

Murakami K, Kobayashi Y, Uehara S, Suzuki T, Koide M, Yamashita T, Nakamura M, Takahashi N, Kato H, Udagawa N, Nakamura Y: A Jak1/2 inhibitor, baricitinib, inhibits osteoclastogenesis by suppressing RANKL expression in osteoblasts in vitro.

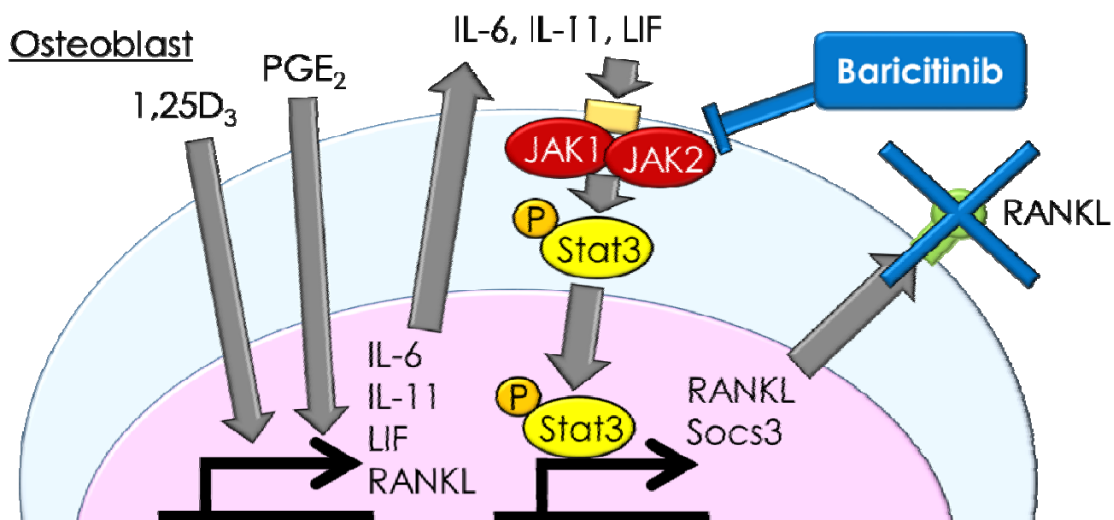
PLOS ONE 12: e0181126, 2017

JAK1/2 阻害薬バリシチニブは、骨芽細胞の RANKL 発現を抑制することで *in vitro* での破骨細胞形成を抑制する

Janus kinase (以下 JAK) は I 型および II 型サイトカイン受容体の細胞質領域に結合し、JAK-STAT 経路と称されるシグナル伝達を担う。哺乳類では JAK1、JAK2、JAK3、Tyrosine Kinase 2 (TYK2) の 4 種類が知られている。JAK1/2 阻害薬であるバリシチニブは、ヒトの関節リウマチやマウスの関節炎モデルの骨破壊を抑制することが報告されている。そこで我々は、骨破壊を担う破骨細胞の分化に対するバリシチニブの作用を *in vitro* で検討した。

マウス頭頂骨由来の骨芽細胞は、活性型ビタミン D₃ (1,25D₃) とプロスタグランジン E₂ (PGE₂) 存在下で骨髄細胞と共存培養することにより、破骨細胞の形成を誘導した。しかし、バリシチニブを添加することにより、破骨細胞の分化は阻害された。一方、M-CSF と RANKL で誘導する骨髄マクロファージから破骨細胞への分化をバリシチニブは阻害しなかった。つまり、バリシチニブは骨芽細胞に作用し、破骨細胞の分化を阻害することが示唆された。実際に、1,25D₃ と PGE₂ により誘導される骨芽細胞の RANKL 発現は、バリシチニブにより有意に抑制された。さらに、共存培養におけるバリシチニブの破骨細胞分化抑制作用は、組換え RANKL の添加により完全に回復した。最後に、1,25D₃ と PGE₂ により誘導される因子をサイトカインアレイで網羅的に調べたところ、JAK1 と JAK2 を介したシグナル伝達を行うインターロイキン-6 (IL-6)、IL-11 および白血病阻止因子 (LIF) の分泌が刺激されることを明らかにした。

これらの結果から、以下のことが示された(下図参照)。1,25D₃ と PGE₂ は骨芽細胞から IL-6、IL-11、LIF の分泌を促進し、これらがオートクラインすることで、JAK1/2 を介して RANKL の発現が増加する。バリシチニブは、骨芽細胞の JAK1/2 を抑制することで、RANKL の発現を抑制する。したがって、JAK1 と JAK2 は、骨粗鬆症や歯周病を含む炎症性骨疾患の新規治療標的と考えられる。



(松本歯科大学・村上康平)