



## 骨を壊す細胞(破骨細胞)を骨に寄り付けなくする、画期的な治療法の開発 (骨粗鬆症や関節リウマチ、がんの骨転移に対する新しい治療法開発の光)

石井 優

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 准教授

大阪大学免疫学フロンティア研究センターの石井優准教授らの研究グループは、画期的なイメージング技術を駆使した新しいアプローチにより、骨の破壊を抑える画期的な治療法を発見しました。

骨は硬くて安定した組織に見えますが、実際には、古い骨が壊されて新しい骨ができるサイクルが常に繰り返されています。この、古い骨を壊す細胞は、破骨細胞と呼ばれていますが、骨粗鬆症や関節リウマチなどの骨がボロボロになる病気や、がんが進行して骨に転移したりするときには、破骨細胞の働きが異常に強くなることが知られています。このため、これらの病気の治療薬として、骨の表面での破骨細胞の働きを抑える薬が、現在広く使用されています

しかしながら、破骨細胞がどのようにして壊すべき骨に到達するのかについては、これまで明らかではありませんでした。大阪大学免疫学フロンティア研究センターの石井准教授らは最近、特殊な顕微鏡を使って生きたままの骨の内部を観察することに成功し、これを用いて破骨細胞の動きが「スフィンゴシン1リン酸」と呼ばれる特殊な脂質によって制御されていることを明らかにしましたが、今回はこの研究をさらに発展させて「スフィンゴシン1リン酸」の作用を調節することにより、破骨細胞を骨に寄り付けなくすることによって骨の破壊を抑制する画期的な治療法の開発に成功しました。

スフィンゴシン1リン酸は血液中に豊富にあることが知られていましたが、今回石井准教授らは破骨細胞がスフィンゴシン1リン酸から司令を受けて、血液から骨へ移動したり、逆に戻って出ていく機構を解明しました。さらに石井准教授らは、この機構を調節することにより破骨細胞が血液から骨に近づくのを防ぐことにより、骨粗鬆症などでの骨の破壊を有意に抑えることに成功しました。これは、超高齢社会を迎えて今後一層の増加が予想される骨粗鬆症や、関節リウマチ・がんの骨破壊などの骨が壊れて困る病気に対しての、画期的な治療法の開発へとつながることが期待される重要な研究成果と考えます。この発見は、超高齢社会を迎え、本邦だけでも患者数が1000万人を超えられている骨粗鬆症に対して、また関節リウマチやがんの骨転移など、近年増加の一途をたどっている、骨がどんどん壊れていく病気に対しての、画期的な治療法の開発へとつながることが期待される重要な研究成果と考えます。

本研究成果は、2010年12月6日(アメリカ東部時間)に米国実験医学雑誌「ジャーナル・オブ・エクスペリメンタル・メディスン (The Journal of Experimental Medicine)」のオンライン版に掲載されました。

## ＜研究の背景＞

骨では常に新陳代謝が繰り返されており、骨を作る細胞(＝骨芽細胞)と骨を壊す細胞(＝破骨細胞)の働きのバランスが保たれています。正常な骨では、この「骨の破壊」と「骨の新生」が釣りあって均衡を保っていますが、加齢などによる骨粗鬆症ではこのバランスが崩れて、「骨の破壊」が進んでしまいます。また、関節リウマチや、がんが骨に転移したときなどは、この破骨細胞が、局所で異常に活性化することにより、その部分の骨を破壊してしまいます。このため、これら骨が壊れる病気の治療として、骨表面にいる破骨細胞の働きを抑えたり、破骨細胞を殺してしまったりする薬(ビスホスホネート製剤など)をよく用いています。

2005年に、日本は総人口の約30%が65歳以上、中でも75歳以上の後期高齢者が全体の約10%という世界でも屈指の長寿大国となりました。しかも今後高齢化は一層進行し、2050年には65歳以上の人口が40%(75歳以上が25%)に達すると予想されています(平成19年度・高齢社会白書・人口推計より)。現在65歳以上では約33%・75歳以上の約半数(総計で約1000万人)が骨粗鬆症を罹患していると考えられていますが、高齢社会白書での人口推計と対照すると、2050年には骨粗鬆症患者の総数は5000万人を越える可能性があり、有効な骨粗鬆症治療法の開発は21世紀の日本の医療にとって緊要の課題と言えます。

ビスホスホネート製剤など、これまでの骨粗鬆症治療薬の有効性は十分に示されていますが、現在の所、完全に骨の破壊を止めるまでの効果は得られておりません。また、骨の表面にいる破骨細胞を無理矢理殺してしまったりするので、逆に骨が急にもろくなったりする(顎骨壊死など)などの重篤な副作用を起こすことも知られています。ですので、現在、ビスホスホネート製剤とは異なる作用をもった、より強力でかつ安全・安心な骨破壊抑制薬の開発が切望されていました。

大阪大学免疫学フロンティア研究センターの石井准教授らは最近、特殊な顕微鏡を使って生きたままの骨の内部を観察することに成功し、これを用いて破骨細胞の動きが「スフィンゴシン1リン酸」と呼ばれる特殊な脂質によって制御されていることを明らかにしましたが、今回はこの研究をさらに進めて、「スフィンゴシン1リン酸」の作用を調節することにより、破骨細胞を骨に寄り付けなくして、骨の破壊を抑制する画期的な治療法の開発に成功しました。

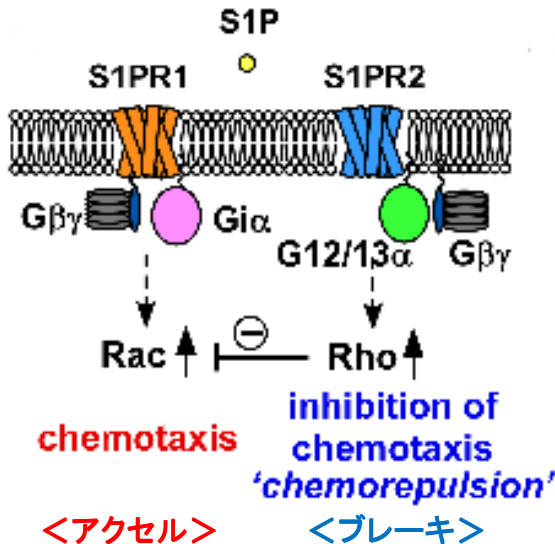
スフィンゴシン1リン酸は血液中に豊富にあることが知られていましたが、今回石井准教授らは破骨細胞がスフィンゴシン1リン酸から司令を受けて、血液から骨へ移動したり、逆に戻って出ていく機構をリアルタイムイメージングにより解明しました。さらに石井准教授らは、この機構を調節することにより破骨細胞が血液から骨に近づくのを防ぐことにより、骨粗鬆症などでの骨の破壊を有意に抑えることに成功しました。

この、スフィンゴシン1リン酸を標的とした薬は、破骨細胞を骨に寄せ付けなくすることによって骨の破壊を抑えるので、これまでの「ビスホスホネート製剤」よりも、より前の段階で効くことになるので、さらに強い有効性が期待できるとともに、一旦骨に接着した破骨細胞を無理矢理引きはがしたり、殺したりしないので、骨が急にもろくなったりする副作用がないと考えられるので、より安全・安心な治療薬となることが期待される。

## <研究の内容>

・破骨細胞が血液から骨へ移動したり、逆に戻って出ていく機構がスフィンゴシン1リン酸によって調節されている。

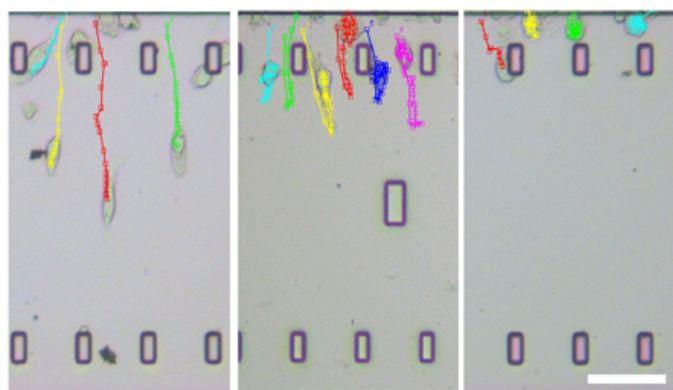
破骨細胞の動きは血中にあるスフィンゴシン1リン酸(S1P)によって極めて巧妙に調節されています。石井准教授らのグループは、破骨細胞にはS1Pの受容体のうち、S1PR1という「アクセル」の受容体だけでなく、S1PR2という「ブレーキ」の受容体の両方が存在していることを発見しました。



(図:破骨細胞に存在する2種類の受容体。S1PがS1PR1に作用すると、破骨細胞は前向きに進んでいくが、S1PR2に作用するとブレーキをかけたり後ろ向きに進めたりする。)

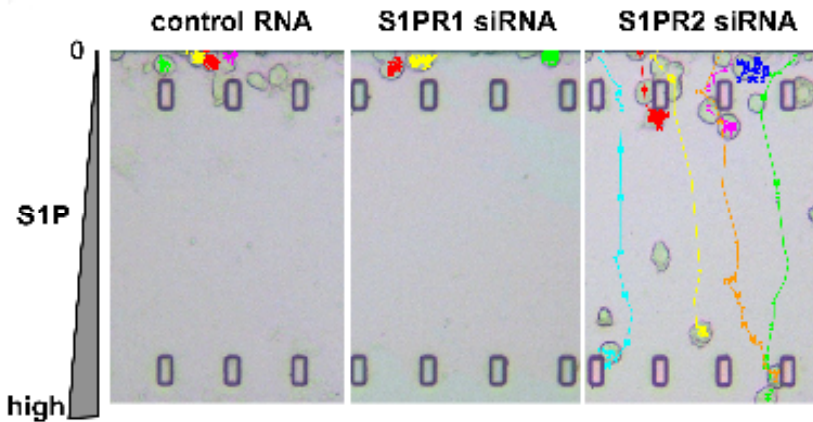
さらに、破骨細胞のS1Pに対する動きを細かく調べてみると、破骨細胞の動きはS1Pの濃度によってかなり複雑に制御されていることが分かりました。

(スフィンゴシン1リン酸の濃度      ちょうどよいとき      中間のとき      高すぎるとき)



破骨細胞は低い濃度のS1Pに対してはよく動くが、濃度を濃くすると逆に動きがとまってしまいます(これは低濃度ではS1PR1にのみ作用するので前に進みますが、高濃度ではS1PR2にも作用するので逆にブレーキがかかってしまうからです。さらに中間の濃度になると面白いことに、途中までは勢いよく進んでいくのですが、あるところ(S1PR2が働く濃度のところ)に行くと急ブレーキがかかり、逆に後ろに進んでいくことが観察されます。

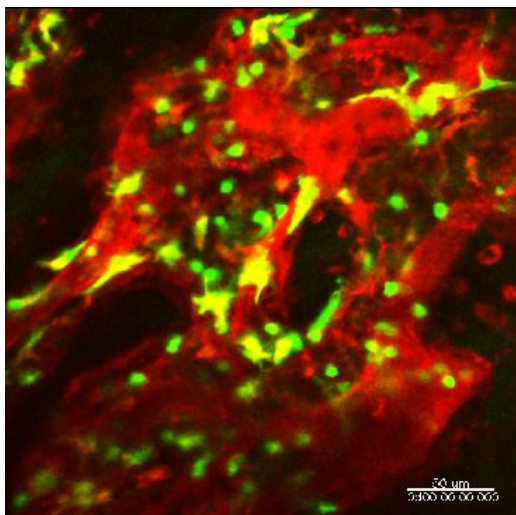
では S1PR2 の働きを抑えてやるとどうなるのでしょうか。破骨細胞を高い濃度の S1P があるところに入ると、やはり先程と同じようにほとんど動きませんが、S1PR2 の働きを抑える処理をしてやると、高濃度の S1P に対しても動いていくことが分かります。



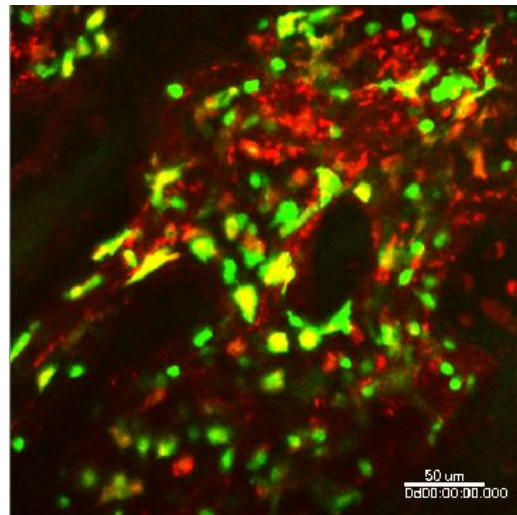
・スフィンゴシン1リン酸(S1P)は血中には高濃度存在しています。  
ところで、血液の中の S1P の濃度を測定してみますと、

・破骨細胞が血液中の S1P に対して進む「ブレーキ」を抑えると、破骨細胞が血中へ出て行く機構を骨の中のライブイメージングで可視化

ところで、血液中には通常の状態では S1P がたくさん存在しますが、この濃度を測定してみますと、ブレーキである S1PR2 が働くほどの「高すぎる」濃度であることが分かりました。ではこの場合、S1PR2 の働きを抑えてやると、どうなるのでしょうか。石井准教授らが世界に先駆けて開発した「生きた骨の中をイメージングするシステム」(Ishii ら、Nature 2009)を駆使して、骨の中での破骨細胞を観察し、これに S1PR2 を抑える薬を投与すると、破骨細胞がどんどん血中へ出て行く様子が観察されました。これは S1PR2 によるブレーキが解除されて、破骨細胞が血中の S1P に対してどんどん出て行く様子を現しています。



(破骨細胞の動き 通常の状態



S1PR2 の働きを抑制した状態)



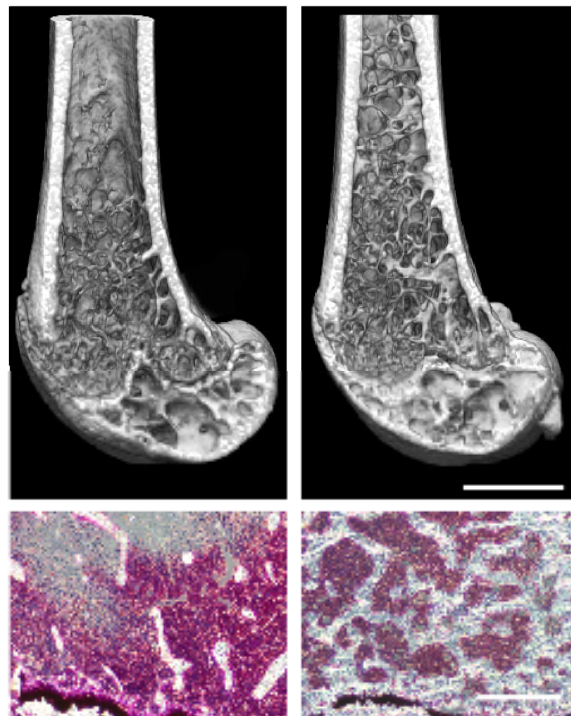
・スフィンゴシン1リン酸の作用を調節することにより破骨細胞が血液から骨に近づくのを防ぐことにより、骨粗鬆症などでの骨の破壊を抑制

S1PR2(ブレーキ)の作用を抑制することにより、破骨細胞が骨の近くから血液中に出て行くことが分かったので、これを利用すると破骨細胞をどんどん血中に帰して、骨に寄りつけなくすることにより、「骨破壊を抑える新しい治療」として使えるのではないかと考えました。これを証明するために、骨粗鬆症モデル動物において、S1PR2 を抑える薬を投与してその治療効果を検討しました。その結果、S1PR2 を抑える薬は、動物モデルではありますが、骨粗鬆症での骨破壊を劇的に改善することが分かりました。

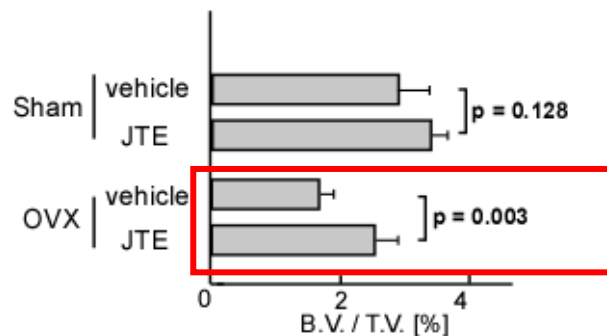
(骨の組織

通常の状態

スフィンゴシン1リン酸の作用を調節して  
破骨細胞が血液から骨に近づくのを防いだとき)



S1PR2 を抑えると、骨の密度が高くなっている。



Sham(対照群)と OVX(骨粗鬆症モデル)に、S1PR2 を抑える薬(JTE)または水だけ(vehicle)を投与した場合の骨密度の変化。S1PR2 を抑えると、骨粗鬆症での骨の破壊がかなり抑えられて、骨密度が約1.5倍くらいに増加する(赤で囲んだ部分)。

## ＜今後の展開＞

本研究により、骨を壊す破骨細胞が、骨の近くと血液の間を行ったり来たりするのに、スフィンゴシン1リン酸(S1P)の働きが重要で、しかも破骨細胞にはS1Pに対するアクセル(S1PR1)とブレーキ(S1PR2)の両方が存在し、このバランスによって骨への出入りがかなり巧妙に調節されていることが分かりました。今回の研究では、特にS1PR2というブレーキを抑制することにより、破骨細胞が血液中に出て行くことを促して、骨に寄りつけなくすることにより骨吸収を抑えるという画期的な治療法を発見しました。これはこれまでの骨粗鬆症治療薬とは全く違った作用をもつ薬で、今後の創薬が強く期待されます。