

第 160 回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2007 年 11 月 5 日(月) 16 時 00 分~17 時 30 分

場 所：実習館 2 階総合歯科医学研究所セミナールーム

演 者：北浦 英樹 氏

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科歯科矯正学分野・助教)

タイトル：破骨細胞形成関連細胞の TNF- α による破骨細胞形成時のかかわりあ
いについての *in vivo* での検討

破骨細胞分化の必須誘導因子として骨芽細胞が発現する Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand (RANKL)が発見され、破骨細胞の分化・活性化機構の解明が進歩した。また、近年、同じように炎症性のサイトカインである Tumor necrosis factor- α (TNF- α)でも破骨細胞が誘導されることがわかってきた。リウマチ性関節炎や感染症などによる病的骨吸収を伴う疾患の患部では、TNF- α の発現が認められ破骨細胞形成に働いているものだと考えられている。それらのことより TNF- α での破骨細胞形成のメカニズムの解明することは、重要な課題となっている。破骨細胞形成は、破骨細胞前駆細胞である骨髄マクロファージ、RANKLを発現する間質系細胞およびT細胞が関与していると報告されている。我々は、これらのどの細胞が、*in vivo*で TNF- α による破骨細胞形成に重要な働きをしているのか検討する事にした。この目的のために、Wild type (WT)および TNF receptors 1, 2 欠損(TNFR $^{-/-}$)マウスの骨髄細胞を致死量の irradiation を行い骨髄細胞を取り除いたそれぞれのマウスに骨髄移植を行い、マクロファージはTNFRを持っているが間質系細胞はTNFRを持っていない(WT>TNFR $^{-/-}$)、逆にマクロファージはTNFRを持っていないが間質系細胞はTNFRを持っている(TNFR $^{-/-}$ >WT)キメラマウスを作製した。その際、T細胞は抗 CD4 抗体および抗 CD8 抗体によって取り除いた。コントロールとして WT から WT (WT>WT)および TNFR $^{-/-}$ から TNFR $^{-/-}$ (TNFR $^{-/-}$ > TNFR $^{-/-}$)に骨髄移植した。これらキメラマウスに TNF- α を投与して破骨細胞形成をみたところ WT>TNFR $^{-/-}$ より TNFR $^{-/-}$ >WT に破骨細胞形成が多く認められた。また、これらのキメラマウスに実験的炎症性関節炎をおこし破骨細胞形成をみたところ、同様の結果が得られた。これらのことから、*in vivo*で TNF- α による破骨細胞形成では、間質系細胞がより重要な働きをしていることがわかった。さらに TNF- α の投与により、TNFR $^{-/-}$ >WT および WT>WT で骨髄マクロファージの増加がみられた。これは、炎症時に TNF- α によって間質系細胞から M-CSF の発現が増加し、骨髄マクロファージが誘導されたことによることがわかった。次に T細胞の *in vivo*での TNF- α による破骨細胞形成への関与を検討するために、WT から抗 CD4 抗体および抗 CD8 抗体によって T細胞をのぞいたマウスとのぞいてないマウスに TNF- α を投与して破骨細胞形成をみたところ、T細胞をのぞいたマウスでは破骨細胞形成が減少した。一方、TNFR $^{-/-}$ に WT の T細胞を移入したマウスに TNF- α を投与したところ破骨細胞形成は認められなかった。これらのことから、TNF- α は T細胞に直接作用して破骨細胞誘導しているのではなく、他の細胞に作用して間接的に破骨細胞形成に関与していることが示唆された。本セミナーでは、TNF- α による破骨細胞形成に関してのこれまでの研究を紹介したいと思う。