

## I. 免疫細胞と骨代謝

## 1. Overview —その研究の新たな潮流—

Overview — a new trend in the research field —

岡本 一男・高柳 広

Kazuo Okamoto(特任准教授)／東京大学大学院医学系研究科骨免疫学寄付講座,

Hirosbi Takayanagi(教授)／東京大学大学院医学系研究科免疫学

骨は運動器としてだけでなく、造血幹細胞や免疫前駆細胞の維持・分化増殖の場となる一次リンパ組織としての役目も果たす。さらに骨と免疫系はサイトカインなどの多くの制御分子を共有しており、こうした両者の関係性にフォーカスした融合領域として骨免疫学は発展してきた。特にRANKLの同定、Th17細胞の発見といった、骨代謝学および免疫学の基礎研究分野におけるブレークスルーというべき成果は骨免疫学の大きな推進力となった。近年の関節リウマチ治療の進歩とともに骨免疫学は臨床的にも重要性を増し、いまやさまざまな運動器疾患を理解する上で不可欠な視点となっている。

## key words

関節リウマチ  
破骨細胞  
骨芽細胞  
RANKL  
Th17細胞

## はじめに

骨は身体の支柱を構成し身体運動を可能にする運動器の一部として働く。一方で、カルシウムやリンなどのミネラル代謝の恒常性と密接にかかわり、また骨髄は造血幹細胞の維持や血球系細胞の分化増殖の場となる一次リンパ組織としても機能する。骨代謝に関して内分泌系による制御の理解が進むなか、以前は免疫学的見地から骨を研究する例が少なかった。しかし、関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)における炎症性骨破壊の研究が契機となり、骨と免疫系の関係がクローズアップされ、両者の融合領域である「骨免疫学(osteimmunology)」が認知され大きく発展してきた<sup>1)</sup>。免疫細胞は血管

やリンパ管を通して身体を循環し末梢組織に至る。種々の炎症疾患で認められるように、免疫細胞がさまざまな臓器に影響を及ぼすことを鑑みると、免疫系とかかわりをもつ臓器は必ずしも骨だけには限らない。しかし骨は免疫組織の一つであり、炎症反応で起こる単なる免疫細胞から攻撃、すなわち「免疫細胞→骨」という関係だけでなく、「免疫細胞⇄骨」という互いに作用し合う関係を築いている。それがゆえに、一方に障害が起きると、もう一方にも波及することとなる。近年、RA治療においてTNF、IL-6を対象にしたサイトカイン療法、さらにはCTLA4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4)阻害といったT細胞を標的とした生物学的製剤が生まれ、いまや関節破壊制

御が可能な時代となった。骨免疫研究から生み出された数々の知見はこうした医療開発にも還元され、臨床的にも骨免疫学の重要性が増しつつある。RAに限らず、免疫と骨の双方が絡む病態を理解するには、骨と免疫の相互関係を包括して捉えることが重要であろう。本稿ではこれまでの骨免疫学発展の経緯を振り返りつつ、RAの病態研究をはじめとする骨と免疫細胞の相互関係、骨髄における造血・免疫細胞制御に関して、最新の知見を含めて概説する。

骨と免疫系を結ぶ  
サイトカイン・RANKL

骨組織の恒常性は、破骨細胞、骨芽