

I. 免疫細胞と骨代謝

2. 免疫細胞による骨代謝制御：
T細胞の新たな役割

Immune cells regulate bone metabolism : a new role played by T lymphocytes

寺内 公一

Masakazu Terauchi(教授) / 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科女性健康医学講座

閉経後骨粗鬆症発症機序への免疫系の関与については、これまでに多くの研究結果が蓄積されてきた。なかでもT細胞から産生される炎症性サイトカインの役割を重視する「T細胞仮説」は、その後さらに周辺領域へと発展している。本稿では、過去10年間に展開された副甲状腺ホルモンによる骨代謝制御—持続的投与による骨異化作用と間歇的投与による骨同化作用—へのT細胞の寄与に関する研究の進歩について、概説する。

はじめに

閉経後骨粗鬆症の発症機序，すなわちエストロゲン (E) 欠乏から骨吸収の亢進に至る仕組みを明らかにすべく，無数の研究が積み重ねられてきた。これらの研究によって得られた多くの仮説のいずれかが排他的に正しいと考えることは難しく，現時点では閉経後骨粗鬆症を「多経路疾患」として捉えるのが妥当と思われるが，それらの経路のうち有力なものの一つが「免疫系」である。閉経後のE低下によって産生が亢進したIL-1, IL-6, TNF α などの炎症性サイトカインが骨吸収の亢進に関与するという理論であるが，E欠乏によって起こるIL-7発現の亢進，TGF β 発現の抑制，IFN γ 発現の亢進，

活性酸素産生の亢進などがT細胞のTNF α 産生を刺激し，それが骨芽細胞の発現するM-CSFやRANKLと強調して破骨細胞分化を促進するというPacifciらの「T細胞仮説」はその中核を成している¹⁾。

この研究はその後さらに周辺領域へと発展しており，最近では副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) による骨代謝制御—持続的PTH (continuous PTH : cPTH) 投与による骨異化作用と間歇的PTH (intermittent PTH : iPTH) 投与による骨同化作用にもT細胞が大きく寄与することが明らかにされている。本稿では過去10年間におけるこの分野の進歩について概説する。

key words

副甲状腺ホルモン
PTH
TNF α
Th17
IL-17
Wnt10b
スクレロステイン

cPTH投与による
骨異化作用へのT細胞の関与

PTHは主として骨芽細胞に作用してRANKL/OPG比を上昇させ，破骨細胞形成を促進することが知られている。Pacifciらのグループは，マウスへのcPTH投与によってモデル化される原発性副甲状腺機能亢進症におけるT細胞関与の可能性について，2008年に初めての報告を行った²⁾。それによれば，マイクロポンプによって2週間にわたりPTH (1-34)の持続的皮下投与 (80 μ g/kg/day) を受けた野生型マウスでは皮質骨が菲薄するが，T細胞を欠損したヌードマウスではこの現象がみられない。ヌードマウスに野生型のT細胞を移植してcPTH投与すると再び皮