

リウマチの骨破壊のメカニズム

首藤 敏秀 九州大学整形外科
(2001年、第2回博多リウマチセミナー)

I. RAの骨破壊の最前線やパンス中には破骨細胞が観察される

関節リウマチ (RA) における骨破壊は、患者の日常生活に多大な障害をもたらしている。RAの骨破壊においては、いわゆるパンスといわれる炎症性滑膜肉芽組織が重要な役割を果たしていると考えられてきたが、パンス中のいずれの細胞が骨吸収をしているのかは、明らかではなかった。一般に生体内での骨吸収の主役を担うのは、破骨細胞と考えられるが、RAの骨破壊の最前線の場合では、破骨細胞による活発な骨吸収像が組織学的に観察される (図1) 他、RAの骨破壊における破骨細胞の役割の大きさが明らかになってきた¹⁾。

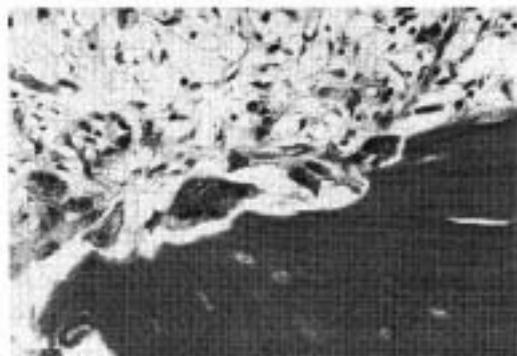


図1 RAの骨破壊の最前線やパンス中に観察される破骨細胞による骨吸収。

II. 破骨細胞の分化には破骨細胞前駆細胞がその分化を助ける細胞と接触することが必要である

破骨細胞は生体内で骨吸収の主役を担う細胞であるが、造血幹細胞を起源とするマクロファージ・単球系細胞より分化した、単核の破骨細胞前駆細胞が融合して形成される²⁾。この際、破骨細胞前駆細胞のみの存在では、破骨細胞は形成されず、破骨細胞前駆細胞と何らかの破骨細胞分化を支持する間葉系細胞との接触が必要とされてきており、それらの細胞膜表面に破骨細胞分化促進因子 (osteoclast differentiation factor: ODF) の存在が示唆されていた³⁾。

III. 破骨細胞分化を助ける細胞は、破骨細胞分化促進因子 ODF を発現している (図2)

1997年に、Amgenのグループと雪印乳業のグループから独立に破骨細胞形成阻害因子として、それぞれ osteoprotegerin (OPG) / osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) がクローニングされた。後に、OPGに結合するタンパク質として OPG Ligand (OPGL) が同定され、これが ODF であることが明らかになった³⁾。ODFは骨芽細胞や骨髄間質細胞などの破骨細胞の分化を助ける細胞に発現され IL-1、TNF α 、IL-6、IL-11、などの炎症性サイトカインの他、活性型ビタミンDやPTH、PGE2などのいわゆる骨吸収促進因子によりその発現が上昇する。ODFは破骨細胞前駆細胞上にある ODF 受容体と結合し、前駆細胞を破骨細胞へ分化させる。一方 OPG/OCIFは ODFの decoy (おとり) 受容体であり、ODFに結合し、ODFの ODF 受容体への結合を阻害することにより、破骨細胞形成を阻害する。ODFノックアウトマウスや OPGトランスジェニックマウスにおいてはいずれも破骨細胞の分化が障害され、骨吸収が起これないために、骨大理石病を呈する。

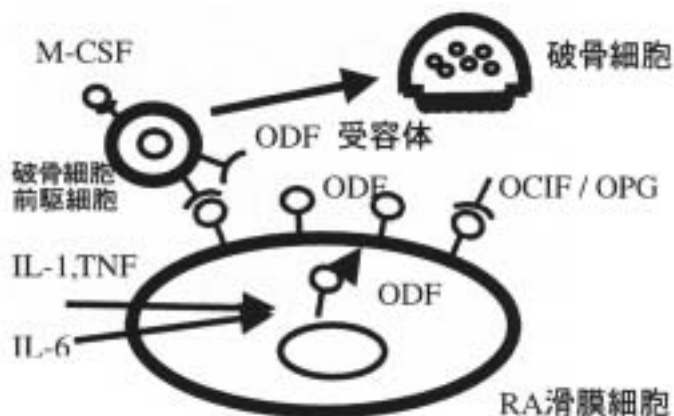


図2 RA滑膜における破骨細胞の分化のメカニズム (仮説)

破骨細胞前駆細胞上の ODF 受容体と破骨細胞分化を助ける細胞 (ここでは滑膜細胞) の表面の ODF が結合することにより破骨細胞分化のシグナルが入る。IL-1、INFなどは ODF の発現を増強する。OPG/OCIFは、ODFに結合し ODF 受容体への結合を阻害する。

Ⅳ．ODFはRAの滑膜細胞にも発現され、TNF- α やIL-1などの炎症性サイトカインによりODFの発現量が増加する

RA滑膜組織より滑膜細胞を分離し、これらを骨片上で培養すると、破骨細胞の特徴である酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (IRAP) 陽性の多核細胞が多数形成され、骨片上には多数の吸収窩が形成される。この結果から、RA滑膜中には、破骨細胞の前駆細胞および前駆細胞から破骨細胞への分化を支持する細胞が存在することが示唆されていた。RA滑膜組織にも、ODFが検出され、TNF- α 、IL-1- α 、IL-6は、RA滑膜細胞にODFの発現を誘導する。またOPG/OCIFは、RA滑膜培養系において、破骨細胞形成を抑制する⁴⁾。

Ⅴ．破骨細胞形成阻害因子OPG/OCIFはODFの働きを阻害し、RAの動物モデルにおいて骨破壊を抑制する

RAの動物モデルとされるアジュバント関節炎ラットにOPG/OCIFを皮下注射した報告では、関節炎抑制効果はないが、骨関節破壊は抑制されたと報告されている⁵⁾。

Ⅵ．強力な骨吸収阻害剤であるビスフォスフォネートは、RAの動物モデルにおける骨破壊を抑制する

ビスフォスフォネートは、強力な骨吸収阻害剤である⁶⁾。いわゆる第3世代のアミノビスフォスフォネートのひとつであるYM175 (incadronate) は、現在本邦で骨粗鬆症に対し認可されている第1世代のetidronateに比し、約100倍から1000倍の骨吸収抑制活性を有する。アジュバント関節炎発症後にYM175を投与すると、関節炎が抑制されたほか、骨関節破壊が強力に抑制された⁷⁾。ビスフォスフォネートをRA患者に投与した欧米の報告としては、尿中骨吸収マーカーに対する影響が検討され、短期間の抑制効果が示されている。また、RA患者の腰椎骨密度を増加させること、単回投与により関節の炎症パラメーターが短期間改善すること、血清中の炎症性サイトカインの濃度を減少させることなども報告されている。

【文 献】

- 1) Gravalles EM et al : Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 43 : 250-258, 2000
- 2) 須田立雄他 骨の科学、医歯薬出版、1988
- 3) Yasuda H, et al : Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin /osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 3597-3602, 1998
- 4) Takayanagi H et al : Involvement of receptor activator of nuclear factor κ B/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43 : 259-269, 2000
- 5) Kong YY, et al : Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand *Nature* 402 : 304-309, 1999
- 6) Fleisch H : Bisphosphonate : Mechanism of action. *Endocrine Rev* 19 (1) : 80-100, 1998
- 7) 首藤敏秀他 血管新生抑制および破骨細胞性骨吸収の抑制による関節炎の骨関節破壊制御、リウマチ 2000、慢性関節リウマチ病因・病態解明と治療の最前線、最新医学別冊、111-121、2000