

第 353 回松本歯科大学大学院セミナー

日 時: 2016 年 10 月 6 日(木) 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: 小野 岳人 氏(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
分子情報伝達学・助教)

タイトル: 免疫系による骨形成制御

骨は、運動や造血など様々な機能を生涯にわたり発揮する。そのために、生体内では古くなったり損傷を受けた骨は吸収され、それに代わる新しい骨が形成されている(骨リモデリング)。骨吸収と骨形成のバランスは、筋骨格系だけでなく、他の様々な生体システムによる制御を受けている。

免疫系は、生体防御に必須だけでなく、組織の維持や修復、破壊にも関わる。感染や自己免疫応答により炎症が惹起されると、骨は免疫細胞やサイトカインにさらされる。その結果、骨リモデリングのバランスは破綻し、異常な骨吸収(歯周炎、関節リウマチなど)や骨形成(脊椎関節症など)が起こる。これまでに、関節リウマチ研究などを通じて免疫系による骨吸収制御の理解が進んだ一方、免疫系による骨形成制御については不明な点が多く残されていた。

骨折治癒は免疫系による骨形成制御が知られている生命現象の一つである。骨損傷に伴う炎症反応はその後の修復過程を誘導するといわれており、いくつかの免疫細胞やサイトカインが骨折治癒を促進することが示唆されている。しかしながら、免疫系による骨折治癒促進の詳細なメカニズムは不明であった。

我々は、骨折部位に形成される血腫中に T 細胞が浸潤すること、リンパ球を欠損するマウスで骨折治癒が促進または抑制されるという相反する報告があることから、T 細胞には骨折治癒を促進または抑制する複数のサブセットがあると考えた。骨折モデルマウスにおける T 細胞性サイトカインの発現解析により、損傷に伴う IL-17A 遺伝子の発現上昇を認めた。IL-17A 欠損マウスでは、修復部位における骨形成が低下した結果、骨折治癒が遅延していた。一方、骨吸収には影響は認められなかった。損傷組織に集積する間葉系細胞には IL-17A 受容体を発現する集団が存在し、その多くは間葉系幹細胞を高い割合で含むとされる PαS 細胞であった。IL-17A は骨折部位の間葉系細胞の増殖と骨芽細胞分化を促進した。

レポーターマウスを用いた解析により、骨折治癒過程における IL-17A の主たる産生源は $\gamma\delta$ T 細胞であることが示された。 $\gamma\delta$ T 細胞は損傷に伴い細胞数が増加し、IL-17A 産生細胞の割合も増加した。 $\gamma\delta$ T 細胞の中では TCR γ 鎖として V γ 6 鎖を発現するものが特に IL-17A を産生していた。 $\gamma\delta$ T 細胞を欠損するマウスにおいては IL-17A 産生が低下し骨折治癒が遅延していた。以上より、骨折治癒過程では $\gamma\delta$ T 細胞が局所で IL-17A を産生し、骨形成を亢進させることで治癒を促進することが明らかになった。

骨折治癒と関節リウマチでは、ともに活性化 T 細胞が IL-17A を産生し骨代謝を制御するにもかかわらずアウトプットが正反対であることは興味深い。これは、IL-17A の標的細胞が両者で異なること、骨折治癒の後期には IL-17A が減少しており破骨細胞分化に関与しないことなどに起因すると考えられる。本研究は、これまで注目されなかった免疫系による骨形成促進作用の一端を明らかにしたものであり、免疫系による骨代謝制御研究のさらなる発展の礎となることが期待される。