疫不全」
臨床免疫 免疫学 第48巻(2017)岡本一男, 高柳広 「骨リモデリングと免疫不全」
医学のあゆみ, 1089-1094, 2017年春号「骨と免疫」 Overview その研究の新たな潮流
THE BONE 特集「骨免疫学の進歩が変える骨関節疾患アプローチ」Vol.31 No.2/2017年6月号春号「骨と免疫」
骨・関節ネットワークオステオネットワーク社「骨免疫学」Vol.31 No.2/2017年6月号春号「骨と免疫」
骨・関節ネットワークオステオネットワーク社「骨免疫学」Vol.31 No.2/2017年6月号春号「骨と免疫」
皮膚科 2016年11月号(株)学研社 和文出版(2016)岡本一男, Matteo M. Guentert, 高柳広 「多発性骨髄腫におけるRANKLと骨の相互作用」
骨リモデリングと免疫学 第18巻(2019)岡本一男, 高柳広 「多発性骨髄腫におけるRANKLと骨の相互作用」
骨リモデリングと免疫学 第18巻(2019)岡本一男, 高柳広 「多発性骨髄腫におけるRANKLと骨の相互作用」
臨床免疫・アレルギー科 特集「骨免疫学の進歩が変える骨関節疾患アプローチ」Vol.31 No.2/2017年6月号春号「骨と免疫」
骨・関節ネットワークオステオネットワーク社「骨免疫学」Vol.31 No.2/2017年6月号春号「骨と免疫」

第IV期 2025年11月〜2028年10月
医療法人社団貴陽会
株式会社日本科学
株式会社竹中工務店
株式会社ノビア
株式会社ミキハウス
株式会社ヤクルト
財団法人 天然物医科学研究財団
三井不動産株式会社
JCRファーマ株式会社

これまで(第I期-III期)の研究内容(一部抜粋)

1. 破骨細胞分化とRANKLシグナル

骨の恒常性は、骨の古い組織が分解されて新しい組織に置き換えられること(骨リモデリング)により維持され、それは骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収とのバランスによって制御されています。このバランスの破綻は、関節リウマチ、閉経後骨粗鬆症、がん骨転移などの骨量減少性疾患や大理石骨病などを引き起こす原因となります。破骨細胞は単球/マクロファージ系前駆細胞由来の多核巨細胞で、酸やタンパク質分解酵素を分泌して、骨の無機質と有機質を分解します。その分化には、破骨細胞前駆細胞が骨芽細胞や骨細胞などの間葉系の支持細胞と接触し、RANKLと呼ばれるサイトカインからのシグナルを受け取るということが分かっています。そのため、破骨細胞が関わる様々な骨関節疾患に対する新規治療法の開発に繋がる重要な課題として破骨細胞分化におけるRANKLシグナルを解明してきました(Tsukasaki et al, J Bone Miner Res, 2016)。

2. T細胞による骨代謝制御

関節リウマチでは、自己反応性T細胞の活性化により、滑膜の局所炎症が誘導されます。その結果、滑膜線維芽細胞におけるRANKL発現が亢進し、そのため破骨細胞の異常な活性化により骨破壊が生じることが明らかになっています。このように関節リウマチはT細胞異常が骨代謝に影響及ぼす典型的な例であり、その病態研究は骨免疫学の発展の大きく貢献してきました。我々は他にも、歯周病におけるT細胞を介した歯槽骨破壊機構(Tsukasaki et al, Nat Commun, 2018)や、骨損傷後の γ δT細胞による骨再生誘導(Ono et al, Nat Commun, 2016)など、様々な生理的・病理学的状況下において免疫細胞による骨代謝制御機構を明らかにしてきました。骨関節疾患や免疫疾患、造血疾患など、免疫系と骨の双方が絡む病態を理解するには、両者の複雑な相互関係を紐解くことが必要不可欠といえます。

3. がん骨転移・腫瘍微小環境の病態機構

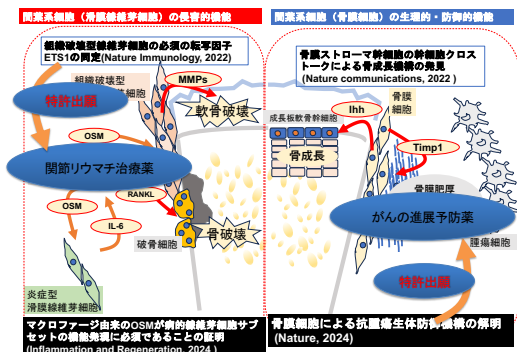
がんの遠隔臓器への転移はがん患者の最大の死因であり、中でも骨は、肺、肝臓、脳に並ぶ代表的ながんの転移標的臓器の一つです。骨転移は骨痛、病的骨折、脊髄圧迫による麻痺などQOL低下に直結する症状を起こし、また骨転移後の期待寿命は低く予後不良をもたらします。しかしながら未だ骨転移の根治療法は存在しません。現在、がん骨転移を予防し治療する画期的医療の開発を目指し研究に取り組んでいます。我々は骨組織由来の可溶性RANKLは、がん細胞に直接作用することで、骨への定着性を促し骨転移を誘導することを発見しました(Asano et al, Nat Metab, 2019; Okamoto, J Bone Miner Metab, 2021)。さらに近年、がん関連連線維芽細胞に発現するETS1が原発免疫系の増悪因子であること(Yan et al, Nat Immunol, 2022)や、骨への組織浸潤にTimp1を発現している骨膜ストローマ細胞が防御機構として働くこと(Nakamura et al, Nature, 2024)を見出し、がんの骨転移や進展に対する新たな医療技術の創出に繋がることが期待されます。

4. 関節リウマチの治療原理

自己免疫性関節炎では、免疫細胞による炎症だけでなく、関節局所のストローマ細胞が炎症の維持や骨破壊に重要な役割を果たすことが明らかになってきています。しかし、関節炎病態における免疫細胞と滑膜線維芽細胞の相互作用は十分に理解されていませんでした。我々は、JAK阻害剤が生体レベルで、どの細胞の、どのシグナルを標的として治療効果を発揮するかを検証し、関節炎マウスでJAK阻害剤投与により炎症を線維芽細胞間の相互作用の網羅解析の結果、マクロファージ-線維芽細胞の相互作用が一番影響を与えることがわかりました。

さらに詳しく解析したところ線維芽細胞におけるOSMシグナル関連遺伝子の発現低下を認めたため、JAK阻害剤は滑膜線維芽細胞におけるOSMシグナル伝達を抑制とすることがわかりました(Huynh et al, Inflammation and Regeneration, 2024)。

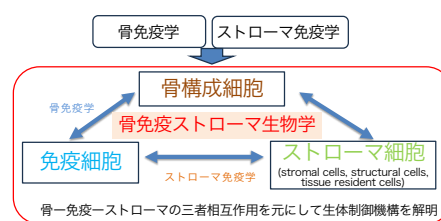
成果の特許出願による産学連携推進



これから(第IV期)の研究方向性

骨免疫学研究の深化と発展: 骨免疫ストローマ生物学と精神神経-運動器免疫学

骨や免疫の細胞に加えて、ストローマ細胞を含めた局所環境において生じる病態メカニズムを包括的かつ高解像度に解析する「骨免疫ストローマ生物学」の確立が重要。一方で、近年免疫系は骨だけでなく、中枢神経-末梢神経-筋肉-腱-軟骨という運動器の全てとの連関が議論されており、骨免疫学は「精神神経-運動器免疫学」と言えるような新たな方向性に展開しつつある。第IV期では、これらの方向性を軸として研究を戦略的に推進する。



骨免疫ストローマ生物学

精神神経-運動器免疫学