

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：RANKL低分子阻害剤による疾患制御の展開に向けた検証研究

2. 研究開発代表者：高柳広（東京大学大学院医学系研究科 免疫学）

3. 研究開発の成果

骨組織の恒常性は骨形成と骨吸収とのバランスによって維持され、その破綻は関節リウマチ、閉経後骨粗鬆症、癌骨転移などの骨量減少性疾患等を引き起こす。TNFファミリーに属するサイトカインRANKLは破骨細胞分化の必須因子であり、近年その中和抗体・デノスマブが骨粗鬆症、骨髄腫及び癌骨転移による骨病変の治療に承認され、骨吸収阻害薬として期待が寄せられている。研究代表者は関節リウマチに伴う炎症性骨破壊がRANKLの異常発現症であることを提唱し、これまで免疫系によるRANKL誘導機構の解明に取り組んできた。現在、TNF α やIL-6等の生物学的製剤に並ぶ選択肢として、デノスマブの関節リウマチに対する治験が進行中である。しかし、抗体製剤処方に伴う高額の医療費は大きな問題であり、廉価な低分子医薬品の開発が緊喫である。またRANKLはそもそもT細胞が産生するサイトカインとして同定されており、骨代謝系のみならず免疫系においても重要な免疫制御能を有していることがうかがえる。そのためRANKLは様々な免疫疾患の治療標的としても高い可能性を秘めており、Drug Repurposingの観点からもRANKLを介した疾患制御の有効性を検証することが必要である。

当該年度では、T細胞特異的にRANKL遺伝子を欠損させたコンディショナルノックアウトマウスを作製し、T細胞が産生するRANKLの免疫制御能を解析した。以前研究代表者らは、T細胞の中でもIL-17産生性ヘルパーT細胞サブセット・Th17細胞が特にRANKLを高く発現していることを報告している（Sato, J Exp Med, 2006; Komatsu, Nature Med, 2014）。そこでねTh17細胞がその病態に深く関わることが知られている、マウスの多発性硬化症モデル・実験的自己免疫性脳脊髄炎（experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE）について検討した。興味深いことに、T細胞特異的RANKL欠損させたマウスにEAEを誘導すると、発症率および病態の進行が強力に抑えられることが確認された。リンパ節および脾臓におけるTh17細胞分化は正常に誘導されるものの、中枢神経組織内へのTh17細胞及びマクロファージ等の炎症性細胞の浸潤が抑制されており、中枢神経組織の炎症と髄鞘破壊が強く抑えられていることが分かった。また、in vitroにて分化誘導させた自己反応性Th17細胞を未感作マウスに移入することでEAEを誘導したところ、RANKL欠損T細胞を移入した場合にはTh17細胞の中枢神経組織浸潤が認められず、EAEを誘導させることができなかった。さらにRANKL欠損T細胞を移入したマウスの脊髄ではCCL20の発現が有意に抑えられていた。中枢神経組織を構成する細胞群の中ではアストロサイトが最もCCL20を高く発現しており、T細胞上のRANKLはアストロサイトに直接作用してCCL20の発現を誘導させ、炎症性細胞の浸潤を増強させることがわかった。実際、アストロサイト特異的にRANK受容体を欠損させたマウスではEAEが強く抑制された。さらに、野生型マウスにおいてEAE誘導後2日目より、新規RANKL低分子阻害剤を12日間経口投与することで、発症及び症状を顕著に抑えられることが確認できた。本研究よりRANKLの新たな免疫制御能が明らかとなり、RANKLを標的とした自己免疫疾患制御の可能性を示すことができた。以上の成果をまとめ、Immunity誌にて報告した（Guerrini, Immunity, 2015）。

4. その他

特になし。