

令和5年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		病原性線維芽細胞サブセットの分化メカニズム		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	東京大学大学院 医学系研究科 免疫学	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	教授・高柳広		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属		/	/
	職名・氏名			
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名			
概要 (100～150字程度)		<p>当該年度の研究では、IL-6 アンブにかかわる JAK 阻害剤の骨防御作用の解明を行い、JAK 阻害剤は関節の炎症局所ではおもに破骨細胞形成を抑制することにより、傍関節領域の骨や腰椎では破骨細胞形成を抑制し骨芽細胞形成を促進することで骨保護作用をもたらすことを見出した。また、関節炎における標的細胞やシグナル経路の同定、IL-6 アンブ制御候補遺伝子の機能評価につながる知見を得た。関節リウマチの病態理解や病原性線維芽細胞サブセットの分化メカニズム解明に寄与することが期待される。</p>		
研究目的 (300字程度)		<p>関節リウマチ(RA)では、さまざまな免疫細胞や滑膜線維芽細胞(SF)が活性化することで炎症と骨・軟骨破壊に至る。RAにおけるSFは、炎症性サブセットおよび組織破壊性サブセットからなるが各サブセットの形成を促進する機構は不明であった。我々は最近、ETS1が組織破壊性遺伝子プログラムへの偏極を生み出していることを明らかにした。村上研では炎症増幅機構であるIL-6アンブが線維芽細胞を含む非免疫細胞で誘導され関節炎の発症・増悪に寄与することを証明しIL-6アンブ制御因子を同定してきた。本研究では、IL-6アンブにかかわるJAK阻害剤の骨防御作用の解明、JAK阻害剤の関節炎における標的細胞やシグナル経路の同定、IL-6アンブ制御因子リストから選出した候補遺伝子の機能評価を通して、関節リウマチの病態の理解、炎症性および組織破壊性サブセットの形成に関与する分子機構の解明を目指す。</p>		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		<p>以下の研究計画に基づいて研究を行った。</p> <p>研究内容</p> <p>1. <u>JAK阻害剤の骨におけるメカニズムの解明</u></p> <p>関節リウマチにおける骨破壊には、関節における骨びらん、傍関節性骨粗鬆症、全身性骨粗鬆症がある。JAK阻害薬は関節リウ</p>		

	<p>マチの炎症と骨びらんを改善するが、3種類の骨破壊に対するJAK阻害薬の効果については詳細に検討されていなかった。研究者らは、JAK阻害剤が関節リウマチの病態において破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成にどのように影響するかを検討した。実験的関節炎モデルにおいてJAK阻害剤は、関節の炎症局所ではおもに破骨細胞形成を抑制することにより骨びらんを抑制していた。一方で傍関節領域の骨や腰椎では破骨細胞形成を抑制し骨芽細胞形成を促進することにより、それぞれ傍関節性および全身性の骨粗鬆症を緩和していた。これらの結果は、JAK阻害剤の破骨細胞および骨芽細胞への影響が骨破壊の領域に依存することを示している。In vitroの研究から、破骨細胞性骨吸収に対するJAK阻害剤の効果は、サイトカイン環境、JAK選択性、サイトカインシグナル特異性によって異なることが示唆された。この結果は臨床症状に合わせた抗リウマチ薬の戦略的な使用に寄与するものと考えられた(Komagamine et al, <i>Inflammation and Regeneration</i>, 2023)。</p> <p>2. <u>JAK阻害剤の関節炎における標的細胞、シグナル経路の同定</u> JAK阻害剤を投与したコラーゲン関節炎マウスの滑膜のシングルセル解析によりJAK阻害剤の関節炎における標的細胞、シグナル経路の同定を行う。本年度では滑膜線背芽細胞が標的となるという予備的知見が得られた。</p> <p>3. <u>候補遺伝子の遺伝子導入系における関節炎評価</u> 我々の病原性SFのシングルセルRNAseq解析データと村上研が保持するIL-6アンプ制御因子リストを照合して共通遺伝子を選抜し、当該遺伝子に対するshRNAを発現するレンチウイルスを関節腔に注射し、コラーゲン誘導性関節炎を誘導して評価する。本年度は候補遺伝子リストの精査を行った。</p>
<p>成果</p>	<p>【学会報告】</p> <p>2023年4月6日 RA Expert Meeting in 栃木 演者 骨免疫学と関節リウマチ骨破壊のメカニズム～フィルゴチニブの骨防御機構を含めて～ 栃木県宇都宮市 ホテルマイステイズ 宇都宮</p> <p>2023年4月14日 基礎・臨床からフィルゴチニブの適正使用について考える会 in 埼玉 演者 骨免疫学と関節リウマチ骨破壊のメカニズム～フィルゴチニブの骨防御機構を含めて～ 埼玉県越谷市 越谷サンシティ</p> <p>2023年4月21日 第31回日本医学会総会 演者 抗 体医療が変えた骨関節疾患 東京都千代田区 東京国際フ ォーラム</p> <p>2023年4月25日 第67回日本リウマチ学会総会・学術集</p>

会 演者 骨免疫学の創成 福岡県福岡市 福岡サンパ
 レス
 2023年6月2日 EULAR 2023 演者 ETS1 as crucial
 regulator of tissue remodelling イタリア・ミラノ
 MiCo Convention Center
 2023年7月4日 RA Expert Meeting in Hokkaido 演者 関
 節リウマチ骨破壊のメカニズム～フィルゴチニブの破骨細胞への
 作用を含めて～ 北海道札幌市 京王プラザホテル札幌
 2023年7月13日 第44回日本炎症・再生医学会 演
 者 ストローマ免疫学：自己免疫疾患における線維芽細胞に
 よる組織破壊 大阪府大阪市 シティプラザ大阪
 2023年7月15日 第58回JA共済医学研究会 演
 者 骨免疫学について 千葉県浦安市 グランドニ
 ッコー東京ベイ舞浜
 2023年7月25日 ジセレカ錠 発売2周年記念講演会 in
 千葉県 演者 関節リウマチ 骨破壊のメカニズム～フィルゴ
 チニブの破骨細胞への作用を含めて～ 東京都文京区 エ
 ーザイ本社
 2023年8月23日 免疫サマースクール2023 演者 骨
 免疫学とストローマ免疫学 福岡県福岡市 福岡アイラ
 ンドシティフォーラム
 2023年8月25日 Bone&Immunology 演 者
 RANKLと骨免疫学 京都府京都市 ホテルグラ
 ンヴィア京都
 2023年8月31日 JAK阻害剤を考える会 in 埼玉 演
 者 関節リウマチ 骨破壊のメカニズム～フィルゴチニブの
 破骨細胞への作用を含めて～ 埼玉県川越市 ラ・ボア・ラ
 クテ川越
 2023年4月26日 第67回日本リウマチ学会総会・学術集
 会 演者 Meet the Expert 21「骨免疫学」 福岡県福岡
 市 福岡サンパレス
 2023年5月12日 Cutting Edge Web Seminar 演
 者 RANKL:骨免疫学からストローマ免疫学へ 神奈川県横
 浜市 TKP ガーデンシティ PREMIUM みなとみらい
 2023年5月16日 RA Expert Meeting in 石川 演
 者 関節リウマチ骨破壊のメカニズム～フィルゴチニブの破
 骨細胞への作用を含めて～ 石川県金沢市 エーザイ金沢オフィ
 ス
 2023年5月20日 奈良県整形外科研究会 演者 関
 節リウマチ骨破壊のメカニズム 奈良県橿原市 奈良医大厳

橿会館

2023年5月25日 JAK阻害剤を考える会 in 梅田 演者 骨免疫学と関節リウマチ骨破壊のメカニズム -フィルゴチニブの骨防御機構を含めてー 大阪府大阪市 梅田スカイビルタワーイースト

2023年9月8日 第22回運動器科学研究会 演者 NFATc1 物語 熊本県熊本市 熊本市国際交流会館

2023年9月15日 基礎と臨床から学ぶフィルゴチニブ適正使用を考える会 演者 骨免疫学と関節リウマチ治療の進歩 大阪府大阪市 梅田スカイビルタワーイースト

2023年10月5日 奄美施設第3棟改築記念シンポジウム 演者 骨免疫学と自己免疫疾患 鹿児島県奄美市 奄美市市民交流センター

2023年10月12日 ASBMR 2023 Osteocytes Pre-Meeting 演者 Osteocyte Sema3A in osteoporosis by estrogen deficiency and aging カナダ・バンクーバー Vancouver Convention Centre

2023年10月31日 よく分かる免疫学講座 演者 骨免疫学と関節リウマチ治療の進歩 岡山県岡山市 ホテルグランヴィア岡山

2023年11月1日 第17回信濃町運動器カンファレンス 演者 骨免疫学と骨粗鬆症治療の進歩 東京都港区 明治記念館

2023年11月3日 第1回伊勢志摩難病シンポジウム 演者 COVID-19感染症におけるサイトカインストームの原理 三重県伊勢市 シンフォニア響ホール

2023年11月12日 ACR Convergence 2023 演者 Mechanism of Bone Destruction in Arthritis and Osteoclast-Inducing Fibroblasts アメリカ・サンディエゴ San Diego Convention Center

2023年11月27日 RA インターネットライブセミナー 演者 関節リウマチにおける炎症と骨免疫学~JAK 経路の関与を考察する~ 東京都千代田区 アルカディア市ヶ谷 私学会館

2024年1月11日 松本歯科大学大学院セミナー 演者 骨免疫学とストローマ免疫学 長野県塩尻市 松本歯科大学

2024年1月18日 第52回日本免疫学会学術集会 演者 Tissue-destructive fibroblasts in arthritis and stromal

	<p>immunology 千葉県幕張市 幕張メッセ 2024年1月30日 第8回日本骨免疫学会ウィンタースク ール 演者 Tissue-destructive fibroblasts in arthritis and stromal immunology 長野県下高井郡 朝日屋旅館 2024年2月20日 関節破壊におけるジセラカの有用性を 考える会 演者 関節リウマチ骨破壊のメカニズム〜フ ィルゴチニブの破骨細胞への作用を含めて〜 北海道旭川 市 ルートイン Grand 旭川駅前</p>
	<p>【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF入力のこと ・ Komagamine M, Komatsu N, Ling R, Okamoto K, Tianshu S, Matsuda K, Takeuchi T, Kaneko Y, and Takayanagi H. Effect of JAK inhibitors on the three forms of bone damage in autoimmune arthritis: joint erosion, periarticular osteopenia, and systemic bone loss. Inflammation and Regeneration. 43:44(2023) IF 8.1 ・ Yan M, Tsukasaki M, Muro R, Ando Y, Nakamura K, Komatsu N, Nitta T, Okamura T, Okamoto K, Takayanagi H. Identification of an intronic enhancer regulating RANKL expression in osteocytic cells. Bone Res. 11:43(2023) IF 13 Ando Y, Tsukasaki M, Huynh NC, Zang S, Yan M, Muro R, Nakamura K, Komagamine M, Komatsu N, Okamoto K, Nakano K, Okamura T, Yamaguchi A, Ishihara K, Takayanagi H. The neutrophil-osteogenic cell axis promotes bone destruction in periodontitis. Int J Oral Sci. 2024 Feb 27;16(1):18. IF 25</p>
	<p>【新聞報道】 無し</p>