



Title	JAK inhibition ameliorates bone destruction by simultaneously targeting mature osteoclasts and their precursors
Author(s)	鎗, 伸弥
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/93001
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (鎗 伸 弥)

論文題名

JAK inhibition ameliorates bone destruction by simultaneously targeting mature osteoclasts and their precursors
(JAK阻害剤は成熟破骨細胞と破骨前駆細胞の両方を標的にすることで骨破壊を抑制する)

【背景】

破骨細胞は骨を溶かす機能を有した多核巨細胞である。単球・マクロファージ系細胞である破骨前駆細胞は、骨髄腔側の骨表面へ遊走し、互いに融合した後に、成熟破骨細胞へと分化する。分化した成熟破骨細胞は、酸を放出することで骨吸収を行う。しかし、炎症により破骨細胞が異常に活性化すると、関節リウマチなどの骨吸収性疾患を生じる。骨吸収性疾患を治療する上で、薬剤により破骨細胞の機能や分化を制御することが重要となる。近年、新たな関節リウマチ治療薬としてJAK阻害剤が登場した。JAK阻害剤は、関節リウマチ治療薬として使用されている生物学的製剤と同等の治療効果がありながら、経口投与が可能であるため非常に注目されている薬剤である。しかし、JAK阻害剤が生体内炎症環境下に存在する破骨細胞に対してどのような影響を与えているのか不明であった。

本研究では、二光子励起顕微鏡を用いた生体骨イメージング技術を駆使して、JAK阻害剤が生体内の破骨細胞におよぼす影響を評価し、さらにRNA sequence解析を用いることでその分子メカニズムを明らかにした。

【方法】

成熟破骨細胞を蛍光標識したTRAP-tdTomatoマウスと、破骨前駆細胞を含む単球・マクロファージを蛍光標識したCX₃CR1-EGFPマウスを使用した。マウスの頭頂骨骨膜下にlipopolysaccharideを投与することで炎症性骨破壊モデルマウスを作製した。炎症性骨破壊モデルマウスにJAK阻害剤ABT-317およびVehicleを1日2回5日間経口投与した。加えて成熟破骨細胞の骨吸収を可視化するために、酸性環境下でのみ蛍光するpH応答性蛍光プローブをイメージングの3日前から皮下投与した後に、生体骨イメージングを行った。JAK阻害剤が破骨細胞にもたらす影響の分子メカニズムを明らかにするために、RNA sequence解析を行った。

【結果】

生体骨イメージングにより、JAK阻害剤が成熟破骨細胞の機能および破骨前駆細胞の動態に対してどのような影響を及ぼすのか解析を行った。その結果、炎症性骨破壊モデルマウスにおいてJAK阻害剤が成熟破骨細胞の骨吸収活性を抑制し、さらに破骨前駆細胞の骨表面への遊走も阻害していることを明らかにした。破骨前駆細胞の骨表面への遊走を阻害する分子メカニズムを調べるために、CX₃CR1-EGFP⁺細胞を採取してRNA sequence解析を行った。解析の結果、Vehicle投与群に比べて、JAK阻害剤投与群の破骨前駆細胞はケモカイン受容体の1つである*Ccr1*の発現が低下していることが明らかとなった。実際にCCR1が破骨前駆細胞の骨表面への遊走を制御するのか調べるために、炎症性骨破壊モデルマウスにCCR1 antagonistを投与して生体骨イメージングを行った。CCR1 antagonist投与群の破骨前駆細胞では骨表面への遊走が抑制されており、CCR1が破骨前駆細胞の骨表面への遊走に重要な役割を持つことが示唆された。

【結論】

JAK阻害剤は、成熟破骨細胞の機能の阻害と破骨前駆細胞の骨表面への遊走の抑制という2つの作用点を介して、炎症性骨破壊を抑制していることを明らかにした。さらに、JAK阻害剤が破骨前駆細胞の*Ccr1*の発現を抑制することにより、骨表面への遊走を阻害しているという分子メカニズムを解明した。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (鎗 伸 弥)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	石井 優
	副 査	教授	妻木 範行
	副 査	教授	吉森 保

論文審査の結果の要旨

破骨細胞は骨を溶かす機能を持った細胞である。炎症により破骨細胞の異常な活性化が生じると、関節リウマチなどの骨吸収性疾患を生じる。これら疾患を治療する上で薬剤により破骨細胞の分化や機能を制御することが重要である。関節リウマチ薬であるJAK阻害剤は炎症性骨破壊を抑制するが、どのような作用点から破骨細胞の活性化を抑制しているのかは不明であった。そこで本研究では、生体骨イメージングを用いて、関節リウマチ薬であるJAK阻害剤ABT-317の破骨細胞に対する作用点の解明を行った。その結果、JAK阻害剤は成熟破骨細胞の骨吸収機能を抑制し、さらに破骨前駆細胞の骨表面への遊走も阻害することを明らかにした。加えて破骨前駆細胞のRNA sequence解析を行い、JAK阻害剤が破骨前駆細胞の*Ccr1*の発現を低下させることで骨表面への遊走を阻害することを解明した。

本研究成果は、JAK阻害剤の破骨細胞に対する薬理作用の解明に寄与するものであり、学位の授与にふさわしいと認める。なお、チェックツール“iThenticate”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添えます。