

II. 骨代謝制御因子と骨免疫学

2. RANKLの骨芽細胞内逆シグナルおよびそれを標的にした創薬の可能性

Possibility of RANKL reverse signaling as a therapeutic target

本間 雅・池淵 祐樹・鈴木 洋史

Masashi Honma(講師), Yuki Ikebuchi(助教), Hiroshi Suzuki(教授) / 東京大学医学部附属病院薬剤部

key words

骨芽細胞
RANKL
逆シグナル
細胞内局在制御
細胞分化促進

一般に細胞膜貫通型のリガンド分子として知られるRANKLは、レセプターであるRANKと結合してRANK下流経路を活性化する正方向のシグナルに加え、RANKLを発現する細胞の側に細胞内逆シグナルを発生する、双方向のシグナル分子である。RANKL逆シグナルの活性化は、RANKL分子の架橋・集積がトリガーとなり、骨代謝回転を上昇させる作用を有すると推測されており、新規治療標的となり得るか検証の進展が待たれる。

はじめに

RANKL (Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand)は、TNF (Tumor necrosis factor)スーパーファミリーに属する細胞膜貫通型のリガンド分子として知られ、骨芽細胞や骨細胞、また活性化したT細胞などに発現している¹⁾²⁾。RANKLは破骨前駆細胞などに発現するレセプターであるRANKに結合し、その下流シグナル経路を活性化、成熟破骨細胞の形成を誘導することで、生理的な骨代謝回転を制御する中心的な役割を果たしている³⁾。破骨細胞による骨吸収の過剰な活性化は、閉経後骨粗鬆症やリウマチ性関節炎など、種々の骨破壊疾患における骨量低下の原因となっているた

め³⁾、RANKLとRANKの結合を阻害してRANK下流シグナルの活性化を抑制すれば、成熟破骨細胞の形成が抑制され、ひいては骨破壊も抑制されると想定される。このような治療コンセプトは、RANKL中和抗体であるデノスマブの開発によって、臨床においても明確に実証された⁴⁾。これは、RANKLからRANKへと向かう正方向のシグナルを治療標的としたケースであるが、一方、RANKLも含めてTNFスーパーファミリーに属する細胞膜貫通型リガンド分子に関しては、対応するレセプターと結合した際には、正方向のシグナルを入力するだけではなく、同時に自身の発現する細胞内にも逆方向のシグナルを発生させる、すなわち双方向のシグナル分子であるケースが複

数指摘されている⁵⁾⁷⁾。特に、TNFスーパーファミリーのメンバー6にあたるFasL (Fas ligand)に関しては、逆シグナルに関する研究が比較的進んでおり、たとえばFasLを発現するT細胞において、T細胞受容体を介したシグナルとFasLを介した逆シグナルの共刺激を受容することで、抗原依存的なT細胞の細胞増殖が刺激されることなどが報告されている⁸⁾。また、逆シグナルの細胞内伝達機構についても解析が進んでおり、FasLの細胞内ドメインに存在するプロリン・リッチ・モチーフが細胞内のシグナル伝達分子と相互作用して、下流経路の活性化に繋がることも見い出されている⁹⁾。このような逆シグナルはRANKLに関しても存在すると考えられるが、逆シグナル入力