

ID No.205	
研究課題名	関節リウマチにおける骨破壊メカニズムの解明
研究代表者	高柳 広 (東京大学・教授、東京医科歯科大学・客員教授)
研究組織	
受入教員	岩倉 洋一郎 (東京大学医科学研究所)
研究分担者	中島 友紀 (東京医科歯科大学) 篠原 正浩 (東京医科歯科大学)
研究報告	
<p>関節リウマチ骨破壊において骨破壊の実行役を担っている破骨細胞は、破骨細胞分化因子RANKLの刺激によって単球／マクロファージ系の前駆細胞より形成される。我々は、骨組織に存在する骨細胞特異的にRANKLを欠損するコンディショナルノックアウトマウスを作成し、そのマウスの骨組織を解析した。このマウスには破骨細胞がほとんど認められず、重篤な大理石骨病を呈することを報告した(Nakashima et al., Nat Med, 2011)。この結果は成体において骨細胞が産生するRANKLが破骨細胞の形成に重要であることを示している。現在、この成果をもとに、骨細胞特異的RANKLノックアウトマウスに関節炎を誘導した際の骨破壊について詳細な解析を実施している。</p> <p>また、当初の計画に示したように関節特異的なコンディショナルノックアウトマウスを作成し、関節炎モデルにおける関節の状態について解析を行っているほか、関節リウマチの病態に関与するB細胞やT細胞、および軟骨細胞や線維芽細胞特異的なRANKLコンディショナルノックアウトマウスも作成、解析中である。</p> <p>以前、関節リウマチ骨破壊に必須なT細胞サブセットとしてTh17細胞を同定し(Sato et al., J Exp Med, 2006)、このTh17細胞の分化に必須な転写因子がIkB<math>\zeta</math>であることをIkB<math>\zeta</math>ノックアウトマウスを用いて明らかにした(Okamoto et al., Nature, 2010)。現在、IkB<math>\zeta</math>のコンディショナルノックアウトマウスを作成し、関節リウマチをはじめとして様々な自己免疫疾患におけるIkB<math>\zeta</math>の重要性について解析を行っている。</p>	