

第 345 回松本歯科大学大学院セミナー

日 時: 2016 年 5 月 25 日(水) 17 時 30 分～19 時 00 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: 保田 尚孝 氏(オリエンタル酵母工業長浜生物科学研究所・所長)

タイトル: 破骨細胞分化因子 RANKL の発見

-研究用試薬・動物モデルへの応用と抗体医薬の臨床応用まで-

破骨細胞形成抑制因子 OPG、破骨細胞分化因子 RANKL 及びその受容体 RANK の発見から今日まで、破骨細胞分化や骨破壊のメカニズム解明が飛躍的に進んだ。特に最近では完全ヒト RANKL 中和抗体(denosumab)が開発され、骨粗鬆症治療薬や癌骨転移による骨病変の治療薬として日欧米はじめ多くの国で臨床応用されている。これまでの研究では denosumab や OPG による RANKL 活性の抑制により、*in vivo* において破骨細胞の形成や活性を強力に抑制できることが分かっている。

これまで演者が関わった OPG/RANKL/RANK の発見を振り返り、研究用試薬 sRANKL や抗マウス RANKL 中和抗体(OYC1)によるマウスを用いた薬理解析を紹介する。閉経後骨粗鬆症モデルである卵巣摘出ラットを用いて、これまで数ヶ月単位で行っていた薬理試験が、1～2日で作製できる GST-RANKL 投与骨量減少症モデルマウスを用いることにより、3 日から 2-3 週間で実施可能となった(Shinohara *et al.* Cell 2008, Tomimori *et al.* JBMR 2009)。既に大手製薬会社にも採用されているが、RANKL 投与マウスは今後の骨量減少症モデルのスタンダードになることを期待している。

一方、抗マウス RANKL 中和抗体(OYC1)の単回投与により、正常マウスにおいて4日で顕著な骨量増加を認めた。持続的な骨量増加と破骨細胞活性の低下は4週間後も観察され、抗体投与により RANKL の機能をほぼ完全に抑制できた(Furuya *et al.* JBC 2011)。

最近、演者らは RANKL 結合性アンタゴニストとして知られていたペプチドに新規骨形成促進があることを見出した(Furuya *et al.* JBC 2013)。このペプチドは、*in vitro* では破骨細胞分化抑制と骨芽細胞分化・石灰化促進の活性を有するが、*in vivo* では主に骨形成促進作用を示し、骨折治癒を促進させることも明らかとなった。骨芽細胞上の RANKL に結合して逆シグナルを入れている可能性があり、作用機序の解明は骨形成促進薬創生に道を開くと信じている。