

〈10〉末梢血単球より破骨細胞への分化・活性化に関与する分子の解明

南木 敏宏

東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科学

関節リウマチ(RA)における骨破壊には破骨細胞が主要な役割を果たしている。破骨細胞は単球／マクロファージ系に由来するが、詳細な起源については未解明である。そこで、本研究は破骨細胞へ分化する単球分画を同定することを目的とした。ヒト末梢血より単離した単球分画(CD16陽性、CD16陰性分画)をM-CSF+RANKLまたはTNF- α で刺激し、分化した破骨細胞数を比較した。CD16陰性分画から破骨細胞が有意に多く形成され、CD16陽性分画からはほとんど破骨細胞は形成されなかった。一方、CD16陽性単球は、CD16陰性単球よりも高いTNF- α 、IL-6産生を示し、RANKL刺激によりその産生が亢進した。破骨細胞分化に関与する分子を半定量PCR法にて解析したところ、NFATc1、インテグリン α_v 、 β_3 はCD16陰性分画に高い発現を認めた。インテグリン β_3 に対するsiRNAにより、破骨細胞形成数は減少した。RA滑膜の免疫組織染色により、多数分布するCD16陰性マクロファージと、少数のCD16陽性マクロファージを認めた。CD16陰性単球は、M-CSF+RANKLまたはTNF- α 刺激により破骨細胞へ分化し、一方、CD16陽性単球は高い炎症性サイトカイン産生能を有していた。 β_3 のノックダウンにより、その破骨細胞分化が阻害された。 β_3 は単球・破骨細胞においては α_v とのみ結合し、 $\alpha_v\beta_3$ ヘテロダイマーとして発現することにより、 $\alpha_v\beta_3$ は破骨細胞分化に必要な分子であると考えられる。また、RA滑膜にはCD16陽性マクロファージとCD16陰性マクロファージが存在し、各々末梢血のCD16陽性およびCD16陰性単球が滑膜に浸潤したと推測される。CD16陰性単球は、RA滑膜で産生されている種々のサイトカイン(M-CSF、RANKL、TNF- α 、IL-6)により破骨細胞へ分化し、RAの骨破壊に寄与し、一方、CD16陽性単球はTNF- α 、IL-6などのサイトカイン産生により、滑膜の慢性炎症とともに破骨細胞分化促進にも関与している可能性がある。CD16陰性単球の活性化および滑膜組織への遊走の阻害、 $\alpha_v\beta_3$ の阻害は、RAの骨破壊抑制に有用であると考えられる。

RANKL: receptor activator of NF- κ B ligand NFATc1: nuclear factor of activated T cells c1